

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE FÍSICA

DEPARTAMENTO DE ÓPTICA



**IMPLICACIONES ÓPTICAS Y BIOMECÁNICAS DE
LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA
SOBRE OJOS NORMALES Y CON
QUERATOMILEUSIS INTRAESTROMAL CON
LÁSER (LASIK)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Carlos Nieto Fernández

Bajo la Dirección del Doctor Miguel José Maldonado López



**IMPLICACIONES ÓPTICAS Y BIOMECÁNICAS DE
LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA
SOBRE OJOS NORMALES Y CON
QUERATOMILEUSIS INTRAESTROMAL CON
LÁSER (LASIK)**

Tesis Doctoral

Juan Carlos Nieto Fernández

2013

DECLARACIÓN

El contenido de esta memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia, no ha sido utilizado para ningún otro efecto académico ni en ninguna otra Universidad.

D. MIGUEL JOSÉ MALDONADO LÓPEZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, Profesor Titular de Oftalmología en el Departamento de Cirugía, Otorrinolaringología, Oftalmología y Fisioterapia e Investigador Principal del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), de la Universidad de Valladolid:

C E R T I F I C A: Que la presente memoria, titulada "*Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)*" ha sido realizada bajo su dirección por D. JUAN CARLOS NIETO FERNÁNDEZ, en el Departamento de Óptica de la Universidad de Valencia, y constituye su Tesis Doctoral para optar al grado de *Doctor*.

Y para que así conste, y en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Valencia, a veinte de Junio de dos mil trece.



Fdo.: D. Miguel José Maldonado López

A mis padres, Juan y María Mercedes

Gracias por ser así. Os lo debo *todo*.

A mi mujer, Maribel

Gracias por ser el motor de mi vida

Sin *ti*, nada sería *igual*

A mi futura hija, Paula

Su llegada fue un soplo de *aire fresco*

A mi hermano, Fernando

Mi primer y mejor amigo

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de Tesis, el Dr. Miguel Maldonado, su dedicación, apoyo e implicación en este Proyecto desde su origen. Muchas gracias por confiar en mí, por transmitirme el rigor científico y por haber contribuido en gran medida a mi evolución profesional y personal. Por todo ello y por mucho más, gracias *Miguel*.

Me gustaría también agradecer a todos mis compañeros y compañeras de la Clínica Oftalmológica Avanza Visión por haber contribuido en uno u otro modo a que este Proyecto vea la luz. Especialmente a Raquel Casero y Ana López, por la excelente citación de los pacientes incluidos en la Tesis y a David Martínez y Juan Sanhermelando, por sus sabios consejos con las bases de datos.

También quiero agradecer su valioso apoyo a la Dra. Cristina Peris y al Dr. César Villa, de quienes admiro su capacidad de trabajo y entusiasmo por su profesión.

Gracias a los Dres. Alberto López y David Piñero y la “*casi doctora*” Noelia García, por sus ánimos en los momentos más duros y a los que considero además de excelentes profesionales, mejores amigos.

Para finalizar, y no por ello menos importante, me gustaría agradecer su apoyo a todas las personas y amigos con los que he coincidido durante estos años de duro trabajo. En especial a Jorge y Gema, modelos de conducta y a los que estimo profundamente.

Y, cómo no, a *Carlos, Soledad e Isabel*, en mi *recuerdo* constante.

A todos, *Muchas Gracias*.

“El *ojo* que ves no es *ojo* porque
tú lo veas; es *ojo* porque te ve”

Antonio Machado

CONTENIDOS

Prefacio

Título	iii
Declaración	v
Certificado	vii
Dedicatoria	ix
Agradecimientos	xv
Índice de Contenidos	xix
Lista de Abreviaturas y Acrónimos	xxv

1. Introducción	1
1.1. Anatomía e Histología Corneal	2
1.1.1. Estructura y Composición	3
1.1.1.1. Epitelio Corneal	5
1.1.1.2. Membrana de Bowman	6
1.1.1.3. Estroma Corneal	7
1.1.1.4. Membrana de Descemet	8
1.1.1.5. Endotelio Corneal	8
1.1.2. Funcionalidad	10
1.2. Fisiología Corneal	11
1.2.1. Metabolismo Corneal	11
1.2.2. Transparencia Corneal	13
1.3. Biomecánica Corneal	15
1.3.1. Concepto y Caracterización de la Biomecánica Corneal	15
1.3.2. Tecnología para la Determinación <i>ex vivo</i> de la Biomecánica Corneal	17
1.3.3. Tecnología para la Determinación <i>in vivo</i> de la Biomecánica Corneal	18
1.4. Función Visual de la Córnea	22
1.4.1. Poder Refractivo y Topografía Corneales	22
1.4.2. Calidad Óptica de la Córnea	27
1.5. Cirugía Refractiva Corneal	30
1.5.1. Cirugía Refractiva Corneal con Láser Excímer	30

1.5.1.1. Cirugía Refractiva Corneal Lamelar	30
1.5.1.2. Cirugía Refractiva Corneal de Superficie	32
1.6. Implicaciones Biomecánicas de la Cirugía Refractiva Corneal	35
1.6.1. Cirugía Refractiva Primaria	36
1.7. Impacto sobre la Calidad Óptica de la Córnea tras Cirugía Refractiva Corneal	39
1.7.1. Cirugía Refractiva Primaria	39
1.8. Efecto de la Instilación de Colirios Anestésicos sobre Medidas Oculares	42
1.8.1. Toxicidad Corneal de los Anestésicos Tópicos	44
1.8.2. Impacto sobre la Medida de la PIO	45
1.8.3. Impacto sobre la Medida de otros Parámetros Oculares	46
2. Justificación	49
3. Hipótesis	53
4. Objetivos	55
4.1. Objetivo General	56
4.2. Objetivos Específicos	56
5. Material y Métodos	57
5.1. Diseño y Ámbito del Estudio	58
5.2. Pacientes	58
5.2.1. Criterios de Inclusión/Exclusión	59
5.3. Descripción del Procedimiento Quirúrgico mediante Queratomileusis Intraestromal asistida con Láser Excímer (LASIK)	61
5.3.1. Creación del Colgajo Corneal	62
5.3.2. Fotoablación Corneal con Láser Excímer	64
5.4. Fármacos Empleados para la Anestesia Corneal	67
5.4.1. Proparacaína	68
5.4.1.1. Composición	69
5.4.1.2. Efecto sobre la Córnea	70
5.4.2. Oxibuprocaina	70
5.4.2.1. Composición	71
5.4.2.2. Efecto sobre la Córnea	72

5.4.3. Tetracaína	72
5.4.3.1. Composición	73
5.4.3.2. Efecto sobre la Córnea	73
5.5. Fármaco Empleado como Control	74
5.5.1. Solución Salina Balanceada	75
5.5.1.1. Composición	75
5.5.1.2. Efecto sobre la Córnea	75
5.6. Dispositivos de Medida para la Caracterización Biomecánica y Morfométrica de la Córnea	77
5.6.1. Caracterización Biomecánica: Analizador de la Respuesta Ocular (ORA)	77
5.6.1.1. Proceso de Adquisición	81
5.6.2. Caracterización Morfométrica: Topografía Basada en Cámara Scheimpflug	81
5.6.2.1. Proceso de Adquisición	84
5.7. Desarrollo del Estudio	85
5.7.1. Secuencia de Medidas	85
5.7.2. Secuencia de Visitas	88
5.8. Análisis Estadístico	89
5.8.1. Repetibilidad Intra-sesión	89
5.8.2. Efecto de Cambio sobre la Medida Basal	90
5.8.3. Asociación entre las Modificaciones Significativas de los Parámetros Corneales	91
6. Resultados	93
6.1. Estudio de Repetibilidad Intra-sesión de los Dispositivos ORA y Oculyzer	94
6.1.1. Repetibilidad Intra-sesión del Dispositivo ORA	96
6.1.1.1. Grupo No Operado	96
6.1.1.1.1. Tras Instilación de SSB	97
6.1.1.1.2. Tras Instilación de Oxibuprocaina 0.4%	100
6.1.1.1.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	103
6.1.1.1.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	106
6.1.1.2. Grupo LASIK	109
6.1.1.2.1. Tras Instilación de SSB	110
6.1.1.2.2. Tras Instilación de Oxibuprocaina 0.4%	112
6.1.1.2.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	114

6.1.1.2.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	116
6.1.2. Repetibilidad Intra-sesión del Dispositivo Oculyzer	118
6.1.2.1. Grupo No Operado	118
6.1.2.1.1. Tras Instilación de SSB	119
6.1.2.1.2. Tras Instilación de Oxibuprocaína 0.4%	122
6.1.2.1.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	125
6.1.2.1.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	128
6.1.2.2. Grupo LASIK	131
6.1.2.2.1. Tras Instilación de SSB	132
6.1.2.2.2. Tras Instilación de Oxibuprocaína 0.4%	134
6.1.2.2.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	136
6.1.2.2.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	138
6.2. Efecto de la Instilación de Anestesia Tópica Ocular sobre las Medidas de los Dispositivos ORA y Oculyzer	140
6.2.1. Efecto de la Instilación de Anestesia Tópica Ocular sobre las Medidas del Dispositivo ORA	140
6.2.1.1. Grupo No Operado	140
6.2.1.1.1. Tras Instilación de SSB	140
6.2.1.1.2. Tras Instilación de Oxibuprocaína 0.4%	149
6.2.1.1.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	157
6.2.1.1.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	165
6.2.1.2. Grupo LASIK	173
6.2.1.2.1. Tras Instilación de SSB	173
6.2.1.2.2. Tras Instilación de Oxibuprocaína 0.4%	177
6.2.1.2.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	181
6.2.1.2.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	185
6.2.2. Efecto de la Instilación de Anestesia Tópica Ocular sobre las Medidas del Dispositivo Oculyzer	189
6.2.2.1. Grupo No Operado	189
6.2.2.1.1. Tras Instilación de SSB	189
6.2.2.1.2. Tras Instilación de Oxibuprocaína 0.4%	200
6.2.2.1.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	210
6.2.2.1.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	220

