



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: DÍEZ ÁLVAREZ, LAURA  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*2811G

PROGRAMA DE DOCTORADO: D325-DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE: CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 19/01/17, 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 **GEMA REBOLLEDA FERNÁNDEZ // FRANCISCO JOSÉ MUÑOZ NEGRETE.**

Sobre el siguiente tema: *RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÁNICAS DE LA CórNEA CON PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS DE LA CABEZA DEL NERVIJO ÓPTICO EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE.

Alcalá de Henares, 19 de Enero de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: M. Paz Villalón Pérez

EL SECRETARIO

Dr. Marco Sales Sant

Fdo.: .....

EL VOCAL

Juho González Martín-Also

Fdo.: .....

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: .....

Con fecha 25 de enero de 2017 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"

La Secretaria de la Comisión Delegada

<sup>1</sup> 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:

El presente informe es el resultado de la inspección realizada en el día 14 de mayo de 2014, en el domicilio de la Sra. Dña. María José García, en la calle de San Juan, nº 10, en el barrio de San Juan, de la ciudad de Madrid, en el marco de la actuación de la Inspección de Trabajo y Seguridad Social, en virtud de la denuncia presentada por la Sra. Dña. María José García, en el día 10 de mayo de 2014, en la que se alega que la Sra. Dña. María José García, no ha sido inscrita en el Registro de la Seguridad Social, ni ha cotizado a la Seguridad Social, durante el periodo comprendido entre el día 1 de mayo de 2013 y el día 31 de mayo de 2014.

En consecuencia, se ha procedido a la inscripción de la Sra. Dña. María José García, en el Registro de la Seguridad Social, y a la cotización de la Seguridad Social, durante el periodo comprendido entre el día 1 de mayo de 2013 y el día 31 de mayo de 2014.



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

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 enero, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *DÍEZ ÁLVAREZ, LAURA*, el día 19 de enero de 2017, titulada *RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÁNICAS DE LA CÓRNEA CON PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO*, 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 **resuelve otorgar** a dicha tesis la

**MENCIÓN "CUM LAUDE"**

Alcalá de Henares, 25 de enero de 2017  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: DÍEZ ÁLVAREZ, LAURA

Secretario del Tribunal: MARCO SALES SANZ.

Directores de Tesis: GEMA REBOLLEDA FERNÁNDEZ // FRANCISCO JOSÉ MUÑOZ NEGRETE



Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÁNICAS DE  
LA CÓRNEA CON PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DE LAS  
ESTRUCTURAS PROFUNDAS DE LA CABEZA DEL NERVIO  
ÓPTICO EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**

Tesis Doctoral presentada por

**LAURA DÍEZ ÁLVAREZ**

Madrid. 2016





FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÁNICAS DE  
LA CÓRNEA CON PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DE LAS  
ESTRUCTURAS PROFUNDAS DE LA CABEZA DEL NERVI  
ÓPTICO EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**

Tesis Doctoral presentada por

**LAURA DÍEZ ÁLVAREZ**

**Directores:**

**Dra. Gema Rebolleda Fernández**, Profesora Asociada de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.

**Dr. Francisco José Muñoz-Negrete**, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.

Madrid. 2016





Universidad  
de Alcalá

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

### CERTIFICA

Que el trabajo titulado **“RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÁNICAS DE LA CÓRNEA CON PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS DE LA CABEZA DEL NERVIC ÓPTICO EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO”** ha sido realizado por D<sup>a</sup> Laura Díez Álvarez desde el año 2013 en el Departamento de Cirugía Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 15 de septiembre de 2016









Universidad  
de Alcalá

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

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

como Directores de la presente Tesis Doctoral

#### CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÁNICAS DE LA CÓRNEA CON PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO” ha sido realizada bajo nuestra dirección por D<sup>a</sup> Laura Díez Álvarez desde el año 2013 en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 15 de septiembre de 2016

**Gema Rebolleda Fernández**

**Francisco J. Muñoz Negrete**



# AGRADECIMIENTOS

*A Gema, por su incansable y contagioso espíritu investigador. Por acompañarme, haciéndome mucho más fácil el camino. Por su docencia, su apoyo y su paciencia.*

*A Paco, por su constante implicación en la formación y la investigación. Por ser un ejemplo de trabajo y dedicación. Por la confianza que ha depositado en mí*

*A Carmen y a Pilar, por permitirme aprender de ellas cada día*

*A Constanza, por abrirme el camino y orientarme en él*

*A Noelia y a Victoria, por su incansable predisposición y colaboración*

*A la Fundación Jesús de Gangoiti Barrera por su constante promoción a la investigación.*

*A la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal por su ayuda en los momentos clave*

*A todos los que han contribuido para que esta tesis doctoral salga adelante*



*A mis padres, porque a ellos se lo debo todo. Por transmitirme los valores fundamentales para afrontar mi vida. Por ser un ejemplo de esfuerzo y superación. Por enseñarme que lo que no se consigue es lo que no se intenta y apoyarme incondicionalmente en cada paso que doy*

*A mi hermana, porque no me imagino la vida sin ella. Por su sonrisa contagiosa, su ilusión, su apoyo y su constante confianza en mi*

*A Álvaro, por compartir su vida conmigo. Por su paciencia, su tiempo y sus buenos consejos. Por ser un motor que siempre me empuja hacia adelante*



# ÍNDICE

▪ <b>INDICE</b> .....	<b>1</b>
▪ <b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>9</b>
▪ <b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>15</b>
▪ <b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>19</b>
▪ <b>COMUNICACIONES EN CONGRESOS</b> .....	<b>21</b>
<b>1. INTRODUCCION</b> .....	<b>23</b>
1.1. <b>DEFINICIÓN DE GLAUCOMA</b> .....	25
1.2. <b>EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO</b> .....	25
1.3. <b>FACTORES DE RIESGO DE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO</b> .....	26
1.4. <b>ANATOMÍA DEL NERVIO ÓPTICO</b> .....	30
1.5. <b>FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA</b> .....	38
1.5.1. <b>La LC en la fisiopatología del glaucoma</b> .....	41
1.6. <b>CÓRNEA</b> .....	45
1.6.1. <b>Anatomía corneal</b> .....	45
1.6.2. <b>Biomecánica corneal y métodos de medida</b> .....	47
1.6.2.1 <b>Analizador de Respuesta Ocular</b> .....	48
1.6.2.2 <b>Corvis ST</b> .....	53



1.6.3. Córnea y glaucoma.....	55
<b>1.7. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN GLAUCOMA.....</b>	<b>59</b>
1.7.1. Estudio funcional.....	59
1.7.1.1. Campimetría.....	59
1.7.2. Estudio estructural. Métodos de evaluación de la CNO.....	62
1.7.2.1. Oftalmoscopia.....	62
1.7.2.2. Fotografía.....	63
1.7.2.3. Láser confocal de barrido.....	63
1.7.2.4. Polarimetría láser.....	65
1.7.2.5. Tomografía de coherencia óptica.....	65
<i>1.7.2.5.1 Evolución de la OCT y principales dispositivos</i>	
<i>comercializados.....</i>	<i>67</i>
<i>1.7.2.5.2 Desarrollo de la tecnología “Enhanced Depth Imaging”</i>	
<i>(EDI).....</i>	<i>69</i>
<i>1.7.2.5.3 Tecnología Swept Source OCT (SS-OCT).....</i>	<i>72</i>
<b>1.8. TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA.....</b>	<b>75</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS .....</b>	<b>79</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>83</b>
3.1. ESTUDIO TRANSVERSAL.....	85
3.2. ESTUDIO LONGITUDINAL.....	86
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>87</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	89
4.2. POBLACIÓN MUESTRAL.....	89
4.3. CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS.....	90



5.1.3.6.	Morfología de la cabeza del nervio óptico y de la lámina cribosa.....	127
5.1.3.7.	Relación entre la DM de la perimetría, el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y el de la capa de células ganglionares.....	132
<b>5.2.</b>	<b>RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL.....</b>	<b>133</b>
5.2.1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO.....	133
5.2.1.1.	Descripción general de la muestras.....	133
5.2.1.2.	Distribución de la muestra.....	134
5.2.2.	CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS DE LOS PACIENTES.....	135
5.2.2.1.	Descripción de la PIO y los parámetros corneales preoperatorios.....	135
5.2.2.2.	Descripción morfológica de la cabeza del nervio óptico y de la lámina cribosa preoperatorios.....	135
5.2.3.	MODIFICACIONES POST-OPERATORIAS.....	137
5.2.3.1.	Cambios postoperatorios en la PIO y los parámetros corneales.....	137
5.2.3.2.	Cambios post-operatorios en la morfología de la CNO y la LC.....	140
5.2.4.	CORRELACIÓN DE LOS PARÁMETROS CORNEALES (HC Y FRC) CON LOS CAMBIOS POSTOPERATORIOS DE LA PIO.....	143
5.2.4.1.	Correlación de los parámetros corneales preoperatorios (HC y FRC) con los cambios postoperatorios de la PIO.....	143
5.2.4.2.	Correlación de los cambios postoperatorios de los parámetros corneales (HC y FRC) con los cambios de la PIO.....	146
5.2.5.	CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS DE LA CNO Y LA LC CON LOS CAMBIOS POSTOPERATORIOS EN DICHAS ESTRUCTURAS.....	148
5.2.6.	CORRELACIÓN DE LA PIO, LA HC Y EL FRC CON LOS	

CAMBIOS POSTOPERATORIOS EN LA CNO Y LA LC.....	149
5.2.6.1. Correlación de la PIO, la HC y el FRC preoperatorios con los cambios post-quirúrgicos de la CNO y la LC.....	149
5.2.6.2. Correlación de la PIO, la HC y el FRC postoperatorios con los cambios post-quirúrgicos de la CNO y la LC.....	151
5.2.6.3. Correlación de los cambios postoperatorios en la PIO, con los cambios post-quirúrgicos en la CNO y la LC en función de la HC y el FRC preoperatorios.....	152
5.2.7. CORRELACIÓN DE LA EDAD, EL ESPESOR CORNEAL CENTRAL, LA LONGITUD AXIAL Y LA DM EN LA PERIMETRÍA CON LOS CAMBIOS POST-QUIRÚRGICOS.....	156
5.2.7.1. Correlación de la edad, el espesor corneal central, la longitud axial y la DM en la perimetría con los cambios post-quirúrgicos en la PIO, la HC y el FRC.....	156
5.2.7.2. Correlación de la edad, el espesor corneal central, la longitud axial y la DM en la perimetría con los cambios post-quirúrgicos en la CNO y la LC.....	156
5.2.8. ESTUDIO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE.....	157
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>163</b>
<b>6.1. BIOMECÁNICA CORNEAL.....</b>	<b>166</b>
6.1.1. SANOS VS GLAUCOMATOSOS.....	166
6.1.2. PROPIEDADES CORNEALES SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES.....	167
6.1.3. RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS CORNEALES ENTRE SÍ.....	168
<b>6.2. BIOMECÁNICA CORNEAL Y PRESION INTRAOCULAR.....</b>	<b>170</b>
6.2.1. RELACIÓN DEL ESPESOR CORNEAL CENTRAL CON PIO....	170
6.2.2. RELACIONES DE LA HC Y EL FRC CON LA PIO DE FORMA TRANSVERSAL.....	171
6.2.3. PARÁMETROS QUE INFLUYEN EN LA DETERMINACIÓN DE LA HC Y DEL FRC.....	174
6.2.4. CAMBIOS EN LA BIOMECÁNICA CORNEAL Y LA	

PIO TRAS CIRUGÍA.....	175
6.2.4.1. Descripción de los cambios en la biomecánica corneal y la PIO tras cirugía.....	175
6.2.4.2. Relaciones de la HC y el FRC con los cambios en la PIO tras cirugía.....	182
<b>6.3. ANÁLISIS DE LA PIO CON TONÓMETRO DE       GOLDMANN VS ORA.....</b>	<b>184</b>
<b>6.4. RELACIONES ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CORNEALES Y LA       PIO Y EL DAÑO GLAUCOMATOSO (DM, CFNR, GCIPL) .....</b>	<b>185</b>
<b>6.5. CARACTERÍSTICAS DE LA CNO Y LA LC .....</b>	<b>189</b>
6.5.1. CARACTERÍSTICA DE LA PAPILA ÓPTICA.....	189
6.5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA LÁMINA CRIBOSA Y EL TEJIDO PRELAMINAR.....	191
6.5.3. RELACIÓN DE LA EDAD CON LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA CNO Y LA LC .....	195
6.5.4. RELACIÓN DE LA PIO CON LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA CNO Y LC.....	198
6.5.5. ASOCIACIÓN DE LA CNO Y LA LC CON EL GRADO DE DAÑO GLAUCOMATOSO.....	199
<b>6.6. CAMBIOS DE LA CNO Y LA LC TRAS CIRUGÍA.....</b>	<b>203</b>
6.6.1. PAPEL DE LA PIO EN LOS CAMBIOS POSTOPERATORIOS DE LA CNO Y LA LC.....	207
6.6.2. OTROS FACTORES IMPLICADOS EN LOS CAMBIOS POSTOPERATORIOS EN LA CNO Y LC.....	213
<b>6.7. LONGITUD AXIAL Y CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y       BIOMECÁNICAS DE LA CórNEA Y LA CNO .....</b>	<b>217</b>
<b>6.8. RELACIONES DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÁNICAS       CORNEALES CON LA CNO Y LC.....</b>	<b>219</b>
<b>6.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>229</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>233</b>

**8. RESUMEN EN INGLÉS..... 237**

**9. BIBLIOGRAFIA..... 277**

**ANEXO I: CERTIFICADOS DE APROBACIÓN POR PARTE DEL COMITÉ  
ÉTICO.**



## LISTA DE TABLAS

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio transversal.

**Tabla 2.** Distribución de normalidad de los parámetros incluidos en el estudio transversal.

**Tabla 3.** Media, desviación estándar y rango de la PIO y los parámetros corneales.

**Tabla 4.** Media, desviación estándar y rango de los parámetros morfológicos de la papila del nervio óptico medidos mediante OCT-Cirrus.

**Tabla 5.** Media, desviación estándar y rango de los parámetros morfológicos de la cabeza del nervio óptico y de la lámina cribosa medidos a partir de las imágenes obtenidas con OCT-Spectralis mediante tecnología EDI, tomando como línea de referencia una línea virtual trazada entre los extremos papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina.

**Tabla 6.** Tabla resumen de las correlaciones estadísticamente significativas de la edad con otras variables de estudio.

**Tabla 7.** Tabla resumen de las correlaciones estadísticamente significativas de la longitud axial con otras variables de estudio.

**Tabla 8.** Tabla resumen de las correlaciones de la PIO (PIO Goldmann, PIOcc, PIOg) con los parámetros corneales (HC, FRC y ECC).

**Tabla 9.** Tabla resumen de las correlaciones de la PIO (PIO Goldmann, PIOcc, PIOg) y los parámetros corneales (HC, FRC y ECC) con los parámetros morfológicos de la papila el nervio óptico medidos con OCT-Cirrus (área papilar, área de disco óptico, volumen de la excavación papilar y relación excavación/papila tanto promedio como vertical).

**Tabla 10.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la papila el nervio óptico medidos con OCT-Cirrus (área papilar, área de disco óptico, volumen de la excavación papilar y relación excavación/papila tanto promedio como vertical) entre sí.

**Tabla 11.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la papila medidos con OCT-Cirrus (área papilar, área de disco óptico, volumen de la excavación papilar y relación excavación/papila tanto promedio como vertical) con las características de la lámina cribosa.

**Tabla 12.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la papila medidos con OCT-Cirrus (área papilar, área de disco óptico, volumen de la excavación



papilar y relación excavación/papila tanto promedio como vertical) con la desviación media de la perimetría y con el espesor de la CFNR y de la GCIPL.

**Tabla 13.** Tabla resumen de las correlaciones de la PIO (PIO Goldmann, PIOcc, PIOg) y los parámetros corneales (HC, FRC y ECC) con los parámetros morfológicos de la CNO y de la LC medidos con OCT-Spectralis mediante tecnología EDI (excavación papilar, espesor del tejido prelaminar y de la LC, posición de la LC apertura de la membrana de Bruch) entre sí.

**Tabla 14.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la CNO y de la LC medidos con OCT-Spectralis mediante tecnología EDI (excavación papilar, espesor del tejido prelaminar y de la LC, posición de la LC apertura de la membrana de Bruch) entre sí.

**Tabla 15.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la CNO y de la LC medidos con OCT-Spectralis mediante tecnología EDI (excavación papilar, espesor del tejido prelaminar y de la LC, posición de la LC apertura de la membrana de Bruch) con la edad, la LA, la DM en la perimetría, la CFNR y la GCIPL.

**Tabla 16.** Tabla resumen de las correlaciones estadísticamente significativas del espesor de la CFNR medidas por OCT-Spectralis y OCT-Cirrus, así como el espesor de la GCIPL promedio y mínimo.

**Tabla 17.** Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio prospectivo.

**Tabla 18.** Distribución de normalidad de los parámetros incluidos en el estudio prospectivo.

**Tabla 19.** Características preoperatorias de la PIO y los parámetros corneales medidos mediante el analizador de respuesta ocular (ORA).

**Tabla 20.** Características preoperatorias de la morfología de la cabeza del nervio óptico y la lámina cribosa medida mediante OCT-Spectralis con tecnología EDI, tomando como línea de referencia una línea virtual trazada entre los extremos papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina.

**Tabla 21.** Estudio de la heterogenicidad de las muestras entre el subgrupo de pacientes a los que se les realizó EPNP aislada y el subgrupo al que se le realizó faco-EPNP.

**Tabla 22.** Media y desviación estándar de la PIOcc, PIOg, HC y FRC medidos mediante el analizador de respuesta ocular (ORA), antes de la cirugía y 3 meses después de la cirugía de glaucoma según hayan sido tratados mediante EPNP aislada o faco-EPNP. Cambio del valor absoluto de las mediciones, porcentaje de cambio y significación estadística (P).

**Tabla 23.** Comparación de los cambios en la PIO, la HC y el FRC entre el subgrupo de pacientes intervenidos de EPNP aislada y el subgrupo de pacientes intervenidos de faco-EPNP.

**Tabla 24.** Media y desviación estándar de la profundidad de la excavación papilar, el espesor del tejido prelaminar y la LC, la posición de la LC y la apertura de la membrana de Bruch medidos a partir de las imágenes obtenidas mediante OCT-Spectralis con tecnología EDI antes y 3 meses después de la cirugía de glaucoma según hayan sido tratados mediante EPNP aislada o faco-EPNP. Cambio del valor absoluto de las mediciones, porcentaje de cambio y significación estadística (P).

**Tabla 25.** Comparación de los cambios en la morfología de la CNO y LC entre el subgrupo de pacientes intervenidos de EPNP aislada y el subgrupo de pacientes intervenidos de faco-EPNP.

**Tabla 26.** Análisis de la correlación entre la HC, el FRC y el ECC preoperatorios con los cambios objetivados en valor absoluto y en porcentaje de cambio de la PIOcc y la PIOg a los 3 meses de la cirugía.

**Tabla 27.** Análisis de la reducción de la PIOg tras la cirugía según los valores de HC y FRC basales preoperatorios divididos en cuartiles; cambio del valor absoluto de la PIOg, porcentaje de cambio y significación estadística (P).

**Tabla 28.** Análisis de la correlación entre el aumento de la HC y la disminución del FRC con la disminución de PIOcc y PIOg a los 3 meses de la cirugía.

**Tabla 29.** Análisis de la correlación entre el aumento porcentual de la HC y la disminución porcentual del FRC con la disminución porcentual de PIOcc y PIOg a los 3 meses de la cirugía.

**Tabla 30.** Análisis de la correlación entre la morfología de la CNO y la LC en el preoperatorio y los cambios objetivados a los 3 meses de la cirugía.

**Tabla 31.** Análisis de la correlación entre los valores basales preoperatorios de PIOcc, PIOg, HC, FRC y ECC con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía.

**Tabla 32.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOcc, PIOg, HC y FRC con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía.

**Tabla 33.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores de HC comprendidos en el menor cuartil.

**Tabla 34.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores de HC comprendidos en el mayor cuartil.

**Tabla 35.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores del FRC comprendidos en el menor cuartil.

**Tabla 36.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores del FRC comprendidos en los dos cuartiles centrales.

**Tabla 37.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores del FRC comprendidos en el mayor cuartil.

**Tabla 38.** Análisis de la correlación entre los valores basales de edad, LA y DM en la perimetría con los cambios post-operatorios de la PIO, la HC y el FRC a los 3 meses de la cirugía.

**Tabla 39.** Análisis de la correlación entre los valores basales de edad, LA y DM en la perimetría con los cambios post-operatorios en la CNO y la LC.

**Tabla 40.** Revisión de los cambios en las propiedades biomecánicas de la córnea tras disminución de PIO tras cirugía de glaucoma.

**Tabla 41.** Revisión de las publicaciones que han valorado los cambios en la presión intraocular y en las características biomecánicas de la córnea tras cirugía de catarata, así como su posterior recuperación.

**Tabla 42.** Tabla comparativa del espesor de la LC en sujetos con GPAA descrita por diversos autores.

**Tabla 43.** Tabla comparativa de los cambios en el tejido prelaminar y la lámina cribosa tras disminución de la PIO medidos mediante SD-OCT en pacientes con glaucoma según los diferentes estudios publicados.



## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Representación tridimensional de la cabeza del nervio óptico mostrando la glioarquitectura de los astrocitos alrededor de las fibras del nervio óptico.

**Figura 2.** Región laminar de la cabeza del nervio óptico.

**Figura 3.** Ilustración esquemática de la anatomía normal y de los cambios neurodegenerativos asociados a la neuropatía óptica glaucomatosa.

**Figura 4.** Diagrama de señal obtenido mediante el analizador de respuesta ocular (ORA).

**Figura 5.** Parámetros corneales obtenidos mediante Corvis ST.

**Figura 6.** Representación de la cabeza del nervio óptico (CNO) y la LC en imágenes mediante diferentes dispositivos.

**Figura 7.** Esquema que representa el método de medición de las imágenes tomadas por OCT con tecnología EDI (Enhanced depth imaging).

**Figura 8.** Pacientes excluidos por mala visualización de la LC y del tejido prelaminar.

**Figura 9.** Diagrama de dispersión que muestra las diferencias en los valores de presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc) y la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) medidos con el Analizador de Respuesta Ocular (ORA). Método de Bland-Altman.

**Figura 10.** Diagrama de dispersión que muestra las diferencias en los valores de presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc) medidos con el analizador de respuesta ocular (ORA) y la presión intraocular medida mediante el tonómetro de Goldmann (PIO Goldmann). Método de Bland-Altman.

**Figura 11.** Diagrama de dispersión que muestra las diferencias en los valores de presión intraocular medidos mediante el tonómetro de Goldmann (PIO Goldmann) y la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) medida con el Analizador de Respuesta Ocular (ORA). Método de Bland-Altman.

**Figura 12.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre las diferencias de medición de la presión intraocular medida con el tonómetro de Goldmann (PIO Goldmann) y la presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc) con la histéresis corneal.

**Figura 13.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre las diferencias de medición de la presión intraocular Goldmann (PIO Goldmann) y la presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc) con el factor de resistencia corneal.

**Figura 14.** Representación de las pruebas estructurales y funcionales realizadas en un paciente con glaucoma leve.

**Figura 15.** Representación de las pruebas estructurales y funcionales realizadas en un paciente con glaucoma avanzado.

**Figura. 16.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los valores preoperatorios de histéresis corneal (HC) y los cambios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) a los 3 meses de la cirugía de glaucoma. **B.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los valores preoperatorios del factor de resistencia corneal (FRC) y los cambios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.

**Figura. 17.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los cambios postoperatorios de la histéresis corneal (HC) y los cambios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) a los 3 meses de la cirugía de glaucoma. **B.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los cambios postoperatorios del factor de resistencia corneal (FRC) y los cambios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.

**Figura 18.** Representación de los cambios que se producen en la CNO asociados a la disminución de la PIO a los 3 meses de la cirugía, en la que se observa una disminución de la excavación papilar (367,7  $\mu\text{m}$  antes de la cirugía, 338  $\mu\text{m}$  a los 3 meses de la cirugía) a expensas de un aumento del tejido prelaminar (225  $\mu\text{m}$  antes de la cirugía y 248  $\mu\text{m}$  a los 3 meses de la cirugía).

**Figura 19.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) preoperatoria y los cambios postoperatorios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.

**Figura 20.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre el factor de resistencia corneal (FRC) preoperatorio y los cambios postoperatorios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.

**Figura 21.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los cambios postoperatorios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) y los cambios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.

**Figura 22.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los cambios postoperatorios en la histéresis corneal (HC) y los cambios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.

**Figura 23.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los cambios postoperatorios en el factor de resistencia corneal (FRC) y los cambios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.





## ABREVIATURAS

<b>AVMC:</b>	Agudeza visual mejor corregida
<b>ANR:</b>	Anillo neuroretiniano
<b>AV:</b>	Agudeza visual
<b>CFNR:</b>	Capa de fibras nerviosas retinianas
<b>CGR:</b>	Células ganglionares de la retina
<b>CNO:</b>	Cabeza del nervio óptico
<b>CV:</b>	Campo visual
<b>dB:</b>	Decibelios
<b>DM:</b>	Desviación media
<b>DS:</b>	Desviación estándar
<b>ECC:</b>	Espesor corneal central
<b>E/P:</b>	Cociente excavación/Papila
<b>EPNP:</b>	Esclerectomía profunda no perforante
<b>Faco-EPNP:</b>	Esclerectomía profunda no perforante asociada a cirugía de catarata
<b>HC:</b>	Histéresis corneal
<b>FRC:</b>	Factor de resistencia corneal
<b>GAG:</b>	Glucosaminoglucanos
<b>GCIPL:</b>	Capa de células ganglionares más plexiforme interna
<b>GNT:</b>	Glaucoma normotensivo
<b>GPAA:</b>	Glaucoma primario de ángulo abierto
<b>LC:</b>	Lámina cribosa
<b>LCR:</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>mmHg:</b>	Milímetros de mercurio
<b>MTD:</b>	Membrana trabeculo-descemética
<b>OCT:</b>	Tomografía de Coherencia Óptica
<b>ORA:</b>	Analizador de Respuesta Ocular

<b>PG:</b>	Proteoglicanos
<b>PIO:</b>	Presión intraocular
<b>PIOcc:</b>	Presión intraocular compensada respecto a la córnea
<b>PIOg:</b>	Presión intraocular correlacionada con Goldmann
<b>TPL:</b>	Tejido prelaminar
<b>µm:</b>	Micra métrica

## **COMUNICACIONES EN CONGRESOS**

1. Rebolleda G, Díez Álvarez L, Casas-Llera P, Cabarga C, V. De Juan, F.J. Muñoz Negrete. **Factors determining the prelaminar tissue thickness in glaucoma.** Annual Meeting of the European Association for Vision and Eye. Niza, Francia. Octubre 2016.
2. Díez-Álvarez L, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Oblanca-Llamazares N, De Juan V, Casas-Llera P. **Changes in corneal and optic nerve head biomechanical properties following deep sclerectomy.** 12th European Glaucoma Society Congress (EGS). Praga. República Checa. Junio 2016.
3. Díez-Álvarez L, Rebolleda G, Oblanca N, de Juan V, Cabarga C, Muñoz-Negrete FJ. **Estudio de la cabeza del nervio óptico y la lámina cribosa en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.** XI Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Toledo. Marzo 2016.



# **1. INTRODUCCIÓN**

---



### **1.1. Definición de glaucoma**

El glaucoma ha sido definido como una neuropatía óptica de origen multifactorial, en la que existe una pérdida adquirida y progresiva de las células ganglionares de la retina, que produce un daño característico de la cabeza del nervio óptico, por la desaparición de las fibras nerviosas de la retina originando la consiguiente pérdida del campo visual. La presión intraocular (PIO) sigue siendo el factor de riesgo mejor conocido, más relevante y el único modificable con tratamiento<sup>1-4</sup>.

### **1.2. Epidemiología del glaucoma primario de ángulo abierto**

El glaucoma es la segunda causa global de ceguera en el mundo por detrás de la catarata, pero es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial.

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el más común en la población, englobando el 74% de los casos de glaucoma en el mundo<sup>5</sup>. Se estima que la incidencia de GPAA es de 2,4 millones de personas/año siendo esta entidad responsable del 15% de los casos de ceguera en todo el mundo. De forma global, se estima que 57,5 millones de personas padecían GPAA en el año 2015, y que dicho número aumentará a 65,5 millones de personas en el año 2020<sup>6</sup>.

La prevalencia de glaucoma es mayor en individuos de raza negra en edades tempranas de la vida<sup>7,8</sup>, sugiriendo una exposición más larga a la enfermedad, lo que se traduce en glaucomas más severos comparados con los padecidos por individuos de raza blanca en edades más avanzadas<sup>9</sup>.

Así mismo, se observa un aumento de la prevalencia del GPAA con la edad, siendo entre 3 y 8 veces mayor en las personas de más de 70 años. El aumento de la prevalencia de



GPAA según la edad es mayor en individuos de raza blanca y en la población hispánica, seguido de los asiáticos y encontrándose la menor tasa en la población negra<sup>10</sup>.

En cuanto al sexo, los hombres tienen un riesgo 1,3 veces mayor de presentar GPAA a lo largo de la vida que las mujeres<sup>6</sup>.

En la población española, según un estudio realizado en la población de Segovia<sup>11</sup> la prevalencia estimada de GPAA fue del 2,1% (1,9-2,3%), con mayor tendencia en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%).

### **1.3. Factores de riesgo de glaucoma primario ángulo abierto**

La PIO es el principal factor de riesgo asociado tanto con la prevalencia<sup>12-15</sup>, como con la incidencia<sup>16-18</sup> de glaucoma. A mayor valor de PIO, mayor es el riesgo del paciente de desarrollar daño glaucomatoso del nervio óptico y mayor la prevalencia de glaucoma<sup>2,19</sup>.

Con respecto al nivel de PIO que condiciona por sí mismo un riesgo elevado de daño glaucomatoso, no existe consenso en la literatura publicada, fijando valores superiores a los 30mmHg o incluso a los 35 mmHg. Tuulonen et al<sup>20</sup> establecen que una PIO de 22–29 mmHg incrementa el riesgo de glaucoma entre 10 y 13 veces, y una PIO mayor de 30–35 mmHg lo incrementa en 40 veces. El riesgo de desarrollar glaucoma aumenta un 11-12% en población caucásica<sup>16</sup>, un 10% en población de origen africano<sup>18</sup> y un 18% en latinos<sup>17</sup> por cada 1 mmHg de aumento de PIO. Hasta la fecha, la PIO es el único factor de riesgo modificable en glaucoma. Es importante resaltar que los pacientes con hipertensión ocular (HTO) sin tratamiento desarrollan glaucoma con el doble de frecuencia que los tratados (9,5% vs. 4,4%) en estudios a 5 años, pero que un gran número de hipertensos oculares (hasta el 90%) no desarrolla glaucoma en ese periodo de tiempo<sup>2</sup>.

A pesar de que la PIO es el principal factor de riesgo de glaucoma, ha sido ampliamente constatado que influye de forma diferente y heterogénea según las diferentes características oculares e interindividuales que presenten los sujetos<sup>2,21</sup>. Existen casos de glaucoma con cifras de PIO dentro de límites normales, así como no son infrecuentes los casos de pacientes en los que la pérdida progresiva de campo visual continúa a pesar de haber conseguido un buen control tensional, lo que sugiere que existen mecanismos PIO-independientes que contribuyen al desarrollo y progresión del daño glaucomatoso. Otros factores de riesgo, además de la PIO elevada, asociados con un aumento de la prevalencia de glaucoma son<sup>22</sup>:

- *Edad*: numerosos estudios han demostrado de forma consistente que la prevalencia del GPAA aumenta con la edad<sup>12,14,15,20,23</sup> duplicándose el riesgo por cada 10 años de vida<sup>20</sup>. El aumento de riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto se ha cifrado en un 6% y un 4% por año de edad. Diversos factores pueden justificar esta mayor prevalencia con la edad. La proporción de axones de células ganglionares disminuye a partir de los 50 años, siendo la pérdida aproximada de unos 5.000 axones por año, por lo que los sujetos de mayor edad son más susceptibles al daño glaucomatoso<sup>24</sup>. Por otro lado, la PIO aumenta con la edad, y la proporción de hipertensos oculares que acaba desarrollando GPAA aumenta igualmente con la edad<sup>2</sup>.
- *Raza/Etnia*: la prevalencia de glaucoma es mayor en población afroamericana y afrocaribeña que en caucásicos<sup>10,13</sup>. La incidencia y prevalencia del glaucoma es también mayor en latinos que en caucásicos, pero menor que en afrocaribeños<sup>14,25</sup>.
- *Historia familiar de glaucoma*: El papel de la carga genética es fundamental en el desarrollo y progresión del glaucoma. Sin un patrón de herencia mendeliana o fija, cada vez se encuentran nuevos datos que avalan la importancia de la genética en la patogenia de esta enfermedad, confirmando la historia familiar como factor de

riesgo<sup>26-28</sup>. El riesgo de glaucoma de ángulo abierto es entre 4 y 9,2 veces mayor en individuos que poseen un familiar de primer grado afecto<sup>29</sup>. Se ha descrito la presencia de antecedentes familiares hasta en un 50% de los pacientes con GPAA y un 43% de los pacientes con HTO<sup>30</sup>. Actualmente se considera que el glaucoma presenta una herencia poligénica con penetrancia variable en función de factores ambientales exógenos que potencian o frenan su desarrollo, habiéndose identificado hasta el momento un gran número de genes relacionados con el glaucoma<sup>28</sup>. El primer gen identificado que se asoció con GPAA fue el GLC1A, ubicado en el cromosoma 1, que codifica la proteína miocilina, cuya mutación está presente en el 3-5% de los casos con GPAA<sup>31</sup>.

- *Miopía*: La miopía de grado alto y moderado se ha asociado con aumento de la prevalencia de GPAA<sup>32,33</sup>. Así mismo, se ha observado que los sujetos con miopías mayores de -4,00 dioptrías tenían un riesgo 2,3 veces mayor de desarrollar glaucoma<sup>16</sup>. Esta asociación entre miopía y glaucoma se ha relacionado fundamentalmente con la mayor longitud axial de los ojos miopes. Una mayor longitud axial se asocia a un aumento proporcional de la distensión de la esclera y, por tanto, de la LC, lo que podría explicar el daño axonal<sup>34</sup>. La población latina de California mostró un aumento del riesgo del 48% por cada mm que aumentaba su longitud axial<sup>17</sup>.
- *Espesor corneal central (ECC)*: El espesor corneal central se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión de la neuropatía glaucomatosa<sup>2,21,35-39</sup>. El riesgo de desarrollar glaucoma aumenta al por cada 40  $\mu\text{m}$  que disminuye el grosor cornea<sup>40</sup>.

- *Histéresis corneal (HC)*: La HC refleja las propiedades viscoelásticas de la córnea. Es un indicador de la capacidad de amortiguación de la córnea, que es la capacidad del tejido de absorber y disipar energía.
- *Presión de perfusión ocular*: La baja presión de perfusión ocular se ha relacionado también con el aumento en la prevalencia de glaucoma<sup>14,41,42</sup> y esta asociación podría depender en gran medida de si los sujetos están o no en tratamiento por hipertensión sistémica<sup>41-43</sup>.
- *Comorbilidad sistémica*: Los pacientes con glaucoma presentan con mayor frecuencia diferentes tipos de enfermedades cardiovasculares como pueden ser diabetes, vasoespasmo, síndrome de apnea obstructiva del sueño, migraña, hipertensión arterial o hipotensión sistémica nocturna<sup>44-46</sup>. El significado de la diabetes como factor de riesgo es controvertido. Hay estudios<sup>47,48</sup> que encuentran una fuerte asociación entre las dos enfermedades, mientras que otros<sup>49,50</sup> no hallan evidencias que sustenten la relación entre las dos enfermedades. Incluso existe un estudio<sup>2</sup> en el que la diabetes se presenta como un posible factor protector frente al desarrollo de glaucoma. La diversidad de resultados se debe probablemente a los diferentes criterios de inclusión de los pacientes. Otro factor que puede modificar los resultados es la probable existencia de un sesgo de selección, ya que los pacientes diabéticos realizan cribajes oftalmológicos más frecuentemente, o un sesgo de confusión, ya que tampoco está claro si la relación entre diabetes y GPAA es secundaria a un aumento de la PIO en los pacientes diabéticos, o independiente de la misma.

#### **1.4. Anatomía del nervio óptico**

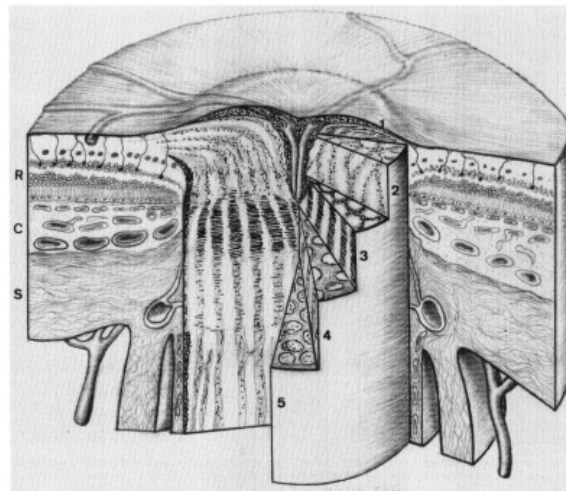
El nervio óptico (NO) es la parte del sistema nervioso central responsable de transferir la información visual procesada en la retina al cerebro. El NO se forma por la unión de los axones de las células ganglionares de la retina (CGR) que se distribuyen formando un patrón ordenado desde sus somas hasta el cuerpo geniculado lateral (CGL), donde la mayor parte de las fibras realizan la sinapsis. Cada nervio óptico está formado por 770.000-1.700.000 axones, existiendo un amplio margen de variabilidad interindividual<sup>24,51</sup>. Cada uno de estos axones procede de una única célula ganglionar. Los axones que componen el nervio óptico carecen de mielina en la retina, lo que le permite mantener su transparencia. Éstos se mielinizan nada más salir del globo ocular para aumentar la velocidad de transmisión del potencial de acción hasta la sinapsis en el núcleo geniculado lateral.

Anatómicamente, el NO en su trayecto hacia el CGL se puede dividir en 4 porciones:

- El segmento intraocular (papila o disco óptico), con unas dimensiones aproximadas de 1 mm de profundidad y 1,5 mm de diámetro.
- El segmento intraorbitario, de unos 25-30 mm de longitud, se extiende desde el globo ocular hasta el agujero óptico. Presenta un diámetro de 3-4 mm debido a la adición de las tres vainas meníngeas.
- El segmento intracanalicular, atravesando el canal óptico, de unos 6 mm de longitud.
- El segmento intracraneal, hasta alcanzar el quiasma, de unos 5-15 mm de longitud.

Cabeza del nervio óptico

La porción intraocular del NO, junto con la porción más anterior de la región intraorbitaria, recibe el nombre de cabeza del nervio óptico (CNO) (Figura 1).



**Figura 1.** Representación tridimensional de la cabeza del nervio óptico mostrando la glioarquitectura de los astrocitos alrededor de las fibras del nervio óptico (C: coroides; R: retina; S: esclera). 1. Capa superficial de las fibras nerviosas; 2. Región prelaminar anterior; 3. Región prelaminar anterior posterior; 4. Región laminar; 5. Región retrolaminar. Reproducido de: Triviño A, Ramírez JM, Salazar JJ, Ramírez AI, García-Sánchez J. *Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. Vision Res.* 1996 Jul;36(14):2015-28.

El disco óptico constituye la porción intraocular del nervio óptico. Las fibras nerviosas se reúnen a este nivel para abandonar el espacio intraocular y continuar su recorrido en el espacio retrobulbar. La superficie del disco óptico tiene un tamaño promedio de  $2,34 \pm 0,47 \text{ mm}^2$  con una configuración redondeada u oval<sup>52</sup>. El diámetro vertical medio del NO es de 1,5 mm, siendo el diámetro vertical entre un 7-10% mayor que el diámetro horizontal<sup>53</sup>. El tamaño del disco óptico se mantiene estable independientemente de la edad<sup>54</sup>. En cuanto al sexo, el tamaño del disco óptico es un 2-3% más grande en hombres que en mujeres<sup>54</sup>, y es mayor en raza negra en comparación con caucásicos<sup>55</sup>. En un rango

de -5,00 y +5,00 dioptrías el tamaño del disco es independiente de la ametropía, sin embargo, en defectos refractivos mayores el disco es mayor en miopes respecto a hipermétropes<sup>52,53</sup>. El tamaño del disco se ha asociado positivamente con una mayor cantidad de fibras nerviosas, así como con el número y el área total de los poros de la lámina cribosa (LC)<sup>53,56</sup>.

Oftalmoscópicamente, la apariencia de la CNO depende de varios factores, como la determinación de las capas de retina y coroides adyacentes, la angulación con la que el nervio entra el canal escleral, el tamaño del globo, el tamaño, orientación y forma del canal escleral, la ramificación de los vasos, el tejido glial en la CNO o el número de fibras nerviosas<sup>57</sup>.

En su porción central el disco óptico contiene una depresión, denominada excavación papilar. El tamaño de la excavación es variable en función de diversos factores como el tamaño del disco óptico y del canal escleral, la cantidad de fibras nerviosas o la orientación de la papila<sup>58</sup>. En cuanto a la excavación, no sólo es importante su área sino también su profundidad, correlacionándose positivamente ambas variables. La excavación tiene un área de palidez correspondiente a la ausencia central de axones que permite la visualización, en ocasiones, de la lámina cribosa. El tejido entre la excavación y los márgenes de la papila se denomina anillo neuroretiniano (ANR). Al contrario que el disco óptico, la excavación tiene generalmente forma oval de disposición horizontal, siendo el diámetro horizontal un 8% mayor que el vertical. La combinación de estos dos factores explica la morfología característica del ANR, siendo el cuadrante inferior la zona donde el ANR alcanza un espesor mayor disminuyendo de forma progresiva desde el cuadrante inferior al superior, nasal y finalmente hasta el cuadrante temporal donde el ANR es más fino (“regla ISNT”)<sup>59</sup>. El área del ANR se correlaciona directamente con el tamaño del disco óptico en sujetos sanos<sup>60</sup>.

La arteria y vena centrales de la retina se localizan generalmente en la porción central del disco óptico. La arteria central de la retina es rama de la arteria oftálmica, que constituye la primera rama de la arteria carótida interna. La vena central de la retina drena en la vena oftálmica superior y el seno cavernoso. Estos vasos tienden a localizarse en el lado nasal del disco, y generalmente se ramifican una vez alcanzado el interior del ojo, aunque en algunas ocasiones pueden emerger de la papila ya ramificadas.

La cabeza del nervio óptico puede ser, a su vez, dividida en 4 porciones:

### *1. Capa superficial de la fibras nerviosas*

Se trata de una capa formada por los axones de las CGR que van confluyendo en su camino hacia el disco óptico. Sus fibras carecen de mielina. A medida que se acercan a la papila, los axones se agrupan en haces y el espesor de la capa aumenta hasta unos 200  $\mu\text{m}$ .

Debido a la organización topográfica de las fibras, aquéllas provenientes del haz papilomacular alcanzan la papila directamente por su lado temporal. Las fibras que provienen desde la periferia nasal entran al nervio óptico por su lado nasal. El resto de fibras del lado temporal de la mácula entran a la papila por los polos superior o inferior, formando los haces arcuatos, que son la parte más gruesa de la capa de fibras nerviosas. Los axones nunca cruzan la línea media horizontal. Esta es la razón por la que muchas patologías del nervio óptico producen defectos altitudinales en el campo visual<sup>61</sup>.

La vascularización de la capa superficial de fibras nerviosas depende fundamentalmente de la arteria central de la retina, que se anastomosan con vasos de la región prelaminar. La porción temporal puede nutrirse de vasos ciliarretinianos, ramas de la arteria oftálmica.



## 2. *Región prelaminar o región coroidea de la lámina cribosa*

En la región prelaminar, los axones de las CGR realizan un cambio de trayectoria, curvándose 90° para dirigirse al quiasma óptico. Se diferencian dos zonas dependiendo de la organización, disposición, densidad y morfología de los astrocitos, así como de la forma que estas células tienen de agrupar a los axones<sup>62,63</sup>:

- Región prelaminar anterior o retiniana

En la región prelaminar anterior los astrocitos presentan una morfología estrellada con cuerpo celular delgado. La agrupación de los astrocitos va a dar lugar a estructuras con apariencia de celdillas por cuyo interior se disponen las fibras nerviosas, que están agrupadas en haces<sup>62</sup>. La estructura en cesta de los astrocitos refleja su función de soporte y protección de las fibras no mielinizadas<sup>63</sup>. Además, podría evitar posibles compresiones y rozamientos entre los axones, al presentar esta estructura cierta elasticidad en comparación con la rigidez de la lámina cribosa<sup>62-66</sup>.

- Región prelaminar posterior o coroidea

La característica estructura en cesta de la región prelaminar anterior, va a ser reemplazada en la porción prelaminar posterior por tubos gliales cilíndricos por cuyo interior circulan las fibras nerviosas. Los astrocitos en esta porción son de aspecto más robusto. Los tubos gliales corren paralelos al eje del NO en sentido rostro-caudal, disponiéndose paralelos entre sí y en contacto unos con otros. Su disposición permite especular que estarían desempeñando una función mecánica para soportar las tensiones que se originan durante los movimientos oculares. Además, estos tubos gliales están organizando los fascículos axonales preparándolos para su entrada en la región laminar<sup>62,63,67</sup>.

En la región prelaminar, nos encontramos con otras dos membranas limitantes gliales: el tejido intermediario de Kuhnt que separa el NO de la retina, y que se continúa posteriormente con la membrana limitante de Jacoby, que aísla el NO del tejido coroideo circundante<sup>62,65,67,68</sup>. Sus funciones serían la función de barrera, así como la de ejercer como cojinetes que amortiguan los rozamientos que tienen lugar en los pequeños desplazamientos del NO durante los movimientos del globo ocular.

La región prelaminar se nutre de las arterias ciliares posteriores cortas, tanto de forma directa, como de forma indirecta por ramas provenientes de la coroides.

### *3. Región laminar*

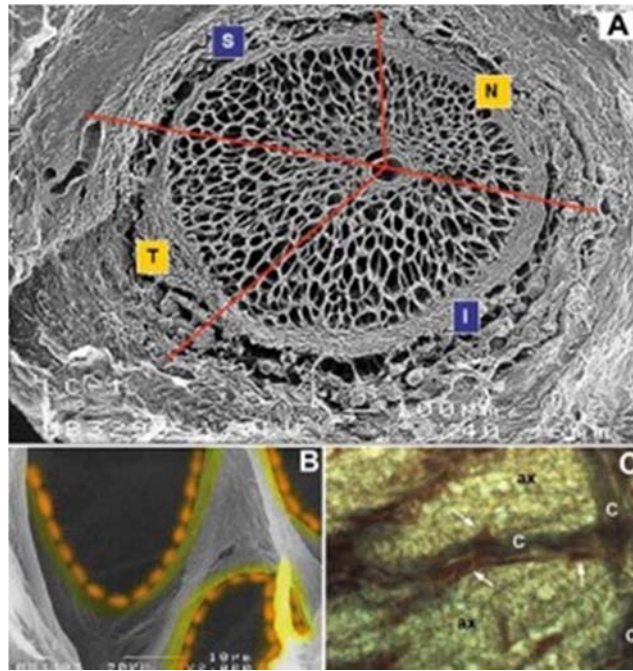
Localizada a nivel de la apertura escleral, la región laminar es la región por donde las fibras nerviosas atraviesan orificios redondo-ovales constituidos por tejido conectivo compacto<sup>69</sup>. El armazón principal de la LC es fibroelástico y está formado por expansiones esclerales de densas fibras colágenas (colágeno tipo I, II, V y VI), proteoglicanos (condroitín 4-sulfato y 6-sulfato) y tejido elástico que dejan orificios a través de los cuales los axones ganglionares atraviesan este sector<sup>70-72</sup>. Los colágenos y las fibras elásticas actúan como amortiguadores de la tensión que soporta esta zona del NO. Los proteoglicanos juegan un importante papel en las propiedades biomecánicas de los tejidos, de tal manera que al ocupar un extenso volumen en relación con sus pesos moleculares, se pueden comprimir ante una carga y expandirse cuando ésta desaparece. Como en el NO existe un gradiente de presión hidrostática desde el disco hasta la región retrolaminar<sup>73</sup>, las propiedades de éstas moléculas son importantes para amortiguar el gradiente de presión<sup>74</sup>.

El número de poros que forman la LC se estima entre 550-650. Histológicamente se ha calculado que el diámetro de los poros varía entre las 10 y las 100  $\mu\text{m}$ <sup>75</sup>. El número de

poros aumenta y su diámetro disminuye conforme la LC se hace más profunda<sup>76-78</sup>. Así mismo, el diámetro de los poros disminuye en las áreas periféricas respecto a la zona laminar central. En cambio, la densidad de los poros es menor en la periferia, por lo que el área media que ocupan los poros es similares en las zonas centrales que en las periféricas<sup>78</sup>. También existen variaciones regionales, de tal forma que en los cuadrantes nasal y temporal del disco, los elementos estructurales están más desarrollados que en los sectores superior e inferior, en los que nos encontramos con la mayor cantidad de poros siendo éstos además los de mayor tamaño<sup>78-82</sup> (Figura 2). Esto se relaciona con la “regla ISNT” del espesor del ANR, de manera que los poros son mayores en las regiones donde el ANR es más grueso. La mayor parte de las fibras nerviosas que atraviesan la lámina cribosa llevan un curso directo. Sin embargo, entre el 8-12% de las fibras pueden desviarse para pasar por los poros cribiformes en las zonas central y periférica del disco; por consiguiente, estos axones podrían ser más vulnerables a las alteraciones de la lámina cribosa<sup>83</sup>.

Desde el punto de vista de la configuración de la LC, se han descrito cinco configuraciones diferentes: plana, en forma de “U”, inclinada, en forma de “W” o con concavidad focal; siendo el más frecuentemente observado el patrón en “W”, justificado por el adelgazamiento de sus polos verticales<sup>84</sup>.

La vascularización de la LC proviene únicamente de ramas derivadas del círculo de Zinn-Haller, perteneciente al sistema ciliar.



**Figura 2.** Región laminar de la cabeza del nervio óptico. A: Sectores superior (S), nasal (N), inferior (I) y Temporal (T). B: Fotografía idealizada de un poro de la lámina cribrosa donde se observa colágeno (gris), membrana basal (amarillo verdoso) y astrocitos (naranja). C: Corte histológico de un poro cribiforme. c: colágeno; astrocitos (flecha). Microscopía electrónica de barrido con digestión del tejido nervioso por tripsina (A, B). Inmunohistoquímica GFAP-Únna-Tanzer (C). Reproducido de: Salazar JJ., Ramírez AI., de Hoz R., Rojas B., Gallego BI., García Martín ES., Triviño A., Ramírez JM. Anatomofisiología del nervio óptico: glioarquitectura y vascularización. Reproducido de: *LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2013: Diagnóstico y tratamiento de ángulo abierto.*

#### 4. Región retrolaminar

La región retrolaminar es una parte de la porción intraorbitaria del NO y como tal, está rodeada por las vainas meníngeas: duramadre, aracnoides y piamadre. Esta región se distingue por la aparición de los oligodendrocitos que mielinizan a los axones de esta zona. Los haces de axones están dispuestos en forma poligonal y rodeados por septos de tejido conectivo. Estos septos se encuentran unidos a la piamadre periféricamente, a la lámina cribrosa en su porción anterior y al tejido conectivo de la adventicia de la ACR en su porción central.

La vascularización de esta región 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.

### **1.5. Fisiopatología de la neuropatía óptica glaucomatosa**

La neuropatía óptica glaucomatosa es una degeneración progresiva de las células ganglionares de la retina (CGR) y de sus axones. La muerte de las CGR se traduce en cambios característicos en la cabeza del nervio óptico y en una reducción progresiva del campo visual.

La fisiopatología de la neuropatía óptica glaucomatosa continúa siendo objeto de debate y su origen multifactorial sigue siendo objeto de múltiples estudios. La PIO juega un papel fundamental en el desarrollo del glaucoma y su control es el único método que ha demostrado ser eficaz para disminuir la progresión del daño en esta patología<sup>4,85</sup>. El balance entre la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar y su drenaje a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral determinan la presión intraocular. En pacientes con GPAA, existe un aumento de la resistencia al flujo de humor acuoso a través de la malla trabecular.

En respuesta a la elevación de la PIO se han detectado múltiples cambios en los componentes de la matriz extracelular en las células de la retina de pacientes glaucomatosos que conlleva a su remodelación, incluyendo las fibras de colágeno tipo I y IV, el factor de crecimiento transformante  $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ ) y las metaloproteinasas de la matriz (MMPs)<sup>86,87</sup>. La matriz extracelular es responsable de proporcionar las señales de adherencia, controlando de ese modo la función y supervivencia celular.

La muerte de las células ganglionares retinianas se produce sobre todo por apoptosis<sup>88</sup> (muerte celular programada sin inflamación). Los factores que influyen en la tasa de muerte celular son múltiples, habiéndose postulado fundamentalmente las etiologías isquémica, mecánica, la excitotoxicidad por glutamato y el óxido nítrico, el estrés oxidativo, la autoinmunidad, la privación neurotrófica o las alteraciones bioquímicas. El factor mecánico sostiene que la PIO elevada lesiona directamente los axones de las células nerviosas de la retina, especialmente en su paso por la LC, provocando un bloqueo en el flujo axoplásmico en sentido anterógrado y retrógrado. El flujo axoplásmico es importante en la fisiología celular y mantiene la integridad de funciones y membranas celulares. Cuando se bloquea el transporte axoplásmico, los axones sufren una serie de daños que conducen a edema, muerte celular, necrosis<sup>89</sup> y atrofia óptica.

La teoría isquémica sostiene que, además de los cambios mecánicos secundarios al aumento de la PIO, existe también una afectación de la microvascularización, con la consiguiente isquemia en la CNO. Mediante angiografía, se han descrito signos de isquemia en la papila de pacientes glaucomatosos<sup>90</sup>. Igualmente, se ha observado una disminución de la vascularización cerebral de forma generalizada en los pacientes con glaucoma<sup>91</sup>. Entre los posibles mecanismos implicados se han descrito la pérdida de capilares o la disregulación del flujo sanguíneo capilar, el estrés oxidativo, la interferencia en la liberación de nutrientes y de sustancias vasoactivas, así como alteraciones en la eliminación de productos metabólicos desde los axones.

La toxicidad celular secundaria a la liberación de glutamato en relación con una situación de hipoxia tisular se ha postulado también como mecanismo de daño axonal<sup>92</sup>. El glutamato es un neurotransmisor esencial en el sistema nervioso central y en la retina implicado en la muerte celular por apoptosis<sup>93</sup>. Concentraciones de glutamato más elevadas que las fisiológicas son tóxicas para las neuronas. Esta toxicidad está mediada

fundamentalmente a través de receptores celulares NMDA que regulan la concentración intracelular de calcio y sodio<sup>88</sup>. Algunos estudios han sugerido una correlación entre los niveles elevados de glutamato en vítreo y la muerte celular por apoptosis en la retina<sup>94,95</sup>, sin embargo, existen otros estudios en los que no se han observado alteraciones en los niveles de glutamato en el vítreo de ojos glaucomatosos<sup>96,97</sup>. Si la exotoxicidad por glutamato es una respuesta inicial al aumento de PIO y a la isquemia o si se trata de una liberación secundaria por parte de las células ganglionares durante el proceso de apoptosis, continúa actualmente en discusión.

El daño oxidativo parece tener un papel muy importante en la lesión celular glaucomatosa<sup>98,99</sup>. El óxido nítrico desempeña una función relevante, principalmente como vasodilatador, cuando es secretado de forma fisiológica. En cambio, la producción excesiva de óxido nítrico se ha asociado con numerosas patologías incluyendo la neuropatía óptica glaucomatosa, debido fundamentalmente a la formación de niveles elevados de peroxinitrato<sup>99</sup>. Los tejidos oculares tienen varios mecanismos de defensa frente a la oxidación como son la presencia de glutatión reductasa o la superóxido catalasa. Sin embargo, los pacientes con glaucoma han demostrado una marcada depleción en su sistema antioxidante<sup>100</sup>, un descenso de los niveles plasmáticos de glutatión<sup>101</sup> y un aumento de los anticuerpos séricos contra la glutatión-S-transferasa<sup>102</sup>.

Existe una evidencia creciente que apoya la implicación de las reacciones autoinmunes en el glaucoma<sup>103-105</sup>. Se han descrito alteraciones de los perfiles de anticuerpos en suero de pacientes con glaucoma que implican tanto el aumento (por ejemplo, anti-HSP60<sup>106</sup> y anti-MBP<sup>107</sup>), como la disminución<sup>104,108</sup> (por ejemplo, anti-GFAP y anti-14-3-3), de los mismos. Se ha demostrado que la activación de la autoinmunidad causa pérdida de CGR provocando un daño muy similar al que se produce en el glaucoma y, de acuerdo a la naturaleza autoagresiva de algunos autoanticuerpos, se han encontrado depósitos de

anticuerpos en la retina de pacientes glaucomatosos sometidos a un ambiente pro-inflamatorio. Aun así, continúa siendo tema de debate aclarar si la presencia de autoanticuerpos en pacientes con glaucoma se trata de un fenómeno causal o de un epifenómeno<sup>109</sup>.

### **1.5.1 La LC en la fisiopatología del glaucoma**

La cabeza del nervio óptico constituye una región de especial interés desde el punto de vista biomecánico. La biomecánica es una ciencia que trata del equilibrio y de la deformación del tejido sometido a cualquier fuerza. Surge de la conjunción de conocimientos y conceptos físico-matemáticos, arquitectónicos y mecánicos pero también biológicos. Explora la función y estructura e intenta establecer bases para predecir su respuesta dinámica ante situaciones fisiológicas y patológicas. Son muy numerosos los estudios que han centrado su atención sobre el papel de la CNO y su biomecánica en la fisiopatología del glaucoma. Múltiples trabajos apoyan la hipótesis de que la LC es el sitio donde se produce el principal daño de los axones de las CGR en el glaucoma<sup>110-113</sup>. Se ha demostrado que la remodelación de la LC se inicia en etapas muy tempranas en el glaucoma<sup>114,115</sup> y que su comportamiento biomecánico se ve alterado en el transcurso de la enfermedad<sup>116</sup>. (Figura 3).

A nivel de la LC se produce una discontinuidad en la cubierta corneoescleral que constituye un punto débil en los sistemas de carga mecánica y, por tanto, es dónde se van a concentrar la tensión y/o el estrés<sup>117</sup>.

La LC proporciona soporte estructural y funcional a los axones de las CGR y constituye una frontera que separa un ambiente de relativa alta presión en el espacio intraocular, de una región de baja presión en el espacio perimeníngeo retrobulbar, generándose así un gradiente de presión translaminar de gran importancia en múltiples patologías oculares,



incluyendo el glaucoma<sup>118-123</sup>. Un gradiente de presión aumentado (por aumento de PIO y/o disminución en la presión en el espacio perimeníngeo) provoca alteraciones en la fisiología de las fibras del nervio óptico, así como en el flujo axoplásmico tanto retrógrado como anterógrado<sup>124,125</sup>. El gradiente de presión translaminar depende de la diferencia de presiones a ambos lados de la misma, y de la distancia existente entre el compartimento intraocular y el compartimento retrobulbar, jugando un papel fundamental en este punto el grosor de la LC. Láminas cribosas más finas, se han asociado con mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso<sup>126-130</sup> y con mayor tasa de progresión<sup>131-133</sup>; habiéndose observado un adelgazamiento de la LC en relación al empeoramiento en el grado de daño<sup>131-133</sup>. El espesor de la LC es menor en pacientes con glaucoma, que en sujetos sanos<sup>126,127,130,132,134-138</sup>, llegando incluso a equipararse la capacidad diagnóstica del grosor de la LC con la del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilares en pacientes con glaucoma, y especialmente en aquéllos con glaucoma normotensivo (GNT) incipiente<sup>130</sup>. El espesor de la LC es menor en pacientes con GNT que en pacientes con glaucoma con presión elevada<sup>139</sup>, y también en ojos con pseudoexfoliación comparado con ojos con GPAA en niveles similares de severidad de daño glaucomatoso<sup>140</sup>. De modo similar, el espesor de la LC es menor en el ojo adelfo en casos de GNT monocular respecto a ojos sanos<sup>141</sup>, así como en ojos con síndrome pseudoexfoliativo sin glaucoma<sup>142</sup>.

La localización de la LC es otra de las características morfológicas de la CNO involucrada en la fisiopatología del glaucoma, encontrándose su inserción en posición más posterior en estos casos respecto a sujetos normales<sup>134,138,143-147</sup>. La figura 3 representa los cambios y el remodelamiento de los tejidos del disco óptico y de la LC que se producen en la neuropatía óptica glaucomatosa. La profundidad a la que se encuentra situada la LC se ha asociado con la presión intraocular basal y con el grado de daño glaucomatoso según el espesor de la CFNR peripapilar y el daño campimétrico en pacientes con

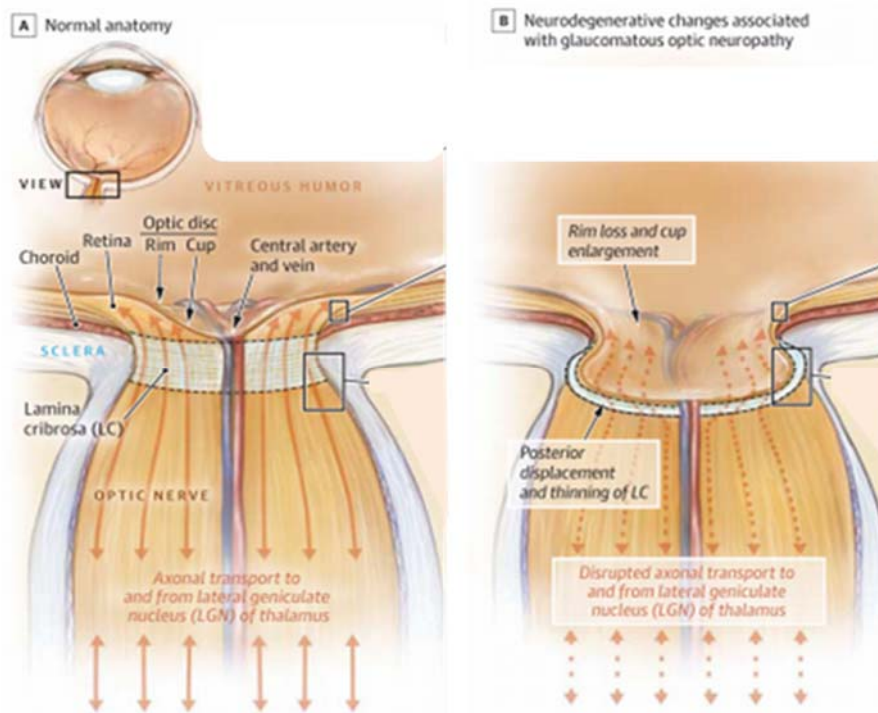
glaucoma<sup>143,145,146,148,149</sup>. No sólo la localización, sino también el desplazamiento anteroposterior de la LC han demostrado tener una influencia significativa en el adelgazamiento progresivo la CFNR en GPAA<sup>133,150</sup>. La CNO es una estructura dinámica, habiéndose observado cambios en su morfología asociados al aumento de PIO<sup>81,128,151-155</sup> así como su reversibilidad tras disminución de la PIO mediante tratamiento médico y quirúrgico, lo que implica cambios tanto en la CNO, como en la LC y el tejido prelaminar<sup>110,150,156-166</sup>.

La configuración de la LC parece determinante en la susceptibilidad al daño neuronal de las diferentes regiones de la CNO. Los polos superior e inferior de la LC parecen ser los que más tempranamente se distorsionan morfológicamente ya que son las zonas que poseen menor tejido conectivo de sostén y donde los poros son de mayor tamaño<sup>78-82</sup>, de manera que al existir menor soporte estructural esas fibras son más susceptibles al daño, explicando la frecuente afectación de las regiones arcuatas en el daño glaucomatoso.

Por otro lado, la presentación de lesiones localizadas en la CFNR también se ha correlacionado con la observación de defectos localizados correspondientes en la LC en el glaucoma<sup>167-169</sup>. Estos defectos focales en la LC se relacionan espacialmente con defectos correspondientes en la campimetría<sup>170</sup>, correlacionándose asimismo el número de defectos focales con la desviación media en la perimetría<sup>169,171</sup>. Recientemente, también se ha observado una correlación entre la presencia de defectos focales en la LC y la progresión campimétrica, de manera que los ojos con defectos localizados tienden a progresar más que los ojos sin defectos<sup>172</sup>. La observación de defectos locales en la LC es común en ojos glaucomatosos, pero es muy infrecuente en ojos sanos<sup>167,171,173,174</sup>, asociándose más frecuentemente a la presencia de hemorragias de disco, mayor longitud axial, diagnóstico de glaucoma normotensivo (GNT) y mayor gravedad del glaucoma<sup>139,173,175</sup>. Si bien no es posible afirmar si los defectos locales en la LC de sujetos

glaucomatosos son causa o consecuencia de la enfermedad, parece factible que el paso de axones por una región de la LC con menor soporte de tejido conectivo puede suponer una mayor susceptibilidad de esas fibras nerviosas al daño glaucomatoso. A favor de esta hipótesis está el hecho de que un 75% de los ojos con foveas congénitas centrales (defectos del espesor total congénitos similares a los agujeros adquiridos focales) desarrollarán GPAA en edad adulta<sup>176,177</sup>. Por tanto, la elevación de la presión intraocular puede afectar de forma directa al tejido neuronal y al mismo tiempo de forma indirecta infligiendo cambios en el tejido conectivo que soporta las fibras nerviosas.