6.2.2.2. Grupo LASIK	230
6.2.2.2.1. Tras Instilación de SSB	230
6.2.2.2.2. Tras Instilación de Oxibuprocaina 0.4%	237
6.2.2.2.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	243
6.2.2.2.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	249
6.3. Asociación entre las Modificaciones Significativas de los Parámetros Corneales tras la Instilación de Anestesia Tópica Ocular	255
6.3.1. Grupo No Operado	255
6.3.1.1. Tras Instilación de SSB	255
6.3.1.2. Tras Instilación de Oxibuprocaina 0.4%	257
6.3.1.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	259
6.3.1.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	261
6.3.2. Grupo LASIK	262
6.3.2.1. Tras Instilación de SSB	262
6.3.2.2. Tras Instilación de Oxibuprocaina 0.4%	263
6.3.2.3. Tras Instilación de Proparacaína 0.5%	264
6.3.2.4. Tras Instilación de Tetracaína 0.5%	267
7. Discusión	269
7.1. De la Metodología Empleada	270
7.1.1. Fármacos Empleados en la Investigación	270
7.1.2. Tiempos de Medida Empleados en la Investigación	272
7.1.3. Pertinencia del Análisis de Datos de Cada Parte de la Investigación	273
7.1.3.1. Pertinencia del Análisis Empleado en el Estudio de Repetibilidad Intra-sesión de los Dispositivos ORA y Oculyzer	273
7.1.3.1.1. Uso del Test del Análisis de la Varianza (ANOVA)	274
7.1.3.1.2. Uso del Coeficiente de Correlación Intra-Clase (CCI)	275
7.1.3.2. Pertinencia del Análisis Empleado en el Estudio del Efecto de la Instilación de Anestesia Tópica Ocular sobre las medidas de los Dispositivos ORA y Oculyzer	276
7.1.3.2.1. Uso del Test del Análisis de la Varianza (ANOVA) de Medidas Repetidas	276
7.1.3.3. Pertinencia del Análisis Empleado en el Estudio de Asociación entre las Modificaciones Significativas de los Parámetros Corneales tras la Instilación de Anestesia Tópica Ocular	277
7.1.3.3.1. Uso del Coeficiente de Correlación de Pearson (<i>r</i>)	277

7.2. De los Resultados Obtenidos Acorde a los Objetivos Propuestos	278
7.2.1. Estudio de Repetibilidad Intra-sesión de los Dispositivos ORA y Oculyzer	278
7.2.1.1. Repetibilidad Intra-sesión del Dispositivo ORA	279
7.2.1.1.1. Grupo No Operado	279
7.2.1.1.2. Grupo LASIK	283
7.2.1.2. Repetibilidad Intra-sesión del Dispositivo Oculyzer	286
7.2.1.2.1. Grupo No Operado	286
7.2.1.2.2. Grupo LASIK	290
7.2.2. Estudio del Efecto de la Instilación de Anestesia Tópica Ocular sobre las Medidas de los Dispositivos ORA y Oculyzer	292
7.2.2.1. Efecto de la Instilación de Anestesia Tópica Ocular sobre las Medidas del Dispositivo ORA	292
7.2.2.1.1. Grupo No Operado	292
7.2.2.1.2. Grupo LASIK	298
7.2.2.2. Efecto de la Instilación de Anestesia Tópica Ocular sobre las Medidas del Dispositivo Oculyzer	303
7.2.2.2.1. Grupo No Operado	303
7.2.2.2.2. Grupo LASIK	305
7.2.3. Estudio de la Asociación entre las Modificaciones Significativas de los Parámetros Corneales Tras la Instilación de Anestesia Tópica Ocular	307
7.2.3.1. Grupo No Operado	307
7.2.3.2. Grupo LASIK	308
7.3. De las Limitaciones de la Investigación	309
8. Conclusiones	311
8.1. Conclusión General	312
8.2. Conclusiones Específicas	312
9. Bibliografía	315
10. Anexos	339

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ANOVA: *Analysis of the Variance*

AO: Ambos Ojos

ASA: *Advanced Surface Ablation*

AV: Agudeza Visual

CCI: Coeficiente de Correlación Intra-clase

CV_i: Coeficiente de Variación Intra-sujeto

DE: Desviación Estándar

DE_i: Desviación Estándar Intra-sujeto

e: Excentricidad

FDA: *Food and Drug Administration*

FRC: Factor de Resistencia Corneal

GAG: Glicosaminoglicano

HC: Histéresis Corneal

HTO: Hipertensión Ocular

Hz: Hercio

IAV: Índice Topográfico de Asimetría Vertical

IC: Intervalo de Confianza

I_E: Índice de Eficacia

I_S: Índice de Seguridad

K_m: Queratometría Corneal Media

LASEK: *Laser-assisted subepithelial keratomileusis*

LASIK: *Laser in situ Keratomileusis*

LC: Lente de Contacto

LE: Láser Excímer

LER: Lecho Estromal Residual

LIO: Lente Intraocular

LogMar: Logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución

LTK: *Laser Thermal Keratoplasty*

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

mm: Milímetro

mm Hg: Milímetro de Mercurio

ms: Milisegundo

MTF: *Modulation Transfer Function*

nm: Nanómetro

ns: Nanosegundo

OD: Ojo Derecho

OI: Ojo Izquierdo

ORA: *Ocular Response Analyzer*

P: Nivel de Significación Estadística

PCA: Profundidad de Cámara Anterior

PCC: Paquimetría Corneal Central

PG: Proteoglicano

PIO: Presión Intraocular

PIO_{cc}: Presión Intraocular Compensada

PIO_G: Presión Intraocular correlacionada con Goldmann

PM: Peso Molecular

PNBS: Plexo Nervioso Basal Subepitelial

PRK: *Photorefractive Keratectomy*

PSF: *Point Spread Function*

PTK: *Phototherapeutic Keratectomy*

RI: Rango Intercuartil

r_p: Coeficiente de Correlación de Pearson

RPM: Revoluciones por Minuto

r_s: Coeficiente de Correlación de Spearman

s: Segundo

SSB: Solución Salina Balanceada

ui: Unidad Internacional

ZO: Zona Óptica

ZT: Zona de Transición

μm: Micra

λ: Longitud de Onda

1. Introducción

1.1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA CORNEAL

La córnea es la porción más anterior y transparente de las tónicas oculares. Se trata de un tejido avascular y transparente, estratificada en tres capas celulares y dos interfases: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (Figura 1.1) [Knupp et al., 2009; DelMonte y Kim, 2011].

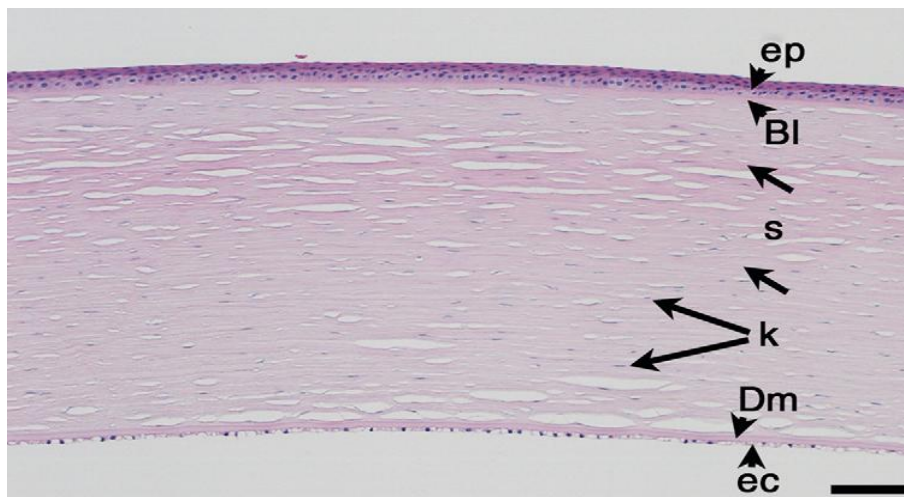


Figura 1.1. Corte histológico de la córnea, donde se aprecian las diferentes capas de la misma. Ep: Epitelio, Bl: Membrana de Bowman, S: Estroma, K: Queratocito, Dm: Membrana de Descemet, Ec: Endotelio. [Knupp et al., 2009].

Como estructura ocular, presenta una doble misión. En primer lugar, es el primer elemento refractivo del globo ocular, dadas sus propiedades de transparencia y curvatura y, por otro lado, es una magnífica barrera de protección frente a los potenciales agentes extra-oculares.

Embriológicamente, deriva tanto del ectodermo como de la cresta neural, y ésta a su vez del mesénquima. Alrededor de la sexta semana de gestación, el mesénquima ocular comienza a condensarse alrededor del tejido precursor del futuro nervio óptico [Atchison, 1989]. La porción externa de este mesénquima formará fundamentalmente la córnea y la esclera, siendo la úvea originada a partir de la porción interna del mismo.

1.1.1. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN

El examen externo del globo ocular presenta la córnea como la primera estructura del segmento anterior, en contacto en su porción anterior con la película lagrimal y con el humor acuoso en su porción posterior (Figura 1.2). El examen biomicroscópico permite realizar un corte óptico de la córnea, permitiendo realizar una estimación de su espesor, así como localizar la profundidad de los hallazgos apreciados durante la exploración (Figura 1.3).

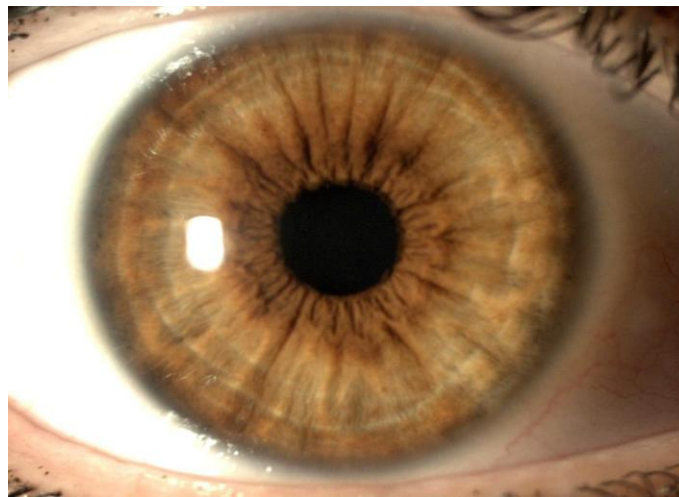


Figura 1.2. Aspecto biomicroscópico frontal de la córnea mediante iluminación difusa. Obsérvese el mayor tamaño del diámetro horizontal respecto al vertical. [Imagen propia].

En el adulto medio, presenta forma de casquete, con un valor del diámetro horizontal que oscila entre 11.5 y 12.0 milímetros (mm), siendo aproximadamente 1 mm más largo que el diámetro vertical, lo que le confiere una forma elíptica en su vista frontal (Figura 1.2) [Rüfer et al., 2005; DelMonte y Kim, 2011]. Respecto a su espesor, éste resulta de aproximadamente 0.5 mm en el centro, aumentando de forma progresiva hacia la periferia [DelMonte y Kim, 2011]. Su morfología es prolata, siendo más curvada en la región central y disminuyendo progresivamente la curvatura hacia la periferia, lo que la convierte en una superficie esférica.

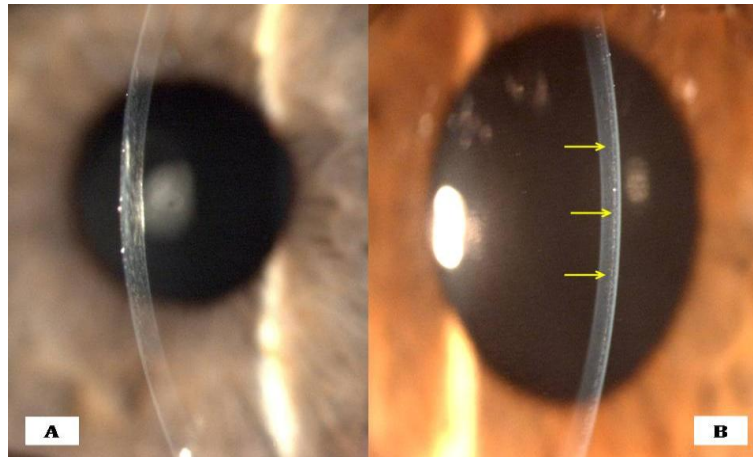


Figura 1.3. Sección óptica de la córnea. **A.** Córnea normal. **B.** Córnea intervenida de LASIK, donde puede apreciarse la línea de demarcación del colgajo corneal (flechas). [Imagen propia].

La morfología y curvatura de la córnea aparecen supeditadas al balance existente entre las propiedades biomecánicas intrínsecas a la córnea y las propiedades extrínsecas ambientales. La rigidez del estroma corneal anterior parece ser especialmente importante en el mantenimiento de la curvatura corneal [Müller et al., 2001; DelMonte y Kim, 2011]. Por otro lado, la diferencia de organización del colágeno del estroma anterior respecto al posterior, contribuye a un aumento de la cohesión en este área y justifica el motivo por el que la curvatura anterior resiste mucho mejor el cambio en la hidratación del estroma de lo que lo hace la curvatura posterior, donde tienden a aparecer pliegues mucho más fácilmente al cambiar la hidratación del estroma profundo [DelMonte y Kim, 2011].

Seguidamente, se abordará la estructura de cada una de las cinco capas que la componen, indicando de forma pormenorizada la composición y función de cada una de ellas.

1.1.1.1. EPITELIO CORNEAL

La superficie epitelial de la córnea constituye la primera barrera defensiva del globo ocular, impidiendo el paso de la mayoría de microorganismos cuando éste presenta una completa integridad. Asimismo, forma parte integral del complejo película lagrimal-córnea, de vital importancia para la consecución del poder refractivo del ojo [DelMonte y Kim, 2011]. Es una superficie estratificada, no queratinizada y escamosa, caracterizada por su extrema uniformidad de limbo a limbo esclero-corneal.

Posee un espesor central de 50-56 micras (μm), distribuido entre 5 y 7 capas de células epiteliales estratificadas en el área central, y de 8 a 10 capas en la periferia [Li et al., 1997]. Es propiamente escamoso en sus capas superficiales, mientras en su nivel intermedio las células son poligonales y en su base se hacen cilíndricas. En consonancia con su función defensiva, las capas externas del epitelio son altamente impermeables al agua y electrólitos, gracias a las abundantes uniones estrechas y desmosomas entre las células vecinas (Figura 1.4) [Barraquer et al., 2004; Farjo et al., 2008]. Este entramado intercelular le confiere la propiedad de resistencia mecánica a la abrasión secundaria al parpadeo, o al porte de lentes de contacto (LC).

La frecuencia de recambio del epitelio superficial es constante, apareciendo la *apoptosis* (muerte celular) de las células superficiales y su posterior recambio por parte de las capas más profundas, en un tiempo medio estimado de 7 días aproximadamente [DelMonte y Kim, 2011]. Las mitosis se producen a partir de las células basales, que a su vez derivan de las células madre limbares [Thoft y Friend, 1983].

Los rasgos citológicos varían según la capa celular. Las superficiales o apicales son aplanadas y su membrana externa se va cubriendo de microvellosidades a medida que maduran (Figura 1.4). Tal rugosidad contribuye a estabilizar la película lagrimal, junto con las glicoproteínas de membrana que forman el glicocáliz [DelMonte y Kim, 2011].

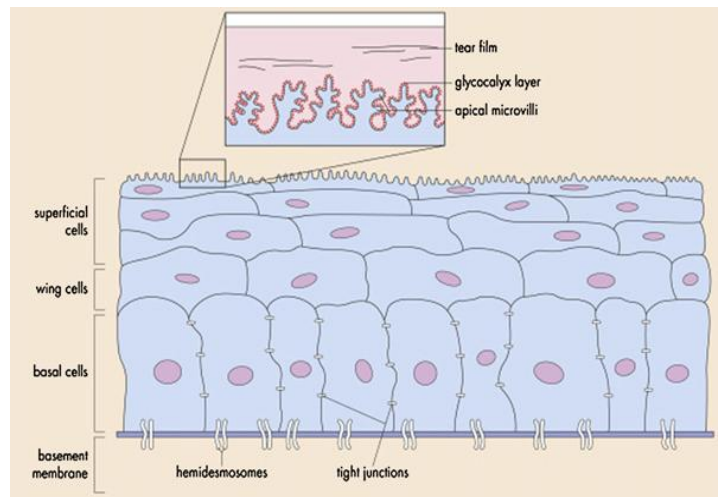


Figura 1.4. Sección transversal de la capa de células epiteliales. Obsérvese la gran cantidad de uniones entre células adyacentes y la presencia de microvellosidades en la superficie, en contacto con la película lagrimal. [Farjo et al., 2008].

1.1.1.2. MEMBRANA DE BOWMAN

Es una capa acelular, de unos 8 a 12 μm de espesor, que se localiza justo anterior al estroma, posiblemente siendo una especialización del mismo. Se da casi exclusivamente en el humanos, y se le supone una función de refuerzo biomecánico [Barraquer et al., 2004; DelMonte y Kim, 2011]. Se compone de fibras estriadas de colágeno tipo I, con diámetros de 20 a 25 nanómetros (nm) y bandas de 67 nm, dispuestas al azar en una matriz amorfa [Komai y Ushiki, 1991].

El límite anterior de la membrana de Bowman está bien definido bajo la lámina densa de la membrana basal epitelial y es relativamente liso (fácilmente identificable al realizar la desepitelización en la cirugía de ablación superficial), con poros que corresponden a los conductos de paso de los axones nerviosos [Komai y Ushiki, 1991]. Su límite posterior está peor definido, siendo contiguas las fibrillas de colágeno estromales o terminando algunas por abrirse en la sustancia amorfa; incluso algún haz de fibras del estroma medio parece insertarse oblicuamente en ella. Esto justifica la notable cohesión entre la membrana de Bowman y el estroma.

1.1.1.3. ESTROMA CORNEAL

El estroma proporciona la mayor parte del componente estructural de la córnea, comprendiendo entre un 80% y un 85% de su espesor [DelMonte y Kim, 2011]. Embriológicamente, deriva de la migración de la cresta neural, que ocurre durante la séptima semana de gestación, después del establecimiento del epitelio primitivo. Difiere de otras estructuras basadas en colágeno fundamentalmente por su transparencia, la cual es el resultado de una precisa organización de las fibras estromales de colágeno y de la matriz extracelular (Figura 1.1) [Maurice, 1970; Boote et al., 2003; DelMonte y Kim, 2011].

Se trata de un tejido conectivo denso formado por colágeno (sobre todo tipo I), proteoglicanos (PGs) y células relativamente escasas, llamadas queratocitos. Presenta un espesor de unos 0.45 mm en el centro, y se dispone en lamelas (varios cientos), en general paralelas a la superficie corneal. Se trata de haces en forma de banda (no de disco) de hasta 200 μm de ancho y hasta 2.5 μm de espesor, formadas por fibrillas de colágeno que pueden extenderse sin solución de continuidad hasta hacerse contiguas con las fibrillas esclerales en el limbo esclero-corneal [Komai y Ushiki, 1991; Barraquer et al., 2004]. Otra de las características que presenta es su elevada organización de las lamelas de colágeno en el espesor corneal, probablemente una adaptación para permitir la transparencia. Dicha organización es dependiente de la profundidad del estroma considerada. Las capas más profundas son más gruesas y aparecen mucho más consistentemente organizadas que las superficiales, siendo evidente este efecto en la facilidad para diseccionar el estroma posterior en un plano específico durante la cirugía corneal (Figura 1.1) [DelMonte y Kim, 2011].

Además de colágeno tipo I, se han detectado los tipos III, V y VI. Los dos primeros se asocian a las fibrillas estriadas y su función sería de control del diámetro y uniformidad de las mismas. El colágeno tipo VI se asocia a la matriz interfibrilar [DelMonte y Kim, 2011]. Ésta se compone fundamentalmente de PGs (núcleos proteicos a los que se unen cadenas de polisacáridos) y glicosaminoglicanos

(GAGs), responsables de mantener las distancias constantes entre las fibrillas de colágeno, y la hidrofilia del tejido.

Los queratocitos son un tipo especial de fibrocyto, responsables del mantenimiento del estroma. Están dispersos por el estroma, sobre todo en espacios interlamelares, y emiten finos procesos que les permiten comunicarse (Figura 1.1). Se han hallado complejos de unión en sus extremos. En respuesta a las agresiones, los queratocitos adoptan forma de fibroblastos, migran a los márgenes de la herida y segregan colágeno y glicoproteínas. También abandonan el estroma anterior en respuesta a la desepitelización [Barraquer et al., 2004].

1.1.1.4. MEMBRANA DE DESCOMET

Embriológicamente, tiene comienzo durante la octava semana de gestación. Separa el estroma del endotelio y, a diferencia de la membrana de Bowman, puede considerarse una verdadera membrana: la lámina basal del endotelio, el cual la produce [DelMonte y Kim, 2011].

Su espesor es de unas 3 μm al nacer y de 8 a 10 μm en el adulto medio. Pueden distinguirse tres capas: 1) una muy fina (0.3 μm) y sin bandas, adyacente a la matriz en la entrecara estromal, 2) la anterior, con bandas, con un espesor de 2 a 4 μm , que corresponde a la porción fetal, y 3) la posterior, sin bandas (el resto), desarrollada tras el nacimiento. Su composición es esencialmente colágeno.

1.1.1.5. ENDOTELIO CORNEAL

Recibe la denominación de “endotelio” debido a su situación interna, pero no está emparentado con los endotelios vasculares, ya que su origen es probablemente neuroectodérmico, a partir de la cresta neural [Johnston et al., 1979; DelMonte y Kim, 2011].

El endotelio corneal es una capa única de células aplanadas que forman un mosaico típicamente hexagonal, recubriendo la cara posterior de la córnea, hasta continuarse en la periferia con el endotelio del trabéculo esclero-corneal.