En cuanto a la presentación de hemorragias peripapilares, diferentes estudios han descrito la asociación entre la observación de defectos focales en la LC y hemorragias de disco<sup>139,175,178</sup> con una relación espacial significativa en cuanto a la localización de ambas lesiones<sup>175</sup>. Lee<sup>178</sup> ha observado que en los pacientes con glaucoma que presentan una hemorragia peripapilar, se visualiza en la LC una alteración morfológica nueva (en forma de protrusión anterior de la LC o disrupción radial de la LC). Esta nueva deformidad de la LC se correlaciona con la localización de la hemorragia del disco. Además, recientemente se ha descrito que las hemorragias papilares en la vecindad de defectos focales de la LC tienden a ser de mayor tamaño que aquellas alejadas o no vinculadas con dichos defectos<sup>142</sup>. Estos resultados apoyan la hipótesis de que las hemorragias peripapilares en el glaucoma son resultado del daño microvascular por alteraciones anatómicas en la LC a nivel de su inserción periférica.



**Figura 3.** Ilustración esquemática de la anatomía normal y de los cambios neurodegenerativos asociados a la neuropatía óptica glaucomatosa. **A.** La convergencia de los axones de las células ganglionares de la retina (CGR) en el disco óptico forman el anillo neuroretiniano (ANR) que rodea a la excavación central del nervio óptico. Los axones de las CGR salen del ojo a través de la lámina cribrosa (LC) formando el nervio óptico, que se dirigirá al cuerpo geniculado lateral y al tálamo. **B.** La neuropatía óptica glaucomatosa implica daño y remodelamiento en los tejidos del disco óptico y la lámina cribrosa y, como resultado de dichos cambios, pérdida visual. El aumento de la presión intraocular provoca un desplazamiento posterior y un adelgazamiento de la LC, una profundización de la excavación papilar y estrechamiento del ANR. La distorsión de la LC inicia o contribuye al bloqueo del transporte axonal de factores neurotróficos en los axones de las CGR que conlleva una posterior degeneración apoptótica de dichas células. *Modificado de: Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 2014 May 14;311(18):1901-11.*

## 1.6. Córnea

### 1.6.1 Anatomía corneal

La córnea es un tejido transparente y avascular de 10-11mm de diámetro vertical y 11-12 mm de diámetro horizontal. El espesor corneal central (ECC) es de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , aumentando progresivamente hacia la periferia<sup>179</sup>. La conservación de la estructura

normal de la córnea es fundamental para mantener sus propiedades ópticas y de transparencia.

Las capas en las que se divide la córnea son:

- Epitelio corneal: se compone de un epitelio estratificado escamoso de aproximadamente 50µm de espesor. Posee una membrana basal de 50nm de grosor, compuesta principalmente por colágeno tipo IV, laminina y otras proteínas. Dicha membrana basal se localiza sobre la membrana de Bowman, compuesta principalmente por fibras de colágeno tipo I, III, V y VII<sup>180</sup>.
- Estroma corneal: formado principalmente por una matriz extracelular de fibras de colágeno tipo I, III, V, VI, XII, y XIV, así como de proteoglicanos (lumican y dermatán sulfato)<sup>181,182</sup>. En el estroma anterior el entrelazamiento entre las fibras de colágeno es mayor que en el estroma posterior, y el número de elementos fibrilares transversales es más abundante<sup>183,184</sup>, derivando en un aumento logarítmico de la capacidad elástica desde el estroma posterior al anterior<sup>184,185</sup>. La fuerza cohesiva interlaminar, la cual depende en gran medida del entrecruzamiento de las fibras, aumenta en función de la edad<sup>185</sup> y varía según el meridiano corneal, siendo menor en la zona inferior de la córnea, por lo que las ectasias ocurren con más frecuencia en esta región<sup>186</sup>. El colágeno estromal, la matriz extracelular y el grado de deshidratación pueden influir significativamente sobre el grado de histéresis corneal (HC).
- Endotelio corneal: formado por una monocapa de células hexagonales con una capacidad de regeneración limitada. La función principal del endotelio consiste en la generación de un gradiente osmótico mediante bombas Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, que permite controlar la hidratación corneal<sup>180</sup>. Entre el estroma y el endotelio se localiza la membrana de Descemet que presenta un grosor de 10-12 µm.

### 1.6.2 Biomecánica corneal y métodos de medida

La biomecánica corneal es la ciencia que trata del equilibrio y de la deformación del tejido corneal cuando es sometido a una fuerza. Explora la función y estructura de la córnea y trata de establecer unas bases fisicomatemáticas que definan a la misma.

La córnea posee propiedades viscoelásticas. Definimos viscosidad como la resistencia que ofrece un material a fluir cuando se le aplica una fuerza (una alta viscosidad refleja una mayor resistencia a fluir, y viceversa). Definimos elasticidad como la capacidad que tiene un cuerpo para recuperar su forma y tamaño inicial después de ser deformado (un mayor grado de elasticidad indica que el material es más rígido y un menor grado de elasticidad indica que el material es más blando). Gracias al desarrollo de la biomecánica corneal se puede predecir la respuesta dinámica de la córnea en condiciones fisiológicas y patológicas y llegar a crear modelos de comportamiento corneal. Sus posibles aplicaciones prácticas engloban desde el diagnóstico y valoración de determinadas patologías oculares, hasta la predicción de respuestas ante procedimientos quirúrgicos que implican la alteración de las lamelas corneales<sup>187</sup>.

A lo largo del tiempo, se han desarrollado algunas técnicas con el objetivo de evaluar ex vivo las características biomecánicas de la córnea como son la interferometría electrónica de patrón moteado<sup>188</sup>, la elastografía ultrasónica<sup>189</sup> o la ultrasonografía de alta frecuencia<sup>190</sup>. La posibilidad de aplicar un modelo biomecánico apropiado in vivo es crucial para el desarrollo de un método que permita evaluar las propiedades biomecánicas corneales de forma precisa y adecuada in vivo. Actualmente existen dos dispositivos diseñados para valorar la biomecánica corneal in vivo: el analizador de respuesta ocular y el Corvis ST:

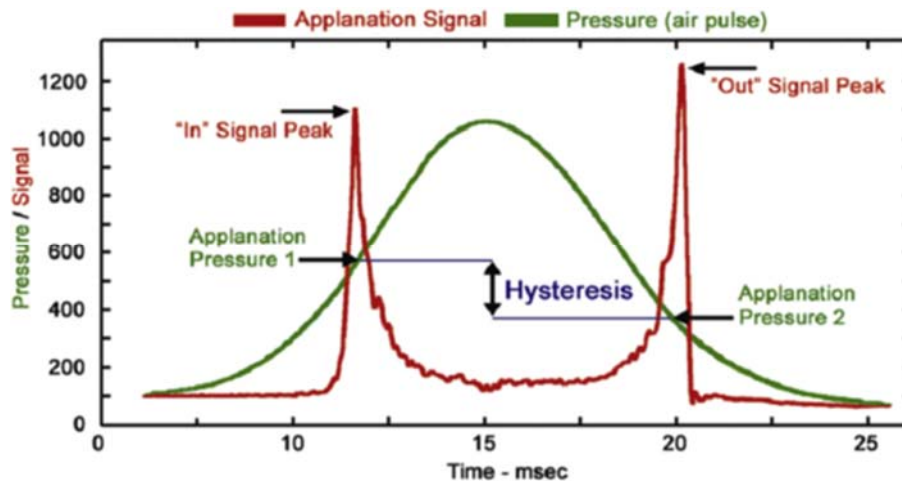
*1.6.2.1 Analizador de Respuesta Ocular (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY)*

Se trata del primer dispositivo capaz de medir la PIO y las propiedades biomecánicas de la córnea in vivo, de forma no invasiva, mediante un dispositivo de aplanación bidireccional dinámico. El analizador de respuesta ocular (ORA) actúa como un tonómetro de no contacto, registrando y analizando las propiedades biomecánicas de la córnea, cuando ésta es sometida a una fuerza inducida por un rápido impulso de aire de corta duración (20 milisegundos) que produce una modificación en su curvatura, siguiendo la secuencia de convexidad-aplanamiento-concavidad-aplanamiento-convexidad (Figura 4). La monitorización de la deformación producida en los 3 milímetros centrales de la córnea se realiza mediante un sistema electroóptico formado por un diodo emisor de luz y un receptor que captará los valores de presión (en mmHg) en los dos momentos de aplanamiento que experimenta la córnea (P1 y P2) y que corresponden a la presión intraocular según la ley de Imber Fick, pero que no coinciden debido a la naturaleza dinámica del flujo de aire y a las propiedades viscoelásticas de la córnea<sup>191</sup>. Cuando comienza la medición la luz infrarroja se dirige al vértice corneal y la intensidad de la luz reflejada es monitorizada por un detector. La intensidad de la luz reflejada es máxima cuando se alcanzan los dos estados de aplanamiento y, por tanto, los valores de presión asociados a estos dos momentos pueden ser fácilmente valorados. La diferencia entre estos dos valores de presión es lo que denominamos histéresis corneal (HC). El promedio entre estas dos presiones se considera un valor asimilable a la presión intraocular obtenida con tonómetro de Goldmann (PIOg). Además de estos dos datos, a través de investigaciones empíricas se han podido determinar otros 2 parámetros<sup>192</sup>: la presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc), que se trataría de un cálculo de PIO menos influenciado por las características viscoelásticas y por el espesor corneal

central al usar para su cálculo un algoritmo determinado empíricamente; y el factor de resistencia corneal (FRC). Los valores de la PIOcc y el FRC se obtienen mediante fórmulas que relacionan ambas presiones con una constante ( $PIOcc = P2 - 0.43 \times P1$ ;  $FRC = P1 - 0.7 \times P2$ ).

Tanto la HC como el FRC describen propiedades viscoelásticas de la córnea. La HC es la cantidad de energía que es absorbida por el sistema. Por lo tanto, se trata de la diferencia en el proceso de carga y descarga, reflejando así el comportamiento viscoelástico corneal. Un material elástico perfecto no tendría histéresis. Es importante diferenciar elasticidad y viscoelasticidad. La respuesta elástica de la córnea a una fuerza aplicada no tiene un componente tiempo-dependiente, sino que la respuesta corneal se relaciona sólo con la magnitud de la fuerza aplicada. En cambio, la respuesta viscoelástica sí tiene un componente tiempo-dependiente, por lo que la respuesta corneal dependerá tanto de la magnitud de la fuerza como del tiempo en que dicha fuerza sea aplicada. La HC hace referencia a la amortiguación viscosa de la córnea, que se deriva de la viscosidad proporcionada por los glucosaminoglucanos (GAG) y los proteoglicanos (PG), así como por las interacciones de la matriz extracelular<sup>193</sup>. La HC refleja la resistencia dinámica de la córnea, por lo que la relación entre la deformación y la fuerza aplicada depende del tiempo<sup>194</sup>. Por otro lado, el FRC es un parámetro que abarca tanto las propiedades de amortiguación viscosa referidas, como valores de resistencia elástica, siendo un parámetro que refleja la resistencia global de la córnea a la deformación<sup>191,195,196</sup>. Se trataría pues de un parámetro que refleja la resistencia estática de la córnea, donde la deformación es proporcional a la fuerza aplicada<sup>194</sup>. Aun así, debemos tener presente que los datos de la HC y del FRC son parámetros puramente empíricos, cada uno de los cuales caracteriza la respuesta de la córnea a la deformación de la misma tras un impulso de aire.





**Figura 4.** Diagrama de señal obtenido mediante el analizador de respuesta ocular (ORA). La línea roja representa la señal de aplanación corneal, y la línea verde representa los cambios de presión. El dispositivo libera un pulso de aire al ojo, lo que provoca que la córnea se mueva hacia adentro alcanzando un estado de aplanación (Presión 1, P1), Milisegundos después de la primera aplanación la presión desciende y la córnea pasa nuevamente por un segundo estado de aplanación (Presión 2, P2), retornando posteriormente a su estado de curvatura convexa habitual. La histéresis corneal se define como  $P1-P2$ . Imagen de dominio público obtenida de: [http://www.reichert.com/product\\_details.cfm?skuId=2976&skuTk=1036239258#.Vtsm8ZzhDIU](http://www.reichert.com/product_details.cfm?skuId=2976&skuTk=1036239258#.Vtsm8ZzhDIU).

La aparición del ORA ha favorecido la realización de un importante número de investigaciones en los últimos años. Numerosos estudios apuntan a que las propiedades geométricas y biomecánicas de la córnea cambian con la edad. Diferentes autores han observado una disminución significativa de los parámetros biomecánicos corneales (HC y CRF) con la edad<sup>194,197-203</sup>. Estos datos, concuerdan con otros estudios realizados mediante otras técnicas de medida en los que se ha demostrado un aumento de la rigidez corneal con la edad<sup>204-206</sup>. Se ha sugerido que un aumento en el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y la disminución de las PG y los GAG con la edad conllevarían alteraciones en la biomecánica corneal<sup>197</sup>.

La HC y el FRC no se ha visto alterada en función del sexo en sujetos sanos<sup>194,207-210</sup> ni en sujetos glaucomatosos<sup>199,211,212</sup>. En cambio, se ha descrito una mayor tendencia en sujetos de raza negra a mostrar menores valores de HC y FRC respecto a sujetos de raza

blanca<sup>209,213-215</sup>. Sin embargo, esta diferencia entre razas pierde la significación estadística al ajustar los datos según edad, ECC, LA y curvatura corneal<sup>213</sup>. A diferencia de la PIO y el ECC, la HC y el FRC muestran un perfil estable a lo largo del día sin alteraciones asociadas a los ritmos circadianos<sup>200,216,217</sup>.

Múltiples trabajos han demostrado la disminución de la HC y el FRC en diversas patologías oculares como en el queratocono<sup>191,207,218-221</sup> y las ectasias corneales post-cirugía refractiva<sup>222,223</sup>, lo que sugiere una disminución en la capacidad de amortiguación viscosa en la córnea de estos pacientes. Las alteraciones biomecánicas en estos pacientes se han relacionado con la distorsión de la matriz lamelar del estroma corneal que, en lugar de disponerse en el patrón ortogonal normal, se distribuye de forma irregular presentando regiones con una marcada alineación de las fibras de colágeno y otras regiones donde la alineación del colágeno es escasa<sup>224</sup>. También se ha observado disminución de la HC y el FRC tras diferentes modalidades de cirugía refractiva sin asociarse necesariamente a ectasia corneal postquirúrgica<sup>195,225-228</sup>. El tratamiento de las ectasias corneales mediante cross-linking induce cambios en las propiedades viscoelásticas de la córnea mediante interacción molecular en el estroma<sup>229</sup>. Contrariamente a lo esperado, no se ha podido demostrar un aumento de la HC y/o el FRC tras el tratamiento de las ectasias corneales mediante cross-linking y/o anillos intraestromales mediante el ORA<sup>230,231</sup>. La discrepancia entre los estudios in vivo mediante ORA, y los datos obtenidos mediante otras técnicas ex vivo en los que sí se ha demostrado un aumento en la resistencia corneal tras estos procedimientos, podría deberse a las diferencias entre los parámetros medidos por unos y otros dispositivos, ya que la HC hace referencia a la amortiguación viscosa de la córnea, mientras que los estudios ex vivo han investigado la capacidad elástica corneal<sup>232</sup>. La distrofia de Fuchs es otra de las patologías corneales que cursa con disminución de la HC<sup>233</sup>.

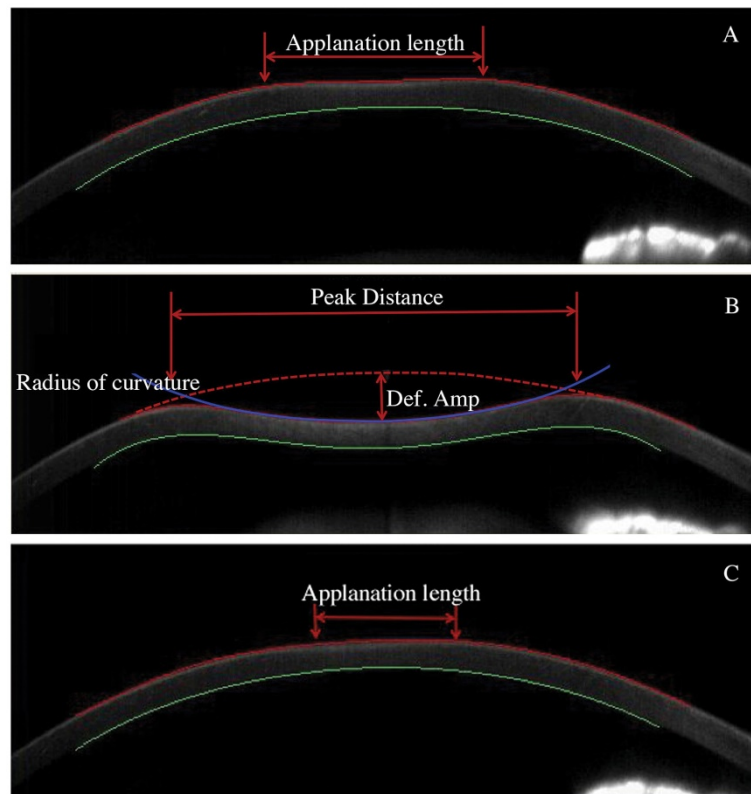
Como veremos más adelante, la biomecánica corneal tiene también múltiples implicaciones en la patología glaucomatosa.

Otras patologías en las que se ha demostrado una disminución de los parámetros biomecánicos corneales son: la queratoconjuntivitis vernal<sup>234</sup>, el lupus eritematoso sistémico<sup>235</sup> y otras enfermedades que cursan con uveítis anteriores recurrentes<sup>236-238</sup>. Se ha postulado que la exposición crónica a mediadores de la inflamación puede derivar en una degradación gradual del estroma corneal que causaría la disminución de las propiedades viscoelásticas de la córnea<sup>234,236,238</sup>. El uso crónico de corticoides sería otro de los posibles factores desencadenantes relacionados<sup>236,238</sup>. Asimismo, los pacientes con diabetes mellitus tienen valores de HC y FRC más altos en probable relación con un aumento del entrecruzamiento de las fibras de colágeno corneales en estos pacientes por un proceso de glicación<sup>239,240</sup>. También se ha observado disminución de la HC en pacientes con orbitopatía tiroidea<sup>241,242</sup>, sugiriendo la existencia de procesos inflamatorios crónicos en la córnea como causa del descenso de su capacidad amortiguadora, así como en pacientes diagnosticados de síndrome de párpado flácido, lo que podría justificar la mayor incidencia de queratocono y glaucoma observada en estos pacientes<sup>243</sup>.

La alteración de la biomecánica corneal tras cirugía de catarata también ha sido ampliamente demostrada<sup>244-251</sup>. Se cree que el edema corneal postquirúrgico es el principal responsable del aumento del ECC y de la disminución de la HC y del FRC. El agua depositada en el estroma corneal en los edemas corneales conlleva una dilución de la sustancia básica (GAG y PG) y, por tanto, llevaría a una disminución de la viscoelasticidad y de la capacidad de amortiguamiento de la córnea. Así mismo, se ha observado una recuperación de los parámetros corneales a valores similares a los presentados preoperatoriamente entre una semana y 3 meses después de la cirugía en la mayoría de estudios publicados<sup>245-248,250,251</sup>.

### *1.6.2.2 Corvis ST (CST, Oculus; Wetzlar, Germany)*

Se trata de un dispositivo de más reciente aparición. Combina la topografía corneal, la tecnología de aplanación bidireccional y la fotografía de alta velocidad. El CST puede definirse como un analizador Scheimpflug dinámico. Al igual que el ORA, es un tonómetro de no contacto que emite un flujo de aire dirigido a la córnea, pero además asocia una cámara Scheimpflug de alta velocidad (4.330 fotogramas por segundo) que proporciona una imagen de la sección transversal de la córnea durante la deformación y el perfil de la deformación es analizado en tiempo real. El análisis del CST ofrece datos de la paquimetría y de la PIO, además de algunos valores que reflejan la respuesta biomecánica de la córnea como son la amplitud de la deformación y la longitud de la aplanación. Así mismo, muestra imágenes y valores de la longitud, velocidad y tiempo en que ocurren ambas aplanaciones y el radio y el tiempo de máxima concavidad. (Figura 5)



**Figura 5.** Parámetros corneales obtenidos mediante Corvis ST (CST, Oculus; Wetzlar, Germany). **A.** Representación de la primera aplanación corneal. **B.** La cornea alcanza su máxima concavidad. **C.** La cornea experimenta una segunda aplanación cuando la córnea revierte a su posición original después de haber pasado por la posición de máxima concavidad. Imagen de dominio público obtenida de: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109577.g001>.

No es posible realizar una comparación directa entre los valores obtenidos con el ORA y con el Corvis ST. Aunque ambos dispositivos tienen como objetivo el estudio de las propiedades biomecánicas corneales a partir del comportamiento de la misma al ser sometida a un pulso de aire, ambos difieren en la forma en la que se realizan y se analizan dichas mediciones. Se debe tener en cuenta que el CST emite un pulso de aire continuo y fijo y que la presión máxima de aire aplicada es constante en cada evaluación. En contra, el ORA emite un pulso de aire cuya fuerza va en aumento hasta alcanzar la deformación corneal final a los 20 milisegundos. La presión máxima de aire aplicada por el ORA es variable y dependiente del valor de P1 que, a su vez, depende de la PIO y de la resistencia

estructural del ojo. Los cambios en la fuerza aplicada se correlacionan con diferentes valores de indentación corneal. En un estudio reciente llevado a cabo por Bak-Nielsen et al<sup>252</sup> se describe sólo una débil correlación entre los valores de HC y FRC medidos mediante el ORA y el tiempo de la primera y de la segunda aplanación (A1 y A2) obtenidos mediante el CST. Una de las explicaciones a esta pobre correlación entre las medidas de ambos instrumentos podría ser que las medidas obtenidas por el CST se ven afectadas sólo por la elasticidad o la viscosidad de la córnea y que un comportamiento de la córnea similar a un caparazón pueda ser lo que predominase en las medidas del Corvis ST<sup>252</sup>, mientras que la HC se ve afectada tanto por la elasticidad como por la viscosidad de la córnea<sup>253</sup>. En cuanto a la comparación de la PIO obtenida mediante el CST y la PIOcc obtenida mediante el ORA, los datos publicados en la literatura son, por el momento, contradictorios. Mientras que en algunas publicaciones se describe que la PIO medida mediante CST infraestimaría los valores de PIO<sup>252</sup>, siendo estas diferencias mayores en pacientes con mayores valores de PIO<sup>252,254</sup>; otros autores han obtenido valores de PIO superiores en las medidas del CST respecto a las medidas de la PIOcc del ORA<sup>255,256</sup>. Se requieren más estudios para determinar las diferencias en las medidas de PIO entre ambos dispositivos, pero a partir de los datos ofrecidos hasta ahora se puede afirmar que los datos de PIO no son comparables ni pueden usarse de forma intercambiable.

### **1.6.3 Córnea y glaucoma**

La córnea juega un papel importante tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del glaucoma. A nivel diagnóstico, la estrecha relación existente entre la córnea y el glaucoma exige conocer determinadas características de la córnea que influyen en la evolución de la enfermedad glaucomatosa, así como la determinación de la PIO con los métodos usados de forma habitual. Por otra parte, la córnea es un tejido ocular muy implicado con

el tratamiento del glaucoma, al ser el lugar de absorción de los fármacos antihipertensivos aplicados de forma tópica.

Numerosos estudios han identificado el espesor corneal central como un factor de riesgo independiente altamente relacionado con el desarrollo y la progresión del glaucoma<sup>2,21,35-39,43</sup>. La influencia del ECC en el glaucoma es indiscutible y debe ser evaluado y valorado en todos los pacientes con glaucoma. Un punto clave en el que se han centrado numerosas investigaciones a lo largo del tiempo, reside en la determinación de la influencia del ECC sobre la PIO<sup>35,257,258</sup>. Así, se ha observado que los ojos con un mayor espesor corneal tendrán una PIO real menor que la medida con el tonómetro de Goldmann, mientras los ojos con córneas más finas tendrán una PIO real mayor que la medida mediante tonometría. Estudios más recientes, focalizan su objetivo en determinar otros factores de la biomecánica corneal que pueden interferir en las mediciones de la PIO mediante el tonómetro de Goldmann<sup>259,260</sup>. Numerosos estudios demuestran que no sólo el ECC si no también la HC y el FRC se relacionan con la PIO<sup>209,261-264</sup> por lo que deben ser analizados y tenidos en consideración, principalmente en sujetos con glaucoma.

Existe literatura abundante evaluando las alteraciones en la biomecánica corneal en pacientes con glaucoma y su repercusión diagnóstica y pronóstica. La HC y el FRC se encuentran disminuidos en sujetos con HTO y/o glaucoma en comparación con individuos sanos<sup>212,215,261,265-271</sup>, siendo estos parámetros menores en pacientes con GPAA que en pacientes con HTO<sup>199,261,269,272,273</sup>. La HC disminuye a lo largo del tiempo, habiéndose objetivado tasas de reducción mayores en sujetos con GPAA que en sujetos sanos ( $-0,11 \pm 0,73$  mmHg/año vs.  $0,07 \pm 2,31$  mmHg/año;  $p=0,02$ )<sup>212</sup>. Así mismo, los pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo muestran cifras de HC y FRC menores que aquéllos con GPAA<sup>274,275</sup>. El conocimiento de las variaciones de la biomecánica corneal

es especialmente útil en pacientes con glaucoma normotensivo, donde las cifras de HC son menores que en pacientes con glaucomas hipertensivos<sup>269,272</sup>.

Las alteraciones de la biomecánica corneal se han encontrado asociadas a cambios en la morfología de la CNO. Prata et al<sup>276</sup>, observaron que valores menores de HC se asociaban con una mayor profundidad de la excavación papilar y una mayor relación excavación/papila, independientemente de la PIO y del tamaño del disco óptico. En este mismo sentido, Khawaja et al<sup>277</sup> encontraron una correlación significativa positiva de la HC con el área del ANR y con el grosor de la CFNR, y una correlación significativa negativa de la HC con la excavación papilar. Las muescas adquiridas del NO también son más frecuentes en pacientes con menor HC<sup>271</sup>. La relación entre las propiedades biomecánicas de la córnea y la CNO podría deberse a mecanismos independientes de la PIO involucrados en la patogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa, o podrían indicar una asociación de la HC con el daño acumulativo que sufre la CNO asociado a valores de PIO elevados. Aun así, hasta el momento, la evidencia de una relación entre la HC y el daño estructural del nervio óptico es limitada. Carbonaro et al<sup>278</sup>, no encontraron ninguna asociación entre la HC o el ECC con los datos morfológicos de la CNO obtenidos mediante fotografías estereoscópicas ni tampoco lo encontraron Nongpiur et al<sup>211</sup> mediante el análisis con láser confocal de barrido. Así mismo, Congdon et al<sup>279</sup> no objetivaron asociación entre la excavación papilar y la HC, aunque sí con el ECC. En cuanto a la relación de las propiedades biomecánicas de la córnea con la CFNR, se ha descrito la asociación entre menores valores de HC y menor espesor de la CFNR en pacientes con glaucoma<sup>203,280</sup>. Sin embargo, no en todos los estudios descritos se mantiene dicha asociación al realizar el análisis multivariante ajustando los datos con otros parámetros<sup>199,202</sup>. La asociación entre los parámetros corneales y la respuesta de la CNO en función de los cambios de PIO tampoco está aclarada. Algunos autores han encontrado



asociación entre menores valores del ECC o de la HC con mayores cambios en la CNO tras reducción aguda de la PIO<sup>163,281</sup>, mientras que Wells et al<sup>282</sup> describen mayores cambios de la CNO en sujetos con mayor HC al ser sometidos a un aumento agudo de PIO, sugiriendo que la asociación de mayor HC y mayores cambios en la CNO podría suponer un mecanismo que permite que se disipen las fuerzas mecánicas ejerciendo así un papel protector sobre la CFNR.

Las características biomecánicas se han relacionado no solo con el desarrollo, sino también con la progresión del glaucoma tanto en términos estructurales<sup>283</sup> como funcionales<sup>279,284,285</sup>. En la primera publicación que investigó la utilidad potencial de la histéresis corneal en la patología glaucomatosa, Congdon et al<sup>279</sup> determinaron que una menor HC (no así el ECC) se asociaba con un mayor empeoramiento progresivo del campo visual. Estos datos, fueron corroborados posteriormente en otro estudio prospectivo con un seguimiento de 4 años<sup>285</sup> en el que se observó que menores valores de HC y mayores cifras de PIO basales ejercieron una influencia significativa en la tasa de progresión del CV. Aunque el ECC también se relacionó significativamente con la tasa de progresión campimétrica, la implicación atribuida a la HC triplicaba a la atribuida al ECC. La implicación de ambas variables en el empeoramiento del campo visual, con mayor repercusión de la HC frente al ECC fue también descrita por Moraes et al<sup>284</sup>. A pesar de que los datos apuntan a una mayor progresión del daño campimétrico a lo largo del tiempo en pacientes con menor HC, la correlación directa entre el daño campimétrico y las propiedades biomecánicas corneales no ha podido demostrarse en un estudio transversal de reciente publicación en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado<sup>211</sup>, pero sí en pacientes con glaucoma normotensivo<sup>280</sup>, así como en pacientes con GPAA bilateral asimétrico<sup>286</sup>.

Las características biomecánicas corneales no parecen ser variables estáticas ni fijas, ya que se han observado modificaciones al disminuir la PIO mediante tratamiento. Se ha demostrado que la HC aumenta tras tratamiento médico tópico con prostaglandinas<sup>287-289</sup>, así como tras la disminución de PIO mediante diferentes modalidades quirúrgicas (trabeculectomía, esclerectomía profunda no perforante e implante valvular)<sup>251,270,290,291</sup>. Incluso tras el aumento de la HC después del tratamiento, la HC se mantiene en valores inferiores a los considerados en sujetos normales<sup>251,291</sup>. En cambio, el FRC experimenta un aumento significativo tras el tratamiento de la PIO mediante trabeculectomía e implante valvular<sup>251</sup>, mientras que muestra un descenso significativo tras el tratamiento mediante esclerectomía profunda no perforante<sup>291</sup>. La presencia de valores basales más bajos de HC se han relacionado con mayores cambios en la PIO tras tratamiento médico con prostaglandinas<sup>287,288</sup>, así como tras reducción de PIO mediante trabeculoplastia láser<sup>292</sup>.

### **1.7. Métodos diagnósticos en glaucoma**

El daño glaucomatoso se caracteriza por alteraciones anatómicas y por afectación de las pruebas funcionales. Por tanto, tanto las pruebas estructurales como las funcionales son importantes en el diagnóstico y seguimiento de esta patología.

#### **1.7.1 Estudio funcional**

##### *1.7.1.1 Campimetría*

La perimetría es la exploración funcional básica del nervio óptico en el glaucoma y su alteración representa la afectación de los axones del nervio óptico.

Existen distintas técnicas de perimetría: por confrontación, cinética y estática automatizada. La perimetría por confrontación tiene poca exactitud en cuanto a

reproducibilidad, por lo que es de poca utilidad en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. En la actualidad, la perimetría cinética manual clásica ha sido sustituida por la perimetría estática automatizada en la práctica clínica diaria. Los perímetros o campímetros automáticos más utilizados en la actualidad son el Humphrey® y el Octopus®. Ambos se componen de una cúpula de proyección con una luminosidad baja y estandarizada (iluminación de fondo) y un proyector que produce estímulos luminosos reproducibles. Los estímulos luminosos pueden tener diferentes formas, tamaños, luminancias y colores, dependiendo del programa empleado para la exploración.

La perimetría que se emplea con más frecuencia es la perimetría estándar, que evalúa la sensibilidad a la luz proyectando un destello blanco pequeño (0,47 grados) y breve (200 ms) en un fondo blanco tenue. Debido a que todos los tipos de células ganglionares de la retina responsables de la visión responden a este estímulo, la perimetría estándar es una prueba no selectiva.

Las estrategias de análisis para glaucoma suelen realizarse en los 24 o 30 grados centrales, ya que las pérdidas fuera de estas áreas rara vez se producen de manera aislada y suelen asociar pérdidas dentro de estos grados centrales<sup>293</sup>. Además, estas pérdidas son las más relevantes con respecto a la repercusión en la calidad de vida. En casos de glaucoma avanzado puede emplearse una estrategia de exploración de los 10 grados centrales, que nos permite detectar islotes de visión central residuales. Las estrategias 24-2 y 30-2 de umbral completo determinan el valor mínimo de sensibilidad visual de cada punto explorado, lo que requiere un tiempo excesivo de exploración favoreciendo los artefactos generados por la fatiga. Las estrategias SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) son mucho más rápidas y reducen el tiempo de exploración a la mitad (4-8 minutos por ojo) con unos resultados de reproducibilidad y sensibilidad similares<sup>293</sup>.

El análisis estadístico ofrecido por el perímetro Humphrey nos ofrece 3 índices globales importantes en el estudio del glaucoma:

- **Desviación Media (DM):** es el promedio de la desviación que presentan los valores de sensibilidad retiniana (en decibelios, dB) con respecto a los valores estimados como correctos en la base de datos de normalidad ajustada por la edad. Según los valores de DM, Hodapp, Parrish y Anderson<sup>294</sup> describieron una escala que clasifica el daño glaucomatoso en leve ( $\leq -6.00$  dB), moderado (entre  $-6.01$  y  $-12.00$  dB), avanzado (entre  $-12.01$  y  $-20.00$  dB) y severo ( $> -20.00$  dB).
- **Desviación sobre modelo (DSM):** es también la media aritmética de la desviación de la sensibilidad en cada punto del campo visual, pero es un indicador global modificado según el modelo creado para el sujeto, por lo que detecta fundamentalmente las pérdidas focales, filtrando la pérdida difusa del campo visual (CV)
- **Visual Field Index (VFI):** representa la cantidad de CV que presenta un paciente, expresado en forma de porcentaje. Este parámetro se obtiene a partir de los datos modificados de los índices globales filtrando las pérdidas difusas y ponderando la importancia de cada punto de tal forma que los puntos centrales tengan más peso en el cálculo.

El glaucoma posee unos patrones típicos, aunque no patognomónicos de afectación del campo visual (CV). Estos patrones serían: el escotoma arqueado de Bjerrum, el escalón nasal o de Ronne, el escotoma paracentral, defectos arciformes superiores e inferiores, defectos temporales en forma de cuña que se extienden desde la mancha ciega, aumento de la mancha ciega, disminución generalizada de la sensibilidad y/o reducción concéntrica del CV.

Dada la redundancia inherente del sistema visual, la perimetría proporciona una sensibilidad limitada para detectar cambios glaucomatosos tempranos. En la mayoría de los pacientes se ha producido una pérdida importante de células ganglionares (entre un 25% y un 50%) antes de que la campimetría pueda detectar déficits funcionales<sup>295</sup>.

### **1.7.2 Estudio estructural. Métodos de evaluación de la CNO**

La CNO puede ser valorada estructuralmente con diferentes dispositivos, pero la mayoría de ellos sólo proporcionan información de las estructuras superficiales, sin permitir la valoración de la LC, a pesar del importante papel potencial de ésta en la fisiopatología del glaucoma. La aparición y constante desarrollo de la tomografía de coherencia óptica (OCT), ha permitido superar este inconveniente y obtener imágenes en profundidad de los segmentos analizados.

#### ***1.7.2.1 Oftalmoscopia***

El método clásico de evaluación de la CNO es la oftalmoscopia, que consiste en la visualización directa, in vivo del fondo de ojo. Se trata probablemente del método más común utilizado en la práctica clínica para la evaluación de la CNO en el glaucoma<sup>296</sup>.

La oftalmoscopia directa permite visión monocular y una visualización directa del fondo de ojo, pero no aporta una imagen estereoscópica de la papila, lo que supone una limitación importante de esta técnica. En cambio, la oftalmoscopia indirecta sí permite ver una imagen estereoscópica de la CNO. Se pueden valorar detalles como el tamaño y forma del disco y del ANR, el tamaño y forma de la excavación, la presencia de hemorragias peripapilares o el grado de atrofia peripapilar. Se trata de una técnica sencilla y de bajo coste. Sin embargo, no permite valorar estructuras profundas de la CNO, como la LC, ya que ésta sólo es parcialmente visible en pacientes con excavaciones papilares importantes. Además, se trata de un examen subjetivo muy dependiente del observador.

Sin embargo, la variabilidad intraclase en evaluadores expertos puede ser menor que la que proporciona la tomografía de coherencia óptica a la hora de valorar el cociente excavación/disco<sup>297</sup>.

#### 1.7.2.2 Fotografía

La posibilidad de realizar fotografías del fondo de ojo supone un paso más en la valoración y seguimiento de los cambios que se producen en el glaucoma. La realización de fotografías seriadas, tanto bidimensionales como estereoscópicas, permite monitorizar la evolución de la excavación, la CFNR y valorar la presencia de otras alteraciones papilares como hemorragias o atrofia peripapilar<sup>298,299</sup>. Las fotografías estereoscópicas de la papila consisten en pares de imágenes en color obtenidas simultáneamente o de forma secuencial con un cambio espacial entre ellas, lo que proporciona una disparidad de la imagen cuando las imágenes individuales son fusionadas binocularmente. Esta disparidad de la imagen permite una percepción tridimensional de la papila, proporcionando una mejor valoración del ANR y de la excavación papilar<sup>296,300</sup>. Existen programas de análisis para cuantificar el área del disco, el ANR o la excavación papilar. Sin embargo, este método tampoco permite evaluar adecuadamente estructuras profundas. Aunque existen estudios en los que se valora la LC a partir de fotografías del disco óptico<sup>301-303</sup>, el análisis de los hallazgos se ha centrado fundamentalmente en la morfología de los poros de la cabeza del nervio óptico, ya que esta técnica sólo permite examinar la superficie de la LC y únicamente en algunos casos seleccionados en los que la LC es visible en las fotografías.

#### 1.7.2.3. Láser confocal de barrido

Otro dispositivo empleado en el estudio estructural del glaucoma es el láser confocal de barrido cuya última aplicación comercial para el glaucoma se conoce como HRT-II – *Heidelberg Retinal Tomograph*–. Dicho dispositivo se emplea para evaluar la topografía del disco óptico<sup>304</sup> y permite medir semicuantitativamente parámetros anatómicos de la

papila óptica y de la capa de fibras nerviosas. Al iluminar la retina con un láser de diodo de 670 nm se obtienen 16 imágenes tomográficas confocales en un espesor total de 1 mm. No se requiere dilatación pupilar, aunque sí un cierto grado de colaboración por parte del paciente, ya que la adquisición de imágenes dura 1,6 segundos. El campo de exploración retiniana es de 15° y debe centrarse perfectamente en la papila para que los datos obtenidos sean reproducibles. El explorador debe delimitar manualmente los límites de la papila óptica y establecer el plano de referencia y el software del instrumento realiza una reconstrucción tridimensional analizando una serie de parámetros estereométricos del nervio óptico que compara con su base de datos normativa. Los parámetros analizados son: las áreas del disco, del anillo y de la excavación, los volúmenes de la excavación papilar y del ANR, la proporción excavación/disco en área y volumen, el valor promedio y máximo de la profundidad de la excavación, la variación en la altura del contorno y la medida de la forma de la excavación (índice CSM). Aunque establece una medida de la capa de fibras nerviosas, es una medida indirecta a partir de la elevación global de la retina en las zonas analizadas. El programa de análisis dispone de distintas herramientas de análisis multivariante para clasificar a los individuos en normales, límite o glaucomatosos<sup>305,306</sup>. Sin embargo, los estudios longitudinales analizando la progresión de la neuropatía con este instrumento son más escasos en la bibliografía<sup>307</sup>. El láser confocal de barrido ha demostrado proporcionar una mejor calidad en las imágenes de la superficie de la LC respecto al análisis fotográfico<sup>308</sup>, habiéndose publicado algunos estudios, aunque escasos, donde se analiza la superficie de la LC con este dispositivo<sup>309-311</sup>. Aun así, se trata igualmente de una técnica sin capacidad para proporcionar información detallada y global de las estructuras oculares profundas.

#### 7.1.2.4 Polarimetría láser

La medida de la CFNR mediante polarimetría láser (conocido comercialmente como NFA-GDx, *Nerve Fiber Analyzer - Glaucoma Diagnosis*) se basa en las propiedades birrefringentes de la CFNR<sup>312,313</sup>. Se trata de un láser confocal con un elipsómetro que mide el cambio de polarización (o retraso) que experimenta un haz proyectado de láser de diodo de 780 nm, siendo dicho retraso proporcional al número de fibras nerviosas y, por tanto, al espesor de la CFNR. Los datos reflejados incluyen imágenes del fondo de ojo, mapa de espesor de la CFNR mostrando una representación gráfica y los parámetros del análisis TSINT (temporal, superior, inferior, nasal, temporal), el índice de fibras nerviosas (NFI) y la desviación del mapa de referencia. El gráfico central TSINT muestra datos de ambos ojos con el objetivo de facilitar la evaluación de la simetría interindividual. El GDx puede emplearse tanto en la detección como en la medida de la progresión del glaucoma. Como inconveniente, igual que los instrumentos previamente comentados, no permite estudiar estructuras profundas como la LC.

#### 7.1.2.5. Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva basada en la interferometría de baja coherencia, que ofrece una penetración de milímetros (2-3 mm en el tejido) con resolución axial y lateral de escala micrométrica. Permite obtener una valoración del espesor completo de la estructura ocular analizada (retina, CNO, córnea...) y el estudio de estructuras oculares profundas, como la coroides o la LC, que no es posible con las técnicas previamente expuestas. Entre las diferentes técnicas de estudio estructural en glaucoma, la OCT ha conseguido ser la más utilizada en la práctica clínica por su polivalencia. La progresiva y constante mejora de esta técnica diagnóstica ha permitido obtener imágenes tridimensionales de las estructuras oculares y una resolución cada vez mayor de las imágenes, permitiendo una mejor segmentación de las



capas de la retina, así como una mayor precisión de las mediciones, menos artefactos y, en definitiva, una mejor reproducibilidad de los parámetros de la OCT<sup>314,315</sup>.

Su funcionamiento está basado en el interferómetro de Michelson, desarrollado inicialmente por Albert Michelson en 1920 para realizar mediciones muy precisas. Su mecanismo radica en la medición de la latencia e intensidad de la onda que se refleja tras hacer incidir radiación luminosa sobre un tejido. El aparato está formado por un interferómetro y por un láser diodo hiperluminiscente. El láser proyecta, a través de una fibra óptica, un haz de luz de baja coherencia con una longitud de onda cercana al infrarrojo, de 820 a 840 nm. Esta luz es apropiada para el estudio de tejidos por su reducida absorción por los mismos. Este haz de luz coherente se dirige hacia un divisor de haz que lo divide en dos haces con idéntica longitud de onda. La mitad de la radiación se desvía hacia un espejo de referencia y la otra mitad se dirige hacia el medio en estudio, en el cual sufre modificaciones según las propiedades de dicho medio. El haz de prueba, tras reflejarse en el tejido, atraviesa un colimador que refracta los rayos, separando éstos según sus componentes de frecuencia, y todos estos componentes se detectan a la vez por un dispositivo de carga acoplada (CCD) constituido por múltiples fotorreceptores, cada uno de ellos sensible a una escala de frecuencias. Mediante la transformación de Fourier, puede calcularse la profundidad de la que procede la radiación. Los cortes y los cubos tridimensionales se obtendrán por combinación de múltiples A-scans. La señal eléctrica obtenida es amplificada, filtrada, convertida a formato digital y almacenada en un ordenador, el cual codifica con diferentes colores según la reflectividad de los tejidos. De esta manera se producen imágenes en tiempo real de diversas estructuras oculares como la retina, la córnea o la CNO. La OCT permite realizar una medida cuantitativa directa y objetiva del espesor de la CFNR, así como de las estructuras anatómicas papilares: disco, anillo y excavación.

La llegada de la OCT ha supuesto una revolución en la capacidad de evaluación de la anatomía ocular ya que proporciona un método no invasivo que permite estudiar in vivo las estructuras oculares con un altísimo detalle, ofreciendo imágenes que se aproximan a las obtenidas mediante histología<sup>152</sup>.

#### *1.7.2.5.1 Evolución de la OCT y principales dispositivos comercializados*

La primera OCT fue realizada en 1989 por David Huang y colaboradores<sup>316</sup>, quienes analizaron muestras de retina y arterias coronarias ex vivo. Rápidamente se comenzó a vislumbrar el extenso potencial de este aparato para evaluar patología ocular, siendo las aplicaciones en retina las más estudiadas inicialmente<sup>317-319</sup>, aunque rápidamente se extendió su uso a otras patologías como glaucoma<sup>320,321</sup> o el estudio del segmento anterior<sup>322</sup>.

- OCT 100 y OCT 2000: Se trata de los dos primeros modelos de OCT comercializados que permitían una resolución axial de entre 12 y 15  $\mu\text{m}$ . Dichos dispositivos fueron rápidamente reemplazados por la siguiente generación de OCT.
- OCT Stratus (Carl Zeis Meditec, Dublin, CA): Dispositivo ampliamente utilizado basado en la tecnología de dominio temporal (TD-OCT), en la que un espejo de referencia en el interferómetro se mueve para coincidir con el retraso que sufre la señal proyectada sobre la muestra. Su capacidad de escaneo es 4 veces más rápida que las previas con una resolución espacial de 8-10  $\mu\text{m}$ . La velocidad de obtención de las imágenes está limitada por la velocidad de oscilación del espejo del brazo de referencia, lo que limita la velocidad del sistema a unos 400 barrido por segundo.

Para minimizar el tiempo de captura de las imágenes surgieron en 2001 las OCT de dominio espectral (SD-OCT), que no precisan del movimiento del espejo de referencia para valorar la profundidad a la que se encuentra el punto medido. En este caso, el haz reflejado en el tejido atraviesa un colimador que refracta los rayos separándolos según la

frecuencia y estos componentes van a ser detectados por un dispositivo de carga acoplada constituido por múltiples fotorreceptores:

- OCT Cirrus (Carl Zeis Meditec, Dublin, CA): Permite una velocidad de escaneo de 27.000 A-scans por segundo con una resolución axial y transversal de 5 y 15  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Se trata de una OCT que ha demostrado tener una excelente repetibilidad tanto en sujetos sanos como en pacientes con glaucoma<sup>323,324</sup>. Además del análisis de la CFNR, proporciona datos acerca del área del disco y del ANR, del volumen de la excavación y de la relación excavación/papila tanto media como vertical. Respecto al análisis macular, el último software (version 6.0) permite una mayor segmentación del espesor retiniano, ofreciendo un análisis del espesor de la capa de células ganglionares y plexiforme interna (GCIPL), parámetro muy útil en el estudio de múltiples patologías incluyendo el glaucoma<sup>325</sup>.
- OCT Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany): Añade a sus prestaciones la incorporación de la tecnología del láser confocal permitiendo la realización de diversos métodos exploratorios en un mismo paciente de forma simultánea; así como la función “*eye tracker*” que asegura un registro adecuado de la imagen aumentando la calidad y reproducibilidad de la imagen. Emplea un láser diodo de 870nm de longitud de onda que permite una velocidad de 40.000 A-scans por segundo con una resolución axial y transversal de 4 y 14  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Este dispositivo permite también obtener información de la segmentación de las diferentes capas de la retina.
- Otras SD-OCT comercializadas: RTVue OCT, 3D-OCT 1000, 3D OCT 2000, SOCT Copernicus, etc.

#### 1.7.2.5.2 Desarrollo de la tecnología “Enhanced Depth Imaging” (EDI)

La OCT ha experimentado cambios espectaculares a lo largo de los años tanto en la técnica como en la calidad de la resolución de las imágenes. La SD-OCT permite la visualización de la superficie anterior de la LC y, en algunos casos, la de la superficie posterior aunque con menor calidad y precisión<sup>126,151,152,326</sup>. Sin embargo, hasta hace pocos años, con los dispositivos previamente comentados, no era posible evaluar de forma adecuada e íntegra las estructuras oculares profundas como la coroides o la LC. La tecnología “Enhanced Depth Imaging” (EDI) es una modalidad de imagen de alta resolución de reciente aparición que implementa a la OCT Spectralis permitiendo un gran avance y perfeccionamiento en la visualización de estructuras ubicadas en profundidad en el globo ocular<sup>327</sup>. Inicialmente, su uso se centró en evaluar y cuantificar el espesor coroidal<sup>328-330</sup>, ampliándose posteriormente su uso al estudio de otras estructuras como la LC y la CNO.

Existen varias razones técnicas por las que las SD-OCT estándar no permiten obtener imágenes con una resolución adecuada de las estructuras oculares más profundas. Por un lado, tras incidir en el tejido, la luz retrodispersada es capturada por el interferómetro y la información sobre la profundidad relativa de un objeto se codifica por un patrón de frecuencia tras ser detectada por un dispositivo de carga acoplada (CCD). Las estructuras situadas más profundamente muestran más retraso, lo que se traduce en mayor frecuencia al ser analizadas en el interferómetro. En cambio, las estructuras situadas cercanas a la línea “zero delay” (retraso cero) son las que tienen menor retraso. La línea de retraso cero es un punto de referencia establecido por el software que se corresponde con la zona donde la captura de la imagen es más óptima. En las OCT estándar, la línea de retraso cero es típicamente la línea de contacto vitreoretiniana, lo que proporciona una excelente resolución de los detalles de la retina, pero al alejarnos de esta línea de referencia

disminuye en gran medida la resolución y calidad de las imágenes de otras estructuras. Además, aunque la dispersión real sigue una distribución continua, el CCD se compone de elementos concretos independientes. Cada elemento recibe un pequeño rango de longitudes de onda de la luz dispersadas debido al discreto tamaño de cada pixel a lo largo del eje z del CCD. Este método de detección de la señal conlleva importantes consecuencias que provocan una reducción en la potencia y resolución de la señal a medida que aumenta la profundidad de penetración, que no puede ser plenamente compensada por el software del programa.

Por otro lado, los dispositivos de OCT convencionales usados en oftalmología emplean longitudes de onda cercanas a la luz infrarroja, lo cual permite una buena visualización de la retina y el espacio subretiniano, pero la penetración más en profundidad se ve muy limitada por la dispersión que causa el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y por la naturaleza vascular de la coroides. La resolución lateral de la OCT está controlada en parte por el diámetro del rayo que se proyecta en la región de interés. Por último, los sistemas de diafragma de las OCT convencionales generan un rayo de luz que se proyecta en forma de cono en lugar de como un punto por la expansión hacia fuera que se produce del mismo. Esto permite un recorrido largo del rayo, pero la expansión del rayo al incidir sobre la retina hace que la resolución lateral en las porciones oculares más profundas sea peor.

Por tanto, como hemos visto, existen numerosas razones que influyen en que la visualización de estructuras oculares profundas sea deficiente en las OCT convencionales. Estas razones incluyen la reducción de la sensibilidad y resolución a medida que aumenta la distancia de las estructuras en relación a la línea de retraso cero, la pérdida de señal en el trayecto de la imagen por expansión lateral del rayo de luz, y la dispersión de la luz dependiente de la longitud de onda<sup>331</sup>.

La imagen real que es analizada y reconstruida en la OCT, va siempre acompañada de una imagen idéntica invertida, aunque se muestra sólo aquella en la que las porciones internas de la retina aparecen en la parte superior de la imagen y las estructuras más posteriores en la parte inferior de la imagen. Es decir, los objetos más cercanos a la línea de retraso cero se muestran en la zona superior de la imagen y viceversa. Spaide<sup>328</sup> describió en 2008 una técnica que consistía en captar las imágenes desde un punto más cercano al ojo, colocando la SD-OCT Spectralis más próxima al paciente. De esta forma, la porción de mejor enfoque y proyección de la luz coincide con el plano de la coroides, en lugar de con el plano de la retina, es decir, se redefine la línea de retraso cero coincidiendo en la zona de unión del EPR y la coroides. Cuando se mueve el instrumento más cerca del ojo para captar las capas más profundas, la imagen invertida se despliega de tal manera que la coroides se muestra hacia arriba (por estar en este caso más cercana al punto de retraso cero), mientras que la retina interior queda hacia abajo. De esta manera, se pueden obtener imágenes de la coroides con una mejor calidad. Esto es la base de la tecnología EDI, que permite capturar directamente una imagen con estas características y mostrar la imagen en la forma tradicional sin tener que mover el aparato más cerca del ojo.

Aunque inicialmente el interés se centró en el estudio de la coroides y la esclera<sup>328,332</sup>, la tecnología EDI se emplea actualmente de forma amplia en el estudio y valoración de otras estructuras oculares como la LC y la CNO ya que ofrece un gran avance en el examen cualitativo, cuantitativo y dinámico in vivo de la LC y la CNO<sup>84,126,131,134,135,138,139,145,147,150,158,159,162,169,170,172,175,333-339</sup>. Lee<sup>340</sup> ha calculado la mayor profundidad de señal de las imágenes obtenidas con SD-OCT con y sin tecnología EDI asociada, describiendo un alcance en profundidad de 728,04  $\mu\text{m}$  y 368,79  $\mu\text{m}$  respectivamente, a partir de la superficie del disco óptico. La mayor profundidad

alcanzada por la EDI-SD-OCT se asocia al mejor contraste obtenido mediante este dispositivo en las imágenes de las estructuras profundas de la CNO. Así mismo, la reproducibilidad en la medición del grosor de la LC tanto intraobservador (0,782 vs. 0,966) como interobservador (0,731 vs. 0,950) es superior al aplicar tecnología EDI<sup>126</sup>. La mejor visualización de la LC se obtiene en aquellos ojos con un ANR delgado o con un área amplia de atrofia peripapilar. Aun así, la delimitación apropiada y rigurosa del borde posterior de la LC sigue siendo un reto difícil en un importante número de casos en el estudio de la LC, incluso utilizando la tecnología de última generación que tenemos hasta el momento<sup>339,341</sup>.

#### *1.7.2.5.3 Tecnología Swept Source OCT (SS-OCT)*

Como hemos visto, existen numerosas razones que influyen en que la visualización de estructuras oculares profundas sea deficiente en las OCT convencionales. La dispersión de la luz dependiente de la longitud de onda<sup>331</sup> juega un papel muy importante en la resolución y calidad de las imágenes. Los dispositivos de OCT Swept-Source (SS-OCT) hacen un barrido con un láser de longitud de onda sintonizable para hacer un barrido rápido a través de una gama de longitudes de onda, permitiendo que el espectro a la salida del interferómetro sea registrado de forma secuencial utilizando un solo detector. De esta manera se obtiene una longitud de onda mayor (1000nm), disminuyéndose la dispersión de la señal y mejorando la penetración tisular y la resolución axial frente a los dispositivos convencionales de SD-OCT (800 nm)<sup>342,343</sup>. El incremento de la longitud de onda con la que trabajan estos dispositivos puede compensar la pérdida de señal en profundidad, permitiendo una rápida penetración en vítreo, retina, coroides y esclera en un corto espacio de tiempo, consiguiendo imágenes de gran resolución de estructuras profundas con una velocidad de escaneo de 100.00 A-scans por segundo. Numerosos estudios, han evaluado la LC y la CNO con esta tecnología de reciente aparición aportando datos

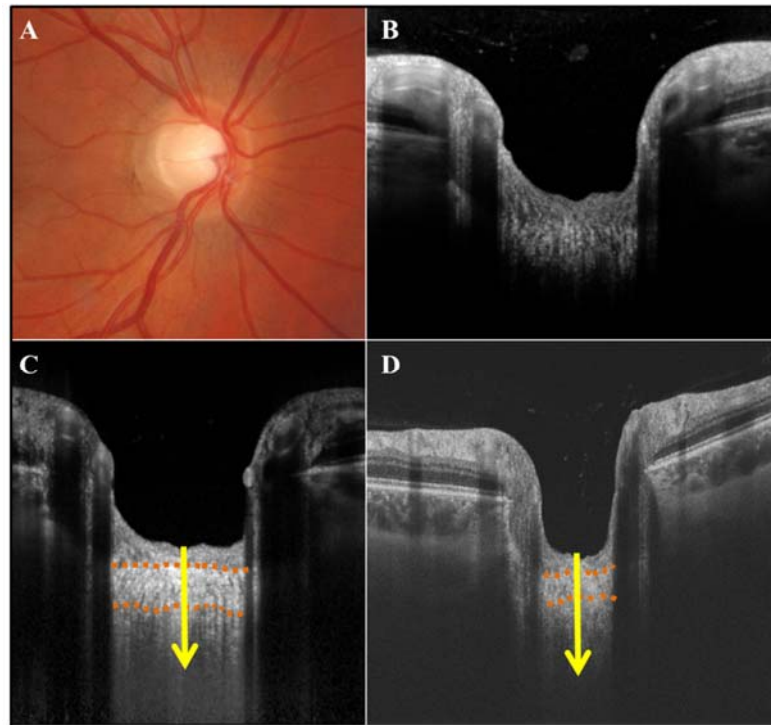
importantes para el mejor conocimiento del comportamiento in vivo de estas estructuras<sup>127,146,161,174,175,339</sup>. Los avances tecnológicos han permitido obtener imágenes tridimensionales de la LC in vivo, con un nivel de detalle sin precedentes, siendo posible la realización de técnicas de segmentación microestructural que permiten analizar tanto el número como el tamaño de los poros de la LC<sup>344,345</sup>.

Los estudios histológicos a partir de ojos de animales y de ojos de donante cadáver, han sido durante mucho tiempo el único método accesible para estudiar la configuración de la LC. Numerosos estudios han evaluado la LC a través de análisis histológicos evaluando múltiples datos acerca de su morfología y composición<sup>67,68,79,82,346</sup>, de sus relaciones con otras estructuras adyacentes<sup>137</sup>, de los cambios que ocurren en la misma en función de la edad<sup>136,310</sup> y en la patología glaucomatosa<sup>80,81,110,111,143,347</sup>, de su comportamiento ex vivo al ser sometida a cambios de presión<sup>110,348</sup>, etc. Los estudios histológicos tienen la desventaja de que el tejido puede verse deformado por edema o contracción durante los procesos de fijación pudiendo alterar y modificar las características morfológicas y biomecánicas que dicha estructura posee in vivo. Por tanto, a pesar de su importancia para el conocimiento de esta región, están limitados principalmente por la incapacidad de reproducir el comportamiento in vivo de las estructuras estudiadas.

La aparición de la OCT ha supuesto un hito muy importante en la historia de la LC. La constante evolución y desarrollo de esta técnica a lo largo de los años, especialmente con el desarrollo de la tecnología EDI asociada a la SD-OCT y de la aparición de la SS-OCT, han permitido un gran avance en el conocimiento de estructuras oculares profundas como la coroides, la esclera o la LC<sup>349-351</sup>. Waldstein et al<sup>352</sup> compararon la penetración de la señal y la visualización de estructuras oculares profundas conseguidas por la SS-OCT y la SD-OCT con y sin tecnología EDI asociada, observando que la penetración de la señal era comparable en SS-OCT y en SD-OCT con tecnología EDI y significativamente mejor



que con la SD-OCT sin EDI asociado (Figura 6). Tanto la SD-OCT con tecnología EDI como la SS-OCT ofrecían una excelente capacidad para la visualización de imágenes volumétricas de la interfase corneo-escleral. Se ha observado que existe una reproducibilidad óptima y una buena correlación en las mediciones del espesor coroideo entre EDI-OCT y SS-OCT<sup>353</sup>. En cuanto al estudio de la CNO, Park et al<sup>339</sup> describen una capacidad de detección de los bordes anterior y posterior de la LC similar entre la EDI-OCT y la SS-OCT. Así mismo, describen una buena reproducibilidad en la medición del espesor de la LC. El espesor de la LC observado fue mayor en las mediciones realizadas con SS-OCT, lo que atribuyen a una posible mayor penetrancia y mejor visualización con SS-OCT frente a EDI-OCT, sin alcanzar estas diferencias la significación estadística. En cambio, en otro estudio desarrollado por Jo et al<sup>354</sup>, encuentran que la visualización de las caras anterior y posterior de la LC, así como la delimitación de los poros es significativamente mejor en las imágenes tomadas con EDI-OCT, debido a un mayor contraste entre la LC y el tejido prelaminar y retrolaminar que permite la correcta identificación de las estructuras profundas de la CNO. Por contra, la visualización de las estructuras parapapilares profundas fue mejor en las imágenes realizadas con SS-OCT. Por último, en un estudio llevado a cabo por Giraldo et al, describen una mejor visualización de ambos bordes de la LC con EDI-SD-OCT respecto a las SS-OCT, siendo la calidad de las imágenes superior cuando se aplican sistemas de compensación adaptables.<sup>341</sup>



**Figura 6.** Representación de la cabeza del nervio óptico (CNO) y la LC en imágenes mediante diferentes dispositivos. **A.** Fotografía fundoscópica de la papila. **B.** Imagen de OCT-Spectralis sin tecnología EDI. **C.** Imagen de OCT-Spectralis con tecnología EDI. **D.** Imagen con tecnología Swept-Source (SS-OCT). Se observa la mejoría en la visualización de la LC (líneas naranjas discontinuas) en las imágenes obtenidas mediante tecnología EDI y Swept-Source respecto a lo observado sin tecnología EDI. Se puede observar el marcado aumento de la profundidad de la señal (flechas amarillas) en las imágenes inferiores.

### 1.8. Tratamiento del glaucoma

En el manejo del glaucoma, hasta el momento, la única estrategia que ha demostrado fehacientemente que puede preservar la función visual es la reducción de la PIO, a través de las diferentes opciones terapéuticas existentes, como son el tratamiento médico, quirúrgico o con láser<sup>2,4</sup>. Pese a los avances en la terapia médica de glaucoma, la cirugía sigue teniendo un papel fundamental en el tratamiento antiglaucomatoso. El tratamiento quirúrgico está indicado en los casos en los que otros tratamientos médicos o con láser han fallado, cuando otras terapias no son adecuadas (contraindicaciones, efectos secundarios, falta de cumplimiento...), cuando la presión diana no puede ser alcanzada

con otros tratamientos o cuando el diagnóstico del glaucoma se produce en una fase avanzada y con presión alta donde otras formas de tratamiento no se espera que sean suficientemente eficaces.

Los procedimientos quirúrgicos más habituales son la cirugía perforante (trabeculectomía), la cirugía no perforante (esclerectomía profunda no perforante, EPNP) y la implantación de dispositivos de drenaje.

La cirugía no perforante fue descrita originalmente en los años '60 por Walker<sup>355</sup> y Krasnov<sup>356</sup>, pero la dificultad de la técnica, la escasez de medios disponibles y la aparición de la trabeculectomía impidieron que el procedimiento ganara popularidad. Sería más tarde, en los años 80, cuando la cirugía filtrante consiguiese convertirse en objeto de verdadero interés en la comunidad oftalmológica internacional. En 1984, Zimmerman<sup>357,358</sup> propuso la ablación de un bloque profundo de tejido esclero-límbico con respeto de las láminas trabeculares más internas, para facilitar así la salida del humor acuoso al espacio subconjuntival sin abrir la cámara anterior. Al mismo tiempo, Fyodorov<sup>359</sup> publicó una técnica similar incluyendo una resección del tejido estromal corneal predescemético más anterior que la propuesta por Zimmerman. La esclerectomía profunda no perforante (EPNP) que se realiza en la actualidad combina ambas técnicas, persiguiendo la creación de un espacio intraescleral (lago escleral o cámara de descompresión intraescleral) y una ventana de filtración trabeculo-descemética compuesta, posteriormente, por el trabéculo uveal y corneoescleral y, más anteriormente, por el endotelio corneal y la membrana de Descemet, creada tras la extirpación selectiva de la porción yuxtacanalicular del trabéculum. Kozlov y, sucesivamente, Demailly y Mermoud fueron los primeros en colocar implantes en el espacio intraescleral creado quirúrgicamente disminuyendo el riesgo de colapso o cierre fibrótico del lago escleral y facilitando así la salida del humor acuoso por capilaridad y ósmosis.

La cirugía mediante EPNP es, actualmente, una técnica muy utilizada y difundida para el tratamiento quirúrgico del glaucoma de ángulo abierto. Presenta una curva de aprendizaje más larga que la trabeculectomía, pero una vez superada esta fase, las complicaciones intra y postoperatorias son escasas y su efectividad, si va asociada a la utilización de implantes, antimetabolitos y/o goniopunción, es similar a la trabeculectomía<sup>360-362</sup>. Por otro lado, la complicación intraoperatoria más grave en la EPNP es la perforación de la membrana trabeculo-descemética que convierte el procedimiento no perforante en una trabeculectomía. Este riesgo se reduce considerablemente una vez superada la curva de aprendizaje<sup>363</sup>. La principal ventaja de esta técnica en comparación con la trabeculectomía o la implantación de dispositivos de drenaje es que la reducción de la PIO se produce de forma más controlada, evitándose descompresiones bruscas e hipotonías oculares graves. Además, al ser un procedimiento no perforante que mantiene íntegra la cámara anterior, se reduce el riesgo de progresión de catarata, hifema o inflamación intraocular importante.



## **2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

---



### **JUSTIFICACIÓN**

La cubierta externa del globo ocular está formada por la córnea, la esclera y la lámina cribosa. Se trata de estructuras muy interrelacionadas, originándose todas ellas en las células mesenquimales que derivan de la cresta neural<sup>364</sup> y compartiendo los mismos componentes esenciales que constituyen su matriz extracelular<sup>365</sup>, estando éstos codificados por los mismos genes. Las propiedades biomecánicas de la córnea reflejan la capacidad viscoelástica y de resistencia a las fuerzas de deformación de su matriz extracelular de colágeno<sup>193</sup>. Por tanto, tratándose de estructuras con similitudes importantes en la composición de su matriz extracelular, es probable que la córnea pueda compartir características biomecánicas con la esclera y la lámina cribosa, siendo las propiedades de la córnea un reflejo del comportamiento global de la cubierta ocular, y de los diferentes sectores que la componen.

Hemos diseñado un estudio observacional transversal para valorar las características corneales y de la CNO en sujetos con GPAA y evaluar las posibles asociaciones que puedan existir entre las propiedades biomecánicas de la córnea y la morfología de la CNO y la LC, la influencia que otros factores como la edad, la longitud axial o la PIO puedan tener sobre ellas, así como su implicación en parámetros de daño glaucomatoso tanto a nivel funcional, medido mediante la desviación media de la campimetría, como anatómicos, medidos mediante el espesor de la CFNR y de la GCIPL. Así mismo, hemos diseñado otro estudio observacional prospectivo para valorar los cambios biomecánicos y morfológicos que se producen en la córnea y en las estructuras profundas de la CNO asociados a la reducción de la PIO tras realizar una EPNP y las posibles asociaciones entre las variables estudiadas.



Bochmann ha postulado una posible relación entre las muescas adquiridas del nervio óptico y una menor HC en pacientes con glaucoma<sup>271</sup>. Por otro lado, Wells ha descrito una mayor deformación de la CNO tras aumento transitorio de la PIO en sujetos con mayores valores de HC<sup>282</sup>. Proponemos, por tanto, comprobar si existe una relación entre las características biomecánicas de la córnea y las características de la CNO y la LC en pacientes con GPAA, tanto de forma directa, transversal, como asociada a los cambios que se producen tras disminución de la PIO en pacientes tratados mediante EPNP.

### **HIPÓTESIS**

Las similitudes en la composición de la córnea y la lámina cribosa, se reflejan también en la relación existente entre las propiedades biomecánicas de ambas estructuras en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Pacientes con córneas más deformables, con menor capacidad de amortiguación viscosa (menor HC) y menor resistencia corneal (menor FRC) se asocian a nervios ópticos más vulnerables al daño glaucomatoso en relación a la configuración y al comportamiento funcional que experimentan la LC y el tejido prelaminar.

## **3. OBJETIVOS**

---



### **3.1 Estudio transversal**

#### **Primario:**

- Describir, cuantificar y monitorizar la relación existente entre los valores de histéresis corneal y el factor de resistencia corneal con el espesor del tejido prelaminar y de la lámina cribosa, así como la posición (profundidad) de la lámina cribosa de forma transversal en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.

#### **Secundarios:**

- Describir las propiedades biomecánicas corneales (histéresis corneal y factor de resistencia corneal) en nuestra muestra de pacientes con GPAA.
- Describir la profundidad de la excavación papilar y el espesor del tejido prelaminar, así como la posición y espesor de la LC en nuestra muestra de pacientes con GPAA.
- Evaluar las relaciones de los parámetros corneales analizados entre sí.
- Evaluar las asociaciones existentes entre la profundidad de la excavación papilar, el espesor del tejido prelaminar y la posición y el espesor de la lámina cribosa.
- Valorar si existe correlación entre los parámetros corneales y de la cabeza del nervio óptico evaluados con parámetros funcionales (desviación media en la perimetría).
- Valorar si existe correlación entre los parámetros corneales y de la cabeza del nervio óptico con parámetros estructurales (el espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares y el espesor de la capa de células ganglionares).
- Evaluar si existe correlación entre las diferentes variables registradas: edad, sexo, longitud axial, espesor corneal central, PIO Goldmann, PIO compensada por histéresis, PIO Goldmann corregida, histéresis corneal, factor de resistencia corneal, espesor de la CFNR, desviación media en la perimetría, excavación papilar, espesores preoperatorios del tejido prelaminar y de la LC y la posición de la LC

### **3.2 Estudio longitudinal**

#### **Primario:**

- Describir, cuantificar y monitorizar la relación existente entre los valores de histéresis corneal y el factor de resistencia corneal con el espesor del tejido prelaminar y de la lámina cribosa, así como la posición (profundidad) de la lámina cribosa en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tras EPNP.

#### **Secundarios**

- Describir los cambios de PIO tras EPNP.
- Describir los cambios en la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal tras EPNP.
- Describir los cambios en la excavación papilar y en el espesor del tejido prelaminar, así como en la posición y en el espesor de la lámina cribosa en pacientes sometidos a EPNP.
- Valorar la correlación entre los cambios de los parámetros corneales y de la morfología de la cabeza del nervio óptico tras EPNP, con el cambio de PIO post-quirúrgico.
- Valorar la influencia que las variables edad, sexo, longitud axial, espesor corneal central, histéresis corneal, factor de resistencia corneal, PIO y desviación media en perimetría pueden ejercer en las modificaciones morfológicas de la cabeza del nervio óptico tras EPNP.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



### 4.1 Diseño del estudio

Para la realización de este trabajo se diseñaron dos grupos de estudio diferentes con el objetivo de realizar una valoración transversal de las variables seleccionadas en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, así como una valoración prospectiva longitudinal en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que requirieron tratamiento quirúrgico mediante esclerectomía profunda no penetrante.

### 4.2 Población muestral

#### **Grupo de estudio transversal:**

Los pacientes incluidos en esta rama del estudio fueron seleccionados entre los pacientes glaucomatosos en seguimiento por la Unidad de Glaucoma del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid entre marzo de 2014 y noviembre de 2014. El número total de pacientes incluidos fue de 60 pacientes.

#### **Grupo de estudio longitudinal:**

Los pacientes incluidos en esta rama del estudio fueron seleccionados entre los pacientes glaucomatosos en seguimiento por la Unidad de Glaucoma del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid que requirieron tratamiento quirúrgico mediante EPNP para el control de su patología y que fueron intervenidos en el periodo comprendido entre febrero de 2015 y enero de 2016, con un tiempo de seguimiento posterior de 3 meses. El número total de pacientes incluidos fue de 49 pacientes.

La inclusión fue de forma consecutiva en aquellos pacientes que cumpliesen los criterios de inclusión y aceptasen participar en el estudio. Todos los pacientes fueron informados del objetivo del estudio y dieron su consentimiento por escrito. El proyecto para la



realización de este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Ramón y Cajal y se adecuó a los principios de la Declaración de Helsinki.

### **4.3 Confidencialidad y protección de datos**

Todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado para la participación en el mismo. Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de la Historia Clínica o facilitados por el paciente, fueron tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estuviesen relacionados con el estudio fueron objeto de comprobación. Esta comprobación la realizó el investigador principal, responsable de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código y sólo el investigador principal podía relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

### **4.4 Criterios de selección**

Todos los sujetos debían de cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años
- Diagnóstico clínico de GPAA
- Agudeza visual mejor corregida (AVMC) >20/70
- Pacientes que, tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del estudio y la posibilidad de denegar su colaboración, decidieran libremente participar en el estudio y otorgasen por escrito su consentimiento.

El GPAA se definió como la presencia de daño glaucomatoso en el nervio óptico (daño difuso o localizado del ANR o defecto focal de la CFNR) asociado a alteraciones en el campo visual compatibles con glaucoma, en ausencia de enfermedades oculares u otras condiciones que pudieran elevar la PIO.

La presentación de daño glaucomatoso en el campo visual se definió como la observación de un Test de Hemicampo de Glaucoma fuera de límites normales en al menos dos campos consecutivos o la determinación de al menos 3 puntos contiguos en el mismo hemicampo con  $P < 1\%$  (siendo al menos uno de ellos  $P < 0,5\%$ ) en la gráfica de desviación patrón.

La afectación glaucomatosa observada por OCT se definió como la observación de dos o más sectores horarios pertenecientes al grupo de valores del 5% de las mediciones de menor grosor (sector amarillo) o al menos un sector perteneciente al grupo de valores del 1% de las mediciones con menor valor (sector rojo) en cualquier hemicampo (superior o inferior) excluyendo las horas 3 y 9 que pertenecen a ambos hemicampos.

El grupo de pacientes incluidos en el estudio prospectivo debían además presentar indicación para tratamiento quirúrgico mediante esclerectomía profunda no penetrante. Se indicó una EPNP en pacientes con GPAA en los que se observara mal control de la enfermedad (daño perimétrico o estructural progresivo) a pesar del tratamiento hipotensor tópico máximo o intolerancia al tratamiento hipotensor tópico.

Los criterios de exclusión generales fueron los siguientes:

- Cirugía intraocular diferente a extracción de catarata o cirugía no penetrante de glaucoma previas. La intervención de catarata debía haberse realizado al menos 6

meses antes de la inclusión en el estudio, y nunca durante la fase de seguimiento del estudio. La cirugía no penetrante de glaucoma debía haberse realizado al menos 12 meses antes de la inclusión en el estudio en los pacientes incluidos en el estudio transversal. La cirugía de glaucoma previa fue considerado criterio de exclusión en los pacientes incluidos en el estudio prospectivo.

- Incapacidad para fijación o insuficiente colaboración para llevar a cabo las exploraciones requeridas
- Patología corneal
- Opacidad de medios que pudieran interferir con la calidad de las imágenes en OCT.
- Mala delineación de los bordes anterior y posterior de la lámina cribosa
- Otras enfermedades intraoculares o sistémicas que afecten al nervio óptico o el campo visual

Los pacientes incluidos en el grupo de estudio longitudinal tenían otros criterios de exclusión añadidos a los anteriormente expuestos:

- Cirugía de glaucoma previa.
- Rotura intraoperatoria de la membrana trabeculo-descemética que obligase a la reconversión a procedimiento filtrante perforante.
- Los pacientes que presentaron  $\text{PIO} \leq 3$  mmHg en la primera semana de seguimiento postoperatorio fueron excluidos para evitar artefactos de medición debido a la presencia de edema papilar y deformación de los tejidos oculares secundaria a la hipotensión severa mantenida.

#### 4.5 Variables del estudio

En los sujetos que fueron seleccionados según los criterios anteriores, se realizó la medición de las siguientes variables:

- Principales:

- Histéresis corneal (HC) y factor de resistencia corneal (FRC) (mmHg)
- Espesor del tejido prelaminar y de la LC, así como su posición relativa respecto a la línea de referencia virtual entre los dos extremos de la membrana de Bruch (profundidad de la excavación y de la LC) ( $\mu\text{m}$ )

- Secundarias:

- Edad (años)
- Sexo
- Mejor agudeza visual corregida (ETDRS)
- Equivalente esférico (dioptrías)
- Presión intraocular con tonómetro de aplanación Goldmann (mmHg)
- Presión intraocular compensada respecto a la córnea (mmHg)
- Presión intraocular correlacionada con Goldmann (mmHg)
- Espesor corneal central ( $\mu\text{m}$ )
- Longitud axial (mm)
- Desviación media (decibelios) en la perimetría Humphrey con estrategia SITA-estándar 24-2.

A los pacientes incluidos en el grupo de estudio transversal se les realizó la medición de otras variables, además de las anteriormente expuestas:

- Espesor promedio de la CFNR ( $\mu\text{m}$ )
- Área del ANR de la papila ( $\text{mm}^2$ )

- Área del disco de la papila ( $\text{mm}^2$ )
- Volumen de la excavación de la CNO ( $\text{mm}^2$ )
- Relación entre el área de excavación papilar y el área de disco (relación excavación/papila) promedio y vertical
- Espesor promedio y mínimo de la capa de células ganglionares más capa plexiforme interna a nivel macular ( $\mu\text{m}$ )

#### 4.6 Plan de trabajo

##### **Grupo de estudio transversal:**

Los pacientes glaucomatosos en seguimiento en la Unidad de Glaucoma fueron seleccionados de forma consecutiva una vez comprobados los criterios de inclusión y exclusión. Todos los pacientes fueron informados del objeto del estudio y dieron su consentimiento por escrito. Cada paciente requirió una única visita que incluyó una exhaustiva anamnesis, registro de edad y sexo y recogida de antecedentes personales y fármacos sistémicos empleados. Los colirios hipotensores empleados en el momento del estudio fueron igualmente registrados, aunque no se analizaron sus posibles asociaciones con otros parámetros evaluados debido al diferente tiempo de tratamiento existente entre unos pacientes y otros, la frecuente asociación del uso de más de un fármaco en un mismo paciente y la utilización previa de otros colirios hipotensores en un importante número de pacientes que darían lugar a resultados poco fiables y distorsionados respecto a la realidad.

El estudio oftalmológico incluyó las siguientes exploraciones:

- AV: determinación de la AV lejana mediante optotipo ETDRS
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura.

- PIOcc, PIOg, HC y FRC: mediante analizador de respuesta ocular (ORA). Sin instilación previa de anestésico tópico se realizaron 3 mediciones con una puntuación de calidad (Waveform Score) mayor o igual de 7. Como valor de cada variable se tomó la media de las 3 medidas.
- PIO: mediante tonometría de aplanación Goldmann. Tras la instilación de anestésico tópico y fluoresceína se realizaron 3 medidas de PIO. Como valor de PIO se tomó la media de las 3 medidas.
- Paquimetría: medida del ECC mediante paquimetría ultrasónica (SP-2000, Tomey Corp., Cambridge, MA), bajo anestesia tópica, realizando 3 medidas consecutivas con una diferencia en un rango de  $\pm 5 \mu\text{m}$ . Como valor de ECC se tomó la media de las 3 medidas.
- Longitud axial: mediante IOL Master (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania).
- Gonioscopia: mediante lente de 3 espejos de Goldmann.
- Fundoscopia: evaluación estereoscópica del disco óptico y retina con lente de 78D y 20D.
- Perimetría estática automática estandarizada con el campímetro Humphrey (Humphrey Field Analyser 750, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA) con estrategia SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) estándar 24-2.
- Espesor de la CFNR y estudio de la LC: mediante OCT Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) con tecnología EDI (*Enhanced depth imaging*) asociada.
- Espesor de la CFNR y morfología de la papila (área del ANR de la papila, área del disco papilar, volumen de la excavación papilar y relación entre el área de excavación papilar y el área de disco promedio y vertical): mediante OCT Cirrus (Cirrus versión 6.0; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)

- Espesor de la capa de células ganglionares más capa plexiforme interna a nivel macular (GCIPL) mediante Cirrus HD-OCT software 6.0 Ganglion Cell Analysis.

### **Grupo de estudio longitudinal:**

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva según fueron programados para cirugía. Una vez comprobados los criterios de inclusión y exclusión, y obtenido el consentimiento del paciente, los participantes fueron sometidos en la primera visita a una exhaustiva anamnesis, con recogida de antecedentes oculares y sistémicos, y registro de edad y sexo.

El estudio oftalmológico inicial se realizó entre 1 y 10 días previos a la intervención e incluyó las siguientes exploraciones:

- AV: determinación de la AV lejana mediante optotipo ETDRS
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura.
- PIOcc, PIOg, HC y FRC: mediante analizador de respuesta ocular (ORA). Sin instilación previa de anestésico tópico se realizaron 3 mediciones con una puntuación de calidad (Waveform Score) mayor o igual de 7. Como valor de cada variable se tomó la media de las 3 medidas.
- PIO: mediante tonometría de aplanación Goldmann.
- Paquimetría: medida del ECC mediante paquimetría ultrasónica (SP-2000, Tomey Corp., Cambridge, MA), bajo anestesia tópica, realizando 3 medidas consecutivas con una diferencia en un rango de  $\pm 5 \mu\text{m}$ . Como valor de ECC se tomó la media de las 3 medidas.
- Gonioscopia: mediante lente de 3 espejos de Goldmann.

- Fundoscopia: evaluación estereoscópica del disco óptico y retina con lente de 78D y 20D.
- Longitud axial: mediante IOL Master (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania).
- Perimetría estática automática estandarizada con el campímetro Humphrey (Humphrey Field Analyser 750, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA) con estrategia SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) estándar 24-2.
- Espesor de la CFNR y estudio de la LC: mediante OCT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Germany) con tecnología EDI (*Enhanced depth imaging*) asociada.

A todos los pacientes se les realizó una segunda exploración 3 meses después de la cirugía, incluyendo las siguientes exploraciones:

- Biomicroscopía con lámpara de hendidura.
- PIOcc, PIOg, HC y FRC: mediante analizador de respuesta ocular (ORA). Según el mismo protocolo explicado anteriormente.
- PIO: mediante tonometría de aplanación Goldmann.
- Fundoscopia: evaluación estereoscópica del disco óptico y retina con lente de 78D y 20D.
- Espesor de la CFNR y estudio de la LC: mediante OCT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Germany) con tecnología EDI asociada.

#### **4.7 Protocolo de adquisición de imágenes**

Se realizó el estudio de CFNR mediante el protocolo de OCT Spectralis que realiza un barrido circular centrado automáticamente en la papila con un diámetro de 3,4mm con



una velocidad de escaneado de 40000 A-Scan/segundo. La OCT Spectralis posee un sistema de guiado por rayo láser que toma el fondo de ojo como referencia y guía al segundo rayo a la posición precisa del escaneado. Esta arquitectura mantiene constante el alineamiento de la OCT permitiendo la adquisición de 1 a 100 B-Scans de un mismo punto.

Para la visualización y análisis de la excavación papilar, el tejido prelaminar y la lámina cribosa se realizaron barridos con tecnología EDI-OCT de la CNO a través de la pupila no dilatada. El protocolo comprende la adquisición de imágenes en un área de 5 por 15 grados centrados en la papila con orientación vertical, obteniéndose 13 secciones con una separación de aproximadamente 120 micras y una media de 70 marcos por sección.

Se realizó el estudio de la CFNR y de la papila mediante el protocolo de OCT Cirrus (Optic disc cube 200x200) que comprende la adquisición de una imagen de un cubo de 6 x 6 mm centrado en la papila que contiene 200 líneas horizontales que generan cada una 200 escaneos de tipo A. El equipo identifica el centro de la papila y genera automáticamente un círculo de 3,46 mm de diámetro centrado en ella.

El protocolo de Cirrus para el estudio de la mácula que seguimos fue el *Macular cube* 512 x 128 que escanea un área de 6x6 mm con 128 líneas (B-Scans) compuestas de 512 A-Scans cada una, excepto las líneas centrales horizontal y vertical que constan de 1024 A-Scans cada una. Mediante el *software* para Cirrus, *Ganglion Cell OU Analysis* (Cirrus 6.0; Carl Zeiss Meditec, Inc.) evaluamos el promedio y el valor mínimo de la capa de células ganglionares y la plexiforme interna conjuntamente, término conocido como GCIPL. Este algoritmo identifica el límite externo de la CFNR y el límite externo de la capa plexiforme interna dentro del área de un cubo macular. La diferencia entre la CFNR y las segmentaciones del límite exterior de la IPL da lugar a la combinación del espesor de la capa de células ganglionares y de la capa plexiforme interna (GCIPL), el cuál es

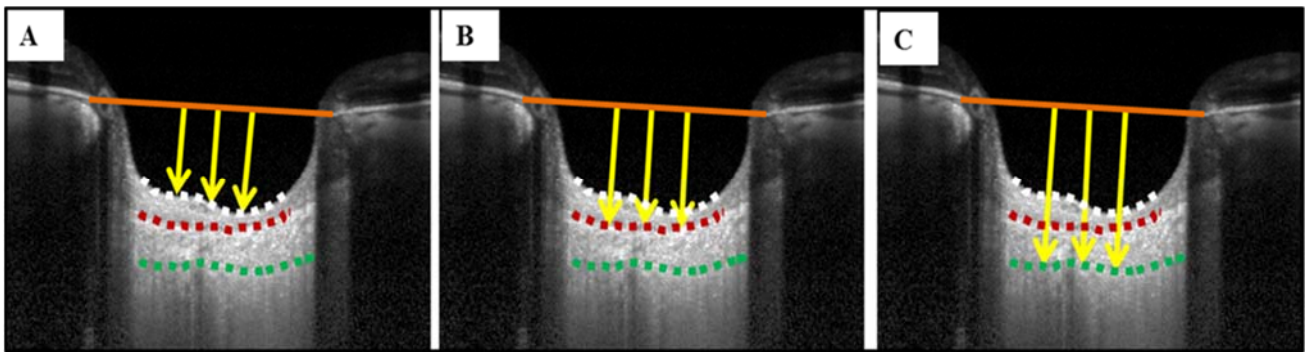
indicativo de la salud de las células ganglionares. Mediante un anillo elíptico (dimensiones: un anillo interno vertical de 0,5 mm de radio y uno externo de 2 mm y un anillo horizontal de radio interno 0,6 mm y externo de 2,4 mm) centrado en la fovea se evalúa la GCIPL.

### **4.8 Medición de los resultados**

La valoración y mediciones de la CNO y lámina cribosa a partir de las imágenes obtenidas mediante OCT Spectralis con tecnología EDI se realizó de forma manual al no existir hasta el momento ningún software que calcule las mediciones de forma automatizada. Entre los cortes obtenidos se seleccionó el corte vertical más próximo al centro de la CNO que no incluyese grandes vasos (arteria o vena central de la retina). El mismo corte fue seleccionado en la exploración postquirúrgica en los pacientes pertenecientes al grupo de estudio prospectivo tratados quirúrgicamente. Para las mediciones se utilizaron los calibradores ofrecidos por el software del OCT Spectralis. Se utilizó como línea de referencia una línea virtual trazada entre los extremos papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina (Figura 7). Se trata de un límite arbitrario, pero reproducible. Se trazaron líneas verticales perpendiculares a la línea de referencia para conocer la distancia de las distintas estructuras laminares a esta línea de referencia. Las estructuras analizadas fueron la cara anterior del tejido prelaminar, la cara anterior de la LC y la cara posterior de la LC. Siguiendo este procedimiento, se midió la distancia desde la línea de referencia a estas tres estructuras en tres puntos equidistantes entre sí: el punto medio de la línea de referencia y los dos puntos de unión de los tercios externos y tercio medio de la línea de referencia. De esta manera se evita el ANR y los vasos papilares localizados preferentemente en los tercios externos.

- La profundidad de la excavación se definió como la distancia desde la línea de referencia a la cara anterior del tejido prelaminar y se calculó haciendo la media de las medidas de las 3 líneas trazadas perpendicularmente desde la línea de referencia a este punto.
- La profundidad de la LC se definió como la distancia desde la línea de referencia a la cara anterior de la LC y se calculó haciendo la media de las medidas de las 3 líneas trazadas perpendicularmente desde la línea de referencia a este punto.
- El espesor del tejido prelaminar se definió como la diferencia entre distancia desde la línea de referencia a la cara anterior de la LC menos la distancia desde la línea de referencia a la superficie del tejido prelaminar.
- El espesor de la LC se definió como la distancia entre los bordes anteriores y posteriores de alta reflectividad que representan la LC, y se midió calculando la diferencia entre la distancia desde la línea de referencia a la cara posterior de la LC, menos la distancia desde la línea de referencia a la cara anterior de la LC.

Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo observador (L.D.A.). Para valorar la reproducibilidad intraobservador de las mediciones se seleccionaron de forma aleatoria 15 barridos en los que se repitieron las mediciones (9 medidas por imagen, desde la línea de referencia: 3 medidas a la cara anterior del tejido prelaminar, 3 medidas a la cara anterior de la LC y 3 medidas a la cara posterior de la LC) por el mismo observador y se calculó el coeficiente de correlación intraclass. Estas nuevas mediciones fueron realizadas en días diferentes a las mediciones originales (intervalo 6-10 meses después).



**Figura 7.** Esquema que representa el método de medición de las imágenes tomadas con OCT con tecnología EDI (*Enhanced depth imaging*). La línea naranja representa la línea de referencia, trazada entre los bordes papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina. Las líneas discontinuas representan la superficie del tejido prelaminar (blanco), cara anterior (rojo) y cara posterior de la LC (verde). Las líneas de medición (flechas amarillas) se dibujaron de forma vertical desde la línea de referencia hasta la superficie del tejido prelaminar, cara anterior y cara posterior de la LC. **A.** Las flechas amarillas representan las mediciones efectuadas desde la línea de referencia hasta la superficie del tejido prelaminar. **B.** Las flechas amarillas representan las mediciones efectuadas desde la línea de referencia hasta la cara anterior de la LC. **C.** Las flechas amarillas representan las mediciones efectuadas desde la línea de referencia hasta la cara posterior de la LC.

#### 4.9 Técnica quirúrgica

Los pacientes fueron intervenidos por tres cirujanos diferentes (G.R.F., FJ.M.N. y P.C.Ll), quienes emplearon un protocolo quirúrgico estandarizado.

Las cirugías se realizaron bajo anestesia peribulbar. El procedimiento filtrante se practicó en el cuadrante escleral superior. Tras la realización de un colgajo conjuntival base en fórnix y aplicación de diatermia bipolar suave sobre la superficie escleral expuesta, se disecó un tapete escleral de 5 x 5 mm de un tercio del espesor escleral, penetrando al menos 1 mm en córnea clara. A continuación, se disecó el colgajo escleral profundo y se realizó una paracentesis en cámara anterior. Se procedió a la apertura del canal de Schlemm y disección de la membrana trabeculo-descemética. Posteriormente se realizó la «trabeculectomía ab externo» (resección o pelado del trabeculum yuxtacanalicular) con

pinzas de Mermoud, resección del colgajo profundo y colocación de implante Esnoper® (AJL Ophthalmics, Álava, España) bajo el colgajo superficial, fijándolo a esclera con un punto de nylon 10-0. Por último, se suturó el colgajo escleral superficial con 1-2 puntos sueltos con nylon 10-0 y la conjuntiva con 2-6 puntos de nylon 10-0, inyectándose al finalizar el procedimiento una mezcla de corticoide y antibiótico en el espacio subconjuntival.

En los casos de cirugía filtrante de glaucoma combinados con cirugía de catarata (faco-EPNP) se realizó la cirugía de la misma manera indicada anteriormente, pero parando el procedimiento filtrante antes de realizar la apertura del canal de Schlemm para realizar en este punto la facoemulsificación de la catarata. La facoemulsificación e implantación de una lente plegable acrílica de una sola pieza se realizó por una incisión corneal horizontal de 2,2 mm. Posteriormente, se continuó la cirugía filtrante no penetrante con la apertura del canal de Schlemm según lo descrito previamente.

En casos seleccionados se aplicó mitomicina C (0,2mg/ml) durante 1-2 minutos (a criterio del cirujano) sobre el lecho escleral, debajo del colgajo escleral superficial y bajo la conjuntiva de la zona quirúrgica.

En el postoperatorio los pacientes fueron tratados con un colirio de antibiótico y corticoide (Tobradex®, Alcon Cusí S.A., Barcelona, España) en pauta descendente durante 4-5 semanas.

#### **4.10 Análisis estadístico**

Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows (versión 20.0, SPSS, Inc.).

La normalidad en la distribución de las variables se comprobó utilizando el test de Kolmogorov- Smirnov, considerando la distribución normal cuando la  $P > 0,05$ .

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, o bien con la media y desviación

estándar en caso de variables continuas (mediana y rango intercuartílico si la distribución de la variable no se ajusta a una distribución normal).

Para determinar la correlación entre los diferentes parámetros valorados en el estudio transversal se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Para evaluar la concordancia entre los valores de PIO tomados con el tonómetro de Goldmann y los valores de PIO tomados mediante el ORA (PIOcc y PIOg) se utilizaron tanto el coeficiente de correlación intraclase (ICC), como el análisis gráfico según el método de Bland-Altman.

Para el análisis comparativo de los cambios en la PIO, en los parámetros corneales (HC y FRC) y en los parámetros de la CNO (excavación papilar, posición de la LC y espesor del tejido prelaminar y lámina cribosa) antes y después de la cirugía se utilizó la prueba *t* de Student para datos apareados.

En los casos de análisis de subgrupos en los que la N obtenida era menor de 30, se realizaron pruebas no paramétricas. Así, utilizamos la prueba U de Mann-Whitney para comparar la heterogeneidad entre la muestra de pacientes tratados mediante EPNP aislada y los pacientes tratados mediante faco-EPNP. Para la comparación de los cambios antes y después de la cirugía respecto a la PIO, a los parámetros corneales y a los parámetros de la CNO en estos dos subgrupos de pacientes se utilizó la prueba de Wilcoxon para datos apareados. La prueba U de Mann-Whitney fue también empleada para comparar los cambios de PIO postoperatoria en función de los valores preoperatorios de HC y de FRC divididos en cuartiles.

El coeficiente de correlación de Pearson se empleó para evaluar la asociación entre los cambios en los parámetros corneales y en los parámetros de la CNO antes y después de la cirugía y también para ajustar los cambios encontrados con otros factores como la edad,

la desviación media en la perimetría, el ECC o la LA. Todos los contrastes fueron bilaterales a un nivel de significación de 0,05.

Para analizar los factores más influyentes en la determinación de la HC y el FRC se realizó un análisis de regresión lineal múltiple a partir de los datos obtenidos en el estudio transversal. Así mismo, se evaluaron de forma prospectiva las variables más influyentes en la reversibilidad de la excavación papilar después de la cirugía de glaucoma. El algoritmo empleado para la regresión lineal múltiple en ambos casos fue el procedimiento de regresión paso a paso (“stepwise regression”) incluyendo aquellos datos con asociación significativa en el análisis univariante. Los valores de PIO empleados en dichos análisis corresponde a la PIOg en lugar de a la PIOcc, ya que al tratarse ésta última de una PIO compensada por los parámetros corneales, las correlaciones entre dichos parámetros podrían verse afectadas.

Un valor de  $P < 0,05$  fue considerado significativo en todos los análisis.

Para el análisis de reproducibilidad intraobservador inter e intrasesión se utilizó el coeficiente de correlación intraclase.

## **5. RESULTADOS**

---





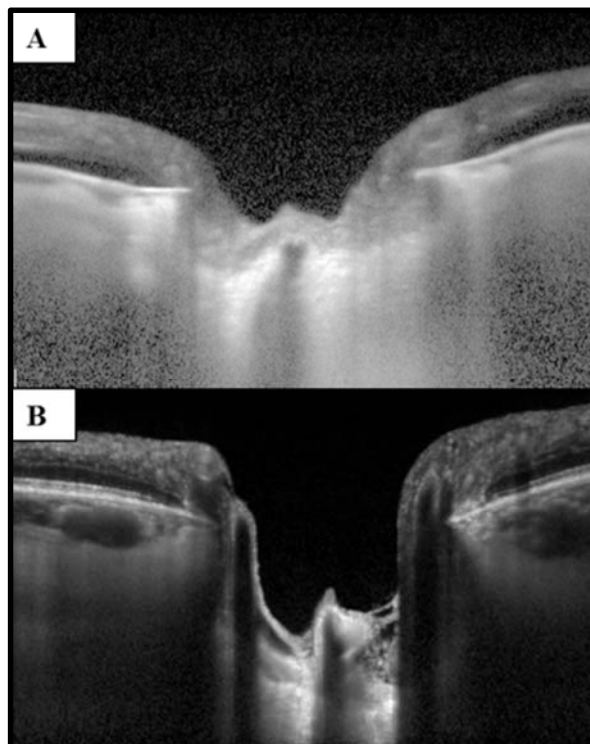
## 5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL

### 5.1.1 Descripción de la muestra de estudio

#### 5.1.1.1 Descripción general de la muestra

Inicialmente fueron incluidos en este estudio 68 ojos de 68 pacientes.

De éstos, 5 ojos tuvieron que ser excluidos por mala calidad en la adquisición de las imágenes de la lámina cribosa. Otros 3 ojos fueron excluidos debido a la imposibilidad de realizar mediciones precisas por protrusión excesiva de los vasos centrales que distorsionaban la correcta visualización de las estructuras de la CNO (Figura 8).



**Figura 8.** Pacientes excluidos por mala visualización del límite posterior de la LC y del tejido prelaminar. **A.** Mala visualización por opacidad de medios. **B.** Mala delimitación por vasos centrales marcados que distorsionan las estructuras.

Por tanto, un total de 60 ojos de 60 pacientes fueron incluidos en el estudio de los cuales 34 (56,7%) fueron hombres y 26 (43,3%) mujeres. Todos los sujetos incluidos eran de

raza blanca. La tabla 1 recoge las principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio transversal (n = 60).

	Media	Desviación Estándar	Rango
Edad (años)	71,36	9,12	50-87
AVMC (letras)	77,5	7,5	55-87
Longitud Axial (mm)	23,8	1,4	21,2-28,2
DM en perimetria (decibelios)	-11,1	7,7	-0,4- -29,59
CFNR promedio OCT Spectralis (µm)	63,6	11,8	40-84
Espesor GCIPL promedio (µm)	62,9	10,6	43-82
Espesor GCIPL mínimo (µm)	53,8	10,7	35-75

AV: agudeza visual mejor corregida; DM: desviación media; CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas; GCIPL: Capa de células ganglionares más plexiforme interna.

### 5.1.1.2 Distribución de la muestra

Se comprobó la normalidad en la distribución de todas las variables incluidas en el estudio utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov, considerando la distribución normal cuando la  $P > 0,05$ , objetivándose que todas las variables de estudio seguían una distribución normal (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de normalidad de los parámetros incluidos en el estudio transversal.

Variable	P	Variable	P
Edad	0,339	<b>Volumen de la excavación papilar</b>	0,253
DM	0,259	<b>Relación E/P promedio</b>	0,583
LA	0,342	<b>Relación E/P vertical</b>	0,660
ECC	0,859	<b>Profundidad EP</b>	0,767
PIO Goldmann	0,659	<b>Espesor TPL</b>	0,062
PIOcc	0,826	<b>Posición LC</b>	0,162
PIOg	0,381	<b>Espesor LC</b>	0,885
HC	0,799	<b>Apertura MB</b>	0,853
FRC	0,912	<b>CFNR promedio en OCT Spectralis</b>	0,725
Área ANR de la papila	0,960	<b>Espesor GCIPL promedio</b>	0,839
Área del disco papilar	0,459	<b>Espesor GCIPL mínimo</b>	0,941

\* Test de Kolmogorov-Smirnov

AVMC: agudeza visual mejor corregida; DM: desviación media de la perimetría; LA: longitud axial; ECC: espesor corneal central; PIO: presión intraocular; PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación/papila; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; MB: membrana de Bruch; CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas; GCIPL: Capa de células ganglionares más plexiforme interna.

### 5.1.1.3 Descripción de la PIO y los parámetros corneales

El espesor corneal central, la PIO con tonometría Goldman, PIOcc, PIOg, la HC y el FRC se detallan en la tabla 3.

**Tabla 3.** Media, desviación estándar y rango de la PIO y los parámetros corneales.

	Media	Desviación Estándar	Rango
<b>ECC (µm)</b>	544,4	32,1	478-598
<b>PIO Goldmann (mmHg)</b>	16,2	4,0	10-27
<b>PIOcc (mmHg)</b>	18,3	4,4	10,1-27,7
<b>PIOg (mmHg)</b>	16,2	4,2	8-25,9
<b>HC (mmHg)</b>	8,8	1,5	5,3-11,9
<b>FRC (mmHg)</b>	9,3	1,5	5,6-12,5

ECC: espesor corneal central; PIO: presión intraocular; PIOcc: Presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: Presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal.

#### 5.1.1.4 Descripción morfológica de la papila del nervio óptico

El área media del ANR de la papila fue de  $0,8 \pm 0,3 \text{ mm}^2$  y el área del disco papilar promedio fue de  $0,8 \pm 0,3 \text{ mm}^2$ . Los rangos, valores medios y desviación estándar de estas variables, así como del volumen medio de la excavación, la relación entre el área de excavación y el área de disco papilar (relación excavación/papila) promedio y la relación vertical se detallan en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Media, desviación estándar y rango de los parámetros morfológicos de la papila del nervio óptico medidos mediante OCT-Cirrus.

	Media	Desviación Estándar	Rango
Área del ANR de la papila ( $\text{mm}^2$ )	0,8	0,3	0,4-1,4
Área del disco papilar ( $\text{mm}^2$ )	1,8	0,3	1,42-2,41
Volumen de la excavación papilar ( $\text{mm}^3$ )	0,4	0,3	0,4-1,14
Relación excavación/papila promedio	0,7	0,1	0,4-0,9
Relación excavación/papila vertical	0,7	0,1	0,4-0,9

ANR: anillo neuroretiniano.

#### 5.1.1.5 Descripción morfológica de la cabeza del nervio óptico y de la lámina cribosa

El espesor promedio del tejido prelaminar fue de  $163,6 \pm 98,8 \mu\text{m}$  y el espesor medio de la LC fue de  $265,8 \pm 45,0 \mu\text{m}$ .

La apertura de la membrana de Bruch media fue de  $1601,7 \pm 181,7 \mu\text{m}$ . Tomando como referencia la línea de apertura de la membrana de Bruch, se estudió la profundidad media de la excavación papilar que fue de  $281,2 \pm 190,5 \mu\text{m}$  y la posición de la cara anterior de la LC que fue de  $442,8 \pm 152,9 \mu\text{m}$  (Tabla 5).

**Tabla 5.** Media, desviación estándar y rango de los parámetros morfológicos de la cabeza del nervio óptico y de la lámina cribosa medidos a partir de las imágenes obtenidas con OCT-Spectralis mediante tecnología EDI, tomando como línea de referencia una línea virtual trazada entre los extremos papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina.

	Media	Desviación Estándar	Rango
<b>Profundidad de la EP (µm)</b>	281,2	190,5	-65-783
<b>Espesor del tejido prelaminar (µm)</b>	163,6	98,8	32-444
<b>Posición de la LC (µm)</b>	442,8	152,9	147-896
<b>Espesor de la LC (µm)</b>	265,8	45,0	176-323.5
<b>AMB (µm)</b>	1601,7	181,7	1299-2050

EP: Excavación papilar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch.

### 5.1.2 Reproducibilidad de las mediciones

Los coeficientes de correlación intraclase para la medición de la profundidad de la excavación papilar y de las posiciones de las superficies anterior y posterior de la LC fueron 0,998, 0,995 y 0,878, respectivamente. Aunque la superficie posterior de la LC podía ser observada en la mayoría de las imágenes, la determinación de sus límites precisos fue más difícil que en el resto de estructuras.

### 5.1.3 Estudio de las correlaciones entre las diferentes variables de estudio

#### 5.1.3.1 Edad (Tabla 6)

##### *a. Correlación de la edad con la LA*

No se observó correlación significativa entre la edad y la longitud axial en los pacientes incluidos en nuestra muestra (-0,211, P=0,150).

*b. Correlación de la edad con la PIO y los parámetros corneales*

No se encontraron correlaciones significativas entre la edad y los diferentes valores de PIO: Goldmann, PIOcc y PIOg (-0,174, P=0,222; 0,001, P=0,993 y -0,019, P=0,885, respectivamente). Tampoco se encontraron correlaciones significativas entre los parámetros corneales y la edad: ECC (-0,09, P=0,949), HC (-0,38, P=0,776), FRC (-0,001, P=0,993).

*c. Correlación de la edad con la morfología de la papila del nervio óptico*

Se estudiaron las correlaciones entre la edad y la morfología de la papila del nervio óptico sin encontrarse ninguna correlación significativa entre dichas variables y la edad de los pacientes: área del ANR de la papila (-0,147, P=0,485), área del disco papilar (0,080, P=0,703), volumen de la excavación papilar (-0,287, P=0,219) y relación entre el área de excavación papilar y el área de disco promedio y vertical (0,148, P=0,532 y 0,166, P=0,483, respectivamente).

*d. Correlación de la edad con la morfología de la CNO y de la LC*

En cuanto a la relación de la edad con la morfología de la CNO y la LC, se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre la edad y el espesor del tejido prelaminar (-0,317, P=0,014) y la posición de la LC (-0,267, P=0,041), de tal forma que en edades más avanzadas el espesor del tejido prelaminar era menor y la LC se encontraba en una posición más anterior (superficial). No se encontraron correlaciones significativas entre la profundidad de la excavación papilar, el espesor de la LC ni la apertura de la membrana de Bruch con la edad (-0,043, P=0,744; 0,088, P=0,513 y 0,050, P=0,704, respectivamente).

*e. Correlación de la edad con la DM en la perimetría, el espesor de la CFNR y el de las células ganglionares*

Al estudiar la correlación entre la DM en la perimetría y la edad se observó una correlación significativa negativa entre ambas variables (-0,308, P= 0,018), de tal manera que edades más avanzadas se asociaron a mayor daño campimétrico. También se detectó correlación negativa entre la edad y el espesor de la CFNR, así como en el espesor promedio y mínimo de las células ganglionares sin llegar a alcanzar dichas correlaciones la significación estadística en ninguno de los casos (-0,232, P=0,94; -0,327, P=0,063 y -0,324, P=0,100, respectivamente).

**Tabla 6.** Tabla resumen de las correlaciones estadísticamente significativas de la edad con otras variables de estudio.

	DM en perimetría	Tejido prelaminar	Profundidad de la LC
Edad	<b>-0,308</b> <b>P= 0,018</b>	<b>-0,317</b> <b>P=0,014</b>	<b>-0,267</b> <b>P=0,041</b>

\*Coeficiente de correlación de Pearson

DM: desviación media: LC: lámina cribosa.

**5.1.3.2 Longitud axial (Tabla 7)**

*a. Correlación de la LA con la edad*

No se observó correlación significativa de la LA con la edad (-0,211, P=0,150).

*b. Correlación de la LA con la PIO y los parámetros corneales*

No se detectó ninguna correlación estadísticamente significativa entre la LA y la PIO (PIO Goldmann, PIOcc y PIOg), la HC, el FRC ni el ECC (0,072, P=0,643; 0,151,



P=0,307; 0,104, P=0,483; -0,118, P=0,424; 0,40, P=0,785 y -0,45, P=0,774, respectivamente).

*c. Correlación de la LA con la morfología de la papila del nervio óptico*

Se estudiaron las correlaciones de la LA con la morfología de la papila sin demostrarse correlación estadística con los parámetros medidos: área del ANR de la papila, área del disco papilar, volumen de la excavación papilar y relación entre el área de excavación papilar y el área de disco promedio y vertical (-0,231, P=0,328; -0,009, P=0,971; 0,010, P=0,973; 0,225, P=0,421 y 0,222 P=0,427, respectivamente).

*d. Correlación de la LA con la morfología de la CNO y de la LC*

Se observó una correlación inversa estadísticamente significativa entre la LA y el espesor de la LC (-0,453, P=0,001), de modo que valores más elevados de LA se asociaron con láminas cribosas más finas. Las correlaciones no fueron estadísticamente significativas para el resto de parámetros morfológicos de la CNO: profundidad de la excavación papilar (0,009, P=0,951), espesor del tejido prelaminar (-0,062, P=0,673), posición de la LC (0,029, P=0,843) y apertura de la membrana de Bruch (-0,014, P=0,925).

*e. Correlación de la LA con la DM en la perimetría, el espesor de la CFNR y el de las células ganglionares*

No se observó asociación entre la LA y la DM en la perimetría (-0,086, P=0,561). Tampoco se detectó correlación estadísticamente significativa con el espesor de la CFNR (-0,194, P=0,219), ni con el espesor de la capa de células ganglionares (promedio: -0,235, P=0,248 y mínimo: -0,025, P=0,916).

**Tabla 7.** Tabla resumen de las correlaciones estadísticamente significativas de la longitud axial con otras variables de estudio.

	Espesor de la LC
Longitud Axial	-0.453 P=0,001

\*Coeficiente de correlación de Pearson

LC: lámina cribosa

### 5.1.3.3 PIO y parámetros corneales

#### a. Correlación de la PIO y los parámetros corneales con la edad y la LA

No se detectaron asociaciones estadísticamente significativas entre la PIO (PIO Goldmann, PIOcc y PIOg) ni los diferentes parámetros corneales (HC, FRC y ECC) con la edad, ni con la LA.

#### b. Asociación de la PIO y los parámetros corneales entre sí

Tanto la HC como el FRC se observaron asociados con el ECC (0,361 P=0,008 y 0,437 P=0,001; respectivamente). En cambio, no se mostró asociación entre el ECC y las diferentes medidas de PIO.

El análisis de las variables relacionadas con la HC mostró una asociación significativa entre la HC y la PIOcc (-0,607, P=0,003), la PIOg (-0,293, P=0,024), el FRC (0,649, P<0,001) y el ECC (0,361, P=0,008). Al realizar el análisis de regresión múltiple, sólo el FRC y la PIOg mantuvieron su significación estadística. La ecuación de la regresión múltiple quedaría reflejada de la siguiente forma:

$$HC = 3,556 + (1,078 \times FRC) + (-0,288 \times PIOg); R^2 = 0,906 (P < 0,001).$$

Se estudiaron también las variables relacionadas con el FRC demostrándose también la existencia de asociación significativa entre el FRC y la PIO Goldmann (0,418, P=0,003),

la PIOg (0,498, P<0,001), la HC (0,649, P<0,001) y el ECC (0,437, P=0,001). El análisis de regresión múltiple reveló que sólo la PIOg y la HC conservaron la significación estadística. La ecuación de la regresión múltiple se expresaría de tal forma que:

$$FRC = -2,185 + (HC \times 0,827) + (0,254 \times PIOg); R^2 = 0,911 (P < 0,001).$$

Se observó una fuerte asociación entre la HC y el FRC (0,649 P<0,001) (Tabla 8).

**Tabla 8.** Tabla resumen de las correlaciones de la PIO (PIO Goldmann, PIOcc, PIOg) con los parámetros corneales (HC, FRC y ECC).

	PIO Goldmann	PIOcc	PIOg	HC	FRC	ECC
PIOcc	0,689 P<0,001		0,933 P<0,001	-0,607 P=0,003	0,184 P=0,166	-0,071 P=0,614
PIOg	0,772 P<0,001	0,933 P<0,001		-0,293 P=0,024	0,498 P<0,001	0,069 P=0,623
HC	-0,151 P=0,284	-0,607 P=0,003	-0,293 P=0,024		0,649 P<0,001	0,361 P=0,008
FRC	0,418 P=0,003	0,184 P=0,166	0,498 P<0,001	0,649 P<0,001		0,437 P=0,001
ECC	-0,007 P=0,961	-0,071 P=0,614	0,069 P=0,623	0,361 P=0,008	0,437 P=0,001	

\*Coeficiente de correlación de Pearson

PIO: presión intraocular; PIOcc: Presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal, ECC: espesor corneal central.

*c. Correlación de la PIO y los parámetros corneales con la morfología de la papila del nervio óptico*

No se observaron correlaciones significativas entre los valores de PIO y los parámetros corneales con las características morfológicas de la papila (Tabla 9)

*d. Correlación de la PIO y los parámetros corneales con la morfología de CNO y LC*

Tampoco se demostraron correlaciones estadísticamente significativas entre la PIO y los parámetros corneales con la morfología de la CNO y LC (Tabla 13).

*e. Correlación de la PIO y los parámetros corneales con la DM en la perimetría, el espesor de la CFNR y el de las células ganglionares*

No se detectaron asociaciones significativas al estudiar las relaciones de los parámetros corneales y de PIO con la DM en la perimetría ni con el espesor medio de la CFNR. En cambio, en el análisis por sectores se objetivó una asociación positiva entre el espesor de la CFNR en el sector temporal y los valores de la HC (0,324, P=0,018) y del FRC (0,325, P=0,019).

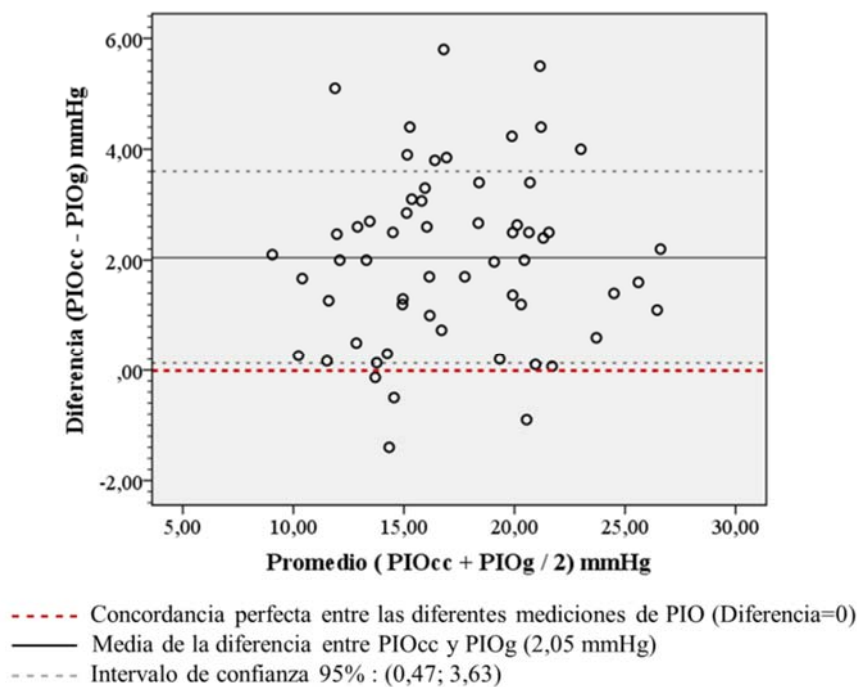
En el estudio del espesor de la GCIPL no observamos correlaciones estadísticamente significativas con las variables corneales ni con la PIO.

#### **5.1.3.4 Concordancia entre las medidas de PIO con el tonómetro de Goldmann y el ORA**

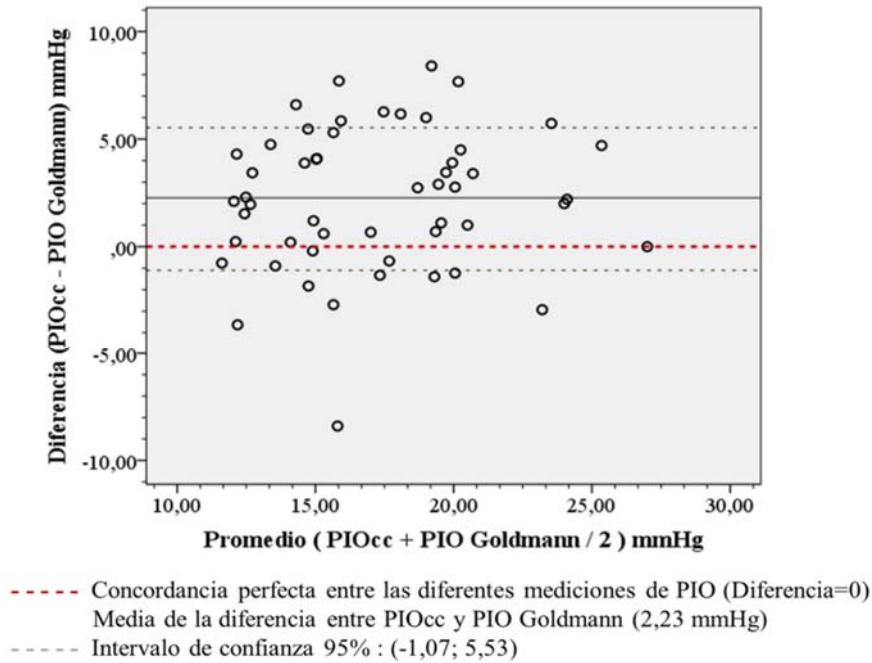
Se cuantificó la concordancia entre las mediciones de PIO tomadas con el tonómetro de Goldmann (PIO Goldmann) y las mediciones de PIO tomadas con el ORA (PIOcc y PIOg) mediante el coeficiente de correlación intraclase obteniéndose una concordancia de 0,754 (P<0,001) entre los valores de PIO Goldmann y PIOcc, de 0,874 (P<0,001) entre los valores de PIO Goldmann y PIOg y de 0,912 (P<0,001) entre los valores de PIOcc y PIOg. En los gráficos de dispersión realizados según el método de Bland-Altman (Figuras 9-11), en los que se representan las diferencias en las medidas de PIO según los diferentes instrumentos, se observa que los valores de PIO son superiores en el caso de la PIOcc respecto de la PIO Goldmann y de la PIOg (diferencia media:  $2,23 \pm 3,3$  mmHg y  $2,05 \pm 1,58$  mmHg, respectivamente), mientras que las diferencias entre la PIO Goldmann y la

PIOg se observan mucho mejor distribuidas en torno a la línea de concordancia perfecta en la que la diferencia entre ambas variables sería 0 (diferencia media:  $0,17 \pm 2,78$  mmHg). Las diferencias en la PIO media fueron estadísticamente significativas al comparar la PIOcc con la PIO Goldmann ( $18,3 \pm 4,4$  mmHg vs  $16,2 \pm 4,0$  mmHg;  $p < 0,001$ ) y con PIOg ( $18,3 \pm 4,4$  mmHg vs  $16,2 \pm 4,2$  mmHg;  $P < 0,001$ ). En cambio, las diferencias no fueron estadísticamente significativas al comparar la PIO Goldmann y la PIOg ( $16,2 \pm 4,0$  vs  $16,2 \pm 4,2$  mmHg;  $P = 0,653$ ).

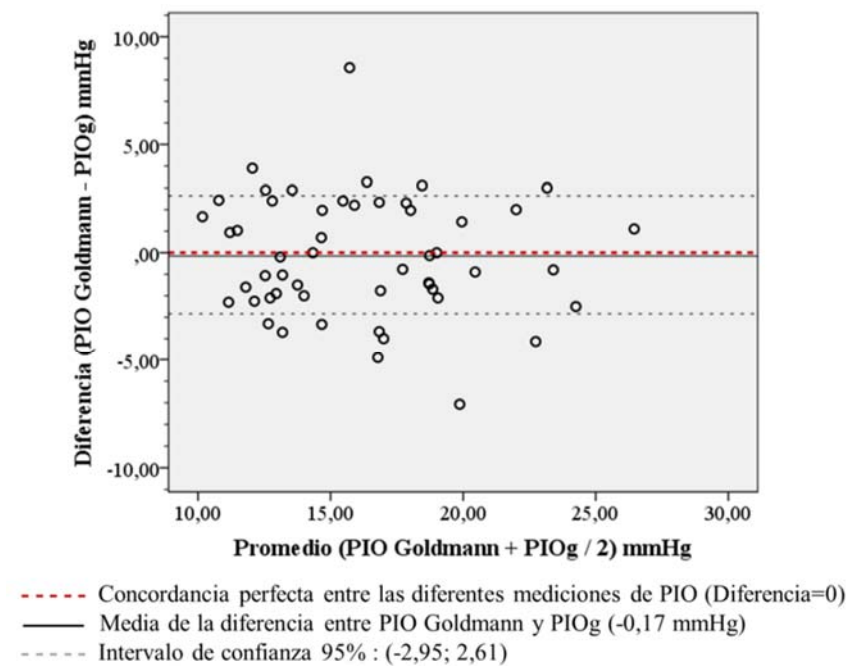
**Figura 9.** Diagrama de dispersión que muestra las diferencias en los valores de presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc) y la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) medidos con el Analizador de Respuesta Ocular (ORA). Método de Bland-Altman.



**Figura 10.** Diagrama de dispersión que muestra las diferencias en los valores de presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc) medidos con el analizador de respuesta ocular (ORA) y la presión intraocular medida mediante el tonómetro de Goldmann (PIO Goldmann). Método de Bland-Altman.



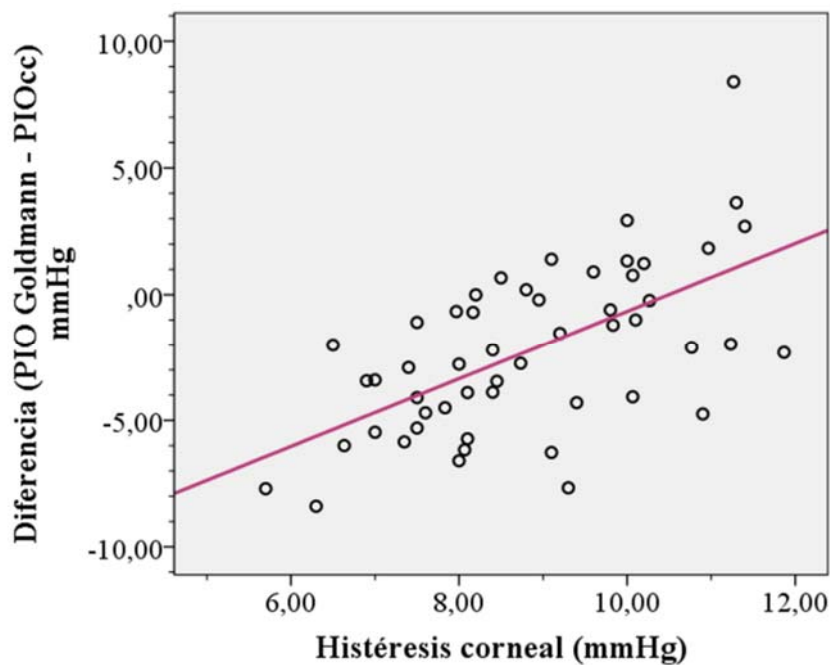
**Figura 11.** Diagrama de dispersión que muestra las diferencias en los valores de presión intraocular medidos mediante el tonómetro de Goldmann (PIO Goldmann) y la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) medida con el Analizador de Respuesta Ocular (ORA). Método de Bland-Altman.



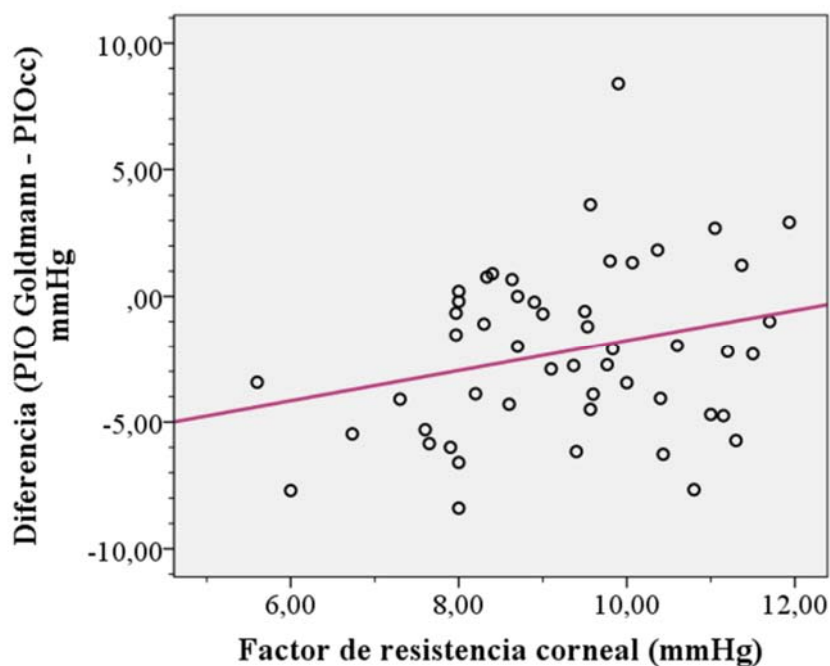
Las mayores diferencias entre las mediciones de PIO Goldmann y de PIOcc se observaron fuertemente asociadas a la HC ( $r= 0,609$ ,  $P<0,001$ ), objetivándose que cuanto menor es la HC mayor es la diferencia entre las mediciones de PIO con ambos dispositivos (Figura 12). El FRC también refleja una asociación positiva con la diferencia en las mediciones de PIO con ambos tonómetros aunque dicha relación es más débil, no alcanzando la significación estadística ( $0,264$ ,  $P=0,061$ ) (Figura 13).

En cambio, no observamos asociación entre la diferencia de PIO Goldmann y PIOcc y el ECC ( $0,38$ ,  $P=0,798$ ).

**Figura 12.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre las diferencias de medición de la presión intraocular medida con el tonómetro de Goldmann (PIO Goldmann) y la presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc) con la histéresis corneal.



**Figura 13.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre las diferencias de medición de la presión intraocular Goldmann (PIO Goldmann) y la presión intraocular compensada respecto a la córnea (PIOcc) con el factor de resistencia corneal.



### 5.1.3.5 Morfología de la papila óptica

#### a. Correlación de la morfología de la papila del nervio óptico con la edad y la LA

No se observaron correlaciones significativas entre los parámetros morfológicos de la papila medidos por OCT-Cirrus y la edad o la LA.

#### b. Correlación de la morfología de la papila del nervio óptico con la PIO y los parámetros corneales

No se demostró ninguna correlación significativa entre las diferentes medidas de PIO y los diferentes parámetros corneales con la morfología papilar (Tabla 9).



**Tabla 9.** Tabla resumen de las correlaciones de la PIO (PIO Goldmann, PIOcc, PIOg) y los parámetros corneales (HC, FRC y ECC) con los parámetros morfológicos de la papila del nervio óptico medidos con OCT-Cirrus (área papilar, área de disco óptico, volumen de la excavación papilar y relación excavación/papila tanto promedio como vertical).

	PIO Goldmann	PIOcc	PIOg	HC	FRC	ECC
<b>Área disco</b>	0,232 P=0,276	-0,065 P=0,759	0,008 P=0,968	0,105 P=0,617	0,142 P=0,507	-0,013 P=0,952
<b>Área ANR</b>	0,076 P=0,726	0,037 P=0,861	0,059 P=0,078	0,026 P=0,900	0,027 P=0,899	0,138 P=0,531
<b>Volumen EP</b>	0,248 P=0,306	0,041 P=0,863	0,060 P=0,801	0,014 P=0,955	0,103 P=0,676	0,228 P=0,347
<b>Relación E/P Promedio</b>	0,121 P=0,620	0,034 P=0,887	0,063 P=0,794	-0,017 P=0,945	0,006 P=0,980	0,148 P=0,546
<b>Relación E/P Vertical</b>	0,098 P=0,691	0,107 P=0,653	0,068 P=0,774	-0,174 P=0,463	-0,114 P=0,642	0,112 P=0,648

\*Coeficiente de correlación de Pearson

ANR: anillo neuroretiniano; EP: excavación papilar; E/P: cociente excavación/papila; PIO: presión intraocular; PIOcc: Presión intraocular compensada respecto de la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal, ECC: espesor corneal central.

*c. Correlación de los parámetros morfológicos de la papila*

Se observaron numerosas correlaciones significativas entre los parámetros morfológicos papilares medidos por OCT-Cirrus entre sí. Tanto el área del ANR, como el área del disco papilar se correlacionaron significativamente con el volumen de la excavación (-0,721,  $P < 0,001$  y 0,749,  $P < 0,001$ , respectivamente) así como con la relación E/P promedio (-0,88,  $P < 0,001$  y 0,695,  $P = 0,001$ ) y con la relación E/P vertical (-0,856,  $P < 0,001$  y 0,631,  $P = 0,003$ ). Así mismo, el volumen de la excavación papilar se correlacionó significativamente con la relación E/P promedio (0,791,  $P < 0,001$ ) y vertical (0,708,  $P < 0,001$ ).

Las proporciones excavación/papila promedio y vertical se correlacionaron significativamente con el área del ANR (-0,881,  $P<0,001$  y -0,856,  $P<0,001$ ), con el área del disco papilar (0,695,  $P=0,001$  y 0,631,  $P=0,003$ ) y con el volumen de la excavación papilar (0,791,  $P<0,001$  y -0,708,  $P<0,001$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la papila medidos con OCT-Cirrus (área papilar, área de disco óptico, volumen de la excavación papilar y relación excavación/papila tanto promedio como vertical) entre sí.

	Área ANR	Área disco	Volumen EP	Relación E/P Promedio	Relación E/P Vertical
Área disco	-0,297 $P=0,150$		<b>0,749</b> $P<0,001$	<b>0,695</b> $P=0,001$	<b>0,631</b> $P=0,003$
Área ANR		-0,297 $P=0,150$	<b>-0,721</b> $P<0,001$	<b>-0,881</b> $P<0,001$	<b>-0,856</b> $P<0,001$
Volumen EP	<b>-0,721</b> $P<0,001$	<b>0,749</b> $P<0,001$		<b>0,791</b> $P<0,001$	<b>0,708</b> $P<0,001$
Relación E/P Promedio	<b>-0,881</b> $P<0,001$	<b>0,695</b> $P=0,001$	<b>0,791</b> $P<0,001$		<b>0,967</b> $P<0,001$
Relación E/P Vertical	<b>-0,856</b> $P<0,001$	<b>0,631</b> $P=0,003$	<b>-0,708</b> $P<0,001$	<b>0,967</b> $P<0,001$	

\*Coeficiente de correlación de Pearson

ANR: anillo neuroretiniano; EP: excavación papilar; E/P: cociente excavación/papila; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa.

*d. Correlación de la morfología de la papila del nervio óptico con la morfología de la CNO y de la LC*

El estudio de las asociaciones entre la morfología papilar medida por OCT-Cirrus y la morfología de la CNO y de la LC medido mediante OCT-Spectralis con tecnología EDI demostró múltiples correlaciones significativas. El área del ANR y el volumen de la excavación papilar se correlacionaron significativamente tanto con la profundidad de la

excavación papilar (-0,767,  $P<0,001$  y 0,931,  $P<0,001$ ), como con el espesor del tejido prelaminar (0,772,  $P<0,001$  y -0,708,  $P<0,001$ ) y la posición de la LC (-0,466,  $P=0,019$  y 0,687,  $P=0,001$ , respectivamente), de tal forma que papilas con un mayor volumen de excavación y un menor área del ANR se asociaron con menor espesor del tejido prelaminar y con láminas cribosas situadas en una posición más posterior.

El área de disco mostró asociación significativa con la profundidad de la excavación papilar (0,467,  $P=0,018$ ) y con el espesor del TPL (-0,544,  $P=0,005$ ), de forma que discos ópticos más grandes se correlacionaron con papilas más excavadas y con menor espesor de TPL. De forma similar, también se observó correlación entre la relación E/P con la profundidad de la excavación papilar (0,740,  $P<0,001$  y 0,650,  $P=0,002$ ) y con el espesor del TPL (-0,843,  $P<0,001$  y -0,800,  $P<0,001$ ) (Tabla 11).

**Tabla 11.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la papila medidos con OCT-Cirrus (área papilar, área de disco óptico, volumen de la excavación papilar y relación excavación/papila tanto promedio como vertical) con las características de la lámina cribosa y el tejido prelaminar.