Es el tejido que regula la hidratación y nutrición (por imbibición) de la córnea. Este efecto se logra permitiendo el paso de nutrientes junto con el agua por unos espacios intercelulares relativamente permeables. Dada la gran hidrofilia de los GAGs estromales, la córnea se edematizaría si no fuese por la constante actividad de bombeo iónico, por parte del endotelio, que devuelve los electrolitos (seguidos por el agua) hacia la cámara anterior ocular [Barraquer et al., 2004].

La superficie basal del endotelio, en contacto con la membrana de Descemet, es relativamente lisa y presenta un mosaico aproximadamente hexagonal, si bien los márgenes celulares se ven arrugados y con algunos procesos que parecen insertarse en las células vecinas (Figura 1.5). En la superficie apical, en contacto con el humor acuoso, existen algunas microvellosidades.

La población celular endotelial no presenta actividad mitótica efectiva; sin embargo, los seres humanos nacen con una suficiente densidad celular, capaz de mantener un correcto funcionamiento del endotelio durante toda la vida.

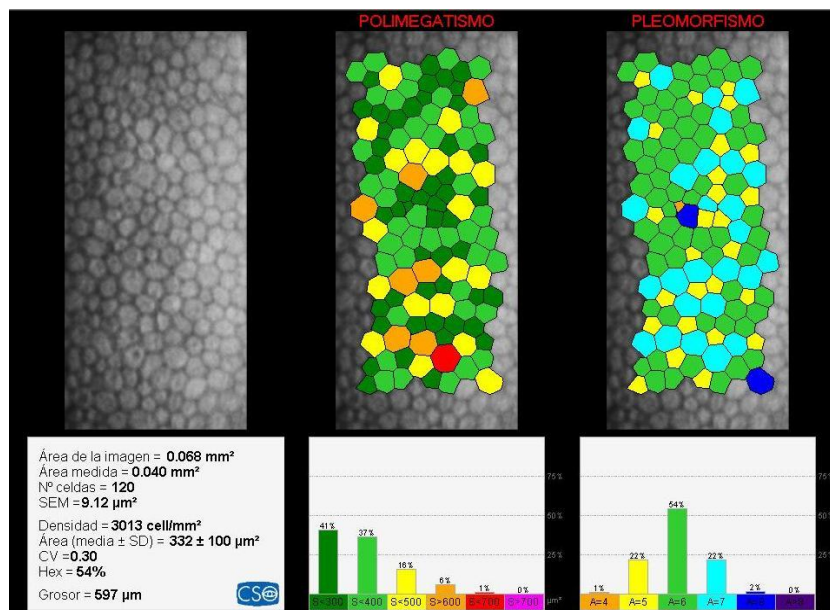


Figura 1.5. Mosaico de células hexagonales de la superficie basal del endotelio. [Imagen propia].

La densidad celular resulta de unas 3500 céls/mm² en el nacimiento, pero este número va decreciendo gradualmente durante la vida con una tasa de pérdida aproximada de 0.6% por año. Se ha demostrado que ojos con una densidad celular inferior a 500 céls/mm² presentan un elevado riesgo de desarrollar edema [DelMonte y Kim, 2011]. Por otro lado, la morfología celular del endotelio parece presentar una clara correlación con la función endotelial. El aumento del tamaño de las células (polimegetismo) y el aumento en la variación de su forma (pleomorfismo) indican daño en el mecanismo de bombeo del endotelio [Polse et al., 1990; Barraquer et al., 2004].

1.1.2. FUNCIONALIDAD

La córnea es una estructura altamente especializada, por ello su forma y su función se hallan particularmente interrelacionadas [Villa y Santodomingo, 2010; DelMonte y Kim, 2011].

Desde un punto de vista funcional, presenta dos misiones esenciales:

1º) *Función Refractiva*. La córnea, junto con la película lagrimal que la precede, constituye la lente de mayor poder dióptrico del sistema óptico ocular, representando las dos terceras partes del poder refractivo total del ojo.

2º) *Función Protectora*. Como estructura más anterior del ojo, la córnea actúa como primera y principal barrera infecciosa y estructural.

1.2. FISIOLÓGÍA CORNEAL

Los grandes retos a nivel fisiológico que debe cumplir la córnea para un correcto desempeño de su funcionamiento, son una correcta nutrición y un óptimo mantenimiento de su transparencia. Seguidamente se abordarán estos dos conceptos fisiológicos.

1.2.1. METABOLISMO CORNEAL

Las claves para entender la fisiología corneal se encuentran en las funciones de barrera y de bombeo metabólico en el epitelio y en el endotelio. Cualquier alteración en alguna de estas dos capas dará lugar a la aparición de edema, con la consecuente pérdida de transparencia, más acusada en caso del endotelio. Este hecho ocurre por la hiperosmolaridad del contenido estromal (colágeno, sales y PGs) en relación a la lágrima y al humor acuoso. El contenido en agua disminuye ligeramente en las capas anteriores del estroma, posiblemente por la evaporación hacia la atmósfera, y aparece menor contenido de glucosa, por la obtención desde el humor acuoso y el requerimiento del epitelio, que realiza el estroma [Durán de la Colina, 1998].

La función barrera del epitelio limita los fluidos que entran a la córnea desde la lágrima y protege el ojo de muchos patógenos. Para su mantenimiento, resulta esencial la integridad celular con su constante renovación, así como su capacidad de respuesta ante una agresión. El epitelio corneal utiliza primariamente glucosa, que toma desde el humor acuoso y acumula intracelularmente en grandes cantidades. Su metabolización sigue en un 85% la glicolisis anaerobia y, en menor grado la vía de las pentosas. Esta última facilita la síntesis de ácidos nucleicos, requeridos en este tejido con alto índice de mitosis. Sólo una parte de la energía se forma a través del ciclo de Krebs, limitado por la escasa concentración de mitocondrias. El acúmulo de glucógeno celular se ve disminuido en situación de stress, como un traumatismo o por el uso de lentes de contacto. Por este proceso se acumula un alto contenido de ácido láctico, pero parte de este pasa al ciclo del

ácido cítrico para producir ATP como almacén de energía [Durán de la Colina, 1998].

El epitelio corneal recibe el oxígeno directamente desde la atmósfera, con el ojo abierto, que está expuesto a presiones parciales de 155 milímetros de mercurio (mm Hg) en la lágrima. Con los ojos cerrados esta presión decrece hasta los 55 mm Hg, suficiente en teoría para el consumo de 3.5 mililitros por centímetro cuadrado a la hora (ml/cm²/hora). A pesar de eso, el epitelio sufre un edema nocturno por la formación y acúmulo de lactato intracelular que clínicamente se manifiesta en formación de halos y reducción de sensibilidad al contraste.

La barrera endotelial regula el movimiento de agua y sustancias desde el humor acuoso hacia el estroma. Se trata de una función esencial que se anula con la pérdida de la integridad de la monocapa celular. A pesar de ello, existe un paso constante de humor acuoso a través de los espacios intercelulares hacia el estroma, transportando glucosa, aminoácidos y otros nutrientes esenciales. Las uniones celulares son las responsables de limitar este paso por lo que, al ser dependientes del calcio, requieren una concentración mínima de este ion en el humor acuoso.

Aparte de la barrera, el endotelio posee la cualidad de retirar el excesivo fluido acumulado en el estroma, ocasionado por el paso constante de humor acuoso. De esta forma se mantiene un grosor constante y la transparencia imprescindible. Una córnea en condiciones normales contiene un 78% de agua. Esta actividad, llamada bomba endotelial, resulta del flujo de iones sodio y bicarbonato por la membrana celular. La Na⁺/K⁺ ATPasa, localizada en la membrana celular proporciona la actividad más importante en este mecanismo de bombeo. A pesar de los cambios producidos por la edad, la actividad de barrera y bombeo del endotelio no sufren alteraciones. Esto es un indicativo de la reserva en su capacidad funcional, pues incluso un endotelio anciano normal se recupera de una agresión tan rutinaria como la cirugía intraocular [Durán de la Colina, 1998].

1.2.2. TRANSPARENCIA CORNEAL

Todo el complejo anatomofisiológico de la córnea se enfoca a proporcionar una máxima transparencia y una precisa capacidad refractiva.

Cuando una radiación electromagnética, como la luz, alcanza un medio pueden ocurrir varios fenómenos: 1) no modificarse, 2) aparecer refracción, 3) aparecer reflexión, 4) producir absorción, o 5) producir dispersión. Todos estos efectos ocurren inevitablemente en combinación cuando la luz incide en el ojo, pero mientras la refracción y la reflexión aparecen bien definidos por la óptica geométrica (superficies regulares que separan medios transparentes de distinto índice de refracción), el paso de la luz a través del interior del tejido corneal puede resultar más complejo. Las teorías iniciales que explicaban esta transparencia se limitaban a mencionar su estructura homogénea (mismo índice de refracción de todas las estructuras), la ausencia de vasos sanguíneos y la relativa acelularidad. Sin embargo, los estudios que demostraron diferentes índices de refracción en distintos planos de la córnea obligaron a replantear estos simples conceptos [Freegard, 1997].

Por su estructura, el interior de la córnea forma unas interfases que, al encontrarse paralelas entre sí y a la superficie, cumplen una condición especular aceptable. El mínimo espesor (poco más de 0.5 mm) y esta disposición, especialmente la de las fibras de colágeno estromal, es la que explica que la luz se transmita de forma adecuada y no sufra pérdidas significativas a su paso por la córnea. Ópticamente, el estroma consiste en una serie de cilindros (fibras de colágeno) paralelos a la superficie rodeados de una sustancia, con un índice de refracción diferente, por lo que dispersarían la luz. Maurice, asumió que la emanación de campos en la misma fase desde cada una de las fibras, resultaría en una interferencia destructiva de las ondas dispersas, lo que limitaría la dispersión total [Maurice, 1957]. Su teoría coincidía con los estudios ultramicroscópicos, por lo que fue ampliamente aceptada. El caso de la falta de ordenación fibrilar en la membrana de Bowman se ha explicado por la elevada homogeneidad óptica dentro de ella.

En resumen, al ser el radio de las fibras inferior a la longitud de onda y por mantener un orden y una distancia entre ellas, el comportamiento óptico de la córnea sería similar al de un material homogéneo y la dispersión que ocurriera sufriría una interferencia, permitiendo el paso de aproximadamente el 95% de la luz que recibe en una longitud de onda de 500 nm. Esta imperfección es la que permite que la córnea pueda ser vista, por ejemplo, en la lámpara de hendidura. El lugar de mayor absorción de luz por la córnea se sitúa en el epitelio, principalmente para las longitudes de onda cortas [Durán de la Colina, 1998]. La exquisita alineación de las fibras estromales permite un alto número de fibras por unidad de volumen y, si bien es importante en la transmisión, tiene más que ver con una función tectónica ayudando a mantener la forma de la córnea. Con estas características, la capacidad de transmisión de luz por la córnea se encuentra entre los 310 nm (radiación ultravioleta) y los 2500 nm (radiación infrarroja).