	<b>Profundidad EP</b>	<b>Espesor TPL</b>	<b>Profundidad LC</b>	<b>Espesor LC</b>	<b>AMB</b>
<b>Area disco</b>	<i>0,467</i> <i>P=0,018</i>	<i>-0,544</i> <i>P=0,005</i>	0,225 P=0,280	-0,228 P=0,285	<i>0,512</i> <i>P=0,001</i>
<b>Área ANR</b>	<i>-0,767</i> <i>P&lt;0,001</i>	<i>0,772</i> <i>P&lt;0,001</i>	<i>-0,466</i> <i>P=0,019</i>	0,347 P=0,097	-0,267 P=0,196
<b>Volumen EP</b>	<i>0,931</i> <i>P&lt;0,001</i>	<i>-0,708</i> <i>P&lt;0,001</i>	<i>0,687</i> <i>P=0,001</i>	-0,388 P=0,101	<i>0,459</i> <i>P=0,042</i>
<b>Relación E/P Promedio</b>	<i>0,740</i> <i>P&lt;0,001</i>	<i>-0,843</i> <i>P&lt;0,001</i>	0,311 P=0,182	-0,388 P=0,101	0,423 P=0,060
<b>Relación E/P Vertical</b>	<i>0,650</i> <i>P=0,002</i>	<i>-0,800</i> <i>P&lt;0,001</i>	0,224 P=0,343	-0,186 P=0,447	<i>0,515</i> <i>P=0,035</i>

\*Coeficiente de correlación de Pearson

ANR: anillo neuroretiniano; EP: excavación papilar; E/P: cociente excavación/papila; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch.

*e. Correlación de la morfología de la papila del nervio óptico con la DM en la perimetría, el espesor de la CFNR y el de las células ganglionares*

Se demostró que existía asociación significativa de la DM en la perimetría con el área del ANR de la papila (0,709, P<0,001) y con el volumen de la excavación papilar (-0,486, P=0,030), así como con la relación excavación/papila promedio y vertical (-0,730, P<0,001 y -0,718, P<0,001, respectivamente)

Se observaron también diversas correlaciones entre las variables morfológicas de la papila y el espesor de la CFNR y de las células ganglionares. El área del ANR se correlacionó positivamente con la CFNR (0,62, P=0,001), así como con el valor promedio

y mínimo de la GCIPL (0,613, P=0,001 y 0,456, P=0,038, respectivamente). De forma inversa, el volumen de la excavación papilar se correlacionó negativamente tanto con la CFNR (-0,504, P=0,023), como con la GCIPL promedio y mínimo (-0,522, P=0,018 y -0,507, P=0,027).

Se detectaron también asociaciones significativas entre la relación excavación papilar promedio y vertical con la CFNR (-0,694, P=0,001 y -0,710, P<0,001) y con la GCIPL promedio (-0,715, P<0,001 y -0,754, P<0,001) y mínimo (-0,691, P=0,001 y -0,776, P<0,001) (Tabla 12).

**Tabla 12.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la papila medidos con OCT-Cirrus (área papilar, área de disco óptico, volumen de la excavación papilar y relación excavación/papila tanto promedio como vertical) con la desviación media de la perimetría y con el espesor de la CFNR y de la GCIPL.

	<b>DM</b>	<b>CFNR</b>	<b>GCIPL Promedio</b>	<b>GCIPL Mínimo</b>
<b>Área disco</b>	-0,187 P=0,371	-0,107 P=0,609	-0,152 P=0,470	-0,393 P=0,078
<b>Área ANR</b>	<b>0,709</b> <b>P&lt;0,001</b>	<b>0,629</b> <b>P=0,001</b>	<b>0,613</b> <b>P=0,001</b>	<b>0,456</b> <b>P=0,038</b>
<b>Volumen EP</b>	-0,486 P=0,030	-0,504 P=0,023	-0,522 P=0,018	-0,507 P=0,027
<b>Relación E/P Promedio</b>	-0,730 P<0,001	-0,694 P=0,001	-0,715 P<0,001	-0,691 P=0,001
<b>Relación E/P Vertical</b>	-0,718 P<0,001	-0,710 P<0,001	-0,754 P<0,001	-0,776 P<0,001

\*Coeficiente de correlación de Pearson

ANR: anillo neuroretiniano; EP: excavación papilar; E/P: cociente excavación/papila; DM: desviación media; CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas; GCIPL: capa de células ganglionares más plexiforme interna.

### 5.1.3.6 Morfología de la cabeza del nervio óptico y de la lámina cribosa

#### a. *Correlación de la morfología de la CNO y de la LC con la edad y la LA*

Como ya se ha comentado previamente, se detectaron correlaciones significativas entre el espesor del TPL y la posición de la LC con la edad (-0,317, P=0,014 y -0,267, P=0,041, respectivamente). Se observó correlación significativa negativa entre el espesor de la LC y la LA (-0,453, P=0,001) (Tabla 13).

#### b. *Correlación de la morfología de la CNO y de la LC con la PIO y los parámetros corneales*

No se detectó ninguna correlación con significación estadística entre las variables morfológicas de la CNO y la LC con la PIO (PIO Goldmann, PIOcc y PIOg), la HC, el FRC ni el ECC (Tabla 13).

**Tabla 13.** Tabla resumen de las correlaciones de la PIO (PIO Goldmann, PIOcc, PIOg) y los parámetros corneales (HC, FRC y ECC) con los parámetros morfológicos de la CNO y de la LC medidos con OCT-Spectralis mediante tecnología EDI (excavación papilar, espesor del tejido prelaminar y de la LC, posición de la LC, apertura de la membrana de Bruch) entre sí.

	PIO Goldmann	PIOcc	PIOg	HC	FRC	ECC
<b>Profundidad EP</b>	-0,031 0,826	-0,004 0,976	0,012 0,931	0,032 0,812	0,061 0,650	-0,047 0,739
<b>Espesor TPL</b>	0,035 0,806	0,000 0,998	-0,015 0,912	-0,032 0,808	-0,065 0,628	0,111 0,429
<b>Profundidad LC</b>	-0,018 0,897	0,020 0,878	0,031 0,816	0,010 0,940	0,049 0,716	0,014 0,922
<b>Espesor LC</b>	0,072 0,616	-0,086 0,519	-0,123 0,356	-0,058 0,667	-0,170 0,205	-0,127 0,368
<b>AMB</b>	-0,053 0,708	-0,035 0,793	0,022 0,868	0,107 0,420	0,149 0,263	0,066 0,640

\*Coeficiente de correlación de Pearson

EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch; PIO: presión intraocular; PIOcc: Presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal, ECC: espesor corneal central.

*c. Correlación de la morfología de la CNO y de la LC con la morfología de la papila del nervio óptico*

Como ya hemos comentado (Tabla 10), se detectó asociación significativa de la profundidad de la excavación papilar y del espesor del tejido prelaminar con el área del ANR, área del disco papilar, volumen papilar, relación E/P promedio y relación vertical.

La posición de la LC se correlacionó significativamente con el área de disco (-0,466, P=0,019) y con el volumen de la excavación papilar (0,687, P=0,001).

La apertura de la membrana de Bruch se correlacionó significativamente con el área de disco (0,607, P=0,001) y con la relación E/P vertical (0,473, P=0,035).

d. *Correlación de los parámetros morfológicos de la CNO y de la LC entre sí*

En el estudio de los parámetros morfológicos de la CNO y la LC con tecnología EDI se observó que la profundidad de la excavación papilar se correlacionaba tanto con el espesor del TPL y de la LC (-0,327,  $P<0,001$  y -0,406,  $P=0,001$ ), como con la posición de la LC (0,849,  $P<0,001$ ). Es decir, papilas más excavadas se asociaron a menores espesores tanto del tejido prelaminar como de la lámina cribosa, así como a una posición más profunda de la LC. El espesor del TPL y la apertura de la membrana de Bruch mostraron una correlación inversa entre sí (-0,332,  $P=0,010$ ). La posición de la LC se correlacionó tanto con la excavación papilar (0,849,  $P<0,001$ ) como con el grosor de la LC (-0,496,  $P<0,001$ ) (Tabla 14).

**Tabla 14.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la CNO y de la LC medidos con OCT-Spectralis mediante tecnología EDI (excavación papilar, espesor del tejido prelaminar y de la LC, posición de la LC, apertura de la membrana de Bruch) entre sí.

	<b>Profundidad EP</b>	<b>Espesor TPL</b>	<b>Profundidad LC</b>	<b>Espesor LC</b>	<b>AMB</b>
<b>Profundidad EP</b>		<b>-0,327</b> <i>P&lt;0,001</i>	<b>0,849</b> <i>P&lt;0,001</i>	<b>-0,406</b> <i>P=0,001</i>	0,182 P=0,164
<b>Espesor TPL</b>	<b>-0,627</b> <i>P&lt;0,001</i>		-0,128 P=0,328	0,087 P=0,511	<b>-0,332</b> <i>P=0,010</i>
<b>Profundidad LC</b>	<b>0,849</b> <i>P&lt;0,001</i>	-0,128 P=0,328		<b>-0,496</b> <i>P&lt;0,001</i>	0,032 P=0,806
<b>Espesor LC</b>	<b>-0,406</b> <i>P=0,001</i>	0,087 P=0,511	<b>-0,496</b> <i>P&lt;0,001</i>		0,026 P=0,847
<b>AMB</b>	0,182 P=0,164	<b>-0,332</b> <i>P=0,010</i>	0,032 P=0,806	0,026 P=0,847	

\*Coeficiente de correlación de Pearson

EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch.



*e. Correlación de la morfología de la CNO y de la LC con la DM de la perimetría, el espesor de la CFNR y el de las células ganglionares*

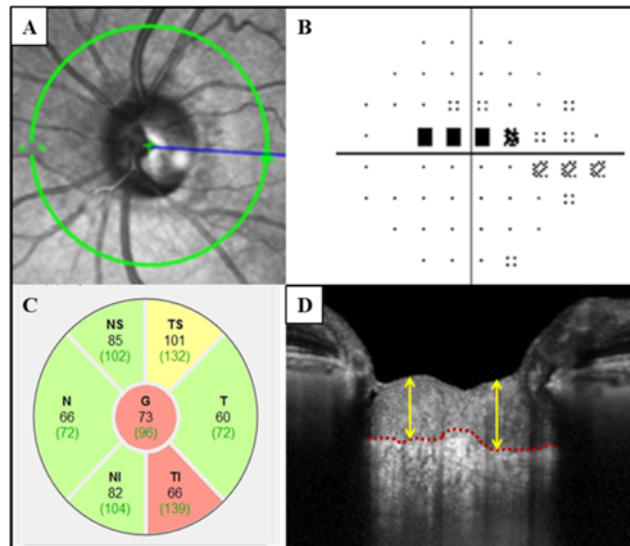
Se demostraron correlaciones significativas de la profundidad de la excavación papilar y el espesor del TPL con la DM de la perimetría (-0,371, P=0,004 y 0,584, P<0,001). Tanto la profundidad de la excavación como el espesor del TPL mostraron correlaciones significativas con el espesor promedio de la CFNR (-0,394, P=0,003 y 0,642, P<0,001, respectivamente). Además, el espesor del TPL mostró una correlación positiva significativa con el espesor de la GCIPL promedio (0,663, P<0,001) y mínimo (0,643, P<0,001) (Tabla 15). Las figuras 14 y 15 representan 2 ejemplos de la relación entre las pruebas estructurales y funcionales en pacientes con glaucoma leve y avanzado.

**Tabla 15.** Tabla resumen de las correlaciones de los parámetros morfológicos de la CNO y de la LC medidos con OCT-Spectralis mediante tecnología EDI (excavación papilar, espesor del tejido prelaminar y de la LC, posición de la LC, apertura de la membrana de Bruch) con la edad, la LA, la DM en la perimetría, la CFNR y la GCIPL.

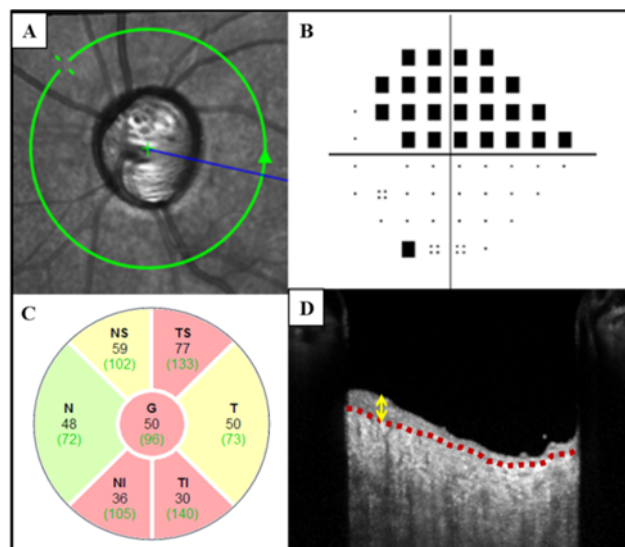
	Edad	LA	DM Perimetría	CFNR	GCIPL Promedio	GCIPL Mínimo
<b>Profundidad EP</b>	-0,043 P=0,744	0,009 P=0,951	<b>-0,371</b> <b>P=0,004</b>	<b>-0,394</b> <b>P=0,003</b>	-0,296 P=0,089	-0,203 P=0,301
<b>Espesor TPL</b>	<b>-0,317</b> <b>P=0,014</b>	-0,062 P=0,673	<b>0,584</b> <b>P&lt;0,001</b>	<b>0,642</b> <b>P&lt;0,001</b>	<b>0,663</b> <b>P&lt;0,001</b>	<b>0,643</b> <b>P&lt;0,001</b>
<b>Profundidad LC</b>	<b>-0,267</b> <b>P=0,041</b>	-0,029 P=0,843	-0,076 P=0,563	-0,051 P=0,717	0,127 P=0,473	0,206 P=0,294
<b>Espesor LC</b>	0,088 P=0,513	<b>-0,453</b> <b>P=0,001</b>	0,067 P=0,613	0,013 P=0,926	-0,081 P=0,655	-0,308 P=0,117
<b>AMB</b>	0,050 P=0,704	-0,014 P=0,925	-0,116 P=0,377	-0,083 P=0,550	0,044 P=0,804	-0,259 P=0,183

\*Coeficiente de correlación de Pearson

EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch; LA: longitud axial; DM: desviación media; CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas; GCIPL: capa de células ganglionares más plexiforme interna.



**Figura 14.** Representación de las pruebas estructurales y funcionales realizadas en un paciente con glaucoma leve. **A.** Imagen de la papila donde se observa la disminución del ANR infero-temporal. **B.** Imagen campimétrica con defecto leve nasal y central. **C.** Imagen del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) medida mediante OCT-Spectralis con disminución de la CFNR de predominio en sector temporal-inferior. **D.** Imagen del tejido prelaminar y de la lámina cribosa donde se observa un espesor del tejido prelaminar de 303  $\mu\text{m}$ .



**Figura 15.** Representación de las pruebas estructurales y funcionales realizadas en un paciente con glaucoma avanzado. **A.** Imagen de la papila donde se observa una mayor excavación papilar con disminución importante del ANR de predominio inferior. **B.** Imagen campimétrica con defecto altitudinal superior. **C.** Imagen del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) medida mediante OCT-Spectralis con disminución significativa de la CFNR, mayor en sectores inferiores. **D.** Imagen del tejido prelaminar y de la lámina cribosa donde se observa un escaso tejido prelaminar (47  $\mu\text{m}$ )

**5.1.3.7 Relación entre la DM de la perimetría, el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y el de la capa de células ganglionares**

Se demostró una asociación positiva significativa entre el espesor de la CFNR y la DM en perimetría (0,648,  $P<0,001$ ), así como de la DM con el espesor de la GCIPL promedio (0,724,  $P<0,001$ ) y mínimo (0,570,  $P=0,002$ ).

También se observó correlación significativa entre el espesor de la CFNR con el valor promedio del espesor de la GCIPL (0,737,  $P<0,001$ ), así como con el valor mínimo de dicho espesor (0,670,  $P<0,001$  y 0,449,  $P=0,041$ ). (Tabla 16).

**Tabla 16.** Tabla resumen de las correlaciones estadísticamente significativas del espesor de la CFNR medidas por OCT-Spectralis y OCT-Cirrus, así como el espesor de la GCIPL promedio y mínimo.

	DM	CFNR	GCIPL Promedio	GCIPL Mínimo
CFNR	<i>0,648 <math>P&lt;0,001</math></i>		<i>0,737 <math>P&lt;0,001</math></i>	<i>0,670 <math>P&lt;0,001</math></i>
GCIPL Promedio	<i>0,724 <math>P&lt;0,001</math></i>	<i>0,737 <math>P&lt;0,001</math></i>		<i>0,810 <math>P&lt;0,001</math></i>
GCIPL Mínimo	<i>0,570 <math>P=0,002</math></i>	<i>0,670 <math>P&lt;0,001</math></i>	<i>0,810 <math>P&lt;0,001</math></i>	

\*Coeficiente de correlación de Pearson

CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas; GCIPL: Capa de células ganglionares más plexiforme interna; DM: desviación media.

## 5.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

### 5.2.1 Descripción de la muestra de estudio

#### 5.2.1.1 Descripción general de la muestra

Inicialmente fueron incluidos en este estudio 57 ojos de 57 pacientes, de los cuales 5 ojos fueron excluidos por mala calidad en la adquisición de las imágenes de la lámina cribosa, lo que impedía una clara delimitación del borde anterior y/o posterior de dicha estructura. Además, otros 3 ojos se excluyeron del estudio por perforación intraoperatoria de la membrana trabeculo-descemética con reconversión intraquirúrgica a trabeculectomía. Por tanto, la muestra final fue de 49 ojos de 49 pacientes, de los cuales 25 (51%) fueron hombres y 24 (49%) fueron mujeres. La edad media de los pacientes fue de  $73,5 \pm 8,2$  años (rango de 46 a 90 años). La tabla 17 recoge las principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 17.** Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio prospectivo (n = 49).

	Media	Desviación Estándar	Rango
<b>Edad (años)</b>	73,45	8,24	46-90
<b>Espesor corneal central (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	546,09	29,88	495-605
<b>Longitud Axial (mm)</b>	23,48	1,2	22,06-28,24
<b>DM en perimetría (dB)</b>	-13,13	8,83	-1,04- -33,1

DM: Desviación media.

En cuanto a la técnica quirúrgica, se realizó esclerectomía profunda no perforante (EPNP) de forma aislada en 23 ojos (46,9%) y esclerectomía profunda no perforante combinada con facoemulsificación del cristalino (faco-EPNP) en 26 ojos (53,1%). Se empleó mitomicina C (MMC) intraoperatoria en 28 casos (57,1%).

### 5.2.1.2 Distribución de la muestra

Se comprobó la normalidad en la distribución de todas las variables incluidas en el estudio utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov, considerando la distribución normal cuando la  $P > 0,05$ , objetivándose que todas las variables de estudio seguían una distribución normal (Tabla 18).

**Tabla 18.** Distribución de normalidad de los parámetros incluidos en el estudio prospectivo.

Variable	P	Variable	P
Edad	0,556	Posición LC preoperatoria	0,443
DM	0,750	Espesor LC preoperatoria	0,998
LA	0,515	Cambio PIOcc	0,939
ECC	0,991	Cambio PIOg	0,897
PIOcc preoperatoria	0,198	Cambio HC	0,499
PIOg preoperatoria	0,070	Cambio FRC	0,901
HC preoperatoria	0,181	Cambio AMB	0,207
FRC preoperatorio	0,971	Cambio profundidad EP	0,205
Apertura MB preoperatoria	0,958	Cambio espesor TPL	0,053
Profundidad EP preoperatoria	0,604	Cambio posición de la LC	0,085
Espesor TPL preoperatorio	0,089	Cambio espesor de la LC	0,839

\* Test de Kolmogorov-Smirnov

DM: desviación media de la perimetría; LA: longitud axial; ECC: espesor corneal central; PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; AMB: apertura membrana de Bruch; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa.

## 5.2.2 Características preoperatorias de los pacientes

### 5.2.2.1 Descripción de la PIO y los parámetros corneales preoperatorios

La PIOcc preoperatoria media fue de  $22,8 \pm 6,5$  mmHg y la PIOg promedio fue de  $20,2 \pm 6,1$ . En cuanto a las características viscoelásticas corneales, la HC preoperatoria media fue de  $7,8 \pm 1,6$  mmHg y el FRC medio preoperatorio fue de  $9,6 \pm 1,3$  mmHg. La tabla 19 recoge las características corneales y de la PIO preoperatorias a nivel global, así como en el subgrupo de pacientes tratados mediante EPNP aislada y en el de faco-EPNP.

### 5.2.2.2 Descripción morfológica de la cabeza del nervio óptico y de la lámina cribosa preoperatorios

Los datos basales preoperatorios de la morfología de la CNO y la LC obtenidos a partir de las imágenes de OCT-Spectralis con tecnología EDI mostraron que la profundidad de la excavación papilar media preoperatoria fue de  $263,8 \pm 190,2$   $\mu\text{m}$ . El espesor medio preoperatorio del tejido prelaminar fue de  $171,6 \pm 84,1$   $\mu\text{m}$  y el de la LC fue de  $262,2 \pm 35,4$   $\mu\text{m}$ . La posición de la LC preoperatoria promedio fue de  $435,4 \pm 154,9$   $\mu\text{m}$ . La apertura de la membrana de Bruch media fue de  $1581,5 \pm 189,4$ . La tabla 20 recoge las características preoperatorias en cuanto a la morfología de la CNO y de la LC a nivel global, así como en el subgrupo de pacientes tratados mediante EPNP aislada y en el de faco-EPNP.

**Tabla 19.** Características preoperatorias de la PIO y los parámetros corneales medidos mediante el analizador de respuesta ocular (ORA).

	GLOBAL (n=49)			EPNP AISLADA (n=23)			FACO-EPNP (n=26)		
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango
<b>PIOcc (mmHg)</b>	22,8	6,5	14,4-45,1	23,9	8	14,4-45,1	21,8	4,9	14,8-32,2
<b>PIOg (mmHg)</b>	20,2	6,1	12,1-41,5	21,4	7,1	12,5-41,5	19,1	4,9	12,1-30,1
<b>HC (mmHg)</b>	7,8	1,6	3,4-10,7	7,8	2,1	3,4-10,7	7,9	1,0	6,1-10,1
<b>FRC (mmHg)</b>	9,6	1,3	7-12,9	9,8	1,3	7-12,9	9,4	1,2	7,5-11,9

PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EPNP: esclerectomía profunda no penetrante; faco-EPNP: esclerectomía profunda no perforante combinada con facoemulsificación del cristalino; DE: desviación estándar.

**Tabla 20.** Características preoperatorias de la morfología de la cabeza del nervio óptico y la lámina cribosa medida mediante OCT-Spectralis con tecnología EDI, tomando como línea de referencia una línea virtual trazada entre los extremos papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina.

	GLOBAL (n=49)			EPNP AISLADA (n=23)			FACO-EPNP (n=26)		
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango
<b>Profundidad de la EP (µm)</b>	263,8	190,2	-87-921,7	266,4	230,8	-87-927,1	261,5	150,2	-65-519,3
<b>Espesor del TPL(µm)</b>	171,6	84,1	45,7-424,3	178,8	76,0	45,7-364	165,3	91,7	56-424,3
<b>Posición de la LC (µm)</b>	435,4	154,9	146,7-967,3	445,2	185,0	146,7-967,3	426,9	125,7	201,3-670,3
<b>Espesor de la LC (µm)</b>	262,2	35,4	176-333,3	261,6	40,1	176-333,3	262,8	31,4	197,7-328,7
<b>AMB (µm)</b>	1581,5	189,4	1090-1964	1552,4	185,1	1090-1882	1607,2	193,1	1252-1964

EP: excavación papilar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch; EPNP: esclerectomía profunda no penetrante; faco-EPNP: esclerectomía profunda no perforante combinada con facoemulsificación del cristalino; DE: desviación estándar

Mediante la prueba U de Mann-Whitney estudiamos la heterogeneidad de las muestras entre el subgrupo de pacientes a los que se le realizó EPNP aislada y el subgrupo al que se les realizó faco-EPNP no encontrando diferencias significativas en los valores basales preoperatorios entre ambos grupos (Tabla 21).

**Tabla 21.** Estudio de la heterogeneidad de las muestras entre el subgrupo de pacientes a los que se les realizó EPNP aislada y el subgrupo al que se le realizó faco-EPNP.

Variable	P	Variable	P
Edad	0,056	FRC preoperatorio	0,245
DM	0,282	Profundidad EP preoperatoria	0,548
LA	0,862	Espesor TPL preoperatorio	0,245
ECC	0,855	Posición LC preoperatoria	0,920
PIOcc preoperatoria	0,496	Espesor LC preoperatoria	0,849
PIOg preoperatoria	0,351	Apertura MB preoperatoria	0,378
HC preoperatoria	0,595		

\* Prueba U de Mann-Whitney

DM: desviación media de la perimetría; LA: longitud axial; ECC: espesor corneal central; PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; AMB: apertura membrana de Bruch; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa.

### 5.2.3 Modificaciones post-operatorias

#### 5.2.3.1 Cambios post-operatorios en la PIO y los parámetros corneales

Se analizaron las variaciones de PIO, HC y FRC a los 3 meses de la cirugía de glaucoma, respecto a las objetivadas antes de la cirugía, observándose disminución estadísticamente significativa de la PIOcc ( $P < 0,001$ ), de la PIOg ( $P < 0,001$ ) y del FRC ( $P < 0,001$ ). Por otro lado, la HC experimentó un aumento estadísticamente significativo a los 3 meses de la cirugía ( $P < 0,001$ ) (Tabla 21).



**Tabla 21.** Media y desviación estándar de la PIOcc, PIOg, HC y FRC medidos mediante el analizador de respuesta ocular (ORA) antes y después de la cirugía de glaucoma. Cambio del valor absoluto de las mediciones, porcentaje de cambio y significación estadística (P).

	<b>Pre-operatorio Media ± DE</b>	<b>Post-operatorio Media ± DE</b>	<b>Cambio absoluto Media ± DE</b>	<b>Porcentaje de cambio</b>	<b>P</b>
<b>PIOcc (mmHg)</b>	22,8±6,5	15,5±4,8	-7,3 ± 7,5	- 27,9 %	<0,001
<b>PIOg (mmHg)</b>	20,2±6,1	13,1±4,3	-7,1 ± 7,0	-30,5%	<0,001
<b>HC (mmHg)</b>	7,8±1,6	8,9±1,4	1,1 ± 1,7	18,4%	<0,001
<b>FRC (mmHg)</b>	9,6±1,3	8,5±1,2	-1,1 ± 1,5	-10,1%	<0,001

\*Prueba t de Student para datos apareados.

PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; DE: desviación estándar.

Se analizaron de forma independiente los cambios observados en el grupo de pacientes que fueron tratados mediante EPNP aislada (grupo 1, n= 23), y en el grupo de pacientes tratados mediante EPNP asociada a facoemulsificación (grupo 2, n=26) (Tabla 22). Se demostró una disminución significativa en la PIOcc, PIOg y FRC tanto en el grupo 1 (P>0,001, P<0,001, P=0,007, respectivamente), como en el grupo 2 (P=0,004; P=0,002 y P=0,013, respectivamente). La HC aumentó significativamente en ambos grupos (grupo 1: P=0,007; grupo 2: P=0,013).

**Tabla 22.** Media y desviación estándar de la PIOcc, PIOg, HC y FRC medidos mediante el analizador de respuesta ocular (ORA), antes de la cirugía y 3 meses después de la cirugía de glaucoma según hubieran sido tratados mediante EPNP aislada o faco-EPNP. Cambio del valor absoluto de las mediciones, porcentaje de cambio y significación estadística (P).

	EPNP AISLADA (n=23)					FACO-EPNP (n=26)				
	Pre- operatorio Media±DE	Post- operatorio Media±DE	Cambio absoluto Media±DE	%	P	Pre- operatorio Media±DE	Post- operatorio Media±DE	Cambio absoluto Media±DE	%	P
<b>PIOcc (mmHg)</b>	23,9±8	14,5±5,0	-9,5±7,7	-36,2%	<0,001	21,8±4,9	16,5±4,5	-5,3±6,9	-21,5%	0,004
<b>PIOg (mmHg)</b>	21,4±7,1	12,1±4,5	-9,3±7,0	-40,4%	<0,001	19,1±4,9	14,1±4,1	-5,1±6,5	-21,8%	0,002
<b>HC (mmHg)</b>	7,8±2,1	9,0±1,4	1,2±1,8	24,6%	0,007	7,9±1,0	8,8±1,4	0,9±1,6	12,9%	0,013
<b>FRC (mmHg)</b>	9,8±1,3	8,4±1,2	-1,4±1,4	-13,7%	0,001	9,4±1,2	8,7±1,2	-0,8±1,5	-6,9%	0,025

\*Prueba prueba de Wilcoxon para datos apareados

PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EPNP: esclerectomía profunda no penetrante; faco-EPNP: esclerectomía profunda no perforante combinada con facoemulsificación del cristalino; DE: desviación estándar.

Las variaciones en la PIO, la HC y el FRC fueron más acusadas en el grupo de pacientes tratados mediante EPNP aislada, comparado con los pacientes tratados mediante faco-EPNP, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la PIOg tanto en valor absoluto (P=0,045) como porcentual (P=0,028) a favor de una mayor reducción de la PIO en el caso de la EPNP aislada. En el resto de parámetros analizados las diferencias no fueron estadísticamente significativas (reducción de la PIOcc: P=0,118; aumento de la HC: P=0,726 y disminución del FRC: P=0,100) (Tabla 23).

**Tabla 23.** Comparación de los cambios en la PIO, la HC y el FRC entre el subgrupo de pacientes intervenidos de EPNP aislada y el subgrupo de pacientes intervenidos de faco-EPNP.

Variable	P	Variable	P
Reducción de la PIOcc	0,118	Reducción porcentual de la PIOcc	0,056
<b>Reducción de la PIOg</b>	<b>0,045</b>	<b>Reducción porcentual de la PIOg</b>	<b>0,028</b>
Aumento de la HC	0,726	Aumento porcentual de la HC	0,703
Disminución del FRC	0,100	Disminución porcentual del FRC	0,138

\*Prueba U de Mann-Whitney

PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal.

### 5.2.3.2 Cambios post-operatorios en la morfología de la cabeza del nervio óptico y de la lámina cribosa

Se analizaron los cambios en la profundidad de la excavación papilar, el tejido prelaminar y la lámina cribosa a los 3 meses de la cirugía de glaucoma. Se objetivó un descenso estadísticamente significativo de la excavación papilar (P<0,001), así como un aumento significativo del espesor del tejido prelaminar (P<0,001). Los cambios en la posición y el espesor de la LC, así como en la apertura de la membrana de Bruch no demostraron

diferencias significativas a los 3 meses de la cirugía respecto a los datos preoperatorios (Tabla 23).

**Tabla 23.** Media y desviación estándar de la profundidad de la excavación papilar, el espesor del tejido prelaminar y la LC, la posición de la LC respecto a la línea de referencia y la apertura de la membrana de Bruch medidos a partir de las imágenes obtenidas mediante OCT-Spectralis con tecnología EDI antes y después de la cirugía de glaucoma, cambio del valor absoluto de las mediciones, porcentaje de cambio y significación estadística (P).

	Pre-operatorio Media ± DE	Post-operatorio Media ± DE	Cambio absoluto Media ± DE	Porcentaje de cambio	P
<b>Profundidad de la EP (µm)</b>	263,8±190,2	229,3±183,7	-34,4±52,6	-14,6%	<0,001
<b>Espesor TPL (µm)</b>	171,6±84,1	199,0±95,5	27,4±44,0	19,2%	<0,001
<b>Posición LC(µm)</b>	435,4±154,9	428,4±141,4	-7,1±30,1	-0,8%	0,106
<b>Espesor LC (µm)</b>	262,2±35,4	264,2±30,3	1,7±24,8	1,4%	0,633
<b>AMB (µm)</b>	1581,5±189,4	1575,6±194,8	-5,8±58,6	-0,3%	0,489

\*Prueba t de Student para datos apareados.

EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch; DE: desviación estándar.

Se analizaron de forma independiente los cambios observados en el grupo de pacientes que fueron tratados mediante EPNP aislada, y en el grupo de pacientes tratados mediante EPNP asociada a facoemulsificación (Tabla 24). La disminución de la profundidad de la excavación papilar fue significativa tanto en el grupo tratado mediante EPNP aislada (P=0,001), como en el grupo sometido a faco-EPNP (P=0,001). El espesor del TPL aumentó significativamente en ambos grupos (grupo 1: P=0,002; grupo 2: P<0,001). Los cambios no fueron significativos en relación a la posición ni al espesor de la LC, ni en cuanto a la apertura de membrana de Bruch en ninguno de los grupos (Tabla 24).

**Tabla 24.** Media y desviación estándar de la profundidad de la excavación papilar, el espesor del tejido prelaminar y la LC, la posición de la LC y la apertura de la membrana de Bruch medidos a partir de las imágenes obtenidas mediante OCT-Spectralis con tecnología EDI antes y 3 meses después de la cirugía de glaucoma según hayan sido tratados mediante EPNP aislada o faco-EPNP. Cambio del valor absoluto de las mediciones, porcentaje de cambio y significación estadística (P).

	EPNP AISLADA (n=23)					FACO-EPNP (n=26)				
	Pre-operatorio Media±DE	Post- operatorio Media±DE	Cambio absoluto Media±DE	%	P	Pre- operatorio Media±DE	Post- operatorio Media±DE	Cambio absoluto Media±DE	%	P
<b>Profundidad EP</b> ( $\mu\text{m}$ )	266,4±230,8	227,8±212,7	-38,6±60,2	-12%	0,001	261,5±150,2	230,7±158,1	-30,8±45,8	-12,4%	0,001
<b>Espesor TPL</b> ( $\mu\text{m}$ )	178,8±76,0	204,4±92,3	25,6±49,6	17,2%	0,002	165,3±91,7	194,3±99,9	28,9±39,3	18,1%	<0,001
<b>Posición LC</b> ( $\mu\text{m}$ )	445,2±185,0	432,2±159,7	-13,0±38,3	-1,4%	0,157	426,9±125,7	425,0±126,2	-1,9±19,5	-0,3%	0,609
<b>Espesor LC</b> ( $\mu\text{m}$ )	261,6±40,1	267,5±30,8	5,32±29,2	3,2%	0,263	262,8±31,4	261,4±30,3	-1,32±20,4	-0,2%	0,949
<b>Apertura MB</b> ( $\mu\text{m}$ )	1552,4±185,1	1537,7±190,3	-14,7±66,5	-0,9%	0,394	1607,2±193	1609,2±196,2	-2,0±50,6	0,2%	0,797

\*Prueba prueba de Wilcoxon para datos apareados.

EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; MB: membrana de Bruch; EPNP: esclerectomía profunda no penetrante; faco-EPNP: esclerectomía profunda no perforante combinada con facoemulsificación del cristalino; DE: desviación estándar.

En el análisis comparativo de los cambios post-operatorios no se observaron diferencias significativas en la disminución de la profundidad de la excavación papilar (P=0,423), en el aumento de espesor del tejido prelaminar (P=0,582), en el cambio de posición de la LC (P=0,489), en el cambio de grosor de la LC (P=0,321), ni en el cambio en la apertura de la membrana de Bruch (P=0,446) entre el grupo 1 y 2. Los resultados fueron comparables al analizar los cambios porcentuales de cada parámetro (Tabla 25)

**Tabla 25.** Comparación de los cambios en la morfología de la CNO y LC entre el subgrupo de pacientes intervenidos de EPNP aislada y el subgrupo de pacientes intervenidos de faco-EPNP.

Variable	P	Variable	P
Disminución de la profundidad EP	0,423	Disminución porcentual de la profundidad EP	0,455
Aumento del espesor del TPL	0,582	Aumento porcentual del espesor del TPL	0,400
Cambio en la posición LC	0,489	Cambio porcentual en la posición LC	0,548
Cambio en el espesor de la LC	0,321	Cambio porcentual en espesor de la LC	0,341
Cambio en la AMB	0,446	Cambio porcentual en la AMB	0,400

\*Prueba U de Mann-Whitney

EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch.

#### 5.2.4 Correlación de los parámetros corneales (HC y FRC) con los cambios postoperatorios de la PIO

##### 5.2.4.1 Correlación de los parámetros corneales (HC y FRC) preoperatorios con los cambios postquirúrgicos de la PIO

Se observó que existía una correlación negativa entre la HC basal preoperatoria y la disminución de la PIOg a los 3 meses de la cirugía tanto analizando el valor absoluto de los cambios (-0,584, P<0,001) como la disminución porcentual de la PIOg (-0,317, P=0,027). Se profundizó en el estudio de estos datos haciendo una división de la HC

preoperatoria en cuartiles y se demostró que los pacientes con HC basal dentro del menor cuartil (media:  $5,9 \pm 1,4$  mmHg) experimentaron una reducción media de PIOg de 13,5mmHg (47,7%), mientras que en los pacientes cuya HC basal se incluía dentro del mayor cuartil (media:  $9,6 \pm 0,7$  mmHg) la reducción media de PIOg descendía a 4,1mmHg (21,7%). Las diferencias en el cambio de PIOg entre el menor y el mayor cuartil de HC preoperatoria fueron estadísticamente significativas en cuanto a la disminución de la PIOg en valor absoluto ( $P=0,005$ ), pero no se alcanzó la significación estadística al analizar los valores porcentuales de dichos cambios ( $P=0,160$ ) (Figura 16) (Tablas 26 y 27)

El análisis de la correlación del FRC preoperatorio con los cambios de PIOg a los 3 meses de la cirugía demostró que existía una correlación positiva significativa entre ambos parámetros tanto en valor absoluto del cambio de PIOg (0,541,  $P<0,001$ ), como en la reducción porcentual de la PIOg (0,405,  $P=0,004$ ). Los pacientes con valores preoperatorios de FRC más elevados, experimentaron mayor disminución post-operatoria de la PIOg. Al estudiar los datos haciendo una división por cuartiles se observó que los valores del FRC preoperatorios incluidos en el menor cuartil (media:  $8,0 \pm 0,4$  mmHg) se asociaron con menores reducciones de PIOg comparados con los comprendidos en el mayor cuartil del FRC preoperatorio (media:  $11,3 \pm 0,6$  mmHg) (4,0 mmHg vs 14,1mmHg y 25,5% vs 53,7%). Las diferencias observadas entre el menor y el mayor cuartil del FRC preoperatorio fueron estadísticamente significativas tanto en el análisis de los cambios de PIOg en valor absoluto ( $P=0,001$ ) como en el análisis de la reducción porcentual de PIOg ( $P=0,028$ ) (Figura 16).

No se observaron asociaciones significativas entre el ECC preoperatorio y los cambios postoperatorios en la PIO (Tabla 26).

**Tabla 26.** Análisis de la correlación entre la HC, el FRC y el ECC preoperatorios con los cambios objetivados en valor absoluto y en porcentaje de cambio en la PIOcc y la PIOg a los 3 meses de la cirugía.

	Reducción de la PIOcc	Reducción de la PIOg	Reducción porcentual de la PIOcc	Reducción porcentual de la PIOg
CH preoperatoria	-0,584 P<0,001	-0,547 P<0,001	-0,322 P=0,024	-0,317 P=0,027
CRF preoperatoria	0,489 P<0,001	0,541 P<0,001	0,406 P=0,004	0,405 P=0,004
ECC	-0,170 P=0,263	-0,175 P=0,249	-0,185 P=0,223	-0,196 0,196

\*Análisis de correlación de Pearson

HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; ECC: espesor corneal central; PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann

**Tabla 27.** Análisis de la reducción de la PIOg tras la cirugía según los valores de HC y FRC basales preoperatorios divididos en cuartiles. Cambio de la PIOg en valor absoluto, en porcentaje de cambio y significación estadística (P).

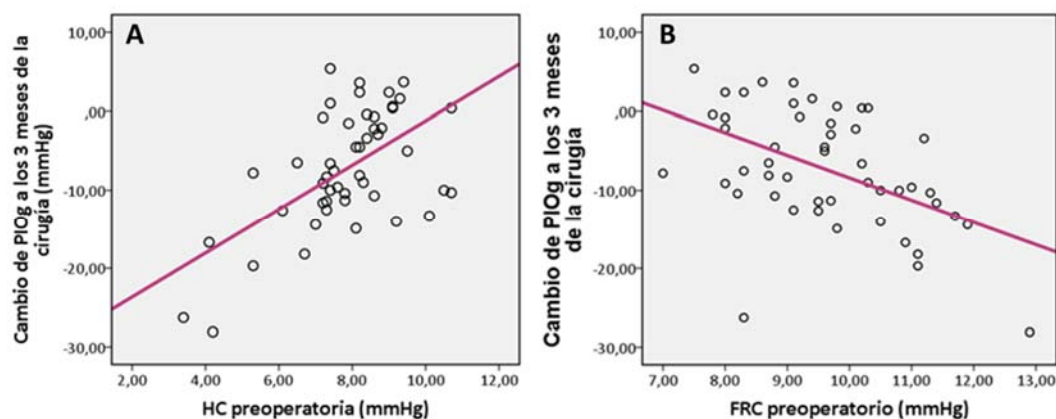
	Cuartil-25 HC (5,9±1,4mmHg)	Cuartil-75 HC (9,6±0,7mmHg)	P	Cuartil-25 FRC (8,0±0,4mmHg)	Cuartil-75 FRC (11,3±0,6mmHg)	P
Reducción de PIOcc	13,5 ± 7,4	4,1 ± 6,3	<b>0,005</b>	4,0 ± 8,0	14,1 ± 5,2	<b>0,001</b>
Reducción porcentual de PIOg	47,7%	21,7%	0,160	25,5%	53,7%	<b>0,028</b>

\*Prueba U de Mann-Whitney

HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann



**Figura. 16.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los valores preoperatorios de histéresis corneal (HC) y los cambios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) a los 3 meses de la cirugía de glaucoma. **B.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los valores preoperatorios del factor de resistencia corneal (FRC) y los cambios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.



#### 5.2.4.2 Correlación de los cambios postoperatorios en los parámetros corneales (HC y FRC) con los cambios postquirúrgicos de la PIO

A los 3 meses de la cirugía de glaucoma, se observó que existía una correlación negativa entre los cambios en la HC y los cambios en la PIOcc (-0,824,  $P < 0,001$ ) y en la PIOg (-0,729,  $P < 0,001$ ) (Tabla 28). Es decir, cuanto mayor fue la reducción que experimentó la PIO, mayor fue el aumento en la HC tras la cirugía de glaucoma (Figura 17). Del mismo modo, se observó asociación positiva significativa entre los cambios del FRC y los de la PIO, observándose una mayor disminución del FRC cuanto mayor fue la reducción de la PIO a los 3 meses de la cirugía (PIOcc: 0,556,  $P < 0,001$  y PIOg: 0,666,  $P < 0,001$ ) (Figura 17)

Se analizaron también las correlaciones de las variaciones porcentuales de los datos anteriormente citados obteniéndose asociaciones significativas comparables a las del análisis de datos en valores absolutos (Tabla 29).

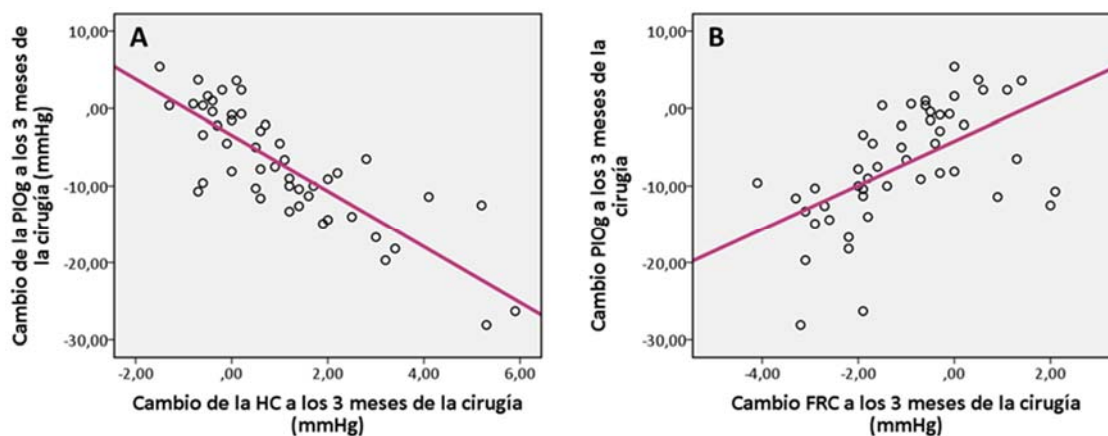
**Tabla 28.** Análisis de la correlación del aumento de la HC y de la disminución del FRC con la disminución de la PIOcc y la PIOg a los 3 meses de la cirugía.

	Reducción de la PIOcc	Reducción de la PIOg
Aumento de la HC	<i>0,824</i> <i>P&lt;0,001</i>	<i>0,729</i> <i>P&lt;0,001</i>
Disminución del FRC	<i>0,556</i> <i>P&lt;0,001</i>	<i>0,666</i> <i>P&lt;0,001</i>

\*Análisis de correlación de Pearson

HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann

**Figura. 17.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los cambios postoperatorios de la histéresis corneal (HC) y los cambios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) a los 3 meses de la cirugía de glaucoma. **B.** Diagrama de dispersión que muestra las correlaciones entre los cambios postoperatorios del FRC y los cambios en la PIOg a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.



**Tabla 29.** Análisis de la correlación del aumento porcentual de la HC y de la disminución porcentual del FRC con la disminución porcentual de la PIOcc y PIOg a los 3 meses de la cirugía.

	<b>Reducción porcentual de la PIOcc</b>	<b>Reducción porcentual de la PIOg</b>
<b>Aumento porcentual de de la HC</b>	<b>0,606</b> <i>P&lt;0,001</i>	<b>0,540</b> <i>P&lt;0,001</i>
<b>Disminución porcentual del FRC</b>	<b>0,484</b> <i>P&lt;0,001</i>	<b>0,598</b> <i>P&lt;0,001</i>

\*Análisis de correlación de Pearson

HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann

### 5.2.5 Correlación de las características preoperatorias de la CNO y la LC con los cambios postoperatorios en dichas estructuras

Se estudiaron las posibles asociaciones existentes entre la morfología de la CNO y la LC antes de la cirugía y los cambios que se producían a los 3 meses de la cirugía (Tabla 30). En este análisis se observó que cuanto más profundas eran la excavación papilar y la posición de la LC en el preoperatorio mayor fue la anteriorización que se observó a los 3 meses de la cirugía en ambas estructuras (0,503,  $P<0,001$  y 0,526,  $P<0,001$ , respectivamente). Del mismo modo, el aumento del espesor de la LC en el postoperatorio fue mayor en aquéllos pacientes que partían de LC más finas (0,541,  $P<0,001$ ).

**Tabla 30.** Análisis de la correlación entre la morfología de la CNO y la LC en el preoperatorio y los cambios objetivados a los 3 meses de la cirugía.

	Disminución profundidad EP	Aumento espesor del TPL	Anteriorización en la posición de la LC	Aumento espesor de la LC	Disminución AMB
<b>Profundidad EPpre</b>	0,259 P=0,072	-0,034 P=0,816	<b>0,503</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,025 P=0,864	-0,237 P=0,101
<b>Espesor TPLpre</b>	-0,083 P=0,572	0,016 P=0,914	-0,168 P=0,248	-0,088 P=0,554	0,148 P=0,311
<b>Posición LCpre</b>	0,273 P=0,058	-0,033 P=0,820	<b>0,526</b> <b>P&lt;0,001</b>	-0,016 P=0,914	-0,211 P=0,146
<b>Espesor LCpre</b>	-0,143 P=0,329	0,054 P=0,713	-0,328 P=0,021	<b>-0,541</b> <b>P&lt;0,001</b>	0,204 P=0,160
<b>AMBpre</b>	-0,070 P=0,632	-0,110 P=0,454	0,037 P=0,799	-0,105 P=0,478	0,062 P=0,671

\*Análisis de correlación de Pearson

EPpre: excavación papilar preoperatoria; TPLpre: tejido prelaminar preoperatorio; LCpre: lámina cribosa preoperatoria; AMBpre: apertura membrana de Bruch preoperatoria; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch.

## 5.2.6 Correlación de la PIO, la HC y el FRC con los cambios postoperatorios en la CNO y la LC

### 5.2.6.1 Correlación de la PIO, la HC y el FRC preoperatorios con los cambios postquirúrgicos de la CNO y la LC

Al correlacionar los cambios en la CNO con los valores basales de PIO se objetivó una correlación positiva significativa entre la PIO preoperatoria y la disminución de la profundidad de la excavación papilar (0,287, P=0,046 en el caso de PIOcc; y 0,331, P=0,020 en el caso de PIOg), así como con un aumento del TPL (0,331, P=0,020 en el caso de PIOcc; y 0,324, P=0,023 en el caso de la PIOg) (Figura 18). Se observó también correlación significativa entre el FRC preoperatorio y la disminución de la excavación papilar (0,433, P=0,002) y el aumento del espesor del tejido prelaminar (0,420, P=0,003),

de tal forma que valores preoperatorios más elevados del FRC se asociaron a una mayor reversibilidad de la excavación papilar.

No se observaron correlaciones entre la HC preoperatoria y los cambios en la CNO.

Tampoco se observaron asociaciones entre la PIO, la HC y el FRC basales con la posición ni con el grosor de la LC.

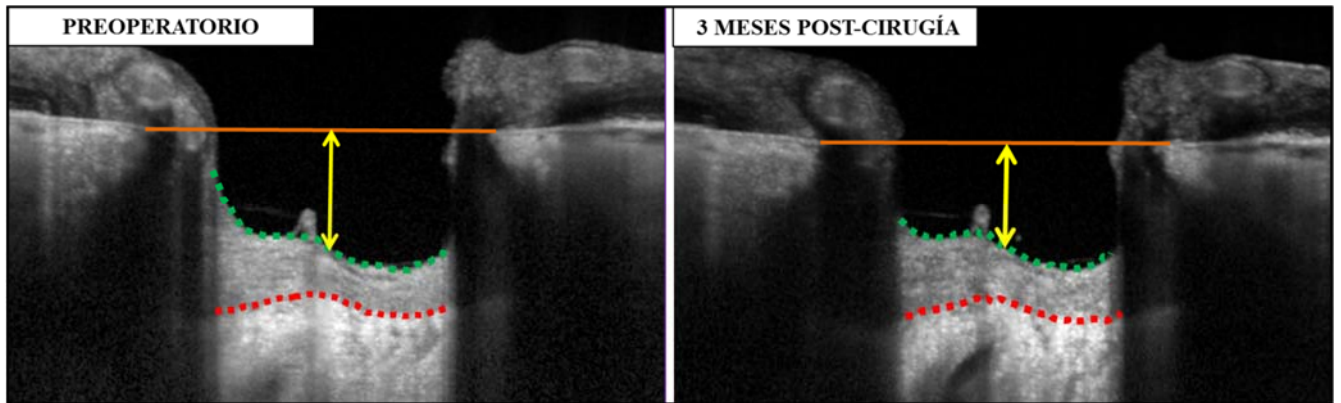
Un mayor ECC se asoció significativamente con un mayor aumento del espesor de la LC (0,301, P=0,047) (Tabla 31).

**Tabla 31.** Análisis de la correlación entre los valores basales preoperatorios de PIOcc, PIOg, HC, FRC y ECC con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía.

	Disminución profundidad EP	Aumento espesor del TPL	Anteriorización en la posición de la LC	Aumento espesor de la LC	Disminución AMB
<b>PIOcc preoperatoria</b>	<b>0,287</b> <b>P=0,046</b>	<b>0,283</b> <b>P=0,049</b>	0,089 P=0,544	0,157 P=0,288	0,180 P=0,215
<b>PIOg preoperatoria</b>	<b>0,331</b> <b>P=0,020</b>	<b>0,324</b> <b>P=0,023</b>	0,107 P=0,466	0,195 P=0,183	0,192 P=0,187
<b>HC preoperatoria</b>	-0,065 P=0,657	-0,074 P=0,615	-0,006 P=0,965	0,005 P=0,972	-0,097 P=0,509
<b>FRC preoperatoria</b>	<b>0,433</b> <b>P=0,002</b>	<b>0,420</b> <b>P=0,003</b>	0,144 P=0,325	0,188 P=0,200	0,206 P=0,155
<b>ECC</b>	0,067 P=0,662	0,085 P=0,578	-0,005 P=0,972	<b>0,301</b> <b>P=0,047</b>	0,009 P=0,952

\*Análisis de correlación de Pearson

PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EEC: espesor corneal central; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch



**Figura 18.** Representación de los cambios que se producen en la CNO asociados a la disminución de la PIO a los 3 meses de la cirugía, en la que se observa una disminución de la excavación papilar (367,7  $\mu\text{m}$  antes de la cirugía, 338  $\mu\text{m}$  a los 3 meses de la cirugía) a expensas de un aumento del tejido prelaminar (225  $\mu\text{m}$  antes de la cirugía y 249  $\mu\text{m}$ ) a los 3 meses de la cirugía. La línea naranja representa la línea de referencia, trazada entre los bordes papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina. Las líneas discontinuas representan la superficie del tejido prelaminar (verde) y la cara anterior de la lámina cribosa (rojo). La flecha amarilla señala la profundidad de la excavación papilar.

#### 5.2.6.2 *Correlación de los cambios en la PIO, en la HC y en el FRC postoperatorios con los cambios postquirúrgicos en la CNO y la LC*

El estudio de las correlaciones entre los cambios en la PIO y los parámetros corneales con las variaciones en la CNO demostró que existía correlación significativa entre la disminución de la PIOcc, de la PIOg y del FRC con la disminución de la profundidad de la excavación papilar (0,509,  $P < 0,001$ ; 0,524,  $P < 0,001$  y 0,402,  $P = 0,004$ ) y con el aumento del espesor del tejido prelaminar (0,525,  $P < 0,001$ ; 0,525,  $P < 0,001$  y 0,308,  $P = 0,031$ , respectivamente). Por tanto, cuanto mayor fue la reducción de la PIO y del FRC tras la cirugía, mayores fueron también los cambios que se objetivaron en la reversibilidad de la excavación papilar. Así mismo, se observó que mayores aumentos en la HC postoperatoria se asociaron a mayor disminución de la profundidad de la excavación papilar

(0,336, P=0,018), así como a un mayor incremento en el espesor del tejido prelaminar (0,366, P=0,010).

Al analizar los cambios asociados a la disminución de la apertura de la membrana de Bruch se observó que mayores reducciones en el FRC se asociaron significativamente a mayor disminución en la apertura de la membrana de Bruch (0,307, P=0,032).

No se observaron correlaciones significativas entre los cambios en la PIO y en los parámetros corneales con la posición ni el grosor de la LC (Tabla 32)

**Tabla 32.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOcc, PIOg, HC y FRC con los cambios en la CNO y la LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía.

	Disminución profundidad EP	Aumento espesor del TPL	Anteriorización en la posición de la LC	Aumento espesor de la LC	Disminución AMB
Reducción de la PIOcc	0,509 P<0,001	0,525 P<0,001	0,123 P=0,400	0,018 P=0,901	0,266 P=0,065
Reducción de la PIOg	0,524 P<0,001	0,525 P<0,001	0,150 P=0,304	0,041 P=0,782	0,277 P=0,054
Aumento de la HC	0,336 P=0,018	0,366 P=0,010	0,053 P=0,719	0,004 P=0,976	0,220 P=0,128
Disminución del FRC	0,402 P=0,004	0,308 P=0,031	0,253 P=0,080	0,117 P=0,430	0,307 P=0,032

\*Análisis de correlación de Pearson

PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch

### 5.2.6.3 Correlación de los cambios postoperatorios en la PIO con los cambios

*postquirúrgicos en la CNO y la LC en función de la HC y el FRC preoperatorios*

En los pacientes con HC basal preoperatoria dentro del menor cuartil (media: 5,9 ± 1,4 mmHg) se observó una correlación significativa entre la disminución de la PIOg postoperatoria y el aumento del espesor del tejido prelaminar (0,587, P=0,045), así como

de la disminución de la PIOg con la disminución de la apertura de la membrana de Bruch (0,622, P=0,031). Por otro lado, los pacientes cuya HC basal se incluía dentro del mayor cuartil (media:  $9,6 \pm 0,7$  mmHg) mostraron una correlación significativa entre la disminución postoperatoria de la PIOg y la disminución de la profundidad de la excavación (0,888, P<0,001), el aumento del espesor del tejido prelaminar (0,785, P=0,003) y la anteriorización de la LC (0,634, P=0,027). Es decir, los cambios en la CNO secundarios a la disminución de la PIO se observaron más asociados a cambios en el aumento del canal escleral en pacientes con menor HC basal, mientras que en pacientes con mayor HC preoperatoria los cambios en la CNO se focalizaron más en la anteriorización de la LC. (Tablas 33 y 34).

**Tabla 33.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores de HC comprendidos en el menor cuartil.

Cuartil-25 HC (5,9±1,4mmHg)	Disminución profundidad EP	Aumento espesor del TPL	Anteriorización en la posición de la LC	Aumento del espesor de la LC	Disminución de la AMB
Disminución PIOg	0,490 P=0,106	0,587, P=0,045	-0,531 P=0,075	-0,308 P=0,331	0,622 P=0,031

\*Análisis de correlación de Spearman

PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch



**Tabla 34.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores de HC comprendidos en el mayor cuartil.

Cuartil-75 HC (9,6±0,7mmHg)	Disminución de la profundidad EP	Aumento del espesor del TPL	Anteriorización en la posición de la LC	Aumento del espesor de la LC	Disminución de la apertura de la MB
Disminución PIOg	0,888 P<0,001	0,785 P=0,003	0,634 P=0,027	-0,476 P=0,118	0,483 P=0,112

\*Análisis de correlación de Spearman

PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; MB: membrana de Bruch.

Al estudiar los datos por cuartiles se observó que los pacientes con valores del FRC preoperatorios incluidos en el menor cuartil (media: 8,0 ± 0,4 mmHg) mostraron una correlación significativa entre el cambio de PIOg postoperatoria y el cambio en la profundidad de la excavación papilar (0,692, P=0,013) (Tabla 35). Del mismo modo, los pacientes con valores del FRC basal incluidos en los dos cuartiles centrales (N=25; media: 9,5 ± 0,4 mmHg) mostraron una correlación significativa entre la disminución de la PIOg tras la cirugía y la disminución de la profundidad de la excavación papilar, el aumento del espesor del tejido prelaminar y la anteriorización de la posición de la LC (0,679, P<0,001; 0,455, P=0,022 y 0,429, P=0,032, respectivamente) (Tabla 36). En cambio, no se observó ninguna correlación significativa entre los cambios de la PIOg postoperatoria y los cambios en la CNO y la LC en los pacientes con valores del FRC preoperatoria comprendidos en el mayor cuartil (media: 11,3 ± 0,6 mmHg) (Tabla 37).

**Tabla 35.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y la LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores del FRC comprendidos en el menor cuartil.

Cuartil 25 FRC (8,0±0,4mmHg)	Disminución profundidad EP	Aumento del espesor del TPL	Anteriorización en la posición de la LC	Aumento del espesor de la LC	Disminución AMB
Disminución PIOg	0,692 P=0,013	0,462 P=0,131	0,476 P=0,118	-0,259 P=0,417	0,480 P=0,114

\*Análisis de correlación de Spearman

PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch.

**Tabla 36.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y la LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores del FRC comprendidos en los dos cuartiles centrales.

Cuartil 25-75 FRC (9,5±0,4 mmHg)	Disminución profundidad EP	Aumento del espesor del TPL	Anteriorización posición de la LC	Aumento del espesor de la LC	Disminución AMB
Disminución PIOg	0,679 P<0,001	0,455 P=0,022	0,429 P=0,032	0,094 P=0,662	0,132 P=0,529

\*Análisis de correlación de Spearman

PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch.

**Tabla 37.** Análisis de la correlación entre los cambios postoperatorios en la PIOg con los cambios en la CNO y la LC (profundidad de excavación papilar, espesor del TPL, localización de la posición de la LC, grosor de la LC y apertura de la MB) a los 3 meses de la cirugía en los pacientes con valores del FRC comprendidos en el mayor cuartil.

Cuartil 75 FRC (11,3±0,6 mmHg)	Disminución profundidad EP	Aumento del espesor del TPL	Anteriorización en la posición de la LC	Aumento del espesor de la LC	Disminución AMB
Disminución PIOg	0,406 P=0,191	0,049 P=0,880	0,340 P=0,280	0,245 P=0,443	0,161 P=0,618

\*Análisis de correlación de Spearman

PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch.

**5.2.7 Correlación de la edad, el espesor corneal central, la longitud axial y la DM en la perimetría con los cambios postquirúrgicos**

*5.2.7.1 Correlación de la edad, el espesor corneal central, la LA y la DM en la perimetría con los cambios postquirúrgicos en la PIO, la HC y el FRC*

No se encontraron asociaciones significativas entre dichas variables (Tabla 38)

**Tabla 38.** Análisis de la correlación entre los valores basales de edad, LA y DM en la perimetría con los cambios post-operatorios en la PIO, la HC y el FRC a los 3 meses de la cirugía.

	Disminución de la PIOcc	Disminución de la PIOg	Aumento de la HC	Disminución del FRC
Edad	0,146 P=0,316	0,137 P=0,348	0,171 P=0,241	0,123 P=0,401
LA	-0,132 P=0,494	-0,093 P=0,633	-0,235 P=0,219	0,098 P=0,612
DM en la perimetría	-0,203 P=0,197	-0,194 P=0,219	-0,198 P=0,208	-0,157 P=0,320

\*Análisis de correlación de Pearson

LA: longitud axial; PIOcc: presión intraocular compensada respecto a la córnea; PIOg: presión intraocular correlacionada con Goldmann; HC: histéresis corneal; FRC: factor de resistencia corneal

*5.2.7.2 Correlación de la edad, el espesor corneal central, la LA y la DM en la perimetría con los cambios postquirúrgicos en la CNO y la LC*

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre la edad y los cambios de posición de la LC, de tal manera que la anteriorización de la LC tras la cirugía era menor a edades más avanzadas (0,478, P=0,001). Así mismo, la posición de la LC tras la cirugía también se vio influenciada por los valores de la LA, de modo que una mayor LA se asoció de forma significativa con una mayor anteriorización de la LC a los 3 meses de la cirugía (0,377, P=0,044).

No se encontraron asociaciones significativas de la DM en la perimetría con los cambios postquirúrgicos en la CNO y la LC (Tabla 39)

**Tabla 39.** Análisis de la correlación entre los valores basales de edad, LA y DM en la perimetría con los cambios post-operatorios en la CNO y la LC

	Disminución profundidad EP	Aumento del espesor del TPL	Anteriorización en la posición de la LC	Aumento del espesor de la LC	Disminución AMB
<b>Edad</b>	-0,036 P=0,808	0,284 P=0,058	<b>-0,478</b> <b>P=0,001</b>	-0,226 P=0,122	0,132 P=0,366
<b>LA</b>	0,036 P=0,854	-0,235 P=0,220	<b>0,377</b> <b>P=0,044</b>	0,272 P=0,162	0,016 P=0,934
<b>DM en la perimetría</b>	-0,275 P=0,078	0,176 P=0,266	-0,244 P=0,120	-0,093 P=0,561	0,181 P=0,251

\*Análisis de correlación de Pearson

LA: longitud axial; ECC: DM: desviación media; EP: excavación papilar; TPL: tejido prelaminar; LC: lámina cribosa; AMB: apertura membrana de Bruch

### 5.2.8 Estudio de regresión lineal múltiple

Analizamos los datos que influían significativamente en la reversibilidad de la excavación papilar con el objetivo de conocer qué parámetro/s eran los más influyentes de forma independiente. Para ello, realizamos un análisis de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos incluyendo los parámetros que habían demostrado tener una correlación significativa con la disminución de la profundidad de la excavación papilar en el estudio univariante. Se incluyeron, por tanto, en el estudio las siguiente variables: la PIOg preoperatoria (0,331, P=0,020), el FRC preoperatorio (0,433, P=0,002), la disminución de PIOg postoperatoria (0,524, P<0,001), el aumento de la HC postoperatorio (0,336, P=0,018) y la disminución del FRC post-operatorio (0,402, P=0,004) (Figuras 19-23). Para la inclusión de la PIO preoperatoria y del cambio de PIO postoperatoria se decidió realizar el análisis con la PIOg en lugar con la PIOcc ya que en el caso de la PIOcc se

trata de una PIO compensada por los parámetros corneales y este hecho podría influir sobre los resultados.

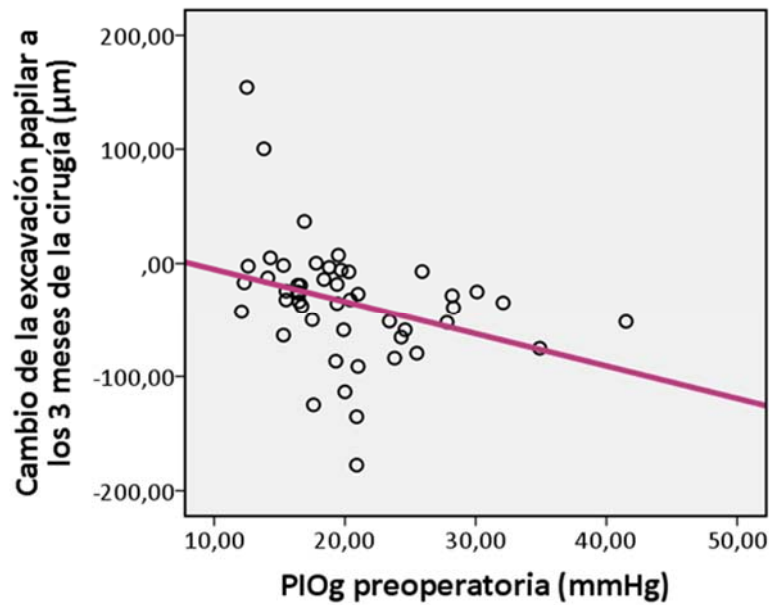
El resultado de la regresión lineal múltiple identificó el cambio de PIO postoperatoria como la única variable que influyó de forma independiente sobre la reversibilidad de la excavación papilar tras la cirugía. Según dicho análisis, la disminución en la profundidad de la excavación papilar post-quirúrgica quedaría reflejada según la siguiente ecuación:

$$\text{Disminución de la excavación papilar} = 6,41 + 3,96 \times \text{Disminución de la PIOg}$$

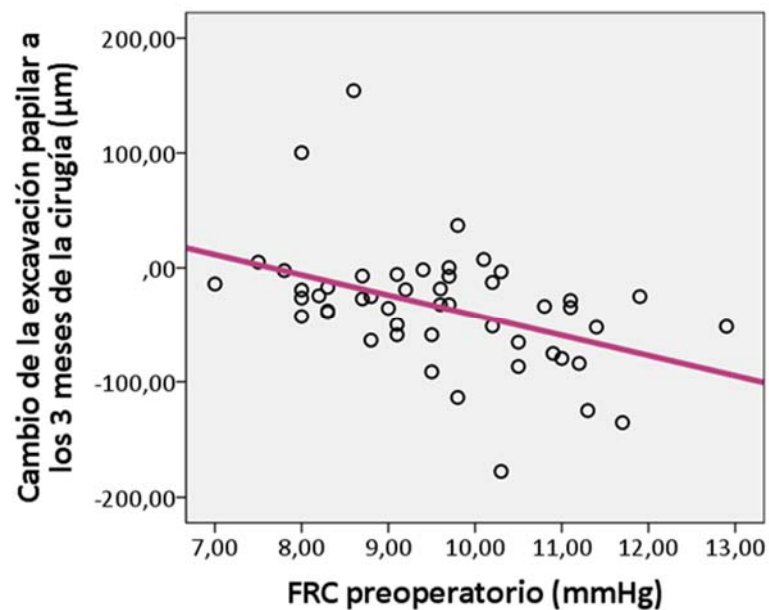
$$R^2 = 0,275, P < 0,001$$

Se realizó también un análisis de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos incluyendo solamente las variables preoperatorias correlacionadas de forma significativa con el cambio en la profundidad de la excavación papilar (PIOg preoperatoria y FRC preoperatorio) para valorar qué factor preoperatorio ejercía mayor influencia de forma independiente sobre la disminución de la profundidad de la excavación. El resultado del análisis demostró que el factor preoperatorio independiente más influyente sobre la reversibilidad postoperatoria de la excavación papilar era el FRC ( $R^2=0.188$ ,  $P=0.002$ ).

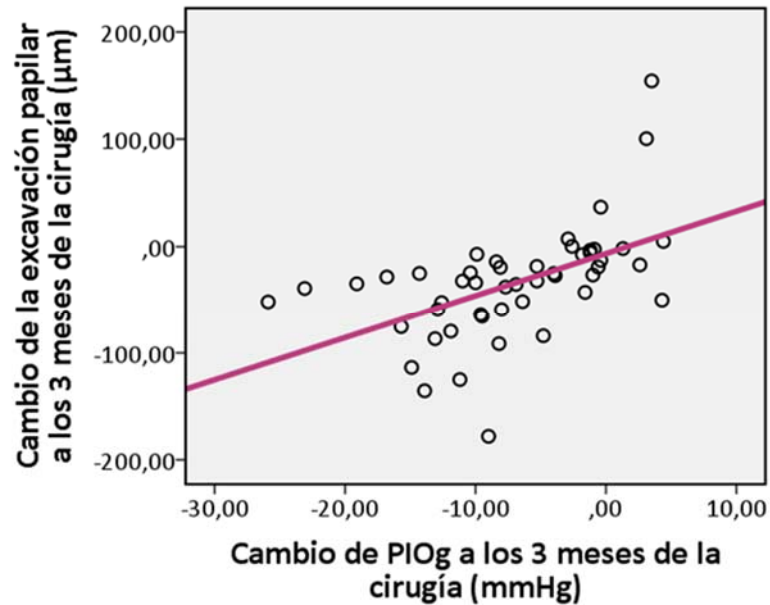
**Figura 19.** Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) preoperatoria y los cambios postoperatorios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.



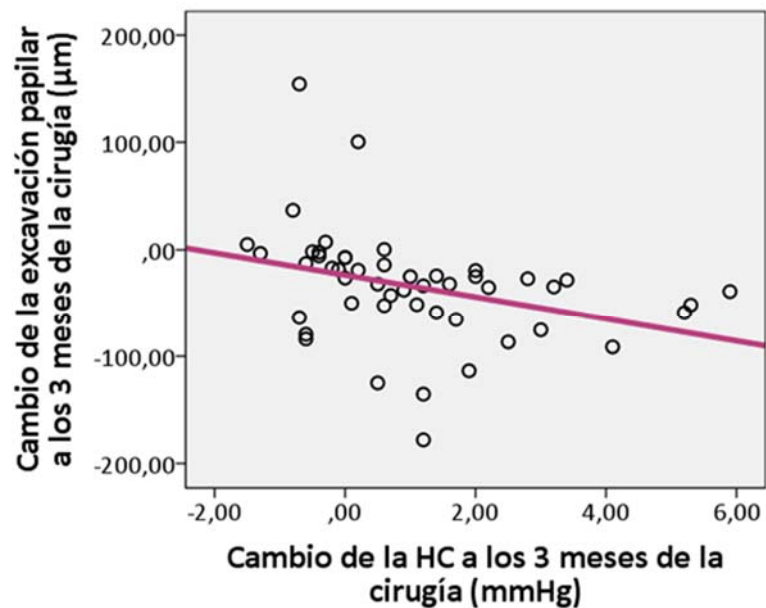
**Figura 20.** Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre el factor de resistencia corneal (FRC) preoperatorio y los cambios postoperatorios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.



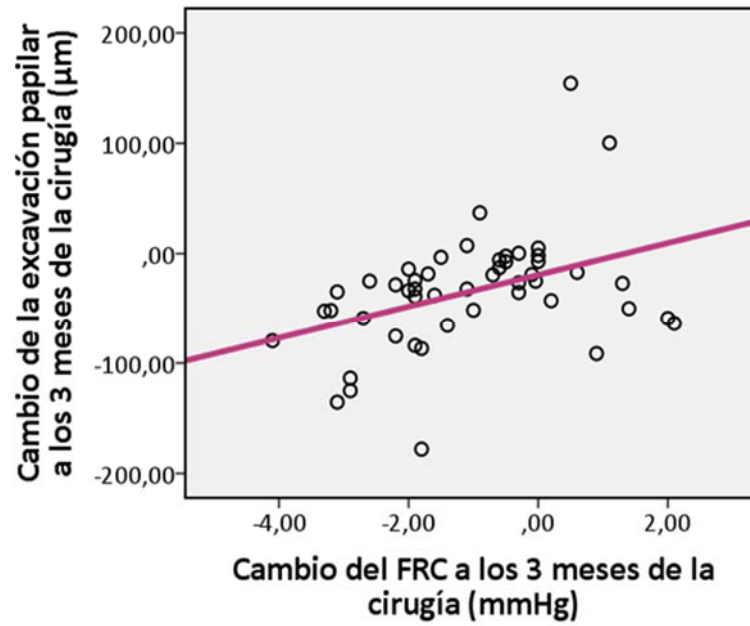
**Figura 21.** Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre los cambios postoperatorios en la presión intraocular correlacionada con Goldmann (PIOg) y los cambios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.



**Figura 22.** Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre los cambios postoperatorios en la histéresis corneal (HC) y los cambios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.



**Figura 23.** Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre los cambios postoperatorios en el factor de resistencia corneal (FRC) y los cambios en la profundidad de la excavación papilar a los 3 meses de la cirugía de glaucoma.







## **6. DISCUSIÓN**

---



El objetivo principal de este estudio era valorar la posible relación existente entre las propiedades biomecánicas de la córnea y la morfología de la CNO, tanto de forma transversal, como de forma prospectiva analizando los cambios que se producen en ambas estructuras tras la reducción de la PIO en pacientes tratados mediante EPNP.

Gracias a la aparición de diferentes instrumentos como la SD-OCT y, concretamente, la OCT Spectralis con tecnología EDI o la SS-OCT, disponibles en la práctica clínica diaria, es posible avanzar y profundizar en el conocimiento de la morfología y el comportamiento de importantes estructuras implicadas en la fisiopatología de la enfermedad glaucomatosa. Por otra parte, con el Analizador de Respuesta Ocular (ORA) se ha podido constatar la influencia que ejerce la biomecánica corneal en diversas patologías, incluyendo el glaucoma. Diferentes autores han especulado con la posibilidad de que las características biomecánicas de la córnea podrían relacionarse con las propiedades viscoelásticas de otros tejidos del globo ocular como la esclera peripapilar y la lámina cribosa pudiendo reflejar, en cierta manera, la vulnerabilidad de la CNO en pacientes con glaucoma<sup>271,282,366,367</sup>. El objetivo de nuestro estudio ha sido profundizar en esta línea, investigando las posibles interrelaciones y coincidencias que pudieran existir entre dichas estructuras. En el estudio de la fisiopatología del glaucoma es importante buscar una explicación amplia que englobe y relacione la contribución de las diferentes estructuras oculares en la enfermedad glaucomatosa.

La mayoría de los estudios que existen hasta el momento que han intentado relacionar las propiedades biomecánicas corneales con los cambios en la CNO se han realizado a partir de fotografías, láser confocal de barrido (HRT) o polarimetría láser (GDx), no siendo posible el análisis del comportamiento del TPL y de la LC en dichos estudios<sup>163,271,276,279,282,368</sup>. Nuestro estudio se ha realizado analizando las imágenes obtenidas mediante SD-OCT con tecnología EDI, lo que nos ha permitido medir los

cambios en la CNO con mayor precisión, facilitando el análisis de los cambios no sólo a nivel de la superficie de la CNO, como se han descrito hasta el momento, sino también en estructuras más profundas como el TPL y la LC. La relación de las propiedades biomecánicas de la córnea con los cambios post-operatorios en la CNO y la LC no han sido previamente evaluados.

## **6.1 Biomecánica corneal.**

### **6.1.1 Sanos vs glaucomatosos**

Numerosos estudios han evaluado los valores de HC y del FRC en individuos sanos describiéndose cifras medias que oscilan entre 9,5 y 11 mmHg en el caso de la HC<sup>194,197,212,219,269,273,369,370</sup>, y entre 10 y 11 mmHg en el caso del FRC<sup>194,197,269,273,370</sup>. Tanto las diferentes edades incluídas en los distintos estudios, como la posibilidad de que la PIOcc pueda actuar como un factor de confusión han sido propuestos como posibles explicaciones a la variabilidad en la HC y el FRC observados en sujetos sanos<sup>371</sup>. En nuestro estudio, la HC media fue de  $8,8 \pm 1,5$  mmHg y el FRC fue de  $9,3 \pm 1,5$ , corroborando los menores valores de HC y FRC observados en pacientes glaucomatosos en comparación con individuos sanos<sup>203,212,215,261,265,267,269-271,273,282</sup>. Así mismo, se ha observado que en pacientes con glaucoma bilateral, los ojos que presentan mayor severidad de daño tienen menores valores de HC en comparación con el ojo adelfo con menos daño<sup>286</sup>. Queda por determinar si los menores valores de HC y de FRC observados en pacientes con glaucoma representan un riesgo inherente para el desarrollo de glaucoma<sup>279</sup> o, si por el contrario, obedecen a un proceso de remodelación tisular inducido por el glaucoma y las mayores cifras tensionales que caracterizan a estos pacientes<sup>264,372</sup>.

### 6.1.2 Propiedades corneales según las características demográficas de los pacientes

Igual que en otros estudios<sup>194,199,207-212</sup> no hemos observado diferencias en la HC ni en el FRC según el sexo.

Diferentes autores han observado una disminución significativa de los parámetros biomecánicos corneales (HC y FRC) con la edad<sup>194,197-203,273</sup>. Kamiya et al<sup>197</sup>, describen un descenso de la HC y del FRC asociados a la edad, sin cambios significativos en el espesor corneal central ni en la PIO, sugiriendo que los cambios estructurales que derivan en un aumento en el entrecruzamiento de las fibras de colágeno con la edad conllevarían alteraciones en la biomecánica corneal. Estudios realizados mediante otras técnicas de medida han mostrado una mayor rigidez de la córnea con la edad<sup>204-206</sup>. Elsheikh<sup>204</sup> describe el incremento de la rigidez corneal en el transcurso de los años con un comportamiento prácticamente exponencial, que es típico del tejido de colágeno. El aumento de la rigidez podría deberse al entrecruzamiento no enzimático de las fibras de colágeno ya que aumenta la fuerza cohesiva interlaminar que es mayor a medida que aumenta la edad<sup>185,373</sup>. Simultáneamente, la proporción de PG y GAG en la sustancia fundamental disminuye gradualmente con la edad. En cambio, en nuestro estudio, no hemos encontrado asociación entre la HC, el FRC ni el ECC con la edad. Una posible explicación sería la avanzada edad media de nuestros pacientes (71,36 años), que reduce las posibilidades de detectar los cambios corneales producidos a lo largo de la vida. Aun así, existen múltiples artículos publicados en los que la relación significativa de la HC y el FRC con la edad no ha podido ser corroborada<sup>207-209,211,252,262,374,375</sup>. Se requieren más estudios para determinar, aclarar y ampliar estos aspectos.

### 6.1.3 Relación de los parámetros corneales entre sí

Tanto la HC como el FRC reflejan propiedades viscoelásticas y de resistencia de la córnea. La HC es la cantidad de energía que es absorbida por el sistema, expresada como la diferencia entre las dos medidas de PIO que se producen en los momentos de aplanación corneal cuando ésta ha sido sometida a un flujo de aire (P1-P2). Hace referencia a la amortiguación viscosa de la córnea, que depende en gran medida de la viscosidad proporcionada por los GAG y los PG que conforman el estroma corneal, las características de la matriz extracelular y el grado de hidratación o deshidratación de la córnea<sup>193</sup>. La HC tiene un componente tiempo-dependiente, por lo que la respuesta corneal dependerá no sólo de la magnitud de la fuerza que se le aplique, sino también del tiempo en que dicha fuerza sea aplicada, reflejando así la resistencia dinámica de la córnea<sup>194</sup>. Por otro lado, el FRC es un parámetro que abarca tanto las propiedades de amortiguación viscosa referidas, como valores de resistencia elástica, haciendo referencia a la resistencia global de la córnea a la deformación<sup>191,195,196</sup>. En este caso, la deformación es proporcional a la fuerza aplicada, reflejando así la resistencia estática de la córnea<sup>194</sup>. En nuestro estudio existe una significativa asociación entre la HC y el FRC (0,649  $P < 0,001$ ), mostrando así que, aunque reflejan propiedades biomecánicas diferentes, se encuentran muy interrelacionadas. Datos similares han sido publicados por otros autores tanto en sujetos sanos como en pacientes glaucomatosos<sup>215,262,376-379</sup>. Las diferencias exactas entre ambas variables no están completamente explicadas ni definidas en la actualidad.

La asociación observada entre el espesor corneal central y la HC (0,361  $P = 0,008$ ) y el FRC (0,437  $P = 0,001$ ) sugieren que tanto las propiedades viscoelásticas de la córnea como su resistencia se ven influenciadas por el grosor corneal. Así, córneas más gruesas tendrían una mayor capacidad de amortiguación viscosa y una mayor resistencia a la

deformación corneal<sup>199,203,209,261,262,273,376,379-383</sup>. Numerosos estudios han identificado el espesor corneal central como un factor de riesgo independiente significativamente relacionado tanto con el desarrollo como con la progresión del glaucoma<sup>2,21,35-39,43</sup>. El estudio combinado realizado a partir de los datos obtenidos en el *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) y en el *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS) determinó que el riesgo de desarrollar glaucoma a los 5 años aumenta al doble por cada 40  $\mu\text{m}$  de adelgazamiento corneal<sup>40</sup>. Del mismo modo, la presencia de menores valores de HC y FRC se ha relacionado con el diagnóstico y progresión del glaucoma<sup>212,269,270,279,283-285</sup>. Por tanto, la valoración combinada del ECC, la HC y el FRC podría ser una herramienta más útil que la evaluación de cada parámetro de forma aislada en la determinación del riesgo de glaucoma en pacientes predispuestos. Así, el riesgo asociado en pacientes con córneas finas será menor si presentan valores elevados de HC, lo que representa una mayor capacidad de amortiguación de la PIO, así como valores elevados del FRC que representan una mayor resistencia corneal a la deformación. En cambio, aquéllos pacientes que presenten una HC y/o un FRC disminuidos, revelando una mayor debilidad estructural, tendrán mayor riesgo de glaucoma. Esta observación es especialmente relevante en paciente con HTO. Aunque los resultados son prometedores se requiere continuar en la búsqueda de otros parámetros relacionados ya que la correlación entre el ECC, la HC y el FRC, aunque significativa, solo alcanza valores de asociación leves-moderados ( $r < 0,5$  en la mayoría de estudios publicados<sup>163,191,199,203,209,239,262,271,279,280,376,377,380-385</sup>), sugiriendo la existencia de otros parámetros que influyen en la determinación de las características biomecánicas de la córnea.. Esta asociación es ligeramente más potente en el caso del FRC que de la HC<sup>199,209,262,376,380,381</sup>, como ocurre en nuestro estudio. Por tanto, podemos afirmar que el



grosor corneal interviene en la biomecánica corneal, y más concretamente en las propiedades elásticas de la misma.

## **6.2 Biomecánica corneal y PIO**

### **6.2.1 Relación del espesor corneal central con la PIO**

La relación entre la PIO y el ECC y su importante repercusión, principalmente en pacientes con HTO o glaucoma, ha sido ampliamente descrita en la literatura<sup>2,21,35-39,261,262</sup>. Desde que Goldmann y Schmidt describieron el tonómetro de aplanación de Goldmann<sup>386</sup> sabemos que una desviación del grosor corneal medio puede influir en los hallazgos tonométricos. Goldmann y Schmidt asumieron un grosor corneal medio de 0,52 mm en el diseño del tonómetro. A partir de este dato, córneas excesivamente finas o excesivamente gruesas provocan una infraestimación o una sobreestimación de la PIO, respectivamente. Este sesgo, fue confirmado posteriormente por Ehlers<sup>258</sup>, quien observó una correlación entre el ECC y la PIO en sujetos con glaucoma. Posteriormente, son numerosos los estudios que han corroborado la correlación entre la PIO y el ECC<sup>261,381,387-389</sup>. En cambio, en nuestro estudio no hemos observado ninguna correlación significativa entre la PIO y el ECC con el tonómetro de Goldmann ni con el ORA. De la misma manera, en un estudio realizado por el grupo EGPS<sup>35</sup> en pacientes con HTO no pudieron demostrar la asociación de las mediciones de PIO con tonómetro de Goldmann y el ECC. Tampoco Lim<sup>208</sup> encuentra asociación en sujetos sanos, ni Jiménez-Román<sup>390</sup>, ni Hager<sup>391</sup> en sujetos con glaucoma. Esta falta de asociación podría deberse a que el ECC no es el único parámetro corneal que influye en las mediciones de la PIO sino que, como ya hemos descrito, existen otros parámetros corneales como la HC y el FRC que también interfieren en las mediciones de PIO. Esto daría lugar a asociaciones variables e inconstantes según

las características de cada parámetro corneal en los diferentes individuos. Recientemente, diferentes modelos de ingeniería han puesto de manifiesto que la influencia que ejercen las variaciones en las propiedades materiales de la córnea (las propiedades viscoelásticas y/o el módulo de Young) sobre la medición de la PIO mediante el tonómetro de Goldmann, excederían a la influencia que ejerce el ECC<sup>259,260</sup>. Estos modelos sugieren que si las propiedades materiales de la córnea fueran constantes las variaciones del ECC entre 450 $\mu$ m y 650 $\mu$ m explicarían solamente +/- 4mmHg en el cálculo de la “PIO real” (medida de forma directa), mientras que las variaciones en las propiedades materiales de la córnea con valores constantes del ECC podrían explicar +/- 10mmHg del cálculo de la “PIO real”.

Otro dato importante que debemos tener en cuenta, es que en nuestro estudio los valores de PIO considerados no son los basales, sino valores de PIO disminuidos de forma artificial mediante tratamiento médico y/o quirúrgico, quedando así alteradas las posibles asociaciones existentes entre el ECC y la PIO. También se han observado cambios en el ECC según el tipo de fármaco hipotensor utilizado<sup>392,393</sup>, que podrían influir en los resultados. Nuestra hipótesis concuerda con los datos descritos por Touboul et al<sup>262</sup> que observan una asociación significativa entre la PIO y el ECC en sujetos sanos, pero no en pacientes glaucomatosos en tratamiento médico.

### **6.2.2 Relaciones de la HC y el FRC con la PIO de forma transversal**

La relación entre las propiedades biomecánicas de la córnea y la PIO ha sido estudiada previamente por diversos autores, objetivándose una asociación significativa y opuesta de la HC y el FRC con la PIO. Así, se ha observado que la HC se correlaciona con la PIO de forma inversa, mientras que el FRC se correlaciona con la PIO de forma

directa<sup>203,208,209,261-264,273,280,291</sup>. Nuestro estudio muestra resultados similares, con una asociación negativa entre los valores de HC y de PIO (PIOcc: -0,607, P=0,003; PIOg: -0,293, P=0,024 y PIO Goldmann: -0,151, P= 0,284) y una asociación positiva entre el FRC y la PIO (PIOcc: 0,184, P=0,166; PIOg: 0,498, P<0,001 y PIO Goldmann: 0,418, P=0,003). Los menores valores de HC se observan en los casos en los que la PIO excede los valores fisiológicos<sup>203</sup>. Cuanto mayor sea la tensión corneal, más rápidamente recuperará su posición original tras una deformación. Desde este punto de vista, la PIO representaría una fuerza adicional implicada en el restablecimiento de la forma original de la córnea tras una deformación. De forma opuesta, el FRC aumenta al incrementarse la PIO indicando que la resistencia a la deformación de la córnea es mayor en ojos con mayores valores de PIO. El debate se centra principalmente en determinar si la relación entre estas variables se debe a un fenómeno fisiológico, a un artefacto en la medición o a una combinación de ambas hipótesis. Es posible que las propiedades biomecánicas de los tejidos oculares puedan afectarse como resultado de valores de PIO elevados. Downs et al<sup>394</sup> observaron un aumento en la rigidez de la esclera peripapilar en monos a los que se les había inducido un aumento moderado de la PIO durante más de 9 semanas. Parece razonable pensar en la existencia de una relación fisiológica entre ambas variables, si consideramos que el aumento de PIO se asocia con un aumento en la rigidez de las cubiertas oculares (tanto escleral como corneal) y que una mayor rigidez de los tejidos reduce su capacidad de amortiguar mayores aumentos en la tensión tisular asociada a incrementos de PIO<sup>367,395</sup>. Cuando una fuerza es aplicada de forma cíclica sobre numerosos materiales (incluidos los biomateriales) muestran una deformación inicial con recuperación completa (elasticidad) hasta que llegan a un determinado límite (límite de elasticidad). A partir de este punto, la estructura interna de los tejidos puede verse permanentemente afectada, por lo que la deformación no se recupera de forma íntegra a

su punto de partida inicial tras el cese de la tensión a la que ha sido sometido. Esta disminución de la capacidad amortiguadora a medida que aumenta la PIO podría jugar un papel importante en la implicación de la PIO en la patología glaucomatosa ya que la carga asociada a la PIO que no puede ser absorbida por las cubiertas oculares se transmitiría a las porciones más débiles del globo ocular, como son los tejidos que conforman la CNO y la esclera peripapilar<sup>1</sup>. Es probable que exista un remodelamiento de la respuesta corneal de forma transitoria o permanente según los valores de PIO a los que se vea expuesta<sup>198,264</sup>.

Analizando las relaciones entre las diferentes medidas de PIO y las características biomecánicas de la córnea, algunos autores han observado que la HC se correlaciona de forma significativa con la PIOcc y, en cambio, esas asociaciones no son significativas o la asociación es muy débil con la PIO Goldmann<sup>262,377,378,380,385</sup>. Apoyando estos hallazgos, nosotros también observamos una mayor asociación de la HC con la PIOcc (-0,607, P=0,003), mientras que la asociación de la HC con la PIOg es débil (-0,293, p=0,024), y no significativa al realizar las mediciones con el tonómetro de Goldmann (-0,151; p=0,284). Esto es debido a la propia definición de la PIOcc, en la que para su cálculo se han tenido en cuenta las propiedades biomecánicas corneales con el fin de conseguir unos valores de PIO más reales y menos influenciados por los cambios en dichas parámetros; mientras que la HC sería considerada como un factor independiente de la PIO Goldmann, como ha sido previamente postulado<sup>377</sup>. En cambio, en el caso del FRC, observamos que se asocia significativamente con la PIO Goldmann (0,418, P=0,003) y con la PIOg (0,498, P<0,001), pero la asociación es muy débil con PIOcc (0,184, P=0,166). Datos similares de asociación más fuerte entre el FRC y la PIO Goldmann y/o la PIOg que con la PIOcc han sido descritos previamente en la literatura<sup>262,377,378,385,396</sup>. Así, Bayoumi<sup>385</sup> describe mayores correlaciones entre el FRC y

la PIO Goldmann y PIOg (0,543, P<0,001 y 0,685, P<0,001, respectivamente) que con la PIOcc (0,241, P<0,001) en pacientes sanos. Franco et al<sup>378</sup> describen asociaciones similares (FRC-PIOg: 0,582, P<0,001; FRC-PIOcc: 0,041, P=0,747). Touboul<sup>262</sup> también observa, que la significación es más fuerte con PIO GAT que con PIOcc tanto en sujetos sanos como en pacientes con glaucoma y Martínez de la Casa<sup>377</sup> describe que el FRC se asocia con la PIO Goldmann (0,437, P<0,001), pero no con la PIOcc en sujetos glaucomatosos. Los datos aportados podrían reflejar una mayor corrección de la PIOcc por HC que por FRC aunque, por otro lado, como ya hemos visto, ambas variables biomecánicas se encuentran altamente relacionadas entre sí.

### 6.2.3 Parámetros que influyen en la determinación de la HC y del FRC

Como hemos descrito, en nuestro estudio hemos observado asociación significativa de la HC y del FRC tanto con el ECC, como con la PIO y de las propias variables entre sí. Al realizar el análisis de regresión lineal múltiple obtenemos las siguientes ecuaciones:

$$HC = 3,556 + (1,078 \times FRC) + (-0,288 \times PIOg); R^2=0,906 (P<0,001)$$

$$FRC = -2,185 + (HC \times 0,827) + (0,254 \times PIOg); R^2= 0,911 (P<0,001)$$

que ponen de manifiesto la gran repercusión que tienen tanto la PIO como ambas características corneales en la determinación de la HC y del FRC. En cambio, el ECC pierde relevancia al realizar el análisis de regresión. Este hecho, confirma la hipótesis propuesta por Lau et al<sup>380</sup> que sugieren que, aunque significativa, la baja asociación que observan entre el ECC y la HC y el FRC ( $R^2=0.252$  y  $0.290$ , respectivamente) podría deberse a que otros factores como los propios parámetros de biomecánica corneal y la PIO influyan más en su determinación que el grosor corneal. Kamiya et al<sup>209</sup>, en un estudio realizado en pacientes sanos observaron que tanto la PIO como el ECC influían

en la determinación de la HC:  $HC = -0,141 + (0,022 \times ECC) + (-0,119 \times PIO)$ . La discrepancia entre sus datos y los nuestros probablemente se centra en que en su estudio no calcularon la asociación existente de la HC y el FRC, por lo que no incluyeron esta asociación en el análisis perdiendo así información relevante que puede ser la causa de las diferencias entre su bajo coeficiente de determinación de la asociación ( $R^2=0,309$ ) y nuestros datos, muy superiores ( $R^2=0,906$ ). Otro dato interesante que podría influir en las diferencias es la observación llevada a cabo por Mangouritsas et al<sup>265</sup> que muestran una correlación positiva fuerte entre el ECC y la HC en el caso de sujetos sanos (0,743,  $P<0,001$ ) y más débil en el caso de pacientes con glaucoma (0,425,  $P<0,001$ ); sugiriendo que las asociaciones entre estos parámetros y la influencia que unas variables ejercen sobre otras podrían no ser comparables entre ambos grupos. Hallazgos similares se han descrito en el caso de la asociación del ECC con el FRC en sanos (0,65,  $P<0,001$ ) y en pacientes con glaucoma (0,48,  $P<0,001$ ).

#### **6.2.4. Cambios en la biomecánica corneal y la PIO tras cirugía**

##### *6.2.4.1. Descripción de los cambios en la biomecánica corneal y la PIO tras cirugía*

En nuestro estudio, hemos encontrado una disminución significativa de la PIOcc ( $-7,3 \pm 7,5$  mmHg, -27.9%,  $P<0.001$ ) y de la PIOg ( $-7,1 \pm 7$  mmHg, -30.5%,  $P<0.001$ ) a los 3 meses de la cirugía de glaucoma. Al analizar separadamente según el tipo de intervención se observó una mayor disminución absoluta y porcentual de la PIO en el subgrupo de pacientes intervenidos mediante EPNP respecto a aquéllos sometidos a faco-EPNP (PIOcc 36,2% vs 21,5%;  $P=0,053$  y PIOg 40,4% vs 21,8%;  $P=0,028$ ). Estos datos contrastan con los estudios previos, en los que se describe una disminución de PIO similar tras la realización de la cirugía de EPNP de forma aislada en comparación con la cirugía de EPNP combinada con facoemulsificación<sup>397-399</sup>. Una de las explicaciones podría estar

en relación con la mayor respuesta inflamatoria que se produciría en las cirugías combinadas que puede conllevar una mayor cicatrización de la ampolla de filtración y, como consecuencia, una menor reducción de la PIO.

En cuanto al comportamiento de la HC y el FRC a los 3 meses de la cirugía de glaucoma se objetivó una disminución significativa del 10,1% del FRC ( $P < 0,001$ ), así como un aumento significativo del 18,4% de la HC ( $P < 0,001$ ).

El aumento de la HC ha sido previamente descrito tras tratamiento médico con análogos de prostaglandinas<sup>287-289</sup> y tras trabeculoplastia láser selectiva<sup>400</sup>. Del mismo modo, se ha observado aumento de la HC tras las diferentes modalidades de cirugía de glaucoma<sup>251,270,291,372</sup>. Sun et al<sup>270</sup> estudiaron los cambios que se producían en la HC en 40 pacientes con glaucoma primario de ángulo cerrado unilateral a los que se les indujo una disminución de PIO con tratamiento médico seguido de trabeculectomía. La HC experimentó un aumento significativo a las 2 semanas post-cirugía, que se mantuvo al mes de la cirugía. Aun así, a pesar del aumento post-quirúrgico, la HC del ojo con afectación glaucomatosa se mantuvo con valores inferiores a los mostrados en el ojo contralateral sano. En otro estudio prospectivo comparativo, Pakravan et al<sup>251</sup> constata el aumento de la HC a los 3 meses de la cirugía de glaucoma en 23 ojos intervenidos mediante trabeculectomía, 23 ojos mediante faco-trabeculectomía y 17 ojos tratados mediante implantación de válvula de Ahmed. El aumento de la HC a los 3 meses de la cirugía fue más significativo cuando la disminución de la PIO fue mayor de 10mmHg. Del mismo modo, Iordanidou<sup>291</sup> describe un aumento significativo de la HC al día siguiente, a los 8 días y al mes de haber realizado EPNP con implante de colágeno en 30 ojos con GPAA (Tabla 40).

Al contrario de lo demostrado con la HC, cuyo aumento tras la cirugía de glaucoma ha sido constatado independientemente de la técnica quirúrgica empleada; en el caso del

FRC hemos encontrado en la literatura un comportamiento diferente según el tipo de cirugía de glaucoma realizado. Así, Pakravan et al<sup>251</sup> refieren un aumento significativo en el FRC a los 3 meses de la cirugía de trabeculectomía, faco-trabeculectomía e implante de válvula de Ahmed. En cambio, Iordanidou<sup>291</sup> describe una disminución del FRC al mes de la cirugía de EPNP. Apoyando lo descrito anteriormente, en nuestro estudio también hemos observado una disminución del FRC a los 3 meses de la cirugía tanto en los casos en los que se realizó EPNP aislada como en los casos de faco-EPNP. Las razones que podrían explicar estas discrepancias encontradas en el comportamiento del FRC en las diferentes técnicas quirúrgicas son múltiples. Por un lado, la menor tensión empleada en las suturas del tapete escleral superficial en el caso de la EPNP podría asociarse con una disminución del FRC en comparación con lo que ocurriría en los casos de trabeculectomía en las que el cierre del tapete requiere más suturas y a mayor tensión, que podrían determinar un aumento del FRC. Así mismo, la distorsión escleral y corneal que se produce tras la implantación de un dispositivo de drenaje es menor que en las otras técnicas filtrantes referidas. Otro factor potencial podría estar relacionado con la exposición de la ventana trabeculo-descemética y la formación del lago intraescleral en las cirugías de EPNP. Otra explicación alternativa podría involucrar a la capa predescemética (capa de Dua) recientemente descrita<sup>401</sup>. Esta capa está compuesta por 5 a 8 láminas de haces firmemente empaquetados discurriendo en dirección longitudinal, oblicua y transversa que, a diferencia del estroma corneal no presenta queratocitos. Mediante microscopía electrónica se ha demostrado que la malla trabecular es una continuación de dicha capa predescemética de Dua<sup>402</sup>. Así mismo, se ha observado la presencia de células trabeculares en la córnea periférica en dicha capa predescemética, siendo las únicas células presentes en esta capa. Por tanto, la formación de la malla trabecular comenzaría en la córnea periférica, central (anterior) al límite de la membrana



de Descemet (MD) y no en el límite de la MD. La mayoría de los haces trabeculares que forman la malla trabecular yuxtacanalicular están compuestos por fibras de colágeno que provienen de la capa predescemética en su porción posterior. Por tanto, si la disección de la membrana trabéculo-descemética en la EPNP se realiza a nivel de la capa predescemética de Dua, la profundidad a la que se realice dicha disección podría implicar cambios asociados en la biomecánica corneal. Se requieren más estudios para conocer más detalles sobre esta nueva capa corneal, sobre sus relaciones con otras estructuras y sobre su posible implicación en las propiedades biomecánicas de la córnea.

Diferentes autores han descrito cambios en la HC y en el FRC en el postoperatorio inmediato de la facoemulsificación<sup>244-248,250,251,403</sup> (Tabla 41). Respecto a la HC se observa una disminución inicial tras la cirugía en la mayoría de estudios<sup>245-248,250</sup>, mientras que los cambios en el FRC son algo más variables, pero con mayor tendencia a la disminución<sup>245-248,250</sup> que al aumento<sup>251</sup>. Entre las causas relacionadas con estos cambios, se ha sugerido la posibilidad de que la disminución observada en la capacidad de amortiguación corneal esté relacionada con el edema corneal que tiene lugar en el postoperatorio inmediato. También se ha propuesto una posible relación causal del tamaño y la arquitectura de las incisiones corneales con los cambios biomecánicos, siendo la cirugía microincisional<sup>246</sup> y la realización de la incisión en 3 pasos<sup>250</sup> las que mejor mantendrían la integridad biomecánica de la córnea. Otros posibles mecanismos propuestos son la existencia de microfugas post-quirúrgicas, la persistencia de material viscoelástico intracamerular o el estrés mecánico al que se ve sometido el endotelio corneal en particular y el globo ocular de forma global. Característicamente, dichos cambios en la biomecánica corneal recuperan generalmente sus valores preoperatorios entre 1 semana y 3 meses después de la cirugía de catarata. Por este motivo, consideramos que la contribución de la cirugía de catarata llevada a cabo en algunos de nuestros

pacientes a los cambios biomecánicos corneales observados es mínima en nuestros resultados obtenidos a los 3 meses de la cirugía. Al comparar los cambios postoperatorios en la biomecánica corneal de los pacientes intervenidos mediante EPNP aislada y de los intervenidos mediante faco-EPNP no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la HC ni en el FRC.

**Tabla 40.** Revisión de los cambios en las propiedades biomecánicas de la córnea tras disminución de PIO tras cirugía de glaucoma.

Autor	Cirugía	Seguimiento	N	Edad (años)	PIOpre (mmHg)	PIOpost (mmHg)	Valor P	HCpre (mmHg)	HCpost (mmHg)	p- value	FRCpre (mmHg)	FRCpost (mmHg)	Valor P
Sun et al <sup>270</sup>	Trab	4 semanas	40	62,3±9,7	31,5±10,5	11,7±4	<0,001	6,8±2,1	9,5±1,7	<0,001	-----	-----	-----
Pakravan et al <sup>251</sup>	Trab	3 meses	23	54,7±24,2	24,7 ± 7	11,4 ± 2	<0,001	5,4±1,8	7,5±1,1	<0,001	7,7±1,9	9±0,6	<0,001
	Faco-Trab	3 meses	23	60,2±20,2	24,8 ± 6,6	11,3±1,8	<0,001	5,3 ± 1,7	7,6±1	<0,001	8,5±0,8	8,9± 0,9	<0,001
	DDV	3 meses	17	46,9±22,1	32,4 ± 7,1	12,7±2,2	<0,001	5,2 ± 2,6	7,5±1,7	<0,001	8,7±1,7	9,3±2	<0,001
Iordanidau et al <sup>291</sup>	EPNP	1 mes	30	71 ±10,1	23,1±6,5	16,3±8,2	<0,001	7,5±1,6	8,4±1,7	<0,001	9,3±1,9	8,1±1,8	<0,001
Díez et al	EPNP	2 meses	23	71 ± 10,1	23,9±8	14,5±5	<0,001	7,8±2,1	9±1,4	0,007	9,8±1,4	8,4±1,3	0,001
	Faco-EPNP	2 meses	26	75,7 ± 5,5	21,8±4,9	16,5±4,5	0,004	7,9±1	8,8±1,4	0,013	9,4±1,2	8,7±1,2	0,025

PIO: presión intraocular; HC: histéresis corneal; FRC: factor de Resistencia corneal; Trab = Trabeculectomía; Faco-Trab: trabeculectomía combinada con facoemulsificación; DDV: dispositivo de drenaje valvular; EPNP: esclerectomía profunda no perforante; Faco-EPNP: esclerectomía profunda no perforante combinada con facoemulsificación.

**Tabla 41.** Revisión de las publicaciones que han valorado los cambios en la presión intraocular y en las características biomecánicas de la córnea tras cirugía de catarata, así como su posterior recuperación.

	Kucumen <sup>245</sup>	Alió <sup>246</sup>		Kamiya <sup>247</sup>	De Freitas <sup>248</sup>	Denoyer <sup>250</sup>		Pakravan <sup>251</sup>	Zhang <sup>403</sup>	
<b>Incisión (mm)</b>	2,4	1,8	2,75	2,8	2,75	2,2	2,75	2,8	2,2	3,0
<b>Nº Pacientes</b>	51	30	30	54	47	20	20	26	33	35
<b>Valoración de los cambios</b>	1 semana	1 hora	1 hora	1 día	1 día	1 día	1 día	3 meses	1 día	1 día
<b>PIO pre (mmHg)</b>	17,2±3	19,7±6,8	16,3±3,4	15,8±3,7	15,9±2,9	-----	-----	16,9±3,9	13,9±3,4	12,5±3,2
<b>PIO post (mmHg)</b>	17,5±3,9 ↑ No ES	28,8±17,4 ↑ ES	17,7±8,5 ↑ ES	16,4±3,8 ↑ No ES	15,6±4,2 ↓ No ES	-----	-----	14,9±2,5 ↓ ES	17±5,8 ↑ ES	15,8±5,2
<b>Recuperación PIO</b>	No cambios ES	↑ mantenido al mes	Sí. En 1 mes	No cambios ES	No cambios ES	-----	-----	↓ mantenida a los 3 meses	Sí. En 1 semanas	Sí. En 2 semanas
<b>HC pre (mmHg)</b>	10,4±1,5	9,9±3,2	10,8±1,7	9,7±1,1	9,6±1,2	11,3±1	10,1±1,2	8,1±1,8	9,7±1,5	9,8±2,2
<b>HC post (mmHg)</b>	9,7±1,3 ↓ ES	7,8±3,5 ↓ ES	9,9±2,3 ↓ No ES	9,0±1,4 ↓ ES	8,1±1,5	↓ ES		8,1±1,6 No cambios	8,7±2,1 ↓ ES	8,9±2 ↓ ES
<b>Recuperación HC</b>	Sí. En 1 mes	Sí. En 1 mes	Sí. En 1 mes	Sí. En 1 semana	Sí. En 1 semana	Sí. En 1 semana		No cambios	Sí. En 1 semana	Sí. En 2 semanas
<b>FRC pre (mmHg)</b>	10,6±2,5	10,6±2,1	11±1,8	9,5±1,1	9,5±1,5	11±1	10,4±0,6	8,7±1,2	9,3±1,6	9,1±2,3
<b>FRC post (mmHg)</b>	10±1,8 ↓ ES	11,4±3,4 ↑ No ES	10,5±2,2 ↓ No ES	8,8±1,2 ↓ ES	7,8±1,6 ↓ ES	↓ ES		9,1±1,3 ↑ ES	9,4±2,5 ↑ No ES	9,2±2,3 ↑ No ES
<b>Recuperación del FRC</b>	Sí. En 1 mes	↑ ES mantenido al mes	Sí. En 1 mes	Sí. En 2 semanas	↓ ES mantenida al mes	↓ ES se mantiene al mes		↑ ES se mantiene a los 3 meses	No cambios ES	No cambios ES

PIO pre: presión intraocular preoperatoria; PIO post: presión intraocular postoperatoria; HC pre: histéresis corneal preoperatoria; HC post: histéresis corneal postoperatoria; FRC pre: factor de resistencia corneal preoperatorio; FRC post: factor de resistencia corneal postoperatorio; ES: estadísticamente significativo.

#### 6.2.4.2 Relaciones de la HC y el FRC con los cambios en la PIO tras cirugía

En este estudio se ha encontrado una correlación negativa entre los cambios en la HC y los cambios en la PIO tras la cirugía (PIOcc: -0,824,  $P < 0,001$  y PIOg: -0,729,  $P < 0,001$ ), poniendo de manifiesto que cuanto mayor fue la reducción de PIO, mayor fue el aumento en la HC tras la cirugía de glaucoma. Del mismo modo, se observó asociación positiva significativa entre la disminución del FRC y la reducción de la PIO a los 3 meses de la cirugía (PIOcc: 0,556,  $P < 0,001$  y PIOg: 0,666,  $P < 0,001$ ). La recuperación parcial de la HC tras la disminución de la PIO mediante tratamiento médico<sup>288,289</sup> y quirúrgico<sup>251,270,291</sup> ha sido previamente descrita. Se ha especulado con la posibilidad de que la relación entre dichos parámetros sea debida a un artefacto en la medición de la PIO al emplear el tonómetro de Goldmann, ya que en su medida no se tienen en cuenta las propiedades biomecánicas de la córnea. En nuestro estudio, hemos empleado la PIOcc para el análisis de nuestros datos obteniendo igualmente resultados estadísticamente significativos comparables a los obtenidos al emplear PIOg, sugiriendo una asociación real entre las variables biomecánicas y los cambios en la PIO. Como posible explicación al aumento de la HC tras la disminución de la PIO, Shimmyo<sup>372</sup> ha propuesto que a niveles altos de PIO las fibras de colágeno se encontrarían en un nivel elevado de estiramiento mecánico, por lo que su capacidad de amortiguación se encontraría limitada, reflejándose en que la diferencia entre los valores de P1 y de P2 en el ORA y, por tanto, la HC sería baja. Por consiguiente, al disminuir la PIO habría también una recuperación de la HC y una disminución del FRC. Ang et al<sup>264</sup> reivindican también el papel que la fatiga de las fibras de colágeno secundaria a un aumento mantenido de la PIO puede tener en las variaciones de las propiedades biomecánicas corneales. La recuperación parcial de la HC tras la disminución de la PIO en pacientes con glaucoma apoyaría la hipótesis de que las propiedades biomecánicas de la córnea se alteran durante el desarrollo del glaucoma

influenciadas, entre otros factores, por las presiones más elevadas que caracterizan a estos pacientes, en lugar de representar únicamente características inherentes a los pacientes glaucomatosos.

También hemos analizado la posible relación existente entre las características biomecánicas corneales preoperatorias y la disminución de la PIO tras la cirugía de glaucoma. Apoyando lo descrito previamente por Hirneib<sup>292</sup> y Agarwal<sup>287</sup> hemos objetivado que la disminución de la PIO postoperatoria fue mayor cuanto menor era la HC preoperatoria, observando disminuciones de PIO significativamente menores (4,1 mmHg) cuando la HC preoperatoria se encontraba en el mayor cuartil (9,6 mmHg) comparado con la mayor disminución de PIO (13,5 mmHg) cuando la HC preoperatoria se situaba en el menor cuartil (5,9 mmHg). De forma inversa, los pacientes con mayor FRC preoperatorio, fueron los que mayores disminuciones de PIO experimentaron en el postoperatorio con diferencias significativas entre aquéllos cuyos valores del FRC se encontraban en el menor cuartil (FRC: 8 mmHg, disminución de PIO: 4 mmHg) respecto a los situados en el mayor cuartil (FRC: 11,3 mmHg, disminución de PIO: 14,1 mmHg). Dado que los pacientes con menor HC se correlacionan con una mayor PIO basal, Agarwal<sup>287</sup> elaboró modelos lineales ajustados por la PIO basal para determinar si la mayor respuesta al tratamiento en los pacientes con menor HC preoperatoria se debía a una regresión a la media o si, por el contrario, existía entre ambas variables una relación real independiente de la PIO basal, demostrando que el aumento en la HC basal predecía de forma significativa la menor disminución de PIO en pacientes tratados con prostaglandinas. Es importante tener en cuenta que, aunque los pacientes con menor HC son los que mejor responden a la terapia, con mayores descenso de PIO, son también los que requieren un control más estricto de la PIO para evitar progresión, ya que la menor HC se ha relacionado con un mayor daño glaucomatoso<sup>203,284,285,404</sup>. Parece razonable

pensar que una córnea con menor capacidad de absorber y amortiguar energía (menor HC) y mayor resistencia elástica (mayor FRC) pueda comportarse de forma similar a un balón de cuero en el que un mínimo aumento de volumen causaría un marcado aumento de PIO; así como, de forma inversa, una pequeña disminución del volumen (tras la cirugía) causaría una marcada disminución en la PIO. Medeiros<sup>285</sup> ha descrito previamente que el impacto de la PIO es significativamente mayor en ojos con menor HC. Cuanto mayor sea la PIO y menor la HC, el riesgo de progresión campimétrica es más rápido.

### **6.3 Análisis de la PIO con tonómetro de Goldmann vs ORA**

En nuestro estudio, hemos encontrado una fuerte concordancia entre las diferentes medidas de PIO analizadas (PIO Goldmann, PIOcc y PIOg), siendo la más elevada entre la PIOcc y la PIOg (ICC: 0,912,  $P < 0,001$ ), probablemente por tratarse de medidas obtenidas con el mismo instrumento (ORA). Aunque la concordancia es buena, hemos observado una sobreestimación estadísticamente significativa de la PIO de 2 mmHg en el caso de la PIOcc respecto a la PIO Goldmann y a la PIOg. Otros estudios han referido resultados similares<sup>261,273,384,391</sup>. Así, Morita et al<sup>384</sup> encuentran una diferencia de PIO de 2 mmHg a favor de la PIOcc en sujetos con GNT. Del mismo modo, en un estudio reciente, Pillunat<sup>273</sup> observa una diferencia de 2,6 mmHg en glaucomas hipertensivos y de 2,3 mmHg en GNT. Sullivan-Mee et al<sup>261</sup> cifran esta diferencia en 2,6 mmHg, Hager et al<sup>391</sup> en 3,65 mmHg y De Moraes<sup>284</sup> en 3,8 mmHg, en sujetos con glaucoma de diferente etiología. Se han descrito diferencias tensionales de hasta 8,3 mmHg entre la PIOcc y la PIO Goldmann en pacientes glaucomatosos, aumentando las diferencias cuanto mayores son los valores de PIO<sup>377</sup>. En cambio, estas diferencias entre ambas medidas son inferiores en sujetos sanos, siendo en muchos casos estas diferencias no

significativas<sup>261,262,273,377,381,384</sup>. Esto es debido a que la PIOcc es una PIO compensada respecto a los valores corneales y, como hemos descrito previamente, aumenta en relación a la disminución de la HC. Por tanto, en pacientes con glaucoma, en los que la HC ha demostrado ser menor que en sujetos sanos, los valores de PIOcc se incrementan, aumentando las diferencias entre los valores de la PIOcc y los de la PIO Goldmann, poniendo así de manifiesto la infraestimación de la PIO que se produce en estos pacientes con el tonómetro de Goldmann al no tener en cuenta para su obtención datos de la biomecánica corneal. Igual que Touboul<sup>262</sup> y Franco<sup>378</sup>, hemos observado que las diferencias entre la PIOcc y la PIO Goldmann aumentan a medida que disminuyen la HC y el FRC. Es decir, cuanto menor es la HC (menor capacidad de amortiguación) y menor es el FRC (menor resistencia corneal), más fácil es conseguir la aplanación corneal y, por tanto, se producirá una mayor infraestimación en la PIO al ser medida con el tonómetro de Goldmann, por no tener en cuenta en sus mediciones dichas propiedades biomecánicas de la córnea. De forma opuesta, pacientes con mayor capacidad de amortiguación corneal y mayor resistencia de la córnea requerirán mayores esfuerzos para alcanzar la aplanación corneal generando así sobreestimaciones en la PIO Goldmann respecto a la PIOcc. Esta apreciación podría justificar los elevados valores de PIO que se observan en pacientes con HTO, en los que se ha demostrado que la HC y el FRC son mayores que en los sujetos con GPAA<sup>199,261,269,272</sup>.

#### **6.4 Relaciones entre las características corneales y la PIO y el daño glaucomatoso (DM, CFNR, GCIPL).**

En nuestro estudio, no hemos encontrado una asociación significativa de la PIO ni con la DM en la campimetría ni con el espesor de la CFNR. Es muy probable que la falta de asociación se deba al control de la PIO mediante tratamiento en los pacientes incluidos



en nuestro trabajo (PIO Goldmann:  $16,2 \pm 0,4$ ), persiguiendo una reducción de la PIO más intensa y estricta en aquéllos pacientes con glaucomas más severos y/o progresivos, lo que impide detectar asociación entre la PIO y la severidad del daño glaucomatoso<sup>133</sup>.

Algunos autores han descrito previamente la existencia de asociaciones significativas entre la biomecánica corneal y el grado de daño glaucomatoso en términos estructurales y funcionales. En un estudio realizado sobre 117 pacientes con GPAA asimétrico, Anand et al<sup>404</sup>, empleando el sistema de clasificación AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*), observaron que los ojos con mayor daño campimétrico se presentaban menor HC (8,2 vs 8,9 mmHg;  $P < 0,001$ ), menor FRC (8,6 mmHg vs 8,8 mmHg;  $P = 0,04$ ) y mayor PIOcc (17,4 mmHg vs 16,9 mmHg;  $P < 0,001$ ). En cambio, no encontraron asociación entre la afectación campimétrica y el ECC. La relación entre menores valores de HC y FRC y un mayor daño campimétrico ha sido recientemente corroborado por Pillunat<sup>273</sup> en un estudio que incluyó 102 pacientes con GPAA e HTO y en otro estudio que incluyó 240 pacientes con GNT<sup>405</sup>. En un estudio prospectivo en el que se incluyeron 114 ojos con glaucoma con 4 años de seguimiento, se confirmó la relación entre la HC y la progresión del CV, calculando que la tasa de progresión campimétrica fue un 0,25% más rápida por año por cada 1 mmHg menos de HC basal<sup>285</sup>. En el análisis multivariante se observó que el efecto de la PIO sobre las tasas de progresión depende de la HC. Así, en ojos con menor HC, el impacto de la PIO fue significativamente mayor que en ojos con mayor HC. Cuanto mayor sea la PIO y menor la HC, la tasa de progresión campimétrica es más rápida. La relación se mantuvo en el análisis multivariante. En otro estudio que incluyó 299 ojos con glaucoma o sospechosos de glaucoma<sup>199</sup>, se observó una asociación débil pero significativa de la HC, el FRC y el ECC con la DM de la perimetría (0,03,  $P < 0,001$ , 0,1;  $P < 0,001$  y 0,06,  $P < 0,01$ , respectivamente) y con la desviación estándar del modelo (0,01;  $P < 0,02$ , 0,01;  $P < 0,001$  y 0,04,  $P < 0,01$ , respectivamente). Sin embargo, al

realizar el análisis multivariante ajustando por edad, ECC y LA, se mantiene la significación estadística en la asociación de los valores campimétricos con el FRC, pero no con la HC. Como ocurre en nuestro estudio, otros autores han descrito previamente la ausencia de asociación significativa entre las características corneales y el daño campimétrico en estudios realizados en sujetos con GPAA<sup>215</sup> y GPAC<sup>211</sup>.

Sullimann-Mee<sup>203</sup>, describe una asociación significativa directa de la HC tanto con la DM del campo visual (0,29,  $P < 0,001$ ), como con el espesor de la CFNR medida mediante OCT-Cirrus (0,31,  $P < 0,001$ ), en el análisis univariante pero no en el multivariante.

Khawaja confirma la asociación de la HC y el FRC con la CFNR en población basal medida mediante GDx<sup>277</sup>. La asociación entre una menor HC y una mayor disminución en la CFNR se mantuvo tras el análisis multivariante ajustado por edad, raza, PIO y ECC.

En el estudio de Mansouri citado previamente<sup>199</sup> analizaron también la posible relación de los parámetros corneales con la CFNR, objetivando que tanto la HC como el FRC se asociaron significativamente con el espesor de la CFNR (0,07,  $P < 0,001$  y 0,05,  $P < 0,001$ , respectivamente) en las mediciones realizadas mediante polarimetría láser (GDx), pero la asociación se mostró débil y no significativa en el análisis mediante OCT (0,01;  $P < 0,06$  y 0,01,  $P = 0,21$ , respectivamente). Además, la significación estadística observada con el GDx, desaparecía al realizar el análisis multivariante.

Zhang et al han calculado que por cada mmHg menor que sea el valor de HC la tasa de disminución de la CFNR es 0,13  $\mu\text{m}$  más rápida a partir de un estudio sobre 186 ojos glaucomatosos con un seguimiento de 3,8 años<sup>406</sup>. Recientemente, Park et al<sup>280</sup> analizaron 82 ojos con GNT con un seguimiento medio de 6,3 años. Los casos con progresión campimétrica mostraron diferencias significativas en el ECC, la HC, el FRC, la PIOcc y el espesor de la CFNR respecto a los casos sin progresión. La asociación con la HC y la CFNR se mantuvo en el análisis multivariante. Estos datos apoyan la hipótesis de que una menor capacidad de

amortiguación de la córnea, así como una susceptibilidad aumentada de la CNO se asocian con progresión glaucomatosa, sugiriendo que cuanto mayor es la vulnerabilidad estructural del globo ocular, más probable es que haya un deterioro funcional en el campo visual. Así mismo, una menor HC se asoció débilmente con un menor espesor de la CFNR a nivel global y en los sectores inferior y temporal, siendo este último sector el que mostraba una mayor asociación con la HC (0,32,  $P < 0,001$ ). Aunque en nuestro estudio no hemos encontrado correlación significativa entre la HC y el FRC con el espesor promedio de la CFNR ni de la GCIPL, de forma similar a lo descrito por Park, también hemos observado una asociación significativa entre la HC y el espesor de la CFNR en el sector temporal (0,324,  $P = 0,018$ ). Además, hemos analizado la relación con el FRC corroborando que la asociación con el espesor de la CFNR a nivel temporal se mantiene significativa (0,325,  $P = 0,019$ ).

Aunque las asociaciones encontradas por Vu et al<sup>202</sup> en un estudio realizado sobre 222 pacientes con GPAA o sospechos son muy débiles, reflejan una relación de la HC más estrecha con la DM de la perimetría que con cualquier marcador estructural. La asociación observada entre el espesor de la CFNR y la HC, probablemente podría explicarse más por la moderada asociación entre la edad y la HC que por una relación real entre la HC y la CFNR según los resultados del análisis multivariante ajustado por edad.

Igual que ocurre en muchos de los estudios citados anteriormente, en nuestro estudio la asociación entre las características biomecánicas corneales y el grado de daño glaucomatoso se ha analizado de forma transversal. Los estudios transversales muestran asociación, pero no tienen capacidad para determinar las relaciones de causalidad entre las asociaciones. Para esclarecer la relación de causalidad se requieren estudios longitudinales prospectivos que tengan en cuenta la HC basal. Este es el caso del estudio llevado a cabo por Medeiros et al<sup>285</sup>, en el que describen que la HC basal se asocia con la

progresión campimétrica, lo que sugiere que la HC sería un factor directamente relacionado con la progresión del glaucoma, en lugar de un simple epifenómeno resultante del proceso patológico.

En nuestro estudio, hemos querido evaluar si los cambios observados en la biomecánica corneal a los 3 meses de la cirugía fueron diferentes según el grado de daño campimétrico que presentaban los pacientes sin encontrar entre ellos asociaciones significativas. Parece, por tanto, que el comportamiento biomecánico tras disminución aguda de la PIO es independiente del grado de daño glaucomatoso.

## **6.5 Características de la CNO y la LC**

### **6.5.1 Característica de la papila óptica**

La valoración del tamaño de la papila es un dato importante a tener en cuenta en el estudio de pacientes con glaucoma, ya que puede influenciar tanto el aspecto morfológico de la CNO y de su excavación, como la medición de la CFNR mediante algunos dispositivos como OCT-Cirrus, cuya capacidad diagnóstica se ha observado disminuida en discos ópticos pequeños y grandes<sup>407</sup>. La asociación entre el tamaño papilar y el glaucoma es controvertida. Estudios realizados en diferentes grupos poblaciones han sugerido que entre los discos ópticos de mayor tamaño, hay una mayor prevalencia de glaucoma<sup>408</sup>. Sin embargo, otros estudios no encuentran relación entre el tamaño papilar y la prevalencia de glaucoma<sup>409</sup>. A esto, hay que sumar la amplia variación interindividual<sup>410</sup> e interracial<sup>55</sup> que existe en el tamaño papilar. En nuestro estudio, el área media del disco papilar fue de  $1,8 \pm 0,3 \text{ mm}^2$ , un valor muy similar al descrito recientemente en otro estudio realizado por Olmo et al<sup>407</sup> en población española que incluyó 588 sujetos sanos y glaucomatosos con una media de edad de 62,7 años cuyo área papilar medio fue de 1,8

$\pm 0,4 \text{ mm}^2$  medido también con OCT-Cirrus. En otro estudio realizado en Barcelona sobre 394 ojos sanos de edad similar<sup>411</sup>, el área media analizada mediante HRT3 fue de  $2,08 \pm 0,5 \text{ mm}^2$ .

Otro aspecto hasta el momento controvertido, es la relación del tamaño y la morfología de la CNO con la edad. Algunos autores no han encontrado diferencias en el tamaño papilar ni la morfología de la CNO con la edad en sujetos sanos<sup>300,412-414</sup>, mientras que otros sí describen una asociación significativa de la edad con el tamaño del disco óptico, la excavación papilar y el ANR<sup>411,415</sup>. Garway-Heath et al<sup>416</sup> encontraron una disminución del ANR entre un 0,28% y un 0,39% por año, así como un aumento de la relación del diámetro excavación/papila de 0,1 en pacientes sanos entre los 20 y los 75 años. El análisis multivariante de los datos incluyendo la edad y el tamaño papilar objetivó que la contribución a la variación observada era significativamente mayor en relación al tamaño del disco papilar que en relación a la edad, por lo que ambos parámetros deben ser tenidos en cuenta al evaluar sujetos glaucomatosos o con sospecha de glaucoma. En nuestro estudio realizado en pacientes con GPAA, hemos observado una asociación positiva débil entre la edad y el cociente excavación/papila (0,148); y negativa entre la edad y el área del ANR (-0,147) sin alcanzar, en ninguno de los casos, la significación estadística.

El área papilar se asoció significativamente con el volumen de la excavación papilar (0,749,  $P < 0,001$ ) y con el cociente excavación/papila (0,695,  $P = 0,001$ ), concordando con lo descrito por otros autores en sujetos sanos<sup>300,413,414</sup>, corroborando así la importancia de considerar el tamaño del nervio óptico al valorar la excavación de la papila, especialmente en sujetos sanos y/o con sospecha de glaucoma.

### 6.5.2 Características de la lámina cribosa y el tejido prelaminar

Es ampliamente conocida la diferente morfología de la LC y el TPL entre sujetos sanos y glaucomatosos, jugando un papel importante en la fisiopatología del glaucoma.

La implicación que una mayor área y profundidad de la excavación papilar tiene en el glaucoma es ampliamente conocida. Además, sabemos que el espesor del TPL<sup>138,151</sup> y de la LC<sup>126,127,130,132,134-138</sup> es menor en pacientes con glaucoma. Nuestros pacientes presentaron un espesor medio del TPL de  $163,6 \pm 98,8 \mu\text{m}$  y un espesor medio de la LC de  $265 \pm 45 \mu\text{m}$ . Park et al<sup>130</sup> analizaron el punto de corte del espesor de la LC para discriminar entre sujetos sanos y con GPAA, estimando este valor en  $320 \mu\text{m}$ . En cambio, este valor disminuye a  $232 \mu\text{m}$  para discriminar entre sujetos sanos y con GNT. El espesor de la LC es un punto clave en el glaucoma ya que un menor espesor laminar se ha asociado con un aumento de la presión translaminar que influirá significativamente en la aparición y el desarrollo de la enfermedad<sup>137</sup>. No solo se ha observado que el espesor de la LC es menor en sujetos glaucomatosos respecto a sujetos sanos, sino que además su grosor disminuye a medida que avanza la enfermedad<sup>126</sup>, influyendo en el gradiente de presión translaminar que repercutirá en que los pacientes con mayor daño glaucomatoso sean también los que tienen mayor riesgo de progresión<sup>417</sup>. Al analizar los datos sobre el espesor de la LC, es importante tener en cuenta las diferencias descritas en el espesor de la LC en pacientes con glaucoma. Sabemos que el espesor de la LC es menor en pacientes con GNT que en pacientes con glaucoma con presión elevada<sup>139</sup>, y también en ojos con pseudoexfoliación comparado con ojos con GPAA en niveles similares de severidad de daño glaucomatoso<sup>140</sup>. Pero incluso cuando evaluamos por separado pacientes con GPAA encontramos diferencias importantes en el espesor de la LC en las diferentes publicaciones que existen hasta el momento. La forma en la que se ha realizado la medición de la LC es un dato clave, con diferencias reseñables entre los artículos llevados

a cabo “ex vivo” a partir de muestras histológicas y los artículos analizados “in vivo” mediante OCT. La tabla 42 recoge los datos del espesor de LC medido mediante OCT en diferentes publicaciones, observándose variaciones de más de 100µm entre los diferentes estudios.

**Tabla 42.** Tabla comparativa del espesor de la LC en sujetos con GPAA descrita por diversos autores.

Autor	Tecnología	Población	Edad Media±DS	N	Espesor LC(µm) Media ± DS (rango)
Inoue <sup>127</sup>	SD-OCT	Japonesa	62,1 ± 8,9	30 GPAA,HTO	190,5 ± 52,7 (80,5-329)
Lee <sup>340</sup>	EDI-OCT	Coreana	51,8 ± 16,9	18 GPAA	215,7 ± 58,3
Lee <sup>159</sup>	EDI-OCT	Coreana	52,6 ± 17,9	35 GPAA	169,4 ± 24,6
Park <sup>126</sup>	EDI-OCT	Coreana	54,1 ± 12,8	58 GPAA	237,8 ± 40,2
Barrancos <sup>158</sup>	EDI-OCT	Española	66,5 ± 11,9	28 GPAA	132 ± 26,4 (74-196)
Park <sup>130</sup>	EDI-OCT	Coreana	56,2 ± 13,4	68 GPAA	235,2 ± 37,5
Park <sup>339</sup>	EDI-OCT SS-OCT	Coreana	51,6 ± 13,1	32 GPAA	267,2 ± 60,5 306,1 ± 77,3
Lee <sup>418</sup>	EDI-OCT	Coreana	56,9±12,3	110 GPAA	177,2 ± 32,2 (100-267,3)
Lanzagorta-Aresti <sup>419</sup>	EDI-OCT	Española	59,8±21,3	61 GPAA,HTO	132,7 ± 34,7
Díez-Álvarez	EDI-OCT	Española	71,4 ± 9,1	60 GPAA	265 ± 45 (176-323,5)

DS: desviación estándar; SD-OCT: Spectral domain-OCT; EDI-OCT: OCT realizada con tecnología “Enhanced Depth Imaging”; GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto; HTO: hipertensión ocular.

La continua evolución tecnológica de los dispositivos OCT ha mejorado indudablemente la capacidad para estudiar la LC. Park et al<sup>339</sup> evaluaron el espesor de la LC al ser analizado mediante dos dispositivos de OCT diferente: EDI-OCT (267,22 ± 60,48 µm) y SS-OCT (306,1 ± 77,3 µm), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas mediciones (P=0,244). A pesar del gran avance tecnológico con los nuevos

modelos de OCT en la práctica clínica diaria, la resolución de la cara posterior de la LC sigue siendo menor que la de otras estructuras de la CNO, encontrándose frecuentemente dificultades para determinarlo con exactitud, lo que puede justificar parcialmente las diferencias encontradas entre los diferentes estudios. Existen otras circunstancias que pueden influir en estas diferencias, como son las variaciones en el tamaño muestral, la edad, las diferencias interraciales, así como el grado de daño glaucomatos, habiéndose observado un adelgazamiento de la LC en relación a la progresión del daño glaucomatoso<sup>137</sup>.