Como puede apreciarse, para cumplir con la función de transmisión de luz es esencial que la disposición de las fibras y su diámetro sean constantes. Cuando la córnea se edematiza, las fibras cambian su orientación y la luz sufre una dispersión al atravesarla, anulándose la interferencia entre las longitudes de onda reflejadas por las fibras y explicando la pérdida de transparencia que se aprecia cuando se observa clínicamente un edema corneal. En esta situación, parece que contribuye más a la opacidad la irregular disposición de las fibras, que la separación entre ellas. En cualquier caso, existen evidencias que apuntan a que pérdidas de homogeneidad separadas por una distancia menor que la mitad de la longitud de onda de la luz, no afectan la transparencia corneal [Durán de la Colina, 1998].

1.3. BIOMECÁNICA CORNEAL

La caracterización morfológica de los parámetros geométricos de la córnea (especialmente el espesor y la curvatura) es un procedimiento clínicamente muy habitual, especialmente en el ámbito de la cirugía refractiva [Terai et al., 2012]. Sin embargo, más allá de dicha caracterización, resulta imprescindible entender el comportamiento de la estructura corneal desde otra perspectiva, la *biomecánica*.

1.3.1. CONCEPTO Y CARACTERIZACIÓN DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

La biomecánica corneal describe el comportamiento visco-elástico experimentado por la córnea al interactuar sobre ella, es decir, al ejercer una fuerza que la deforma. Dicho comportamiento está íntimamente relacionado con su composición estructural y presenta su más claro exponente en la cirugía incisional, donde la realización selectiva de incisiones sobre la córnea para modificar su curvatura, evidencia que no es mecánicamente inerte [Dupps y Wilson, 2006].

La córnea es un complejo compuesto anisótropo, caracterizado por propiedades visco-elásticas que no presentan una respuesta lineal. Se trata de un compuesto porque sus propiedades aparecen definidas por la interacción de materiales dispares como el colágeno y la matriz extracelular, y es anisótropo ya que las propiedades no son direccionalmente uniformes. De las cinco capas anatómicas de la córnea explicadas con anterioridad, sólo la membrana de Bowman y el estroma poseen fibras de colágeno, por tanto son las que proporcionan la mayor parte sus características tensiles. La respuesta biomecánica de la córnea a una fuerza externa aparece modulada fundamentalmente por el estroma, donde la disposición del colágeno en forma de lamelas paralelas a la superficie corneal, condicionarán su comportamiento mecánico [Dupps y Wilson, 2006].

La caracterización de las propiedades biomecánicas de la córnea tradicionalmente se ha efectuado mediante la descripción de diferentes parámetros físicos, que se detallan a continuación.

1. Coeficiente de Rigidez Ocular (CRO). Definido por primera vez por Friedenwald en 1937, constituyó la primera aproximación a la caracterización biomecánica de la córnea. Este parámetro viene determinado por el registro de una curva presión-volumen durante un experimento de distensión volumétrica, proporcionando una medida de la rigidez del globo ocular [Fridenwald, 1937].

2. Módulo Elástico (Módulo de Young, E). Proporciona un indicador intrínseco de la rigidez del material que describe. Un material completamente elástico, es capaz de recuperar su geometría original una vez cesa la fuerza aplicada sobre él, lo que se traduciría en un comportamiento lineal en una gráfica tensión aplicada-deformación experimentada (Figura 1.6). Normalmente, este parámetro se mide mediante pruebas de extensimetría *ex vivo*. Un valor elevado, significa una alta rigidez del material considerado.

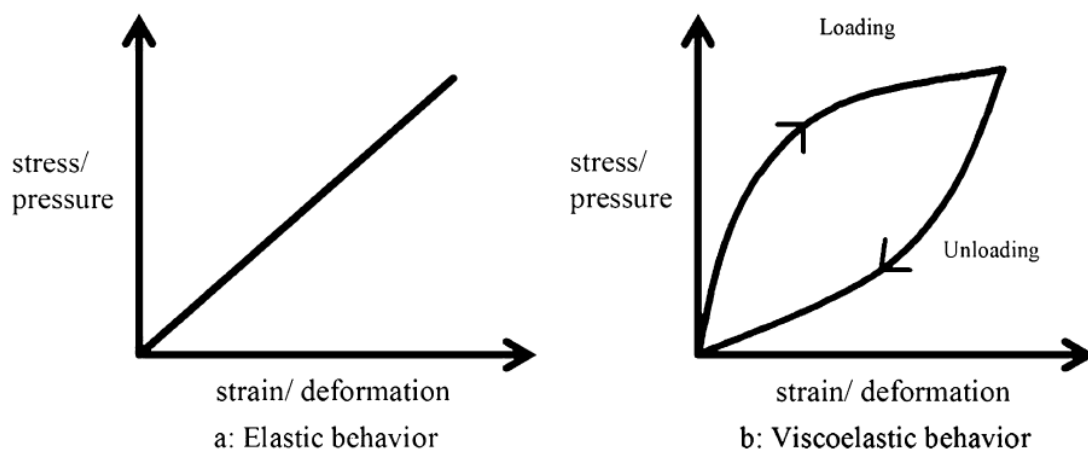


Figura 1.6. Gráficas tensión-deformación de dos materiales. **Izquierda:** Comportamiento de un material completamente elástico. El material recupera su forma original tras cesar la presión, siguiendo la misma pendiente. **Derecha:** Comportamiento de un material visco-elástico. El material recupera su forma original, pero de un modo distinto. El área entre las dos curvas representa la energía disipada por el material, y se denomina histéresis. [Kotecha, 2007].

3. Ratio de Poisson (ν). Se trata de un factor de corrección empleado para describir la deformación experimentada por un material, en relación con la experimentada en la dirección perpendicular. En el contexto de la córnea, una lamela de colágeno sometida a una determinada tensión puede adelgazarse o modificarse en diferente proporción, dependiendo de la dirección considerada. Este parámetro suele aproximarse típicamente a 0.49, ya que se supone que la córnea está llena de fluido, prácticamente incompresible.

4. Propiedades Visco-Elásticas. Estas propiedades surgen de la naturaleza biomecánica dependiente del tiempo en los tejidos blandos. Al cesar la fuerza ejercida responsable de la deformidad del material, éste recupera su forma original, pero a través de un comportamiento diferente al experimentado durante la deformación, dependiente de la absorción del material. A esta característica se la denomina histéresis (Figura 1.6).

5. Resistencia al corte. En la córnea, describe la resistencia que opone el estroma a la fricción o deslizamiento de las capas subyacentes. Este parámetro físico viene determinado por el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y otras fuerzas asociadas a la matriz extracelular [Dupps y Wilson, 2006].

1.3.2. TECNOLOGÍA PARA LA DETERMINACIÓN *EX VIVO* DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

Antes de la aparición de dispositivos de medida capaz de caracterizar *in vivo* las propiedades biomecánicas de la córnea, la única posibilidad de caracterizar dicho comportamiento residía en medir la resistencia a la tensión mecánica del colágeno mediante procedimientos de extensimetría en córneas procedentes de cadáveres [Wollensak et al., 2003; Dupps y Wilson, 2006; Detorakis y Pallikaris, 2013].

Estos experimentos se fundamentaban en, una vez retirado el tejido corneal, aplicar una fuerza controlada sobre los dos extremos de la muestra mediante dispositivos controlados por software específico (Figura 1.7). Estos dispositivos

permitían inducir diferentes rangos de estrés sobre el tejido, los cuales generaban grados de deformación variable. Finalmente, se obtenía la caracterización del comportamiento biomecánico del material mediante los parámetros físicos anteriormente descritos [Wollensak et al., 2003].

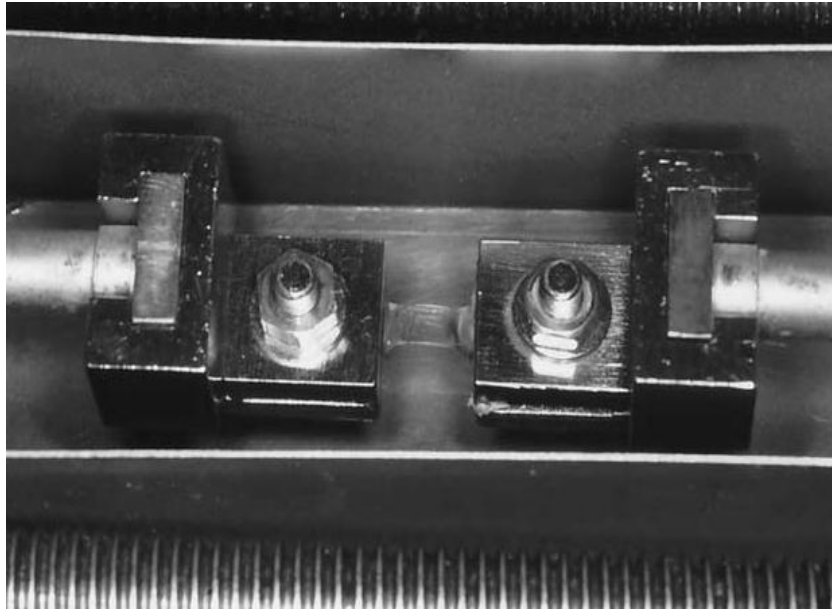


Figura 1.7. Tejido corneal sometido a prueba de extensimetría. El software incorporado por el dispositivo permite aumentar o disminuir el grado de estrés sobre la muestra. [Wollensak et al., 2003]

1.3.3. TECNOLOGÍA PARA LA DETERMINACIÓN *IN VIVO* DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

Los recientes avances experimentados en la determinación de las propiedades biomecánicas de la córnea, han permitido que dichas propiedades sean obtenidas en tiempo real, permitiendo una mayor aplicabilidad clínica de los resultados, tanto en el diagnóstico de diferentes condiciones oculares, como en la toma de decisiones clínicas [Detorakis y Pallikaris, 2013].

A continuación se expondrán las técnicas más actuales y clínicamente empleadas para la valoración de la biomecánica corneal en tiempo real, sobre tejido vivo.

1. Manometría Intraoperatoria de Cámara Anterior. Argumentando que las propiedades biomecánicas de la córnea podían verse modificadas en ojos enucleados, Pallikaris y cols. determinaron esta técnica para valorar el coeficiente de rigidez ocular en tiempo real [Pallikaris et al., 2005]. Esta técnica consiste en inyectar, en el interior de la cámara anterior, diferentes volúmenes de solución salina mientras se monitoriza la presión intraocular (PIO) mediante un transductor. La validez de esta técnica ha sido puesta en duda, ya que se estima que se mide sólo la rigidez de la cámara anterior, no de todo el ojo, dada la dificultad de paso de la solución inyectada desde la cámara anterior, a la posterior.

2. Rigidez Ocular asociada a la Longitud Axial. Este método consiste en analizar el cambio experimentado en la longitud axial del globo ocular, tras la administración oral de acetazolamida, mediante interferometría de coherencia parcial con láser. La acetazolamida reduce la PIO, la cual es determinada de forma previa y transcurridas 2 h de su administración. El descenso de la longitud axial experimentado por cada reducción de 1 mm Hg de PIO, es empleado para la estimación de la rigidez ocular [Detorakis y Pallikaris, 2013].

3. Medida de la Amplitud de Pulso y de Pulso de Fondo. La amplitud de pulso ocular corresponde a la variación máxima de PIO durante el ciclo cardíaco, basado en la suposición de que el retorno venoso del ojo no es pulsátil [Hommer et al., 2008]. La amplitud de fondo corresponde al cambio de volumen ocular relacionado con el ciclo cardíaco, y se mide con un haz de láser diodo con una longitud de onda (λ) de 783 nm. La luz se refleja tanto en la córnea como en la retina y las interferencias generadas a partir de las que se mide el cambio en la distancia entre la córnea y la retina con el ciclo cardíaco y se estima la rigidez ocular asociada a dicho cambio [Hommer et al., 2008].

4. Elastografía Ultrasónica. Esta técnica consiste en obtener imágenes elastográficas del contenido y de las paredes oculares, para posteriormente calcular el módulo elástico de cada componente, basándose en las imágenes capturadas en escala de grises [Detorakis et al., 2010]. Se trata de un método con escasa aplicabilidad clínica.

5. Medida de la Biomecánica Corneal mediante el dispositivo ORA. El dispositivo ORA (*Ocular Response Analyzer, Reichert, USA*) utiliza un rápido pulso de aire para indentar la córnea, mientras que un avanzado dispositivo opto-electrónico recoge la señal durante el aplanamiento bidireccional de la córnea (una aplanación cuando la córnea se dirige hacia dentro (P1) y otra, al cesar el pulso de aire, cuando la córnea se dirige hacia fuera (P2)) [Luce, 2005]. Debido a sus propiedades biomecánicas, la córnea muestra cierta resistencia al impacto del pulso de aire, generando una cierta latencia entre las dos aplanaciones. El valor promedio de P1 y P2 proporciona un valor de PIO que se correlaciona con el valor de PIO obtenido con la tonometría de aplanación de Goldmann (PIO_G). La diferencia entre P1 y P2, se denomina *histéresis corneal* (HC; $HC = P1 - P2$), siendo un nuevo parámetro biomecánico que hace referencia al amortiguamiento viscoso dentro del material, originado por la viscosidad de PGs, GAGs y de la matriz extracelular [Terai et al., 2012]. La HC proporciona la base para obtener dos nuevos parámetros, la PIO compensada por los parámetros biomecánicos de la córnea (PIO_{CC}) y el *factor de resistencia corneal* (FRC). La medida de PIO_{CC} proporciona una medida de la PIO menos dependiente de las propiedades corneales de lo que lo son otras medidas tonométricas. El FRC es un indicador de la resistencia global de la córnea [Reinstein et al., 2011] y viene determinado por la siguiente ecuación: $FRC = k1 \times (P1 - 0.7P2) + k2$ (siendo k1 y k2, constantes).

Tanto la HC como el FRC son parámetros empíricos, cada uno de los cuales caracteriza la respuesta de deformación de la córnea al incidir sobre ella con un pulso de aire. Sin embargo, actualmente no existe un modelo teórico que describa de forma global el comportamiento de la córnea atendiendo a factores diversos (espesor corneal, PIO, biomecánica, y factores geométricos y estructurales). Únicamente existe un estudio que haya modelizado el comportamiento de la córnea al aplicar una fuerza tangencial, paralela a la superficie corneal [Glass et al., 2008]. En este modelo, el comportamiento biomecánico de las estructuras visco-elásticas aparece modulado por una combinación de componentes elásticos (las fibras de colágeno) y componentes viscosos o de absorción de impacto (la matriz

extracelular). Sin embargo, las fuerzas de reflexión no son consideradas en este modelo.

5.1 *Metodología del Instrumento ORA*. La metodología del dispositivo ORA está basada en dos principios: 1) la fuerza actúa de forma perpendicular a la córnea (contrariamente a las medidas de rigidez clásicas, que emplean fuerzas tangenciales) produciendo una deformidad de la córnea (Figura 1.8) y 2) dada la escasa duración de la fuerza aplicada, el resultado es una deformación dinámica, no estática [Terai et al., 2012].

Dado que el pulso de aire incide de forma perpendicular en la córnea, la flexión de la córnea es el tipo de deformación principal que se produce durante la aplanación, por tanto la rigidez de flexión de la córnea es el parámetro evaluado por el dispositivo ORA. En este sentido, no sólo las fibras de colágeno resisten la rápida deformidad de la misma, sino que también la matriz extracelular existente entre las lamelas de colágeno contribuye a dicha resistencia. Tanto la configuración en capas de la córnea como la adhesión entre las lamelas de colágeno contribuyen a la total rigidez de flexión de la córnea [Terai et al., 2012].

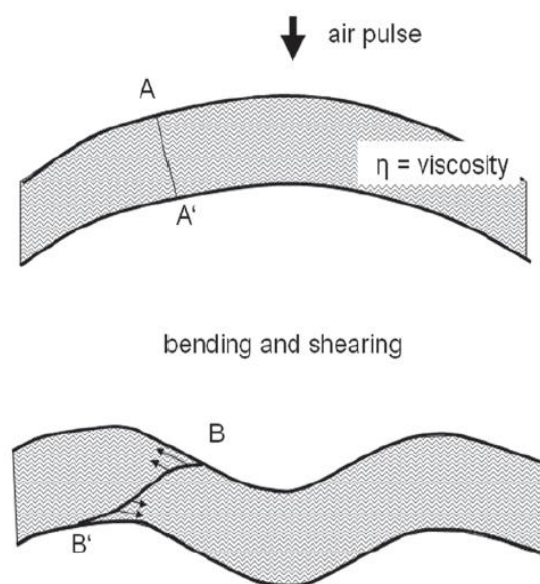


Figura 1.8. Representación esquemática de la deformación corneal durante la medida con el instrumento ORA. AA' representa una línea antes y BB' después de la deformación corneal. [Terai et al., 2012]

1.4. FUNCIÓN VISUAL DE LA CÓRNEA

La superficie anterior de la córnea es el elemento refractivo más importante de todo el ojo. En un ojo normal, la superficie corneal anterior proporciona un 80% de la contribución refractiva total, por lo que mínimas variaciones en la morfología son suficientes para proporcionar cambios refractivos considerables [Calossi, 2007]. En una aproximación paraxial, cada variación de la curvatura equivalente a 4 centésimas de milímetro en el radio, corresponde a una variación de 0.25 dioptrías (D). Por este motivo, unido a que es la estructura ocular más externa y accesible, la superficie ocular reúne unas óptimas condiciones para la cirugía refractiva.

1.4.1. PODER REFRACTIVO Y TOPOGRAFÍA CORNEALES

Tradicionalmente, la córnea ha sido considerada una superficie refractiva bidimensional, quedando representada de forma simplificada como una única superficie refractiva. De este modo, el espesor corneal y la superficie posterior carecían de importancia refractiva. Con la incorporación progresiva de los nuevos dispositivos de medida, que han ido evolucionando paralelamente a la cirugía refractiva, se ha modificado esta concepción simplificada de la córnea por otra más compleja e integral, donde la córnea es representada como un elemento refractivo tridimensional.

El hecho de que la córnea sea el primer elemento dióptrico del ojo, le confiere una gran relevancia desde un punto de vista refractivo dentro del esquema ocular. La superficie corneal anterior proporciona más de las dos terceras partes del poder óptico total del ojo humano, con un valor aproximado de 43-44 D en el ápex, y un radio de curvatura medio de 7.79 mm [Dubbelman et al., 2006]. Otros autores relatan un rango de curvatura medio para la superficie anterior de la córnea entre 7.75 y 7.89 mm, para ojos normales [Ho et al., 2008; Piñero et al., 2010]. La superficie corneal posterior posee un radio de 6.53 mm [Dubbelman et al., 2006; Atchison et al., 2008], aunque otros autores encuentran valores que oscilan entre

6.34 a 6.48 mm, en ojos sanos [Ho et al., 2008; Piñero et al., 2010]. El espesor corneal central que separa ambas superficies tiene un valor promedio de 0.54 mm [Atchison et al., 2008; Piñero et al., 2010].

La geometría de la superficie corneal anterior de una córnea sana se asemeja al perfil de una curva cónica de tipo elíptico, que viene representada por la siguiente expresión matemática [Piñero et al., 2010]:

$$X^2 - Y^2 + (1-Q)Z^2 - 2ZR = 0$$

En esta ecuación, Z es el eje de revolución del conoide, R es el radio de curvatura en el ápex corneal, y Q es la asfericidad de la superficie, parámetro que define el tipo de curva córnea a la que representa la función (Figura 1.9).

El valor de la asfericidad de una curva cónica marca la velocidad o grado en el que cambia la curvatura del centro a la periferia, bien sea aplanándose (como ocurre en la morfología corneal normal) o bien sea curvándose (como ocurre en una córnea intervenida con láser excímer para la corrección de la miopía). Se denomina elipse prolata a aquella que se aplanan del centro a la periferia (se aleja del ápex) y se denomina elipse oblata a la que se hace más curva a medida que se separa del ápex. Ambas superficies corneales de una córnea sana poseen una geometría cónica de elipse prolata.

La asfericidad (Q) de la superficie corneal anterior oscila entre -0.29 y -0.13 [Atchison et al., 2008; Ho et al., 2008; Piñero et al., 2010], valor que evidencia la geometría prolata de dicha superficie. Para la superficie corneal posterior, los valores oscilan entre -0.34 y -0.38, evidenciando un mayor prolatismo que los de la cara anterior [Piñero et al., 2010].

También se ha analizado cómo varía la asfericidad corneal con la edad. Davis y cols. realizaron un estudio longitudinal en un grupo de niños durante 5 años, observando un cambio de la asfericidad promedio desde -0.36 a valores menos prolatos de -0.26, siendo este último valor más próximo al de la asfericidad del adulto [Davis et al., 2005]. Por su parte, Dubbelman y cols. observaron cambios en la asfericidad corneal de ambas superficies corneales con la edad, relacionándose

con los cambios que se producen en la córnea a nivel del limbo [Dubbelman et al., 2006]. No obstante, es importante indicar que la asfericidad varía en función del área de la córnea analizada, de modo que para una misma córnea, diferentes áreas de análisis llevan asociados diferentes valores de asfericidad. Este hecho debe ser tenido en cuenta en la práctica clínica.