En cuanto a la posición de la LC, sabemos que la LC se encuentra a mayor profundidad en ojos con glaucoma que en sujetos sanos<sup>81,116,134,138,143-147</sup>, habiéndose demostrado la asociación entre la profundización y deformación focal de la LC y el adelgazamiento de la CFNR y los defectos campimétricos asociados<sup>148,334</sup>. Estudios recientes han mostrado que el desplazamiento de la LC se produce incluso antes de que el daño del nervio óptico sea detectable, sugiriendo el desplazamiento de la LC como el evento causal primario del daño axonal<sup>110,166</sup>. Sawada<sup>147</sup> observó diferente posición de la LC en función de 4 posibles fenotipos de nervios ópticos en GPAA, mostrando que la localización más profunda de la LC se correspondía con discos ópticos que presentaban un aumento generalizado de la excavación, mientras que la localización más superficial se observó en discos ópticos escleróticos seniles. La mayor anteriorización de la LC en este último grupo de pacientes hace que en una gran proporción de casos los valores de posición de la LC coincidan con los esperables en sujetos normales.

El análisis de nuestros datos revela numerosas relaciones de las características morfológicas de la CNO y la LC entre sí en sujetos con GPAA. El tamaño del nervio óptico influye en el paso y distribución de los axones de las CGR, observándose excavaciones papilares más amplias y menores espesores de TPL en discos ópticos de



mayor tamaño (0,467,  $P=0,018$  y 0,544,  $P=0,005$ , respectivamente). Así mismo, discos ópticos con excavaciones más profundas y ANR con menor área (0,767,  $P<0,001$ ) se asociaron con LC más posteriorizadas (0,849  $P<0,001$  y 0,466,  $P=0,019$ , respectivamente) y más finas (0,406  $P=0,001$  y 0,448,  $P=0,028$ , respectivamente), así como con menores espesores del TPL (0,327,  $P=0,001$  y 0,772,  $P<0,001$ , respectivamente). No sólo la profundidad de la excavación sino también el volumen de la misma según las mediciones del OCT-Cirrus se asociaron con el espesor del TPL y la profundización de la LC (-0,708,  $P<0,001$ ; 0,687,  $P=0,001$ , respectivamente). En cambio, no encontramos asociación entre en tamaño papilar y la localización de la LC, como ya se ha descrito previamente<sup>145</sup>.

En nuestro estudio transversal, las LC más finas se localizan más posteriores (0,496,  $P<0,001$ ), posiblemente porque láminas de menor grosor facilitan los desplazamientos en relación a cambios de PIO. Así mismo, como analizaremos a continuación, nuestros datos longitudinales corroboran dicha hipótesis ya que hemos observado que el desplazamiento post-quirúrgico de la LC es menor cuanto mayor es el espesor de la LC (-0,328,  $P=0,021$ ). Esto puede ser una de las razones por las que, en nuestro estudio, el desplazamiento de la LC post-cirugía haya sido mínimo ya que los pacientes incluidos en nuestro estudio son de edad media avanzada, con mayor espesor de la LC.

Recientemente, Jung et al<sup>337</sup> y Kim et al<sup>420</sup>, analizaron los factores con los que se relacionaba significativamente el espesor del TPL, entre los cuales se incluyeron el volumen de la excavación, el área del ANR y el cociente excavación/papila. Nuestro estudio corrobora la asociación significativa entre estas 3 variables y el TPL (-0,708,  $P<0,001$ ; 0,772,  $P<0,001$  y -0,873,  $P<0,001$ ), poniendo de manifiesto que no sólo la LC, sino que también el tejido prelaminar se ve implicado en los cambios estructurales asociados al glaucoma.

### 6.5.3 Relación de la edad con las características morfológicas de la CNO y la LC

La edad también influye sobre las características de la CNO y la LC. Nuestro estudio demuestra una localización más anterior de la LC en sujetos de mayor edad (0,267 P=0,041), corroborando lo descrito previamente<sup>145,147,149,418,421,422</sup>. La localización de la LC es más anterior en sujetos de mayor edad que en sujetos jóvenes con el mismo grado de daño medido mediante el VFI de la campimetría y el espesor de la CFNR<sup>149,421</sup>. La relación entre la posición de la LC y la edad aumenta con la severidad del daño glaucomatoso<sup>149</sup>.

Lee et al<sup>418</sup> estudiaron la asociación entre el adelgazamiento del espesor de la CFNR en relación con la posición y el espesor de la LC en diferentes grupos de edad en pacientes con GPAA. El punto de corte que mejor explicaba las diferencias encontradas según la edad se postuló en los 63 años. La asociación entre los cambios de la LC y la tasa de progresión según la CFNR variaba con la edad, siendo significativa sólo en el grupo de menor edad (<63 años). Estos datos sugieren que otros factores además de la LC deben intervenir en la progresión del daño glaucomatoso, especialmente en pacientes de edad más avanzada. Una posible explicación a estos hallazgos puede ser atribuida a la menor movilidad de la LC en sujetos de mayor edad, debido a un aumento en su rigidez<sup>136,310,423</sup>, que hace más difícil observar asociaciones con los cambios. Se ha especulado acerca de si la menor profundidad de la LC con la edad se debe a un remodelamiento de la CNO secundario a una expansión del canal neural con la edad<sup>151</sup> o si, por otro lado, los cambios observados pueden deberse a un artefacto en la medición de las imágenes al tomar como plano de referencia la apertura de la membrana de Bruch, ya que se ha descrito su migración posterior con la edad secundario al adelgazamiento coroideo, acortando, por tanto, su distancia hasta la LC<sup>424</sup>. Rhodes no ha podido confirmar esta segunda hipótesis al estudiar los cambios tomando como plano de referencia tanto la apertura de la

membrana de Bruch como la esclera anterior. Mediante ambos métodos objetivaron una disminución de la LC con la edad en sujetos europeos sanos.

La mayor rigidez de la LC con el paso de los años y la disminución de su complianza de la CNO y la esclera peripapilar también pueden influir en la respuesta a los cambios de PIO. En nuestro estudio, la anteriorización de la LC fue significativamente menor en los sujetos de mayor edad tras la disminución quirúrgica de la PIO (-0,478 P=0,001). La reversibilidad de los cambios post-quirúrgicos se ha asociado a una edad más joven, con menores cambios en pacientes de mayor edad<sup>159,162,419,425</sup>. Wu<sup>138</sup> estudió los cambios de la LC durante un periodo medio de 5,3 años corroborando que el desplazamiento de la LC fue significativamente menor en edades más avanzadas. Por cada 1 mmHg que se incrementó la PIO en este periodo la superficie anterior de la LC se desplazó posteriormente 2  $\mu\text{m}$ . Una menor edad al inicio del estudio, se asoció con un desplazamiento anterior relativo de la LC, de tal manera que por cada año que se incrementó la edad basal, la superficie de la LC se anteriorizó 0,6  $\mu\text{m}$ .

La matriz extracelular de la LC está compuesta fundamentalmente por elastina, colágeno y PG. Los cambios de la LC con la edad incluyen el aumento progresivo del entrecruzamiento no enzimático de las fibras de colágeno, el aumento de la proporción total de colágeno y elastina, así como una disminución del cociente del colágeno tipo III y el colágeno tipo I y del porcentaje de GAG sulfatos<sup>426</sup>. Dichas alteraciones, podrían suponer la base biomecánica que justifica la mayor rigidez y menor elasticidad de esta estructura con la edad<sup>310</sup>, provocando así mismo una mayor dificultad para la difusión de los nutrientes desde los capilares que atraviesan la LC a los axones<sup>427</sup>

Algunos autores han descrito una asociación positiva entre la edad y el espesor de la LC en sujetos sanos y glaucomatosos<sup>130,136</sup>, determinando el aumento del espesor laminar en 14 $\mu\text{m}$ /década en sujetos sanos<sup>136</sup>. Estos cambios en las propiedades estructurales de la

LC pueden tener implicaciones en su funcionamiento respecto a la complianza y reversibilidad, siendo especialmente relevante en pacientes con glaucoma en los que la edad se ha identificado como un fuerte factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad. El aumento del espesor de la LC con la edad se correlaciona bien con los resultados obtenidos de estudios inmunohistoquímicos y biomecánicos en los que se ha observado que el acúmulo de colágeno en la LC se produce desde el nacimiento y aumenta a lo largo de la vida<sup>426,428</sup>. Nosotros no hemos observado esta asociación en nuestros pacientes, probablemente por la avanzada edad media de los sujetos incluidos, lo que limita las posibilidades de observar cambios respecto a la inclusión de rangos de edad más amplios y/o a una media de edad más joven. Así mismo, la mayor edad media de nuestros pacientes en comparación con la edad media de los sujetos incluidos en otros estudios podría justificar, en parte, el mayor espesor de la LC observado en nuestros pacientes respecto a lo descrito por otros autores (Tabla 42)

Similar a lo observado en sujetos sanos<sup>151,422</sup> y en glaucomas experimentales<sup>166</sup>, nuestro estudio muestra una asociación significativa negativa entre la edad y el espesor del TPL (-0,317, P=0,014), que englobaría una disminución de la CFNR y de los elementos de soporte como astrocitos y capilares.

#### 6.5.4 Relación de la PIO con las características morfológicas de la CNO y la LC

Aunque, como analizaremos a continuación, los cambios en la PIO desempeñan un papel central en los cambios de la CNO y la LC tras la cirugía de glaucoma, en el análisis transversal de nuestros datos no hemos observado asociaciones significativas entre las características morfológicas de la CNO y la LC y los valores de PIO en un momento concreto en el tiempo.

En cambio, otros autores sí han descrito asociaciones entre dichas variables. En un estudio comparativo Lee observó que la excavación papilar era mayor y el TPL y la CFNR eran menores en los pacientes con PIO > 30mmHg respecto a los que tenían una PIO < 22mmHg<sup>429</sup>. La asociación entre una mayor PIO basal y una localización más posterior de la LC periférica también ha sido descrita<sup>146</sup>. Jung et al<sup>145</sup> realizaron un estudio con el fin de determinar los factores que afectaban a la posición de la LC en sujetos sanos y glaucomatosos y observaron que aunque inicialmente, en el análisis univariante, tanto la PIO basal como la PIO con tratamiento se asociaron con la posición de la LC, en el análisis multivariante ajustando por otros factores, sólo la PIO basal mantuvo la significación estadística. De forma similar, Kim et al<sup>420</sup> han estudiado los factores asociados con el espesor TPL, siendo la PIO inicial el factor independiente más asociado en el análisis multivariante. En nuestros casos, la PIO analizada no corresponde a la PIO basal de los pacientes sino a la PIO controlada de forma médica y/o quirúrgica lo que ha podido influir en la falta de asociación. La PIO media se encuentra dentro de límites normales ( $16,2 \pm 4,2$  mmHg) en nuestros pacientes. El mismo grupo de estudio comparó el espesor del TPL en sujetos con GNT y GPAA objetivando una asociación significativa negativa entre la PIO y el espesor del TPL, especialmente en situaciones de daño glaucomatoso leve<sup>337</sup>. Los autores sugieren que el aumento crónico de la PIO ocasionaría un remodelamiento tisular en la matriz extracelular que determinaría que los pacientes

con mayor tiempo de evolución y mayor daño glaucomatoso tuvieran una mayor rigidez tisular dificultando modificaciones tisulares. El grado de daño glaucomatoso es claramente superior en nuestro estudio (-11,1db vs -6,72db), lo que podría justificar la falta de asociación en nuestros pacientes. También la elevada edad media de nuestros pacientes contribuye a una mayor rigidez, enmascarando y/o dificultando encontrar los cambios estructurales que podrían producirse.

#### **6.5.5. Asociación de la CNO y la LC con el grado de daño glaucomatoso**

La neuropatía glaucomatosa origina una pérdida de axones de las CGR cuantificable mediante la determinación del espesor de la CFNR y de la GCIPL. Así mismo, las consecuencias funcionales de la disminución de fibras nerviosas se manifiestan en defectos campimétricos que pueden ser objetivables mediante la realización de campos visuales. Tanto la observación de los defectos campimétricos como la determinación del espesor de la CFNR y GCIPL son herramientas muy útiles en el diagnóstico y en el seguimiento del glaucoma. Por tanto, el conocimiento y entendimiento de las repercusiones que las características morfológicas de la CNO y la LC, así como sus variaciones con el tiempo o sujetas a otros factores como la edad o la PIO, puedan tener sobre estos parámetros son fundamentales. En nuestro estudio transversal, la determinación del espesor de la CFNR y de la DM de la campimetría muestran una buena correlación entre ellas (0,648  $P < 0,001$ ). Del mismo modo, ambos parámetros se asocian estrechamente con el espesor medio de la GCIPL (0,737,  $P < 0,001$  y 0,724,  $P < 0,001$ , respectivamente).

Al estudiar las relaciones entre los parámetros anatómicos de la CNO y la LC y el daño glaucomatoso hemos observado una asociación negativa, pero no significativa entre el área de disco y el espesor de la CFNR (-0,107.  $P = 0,609$ ). Bowd et al<sup>413</sup> tampoco

encuentran significación en la relación entre ambas variables en sanos. Esto sugiere que aunque como hemos descrito previamente, el tamaño del nervio óptico influye en la distribución de las fibras del NO y en la morfología de la CNO, la medición del espesor de la CFNR no se vería afectada en nervios ópticos con áreas de disco dentro de límites intermedios.

Un menor espesor y una mayor profundización de la LC se han asociado tanto al diagnóstico como al grado de daño por glaucoma. Se ha publicado que una localización más profunda de la LC se asocia con un estadio más avanzado de glaucoma<sup>143,146,148</sup>, con buena correlación espacial entre las regiones de mayor deformación de la LC y los defectos en el CV y el espesor de la CFNR<sup>148</sup>. De forma similar, un menor grosor de la LC se ha relacionado con mayor grado de daño glaucomatoso determinado tanto por la DM de la campimetría<sup>126,127</sup> como por el espesor de la CFNR<sup>130,131,133</sup>, llegando incluso a compararse la capacidad diagnóstica del grosor de la LC con la del espesor de la CFNR, principalmente en GNT incipientes<sup>130</sup>. Lee et al<sup>133</sup> estudiaron 110 ojos con GPAA durante más de 2,5 años y observaron que el mayor adelgazamiento de la CFNR se asoció significativamente con un mayor espesor de la CFNR inicial, con la presencia de hemorragias peripapilares en el seguimiento y áreas más anchas de atrofia peripapilar  $\beta$ , así como con la presencia de LC más finas y más profundizadas. El mismo grupo de estudio, valoró la evolución de 34 pacientes con GPAA tratados mediante trabeculectomía a los 6 meses de la cirugía y tras un periodo de seguimiento medio de 2,5 años. El estudio determinó que el adelgazamiento de la CFNR se relacionaba significativamente con valores mayores de PIO tanto preoperatorios como al final del seguimiento y con una mayor profundización de la LC en el periodo comprendido entre los 6 meses y los 2,5 años, sugiriendo que la anteriorización de la LC asociada a

disminución de PIO en el post-operatorio inmediato no es un predictor fiable de menor progresión de daño glaucomatoso si estos cambios no se mantienen a más largo plazo<sup>150</sup>.

En cambio, en nuestro estudio no hemos observado asociaciones significativas entre la profundidad y el espesor de la LC y los marcadores de daño glaucomatoso. Esta falta de asociación probablemente sea debida a la mayor edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio ya que, como ya hemos señalado, edades más avanzadas presentan LC más anteriorizadas y más gruesas, lo que puede enmascarar los resultados obtenidos. Apoyando nuestra hipótesis, Ren et al<sup>149</sup> describieron una asociación negativa entre la posición de la LC y la DM del CV dependiente de la edad, disminuyendo la asociación entre ambas variables a medida que avanza la edad, remarcando la importancia de que tanto las relaciones estructurales, como las relaciones entre estructura y función varían con la edad, por lo que es necesario tenerlo en cuenta en el análisis de los datos. Lee et al<sup>133</sup> observaron que la relación entre el adelgazamiento de la CFNR y la localización de la LC se explicaba mejor mediante un modelo polinomial fraccionado que mediante un modelo lineal, por lo que estudiaron los resultados buscando el punto de corte en la profundidad de la LC que mejor definiese su relación con el adelgazamiento de la CFNR. Así, determinaron que la progresión de la CFNR era mayor en sujetos cuya LC se situaba a una profundidad mayor de 489,7  $\mu\text{m}$ , mientras que en sujetos con LC más anteriorizadas la asociación con la CFNR no alcanzó la significación estadística. En nuestro estudio la posición media de la LC se encuentra por debajo de dicho punto de corte (442,8 $\mu\text{m}$ ). Park<sup>335</sup> también estudió la influencia del grado de daño glaucomatoso en la relación de la posición de la LC con el daño estructural y funcional, objetivando que la profundización de la LC se produce mayoritariamente en glaucomas pre-perimétricos y en caso leves-moderados, pero no encontró una asociación significativa de la posición de la LC con la CFNR ni con la DM en sujetos glaucomatosos con daño campimétrico establecido. El



carácter transversal de nuestro estudio es otro de los puntos clave que ha podido limitar los resultados, ya que la detección de los cambios estructurales y funcionales no coincide en el tiempo, sino que se establecen de forma progresiva. Recientemente, un estudio publicado por Ivers<sup>128</sup> ha confirmado esta discrepancia temporal observándose que en un primer momento acontecerían las modificaciones estructurales en la LC (incluyendo variaciones tanto en la posición de la LC como en la geometría de sus poros) que posteriormente repercutirían en los cambios de la CFNR. Otros autores han publicado resultados similares<sup>129,166</sup> en estudios en glaucomas experimentales en monos. En cuanto a los cambios propios de la LC, Park<sup>126</sup> sugiere que inicialmente se produciría un adelgazamiento de la LC, produciéndose la deformación por debilidad de la misma al disminuir su grosor, influenciado probablemente por la mayor repercusión del gradiente translaminar en láminas con menor espesor<sup>118-122</sup>. Los datos observados previamente por Quigley en estudios histológicos realizados sobre ojos de donantes apoyan esta posibilidad<sup>143</sup>. Por otro lado, Chung et al<sup>131</sup>, no observaron asociación entre la progresión glaucomatosa y la profundización de la LC en pacientes con un seguimiento de 2 años. En cambio, sí objetivaron que el subgrupo de pacientes con progresión glaucomatosa en ese periodo presentaba un menor espesor de la LC, así como del TPL. Nosotros también hemos encontrado relaciones significativas del grado de daño glaucomatoso tanto con la excavación papilar como con el espesor del tejido prelaminar. Así, tanto la DM campimétrica como el espesor de la CFNR se asociaron negativamente tanto con la profundidad de la excavación papilar (-0,371, P=0,004 y -0,394, P=0,003, respectivamente), como con el volumen de la misma (-0,486 P =0,030 y -0,504, P=0,014, respectivamente). En cuanto al tejido prelaminar, nuestro estudio también muestra que menores espesores de TPL se asocian con mayor daño glaucomatoso tanto estructural (0,642, P<0,001) como funcional (0,584, P<0,001), demostrando que no sólo la

valoración de la LC si no también del TPL y de la CNO en su conjunto son importantes en el estudio del glaucoma. De forma prospectiva, Strouthidis, a partir del estudio en glaucomas experimentales en monos, ratificó que tras un periodo medio de 10,7 meses no sólo se produjo una profundización de la LC sino que también se observó una disminución en el espesor del TPL y de la CFNR<sup>166</sup>. La asociación entre el espesor del TPL y el daño campimétrico y de la CFNR en pacientes con GPAA ha sido recientemente corroborada GPAA<sup>337,420</sup>. En nuestro estudio, no sólo el espesor de la CFNR y la DM del campo visual, sino también el espesor de la GCIPL se asociaron tanto con el volumen de la excavación papilar (-0,522, P=0,018), como con el espesor del TPL (0,663, P<0,001).

#### **6.6 Cambios en la CNO y la LC tras cirugía de glaucoma**

Numerosos estudios han demostrado que la LC es una estructura dinámica, con evidencias de la existencia de cambios en su morfología asociados al aumento de PIO, lo que implica cambios tanto en la CNO, como en la LC y en el tejido prelaminar<sup>128,151,153-155,165,282,336</sup>.

Agoumi<sup>151</sup> et al evaluaron los cambios que se producían en la CNO tras el aumento de la PIO mediante la colocación de un oftalmodinómetro situado perpendicular al globo ocular a través del párpado inferior en pacientes sanos y glaucomatosos. Tras un aumento medio de 12,4 mmHg se objetivó una disminución significativa del TPL sin cambios en la posición de la LC. Resultados similares han sido publicados recientemente por Jiang<sup>336</sup> quien estudió 114 ojos a los que se les sometió a un test de provocación en sala oscura observándose un aumento del diámetro y profundidad de la excavación papilar en aquellos pacientes en los que se consiguió un aumento de PIO mayor de 15mmHg. Las variaciones descritas se produjeron a expensas de una compresión del TPL ya que la posición de la LC y el canal escleral se mantuvieron sin cambios. La asociación entre los

aumentos de PIO y los cambios en la morfología de la CNO también ha sido estudiada mediante modelos experimentales en monos. Bellezza et al<sup>110</sup> determinaron que aumentos de PIO de 30 o 45 mmHg durante un periodo entre 15 y 80 minutos generaban un desplazamiento posterior de la LC en comparación con otros ojos enucleados fijados a 10mmHg. Strouthidis<sup>155</sup> examinó mediante SD-OCT los ojos de 5 monos sanos sometidos a una PIO de 10mmHg durante 30 minutos que posteriormente se aumentó a 45 mmHg durante 60 minutos. Como consecuencia del aumento de la PIO observaron que el espesor del TPL disminuyó un 12% y la superficie anterior de la LC se desplazó posteriormente un 20%. En otro estudio reciente llevado a cabo por Ivers et al<sup>128</sup> se estudiaron los cambios crónicos que se producen en la CNO tras el aumento de PIO en monos. Para ello se indujo de forma experimental HTO en uno de los ojos (50 mmHg), revirtiendo la HTO posteriormente mediante tratamiento farmacológico. Los cambios se compararon con el ojo contralateral sano demostrándose un desplazamiento posterior significativo de la LC en los casos de HTO. Wu<sup>138</sup> analizó la deformación crónica de la LC que se produjo en 88 sujetos con glaucoma a lo largo de 5,3 años objetivando que por cada 1 mmHg de aumento de PIO se producía un aumento de la excavación papilar de 1,6  $\mu\text{m}$  y un desplazamiento posterior de la LC de 2  $\mu\text{m}$ .

De forma inversa, otros autores han centrado su objetivo en profundizar en el conocimiento e identificación de la reversibilidad de la configuración de la CNO y la LC tras la disminución de la PIO. Los primeros estudios realizados se basan en el análisis topográfico de la superficie ocular mediante fotografías estereoscópicas<sup>156</sup> y/o láser confocal de barrido<sup>157,163,430-432</sup>. Irak et al<sup>430</sup> describen una disminución del área y el volumen de la excavación papilar tras disminución de la PIO un 43,8% en 49 pacientes operados mediante trabeculectomía. Resultados similares de disminución de la excavación papilar y aumento del ANR han sido publicados por Park et al<sup>431</sup> en aquellos

sujetos en los que reducción postoperatoria de la PIO fue mayor al 25% y por Lesk et al<sup>157</sup> cuando dicha disminución superaba el 40%. Los cambios topográficos en la superficie ocular han sido también descritos tras la reducción de la PIO con tratamiento médico<sup>156,163</sup>. Recientemente, Waisbourd<sup>433</sup> ha analizado mediante OCT-Cirrus las modificaciones que se produjeron en 62 pacientes tras la reducción de la PIO corroborando la disminución del volumen de la excavación y de la relación excavación/papila en estos pacientes. Hasta la llegada de la SD-OCT no había sido posible visualizar con precisión las estructuras oculares profundas in vivo. Con el desarrollo de la tecnología EDI asociada a SD-OCT y la aparición de la SS-OCT es posible visualizar de forma detallada el tejido prelaminar y la LC, así como los cambios que se producen con el tiempo en dichas estructuras, abriéndose nuevas posibilidades de estudio en el papel que juega la LC en la fisiopatología del glaucoma. Diferentes autores han empleado estas nuevas técnicas de imagen para describir y cuantificar los cambios que se producen en el TPL y la LC tras la disminución de la PIO en pacientes con glaucoma<sup>150,158-162,425,434</sup> (Tabla 43). Similar a lo descrito por Agoumi<sup>151</sup> y Jiang<sup>336</sup> que observaron una disminución del TPL tras un aumento de la PIO, nuestros resultados muestran que los cambios morfológicos precoces en la CNO después de una EPNP se debieron fundamentalmente a una descompresión del tejido prelaminar, con un discreto desplazamiento anterior de la LC no estadísticamente significativo. El aumento del espesor medio del TPL observado en nuestro estudio fue de  $27,4 \pm 44 \mu\text{m}$  lo que corresponde a un aumento del 19,2% asociado a una disminución de la PIO de 7,1mmHg (30,5%) a los 3 meses de la cirugía. El aumento del espesor del TPL tras la disminución de la PIO ha sido previamente descrito por otros autores<sup>158-161,434</sup>. Podría ser debido a un aumento en el volumen y/o flujo de sangre en esta región<sup>435</sup> o podría ser consecuencia de una desviación de líquido desde el fluido axoplásmico de la CFNR peripapilar y desde el

fluido que se encontraba desplazado posterior hacia la LC debido al mayor grado de PIO que existía previamente<sup>156</sup>, o al cese del fenómeno compresivo. Otro factor que se ha sugerido como posible implicado en el aumento del TPL sería la presencia de edema postoperatorio. Dado que los resultados, tanto de nuestro estudio como de los previamente citados, analizan los cambios en el TPL entre los 3 y los 6 meses tras la cirugía consideramos que es poco probable la influencia del edema postoperatorio en nuestros resultados. Además, en el estudio llevado a cabo por Barrancos et al<sup>158</sup> observaron que la modificación del espesor de la CFNR fue únicamente de 1,82  $\mu\text{m}$  a la semana de la cirugía de EPNP, apoyando nuestra hipótesis. En un estudio en el que se inducía glaucoma experimental en ojos de mono Yang<sup>347</sup> sugiere que la excavación papilar que resulta de la HTO general daría lugar a un desplazamiento posterior de la LC y a un engrosamiento del TPL, proponiendo la posibilidad de que el TPL podría engrosarse en situaciones de HTO. Sin embargo, los ojos estudiados se ajustaron a una PIO de 10 mmHg durante al menos 30 minutos antes de la fijación de los tejidos para su estudio anatómico-patológico, lo que supone una relativa descompresión frente al estado de hipertensión previa (26,5 mmHg de media). Esta descompresión, y no la HTO previa, podría justificar el engrosamiento del tejido prelaminar observado.

Como ya hemos comentado, aunque el espesor del TPL disminuye con la edad, éste es menor en pacientes con glaucoma que en sujetos sanos empatados por edad. En el estudio llevado a cabo por Agoumi et al<sup>151</sup> en el que incluyeron pacientes con glaucoma, sujetos sanos empatados por edad y sujetos sanos jóvenes se corroboraron estos hallazgos. Los mismos autores estudiaron también los cambios que se producían en el TPL tras un aumento de la PIO y demostraron que la capacidad de compresión del TPL fue significativamente menor en los sujetos con glaucoma que en sujetos sanos, independientemente de la edad. Por tanto, estos hallazgos sugieren la existencia de

alteraciones en el TPL asociadas a la patología glaucomatosa que determinarían no sólo un menor espesor del TPL, sino también una reducción de su capacidad de amortiguación en estos pacientes. Este descenso de la complianza tisular podría ser el resultado de un aumento de la rigidez del TPL secundario a una remodelación del tejido asociado al daño glaucomatoso. El tejido prelaminar se postula así como una estructura relevante en la fisiopatología del glaucoma, resultando interesante la realización de nuevos estudios que analicen en profundidad su comportamiento y función.

### 6.6.1. Papel de la PIO en los cambios postoperatorios en la CNO y la LC

Entre los factores que observamos asociados significativamente con la disminución de la excavación papilar tras la cirugía filtrante (PIO preoperatoria, FRC preoperatoria, disminución de la PIO, aumento de la HC y disminución del FRC), el factor más influyente identificado en nuestro estudio en la reversibilidad de la excavación papilar fue el cambio de la PIO tras la cirugía (0,524,  $P < 0,001$ ), quedando reflejado según la siguiente ecuación:

$$\text{Disminución de la excavación papilar} = 6,41 + 3,96 \times \text{Disminución de la PIOg.} \\ (R^2=0,275)$$

La asociación entre los cambios en la PIO y las variaciones en la CNO ha sido previamente identificada en otros trabajos en relación tanto a incrementos<sup>151,155,336,436</sup> como a reducciones de la PIO<sup>138,156,157,159,161,162,425,430,431,434</sup>.

En nuestros pacientes, la reversibilidad de la excavación papilar fue debida fundamentalmente a una descompresión del TPL. Contrariamente a lo publicado por otros autores que han descrito una anteriorización de la LC tras la disminución de la PIO<sup>150,158-162,425,434</sup>, no hemos observado cambios significativos en la posición de la LC. Existen diversas diferencias entre estos estudios y el nuestro que podrían justificar estas

discrepancias. Aunque los cambios en la PIO parecen ser el factor más determinante en los cambios que se producen en la CNO y la LC, la mayoría de estudios coinciden en que los efectos son variables y no lineales<sup>157,162,336,432,436,437</sup>. Lee<sup>162</sup> comprobó que la relación entre los cambios de PIO y los desplazamientos de la LC se explican mejor mediante una curva exponencial que mediante una curva lineal. En línea con esto, numerosas publicaciones hacen referencia a un umbral mínimo de cambio de PIO que es necesario sobrepasar para observar desplazamiento de la LC, por debajo del cual la LC se mantiene sin cambios significativos. Así, Lee<sup>162</sup> no encuentra cambios significativos en la LC en el 41% de los pacientes incluidos en su estudio, sugiriendo la posibilidad de que en esos pacientes no se hubiese alcanzado la reducción de PIO suficiente para provocar desplazamiento de la LC, a pesar de que uno de los criterios de inclusión era haber obtenido una disminución de la PIO mayor del 20% tras trabeculectomía. Lesk et al<sup>157</sup> observaron cambios en la CNO en 11 de los 13 pacientes en los que se consiguió una reducción de PIO superior al 40% tras cirugía de glaucoma. En cambio, no objetivaron cambios en los 4 pacientes en los que la reducción tensional fue menor del 25%. En términos absolutos, Bowd<sup>432</sup> cifra en 7 mmHg ( $36 \pm 8\%$ ) la mínima reducción requerida para que se objetivasen modificaciones significativas en la CNO y Jiang<sup>336</sup> no encuentra cambios en la LC con aumentos de PIO menores a 15mmHg.

Si analizamos los cambios en la posición de la LC reflejados en los estudios realizados mediante SD-OCT en sujetos con glaucoma tras disminución de la PIO (Tabla 43) observamos que las modificaciones observadas se ajustan con lo anteriormente descrito. La menor anteriorización de la LC tras la cirugía de glaucoma observada en nuestro estudio (media: 7  $\mu\text{m}$ ), así como las descritas por Reis<sup>160</sup> (media: 8,8  $\mu\text{m}$ ) y Barrancos<sup>158</sup> (media: 17,2  $\mu\text{m}$ ) contrastan con las demostradas por el resto de autores<sup>150,159,161,162,425,434</sup> (medias entre 23,9 y 126  $\mu\text{m}$ ). Estas discrepancias coinciden con menores cifras de

disminución de la PIO en los estudios de Reis, Barrancos y en el nuestro, tanto en valor absoluto (<8mmHg) como porcentual (<40%) en comparación con las mayores reducciones tensionales descritas por el resto de autores (>8mmHg y >40%, respectivamente). La mayor anteriorización de la LC descrita (media: 126  $\mu$ m) se corresponde con el mayor descenso porcentual de la PIO (PIO preoperatoria: 27,4mmHg, PIO postoperatoria: 9,7 mmHg y disminución porcentual: 64,6%)<sup>425</sup>.

La diferente técnica quirúrgica podría ser un factor que explique las variaciones en los resultados respecto a los cambios postoperatorias de la CNO entre los estudios comentados. En nuestro estudio y en el de Barrancos et al<sup>158</sup>, la técnica quirúrgica empleada fue la EPNP, que generalmente produce una reducción de la PIO algo menor que la trabeculectomía<sup>438,439</sup> y los dispositivos de drenaje<sup>440</sup>. La descompresión ocular post-quirúrgica es más rápida y brusca en el caso de la trabeculectomía y la implantación de dispositivos de derivación, lo que podría inducir mayores cambios en la posición relativa de la LC. En cambio la EPNP, al producir un descenso más gradual de la PIO, podría generar un desplazamiento anterior más leve de la LC. Lee<sup>162</sup> estudió la respuesta de la CNO a una disminución de al menos un 20% de la PIO mediante trabeculectomía y/o tratamiento médico, y observó que el desplazamiento anterior de la LC tendía a ser menor en el grupo de tratamiento médico, en el que la disminución de la PIO es más paulatina que tras la cirugía. Aunque la disminución de la PIO se produce más gradualmente en la EPNP en comparación con las otras dos técnicas, esto no implica que la eficacia se vea afectada en esta cirugía. La EPNP ha demostrado ser una técnica que proporciona una importante reducción de la PIO<sup>441,442</sup>.



**Tabla 43.** Tabla comparativa de los cambios en el tejido prelaminar y la lámina cribosa tras disminución de la PIO medidos mediante SD-OCT en pacientes con glaucoma según los diferentes estudios publicados.

Autor	N	Edad (años)	DM (db)	Intervención	Seguimiento	PIO pre (mmHg)	PIO post (mmHg)	TPL pre (µm)	TPL post (µm)	Posicion LC pre (µm)	Posicion LC post (µm)	Espesor LC pre (µm)	Espesor LC post (µm)
Reis <sup>160</sup>	22	71,4	-9,5	18 Trab 4 DDV	3meses	18,1	11,1*	232	249,4*	Anteriorización de la LC de 8,8*		-----	-----
Lee <sup>159</sup>	35	52,6	-15,5	Trab	6meses	27,2	10,5*	95,8	101,7*	614,9	503,9*	169,4	204,8*
Lee <sup>425</sup>	28	48,6	-14,5	Trab	6meses	27,4	9,7*	-----	-----	625,6	499,6*	-----	-----
Lee <sup>162</sup>	100	54,1	-9,6	62 Fármacos 38 Trab	3meses	21,2	10,5*	-----	-----	584,7	529,2*	-----	-----
Barrancos <sup>158</sup>	28	66,5	-14,8	EPNP	3meses	18,7	13,1*	167,6	178,8*	464,7	447,5*	-----	-----
Park <sup>434</sup>	37	52,2 51,3	-7,1 -1,8	20 Trab/DDV 17 iridoplastia	1 mes	37,8 38,2	16,1* 15,7*	Aumento 25,5 Aumento 62,9*		Anteriorización 23,9 Anteriorización 47,8*		-----	-----
Yoshikawa <sup>161</sup>	73	65,3	-17,6	Trab	3meses	22,7	13,4*	332,3	390,5*	580,6	548,4*	-----	-----
Lee <sup>150</sup>	34	54,4	-10,2	Trab	6meses	23,8	11*	-----	-----	589,9	508,6*	-----	-----
Lanzagorta-Aresti <sup>419</sup>	61	59,8	-6,25	Fármaco (Travoprost)	1 semana	25,7	18,9*	31,8	24,7	258,8	239,8*	132,7	160,1*
Diez	49	73,5	-13,1	EPNP	3meses	20,2	13,1*	171,6	199*	435,4	428,4	262,2	264,2

\*Indica los cambios que alcanzaron la significación estadística

DM: desviación media; PIO pre: presión intraocular preoperatoria; PIO post: presión intraocular postoperatoria; TPL pre: tejido prelaminar preoperatorio; TPL post: tejido prelaminar postoperatorio; LC pre: lámina cribosa preoperatoria; LC post: lámina cribosa postoperatoria; Trab: trabeculoplastia; DDV: dispositivo de derivación; EPNP: esclerectomía profunda no perforante.

No sólo el cambio de PIO, sino también la PIO preoperatoria pueden influir notablemente en los resultados obtenidos. Se ha observado que cuanto mayor es la PIO basal antes del tratamiento, mayor es la anteriorización de la LC<sup>162</sup>. Nuestro estudio, así como el de Reis<sup>160</sup> y Barrancos<sup>158</sup> parten de presiones preoperatorias iguales o menores a 20 mmHg, mientras que en el resto de estudios las PIOs previas a la cirugía son mayores. Una probable explicación es que cuanto menor es la PIO inicial, menor es también la disminución de PIO que puede conseguirse en el postoperatorio. Así mismo, la posición de la LC en ojos con menor PIO se encontrará menos posteriorizada y, por tanto, los cambios en su posición serán menores que en aquellos pacientes cuya PIO preoperatoria sea más elevada<sup>162</sup>. Como veremos más adelante, existen otros datos preoperatorios relacionados con la reversibilidad de la excavación. Nuestro estudio demuestra que no sólo la PIO preoperatoria (0,331; P=0,020) sino también el FRC (0,433; P=0,002) se relacionan con la disminución de la excavación papilar tras la cirugía, siendo el FRC el factor preoperatorio más influyente en la reversibilidad papilar, sugiriendo así que dicho parámetro puede reflejar características oculares más globales y no confinadas estrictamente a la córnea. En una publicación reciente de Lanzagorta-Aresti et al<sup>419</sup> observaron que la anteriorización de la LC observada tras la disminución médica de la PIO no se correlacionó significativamente ni con el porcentaje de cambio de PIO ni con la PIO basal. En cambio, sí se relacionó significativamente con una mayor HC y una edad más joven.

En relación a la PIO, es importante también el tiempo de evolución en el que se ha mantenido la PIO elevada debido a su efecto acumulativo sobre las estructuras oculares. Park<sup>434</sup> comparó la respuesta papilar a la disminución de la PIO mediante trabeculectomía en pacientes con GPAA y mediante iridoplastia en pacientes con GPAC, y observó que el movimiento anterior de la LC y el engrosamiento del TPL fueron más pronunciados en

la CNO de pacientes con GPAC. El hecho de que los pacientes con GPAC presentasen un periodo de hipertensión ocular mucho más breve que los pacientes con GPAA (2,6 días vs. 78,2 días) podría haber modificado la capacidad de respuesta de la CNO a la reducción de la PIO. Por consiguiente, aunque parece haber importantes correlaciones entre la reducción de la PIO y los cambios estructurales, el desplazamiento de la LC parece ser dependiente de variables multifactoriales tales como la magnitud de los cambios en la PIO, la técnica quirúrgica, el tiempo de PIO elevada preoperatorio o la configuración basal de las estructuras de la CNO. Como hemos observado en nuestro estudio, según la ecuación previamente mencionada, la reducción en la PIO parece ser el factor más influyente en los cambios papilar postquirúrgicos pero tienen que existir otros elementos implicados, en diferente proporción, que expliquen estos cambios de forma global ( $R^2 = 0,275$ ).

#### **6.6.2. Otros factores implicados en los cambios postoperatorios en la CNO y LC**

Los efectos heterogéneos y variados del cambio de PIO en las estructuras que componen la CNO que se han descrito en estudios experimentales<sup>151,154,155,165,282,443</sup> y en simulaciones por ordenador<sup>444,445</sup> han demostrado que existen complejas interacciones entre múltiples variables que influyen sobre los resultados observados. Como hemos comentado, el estudio de Lee<sup>162</sup> en el que se valoran los cambios papilares tras la reducción de la PIO al menos un 20% en 100 pacientes con GPAA, no observó desplazamiento anterior de la LC en un 41% de los ojos. Los autores atribuyen la ausencia de desplazamiento anterior a la variabilidad individual de la susceptibilidad de la CNO, a los cambios de la PIO, a la pérdida de elasticidad papilar por el glaucoma y a que la reducción de la PIO pueda haber sido insuficiente para generar cambios papilares. La edad, las características interindividuales de las estructuras que conforman la LC en

particular y el globo ocular en general, el gradiente de presión translaminar, así como el tipo de glaucoma y la severidad del daño glaucomatoso son otros de los factores que han sido implicados en la reversibilidad papilar.

Nuestro estudio corrobora que el desplazamiento de la LC disminuye con la edad (-0,478,  $P=0,001$ ) como ya había sido previamente objetivado por otros autores<sup>150,157-159,162,418,419,425</sup> en relación con el aumento de grosor y rigidez de la LC con la edad. Los 3 estudios incluidos en la tabla 43 con menor anteriorización de la LC (Barrancos, Reis y el presente estudio) son, así mismo, los que incluyen pacientes con mayor edad media. La configuración de la LC juega, por tanto, también un papel importante en sus propias modificaciones, coexistiendo probablemente cambios reversibles e irreversibles a lo largo del tiempo. Burgoyne propone un modelo biomecánico que sugiere que la deformación de la LC depende no sólo de la PIO si no también de la geometría y de las propiedades materiales (espesor, complianza, rigidez,..) de la CNO y del tejido escleral peripapilar<sup>427</sup>. Nuestros datos reflejan que aquellas láminas cribosas más finas y las localizadas en una posición más posterior en el preoperatorio experimentan una mayor anteriorización tras la cirugía (0,328;  $P=0,021$  y 0,526  $P<0,001$ , respectivamente). Nuestros pacientes presentan un mayor espesor y una localización más anterior de la LC, lo que limita la movilización de la misma respecto al resto de publicaciones citadas.

El canal escleral y la esclera peripapilar participan también activamente en los cambios biomecánicos que se producen en la CNO en relación con los cambios de PIO. En la deformación de la LC participan dos componentes fundamentales: por un lado, la PIO ejerce un efecto directo sobre la superficie anterior de la LC en dirección sagital que provocará un desplazamiento posterior de la LC; y por otro lado, existe un efecto indirecto debido a la tracción que ejerce la expansión del canal escleral en el plano coronal que condicionará una anteriorización de la LC<sup>446</sup>, por lo que no necesariamente vamos a

observar una posteriorización de la LC asociada a aumentos de la PIO, ni una anteriorización de la misma tras disminución de la PIO. Existe una interacción activa entre la rigidez estructural de la esclera peripapilar y la de la LC, de tal forma que las propiedades esclerales influyen en la respuesta biomecánica de la CNO a los cambios de PIO. Tras diferentes investigaciones se ha propuesto que cuando la rigidez de la esclera es baja, el aumento de la PIO produciría con mayor probabilidad una expansión en el canal escleral provocando un efecto de “tensión” sobre la LC que contrarrestaría el efecto directo de la PIO sobre la LC. En cambio, si la rigidez escleral es mayor, los aumentos de PIO producirían una modesta expansión del canal escleral aumentando la posteriorización de la LC por efecto directo del incremento de presión<sup>346,443,447</sup>. La mayor posteriorización de la LC tras aumento agudo de la PIO en sujetos de ascendencia africana respecto a sujetos de ascendencia europea<sup>379</sup> ha sido vinculada a la mayor rigidez peripapilar observada en dichos pacientes<sup>448</sup>, lo que dificultaría la expansión del canal escleral promoviendo un mayor desplazamiento de la LC.

Otro punto interesante a tener en cuenta es el importante papel que juega la presión translaminar en el comportamiento de la LC. En un estudio realizado sobre ojos de perro se corroboró el desplazamiento posterior de la LC con aumentos de PIO y el desplazamiento anterior de la misma con aumentos de la presión del LCR<sup>436</sup> observando, además, que para un determinado grado de cambio de presión, el aumento de la presión en el LCR provocaba mayores variaciones en la posición de la LC que el cambio correspondiente en la PIO.

Por último, el grado de daño glaucomatoso también se ha asociado con cambios en las propiedades biomecánicas de la CNO y con la reversibilidad de la misma. Barrancos et al<sup>158</sup> encuentran una relación significativa entre la DM de la perimetria y la disminución

de la excavación papilar y el aumento del espesor del TPL en 28 pacientes operados de EPNP, de tal forma que pacientes con menor daño glaucomatoso presentaron una mayor reversibilidad de la excavación. Otros autores han publicado diferentes resultados sobre la relación entre la gravedad del daño y los cambios en la LC. Yoshikawa<sup>449</sup> ha descrito una correlación significativa entre el mayor porcentaje de cambio en la profundidad de la LC y el peor valor de la DM en el campo visual, sugiriendo que existe una mayor susceptibilidad de la LC a experimentar cambios relacionados con la PIO en ojos con glaucoma más avanzado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos datos podrían estar influenciados por otras características interrelacionadas como es el hecho de que los pacientes con mayor daño glaucomatoso presentan LC más finas<sup>127,130,131,133,333</sup> y, por tanto, con más propensión a la movilización con los cambios de PIO. Lee, en cambio, no observó correlación estadísticamente significativa entre la perimetría y los cambios en la profundidad de la LC en 35 pacientes sometidos a trabeculectomía<sup>450</sup> ni en otros 100 pacientes tratados médicamente y/o quirúrgicamente<sup>451</sup>. Nosotros tampoco hemos encontrado asociación significativa entre la DM y los cambios papilares tras EPNP.

En este estudio no hemos observado cambios significativos en el espesor postquirúrgico de la LC. Es importante tener en cuenta que la visualización de la cara posterior de la LC con los métodos actuales de OCT es aún limitada, siendo la reproducibilidad intraobservador menor que la de la medición de la cara anterior de la LC o del tejido prelaminar, afectando directamente al cálculo del espesor laminar. Lanzagorta-Aresti et al describen un aumento del espesor laminar tras reducción farmacológica de la PIO en 61 pacientes con HTO/GPAA<sup>419</sup>. Lee<sup>159</sup> observó un aumento significativo del espesor de la LC en 35 pacientes tras trabeculectomía. Sin embargo, en un estudio posterior, el mismo grupo de estudio no pudo corroborar dichos hallazgos<sup>162</sup>.

## **6.7. Longitud axial y características morfológicas y biomecánicas de la córnea y la CNO**

Diferentes autores han descrito una relación inversa significativa entre la LA y la HC<sup>263,383,452,453</sup>, así como entre la LA y el FRC<sup>383</sup>. Aunque significativa, la asociación observada entre dichos parámetros es débil ( $r \leq 0,3^{263,383,452}$ ) excepto en el caso del estudio llevado a cabo por Chang et al<sup>453</sup> que encuentran una asociación más fuerte entre la HC y la LA ( $r=0,510$ ). En cambio, igual que otros autores<sup>214,279,396</sup>, en nuestro estudio no hemos encontrado asociación significativa entre la LA y la HC ( $-0,118$ ,  $P=0,424$ ), ni el FRC ( $0,040$ ,  $P=0,785$ ).

Parece lógico pensar que ojos con menor HC y menor resistencia corneal puedan tener una mayor predisposición a la deformación del globo ocular en su conjunto y, por tanto, una mayor propensión a presentar mayores tasas de elongación axial. Por otro lado, también se ha hipotetizado que sea el propio aumento de la LA quien cause la alteración en las propiedades biomecánicas del globo ocular<sup>452</sup>. Para determinar con mayor precisión la relación de causalidad entre la LA y las propiedades biomecánicas de la córnea y del globo ocular se requieren estudios longitudinales, ya que los trabajos citados son estudios transversales en los que se observa asociación entre dichos parámetros pero no es posible inferir la relación causal existente entre ellos.

La miopía, sobre todo de grado moderado y alto, se ha asociado con un aumento de la prevalencia del GPAA<sup>16,17,32,33</sup>, así como con su progresión<sup>279</sup>. Tanto la miopía como el glaucoma se asocian con cambios en el tejido conectivo. Se ha especulado sobre la posibilidad de que la asociación observada entre la miopía y la incidencia de glaucoma pueda estar relacionada con las menores cifras de HC y FRC que se encuentran en miopes y que sería el reflejo de una mayor distensibilidad del globo ocular en su conjunto<sup>452</sup>. Estudios previos han descrito que el espesor y la rigidez escleral están reducidas en

miopes<sup>132,454-456</sup>, del mismo modo que el glaucoma se ha asociado también con escleras más finas<sup>457</sup>. Estos cambios responden a un remodelamiento del tejido escleral que incluyen el estrechamiento y disociación de las fibras de colágeno y la disregulación de ciertos componentes de la matriz extracelular de la esclera<sup>454,455</sup>. Tanto la HC como el FRC se han asociado de forma significativa al espesor escleral subfoveal en pacientes miopes<sup>454</sup>. Dado que las deformaciones esclerales han demostrado tener una repercusión significativa sobre la CNO<sup>457</sup>, una cubierta ocular más distensible podría implicar la existencia de un soporte menos vigoroso del NO, como así apuntan los estudios que han observado que una mayor LA se asocia con espesores más finos de LC<sup>130,131,134,458</sup> y una localización más profunda de la misma<sup>134</sup>. Apoyando esta hipótesis, en nuestro estudio también hemos encontrado una asociación significativa negativa entre la LA y el espesor de la LC (-0.453 P=0,001). Además, hemos observado una correlación significativa positiva entre la LA y el desplazamiento anterior de la LC tras la cirugía de glaucoma (0.377, P=0.044). Es decir, según los resultados del presente estudio, los pacientes con mayor LA no sólo presentan una LC más fina, sino que también la LC se ve sometida a mayores desplazamientos anteroposteriores en relación con los cambios de PIO, lo que explicaría una mayor vulnerabilidad a presentar daño glaucomatoso, como se ha observado en ojos con miopía alta. Apoyando nuestros datos, en un reciente estudio publicado en el que se estudió el desplazamiento de la LC tras aumento agudo de la PIO mediante oftalmómetro durante un minuto, determinaron que el desplazamiento de la LC era 10,44 µm mayor, por cada 1mm que aumentase la LA de los ojos estudiados<sup>379</sup>. Recientemente, Jiang et al<sup>336</sup> han observado que el aumento del área y de la profundidad de la excavación papilar en pacientes con sospecha de glaucoma de ángulo cerrado que presentaron un aumento agudo de PIO tras un test de provocación en oscuridad fue significativamente más acentuado en pacientes con mayor LA.



En cuanto a la estructura de la LC en sujetos miopes, Miki et al<sup>174</sup> encuentran que los defectos focales de la LC, ampliamente descritos en sujetos con glaucomas<sup>139,167-173,175</sup>, son también más frecuentes en sujetos miopes sin glaucoma que en la población general sana, sugiriendo la posibilidad de que este hallazgo morfológico pueda ser un signo de neuropatía óptica glaucomatosa en un estadio tan incipiente que no pueda ser detectado con el resto de exámenes clínicos actualmente disponibles.

### **6.8. Relaciones de las características biomecánicas corneales con la CNO y LC**

Los cambios en la biomecánica del globo ocular son uno de los fenómenos que se han postulado entre los cambios que acontecen en el glaucoma. Ya en 1930, Ridley descubrió que la distensibilidad del globo ocular era menor en pacientes con glaucoma comparado con sujetos con PIO normal<sup>459</sup>. Más recientemente, Downs et al<sup>394</sup> han descrito cambios en las propiedades viscoelásticas de la esclera peripapilar en monos con glaucoma incipiente sugiriendo que las propiedades viscoelásticas de los tejidos en torno a la CNO cambian en ojos expuestos a aumentos crónicos de PIO. Este hallazgo podría indicar que determinadas características en las propiedades viscoelásticas de los tejidos peripapilares influyen en la aparición y desarrollo de glaucoma, o que es la propia enfermedad glaucomatosa quien genera los cambios en las propiedades de dichas estructuras, o bien una contribución dual de ambas posibilidades.

Woo et al<sup>366</sup> analizaron las características de estrés y esfuerzo en diferentes regiones del globo ocular determinando que las propiedades biomecánicas del segmento anterior se aproximaban a las del globo ocular en su conjunto. Resultados similares han sido publicados más recientemente, demostrando que las curvas de presión-volumen de la envoltura corneoescleral tienen la misma forma que las del globo ocular de forma global<sup>460</sup>. A partir de estas premisas, diversos autores han investigado la posible

vinculación que el ECC y/o la HC y el FRC podrían tener con las estructuras peripapilares, la CNO y, la LC

En nuestro estudio transversal no hemos encontrado asociaciones significativas entre el ECC y las características morfológicas de la CNO y la LC. De forma similar, Vu et al<sup>202</sup> coinciden en la falta de asociación entre dichas variables en su estudio retrospectivo realizado en 222 ojos con glaucoma o sospechosos de glaucoma. Tampoco Nicoleta et al<sup>461</sup> encuentran relación entre el ECC y los cambios topográficos de la CNO tras aumentos discretos en la PIO. En cambio, son numerosas las publicaciones que respaldan la hipótesis de que córneas más gruesas y con mayor capacidad de amortiguación se asociarían con nervios ópticos más pequeños y más resistentes al daño glaucomatoso. Así, se ha descrito una relación significativa negativa entre el ECC y el área de disco en sujetos sanos<sup>462</sup> y en GPAA<sup>463,464</sup>. Chang observó una relación inversa con el área de disco, no sólo del ECC si no también de la HC en sujetos sanos<sup>368</sup>. Según la ley de Laplace, la deformación de un disco es menor en discos de menor radio. Por tanto, si el ECC y la HC se asocian de forma inversa con el área de disco, el ECC y la HC se correlacionarían entonces con la susceptibilidad del nervio óptico al daño inducido por la PIO<sup>463</sup>. Diferentes autores han demostrado una asociación inversa significativa del ECC con el cociente excavación/papila, así como con el área de excavación papilar tanto en sujetos sanos<sup>368</sup> como en pacientes con glaucoma<sup>38,279,462,464,465</sup>. En un estudio realizado por Prata et al<sup>276</sup> en 42 pacientes con GPAA sin tratamiento no se confirmó la relación entre el ECC y el cociente excavación/papila (-0,25, P=0,13) pero sí observaron una asociación significativa negativa entre el ECC y la profundidad de la excavación papilar (-0,34, P=0,03). Por un lado, un mayor ECC es una causa conocida de sobreestimación de la PIO. Por tanto, la presencia de un mayor espesor corneal podría asociarse a pacientes en tratamiento con terapias hipotensoras más agresivas, lo que conllevaría un mayor

respeto de la morfología de la CNO, respecto a pacientes con infraestimación de la PIO debido a un menor ECC. Por otro lado, es posible que un menor espesor corneal y una menor capacidad de amortiguación y resistencia corneales sean el reflejo de un ojo biomecánicamente más susceptible al daño glaucomatoso crónico debido a una tendencia aumentada a sufrir deformaciones y modificaciones en la CNO. Bajo estas circunstancias, incluso con valores similares de PIO, el proceso de compresión mecánica generado sobre la CNO afectaría en mayor medida a aquellos ojos biomecánicamente más susceptibles, provocando excavaciones papilares más extensas y más profundas. Al comparar los valores de HC entre pacientes con GPAA con y sin muescas adquiridas del nervio óptico, Bochmann ha documentado menores valores de HC en aquellos ojos que presentaban muescas adquiridas del nervio óptico<sup>271</sup>. En un estudio que incluyó 100 ojos de sujetos miopes sanos se observó una asociación significativa negativa de la HC con el área de disco y el área de excavación papilar<sup>368</sup>. En otro trabajo realizado por Khawaja et al<sup>277</sup> que incluyó 602 participantes incluidos del *EPIC-Norfolk Eye Study* para despistaje de glaucoma, observaron que una menor HC y FRC se asoció significativamente con un mayor cociente excavación/papilar y un menor área del ANR sin grandes diferencias en los resultados tras ajustar por edad y por PIO. Aunque se ha especulado mucho con la posible relación entre las propiedades biomecánicas de la córnea y el daño en la CNO en sujetos con glaucoma, Aun son escasos los estudios llevados a cabo para demostrar dicha hipótesis. Sulliman-Mee<sup>203</sup> describe la asociación negativa entre el cociente excavación/papila y la HC confirmado en el análisis multivariante en 317 ojos, incluyendo sujetos sanos, hipertensos oculares y glaucomatosos. Prata et al<sup>276</sup> corroboran dicha afirmación en un estudio realizado sobre 42 pacientes con GPAA antes de haber iniciado ningún tratamiento hipotensor. Además, observaron que cuanto menor era la HC, mayor era la profundidad de la excavación papilar medida mediante HRT (0,34, p=0,03)

de forma independiente a la PIO y al tamaño del disco. En cambio, otros estudios transversales, entre los que puede incluirse el presente, no han encontrado relación estadísticamente significativa entre la HC y el FRC y las características morfológicas de la papila<sup>202,211</sup>. Nuestros resultados son comparables a los descritos por Vu<sup>202</sup> quien observó una relación débil y no significativa entre la HC y el cociente excavación/papila vertical en 71 pacientes con GPAA (-0,11, P=0,35) y en 60 sospechosos (-0,15, P=0,27) así como entre la HC y el área del ANR (-0,01, P=0,92 y 0,25, P=0,05, respectivamente). En nuestro caso la relación entre la HC y el cociente excavación/papila vertical fue de -0,174 (P=0,463) y entre la HC y el área del ANR de 0,026 (P=0,900). Datos similares fueron obtenidos al calcular la asociación con el FRC (-0,114, P=0,642 y 0,027, P=0,899, respectivamente). En otra reciente publicación que incluyó 204 pacientes con glaucoma de ángulo cerrado tampoco se encontró asociación significativa entre la HC y la CNO y las correlaciones negativas observadas entre el FRC con el cociente excavación/papila vertical (-0,20, P<0,001) y con el área de excavación papilar (-0,14, P=0,04) no se mantuvieron en el análisis multivariante<sup>211</sup>.

Igual que lo publicado previamente por otros autores en diferentes estudios transversales<sup>130,135,145,337,466</sup> en el presente estudio tampoco hemos encontrado asociaciones significativas entre el ECC y la LC ni el TPL.

En cuanto a la relación de la HC y el FRC con la LC, se ha publicado recientemente un estudio transversal realizado en población sana en el que se observa una correlación directa (aunque débil) entre el FRC y el espesor de la LC<sup>467</sup>. En cambio, no existen datos previamente publicados que describan la relación transversal entre la HC y el FRC con las características morfológicas de la LC y el TPL medido mediante OCT en sujetos con glaucoma. En nuestro estudio las asociaciones observadas son muy débiles y carentes de significación estadística. Aunque las propiedades biomecánicas de la córnea y de la CNO

y LC puedan estar vinculadas, es posible que ambas estructuras no respondan de forma idéntica al estrés mecánico y no mecánico al que se ven sometidas. A partir de estudios animales conocemos que la complianza de la CNO disminuye tras un periodo inicial de hipercompliance<sup>153,394</sup>, pero sabemos muy poco aún de los cambios a largo plazo de la complianza corneal en sujetos con glaucoma. Entre las múltiples incógnitas aún por desenmascarar de la HC y el FRC se encuentran el hecho de no saber si los menores valores de HC y de FRC observados en pacientes con glaucoma representan un riesgo inherente para el desarrollo de glaucoma<sup>279</sup> o, si por el contrario, obedecen a un proceso de remodelación tisular inducido por el glaucoma y por las mayores cifras tensionales que caracterizan a estos pacientes<sup>264,372</sup>, en cuyo caso variarían según la evolución del glaucoma como lo hacen la CNO y la LC sin que las relaciones entre la morfología y las propiedades biomecánicas de estas estructuras sean necesariamente transversales y lineales, sino que posiblemente se integren dentro de una asociación más global en el conjunto de cambios del globo ocular. Como ya hemos visto previamente en otro apartado, las relaciones de la HC y el FRC con el daño glaucomatoso estructural y funcional son discrepantes en los estudios transversales y, en cambio, su asociación es más homogénea y confirmada en los estudios prospectivos publicados. Desde este punto de vista, los estudios prospectivos que han analizado si los parámetros corneales (ECC, HC y FRC) podrían estar relacionados, de forma directa o indirecta, con la respuesta de la CNO al daño inducido por la PIO<sup>163,281,282,336</sup>, aportan también más información que los estudios transversales citados. En un estudio sobre 42 pacientes con GPAA<sup>163</sup> se evaluaron los cambios en los parámetros del ORA y HRT antes y una hora después de la disminución de la PIO tras tratamiento médico máximo (reducción de PIO media: 13,3 mmHg), observándose una disminución significativa del área y volumen de la excavación papilar y un aumento del área y volumen del ANR sin cambios significativos en la

profundidad de la excavación. En el análisis de regresión lineal múltiple controlado por la PIO, la magnitud de los cambios en la CNO se correlacionó negativamente con los valores de HC ( $R^2=0,17$ ;  $P<0,01$ ), pero no con el ECC. En el análisis multivariante incluyendo todos los factores significativos analizados en el estudio, sólo la presencia de diabetes mellitus mantuvo la significación estadística en relación a los cambios de la CNO, con menores cambios topográficos en la CNO de los pacientes con diagnóstico de diabetes.

Lesk et al<sup>281</sup> estudiaron la influencia que el ECC (no la HC ni el FRC) tienen sobre los cambios topográficos de la CNO tras disminución de la PIO en 32 pacientes con HTO o glaucoma, observando que aquellos pacientes con córneas más finas experimentaban mayores disminuciones de la PIO y mayores disminuciones en la profundidad de la excavación papilar que aquéllos con córneas más gruesas ( $P>0,05$ ) sin diferencias entre pacientes con HTO o glaucoma. Estos hallazgos han sido recientemente corroborados por Jiang et al<sup>336</sup> quienes describen mayores cambios en la CNO y la LC tras un aumento agudo de PIO ( $> 15\text{mmHg}$ ) en aquellos pacientes con menor ECC ( $P<0,05$ ). Un mayor desplazamiento de la LC podría conllevar un mayor daño axonal por diferentes mecanismos. En nuestro estudio también hemos observado una asociación significativa entre el ECC y el espesor de la LC, de tal manera que pacientes con córneas más gruesas presentan un mayor aumento en el espesor de la LC tras la disminución quirúrgica de la PIO ( $0,301$ ,  $P=0,047$ ). Estos resultados sumados al mayor daño estructural observado en pacientes con menor ECC<sup>38,279,462,464,465</sup>, sugieren que el ECC podría ser un biomarcador de las diferentes propiedades biomecánicas de la CNO y la LC.

Por otro lado, Wells<sup>282</sup> realizó un estudio sobre 100 pacientes (38 glaucomas y 62 sanos) a los que sometió a un aumento agudo y transitorio de PIO inducido mediante un anillo de succión de LASIK modificado (aumento de PIO en torno a  $65\text{ mmHg}$ ). Al analizar los

datos controlando por edad y sexo encontraron una asociación significativa entre la HC (no el ECC) y la deformación de la superficie del NO secundaria al incremento transitorio de la PIO en el grupo de pacientes con glaucoma, de tal manera que, mayores valores de HC se relacionaron con un mayor incremento de la excavación papilar. Esta mayor deformación de la CNO podría formar parte de un proceso que permitiría al globo ocular disipar las fuerzas mecánicas generadas por el incremento de PIO, ayudando de esta forma a proteger la CFNR en mayor medida que si se tratase de ojos con menor HC y, por tanto, menor capacidad de amortiguación viscosa<sup>468</sup>. En línea con Wells, Fazio et al<sup>379</sup> han descrito recientemente que no sólo una mayor HC sino también un mayor ECC y un mayor FRC se correlacionan significativamente con un mayor desplazamiento posterior de la LC tras aumentos agudos de la PIO.

En cuanto a la relación entre las características biomecánicas de la córnea y el comportamiento de la CNO tras disminución de PIO, Lanzagorti-Aresti et al han observado una mayor anteriorización de la LC en pacientes con mayor HC<sup>419</sup>. Nuestro estudio es el primero que se ha realizado con el propósito de relacionar las características biomecánicas de la córnea con los cambios morfológicos de la CNO y la LC tras disminución quirúrgica de la PIO utilizando SD-OCT con tecnología EDI. En nuestro estudio, no hemos observado asociaciones significativas de la HC con los cambios en la CNO y la LC, pero sí con el FRC, sugiriendo que las propiedades de resistencia corneal podrían ser un reflejo de las propiedades de la CNO y de sus modificaciones tras cambios de PIO. Los pacientes con mayor FRC preoperatorio se asociaron con mayores reducciones en la excavación papilar (0,433, P=0,002) y mayores incrementos en el espesor del TPL (0,420, P=0,003) a los 3 meses de la cirugía. El FRC es una medida del efecto acumulativo que ejercen las propiedades viscosas y elásticas sobre la resistencia de la córnea de forma global. El hecho de presentar una córnea con mayor FRC podría

reflejar una mayor resistencia del TPL, de tal manera que el incremento crónico de la PIO provocaría una mayor compresión y menor destrucción del TPL permitiendo una mayor descompresión del tejido tras la reducción de PIO. En cambio, en aquellos pacientes con menor FRC los incrementos de PIO a los que se ven sometidos los pacientes con glaucoma generarían un mayor daño y destrucción en los tejidos de sostén a nivel de la CNO, repercutiendo en una menor reversibilidad en la morfología de dichas estructuras tras la disminución de la PIO. Al realizar un análisis de regresión lineal múltiple para determinar el factor preoperatorio más influyente en la reversibilidad de la excavación papilar, observamos que el FRC fue la variable preoperatoria independiente más influyente sobre la reversibilidad postoperatoria de la excavación papilar ( $R^2=0.188$ ,  $P=0.002$ ) siendo, por tanto, el FRC más influyente que la PIO preoperatoria en los cambios de la CNO. Los cambios que ocurren en las propiedades biomecánicas de la córnea y en la CNO con la edad son equiparables a lo descrito anteriormente. Estudios previos han demostrado que la HC y el FRC disminuyen con la edad<sup>194,197-203,273</sup>, del mismo modo que se ha evidenciado una reducción en las modificaciones de la LC y la CNO con los cambios de la PIO a medida que avanza la edad<sup>136,138,159,162,310,423,425</sup>, lo que apoya también una posible relación entre los parámetros corneales y el comportamiento de la CNO.

La mayor reversibilidad de la excavación papilar y el aumento del TPL se relacionaron significativamente con un mayor aumento de la HC (0,336,  $P=0,018$  y 0,366,  $P=0,010$ , respectivamente) y a una mayor disminución del FRC (0,402,  $P=0,004$  y 0,308,  $P=0,03$ , respectivamente) tras la cirugía, lo que sugiere que un aumento en la capacidad de amortiguación (HC) y una disminución en la resistencia (FRC) en el postoperatorio temprano podrían contribuir a una mayor reversibilidad estructural en la CNO. La disminución postoperatoria del FRC se asoció no sólo a los cambios en la excavación



papilar y del TPL si no también a una mayor reducción del canal escleral tras la cirugía (0,307,  $P=0,032$ ).