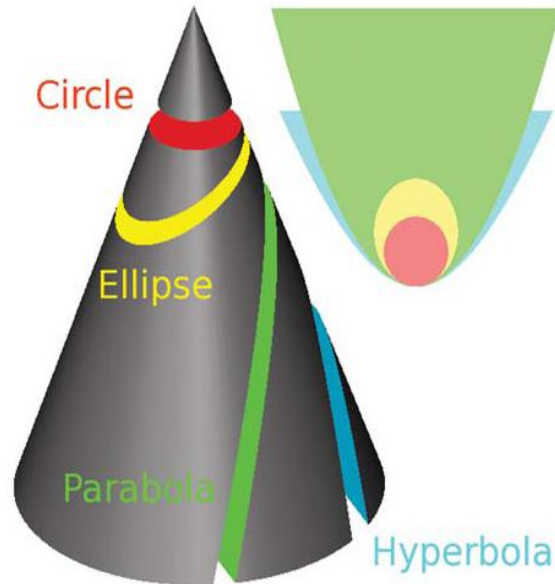


Figura 1.9. Sección cónica obtenida por la intersección de un cono en diferentes planos. [Calossi, 2007].

Para el análisis detallado de la morfología de la córnea, clásicamente se utilizaba la queratometría, técnica que permitía obtener los radios de curvatura central de la misma mediante la reflexión de diferentes patrones sobre la córnea. Sin embargo, sus grandes limitaciones (entre las que destaca que únicamente analizan los 3 mm centrales (6% del total de la córnea)) hicieron que quedasen en desuso a medida en la que avanzó la tecnología de análisis morfológico de la córnea.

Actualmente, la técnica diagnóstica más importante para el análisis de la morfología de la córnea, es la topografía corneal. Esta técnica se fundamenta en el análisis y reconstrucción matemática de la córnea a través de los datos obtenidos mediante la reflexión de discos de Plácido (topografía de reflexión) o de proyección de una hendidura de barrido (topografía de proyección) sobre la córnea (Figura 1.10).

Los sistemas topográficos más avanzados empleados actualmente se fundamentan en la cámara rotatoria de Scheimpflug. El principio de Scheimpflug hace referencia a una particularidad característica de la fotografía, que permite obtener imágenes con una gran profundidad de foco. Este hecho sucede cuando el plano del objeto no es paralelo a la película fotográfica de la cámara [Konstantopoulos et al., 2007]. Para que tenga lugar, se requiere que el plano que contiene la hendidura de luz y el plano de la imagen intersecten en un punto, con el correspondiente mismo ángulo [Masters, 1998; Konstantopoulos et al., 2007].

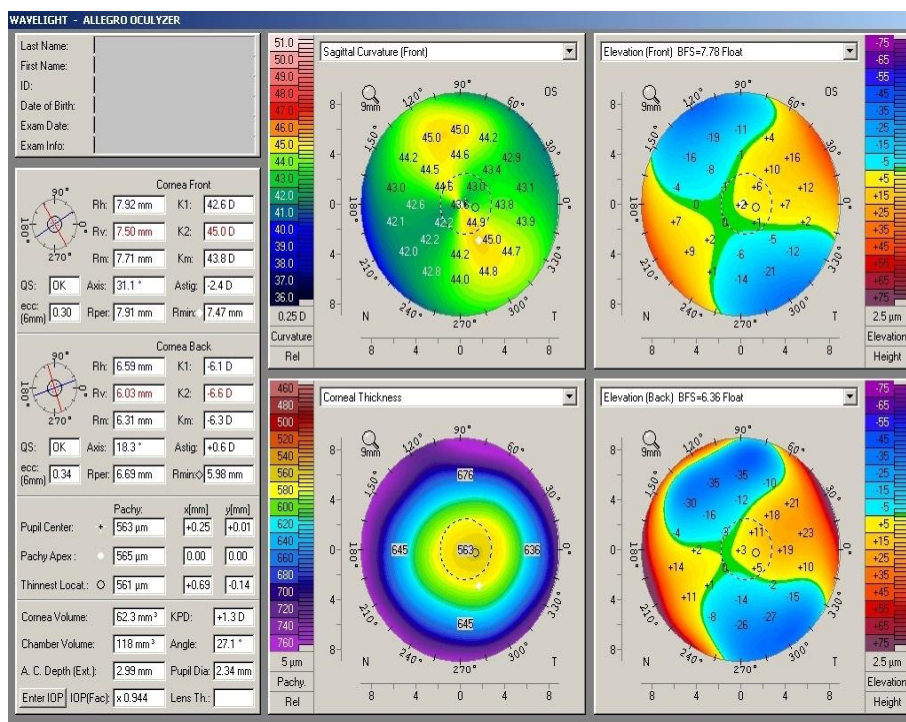


Figura 1.10. Topografía corneal obtenida en una córnea normal mediante sistema basado en cámara rotatoria de Scheimpflug. Obsérvese la moderada toricidad anterior. [Imagen propia].

Independientemente del sistema topográfico empleado para la valoración y análisis de la morfología corneal, es importante conocer las partes más importantes en que queda dividida anatómicamente la córnea (Figura 1.11):

1. Zona central o zona óptica. Es la zona corneal que ocupa los 3-4 mm centrales. Cubre la pupila y es responsable de la visión. Es la zona más esférica y con mayor repercusión visual.
2. Zona paracentral o periférica media. Comprende el anillo desde los 3 hasta los 8 mm del centro. En esta zona, la córnea comienza a aplanarse de manera progresiva (superficie elíptica prolata).
3. Zona periférica. Es el anillo corneal comprendido entre los 8 y 11 mm del centro. En esta zona, es donde la córnea resulta más plana.
4. Limbo. Anillo a 12 mm del centro. Es donde la córnea se cierra antes de unirse a la esclera.

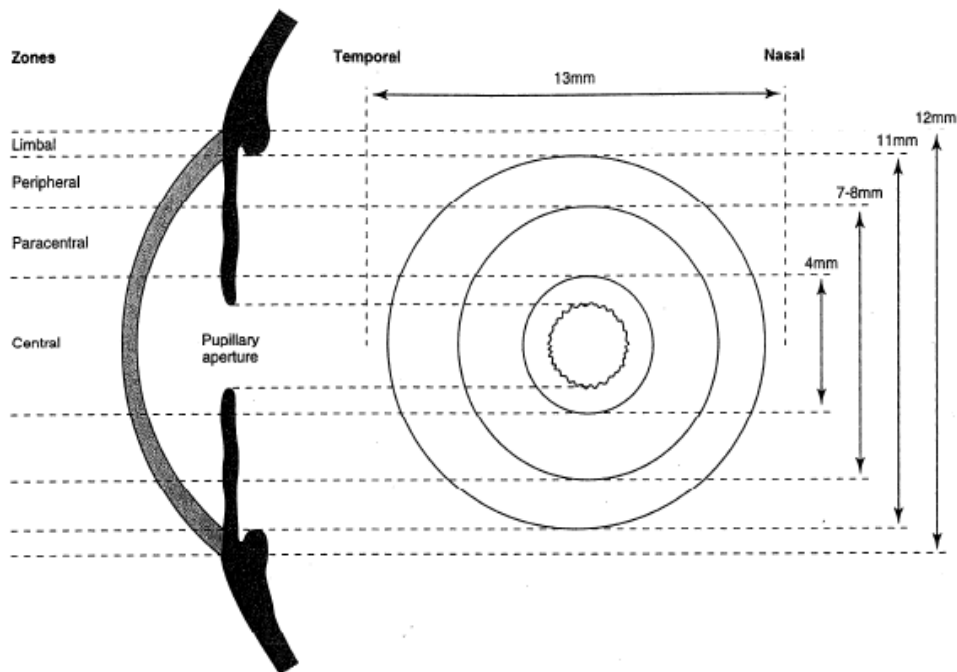


Figura 1.11. Representación esquemática de las zonas anatómicas más importantes de la córnea. [Durán de la Colina, 1998].

1.4.2. CALIDAD ÓPTICA DE LA CÓRNEA

El conocimiento de la calidad óptica de la córnea resulta imprescindible en el diagnóstico clínico de una gran cantidad de alteraciones del segmento anterior, así como para el diseño y valoración de diferentes cirugías que comprometen la córnea, entre ellas especialmente la refractiva [Oliveira et al., 2012].

La calidad óptica de la córnea aparece determinada fundamentalmente por su asfericidad y por la considerable diferencia de índice de refracción existente en la interfase entre el aire y la propia córnea. Cualquier imperfección en la forma de la córnea originará que los rayos procedentes de una fuente de luz puntual, no avancen de forma convergente hasta la retina al entrar en el interior del ojo [Oliveira et al., 2012]. Estos errores de foco se conocen con el nombre de aberraciones ópticas, y son los principales responsables del deterioro de la calidad de la imagen retiniana [Maloney et al., 1993].

Los datos procedentes de la topografía corneal son empleados para calcular el frente de ondas de la córnea, el cual expresa la variación que experimenta la luz al atravesar dicho tejido [Schwiegerling y Greivenkamp, 1997; Braaf et al., 2009; Oliveira et al., 2012]. La tecnología de frente de ondas permite una caracterización precisa de la calidad óptica de la córnea, la cual puede ser representada numéricamente mediante la descomposición del frente de ondas en polinomios de Zernike [Hemenger et al., 1995]. Esta aproximación matemática permite la descomposición del frente de ondas completo en aberraciones monocromáticas independientes, cada una de las cuales presenta un impacto determinado sobre la calidad óptica de la córnea (Figura 1.12). El parámetro RMS (valor cuadrático medio, de la terminología anglosajona *root mean square*) cuantifica la calidad óptica de la córnea, existiendo otras métricas relacionadas con la calidad de la imagen (como la PSF (o función de expansión de un punto, del anglosajón *point spread function*) o la MTF (o frecuencia de transferencia de modulación, del inglés *modulation transfer function*), que predicen la calidad óptica de la imagen en la fovea [Marsack et al., 2004].