Los datos reflejados apoyan una asociación entre las propiedades biomecánicas de la córnea y el comportamiento de las CNO con las variaciones de la PIO en pacientes con glaucoma. No obstante, es necesario seguir estudiando y avanzando en este campo para confirmar las sospechas y clarificar dichas relaciones, así como la forma en la que unas variables influyen sobre las otras. Hasta el momento los estudios son escasos y con diferencias marcadas en el diseño de los mismos lo que hace difícil su comparación y la extracción de conclusiones sólidas. Las diferencias encontradas entre los artículos citados pueden deberse a las diferencias en el diseño y en las características de los pacientes incluidos (edad, tipo de glaucoma, grado de daño glaucomatoso, tiempo de evolución, etc). Debemos tener en cuenta también que la respuesta de la CNO a los cambios de la PIO es variable e incluye cambios no sólo en la LC, sino también en las estructuras peripapilares. A este respecto, al dividir la muestra según los cuartiles de la HC preoperatoria observamos que tanto en los sujetos incluidos en el cuartil con menor HC ( $5,9\pm 1,4$  mmHg) como en los sujetos incluidos en el mayor cuartil de HC ( $9,6\pm 0,7$  mmHg), una mayor disminución de la PIO se asocia con un aumento del TPL (0,587.  $P=0,045$  y  $0,785$ ,  $P=0,003$ , respectivamente). En cambio, la asociación entre la reducción de la PIO con las modificaciones en la posición de la LC y en el diámetro de apertura de la membrana de Bruch es diferente dependiendo de la HC. Así, los pacientes con menor HC (primer cuartil) muestran una asociación significativa entre la disminución de la PIO y la reducción del diámetro de apertura de la membrana de Bruch (0,622,  $P=0,031$ ). En cambio, en los pacientes con mayor HC (mayor cuartil) la relación con el diámetro de apertura de la membrana de Bruch pierde su significación estadística (0,483,  $P=0,112$ ), “a expensas” de observarse una asociación significativa entre la disminución de la PIO y

la anteriorización de la LC (0,634, P=0,027). Estos datos podrían ser un reflejo de que en pacientes cuyos tejidos oculares poseen una menor capacidad de amortiguación, los cambios en la PIO provocarían modificaciones más bruscas en la envoltura ocular derivando en una mayor distensión de la membrana de Bruch, mientras que en aquellos ojos con mayor capacidad de amortiguación, los cambios se focalizarían más en la LC.

Por último, al valorar la reversibilidad de la excavación papilar es importante tener en cuenta que los cambios en la excavación papilar pueden ser debidos a modificaciones en el tejido prelaminar, en la LC, en el canal escleral o a una combinación de varias de estas posibilidades. Por tanto, las consecuencias también pueden ser diferentes si la variación de la excavación es secundaria a una compresión o descompresión del TPL, o si es secundaria a la movilización de la LC. Una mayor movilización de la LC en sujetos predispuestos podría producir un mayor daño axonal comparado con aquellos sujetos en los que los cambios de la CNO se producen a expensas de una descompresión y compresión del TPL, que podría actuar como amortiguador de los cambios. Los estudios que se habían realizado hasta el momento con el objetivo de relacionar las propiedades corneales con las características de la CNO habían sido desarrollados a partir de fotografías, láser confocal de barrido (HRT) o polarimetría láser (GDx), no siendo posible el análisis del comportamiento del TPL y la LC en dichos estudios<sup>163,202,203,211,271,276,277,368</sup>.

Gracias a la introducción de la OCT y, en concreto, de la OCT-Spectralis y la SS-OCT el examen de dichas estructuras es posible<sup>379,419</sup>, por lo que futuros estudios prospectivos en los que se analice y relacionen las propiedades biomecánicas de la córnea con los cambios en la CNO, el TPL y la LC, así como sus consecuencias a largo plazo en la progresión del glaucoma podrán arrojar más luz sobre las dudas e hipótesis que existen al respecto en el momento actual. Recientemente, Girard et al han desarrollado un algoritmo de seguimiento en 3 dimensiones a partir de las imágenes obtenidas mediante SD-OCT que

permite estudiar los desplazamientos tridimensionales de las diferentes estructuras que conforman la CNO pudiendo así evaluar de forma tridimensional y en vivo los cambios tensiles que se producen en la CNO con las variaciones en la PIO<sup>469</sup>, lo que sin duda constituirá un gran avance en la investigación del comportamiento de la CNO y la LC.

### **6.9. Limitaciones del estudio**

Este estudio tiene varias limitaciones.

En cuanto al estudio con diseño transversal, hay que tener en cuenta que los datos descritos indican asociación entre las variables pero no puede ser extrapolado para determinar causalidad.

En segundo lugar, aunque el ORA es un instrumento disponible y extendido para uso clínico, presenta una serie de limitaciones que es necesario tener en cuenta. Por un lado, la deformación corneal inducida se produce y se mide en un único punto (el ápex corneal) y no en la córnea en su conjunto. También hay que tener en cuenta que la viscoelasticidad (indicada por la HC) y la rigidez de la córnea (indicado por el FRC) son parámetros individuales aislados que reflejan de forma grosera el comportamiento global del tejido corneal. El comportamiento de una estructura depende tanto de su arquitectura y morfología, como de las propiedades que presenten sus diferentes componentes, así como de la manera en que unos componentes influyen sobre otros. La córnea es, sin duda, una estructura más compleja que lo representado únicamente en los datos ofrecidos por el ORA. Aun así, el ORA es, hasta el momento, el instrumento más ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria en el estudio de las propiedades biomecánicas y el comportamiento corneal, permitiéndonos una aproximación global de las características biomecánicas de dicha estructura.

En tercer lugar, el 81,7% de nuestros pacientes estaban en tratamiento médico en el momento de las mediciones. Diferentes estudios han observado que algunos tratamientos hipotensores pueden hacer variar las características biomecánicas de la córnea<sup>287-289,470</sup>, dato que habrá que tener en cuenta cuando se conozcan en profundidad la repercusión de cada fármaco en los parámetros estudiados. Aun así, en nuestro estudio, en el que los pacientes frecuentemente se encontraban en tratamiento con múltiples combinaciones de fármacos, no sería posible atribuir ninguna de las asociaciones encontradas a un fármaco en particular. Por otro lado, al no tratarse de la PIO basal, sino de una PIO controlada médica y/o quirúrgicamente, el curso natural del GPAA y las características biomecánicas de la córnea y de la CNO pueden verse modificadas. El objetivo del estudio fue evaluar las características corneales y de la CNO en la práctica clínica diaria y no de forma experimental.

En cuarto lugar, las estructuras laminares se evaluaron en una exploración vertical seleccionada en el centro de la CNO, mientras que las exploraciones periféricas restantes no fueron evaluadas. Aunque una evaluación global de la CNO podría ser deseable, creemos que este análisis es representativo y práctico en la clínica diaria. Otros autores, tras realizar estudios en los que determinaron la profundidad de la LC en toda su extensión<sup>471</sup>, decidieron cambiar sus mediciones a zona central y periferia media, excluyendo la periferia, lo que permitía obtener mediciones más claras y fiables al visualizar mejor la estructura tras excluir las zonas que se encuentran por fuera de la apertura de la membrana de Bruch y del anillo escleral<sup>144</sup>. Dada la configuración con convexidad posterior de la LC, es de esperar que las modificaciones en la posición relativa de la LC se produzcan en gran medida en la región central. Por lo tanto, la evaluación de la parte central de la CNO puede representar los principales cambios que se producen. El reciente desarrollo de algoritmos que permiten el análisis tridimensional en vivo de las

imágenes obtenidas mediante OCT podría facilitar la investigación de las características y del comportamiento de la CNO y la LC<sup>469</sup>.

En quinto lugar, la delineación del contorno posterior de la LC continúa siendo menos preciso que el de las restantes estructuras con un menor coeficiente de correlación intraclase (ICCs excavación papilar, posición de la superficie anterior y posterior de la LC: 0,998, 0,995 y 0,878, respectivamente). Para mejorar la fiabilidad y reproductibilidad de las mediciones, sólo las imágenes con una elevada calidad fueron incluidas. Para la determinación del margen posterior de la LC no sólo se tuvo en cuenta el B-scan seleccionado, sino también los cortes adyacentes.

En sexto lugar, aunque los análisis pre y postoperatorios se adquirieron en el mismo punto utilizando con el protocolo "*Follow-up*" de adquisición de imágenes, la línea de referencia se ajusta manualmente, lo que puede afectar a las mediciones obtenidas. Sin embargo, Sin embargo, no se encontraron importantes desalineaciones del ángulo de inclinación de la línea de referencia, lo que se explica por el hecho de que las imágenes fueron capturadas utilizando la tecnología "*eye-tracking*" de la OCT Spectralis y que las mediciones fueron enmascaradas, reduciendo la posibilidad de sesgos. La posibilidad futura de realización de mediciones automáticas de las diferentes estructuras anatómicas de la LC y de la región prelaminar podría facilitar la obtención de medidas más reproducibles, aunque antes debería demostrar menor variabilidad que la toma manual de medidas, como la realizada en el presente trabajo.

En séptimo lugar, el seguimiento post-operatorio fue de sólo 3 meses, si bien es cierto que es el espacio de tiempo en el que se ha demostrado que ocurren las modificaciones papilares y peripapilares más importantes y plausibles tras la cirugía de glaucoma<sup>450,451</sup>.

Por último, el tamaño muestral presenta una edad media avanzada, lo que no nos permite extrapolar los resultados a pacientes más jóvenes, y ha reducido o limitado la capacidad del estudio para alcanzar valores significativos al correlacionar diferentes parámetros que incluyan variables dependientes de la edad como son el grado de daño glaucomatoso, la HC y el FRC, la posición de la LC, el espesor del tejido prelaminar y la LC, los cambios que se producen en la LC tras la reducción de la PIO, etc.

Por otro lado la ausencia de una población de control impide descartar la posibilidad de que exista una fluctuación temporal de las estructuras de la CNO en pacientes glaucomatosos no sometidos a cirugía ni a cambios en la PIO.



## **7. CONCLUSIONES**

---





- 1- Se ha observado una correlación significativa entre la HC y el FRC. Así mismo, la HC y el FRC se relacionaron de forma significativa con el ECC y con la PIO. De modo que córneas más gruesas, asocian valores de PIO más elevados, una mayor capacidad de amortiguación y una mayor resistencia a la deformación corneal
- 2- La concordancia mostrada entre las medidas de PIO con el tonómetro de Goldmann y con el ORA es buena, con una sobreestimación de la PIO en el caso de la PIOcc de 2 mmHg respecto a la PIO Goldmann y a la PIOg.
- 3- La presencia de un mayor tamaño del área de disco se asocia significativamente con la observación de un mayor volumen de la excavación papilar, así como a una mayor relación excavación/papila.
- 4- El espesor del tejido prelaminar se ha relacionado significativamente con parámetros de daño glaucomatoso tanto anatómicos (CFNR y GCIPL) como funcionales (DM de la campimetría), de modo que a medida que aumenta el grado de daño glaucomatoso se observa un mayor adelgazamiento del tejido prelaminar.
- 5- El espesor y la posición de la LC se correlacionan entre sí, de modo que la LC es más fina cuanto más profunda se localiza.
- 6- La edad se asocia con el grosor y con la posición de la LC, así como con el grosor del tejido prelaminar, de tal forma que los pacientes de edad más avanzada presentan LC más gruesas y más anteriorizadas y un tejido prelaminar más fino.
- 7- La LA presentó una asociación significativa negativa con el espesor de la LC. Cuanto mayor es la LA, menor es el espesor de la LC.

- 8- La reducción significativa de la PIO a los 3 meses de la cirugía se asocia con una reducción significativa del FRC y con un aumento significativo de la HC, estando los cambios de ambas variables correlacionados de forma significativa con la magnitud de la reducción de la PIO.
- 9- Tras la cirugía se ha objetivado una reducción significativa de la excavación papilar a expensas principalmente de un aumento significativo del espesor del tejido prelaminar; estando ambos parámetros correlacionados de forma significativa con la magnitud de la reducción de la PIO.
- 10- Tanto la reversibilidad de la excavación papilar como el engrosamiento del tejido prelaminar a los 3 meses de la cirugía, se relacionan significativamente con el aumento de la HC y la reducción del FRC
- 11- El factor que ha demostrado mayor influencia en la reversibilidad de la excavación papilar es la disminución de la PIO tras la cirugía. El FRC fue el parámetro preoperatorio independiente más influyente sobre la reversibilidad de la excavación papilar.
- 12- Las LC más finas y más posteriorizadas son las que experimentan una mayor anteriorización a los 3 meses de la cirugía; lo que justificaría que pacientes de edad más avanzada, con LC más gruesas y anteriores, experimenten un menor desplazamiento de la LC en el postoperatorio.
- 13- La LA se correlaciona positivamente con el cambio de posición de la LC, de modo que los pacientes con mayor LA presentan un mayor desplazamiento anterior de la LC.

## **8. RESUMEN EN INGLÉS**

---



**THE RELATIONSHIP BETWEEN  
THE CORNEAL  
BIOMECHANICAL PROPERTIES  
AND THE MORPHOLOGICAL  
CHARACTERISTICS OF THE  
DEEP OPTIC NERVE HEAD  
STRUCTURES IN PATIENTS  
WITH PRIMARY OPEN ANGLE  
GLAUCOMA**



## INTRODUCTION

Glaucoma is an optic neuropathy characterized by progressive degeneration of retinal ganglion cells (RGC), in which the neural rim of tissue comprised of RGC axons exiting the eye is reduced, leaving the optic nerve with an excavated or “cupped” appearance with resulting excavation of the optic nerve head (ONH), thinning of the retinal nerve fibre layer (RNFL) and loss of visual field.

Although the pathogenesis of glaucoma remains incompletely understood, the lamina cribrosa is thought to be the principal site of RGC vulnerability and the location of RGC axonal injury<sup>110,111</sup>. Raised intraocular pressure (IOP) is the major risk factor for glaucoma, although many patients develop glaucoma with IOP within the normal range. It has been proposed that structural differences in the lamina cribrosa (LC) might be responsible for the differential effects of IOP within the tissues, contributing to individual susceptibility to IOP-mediated damage and playing a significant role in the pathogenesis of visual damage in glaucoma. Several publications have demonstrated that LC is thinner in patients with glaucoma than in healthy subjects, in normal-tension glaucoma than in high-tension glaucoma<sup>126,139</sup> and in pseudoexfoliative compared with primary open angle glaucoma (POAG)<sup>140</sup>. Recently, Park et al<sup>130</sup> found that LC thickness had a diagnostic ability comparable to peripapillary RNFL thickness in glaucoma. Furthermore, a thinner LC and a larger LC displacement have demonstrate to have a significant influence on the rate of progressive RNFL thinning in POAG<sup>133</sup>. The LC is a dynamic structure and significant cupping reversal has been reported after IOP reduction with both medical and surgical treatment<sup>157-160,162</sup>.

Visualization of deep structures within the ONH has been limited until recent advance in optical coherence tomography (OCT). The LC has become detectable in vivo following



improvements in the axial resolution, depth penetration and scanning speeds of OCT imaging. Two instruments are currently commercially available to image deep ocular tissues: the enhanced-depth imaging technique of the Heidelberg spectral-domain OCT (EDI-OCT) and swept-source OCT. Measurement of the lamina cribrosa by EDI-OCT is reported to display good interobserver and intervisit reproducibility<sup>126,135</sup>.

Elevated intraocular pressure (IOP) remains the most important known risk factor for glaucomatous optic neuropathy<sup>2</sup>. Although some factors such as age, race, vascular factors and central corneal thickness (CCT) are well established risk factors for glaucomatous damage, new factors such as lower corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) have been proved to be associated with glaucoma diagnosis<sup>212,269,270,273</sup> and progression<sup>273,280,284</sup>. The introduction of the ocular response analyzer (ORA), a noncontact tonometer which analyzes the response of the cornea to an air pulse, has allowed the measurement of the corneal biomechanical properties in vivo, providing valuable indexes such as CH and CRF. CH is the difference between the inward and outward motion applanation pressure and reflects cornea capability to absorb and remove energy. While CRF seems to be an indication of the total viscoelastic response representing the overall resistance of the cornea. In addition to the impact of these parameters on the accuracy of Goldmann applanation tonometry (GAT)<sup>273,377,391</sup>, it has been shown that these parameters are significantly reduced in glaucoma patients<sup>212,261,265</sup> and they seem to be a risk factor for glaucoma progression<sup>279,285</sup>. Furthermore, different authors have described that CH and CRF are lower in patients with pseudoexfoliative glaucoma than in patients with POAG<sup>274,275</sup>; and CH is also lower in normotensive glaucoma compared with hypertensive glaucoma<sup>269,272</sup>.

It has been postulated that elastic properties of the cornea might reflect the elasticity of other ocular structures such as sclera and LC. As the cornea and sclera are contiguous

parts of the corneoscleral envelope, formed from continuous extracellular matrix<sup>365</sup>, deformability of the cornea and sclera are likely to be closely related. Thus, measures of CH and CRF could be indicative of susceptibility of the optic nerve head to IOP-induced biomechanical changes<sup>282</sup>.

## **HYPOTHESIS**

The similarities in the composition of corneal and LC structures may also be reflected in their mechanical and biomechanical characteristics in patients with POAG. We hypothesize that corneal biomechanics properties could be related to ONH characteristics. In addition, we also hypothesize that corneal biomechanics properties could be related to ONH changes that occur after IOP reduction. To the best of our knowledge there are no previous reports investigating the relationship between the corneal biomechanical properties and ONH deep structures before and after glaucoma surgery.

## **OBJECTIVES**

### **A. Cross-sectional study**

- Primary objective:

To assess the relationship between corneal biomechanical properties (CH and CRF) and ONH morphology (cupping depth, prelaminar tissue thickness, anterior LC surface position and LC thickness and) in POAG patients.

- Secondary targets:

- To describe corneal properties in our POAG patients.
- To describe ONH and LC characteristic in our POAG patients.

- To assess associations between corneal properties.
- To assess associations between ONH and LC morphology.
- To evaluate the correlation between corneal and ONH characteristics with functional parameters: mean deviation (MD) in perimetry.
- To evaluate the correlation between corneal and ONH characteristics with structural parameters: retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness and ganglion cell layer and inner plexiform layer (GCIPL) thickness.
- To evaluate the correlation between age, sex, axial length, central corneal thickness, IOP, CH, CRF, MD in perimetry, RNFL thickness, ONH cupping, prelaminar tissue thickness (PTT), anterior LC surface position and LC thickness.

## **B. Longitudinal study**

- Primary objective:

To evaluate the relationship between CH and CRF and the changes in ONH morphology (cupping depth, PTT, anterior LC surface position and LC thickness) in POAG patients before and 3 months after deep sclerectomy (DS).

- Secondary targets:

- To describe IOP changes after DS
- To describe changes in corneal biomechanical properties after DS.
- To describe ONH and LC changes after DS.
- To assess the correlation between changes in corneal biomechanical properties and ONH modifications with IOP changes after DS.
- To evaluate the influence exerted by age, sex, axial length, central corneal thickness, IOP, CH, FRC and MD over ONH and LC changes after DS.

## METHODS

### Study Design

#### *A. Cross-sectional study:*

This cross-sectional consecutive study comprised 60 eyes of 60 patients with POAG evaluated in Hospital Ramón y Cajal from March 2014 to February 2015.

Inclusion criteria were diagnosis of POAG with reproducible visual field defects and retinal nerve fiber defects, a healthy cornea and a normal fundus examination. Exclusion criteria were presence of any ocular pathology different to optic nerve glaucomatous damage and previous ocular surgery other than cataract extraction or deep sclerectomy. Imagen quality score  $\geq 20$  was mandatory.

Complete ophthalmic evaluation including ORA and Cirrus and Spectralis OCT evaluation was made. The parameters included in the study were:

- Age (years)
- Sex
- CH and CRF (mmHg)
- Cup depth, prelaminar tissue and LC thickness and anterior LC surface position ( $\mu\text{m}$ )
- Visual acuity (ETDRS)
- Goldmann IOP (mmHg)
- Corneal compensated intraocular pressure (IOPcc) (mmHg)
- Goldmann correlated IOP (IOPg) (mmHg)
- Corneal central thickness ( $\mu\text{m}$ )
- Axial length (mm)
- Mean deviation (decibels)
- RNFL average thickness ( $\mu\text{m}$ )

- Rim and disc areas (mm<sup>2</sup>)
- Cup volume (mm<sup>2</sup>)
- Cup/Disc ratio
- GCIPL average thickness (μm)

*B. Longitudinal study:*

This prospective nonrandomized consecutive study comprised 49 eyes of 49 patients with POAG selected for DS (23 eyes, 46.9%) or phaco-DS (26 eyes, 53.1%) from February 2015 through January 2016. Time of follow-up: 3 months.

Inclusion criteria were diagnosis of POAG with reproducible visual field defects and retinal nerve fiber defects, a healthy cornea and a normal fundus examination. Exclusion criteria were presence of any ocular pathology different to optic nerve glaucomatous damage, previous ocular surgery other than cataract extraction, post-operative IOP<sub>≤</sub>5 mmHg and occurrence of any surgical or post-surgical complication. Imagen quality score  $\geq$ 20 was

Ophthalmic evaluation including ORA and Spectralis OCT evaluation was made before and 3 months after surgery. The parameters included in the study were:

- Age
- Sex
- Corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) (mmHg)
- Cup depth, prelaminar tissue thickness, anterior LC surface position and LC thickness (μm)
- Visual acuity (ETDRS)
- Goldmann IOP (mmHg)
- Corneal compensated intraocular pressure (IOP<sub>cc</sub>) (mmHg)
- Goldmann correlated IOP (IOP<sub>g</sub>) (mmHg)

- Corneal central thickness ( $\mu\text{m}$ )
- Axial length (mm)
- Mean deviation (decibels)

### **Image acquisition OCT protocol and measurements**

The optic disc was evaluated using Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) and the EDI technique obtained through undilated pupils. The OCT device was set to image a 15x10 degree vertical rectangle centred on the optic disc. Thirteen cross-section scans were obtained, which were approximately 120  $\mu\text{m}$  apart. Each section had 70 OCT frames averaged. One vertical scan that was the closest to the ONH centre and did not include any main vessels was selected from the preoperative images and the same scan was analysed in post-surgical exam with the 'Follow-up' protocol allowing the evaluation of changes at the same location. A reference line connecting Bruch's membrane opening (BMO) was drawn using the calipers provided by the Spectralis OCT software. Three equidistant points, corresponding to one-half and one-thirds of the reference, were highlighted at the reference line. Vertical lines connecting these three points on the reference line to the anterior face of the prelaminar tissue and to the anterior and posterior surfaces of the LC were obtained and measured. ONH cup was defined as the average of the length of the three lines connecting the reference line to the anterior face of the prelaminar tissue. Relative anterior LC position was defined as the average of the length of the three lines connecting the reference line to the anterior face of the LC. Prelaminar tissue thickness was defined as the difference between the position of the anterior face of the prelaminar tissue and the anterior face of the LC. LC thickness

was defined as the difference between the position of the anterior and posterior faces of the LC.

All of the measurements were carried out by the same observer (L.D.A.). The observer was blind to the clinical parameters. To evaluate intraobserver reproducibility, 15 randomly selected scans were remeasured by the same observer, and the intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated.

### **Surgical Technique**

All surgical procedures were performed by one of the authors (G.R., F.J.M.N., P.C.L.) who used a standard surgical procedure. In single DS procedure, a fornix-based conjunctival flap was made, the sclera exposed, and hemostasis by wet-field cautery performed. A one-third scleral thickness limbus-based flap measuring 5 mm × 5 mm was dissected at 12 o'clock and extended anteriorly at least 1mm into clear cornea. A second flap of deep sclera was dissected, Schlemm canal deroofed, and a trabeculo-Descemet membrane (TDM) window created. The deep scleral flap was excised and the juxtacanalicular trabeculum and Schlemm endothelium were removed (ab externo trabeculectomy). Aqueous humour was seen to percolate through the trabeculo-Descemet membrane and Esnoper® implant was placed on the scleral bed secured with a 10-0 nylon suture. The superficial scleral flap was repositioned with a 10-0 nylon suture and the conjunctiva was also closed with 10-0 Vicryl.

In phaco-DS, DS started in the same manner stopping before entering Schlemm's canal. Phacoemulsification and one-piece acrylic foldable intraocular lens implantation were performed through a 2.2 mm clear corneal incision. Then, DS continued with Schlemm canal dissection as described above.

**Statistical analyses**

SPSS software version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for all analyses. The quantitative information was expressed as mean and standard deviation. IOPcc was used as the IOP measurement for all statistics analysis, unless otherwise specified. One-sample Kolmogorov-Smirnov test was used to verify normal test distribution. The preoperative and postoperative changes in corneal and ONH parameters were compared using the Paired t test analyses.

The differences between the IOP measurements obtained using Goldmann applanation tonometry and ORA were evaluated using the Student's paired t-test, whereas intermethod reliability was established by calculating intraclass correlation coefficients (ICC). A Bland-Altman plot of the difference between the ORA and GAT readings against the average of the two was drawn to assess agreement between the two methods and the presence of systemic bias.

Pearson correlation analyses were performed to evaluate the association between corneal and ONH parameters and also with other factors such as age, IOP, mean deviation, CCT or AL. To determine the factors associated with cupping reversal 3 months after deep sclerectomy Pearson's correlation coefficient and stepwise regression analysis were performed.

A P value < 0.05 was considered the level of significance.



## RESULTS

### A. Cross-sectional study

The study initially involved 68 eyes of 68 patients. Five eyes were excluded due to low image quality and 3 eyes were excluded due to the inability to properly delineate the LC, leaving a final sample of 60 eyes of 60 patients.

The study population consisted of 34 (56.7%) males and 26 (43.3%) females, with a mean age of  $71.36 \pm 9.12$ .

#### *Corneal biomechanics*

Mean corneal hysteresis and corneal resistance factor were  $8.8 \pm 1.5$  mmHg and  $9.3 \pm 1.5$ , respectively.

Factors associated with CH were determined. Univariate analysis revealed that a lower IOP<sub>cc</sub> (0.607,  $P=0.003$ ), a lower IOP<sub>g</sub> (0.293,  $P=0.024$ ), a greater CRF (0.649,  $P<0.001$ ) and a thicker CCT (0.361,  $P=0.008$ ) were significantly associated with greater CH values.

In multivariate analysis, the CH was significantly influenced by the IOP<sub>g</sub> and the CRF.

Thus, CH values could be expressed using the following equation:

$$CH = 3.556 + (1.078 \times CRF) + (-0.288 \times IOP_g); R^2 = 0.906 (P < 0.001).$$

Factors associated with CRF were also determined. Univariate analysis revealed that a higher IOP GAT (0.418,  $P=0.003$ ), a greater IOP<sub>g</sub> (0.498,  $P<0.001$ ), a higher CH (0.649,  $P<0.001$ ) and a thicker CCT (0.437,  $P=0.001$ ) were significantly associated with greater CRF values.

In multivariate analysis, the CRF was significantly influenced by the IOP<sub>g</sub> and the CH. Thus, CRF values could be expressed using the following equation:

$$CRF = -2.185 + (CH \times 0.827) + (0.254 \times IOP_g); R^2 = 0.911 (P < 0.001).$$

No association between CCT and IOP was objetivated ( $-0.071$ ,  $P=0.614$ ).

A moderate correlation between the CH and the CRF was observed (0.649  $P < 0.001$ ). Significant associations between the CH and the CRF with the CCT were also demonstrated (0.361  $P = 0.008$  and 0.437  $P = 0.001$ ; respectively).

#### *IOP measurements*

The mean IOP obtained using the GAT was  $16.2 \pm 4$  mmHg, whereas those provided by the ORA were  $18.3 \pm 4.4$  mmHg for IOPcc and  $16.2 \pm 4.2$  mmHg for IOPg. The differences in the mean IOP were statistically significant between IOPcc and IOP GAT ( $P < 0.001$ ) and between IOPcc and IOPg ( $P < 0.001$ ). No significant differences were observed between IOP GAT and IOPg ( $P = 0.653$ ). The differences between IOPcc and IOP GAT were strongly associated with CH, such a way that IOP differences were greater with lower CH values.

The agreement between IOP measured by GAT and by ORA was assessed by the intraclass correlation: ICC between IOP GAT and IOPcc = 0.754,  $P < 0.001$ ; ICC between IOP GAT and IOPg = 0.874,  $P < 0.001$ ; ICC between IOPcc and IOPg = 0.912,  $P < 0.001$ . The Bland-Altman plots showed the differences in pressure measurements obtained with ORA and GAT. These differences were low (mean difference:  $0.17 \pm 2.78$  mmHg) and almost constant across the pressure range examined while comparing IOP GAT and IOPg. Nonetheless, IOP values were greater when comparing IOPcc with IOP GAT (mean difference:  $2.23 \pm 3.3$  mmH) and with IOPg (mean difference:  $2.05 \pm 1.58$  mmHg) and these differences were not constant across the pressure range examined, increasing as the pressure values increased.

*ONH morphology*

In our study population the mean disc area and mean rim area measured by Cirrus-OCT were  $0.8 \pm 0.3 \text{ mm}^2$  and  $1.8 \pm 0.3 \text{ mm}^2$ , respectively. Mean cup/disc ratio was  $0.7 \pm 0.1$  and mean cup volume was  $0.4 \pm 0.3 \text{ mm}^3$ .

The ONH deep structures analysis by OCT-Spectralis with EDI technology showed that the measurements of the mean cup depth, the prelaminar tissue thickness, the anterior LC surface position and the LC thickness were  $281.2 \pm 190.5 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $163.6 \pm 98.8 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $442.8 \pm 152.9 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $265.8 \pm 45 \text{ }\mu\text{m}$ , respectively.

Disc area and cup/disc ratio were significantly associated with cup depth (0.467,  $P=0.018$  and 0.740,  $P<0.001$ ) and with PTT (-0.544,  $P=0.005$  and -0.843,  $P<0.001$ ).

Rim area and cup volume were also correlated with cupping depth (-0.767,  $P<0.001$  and 0.931,  $P<0.001$ ), with PTT (0.772,  $P<0.001$  y -0.708,  $P<0.001$ ) and with anterior LC surface position (-0.466,  $P=0.019$  y 0.687,  $P=0.001$ ). Thus, optic nerve with higher cup volumen and smaller rim area were associated with thinner PTT and with LC situated in a more posterior position. Cupping depth was correlated with PTT (-0.327,  $P<0.001$ ), with LC thickness (-0.406,  $P=0.001$ ) and with anterior surface LC position (0.849,  $P<0.001$ ).

Significant negative association was also detected between age and PTT (-0.317,  $P=0.014$ ) and also with anterior surface LC position (-0.267,  $P=0.041$ ), in such a way that PTT was thinner and the LC position was more anterior in older patients. Larger axial length was also significantly correlated with thinner LC (0.453,  $P=0.001$ ).

*Association between ONH parameters with anatomical and functional damage in glaucoma*

Functional glaucomatous damage measured by mean deviation in the perimetry was significantly correlated with rim area (0.709,  $P < 0.001$ ), disc/cup ratio (-0.730,  $P < 0.001$ ), cup volume (-0.486,  $P = 0.030$ ), cup depth (-0.371,  $P = 0.004$ ) and prelaminar tissue thickness (0.584,  $P < 0.001$ ). Moreover, the mean RNFL average thickness and the mean GCIPL average thickness were positively associated with rim area (0.620,  $P = 0.001$  and 0.613,  $P = 0.001$ , respectively) and negatively associated with cup/disc ratio (-0.694,  $P = 0.001$  and -0.715,  $P < 0.001$ , respectively). We also observed a significant correlation between cup depth and PTT with the mean RNFL average thickness (-0.394,  $P = 0.003$  and 0.642,  $P < 0.001$ , respectively). In addition, PTT was positively correlated with GCIPL average thickness (0.663,  $P < 0.001$ ).

*Association between corneal biomechanical properties and ONH characteristics*

No significant associations were found between corneal biomechanical properties and ONH characteristic in our cross-sectional study.

**B. Longitudinal study**

The study initially involved 57 eyes of 57 patients. Eight eyes were excluded due to low image quality ( $n = 5$  eyes) and intraoperative perforation of the trabeculo-Descemet's membrane ( $n = 3$  eyes), leaving a final sample of 49 eyes of 49 patients.

The study population consisted of 25 males and 24 females, with a mean age of  $73.5 \pm 8.2$ . Twenty-three eyes (46.9%) underwent isolated DS (group 1) and 26 eyes (53.1%) phacoemulsification combined with DS (PDS) (group 2).

*Corneal biomechanical properties and IOP changes after surgery*

Overall, at 3 months after surgery, there was a statistically significant decrease in the mean IOPcc (27.9 %,  $P<0.001$ ), IOPg (30.5%,  $P<0.001$ ) and CRF (10.1%,  $P<0.0001$ ). In contrast, we found a significantly increase in CH (18.4%,  $P<0.001$ ).

In the analysis by groups, mean IOPg reduction was significantly higher in group 1 (DS) compared to group 2 (PDS) (41.3% vs 21.8%,  $P=0.045$ ). Although the postoperative changes observed in CH and CRF were also higher in group 1 compared to group 2, differences were not significant ( $P=0.703$ , 0.138).

A negative correlation was observed between baseline CH and the absolute (0.584,  $P<0.001$ ) and relative per cent of IOPcc change (0.322,  $P=0,024$ ) and also with IOPg changes (0.547,  $P<0.001$  and 0.317,  $P=0027$ , respectively). Patients in the lowest quartile of CH (mean 7.3 mmHg) experienced a mean IOPg reduction of 13.5 mmHg (47.7%), whereas those in the highest quartile (mean 8.8 mmHg) experienced a mean IOPg reduction of 4.1mmHg (21.7%), being those differences statistically significant for absolute changes ( $P=0.005$ ) but not for relative changes ( $P=0.160$ ). In contrast, higher preoperative mean CRF was associated with greater IOPg reduction after surgery (0.541,  $P<0.001$ ). Patients in the lowest quartile of CRF (mean 8.7 mmHg) experienced a mean IOPg reduction significantly lower compare to those in the highest quartile (mean 10.5 mmHg) : 4.0mmHg vs 14.1mmHg,  $P=0.001$  and 17.8% vs 53.7%,  $P=0.027$ , respectively.

We also found significant correlation between the changes in CH and in CRF postoperatively and the IOP reduction. CH increase correlated with IOPg reduction (-0.729,  $P<0.001$ ), while CRF decrease correlated with IOPg reduction (0.666, $P<0.001$ ). The magnitude of CH (increase) and CRF (decrease) changes were more significant when IOP was reduced by  $>10\text{mmHg}$  ( $P<0.001$ ).

*ONH and lamina cribrosa changes after surgery*

Regarding ONH parameters, mean cup depth showed a statistically significant decrease ( $P<0.001$ ) while prelaminar tissue significantly thickened ( $P<0.001$ ) at 3 months after surgery. No significant changes were observed in LC position, LC thickness or BMO ( $P=0.106, 0.633, 0.489$ , respectively).

In the analysis by groups, no significant changes were observed in ONH measurements between both groups (DS vs PDS).

Both thinner LC and deeper LC were significantly associated with greater anterior displacement of the LC after surgery ( $0.526, P<0.001$ ;  $0.541, P<0.001$ , respectively).

Mean preoperative axial length was significantly correlated with preoperative LC thickness ( $-0.459, P=0.012$ ) and with cupping reversal at 3 months after surgery ( $0.377, P=0.044$ ). LC movement after surgery was inversely correlated with age ( $-0.478, P=0.001$ ).

*Association between corneal and optic disc deep structures after surgery*

Significant correlation was observed between the morphological ONH changes and the corneal biomechanical variation after surgery. Both IOPcc and IOPg reduction and CH and CRF changes significantly correlated with cupping reversal ( $0.509, P<0.001$ ;  $0.524, P<0.001$ ;  $0.402, P=0.004$ ;  $0.336, P=0.018$ , respectively), and with prelaminar tissue thickening ( $0.525, P<0.001$ ;  $0.525, P<0.001$ ;  $0.308, P=0.031$ ;  $0.366, P=0.010$ , respectively). In addition, preoperative IOPcc, IOPg and CRF were positively correlated with cupping reversal ( $0.287, P=0.046$ ;  $0.331, P=0.02$ ;  $0.433, P=0.002$ ), and with prelaminar thickening ( $0.283, P=0.049$ ;  $0.324, P=0.023$ ;  $0.420, P=0.003$ ). In patients with preoperative CH included in the lowest quartile ( $5.9\pm 1.4$  mmHg), a significant correlation between the IOP reduction and the decreased in BMO after surgery was observed ( $0.622,$

P=0,031). In contrast, patients with preoperative CH included in the highest quartile ( $9.6\pm 0.7$  mmHg) showed a significant correlation between the IOP reduction and the anteriorization of the LC (0,634, P=0,027), but not with BMO changes.

Preoperative ECC, was also positively associated with LC thickening after surgery (0.301, P=0.047).

No significant correlation was found between mean deviation (MD) in perimetry and corneal biomechanics or ONH parameters.

#### *Factors related to cupping reversal*

In the univariate analysis, greater preoperative IOPg and CRF, and greater changes in IOPg, CH and CRF after surgery were significantly associated with greater reduction of the ONH cupping and with greater increased in prelaminar tissue thickness. Stepwise regression analysis identified the changes in IOP as the only independent variable influencing changes in ONH cupping after surgery. Multivariate regression showed that changes in ONH cupping could be expressed using the following equation:

*Changes in ONH cupping = 6.41 + 3.96 x IOPg change. ( $R^2=0.275$ ,  $P<0.001$ ).*

Stepwise regression analysis of preoperative factors significantly correlated with cupping reversal identified preoperative CRF as the single largest preoperative factor influencing ONH changes after surgery ( $R^2=0.188$ , P=0.002).

## DISCUSSION

### A. Cross-sectional study

#### *Corneal biomechanical properties*

Previous authors have described lower CH and CRF in glaucoma patients than in healthy people. The CH and the CRF values in our patients ( $8.8 \pm 1.5$  mmHg and  $9.3 \pm 1.5$  mmHg, respectively) support this premise.

The CH and the CRF reflect viscoelastic and resistance corneal properties. Hysteresis and CRF are determined by releasing an air puff from the ORA that causes inward and then outward corneal motion which in turn provides two applanation measurements during a single measurement process. Hysteresis is derived from the difference of the two applanation measurements during the process and it is considered to be a measurement of the damping capability of the cornea because of its viscoelastic properties, which is closely related to glucosaminoglycans and proteoglycans components in the extracellular matrix<sup>193</sup>. On the other hand, CRF is dominated by the elastic properties of the cornea and appears to be an indicator of the overall ‘resistance’ of the cornea<sup>191</sup>.

CH and CRF were markedly correlated in our study ( $0.649$   $P < 0.001$ ), showing that although they reflect different biomechanical properties, they are strongly interrelated<sup>262,376</sup>. The exact differences between both biomechanical variables and the contribution of the different viscous and elastic components to those parameter may already be defined.

The CH and the CRF were also demonstrated to be associated with the CCT ( $0.361$ ,  $P = 0.008$  and  $0.437$ ,  $P = 0.001$ , respectively) which suggests that both corneal viscoelastic properties and corneal resistance are influenced by the corneal thickness. Thus, thicker



corneas would be linked to a greater viscous damping capacity and to a higher resistance to corneal deformation<sup>261,273</sup>. Previous studies have identified the CCT as an independent risk factor highly related to glaucoma diagnosis and progression<sup>2,21,35-39,43</sup>. In addition, lower CH and CRF have also been associated with glaucoma development<sup>212,269,270,279,283-285</sup>. Therefore, a global evaluation of all three corneal properties may represent a more useful tool than the isolated evaluation of these parameters to determine the risk of glaucoma development in predisposed patients. Thus, patients with thinner corneas might associate a lower risk of glaucoma if they present a higher CH, which represents a greater viscous damping capacity, and a higher CRF, which represents a greater corneal resistance to deformation. On the other hand, patients with thinner corneas and reduced values of CH and CRF might be associated with a higher risk of glaucoma.

#### *The relationship between corneal properties and IOP*

Several authors have described a significant relationship between the IOP and the corneal biomechanical characteristics<sup>203,208,209,261-264,273,280,291</sup>. Our study corroborates those findings. We observed that IOP was negatively related to CH (IOPcc: -0.607, P=0.003; IOPg: -0.293, P=0.024 and IOP GAT: -0.151, P= 0.284) and positively correlated to CRF (IOPcc: 0.184, P=0.166; IOPg: 0.498, P<0.001 y IOP GAT: 0.418, P=0.003). The lowest CH values have been observed when IOP exceed physiological limits<sup>203</sup>. The lower the CH, the faster the corneal position recovery after a deformation. From this point of view, IOP would represent an additional force implicated in the corneal position recovery after a deformation. Conversely, the CRF increases as IOP becomes higher, so corneal resistance to deformation is higher in patients with greater IOP values. One of the hypothesized explanations for these findings includes a possible artefactual IOP measurement using GAT due to the biomechanics corneal properties are not taken into account. In our study similar results were found using IOPcc instead of IOP-GAT

suggesting a truly correlation between corneal properties and IOP. It is possible that corneal properties may suffer a transient or permanent remodelling according to IOP values<sup>198,264</sup>.

#### *Factors associated with corneal hysteresis and corneal resistance factor*

As described above, significant correlations between CH and CRF, IOP and CCT have been observed in our study. In multivariate analysis, the CH was influenced significantly by the IOPg and the CRF but not by CCT ( $CH = 3.556 + [1.078 \times CRF] + [-0.288 \times IOPg]$ ;  $R^2=0.906$ ,  $P<0.001$ ). In a similar way, CRF was significantly correlated with CH, IOP and CCT in the univariate analysis but CCT was not significantly associated in the multivariate analysis ( $FRC = -2.185 + [HC \times 0.827] + [0.254 \times PIOg]$ ;  $R^2= 0.911$ ,  $P<0.001$ ). Thus, our study showed a greater influence of the IOP and the biomechanical corneal properties over the CH and CRF determination compared with the CCT contribution. Other authors have previously described a significant but mild correlation between corneal biomechanical properties and CCT suggesting that other factors may be implicated in biomechanical characteristics<sup>380</sup>.

#### *Agreement between Goldmann aplanation tonometer and ORA*

A strong concordance have been demonstrated between Goldmann and ORA tonometry in our study. A significant overestimation of 2 mmHg was observed in IOPcc compared with IOPg and IOP-GAT which matches with previous reports<sup>261,273,284,384</sup>. The greater differences have been described with higher IOP values<sup>377</sup>. These differences are lower and no significant in most cases in healthy people<sup>261,262,273,377,381,384</sup>. The IOPcc is an IOP compensated by corneal biomechanical properties and it becomes higher while CH decreases. Therefore, since CH has been demonstrated to be lower in glaucoma patients, IOPcc values would also be increased in those patients. On the other hand, IOP measured

by Goldmann tonometer, which does not take corneal properties into account, would be infraestimated. We also observed greater differences between IOPcc and GAT IOP in patients with lower CH and CRF values. In other words, the lower the corneal viscous damping and the corneal resistance, the easier to get corneal appplanation, with the corresponding infraestimation in Goldmann appplanation tonometry.

#### *Correlation between corneal biomechanical properties and glaucoma damage*

Park et al<sup>280</sup> retrospectively analysed 82 normotensive glaucoma eyes throughout 6.3 years and they observed that patients with progressive damage in visual field had lower CCT, CH and CRF. Those findings support that a lower corneal damping capability and a higher ONH susceptibility are associated with glaucoma progression, suggesting that a greater structural vulnerability of the ocular globe may predisposed to a faster functional deterioration in glaucoma. A lower CH was correlated with a thinner mean RFNL average thickness and also with thinner RNFL thickness in the temporal sector. In our study, we have not observed significant association between the corneal biomechanical properties and mean RFNL or mean GCIPL average thickness but, in line with Park<sup>280</sup>, we also found a significant association between CH and CRF with the RNFL thickness in the temporal sector (0.324, P=0.018 and 0.325, P=0.019, respectively).

Longitudinal studies have demonstrated that glaucoma progression is associated with lower HC measured both by visual field defects<sup>280,284,285</sup> and RNFL thickness<sup>406</sup>.

#### *ONH and LC characteristics*

In our study, mean disc area was  $1.8 \pm 0.3 \text{ mm}^2$ , very similar to other studies realized in spanish population<sup>407,411</sup>. Disc area was associated with cup volumen and with cup/disc ratio (0.749, P<0.001 and 0.695, P=0.001, respectively), corroborating the importance of considering the optic disc size when evaluating the cup disc<sup>300,413,414</sup>.

The prelaminar tissue<sup>138,151</sup> and the LC<sup>126,127,130,132,134-138</sup> thickness are reduced in glaucoma. Mean PTT and LC thickness were  $163.6 \pm 98.8 \mu\text{m}$  and  $265 \pm 45 \mu\text{m}$  respectively in our patients. Park et al<sup>130</sup> estimated in  $320 \mu\text{m}$  the cut-off point in LC thickness to discriminate between healthy and glaucomatous patients. Not only LC thickness is reduced in glaucoma but it also becomes thinner while glaucoma progresses<sup>126</sup>. The anterior LC surface is also deeper positioned in glaucoma patients<sup>81,116,134,138,143-147</sup>. Recent studies have demonstrated that the LC displacement occurs before detectable optic nerve damage, suggesting that the LC movement may be the primary causal event in axonal damage in glaucoma neuropathy<sup>110,166</sup>

Our study have demonstrated numerous associations between ONH and LC morphological characteristics in POAG patients. A greater cup disc and a thinner prelaminar tissue was associated with bigger optic disc ( $0.467$ ,  $P=0.018$  and  $0.544$ ,  $P=0.005$ , respectively), showing how optic disc size influences the axonal RNFL distribution. A thinner rim area and a deeper cup disc were associated with a more posterior LC position ( $0.466$ ,  $P=0.019$  and  $0.849$   $P<0.001$ , respectively), a thinner LC ( $0.448$ ,  $P=0.028$  and  $0.406$   $P=0.001$ , respectively), and a thinner PTT ( $0.772$ ,  $P<0.001$  and  $0.327$ ,  $P=0.001$ , respectively). As previously describe, the optic disc area was not correlated with LC location<sup>145</sup>.

The LC thickness and the LC position were also associated. The thinnest the LC, the deeper the anterior LC surface ( $0.496$ ,  $P<0.001$ ), probably because changes in LC position related to IOP are easier in thinner LC than in thicker ones.

We observed a negative correlation between axial length and LC thickness ( $-0.453$ ,  $P=0.001$ ). In addition, some authors have described a positive correlation between axial length and a more posterior LC location. The thinner LC in miopic eyes may promote a

greater LC displacement in these patients which may justified the increased risk of glaucoma observed in these patients.

*Correlation between ONH and LC morphology with age*

As previously described<sup>145,147,149,418,421,422</sup>, our study corroborates the more anterior LC surface position observed in older patients (0.267 P=0.041). The LC position has been described to be more anterior in older people than in younger patients with the same grade of damage<sup>149,421</sup>. The correlation between LC position and age increases with glaucoma severity<sup>149</sup>.

The extracellular matrix of the LC is mainly constituted of elastin, collagen and proteoglycans. Age-associated changes in extracellular matrix include the progressive increase in collagen and elastin proportion, the decrease in glucosaminglycans proportion, the progressive collagen cross-linking and the decrease in collagen type I/ collagen type III ratio<sup>426</sup>. These changes might support the biomechanical basis which may justified the stiffer and less elastic LC observed with age. Some authors have shown a positive correlation between LC thickness and age<sup>130,136</sup>. These findings have not been verify in our study, probably due to the elevated mean age of our patients (71.36 years). We showed a negative association between PTT and age (-0.317, P=0.014) demonstrating a decrease in the RNFL and in the supporting elements with age in glaucoma patients.

*Correlation between ONH and LC morphology with IOP*

A higher IOP has been previously associated with a greater optic disc cup size, a thinner PTT and a more posterior LC location<sup>146,429</sup>. Conversely, we have not demonstrated those association, probably due to the fact that the IOP analysed in our patients was not the basal IOP but it was controlled by medical and/or surgical treatment with a mean IOP within normal ranges ( $16.2 \pm 4.2$  mmHg). Jung et al<sup>145</sup> demonstrated that only basal IOP but not IOP under treatment was associated with LC position in a multivariate analysis.

*Correlation between ONH and LC characteristics with glaucoma damage*

The glaucomatous damage can be described by functional parameters measured by the visual field (MD and VFI) and by anatomical parameters including the RNFL and the GCIPL thickness. A good correlation have been showed between those tests in our study (MD-RNFL thickness: 0.848  $P < 0.001$ ; MD-GCIPL thickness: 0.724,  $P < 0.001$ ; RNFL thickness-GCIPL thickness: 0.737,  $P < 0.001$ ).

A more posterior LC position<sup>143,146,148</sup> and a thinner LC thickness<sup>126,127,130,131,133</sup>, have been associated with a more severe glaucoma damage. Park et al<sup>130</sup> described the diagnostic capability of the LC thickness as comparable to that of peripapillary RNFL thickness in patients with glaucoma. By contrast, our results do not verify those findings. Possible explanation to the lack of significant association in our study are the old age in our patients (71.36 years) and the moderate to severe glaucoma damage in most of our patients (MD: -11.1 db). Ren et al<sup>149</sup> described a negative correlation between LC position and MD in perimetry which was age-dependent. LC position increased with worse VF status in younger eyes but not in older ones. In addition, their findings suggest that this age-related difference increases with advancing disease severity. Park et al<sup>335</sup> also observed that posterior LC displacement occurs mostly in the preperimetric and mild-to-

moderate glaucoma stages. Furthermore, Lee<sup>418</sup> found a statistically significant breakpoint for LC position (489.7  $\mu\text{m}$ ), above which there was a significant association between LCD and the rate of RNFL thinning. In our study, mean LC position is under that breakpoint (442.8  $\mu\text{m}$ ) which may limit our results. Finally, the cross-sectional design of our study may also interfere with the results. Recent studies have demonstrated the temporal discrepancy between anatomical changes in glaucoma<sup>129,166</sup>. Changes in LC position and geometrical changes in LC pores are seemed to occur before RNFL damage is observed by OCT<sup>128</sup>.

Chung et al<sup>131</sup>, neither observe association between glaucoma progression and LC deepening in a 2 years follow-up study. By contrast, they described that patients with glaucoma progression presented a thinner LC and a thinner PTT. Our study also demonstrated significant association between cup depth and prelaminar tissue thickness with glaucoma severity showed by MD (0.371,  $P=0.004$  and  $-0.584$ ,  $P<0.001$ , respectively), RNFL thickness (0.394,  $P=0.003$  and  $-0.642$ ,  $P<0.001$ , respectively) and GCIPL thickness (0.522,  $P=0.018$  and  $-0.663$ ,  $P<0.001$ , respectively), demonstrating that not only the LC but also de cup depth and the PTT are important in assessing glaucoma progression.

#### *Correlation between corneal biomechanical properties and ONH and LC characteristics*

Some authors have suggested that thicker corneas with a greater corneal viscous damping may be related to smaller and more resistant optic discs<sup>38,462-465</sup>. Similar to Vu et al<sup>202</sup>, we have not observed significant association between CH and CRF and the ONH morphological characteristic in our cross-sectional study, although they have been observed in the longitudinal one as described below.

## B. Longitudinal study

### *Biomechanical corneal properties and IOP changes after surgery*

In our study, we observed a statistically significant decrease in mean IOPcc (27.9 %,  $P < 0.001$ ), IOPg (30.5%,  $P < 0.001$ ) and CRF (10.1%,  $P < 0.0001$ ). In contrast, we found a significantly CH increase (18.4%,  $P < 0.001$ ). Previous studies have described modifications in corneal biomechanical parameters after IOP reduction following surgical treatment<sup>251,270,290,291</sup>. The postoperative increased in CH has been widely demonstrated<sup>251,270,287,290-292</sup>. Not only changes in CH but also in CRF have been demonstrated after surgical IOP reduction. Pakravan et al<sup>251</sup>, found a significant increase in CRF three months after trabeculectomy, phacotrabeculectomy and Ahmed valve implantation. On the other hand, Iordanidou et al<sup>291</sup>, described a decrease in CRF one month after DS. Huang et al<sup>290</sup> also described increased in CH and decreased in CRF one week after trabeculectomy, but longer follow up data were not analyzed. In the current study, we found a significant CH increase and CRF decrease after IOP reduction in eyes underwent DS or phaco-DS. Our results about CRF agree with Iordanidou's study and contrast with results obtained by Pakravan. Several reasons could explain these differences. The weaker sutures used in DS to anchor the superficial scleral flap compared with tight sutures used in trabeculectomy may modify scleral biomechanics and reduce scleral rigidity being reflected in CRF reduction. Other potential factors that may lead to lower CRF after DS might be the trabeculum membrane window exposure and scleral lake formation. Another alternative explanation could be related to the pre-Descemet's layer (Dua's layer), recently described. Electron microscopy<sup>402</sup> has shown that the trabecular meshwork is a continuation of the Dua's layer. This new findings suggest that trabeculo-descemet membrane dissection in DS could involve this layer affecting corneal biomechanical properties. Further studies are required to know more details about this



new layer, as well as about its relationship with other ocular structures and its implication in corneal biomechanical properties.

In contrast to our results, a decrease in both, CH and CRF, in the early postoperative period after cataract surgery has been reported by several authors<sup>245-247,250,251</sup> probably due to corneal incision, corneal edema, microleakage or presence of ophthalmic viscosurgical device in the immediate postoperative period<sup>246</sup>. We did not find any significant differences between DS and phaco-DS 3 months after glaucoma surgery, suggesting that filtering surgery (IOP reduction) contributes to the corneal biomechanical changes to a greater extent than phacoemulsification incision. In addition, these corneal parameters have been demonstrated to recover to similar preoperative values by 1 week to 3 months after cataract surgery depending on the type of corneal incision<sup>245-247,250,251</sup>.

We described a significant association between IOP reduction and CH increased (0.824,  $P < 0.001$ ). In line with our findings there are several papers demonstrating an inverse relationship between CH and IOP changes<sup>251,287,292</sup>. We also demonstrated a positive correlation between IOP and CRF reduction after surgery. As suggested by Shimmyo<sup>372</sup>, at high IOP levels, corneal collagen fibers may be stretched to the mechanical extreme and may not yield further; thus, the difference of P1 and P2, which is CH, may become very low at a time that CRF may increase. Inversely, when IOP returns to lower range by surgical means, CH recovers back to higher rates and CRF increases. Ang et al<sup>264</sup> proposed that secondary material fatigue of collagen resulting from chronic exposure to high IOP stress may play a role in the corneal biomechanical alterations observed in glaucomatous patients. We also found a relationship between basal CH and CRF with the IOP reduction after surgery and support previous findings by Agarwald<sup>287</sup> and Hirneib<sup>292</sup>, who found that lower CH baseline and higher CRF baseline were significantly associated with greater IOP reduction. Similar results were found in our study using corneal

compensated intraocular pressure (IOP<sub>cc</sub>) instead of IOP-GAT suggesting a truly correlation between preoperative corneal properties and IOP changes. A cornea with lower CH and higher CRF may behave like a leather ball: a minimal increase in volume may cause an abrupt increase of pressure and backwards, after surgery, a small volume decrease causes an abrupt loss of pressure.

#### *ONH and LC changes after surgery*

Similar to previous studies<sup>151,158</sup>, we found a significant optic nerve cupping reversal after glaucoma surgery mainly due to prelaminar tissue thickening with limited variation in LC position. Different etiologies have been proposed to explain the prelaminar tissue thickening after IOP reduction including a shift of axonal fluid from the peripapillary RNFL downstream into the prelaminar neural tissues, a shift of fluid that had been pushed downstream through the lamina at higher IOP levels and subsequently redistributed posteriorly into the prelaminar axons at lower IOP and some increase in axoplasmic transport blockade within the lamina cribrosa by the relative constriction of the laminar pores after the taut lamina relaxes<sup>156</sup>.

The factors associated with ONH reversal in our study were the preoperative IOP and CRF, the IOP and CRF reduction and the CH increase, with IOP reduction being the main independent factor influencing changes in ONH after surgery:

$$\text{Changes in ONH cupping} = 6.41 + 3.96 \times \text{IOPg change. } (R^2=0.275, P<0.001).$$

CRF was the single largest preoperative factor influencing cupping reversal changes.

Contrary to others studies which have described the anteriorization of the LC after IOP reduction, we have not observed significant changes in LC position in our patients. Previous researches have demonstrated that the degree of ONH surface displacement is generally related to the degree or IOP changes, although the effects are variable and may

not be linear<sup>157,162,336,432,436,437</sup>. Our data of absolute (7.1mmHg) and relative per cent (30.5%) IOP reduction are lower than in other studies which have described greater LC displacement<sup>150,159,162,425,434</sup> ( absolute mean IOP reduction > 8mmHg and/or mean relative per cent IOP reduction > 40%) and similar to studies with lower changes in LC position<sup>158,160</sup>. The amount of IOP reduction may have been less than the amount needed to induce LC reversal in our patients. The surgical technique is another factor that might contribute to these results. In deep sclerectomy the IOP reduction is lower and it is obtained in a more controlled manner than when a trabeculectomy or a drainage device is implanted. The more gradual changes in IOP observed after deep sclerectomy may induce a milder displacement in LC. Not only the IOP reduction but also the preoperative IOP values have been associated with the LC displacement after surgery. The magnitude of reduction of LC depth have been demonstrated to be less pronounced in eyes with lower untreated IOP than in eyes with higher IOP<sup>162</sup>. This finding is mainly attributable to smaller IOP reduction in patients with lower IOP than in patients with higher IOP. Alternatively, one may argue that the LC of eyes with lower untreated IOP might be less displaced from baseline than eyes with higher untreated IOP. The time of evolution of ocular hypertension is also important because of the cumulative impact over the ocular structures.

However, the variable effects of IOP change on ONH structures described in experimental<sup>151,154,155,165,282,443</sup> and computer simulation studies<sup>444,445</sup> demonstrate that complex interactions between multiple variables are likely responsible for the observed results.

The older age in our patients also hinder the LC displacement. Our study corroborates that the anteriorization of the LC decrease with age (0.478, P=0.001). The greater anteriorization of the LC 3 months after surgery was observed in patients with the thinnest

LC and with the LC more posteriorly positioned. A proposed biomechanical paradigm suggests that the deformation of the LC depends not only on the IOP but also on the geometry and material properties (thickness, compliance, or rigidity) of the ONH and the peripapillary scleral tissue<sup>427</sup>. In addition to the changes in IOP, the anatomy and biomechanical properties of the load-bearing connective tissues in the peripapillary region may also affect ONH modifications in eyes with acute IOP changes. From a biomechanical point of view, it has been generally proposed that the optic nerve head, the optic nerve sclera canal and the peripapillary sclera may respond as a whole to a change in IOP. The deformation of the LC may have two components: a direct IOP-related effect on the anterior lamellar surface in a sagittal direction which cause a posterior displacement of the LC, and an indirect effect due to a pull by a scleral canal expansion in a coronary plane which cause an anterior displacement of the LC. For this reason, the decrease in IOP is not necessarily associated with an anterior displacement of the LC. The translamellar pressure gradient is another factor related to LC displacement<sup>436</sup>.

In the current study, mean preoperative AL was significantly correlated with the preoperative LC thickness (-0.459, P=0.012) in accordance with Jonas et al<sup>458</sup>. Furthermore, we found a positive correlation between AL and a larger anterior LC movement postoperatively (0.377, P=0.044), data not previously described.

*Correlation between corneal biomechanical properties and ONH and LC characteristics after surgery*

Downs et al<sup>394</sup> have demonstrated changes in viscoelastic properties of the peripapillary sclera in early glaucoma monkeys suggesting that the viscoelastic properties around the ONH change in eyes with chronic ocular hypertension. It has been postulated that elastic

properties of the cornea might reflect the elasticity of other ocular structures such as sclera and LC since the similarities of their extracellular matrix<sup>365</sup>.

Different authors have investigated a possible relationship between biomechanical corneal properties and ONH and LC properties. Thus, the CCT has been described to be inversely associated with the cup/disc ratio and with the cup area<sup>38,279,462,464,465</sup>. In addition, patients with a thinner cornea experienced greater IOP decreased and greater cupping reversal and LC changes than patients with thicker corneas<sup>281,336</sup>. We have also observed a significant association between CCT and LC, in such a way that the patients with thicker corneas experienced a higher LC thickening after surgery (0.301, P=0.047). CH has been negatively associated with cup area and cup/disc ratio and positively associated with rim area<sup>203,276,277,368</sup>. Khawaja et al<sup>277</sup> verified these association not only related to CH but also with CRF. Bochmann compared the CH values in POAG patients with and without acquired pit-like changes of the ONH demonstrating that CH in patients with acquired pit-like changes of the optic nerve head was significantly lower than in patients that did not have such structural changes of the optic disc<sup>271</sup>.

Moreover, some authors have investigated a possible relationship between biomechanical corneal properties and ONH behaviour after IOP changes. Wells et al<sup>282</sup> found that higher CH was associated with an increased deformation of the optic nerve surface measured by HRT II during transient elevations of IOP in glaucoma patients suggesting a process that may allow the eye to dissipate mechanical forces and better protect the retinal nerve fibers than an eye with lower corneal hysteresis<sup>468</sup>. In line with Wells, Fazio et al<sup>379</sup> have recently described that not only a higher CH but also a higher CCT and CRF are significantly correlated with greater LC displacement after acute increase in IOP. CH have been also associated with the anteriorization of the LC after medical IOP reduction<sup>419</sup>. Our study have been designed for the purpose of relating the biomechanical

corneal characteristic with the morphological changes of the ONH and the LC after surgical IOP reduction measured by EDI-OCT for the first time, which allows to described deeper structures of the ONH than others studies previously reported<sup>203,271,276,277,282,368</sup>. We have found that patients with greater basal CRF were significantly associated with greater cupping reversal (0.433, P=0.002) and prelaminar thickening (0.420, P=0.003) after surgical IOP reduction, suggesting that not only corneal viscosity (CH) but also corneal resistance properties (CRF) may reflect ONH properties and changes after IOP reduction. In fact, CRF was identified as the most influent preoperative variable in ONH changes in our study. A cornea with a higher preoperative CRF may reflect a greater resistance of the prelaminar tissue to chronic exposure to high IOP, allowing a greater decompression of the tissue after IOP reduction. In contrast, in patients with lower CRF the increase in IOP might produce a larger destruction in the supporting tissue with a negative impact in the cupping reversibility after IOP reduction. These findings agree with aging changes. CH and the CRF decreased with age<sup>197,273</sup>. Similarly, ONH and LC changes after IOP modifications are lower in older patients<sup>159,162</sup>. The greater cupping reversal and the larger prelaminar tissue thickening were associated with a higher increase in the CH (0.336, P=0.018 and 0.366, P=0.010, respectively) and a higher decrease in the CRF (0.402, P=0.004 y 0.308, P=0.03, respectively) after surgery, suggesting that the increase in the damping capability of the cornea and the decrease of the corneal resistance in the early postoperative time may contribute to a greater structural reversibility of the ONH.

Our results suggest that the association between the corneal biomechanical properties and the ONH morphological changes with the IOP variation is a reality. Nonetheless, further investigations are needed to confirm these findings and to clarify the exact information that the CH and the CRF may provide on the ONH behaviour related to IOP variations.

## STUDY LIMITATIONS

The present study was subject to some limitations.

In regard to the study with cross-sectional designed it should be taken into account that the data described indicate association between variables, but they cannot be extrapolated to determine causality.

Second, although the ORA device provides clinically useful information of the corneal biomechanical properties, it also presents some limitations. The corneal deformation is induce only in the corneal apex instead of on the whole corneal surface. In addition, the CH and the CRF are at present a manifestation of some aspect of the viscoelastic properties of the cornea, but their exactly implications remains unclear.

Third, more than 80% of our patients were treated with medical medication when the measurements where obtained, which may interfere in our results.

Forth, laminar structures were assessed on one vertical scan selected at the centre of the ONH, while the remaining peripheral scans were not evaluated, mainly because prelaminae tissue and LC were not clearly visible in the peripheral scans. Although information from periphery is not collected, we believe the selected scan is representative of the structural changes. Given the posteriorly bowed nature of the LC, the reversal of the LC may occur largely in the central region allowing us to observe the main changes that occur with IOP variations in a more evident way.

Fifth, contour delineation of the posterior surface of the LC is broadly less accurate than others structures. The intraclass correlation coefficient for measurement of the ONH excavation and location of the anterior and posterior surfaces of the LC were 0.998, 0.995, and 0.878, respectively. To improve the fiability and reproducibility of the measurements,

only high quality images were included and the posterior LC edge was determined not only considering the B-scan selected, but also examining the neighboring B-scans.

Sixth, even if pre- and postoperative scans were acquired at the same location using the ‘follow-up’ acquisition protocol, the reference line was set manually. However, we did not find a significant angle misalignment, most likely because the images were obtained using the “*eye-tracking*” technology.

Lastly, the sample size was limited. A larger sample would be desirable to strengthen the results of the study, but we believe that our data provides an initial approach to understanding the relationship between the corneal biomechanical properties and the morphological characteristics of the ONH. The lack of a control group avoid excluding the possibility of a temporal fluctuation of the ONH structures in glaucomatous patients without recent glaucoma surgery or IOP changes.

## CONCLUSIONS

- 1- A significant correlation has been observed between CH and CRF. Moreover, the CH and the CRF were related to the CCT and the IOP. Thicker corneas are associated with higher IOP values, with a greater corneal damping capability and with a bigger corneal resistance to deformation.
- 2- The concordance shown between GAT IOP and ORA-IOP is good, with a overestimation of 2mmHg in the IOPcc compared with IOP-GAT and IOPg.
- 3- A greater disc area is significantly associated with bigger cup volumen and higher cup/disc ratio.



- 4- The prelaminar tissue thickness is significantly associated with anatomic and functional parameters related to glaucomatous damage in patients with POAG. The greater the glaucomatous damage, the thinner the prelaminar tissue.
- 5- The thickness and the position of the LC are correlated, so the more posterior position of the LC, the thinner its configuration.
- 6- Age is associated with the position of the LC and with prelaminar tissue and LC thickness, in such a way that older patients present thicker and more anteriorly positioned LC and thinner prelaminar tissue than younger patients.
- 7- The axial length showed a significant correlation with the LC thickness. The longer the axial length, the thinner the LC.
- 8- The significant IOP reduction 3 months after DS surgery is associated with a significant reduction in CRF and a significant increase in CH, being both changes significantly correlated with the magnitude of the IOP reduction.
- 9- A significant ONH cupping reversal mainly due to a prelaminar tissue thickening was observed after surgery. Both parameters were significantly correlated with IOP reduction.
- 10- Both the ONH cupping reversal and the prelaminar tissue thickening were significantly related to CH increase and CRF decrease.
- 11- The main independent factor influencing changes in ONH after surgery was IOP reduction. The CRF was identified as the most influential preoperative variable in ONH changes.

- 12- The LC situated in a more posterior position and those with a thinner thickness experienced a greater postoperative anteriorization which justified that older patients (with thicker LC and situated in a more anterior position) experienced lower anterior displacements after surgery.
  
- 13- A significative correlation was shown between axial length and LC displacement, so the longer the AL, the greater the anterior LC displacement.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. 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. *Progress in retinal and eye research* 2005;24:39-73.
2. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2002;120:714-720.
3. Quigley HA, Friedenwald JS. Glaucoma: macrocosm to microcosm the Friedenwald lecture. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005.
4. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of ophthalmology* 2002;120:1268-1279.
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British journal of ophthalmology* 2006;90:262-267.
6. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology* 2015:bjophthalmol-2015-307223.
7. Friedman D. Prevalence of Open-Angle Glaucoma Among Adults in the United States. *Archives of Ophthalmology* 2011;129:1224-1224.
8. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, et al. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:4254-4261.
9. Friedman DS, Jampel HD, Munoz B, et al. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Archives of ophthalmology* 2006;124:1625-1630.

10. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma: the Baltimore Eye Survey. *Jama* 1991;266:369-374.
11. Antón A, Andrada MT, Mujica V, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *Journal of glaucoma* 2004;13:371-376.
12. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994;101:1851-1855.
13. Leske MC, Connell A, Schachat AP, et al. The Barbados Eye Study: prevalence of open angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 1994;112:821-829.
14. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1819-1826.
15. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004;111:1439-1448.
16. Cudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2010;117:1705-1712.
17. Jiang X, Varma R, Wu S, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119:2245-2253.
18. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, et al. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology* 2007;114:1810-1815.

19. Díaz AV, Fernández-Baca VG, Lozano LV, et al. [Nomogram for ocular hypertension progression risk based on the ocular hypertension treatment study]. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2005;80:151-154.
20. Tuulonen A, Airaksinen PJ, Erola E, et al. The Finnish evidence-based guideline for open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2003;81:3-18.
21. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-1972.
22. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th Edition.
23. Shen SY, Wong TY, Foster PJ, et al. The prevalence and types of glaucoma in Malay people: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3846-3851.
24. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, et al. The normal human optic nerve: axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 1989;96:1325-1328.
25. Varma R, Wang D, Wu C, et al. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2012;154:315-325. e311.
26. Khan AO. Genetics of primary glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2011;22:347-355.
27. Gemenetzi M, Yang Y, Lotery A. Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment. *Eye* 2012;26:355-369.
28. Sakurada Y, Mabuchi F. Advances in glaucoma genetics. *Progress in brain research* 2015;220:107-126.



29. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma: population-based familial aggregation study. *Archives of ophthalmology* 1998;116:1640-1645.
30. Shin DH, Becker B, Kolker AE. Family history in primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 1977;95:598-600.
31. Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Experimental eye research* 2009;88:837-844.
32. Xu L, Wang Y, Wang S, et al. High myopia and glaucoma susceptibility: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:216-220.
33. Perera SA, Wong TY, Tay W-T, et al. Refractive error, axial dimensions, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Archives of ophthalmology* 2010;128:900-905.
34. Detry-Morel M. [Is myopia a risk factor for glaucoma?]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2011;34:392-395.
35. Group EGPS. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:454-459.
36. Group EGPS. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:3-9.
37. De Moraes CGV, Juthani VJ, Liebmann JM, et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2011;129:562-568.
38. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Archives of ophthalmology* 2004;122:17-21.

39. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *American journal of ophthalmology* 2003;136:805-813.
40. Group OHTS, Group EGPS. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology* 2007;114:10-19. e12.
41. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2013;155:843-851. e841.
42. Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, et al. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Archives of ophthalmology* 2007;125:805-812.
43. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
44. Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Survey of ophthalmology* 2006;51:179-212.
45. Belzunce A, Casellas M. Factores de riesgo vascular en el glaucoma primario de ángulo abierto Vascular risk factors in primary open angle glaucoma. *An Sist Sanit Navar* 2004;27:335-344.
46. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *British journal of ophthalmology* 1998;82:862-870.
47. Mitchell P, Smith W, Chey T, et al. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:712-718.

48. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996;103:1271-1275.
49. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, et al. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995;102:48-53.
50. Ellis JD, Evans JM, Ruta DA, et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? *British journal of ophthalmology* 2000;84:1218-1224.
51. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh J, et al. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Investigative ophthalmology & visual science* 1992;33:2012-2018.
52. Agarwal HC, Gulati V, Sihota R. The normal optic nerve head on Heidelberg Retina Tomograph II. *Indian journal of ophthalmology* 2003;51:25.
53. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Survey of ophthalmology* 1999;43:293-320.
54. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error—related differences in the normal optic disc. *Archives of ophthalmology* 1994;112:1068-1076.
55. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, et al. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Archives of ophthalmology* 1990;108:51-57.
56. Quigley HA, Coleman AL, Dorman-Pease ME. Larger optic nerve heads have more nerve fibers in normal monkey eyes. *Archives of ophthalmology* 1991;109:1441-1443.
57. Digre KB, Corbett JJ. *Practical viewing of the optic disc*: Butterworth-Heinemann, 2003.

58. Budde WM, Jonas JB, Martus P, et al. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. *Journal of glaucoma* 2000;9:357-362.
59. Shaarawy TM. *GLAUCOMA. MEDICAL DIAGNOSIS & THERAPY*: Elsevier, 2009.
60. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Archives of ophthalmology* 1987;105:1683-1685.
61. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, et al. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.
62. TRIVIÑO A, RAMÍREZ JM, SALAZAR JJ, et al. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision research* 1996;36:2015-2028.
63. Triviño A, Ramírez JM, Salazar JJ, et al. Astroglial architecture of the human optic nerve: functional role of astrocytes. *Understanding Glial Cells*: Springer, 1998;63-77.
64. Elkington A, Inman C, Steart P, et al. The structure of the lamina cribrosa of the human eye: an immunocytochemical and electron microscopical study. *Eye* 1990;4:42-57.
65. Anderson D. Fine structure and function of ocular tissues. The optic nerve. *International ophthalmology clinics* 1972;13:229-242.
66. Quigley H. Gap junctions between optic nerve head astrocytes. *Investigative ophthalmology & visual science* 1977;16:582-585.
67. Ramírez J, Triviño A, Salazar J, et al. *Organización microscópica de la cabeza del nervio óptico*. En: *Honrubia FM, García-Sánchez J, Pastro JC, eds.*, 1997.
68. Ramírez A, Salazar J, Triviño A, et al. Las células astrogiales como constituyentes de las barreras limitantes de la cabeza del nervio óptico humano. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 1998;73:11-16.

69. Fujita Y, Imagawa T, Uehara M. Comparative study of the lamina cribrosa and the pial septa in the vertebrate optic nerve and their relationship to the myelinated axons. *Tissue and Cell* 2000;32:293-301.
70. Hayreh S. Structure and blood supply of the optic nerve. *Glaucoma: conceptions of a disease* 1978:78-96.
71. Clark A, Browder S, Steely H, et al. Cell biology of the human lamina cribrosa. *Optic nerve in glaucoma Amsterdam: Kugler Publications* 1995:79-105.
72. Sawaguchi S, Yue B, Fukuchi T, et al. Sulfated proteoglycans in the human lamina cribrosa. *Investigative ophthalmology & visual science* 1992;33:2388-2398.
73. Morgan WH, Yu D-Y, Cooper RL, et al. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1995;36:1163-1172.
74. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Progress in retinal and eye research* 2000;19:297-321.
75. García Sánchez J HLF, García Feijóo J, Jilvez LP. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto: Sociedad Española de Oftalmología* 2013.
76. Ogden TE, Duggan J, Danley K, et al. Morphometry of nerve fiber bundle pores in the optic nerve head of the human. *Experimental eye research* 1988;46:559-568.
77. Maeda H, Nakamura M, Yamamoto M. Morphometric features of laminar pores in lamina cribrosa observed by scanning laser ophthalmoscopy. *Japanese journal of ophthalmology* 1999;43:415-421.
78. Nadler Z, Wang B, Schuman JS, et al. In vivo three-dimensional characterization of the healthy human lamina cribrosa with adaptive optics spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:6459.

- 
79. Dandona L, Quigley HA, Brown AE, et al. Quantitative regional structure of the normal human lamina cribrosa: a racial comparison. *Archives of ophthalmology* 1990;108:393-398.
80. Radius RL. Regional specificity in anatomy at the lamina cribrosa. *Archives of ophthalmology* 1981;99:478-480.
81. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, et al. Optic nerve damage in human glaucoma: II. The site of injury and susceptibility to damage. *Archives of Ophthalmology* 1981;99:635-649.
82. Jonas J, Mardin CY, Schlotzer-Schrehardt U, et al. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:401-405.
83. Morgan JE, Jeffery G, Foss AJ. Axon deviation in the human lamina cribrosa. *British journal of ophthalmology* 1998;82:680-683.
84. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, et al. Three-dimensional evaluation of the lamina cribrosa using spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:198-204.
85. Investigators A. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *American journal of ophthalmology* 2000;130:429-440.
86. JOHNSON EC, MORRISON JC, FARRELL S, et al. The effect of chronically elevated intraocular pressure on the rat optic nerve head extracellular matrix. *Experimental eye research* 1996;62:663-674.
87. Pena JD, Taylor AW, Ricard CS, et al. Transforming growth factor  $\beta$  isoforms in human optic nerve heads. *British journal of ophthalmology* 1999;83:209-218.
88. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, et al. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian journal of ophthalmology* 2009;57:257.

89. BIEN A, SEIDENBECHER CI, BÖCKERS TM, et al. Apoptotic versus necrotic characteristics of retinal ganglion cell death after partial optic nerve injury. *Journal of neurotrauma* 1999;16:153-163.
90. Carter CJ, Brooks DE, Doyle DL, et al. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1990;97:49-55.
91. Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, et al. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Archives of ophthalmology* 1995;113:168-172.
92. Vorwerk CK, Gorla MS, Dreyer EB. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. *Survey of ophthalmology* 1999;43:S142-S150.
93. Nickells RW. From ocular hypertension to ganglion cell death: a theoretical sequence of events leading to glaucoma. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophtalmologie* 2007;42:278-287.
94. Dkhissi O, Chanut E, Wasowicz M, et al. Retinal TUNEL-positive cells and high glutamate levels in vitreous humor of mutant quail with a glaucoma-like disorder. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1999;40:990-994.
95. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Archives of ophthalmology* 1996;114:299-305.
96. Carter-Dawson L, Crawford ML, Harwerth RS, et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:2633-2637.
97. Hare WA, WoldeMussie E, Lai RK, et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I:

- Functional measures. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:2625-2639.
98. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Archives of ophthalmology* 1997;115:497-503.
99. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Survey of ophthalmology* 2007;52:S162-S173.
100. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, et al. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *American journal of ophthalmology* 2004;137:62-69.
101. Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, et al. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:877-883.
102. Yang J, Tezel Gln, Patil RV, et al. Serum autoantibody against glutathione S-transferase in patients with glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001;42:1273-1276.
103. Wax MB, Barrett DA, Pestronk A. Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1994;117:561-568.
104. Grus FH, Joachim SC, Hoffmann EM, et al. Complex autoantibody repertoires in patients with glaucoma. *Mol Vis* 2004;10:13-17.
105. Joachim SC, Bruns K, Lackner KJ, et al. Antibodies to  $\alpha$  B-crystallin, vimentin, and heat shock protein 70 in aqueous humor of patients with normal tension glaucoma and IgG antibody patterns against retinal antigen in aqueous humor. *Current eye research* 2007;32:501-509.



106. Tezel G, Hernandez MR, Wax MB. Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes. *Archives of ophthalmology* 2000;118:511-518.
107. Joachim SC, Reichelt J, Berneiser S, et al. Sera of glaucoma patients show autoantibodies against myelin basic protein and complex autoantibody profiles against human optic nerve antigens. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008;246:573-580.
108. Boehm N, Wolters D, Thiel U, et al. New insights into autoantibody profiles from immune privileged sites in the eye: a glaucoma study. *Brain, behavior, and immunity* 2012;26:96-102.
109. Bell K, Gramlich OW, Hohenstein-Blaul NVTU, et al. Does autoimmunity play a part in the pathogenesis of glaucoma? *Progress in retinal and eye research* 2013;36:199-216.
110. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, et al. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:623-637.
111. Roberts MD, Grau V, Grimm J, et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:681-690.
112. Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, et al. Axons of retinal ganglion cells are insulated in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *The Journal of cell biology* 2007;179:1523-1537.
113. Nickells RW, Howell GR, Soto I, et al. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Annual review of neuroscience* 2012;35:153-179.

114. Roberts MD, Grau V, Grimm J, et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:681.
115. Yang H, Williams G, Downs JC, et al. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:7109.
116. Roberts MD, Sigal IA, Liang Y, et al. Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:5675.
117. Downs JC, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Experimental eye research* 2011;93:133-140.
118. Berdahl JP, Allingham RR. Intracranial pressure and glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2010;21:106-111.
119. Jonas JB, Wang N. Cerebrospinal fluid pressure and glaucoma. *Journal of ophthalmic & vision research* 2013;8:257.
120. Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc. *Journal of glaucoma* 2008;17:408-413.
121. Siaudvytyte L, Januleviciene I, Daveckaite A, et al. Literature review and meta-analysis of translaminal pressure difference in open-angle glaucoma. *Eye* 2015;29:1242–1250.
122. Ren R, Wang N, Zhang X, et al. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011;249:1057-1063.

- 
123. Berdahl JP, Allingham RR. Cerebrospinal fluid pressure may play a role in reversal of cupping after glaucoma surgery. *American journal of ophthalmology* 2009;148:623-624.
124. Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Investigative ophthalmology & visual science* 1974;13:771-783.
125. Quigley H, Anderson D. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Investigative ophthalmology* 1976;15:606-616.
126. Park HY JS, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:10–20.
127. Inoue R, Hangai M, Kotera Y, et al. Three-dimensional high-speed optical coherence tomography imaging of lamina cribrosa in glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:214-222.
128. Ivers KM, Sredar N, Patel NB, et al. In Vivo Changes in Lamina Cribrosa Microarchitecture and Optic Nerve Head Structure in Early Experimental Glaucoma. *PloS one* 2015;10:e0134223.
129. He L, Yang H, Gardiner SK, et al. Longitudinal Detection of Optic Nerve Head Changes by Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Early Experimental Glaucoma. *Detection of ONH Changes by SDOCT in Glaucoma. Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:574-586.
130. Park H-YL, Park CK. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:745-752.

131. Chung HS, Sung KR, Lee JY, et al. Lamina Cribrosa-Related Parameters Assessed by Optical Coherence Tomography for Prediction of Future Glaucoma Progression. *Current eye research* 2015:1-8.
132. Chung HS, Sung KR, Lee KS, et al. Relationship between the lamina cribrosa, outer retina, and choroidal thickness as assessed using spectral domain optical coherence tomography. *Korean Journal of Ophthalmology* 2014;28:234-240.
133. Lee EJ, Kim T-W, Kim M, et al. Influence of Lamina Cribrosa Thickness and Depth on the Rate of Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. *Ophthalmology* 2014.
134. Yun S-C, Hahn IK, Sung KR, et al. Lamina cribrosa depth according to the level of axial length in normal and glaucomatous eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015:1-7.
135. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, et al. Lamina cribrosa thickness is not correlated with central corneal thickness or axial length in healthy eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013;251:847-854.
136. Kotecha A, Izadi S, Jeffery G. Age-related changes in the thickness of the human lamina cribrosa. *British journal of ophthalmology* 2006;90:1531-1534.
137. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:5189-5195.
138. Wu Z, Xu G, Weinreb RN, et al. Optic Nerve Head Deformation in Glaucoma: A Prospective Analysis of Optic Nerve Head Surface and Lamina Cribrosa Surface Displacement. *Ophthalmology* 2015.
139. Park SC, Hsu AT, Su D, et al. Factors associated with focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:8401-8407.

- 
140. Kim S, Sung KR, Lee JR, et al. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging. *Ophthalmology* 2013;120:1798-1803.
141. Kwun Y, Han JC, Kee C. Comparison of lamina cribrosa thickness in normal tension glaucoma patients with unilateral visual field defect. *American journal of ophthalmology* 2015;159:512-518. e511.
142. Moghimi S, Mazloumi M, Johari M, et al. Evaluation of Lamina Cribrosa and Choroid in Nonglaucomatous Patients With Pseudoexfoliation Syndrome Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Lamina Cribrosa and Choroid in Pseudoexfoliation Syndrome. Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:1293-1300.
143. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1983;95:673-691.
144. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4836-4842.
145. Jung KI, Jung Y, Park KT, et al. Factors affecting plastic lamina cribrosa displacement in glaucoma patients. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:7709-7715.
146. Kim Y, Kim D, Jeoung J, et al. Peripheral lamina cribrosa depth in primary open-angle glaucoma: a swept-source optical coherence tomography study of lamina cribrosa. *Eye* 2015;29:1368-1374.
147. Sawada Y, Hangai M, Murata K, et al. Lamina Cribrosa Depth Variation Measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Within and Between Four

- Glaucomatous Optic Disc Phenotypes Lamina Cribrosa Depth in Glaucomatous Phenotypes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:5777-5784.
148. Park SC, Kiumehr S, Dorairaj S, et al. In-vivo, 3-dimensional imaging of the lamina cribrosa horizontal central ridge in normals and lamina cribrosa deformation in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52:3063-3063.
149. Ren R, Yang H, Gardiner SK, et al. Anterior Lamina Cribrosa Surface Depth, Age, and Visual Field Sensitivity in the Portland Progression Project Lamina Depth and Age in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:1531-1539.
150. Lee EJ, Kim T-W. Lamina Cribrosa Reversal after Trabeculectomy and the Rate of Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. *Ophthalmology* 2015;122:2234-2242.
151. Agoumi Y, Sharpe GP, Hutchison DM, et al. Lamina and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology* 2011;118:52-59.
152. Strouthidis NG, Grimm J, Williams GA, et al. A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:1464.
153. Burgoyne CF, Quigley HA, Thompson HW, et al. Early changes in optic disc compliance and surface position in experimental glaucoma. *Ophthalmology* 1995;102:1800-1809.
154. Yan D, Coloma F, Metheetrairut A, et al. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *British journal of ophthalmology* 1994;78:643-648.
155. Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, et al. Effect of acute intraocular pressure elevation on the monkey optic nerve head as detected by spectral domain optical

- coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:9431-9437.
156. Parrish RK, Feuer WJ, Schiffman JC, et al. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *American journal of ophthalmology* 2009;147:717-724. e711.
157. Lesk MR1 SG, Azuara-Blanco A, Araujo SV, Katz LJ, Terebuh AK, Wilson RP, Moster MR, Schmidt CM. Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analyzed with a scanning laser tomograph. *Ophthalmology* 1999;106:1013-1018.
158. Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, et al. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. *Eye* 2014;28:58-65.
159. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:1359-1366.
160. Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, et al. Lamina displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:5819-5826.
161. Yoshikawa M, Akagi T, Hangai M, et al. Alterations in the Neural and Connective Tissue Components of Glaucomatous Cupping After Glaucoma Surgery Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Optic Disc Cupping After Glaucoma Surgery. Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:477-484.
162. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, et al. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:553-559.
163. Prata T, Lima V, de Moraes CV, et al. Factors associated with topographic changes of the optic nerve head induced by acute intraocular pressure reduction in glaucoma patients. *Eye* 2011;25:201-207.

164. Yang H, Williams G, Downs JC, et al. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:7109-7121.
165. Yang H, Ren R, Lockwood H, et al. The Connective Tissue Components of Optic Nerve Head Cupping in Monkey Experimental Glaucoma Part 1: Global ChangeConnective Tissue Components of Cupping: Part 1. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:7661-7678.
166. Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, et al. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:1206-1219.
167. Tatham AJ, Miki A, Weinreb RN, et al. Defects of the lamina cribrosa in eyes with localized retinal nerve fiber layer loss. *Ophthalmology* 2014;121:110-118.
168. Lee SH, Lee EJ, Kim T-W. Structural Characteristics of the Acquired Optic Disc Pit and the Rate of Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Primary Open-Angle Glaucoma. *JAMA ophthalmology* 2015.
169. You JY, Park SC, Su D, et al. Focal lamina cribrosa defects associated with glaucomatous rim thinning and acquired pits. *JAMA ophthalmology* 2013;131:314-320.
170. Choi YJ, Lee EJ, Kim BH, et al. Microstructure of the optic disc pit in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121:2098-2106. e2092.
171. Kiumehr S, Park SC, Dorairaj S, et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2012;130:552-559.
172. Faridi OS, Park SC, Kabadi R, et al. Effect of Focal Lamina Cribrosa Defect on Glaucomatous Visual Field Progression. *Ophthalmology* 2014;121:1524-1530.



- 
173. Takayama K, Hangai M, Kimura Y, et al. Three-dimensional imaging of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4798-4807.
174. Miki A, Ikuno Y, Asai T, et al. Defects of the Lamina Cribrosa in High Myopia and Glaucoma. *PloS one* 2015;10:e0137909.
175. Kim YK, Park KH. Lamina cribrosa defects in eyes with glaucomatous disc haemorrhage. *Acta Ophthalmologica* 2015.
176. Qayum S, Sullivan T, Park SC, et al. Structure and clinical significance of central optic disc pits. *Ophthalmology* 2013;120:1415-1422.
177. Rebolleda G, Negrete FM. Enhanced Depth Imaging-optical coherence tomography technique and the lamina cribrosa in glaucoma. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia (English Ed)* 2014;4:133-135.
178. Lee EJ, Kim T-W, Kim M, et al. Recent Structural Alteration of the Peripheral Lamina Cribrosa Near the Location of Disc Hemorrhage in GlaucomaRecent Alteration of LC and Disc Hemorrhage. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:2805-2815.
179. Yagci R, Eksioğlu U, Midillioglu I, et al. Central corneal thickness in primary open angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, ocular hypertension, and normal population. *European journal of ophthalmology* 2005;15:324-328.
180. Foster CS A, Dohlman CH, editors. *Smolin and Thoft's The Cornea*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
181. Hollingsworth J, Perez-Gomez I, Mutalib H, et al. A population study of the normal cornea using an in vivo, slit-scanning confocal microscope. *Optometry & Vision Science* 2001;78:706-711.

182. Jester JV, Moller-Pedersen T, Huang J, et al. The cellular basis of corneal transparency: evidence for 'corneal crystallins'. *Journal of Cell Science* 1999;112:613-622.
183. 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.
184. Winkler M, Shoa G, Xie Y, et al. Three-dimensional distribution of transverse collagen fibers in the anterior human corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7293-7301.
185. Dawson DG, Grossniklaus HE. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *Journal of refractive surgery* 2008;24:S85.
186. Smolek MK. Interlamellar cohesive strength in the vertical meridian of human eye bank corneas. *Investigative ophthalmology & visual science* 1993;34:2962-2969.
187. Roberts CJ. Importance of accurately assessing biomechanics of the cornea. *Current opinion in ophthalmology* 2016;27:285-291.
188. Jaycock PD, Lobo L, Ibrahim J, et al. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2005;31:175-184.
189. Dupps Jr WJ, Netto MV, Herekar S, et al. Surface wave elastometry of the cornea in porcine and human donor eyes. *Journal of refractive surgery (Thorofare, NJ: 1995)* 2007;23:66.
190. Hollman KW, Emelianov SY, Neiss JH, et al. Strain imaging of corneal tissue with an ultrasound elasticity microscope. *Cornea* 2002;21:68-73.
191. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2005;31:156-162.

192. Luce D. Methodology for cornea compensated IOP and corneal resistance factor for the Reichert Ocular Response Analyzer. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006;47:2266-2266.
193. Nishimura M, Yan W, Mukudai Y, et al. Role of chondroitin sulfate–hyaluronan interactions in the viscoelastic properties of extracellular matrices and fluids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 1998;1380:1-9.
194. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2007;33:1371-1375.
195. Chen MC, Lee N, Bourla N, et al. Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2008;34:1886-1891.
196. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ. Ocular biomechanics: measurement parameters and terminology. *J Refract Surg* 2011;27:396-397.
197. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *Journal of refractive surgery (Thorofare, NJ: 1995)* 2009;25:888-893.
198. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, et al. Corneal thickness-and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2006;47:5337.
199. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, et al. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *American journal of ophthalmology* 2012;153:419-427. e411.

200. Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. *American journal of ophthalmology* 2008;146:567-572. e561.
201. ŞEN E, Elgin KU, YÜKSEKKAYA P, et al. Age-related changes in biomechanical parameters of the cornea and intraocular pressure in a healthy Turkish population. *Turkish journal of medical sciences* 2014;44.
202. Vu DM, Silva FQ, Haseltine SJ, et al. Relationship between corneal hysteresis and optic nerve parameters measured with spectral domain optical coherence tomography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013;251:1777-1783.
203. Sullivan-Mee M, Katiyar S, Pensyl D, et al. Relative importance of factors affecting corneal hysteresis measurement. *Optometry & Vision Science* 2012;89:E803-E811.
204. Elsheikh A, Wang D, Brown M, et al. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Current eye research* 2007;32:11-19.
205. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, et al. Ocular rigidity in living human eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:409-414.
206. Cartwright NEK, Tyrer JR, Marshall J. Age-related differences in the elasticity of the human cornea. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:4324-4329.
207. Mohammadpour M, Etesami I, Yavari Z, et al. Ocular response analyzer parameters in healthy, keratoconus suspect and manifest keratoconus eyes. *Oman journal of ophthalmology* 2015;8:102.
208. Lim L, Gazzard G, Chan Y-H, et al. Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:3852-3857.

- 
209. Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, et al. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008;246:1491-1494.
210. David VP, Stead RE, Vernon SA. Repeatability of ocular response analyzer metrics: a gender-based study. *Optometry & Vision Science* 2013;90:691-699.
211. Nongpiur ME, Png O, Chiew JW, et al. Lack of Association Between Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor With Glaucoma Severity in Primary Angle Closure Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:6879-6885.
212. Hussnain SA, Alsberge JB, Ehrlich JR, et al. Change in corneal hysteresis over time in normal, glaucomatous and diabetic eyes. *Acta ophthalmologica* 2015.
213. Leite MT, Alencar LM, Gore C, et al. Comparison of corneal biomechanical properties between healthy blacks and whites using the Ocular Response Analyzer. *American journal of ophthalmology* 2010;150:163-168. e161.
214. Haseltine SJ, Pae J, Ehrlich JR, et al. Variation in corneal hysteresis and central corneal thickness among black, hispanic and white subjects. *Acta ophthalmologica* 2012;90:e626-e631.
215. Detry-Morel M, Jamart J, Hautenauven F, et al. Comparison of the corneal biomechanical properties with the Ocular Response Analyzer®(ORA) in African and Caucasian normal subjects and patients with glaucoma. *Acta ophthalmologica* 2012;90:e118-e124.
216. Kotecha A, Crabb DP, Spratt A, et al. The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis. *measurement* 2009;16:17.

217. Shen M, Wang J, Qu J, et al. Diurnal variation of ocular hysteresis, corneal thickness, and intraocular pressure. *Optometry & Vision Science* 2008;85:1185-1192.
218. Galletti JG, Pfoertner T, Bonthoux FF. Improved keratoconus detection by ocular response analyzer testing after consideration of corneal thickness as a confounding factor. *J Refract Surg* 2012;28:202-208.
219. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, et al. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:3026-3031.
220. Touboul D, Bénard A, Mahmoud AM, et al. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011;37:2144-2150.
221. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011;37:552-568.
222. Piñero DP, Alió JL, Barraquer RI, et al. Clinical characterization of corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis based on anterior corneal aberrations and internal astigmatism. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011;37:1291-1299.
223. Ambrósio Jr R, Dawson DG, Salomão M, et al. Corneal ectasia after LASIK despite low preoperative risk: tomographic and biomechanical findings in the unoperated, stable, fellow eye. *Journal of refractive surgery* 2010;26:906.
224. Terai N, Raiskup F, Haustein M, et al. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Current eye research* 2012;37:553-562.
225. Kirwan C, O'Keefe M. Corneal hysteresis using the Reichert ocular response analyser: findings pre-and post-LASIK and LASEK. *Acta ophthalmologica* 2008;86:215-218.

226. Uzbek AK, Kamburoglu G, Mahmoud AM, et al. Change in biomechanical parameters after flap creation using the Intralase femtosecond laser and subsequent excimer laser ablation. *Current eye research* 2011;36:614-619.
227. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, et al. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *American journal of ophthalmology* 2007;143:39-47. e31.
228. Medeiros FW, Sinha-Roy A, Alves MR, et al. Biomechanical corneal changes induced by different flap thickness created by femtosecond laser. *Clinics* 2011;66:1067-1071.
229. Labate C, De Santo MP, Lombardo G, et al. Understanding of the Viscoelastic Response of the Human Corneal Stroma Induced by Riboflavin/UV-A Cross-Linking at the Nano Level. *PloS one* 2015;10.
230. Mikielwicz M, Kotliar K, Barraquer RI, et al. Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for the characterisation of keratoconus. *British Journal of Ophthalmology* 2011;bjo. 2010.188300.
231. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea* 2012;31:21-25.
232. Vellara HR, Patel DV. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review. *Clinical and Experimental Optometry* 2015;98:31-38.
233. del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, et al. Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3199-3202.
234. Emre S, Başer E, Öztürk B, et al. Corneal biochemical features of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013;251:555-558.

235. Yazici A, Kara N, Yüksel K, et al. The biomechanical properties of the cornea in patients with systemic lupus erythematosus. *Eye* 2011;25:1005-1009.
236. Turan-Vural E TAB, Sevim MS, Buttanri IB, Acar S. Corneal biomechanical properties in patients with recurrent anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20:349-353
237. Sen E, Ozdal P, Balikoglu-Yilmaz M, et al. Are There Any Changes in Corneal Biomechanics and Central Corneal Thickness in Fuchs' Uveitis? *Ocular Immunology and Inflammation* 2015:1-7.
238. ELGİN U, ŞEN E, ÖZDAL P, et al. The Comparison of Corneal Biomechanical Parameters of Cases with Behçet's Disease and Normal Subjects. *Glokom-Katarakt* 2012;7:189-193.
239. Castro DPE, Prata TS, Lima VnC, et al. Corneal viscoelasticity differences between diabetic and nondiabetic glaucomatous patients. *Journal of glaucoma* 2010;19:341-343.
240. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2009;35:715-719.
241. Moghimi S, Safizadeh M, Mazloumi M, et al. Evaluation of Corneal Biomechanical Properties in Patients With Thyroid Eye Disease Using Ocular Response Analyzer. *Journal of Glaucoma* 2015.
242. Karabulut GO, Kaynak P, Altan C, et al. Corneal biomechanical properties in thyroid eye disease. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2014;30:299-304.
243. Royo MM, de Ribot AM, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Corneal biomechanical properties in floppy eyelid syndrome. *Cornea* 2015;34:521-524.



- 
244. Hager A, Loge K, Füllhas M-O, et al. Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery. *American journal of ophthalmology* 2007;144:341-346.
245. Kucumen RB, Yenerel NM, Gorgun E, et al. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2008;34:2096-2098.
246. Alió JL, Agdeppa MCC, Rodríguez-Prats JL, et al. Factors influencing corneal biomechanical changes after microincision cataract surgery and standard coaxial phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2010;36:890-897.
247. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F, et al. Time course of corneal biomechanical parameters after phacoemulsification with intraocular lens implantation. *Cornea* 2010;29:1256-1260.
248. de Freitas VB, Ventura MP, da Silva RS, et al. Central corneal thickness and biomechanical changes after clear corneal phacoemulsification. *Journal of refractive surgery (Thorofare, NJ: 1995)* 2012;28:215-219.
249. Kandarakis A, Soumplis V, Karampelas M, et al. Response of corneal hysteresis and central corneal thickness following clear corneal cataract surgery. *Acta ophthalmologica* 2012;90:526-529.
250. Denoyer A, Ricaud X, Van Went C, et al. Influence of corneal biomechanical properties on surgically induced astigmatism in cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2013;39:1204-1210.
251. Pakravan M, Afroozifar M, Yazdani S. Corneal Biomechanical Changes Following Trabeculectomy, Phaco-trabeculectomy, Ahmed Glaucoma Valve Implantation and Phacoemulsification. *Journal of ophthalmic & vision research* 2014;9:7.

- 
252. Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, et al. Repeatability, reproducibility, and age dependency of dynamic Scheimpflug-based pneumotonometer and its correlation with a dynamic bidirectional pneumotometry device. *Cornea* 2015;34:71-77.
253. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, et al. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3919-3926.
254. Hong J, Xu J, Wei A, et al. A New Tonometer—The Corvis ST Tonometer: Clinical Comparison with Noncontact and Goldmann Applanation Tonometers IOP Measurement with Corvis ST, NCT, and GAT. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:659-665.
255. Lanza M, Iaccarino S, Cennamo M, et al. Comparison between Corvis and other tonometers in healthy eyes. *Contact Lens and Anterior Eye* 2015;38:94-98.
256. Lanza M, Iaccarino S, Mele L, et al. Intraocular pressure evaluation in healthy eyes and diseased ones using contact and non contact devices. *Contact Lens and Anterior Eye* 2015.
257. Mikelberg FS. Central corneal thickness measurement in glaucoma: why should we care? *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophthalmologie* 2007;42:12-13.
258. Ehlers N. On corneal thickness and intraocular pressure. II. *Acta ophthalmologica* 1970;48:1107-1112.
259. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2005;31:146-155.

- 
260. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bulletin of mathematical biology* 1999;61:551-572.
261. Sullivan-Mee M, Billingsley SC, Patel AD, et al. Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma. *Optometry & Vision Science* 2008;85:463-470.
262. Touboul D, Roberts C, Kérautret J, et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2008;34:616-622.
263. Narayanaswamy A, Chung RS, Wu R-Y, et al. Determinants of corneal biomechanical properties in an adult Chinese population. *Ophthalmology* 2011;118:1253-1259.
264. Ang GS, Bochmann F, Townend J, et al. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Journal of glaucoma* 2008;17:259-262.
265. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, et al. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta ophthalmologica* 2009;87:901-905.
266. Yülek F, Gerçeker S, Akçay E, et al. Corneal biomechanics in steroid induced ocular hypertension. *Contact Lens and Anterior Eye* 2015;38:181-184.
267. Abitbol O, Bouden J, Doan S, et al. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer® in normal and glaucomatous eyes. *Acta ophthalmologica* 2010;88:116-119.
268. Gatzoufas Z, Labiris G, Stachs O, et al. Biomechanical profile of the cornea in primary congenital glaucoma. *Acta ophthalmologica* 2013;91:e29-e34.

- 
269. Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *Journal of glaucoma* 2012;21:486-489.
270. Sun L, Shen M, Wang J, et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2009;147:1061-1066. e1062.
271. Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A. Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008;246:735-738.
272. Shah S, Laiquzzaman M, Mantry S, et al. Ocular response analyser to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clinical & experimental ophthalmology* 2008;36:508-513.
273. Pillunat KR, Hermann C, Spoerl E, et al. Analyzing biomechanical parameters of the cornea with glaucoma severity in open-angle glaucoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016:1-7.
274. Ozkok A, Tamcelik N, Ozdamar A, et al. Corneal Viscoelastic Differences Between Pseudoexfoliative Glaucoma and Primary Open-angle Glaucoma. *Journal of glaucoma* 2013;22:740-745.
275. Beyazyıldız E, Beyazyıldız Ö, Arifoğlu HB, et al. Comparison of ocular response analyzer parameters in primary open angle glaucoma and exfoliative glaucoma patients. *Indian journal of ophthalmology* 2014;62:782.
276. Prata TS, Lima VC, Guedes LM, et al. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clinical & experimental ophthalmology* 2012;40:682-688.

277. Khawaja AP, Chan M, Broadway DC, et al. Corneal biomechanical properties and glaucoma-related quantitative traits in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:117-124.
278. Carbonaro F, Hysi PG, Fahy SJ, et al. Optic Disc Planimetry, Corneal Hysteresis, Central Corneal Thickness, and Intraocular Pressure as Risk Factors for Glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2014;157:441-446.
279. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *American journal of ophthalmology* 2006;141:868-875.
280. Park JH, Jun RM, Choi K-R. Significance of corneal biomechanical properties in patients with progressive normal-tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2015:bjophthalmol-2014-305962.
281. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Archives of ophthalmology* 2006;124:1568-1572.
282. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:3262-3268.
283. Chee R-I, Silva FQ, Ehrlich JR, et al. Agreement of flicker chronoscopy for structural glaucomatous progression detection and factors associated with progression. *American journal of ophthalmology* 2013;155:983-990. e981.
284. De Moraes CVG, Hill V, Tello C, et al. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *Journal of glaucoma* 2012;21:209-213.

285. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, et al. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013;120:1533-1540.
286. Anand A, De Moraes C, Teng CC, et al. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:6514-6518.
287. Agarwal DR, Ehrlich JR, Shimmyo M, et al. The relationship between corneal hysteresis and the magnitude of intraocular pressure reduction with topical prostaglandin therapy. *British Journal of Ophthalmology* 2012;96:254-257.
288. Bolívar G, Sánchez-Barahona C, Teus M, et al. Effect of topical prostaglandin analogues on corneal hysteresis. *Acta ophthalmologica* 2015.
289. Tsikripis P, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, et al. The effect of prostaglandin analogs on the biomechanical properties and central thickness of the cornea of patients with open-angle glaucoma: a 3-year study on 108 eyes. *Drug design, development and therapy* 2013;7:1149.
290. Huang C, Zhang M, Huang Y, et al. Corneal hysteresis is correlated with reduction in axial length after trabeculectomy. *Current eye research* 2012;37:381-387.
291. Iordanidou V, Hamard P, Gendron G, et al. Modifications in corneal biomechanics and intraocular pressure after deep sclerectomy. *Journal of glaucoma* 2010;19:252-256.
292. Hirneiß C, Sekura K, Brandlhuber U, et al. Corneal biomechanics predict the outcome of selective laser trabeculoplasty in medically uncontrolled glaucoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013;251:2383-2388.

- 
293. Heijl A, Patella VM. *Essential perimetry: The field analyzer primer*: Carl Zeiss Meditec, 2002.
294. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*: Mosby Inc, 1993.
295. Kerrigan–Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:741-748.
296. Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM. Evaluating the optic disc and retinal nerve fiber layer in glaucoma I: clinical examination and photographic methods. *Seminars in ophthalmology* 2000;194-205.
297. Arnalich-Montiel F, Muñoz-Negrete F, Rebolleda G, et al. Cup-to-disc ratio: agreement between slit-lamp indirect ophthalmoscopic estimation and stratus optical coherence tomography measurement. *Eye* 2007;21:1041-1049.
298. Gloster J, Parry D. Use of photographs for measuring cupping in the optic disc. *The British journal of ophthalmology* 1974;58:850.
299. Airaksinen PJ, Nieminen H. Retinal nerve fiber layer photography in glaucoma. *Ophthalmology* 1985;92:877-879.
300. Jonas JB, Gusek GC, Naumann G. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 1988;29:1151-1158.
301. Susanna Jr R. The lamina cribrosa and visual field defects in open-angle glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 1983;18:124-126.
302. Miller KM, Quigley HA. The clinical appearance of the lamina cribrosa as a function of the extent of glaucomatous optic nerve damage. *Ophthalmology* 1988;95:135-138.

- 
303. Tezel G, Trinkaus K, Wax M. Alterations in the morphology of lamina cribrosa pores in glaucomatous eyes. *British journal of ophthalmology* 2004;88:251-256.
304. Weinreb R. Laser scanning tomography to diagnose and monitor glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 1993;4:3-6.
305. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV, et al. Ability of the Heidelberg Retina Tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *Journal of glaucoma* 1995;4:242-247.
306. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 1996;37:2393-2401.
307. Vizzeri G, Weinreb RN, de la Casa JMM, et al. Clinicians agreement in establishing glaucomatous progression using the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 2009;116:14-24.
308. Woon W, Fitzke F, Bird A, et al. Confocal imaging of the fundus using a scanning laser ophthalmoscope. *British journal of ophthalmology* 1992;76:470-474.
309. Fontana L, Bhandari A, Fitzke F, et al. In vivo morphometry of the lamina cribrosa and its relation to visual field loss in glaucoma. *Current eye research* 1998;17:363-369.
310. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, et al. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *British Journal of Ophthalmology* 2000;84:318-323.
311. Morgan-Davies J, Taylor N, Hill A, et al. Three dimensional analysis of the lamina cribrosa in glaucoma. *British journal of ophthalmology* 2004;88:1299-1304.
312. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Polarimetry of the retinal nerve fiber layer. *Current opinion in ophthalmology* 1996;7:34-38.



313. Asrani S, Zeimer R, Goldberg MF, et al. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal diseases. *Ophthalmology* 1997;104:1145-1151.
314. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, et al. Macular ganglion cell–inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain–optical coherence tomography in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:8323.
315. Tan BB, Natividad M, Chua K-C, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer measurement between 2 spectral domain OCT instruments. *Journal of glaucoma* 2012;21:266-273.
316. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
317. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, et al. In vivo optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 1993;116:113-114.
318. Swanson EA, Izatt J, Lin C, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Optics letters* 1993;18:1864-1866.
319. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of ophthalmology* 1995;113:325-332.
320. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Current opinion in ophthalmology* 1995;6:89-95.
321. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2004;137:156-169.
322. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 1994;112:1584-1589.

323. Chang RT, O'Rese JK, Feuer WJ, et al. Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:2294-2299.
324. Hong S, Kim CY, Lee WS, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness with spectral domain cirrus high-definition optical coherence tomography in normal eyes. *Japanese journal of ophthalmology* 2010;54:43-47.
325. Delbarre M, El Chehab H, Francoz M, et al. [Diagnostic use of macular layer analysis by SD-OCT in primary open angle glaucoma]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2013;36:723-731.
326. Kagemann L, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Ultrahigh-resolution spectral domain optical coherence tomography imaging of the lamina cribrosa. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging: the official journal of the International Society for Imaging in the Eye* 2008;39:S126.
327. Yang H, Qi J, Hardin C, et al. Spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging of the normal and glaucomatous nonhuman primate optic nerve head. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:394.
328. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2008;146:496-500.
329. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *American journal of ophthalmology* 2009;147:811-815.
330. Banitt M. The choroid in glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2013;24:125-129.

- 
331. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging* 2011;42:S75.
332. Imamura Y, Iida T, Maruko I, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *American journal of ophthalmology* 2011;151:297-302.
333. Park SC, De Moraes CGV, Teng CC, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:3-9.
334. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:4836-4842.
335. Park SCS, Brumm J, Furlanetto RL, et al. Lamina Cribrosa Depth in Different Stages of Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015:IOVS-14-15540.
336. Jiang R, Xu L, Liu X, et al. Optic Nerve Head Changes after Short-Term Intraocular Pressure Elevation in Acute Primary Angle-Closure Suspects. *Ophthalmology* 2015;122:730-737.
337. Jung YH, Park H-YL, Jung KI, et al. Comparison of Prelaminar Thickness between Primary Open Angle Glaucoma and Normal Tension Glaucoma Patients. *PloS one* 2015;10.
338. Abe RY, Gracitelli CP, Diniz-Filho A, et al. Lamina Cribrosa in Glaucoma: Diagnosis and Monitoring. *Current ophthalmology reports* 2015;3:74-84.
339. Park H-YL, Shin H-Y, Park CK. Imaging the posterior segment of the eye using swept-source optical coherence tomography in myopic glaucoma eyes: comparison with enhanced-depth imaging. *American journal of ophthalmology* 2014;157:550-557.

- 
340. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, et al. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2011;152:87-95. e81.
341. Girard M, Tun TA, Husain R, et al. Lamina cribrosa visibility using optical coherence tomography: comparison of devices and effects of image enhancement techniques. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:865-874.
342. Ohno-Matsui K, Akiba M, Ishibashi T, et al. Observations of Vascular Structures within and Posterior to Sclera in Eyes with Pathologic Myopia by Swept-Source Optical Coherence Tomography Observation of Intrasccleral and Retrobulbar Blood Vessels by OCT. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:7290-7298.
343. Motaghianezam R, Schwartz DM, Fraser SE. In Vivo Human Choroidal Vascular Pattern Visualization Using High-Speed Swept-Source Optical Coherence Tomography at 1060 nm SS-OCT Visualization of Human Choroidal Vascular Pattern. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:2337-2348.
344. Wang B, Nevins JE, Nadler Z, et al. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:8270.
345. Nadler Z, Wang B, Wollstein G, et al. Automated lamina cribrosa microstructural segmentation in optical coherence tomography scans of healthy and glaucomatous eyes. *Biomedical optics express* 2013;4:2596-2608.
346. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, et al. 3D morphometry of the human optic nerve head. *Experimental eye research* 2010;90:70-80.
347. Yang H, Downs JC, Bellezza A, et al. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: prelaminar neural tissues and cupping. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:5068-5084.

348. Gaasterland D, Tanishima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping. *Investigative ophthalmology & visual science* 1978;17:838-846.
349. Mansouri K, Nuyen B, N Weinreb R. Improved visualization of deep ocular structures in glaucoma using high penetration optical coherence tomography. *Expert review of medical devices* 2013;10:621-628.
350. Kim T-W, Kagemann L, Girard MJ, et al. Imaging of the Lamina Cribrosa in Glaucoma: Perspectives of Pathogenesis and Clinical Applications\*. *Current eye research* 2013;38:903-909.
351. Barteselli G, Bartsch D-U, Weinreb RN, et al. REAL-TIME FULL-DEPTH VISUALIZATION OF POSTERIOR OCULAR STRUCTURES: Comparison Between Full-Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography and Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2015.
352. Waldstein S, Faatz H, Szimacsek M, et al. Comparison of penetration depth in choroidal imaging using swept source vs spectral domain optical coherence tomography. *Eye* 2015;29:409-415.
353. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:5536-5540.
354. Jo Y. Comparison of enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography for imaging deep optic nerve head and parapapillary structures. *Clinical Ophthalmology* 2013;7:1995-2001.

355. Walker W, Kanagasundaram C. Surgery of the canal of Schlemm. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* 1963;84:427-442.
356. Krasnov M. Externalization of Schlemm's canal (sinusotomy) in glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 1968;52:157.
357. Zimmerman T, Kooner K, Ford V, et al. Effectiveness of nonpenetrating trabeculectomy in aphakic patients with glaucoma. *Ophthalmic surgery* 1984;15:44-50.
358. Zimmerman TJ, Kooner K, Ford V, et al. Trabeculectomy vs. nonpenetrating trabeculectomy: a retrospective study of two procedures in phakic patients with glaucoma. *Ophthalmic surgery* 1984;15:734-740.
359. Fyodorov S, Ioffe D, Ronkina T. Deep sclerectomy: technique and mechanism of a new antiglaucomatous procedure. *Glaucoma* 1984;6:281-282.
360. Ke M, Guo J, Qian Z. Meta analysis of non-penetrating trabecular surgery versus trabeculectomy for the treatment of open angle glaucoma. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* 2011;31:264-270.
361. El Sayyad F, Helal M, El-Kholify H, et al. Nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107:1671-1674.
362. Ambresin A, Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy with collagen implant in one eye compared with trabeculectomy in the other eye of the same patient. *Journal of glaucoma* 2002;11:214-220.
363. Mendrinos E, Mermoud A, Shaarawy T. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Survey of ophthalmology* 2008;53:592-630.
364. Sellheyer K, Spitznas M. Development of the human sclera. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 1988;226:89-100.

- 
365. McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Progress in retinal and eye research* 2003;22:307-338.
366. Woo S-Y, Kobayashi A, Schlegel W, et al. Nonlinear material properties of intact cornea and sclera. *Experimental eye research* 1972;14:29-39.
367. Johnson CS, Mian SI, Moroi S, et al. Role of corneal elasticity in damping of intraocular pressure. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2007;48:2540.
368. Chang P-Y, Chang S-W. Corneal biomechanics, optic disc morphology, and macular ganglion cell complex in myopia. *Journal of glaucoma* 2013;22:358-362.
369. Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA, et al. The heritability of corneal hysteresis and ocular pulse amplitude: a twin study. *Ophthalmology* 2008;115:1545-1549.
370. Sahin A, Bayer A, Ozge G, et al. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:4597.
371. Piñero DP, Alcón N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2014;40:870-887.
372. Shimmyo M. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2009;148:623.
373. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, et al. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1992;1138:222-228.
374. Kirwan C, O'keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the Reichert ocular response analyzer. *American journal of ophthalmology* 2006;142:990-992.

375. Shen M, Fan F, Xue A, et al. Biomechanical properties of the cornea in high myopia. *Vision research* 2008;48:2167-2171.
376. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, et al. 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. *Contact lens and Anterior eye* 2006;29:257-262.
377. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, et al. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Investigative ophthalmology and visual science* 2006;47:4410.
378. 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. *Clinical and Experimental Optometry* 2009;92:469-475.
379. Fazio MA, Johnstone JK, Smith B, et al. Displacement of the Lamina Cribrosa in Response to Acute Intraocular Pressure Elevation in Normal Individuals of African and European Descent Racial Differences in ONH Mechanical Compliance. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016;57:3331-3339.
380. Lau W PD. A clinical description of Ocular Response Analyzer measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011:2911–2916.
381. Lam A, Chen D, Chiu R, et al. Comparison of IOP measurements between ORA and GAT in normal Chinese. *Optometry & Vision Science* 2007;84:909-914.
382. Pensyl D, Sullivan-Mee M, Torres-Monte M, et al. Combining corneal hysteresis with central corneal thickness and intraocular pressure for glaucoma risk assessment. *Eye* 2012;26:1349-1356.



383. Bueno-Gimeno I, España-Gregori E, Gene-Sampedro A, et al. Relationship among corneal biomechanics, refractive error, and axial length. *Optometry & Vision Science* 2014;91:507-513.
384. Morita T, Shoji N, Kamiya K, et al. Corneal biomechanical properties in normal-tension glaucoma. *Acta ophthalmologica* 2012;90:e48-e53.
385. Bayoumi NHL, Bessa AS, El Massry AAK. Ocular Response Analyzer and Goldmann applanation tonometry: a comparative study of findings. *Journal of glaucoma* 2010;19:627-631.
386. Goldmann H ST. Uber Applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 1957;134:221-242.
387. Bañeros-Rojas P, de la Casa JM, Arribas-Pardo P, et al. Concordancia entre la tonometría de Goldmann, Icare Pro y Corvis ST. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2014;89:260-264.
388. Güngör SG, Akman A, Yazici AC. Comparison of Intraocular Pressure Measurements Between Goldmann Applanation Tonometry and Reichert 7 Noncontact Tonometry. *Journal of glaucoma* 2013.
389. Smedowski A, Weglarz B, Tarnawska D, et al. Comparison of three intraocular pressure measurement methods including biomechanical properties of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:666-673.
390. Jimenez-Roman J, Gil-Carrasco F, Martinez A, et al. Comparison of Goldmann applanation and dynamic contour tonometry in a population of Mexican open-angle glaucoma patients. *International ophthalmology* 2013;33:221-225.
391. Annette H, Kristina L, Bernd S, et al. Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response

- analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes. *Journal of glaucoma* 2008;17:361-365.
392. Kocabeyoglu S, Mocan MC, Irkeç M. Decreased keratocyte density and central corneal thickness in primary open-angle glaucoma patients undergoing treatment with topical prostaglandin analogues. *Indian journal of ophthalmology* 2015;63:15.
393. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, et al. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2008;115:1550-1556. e1551.
394. Downs JC, Suh JF, Thomas KA, et al. Viscoelastic material properties of the peripapillary sclera in normal and early-glaucoma monkey eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:540-546.
395. Liu J, He X. Corneal stiffness affects IOP elevation during rapid volume change in the eye. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:2224-2229.
396. Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *Journal of glaucoma* 2006;15:364-370.
397. Gutiérrez-Ortiz C, Pérez-Rico C, Moreno-Salgueiro A, et al. Visante Anterior Segment Optical Coherence Tomography Analysis of Morphologic Changes in the Anterior Segment Structures after Deep Sclerotomy Versus Phaco-Deep Sclerotomy with Intraoperative Mitomycin-C and No Implant Use. *Seminars in ophthalmology* 2015;1-7.
398. D'Eliseo D, Pastena B, Longanesi L, et al. Comparison of deep sclerectomy with implant and combined glaucoma surgery. *Ophthalmologica* 2003;217:208-211.

399. Guedes RAP, Guedes VMP, Chaoubah A. Does phacoemulsification affect the long-term success of non-penetrating deep sclerectomy? *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2010;41:228-235.
400. Pillunat KR SE, Terai N, Pillunat LE. Effect of selective laser trabeculoplasty on corneal biomechanics. *Acta ophthalmologica* 2016.
401. Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013;120:1778-1785.
402. Dua HS, Faraj LA, Branch MJ, et al. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *British Journal of Ophthalmology* 2014;98:691-697.
403. Zhang Z YH, Dong H, Wang L, Jia YD, Zhang SH. Corneal biomechanical properties changes after coaxial 2.2-mm microincision and standard 3.0-mm phacoemulsification. *International journal of ophthalmology* 2016.
404. Anand A, De Moraes CGV, Teng CC, et al. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:6514-6518.
405. Helmy H, Leila M, Zaki AA. Corneal biomechanics in asymmetrical normal-tension glaucoma. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2016;10:503.
406. Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, et al. Corneal Hysteresis and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2016;166:29-36.
407. Olmo N, Villoria ÁV, de Viteri MS, et al. Influencia del tamaño del disco óptico en la medición de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina realizada por Cirrus OCT. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología* 2015:55-67.

408. Wang L, Damji KF, Munger R, et al. Increased disk size in glaucomatous eyes vs normal eyes in the Reykjavik eye study. *American journal of ophthalmology* 2003;135:226-228.
409. Seider MI, Lee RY, Wang D, et al. Optic Disk Size Variability Between African, Asian, Caucasian, Hispanic and Filipino Americans Using Heidelberg Retinal Tomography. *Journal of glaucoma* 2009;18:595.
410. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, et al. Size of the optic nerve scleral canal and comparison with intravital determination of optic disc dimensions. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 1988;226:213-215.
411. Fallon M, Pazos M, Morilla A, et al. Características morfológicas del nervio óptico evaluadas por el tomógrafo láser confocal (HRT3) y polarimetría láser (GDx-VCC) en población normal en la ciudad de Barcelona. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2015;90:507-516.
412. Ramrattan RS, Wolfs RC, Jonas JB, et al. Determinants of optic disc characteristics in a general population: The Rotterdam study<sup>11</sup>The authors have no proprietary interests in the materials mentioned in this study. *Ophthalmology* 1999;106:1588-1596.
413. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *JOSA A* 2002;19:197-207.
414. Nakamura H, Maeda T, Suzuki Y, et al. Scanning laser tomography to evaluate optic discs of normal eyes. *Japanese journal of ophthalmology* 1999;43:410-414.
415. Durukan AH, Yucel I, Akar Y, et al. Assessment of optic nerve head topographic parameters with a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Clinical & experimental ophthalmology* 2004;32:259-264.

416. Garway-Heath D, Wollstein G, Hitchings R. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *British journal of ophthalmology* 1997;81:840-845.
417. investigators A. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2002;134:499-512.
418. Lee EJ, Kim T-W, Kim M, et al. Influence of lamina cribrosa thickness and depth on the rate of progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology* 2015;122:721-729.
419. Lanzagorta-Aresti A, Perez-Lopez M, Palacios-Pozo E, et al. Relationship between corneal hysteresis and lamina cribrosa displacement after medical reduction of intraocular pressure. *British Journal of Ophthalmology* 2016:bjophthalmol-2015-307428.
420. Kim D, Jeoung J, Kim Y, et al. Prelamina and Lamina Cribrosa in Glaucoma Patients With Unilateral Visual Field Loss. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:1662-1670.
421. Rho CR, Park HYL, Lee NY, et al. Clock-hour laminar displacement and age in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Clinical & experimental ophthalmology* 2012;40:e183-e189.
422. Rhodes LA, Huisinigh C, Johnstone J, et al. Variation of Laminar Depth in Normal Eyes With Age and Race Variation of Laminar Depth With Age and Race. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:8123-8133.
423. Hernandez MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH. Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1990;109:180-188.

424. Johnstone J, Fazio M, Rojananuangnit K, et al. Variation of the Axial Location of Bruch's Membrane Opening With Age, Choroidal Thickness, and RaceEffect of Age on Bruch's Membrane Opening Position. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:2004-2009.
425. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN. Variation of Lamina Cribrosa Depth Following Trabeculectomy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:5392-5399.
426. Albon J, Karwatowski W, Avery N, et al. Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. *British journal of ophthalmology* 1995;79:368-375.
427. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Experimental eye research* 2011;93:120-132.
428. Morrison JC, Jerdan JA, Dorman ME, et al. Structural proteins of the neonatal and adult lamina cribrosa. *Archives of Ophthalmology* 1989;107:1220-1224.
429. Lee JY, Lee YK, Moon JI, et al. Spectral domain optical coherence tomography cross-sectional image of optic nerve head during intraocular pressure elevation. *International journal of ophthalmology* 2014;7:1022.
430. Irak I, Zangwill L, Garden V, et al. Change in optic disk topography after trabeculectomy. *American journal of ophthalmology* 1996;122:690-695.
431. Park KH, Kim DM, Youn DH. Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol* 1997;11:1-6.
432. Bowd C, Weinreb RN, Lee B, et al. Optic disk topography after medical treatment to reduce intraocular pressure. *American journal of ophthalmology* 2000;130:280-286.

433. Waisbourd M, Ahmed OM, Molineaux J, et al. Reversible structural and functional changes after intraocular pressure reduction in patients with glaucoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016;1-8.
434. Park H-YL, Shin H-Y, Jung KI, et al. Changes in the Lamina and Prelamina After Intraocular Pressure Reduction in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma and Acute Primary Angle-Closure Lamina and Prelamina Changes After IOP Reduction. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:233-239.
435. Tribble JR, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Trabeculectomy is associated with retrobulbar hemodynamic changes: a color Doppler analysis. *Ophthalmology* 1994;101:340-351.
436. Morgan WH, Chauhan BC, Yu D-Y, et al. Optic disc movement with variations in intraocular and cerebrospinal fluid pressure. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:3236-3242.
437. Levy NS, Crapps EE. Displacement of optic nerve head in response to short-term intraocular pressure elevation in human eyes. *Archives of ophthalmology* 1984;102:782-786.
438. Mermoud A, Schnyder CC, Sickenberg M, et al. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 1999;25:323-331.
439. Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. *Eye* 2001;15:197-201.
440. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *American journal of ophthalmology* 2009;148:670-684.

- 
441. Shaarawy T, Flammer J, Smits G, et al. Low first postoperative day intraocular pressure as a positive prognostic indicator in deep sclerectomy. *British journal of ophthalmology* 2004;88:658-661.
442. Karlen ME, Sanchez E, Schnyder CC, et al. Deep sclerectomy with collagen implant: medium term results. *British journal of ophthalmology* 1999;83:6-11.
443. Yang H, Downs JC, Sigal IA, et al. Deformation of the normal monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation within 3-D histomorphometric reconstructions. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:5785-5799.
444. Grytz R, Sigal IA, Ruberti JW, et al. Lamina cribrosa thickening in early glaucoma predicted by a microstructure motivated growth and remodeling approach. *Mechanics of Materials* 2012;44:99-109.
445. Sigal IA, Ethier CR. Biomechanics of the optic nerve head. *Experimental eye research* 2009;88:799-807.
446. Bellezza A, Rintalan C, Thompson H, et al. Anterior scleral canal geometry in pressurised (IOP 10) and non-pressurised (IOP 0) normal monkey eyes. *British journal of ophthalmology* 2003;87:1284-1290.
447. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, et al. IOP-induced lamina cribrosa displacement and scleral canal expansion: an analysis of factor interactions using parameterized eye-specific models. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:1896-1907.
448. Grytz R, Fazio MA, Libertiaux V, et al. Age-and Race-Related Differences in Human Scleral Material Properties Scleral Material Property Changes With Age and Race. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:8163-8172.
449. Yoshikawa M, Akagi T, Hangai M, et al. Alterations in the Neural and Connective Tissue Components of Glaucomatous Cupping after Glaucoma Surgery using Swept Source Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014.



450. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:1359-1366.
451. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, et al. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:553-559.
452. Song Y, Congdon N, Li L, et al. Corneal hysteresis and axial length among Chinese secondary school children: the Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES) report no. 4. *American journal of ophthalmology* 2008;145:819-826. e811.
453. Chang P-Y, Chang S-W, Wang J-Y. Assessment of corneal biomechanical properties and intraocular pressure with the Ocular Response Analyzer in childhood myopia. *British Journal of Ophthalmology* 2010;94:877-881.
454. Park JH, Choi K-R, Kim CY, et al. The height of the posterior staphyloma and corneal hysteresis is associated with the scleral thickness at the staphyloma region in highly myopic normal-tension glaucoma eyes. *British Journal of Ophthalmology* 2015:bjophthalmol-2015-307292.
455. Shen L, You QS, Xu X, et al. SCLERAL AND CHOROIDAL THICKNESS IN SECONDARY HIGH AXIAL MYOPIA. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2016.
456. GROSSNIKLAUS HE, GREEN WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992;12:127-133.
457. Roberts MD, Liang Y, Sigal IA, et al. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:295.
458. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:2660-2665.

459. Ridley F. The intraocular pressure and drainage of the aqueous humour. *British journal of experimental pathology* 1930;11:217.
460. Johnson CS, Mian SI, Moroi S, et al. Role of corneal elasticity in damping of intraocular pressure. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:2540-2544.
461. Nicoleta MT, Soares AS, Carrillo MM, et al. Effect of moderate intraocular pressure changes on topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 2006;124:633-640.
462. Saenz-Frances F, Jañez L, Borrego-Sanz L, et al. Correlations between corneal and optic nerve head variables in healthy subjects and patients with primary open angle glaucoma. *International journal of ophthalmology* 2015;8:1156.
463. Pakravan M, Parsa A, Sanagou M, et al. Central corneal thickness and correlation to optic disc size: a potential link for susceptibility to glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2007;91:26-28.
464. Mokbel TH, Ghanem AA. Correlation of central corneal thickness and optic nerve head topography in patients with primary open-angle glaucoma. *Oman journal of ophthalmology* 2010;3:75.
465. Wu R-Y, Zheng Y-F, Wong T-Y, et al. Relationship of central corneal thickness with optic disc parameters: the Singapore Malay Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:1320-1324.
466. Jonas JB, Holbach L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:1275-1279.
467. Bartolomé FP, Martínez de la Casa JM, Bosca IC, et al. Correlating Corneal Biomechanics and Ocular Biometric Properties with Lamina Cribrosa Measurements in Healthy Subjects. *Seminars in Ophthalmology* 2016;1-8.

468. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. CURRENT OPINION Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:000-000.
469. Girard MJ, Beotra MR, Chin KS, et al. In Vivo 3-Dimensional Strain Mapping of the Optic Nerve Head Following Intraocular Pressure Lowering by Trabeculectomy. *Ophthalmology* 2016;123:1190-1200.
470. Wu N, Chen Y, Yu X, et al. Changes in Corneal Biomechanical Properties after Long-Term Topical Prostaglandin Therapy. *PloS one* 2016;11:e0155527.
471. Park SC, Kiumehr S, Teng CC, et al. Horizontal central ridge of the lamina cribrosa and regional differences in laminar insertion in healthy subjects. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:1610-1616.



**ANEXO I:** Certificados de aprobación por parte del Comité Ético.



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

**CERTIFICA**

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

Título:

**RELACIÓN DE LOS FACTORES BIOMECÁNICOS DE LA CORNEA (HISTÉRESIS CORNEAL Y FACTOR DE RESISTENCIA CORNEAL) CON LA PROFUNDIDAD Y ESPESOR DE LA LÁMINA CRIBOSA EN EL GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO.**

Investigadora Principal: **Dra. Gema Rebolleda Fernández.**

Servicio: **Oftalmología**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 03 de Marzo de 2014



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

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

**CERTIFICA**

Que el Comité Etico de Investigación Clínica, ha evaluado el **ESTUDIO OBSERVACIONAL:**

Titulo:

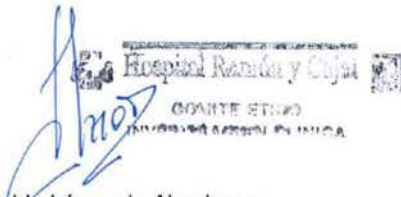
**CAMBIOS EN LOS FACTORES BIOMECÁNICOS DE LA CórNEA ( HISTÉRESIS CORNEAL Y FACTOR DE RESISTENCIA CORNEAL ) Y EN LA PROFUNDIDAD Y ESPESOR DE LA LÁMINA CRIBOSA EN PACIENTES CON GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO SOMETIDOS A ESCLERECTOMÍA PROFUNDA NO PERFORANTE.**

Investigador Principal: **Dra. Laura Díez Álvarez**

Servicio: **Oftalmología**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 02 de Febrero de 2015



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