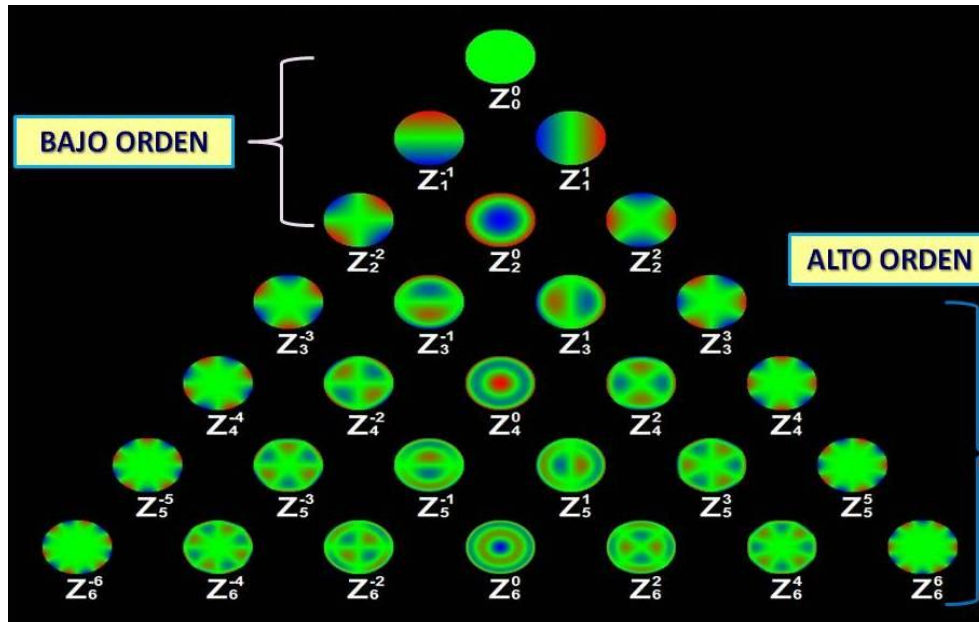


Figura 1.12. Representación esquemática de los coeficientes de Zernike. La imagen que acompaña a cada término describe cómo afecta de forma aislada al frente de ondas. Las aberraciones de alto orden se consideran a partir del tercero, inclusive. [Imagen propia].

Estudios acerca de la caracterización de las aberraciones ópticas en pacientes jóvenes sanos revelan una gran variabilidad inter-sujeto. El tipo de aberración más prevalente en esta población era la de tercer (trefoil horizontal, coma vertical, coma horizontal, trefoil oblicuo) y cuarto orden (tetrafoil horizontal y oblicuo, astigmatismo secundario horizontal y vertical, y aberración esférica). También se ha observado que la contribución de cada aberración de alto orden al deterioro de la calidad óptica de la córnea, decrece progresivamente con el aumento de su orden, excepto la aberración esférica primaria. Más allá de esta variabilidad, ha quedado contrastado que la aberración esférica primaria de la córnea en pacientes sanos es positiva [Oliveira et al., 2012].

La calidad óptica del ojo normal viene determinada por el balance de las aberraciones ópticas corneales e intraoculares (Figura 1.13). La combinación del análisis de las aberraciones corneales y totales del ojo permite evaluar la calidad óptica de cada elemento, así como su contribución relativa al deterioro de la calidad de la imagen retiniana. Empleando esta metodología, diversos estudios han

revelado una menor magnitud de aberraciones de alto orden en el ojo completo, que las presentes únicamente en la córnea, indicando este hecho que las aberraciones ópticas internas compensan, al menos parcialmente, las corneales.

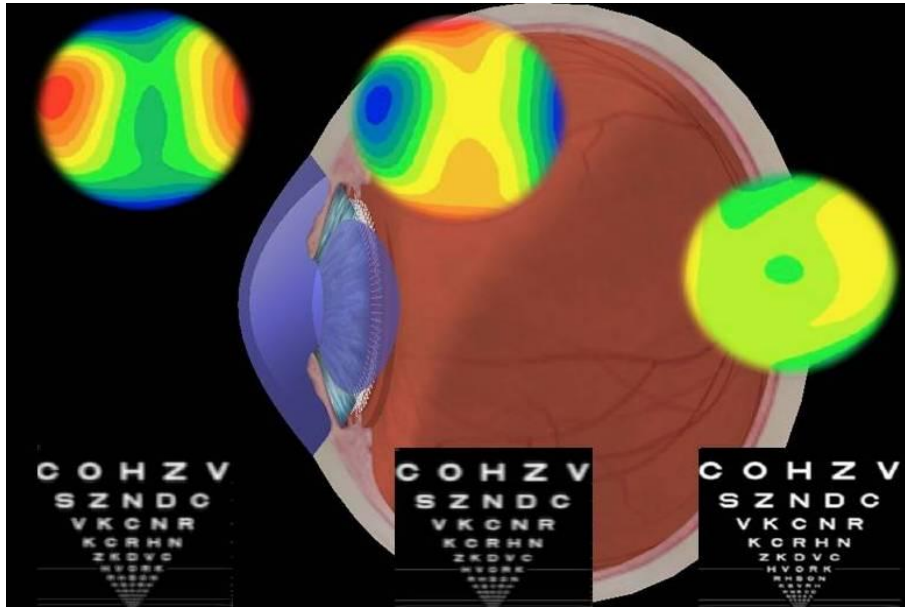


Figura 1.13. Compensación parcial de las aberraciones corneales, por parte de las aberraciones internas. **Arriba:** Frente de ondas de la córnea, interno y total. **Abajo:** Simulación de una imagen de optotipo considerando el efecto del frente de ondas corneal, interno y total. Nótese que la calidad de la imagen resultado del frente de ondas total, es superior que la proporcionada por el frente de ondas corneal. [Imagen propia].

Este proceso de compensación resulta especialmente significativo en el astigmatismo horizontal/vertical, coma horizontal y aberración esférica, resultando en una reducción de su magnitud en el ojo completo, con el consecuente aumento de la calidad de la imagen [Kelly et al., 2004]. Adicionalmente, Dubbelman y cols. concluyen que, dado que el coma proporcionado por la superficie corneal posterior es despreciable, el valor total de coma que no es compensado por la superficie corneal anterior, es atribuible al cristalino [Dubbelman et al., 2007].

1.5. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

Los procedimientos quirúrgicos que se llevan a cabo sobre la córnea pueden clasificarse en sustractivos o aditivos, dependiendo de si se asocian o no a la eliminación de tejido. Seguidamente, se abordará en profundidad el primer tipo de procedimiento.

1.5.1. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL CON LÁSER EXCÍMER

La cirugía refractiva sustractiva con láser excímer, a su vez puede dividirse en lamelar o superficial, dependiendo de si previamente a la fotoablación corneal con láser excímer, se realiza la creación de un colgajo corneal o no.

1.5.1.1. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL LAMELAR

La técnica láser in-situ keratomileusis, (LASIK), debe su nombre al término Keratomileusis, el cual procede del griego y significa “tallado de la córnea” (keras-con apariencia de cuerno-la córnea) y (smileusis-tallar) [Bores, 1994]. La cirugía LASIK es la técnica quirúrgico-refractiva corneal láser más utilizada en el mundo [Duffey y Leaming, 2011] y se ha convertido en la intervención quirúrgica más aceptada para corregir defectos de refracción, desde su introducción en 1990 [Argento et al, 1997; Steinert y Bafna, 1998; Rashad, 1999; Varley et al., 2004; Rapuano, 2006, Sutton y Kim, 2010]. El éxito del LASIK deriva de su eficacia, estabilidad, seguridad y de una aceptable calidad de visión incluso en defectos de refracción medio-altos [Steinert y Bafna, 1998; Rashad, 1999; Rapuano, 2006]. Las indicaciones de dicha técnica se han modificado con el tiempo. Durante la década de los 90 se llegó a indicar incluso para miopías mayores de 15 D, hipermetropías por encima de 6D y astigmatismos mayores de 6D [Rashad, 1999; Choi y Wilson, 2001; Sugar et al., 2002; Wu, 2002]. Actualmente, dichas recomendaciones están caducas, aunque Lindbohm y cols. han descrito una moderada estabilidad a largo plazo (5 años) incluso en pacientes entre -9.00 y -17.00 D de miopía [Lindbohm et

al., 2009]. La cirugía LASIK posee ciertas ventajas respecto a las técnicas de ablación superficial avanzadas (ASAs), como son la rápida recuperación visual postoperatoria a las pocas horas de la intervención (aun existiendo edema del colgajo corneal) [Varley et al, 2004; Sugar et al, 2002; Wu, 2002; Farah et al, 1998] y el mínimo dolor asociado al compararlo con el producido por técnicas de superficie. También posee menor probabilidad de producir opacidad corneal a igual magnitud de sustracción de tejido en comparación con las técnicas de superficie [Kim et al, 2004]. El colgajo tallado previamente a la fotoablación con láser, contiene las terminaciones nerviosas del epitelio, por lo que apenas existe dolor postoperatorio. Por otro lado, la conservación post-quirúrgica del epitelio corneal y de la membrana de Bowman provoca que la incidencia de opacidad corneal postoperatoria también sea mucho menor que en otros tipos de cirugía refractiva [Farah et al., 1998; Ambrosio y Wilson, 2003; Varley et al., 2004; Sugar et al., 2002; Wu, 2002; Kim et al., 2004]. Sin embargo, la técnica LASIK conlleva la posibilidad de importantes complicaciones relacionadas con el colgajo corneal y está más asociada al posible desarrollo de ectasia iatrogénica que las técnicas de superficie [Farah et al., 1998; Sugar et al., 2002]. La rápida evolución de la cirugía refractiva y de los láseres, ha contribuido a que hoy en día, se pueda tratar un rango muy variable de pacientes, aunque, las características del propio paciente, el tipo de láser empleado, así como las preferencias del cirujano, determinan en último término, la técnica quirúrgica más adecuada [Farah et al., 1998; Choi y Wilson, 2001; Sugar et al., 2002; Wu, 2002; Ambrosio y Wilson, 2003]. Igualmente, a pesar de unos excelentes resultados en términos de seguridad [Varley et al, 2004], surgen problemas asociados a la cirugía, aunque esta haya sido definida como exitosa, como es la sintomatología en condiciones mesópicas bajas [Ambrosio y Wilson, 2003; Bailey et al., 2003]. El desarrollo de nuevos microqueratomos, láseres más eficientes y precisos, y especialmente la optimización de los algoritmos de ablación para minimizar la inducción de aberraciones ópticas, han estado orientados a obtener los mejores resultados posibles en este campo [Nordan et al., 2003; Kim et al., 2004; Rapuano, 2006; Macsai y Fontes, 2008].

No obstante, existen contraindicaciones absolutas para la técnica LASIK, siendo principalmente la presencia de refracción inestable, paquimetría baja, anomalías topográficas, patología ocular crónica incluida las cataratas, respuesta cicatricial desmesurada y alteraciones del tejido conectivo. También existen contraindicaciones relativas como son la historia de queratitis por herpes simple o Zoster que no hayan demostrado ausencia de síntomas durante el último año [De Rojas et al. 2006 y 2007], síndrome de ojo seco moderado, úlceras corneales recurrentes y/o atopia [Sutton y Kim, 2010].

La técnica quirúrgica consiste brevemente en instilar, en primer lugar, unas gotas de anestésico local y en desinfectar adecuadamente el ojo y la región periclar. Seguidamente se marca la córnea y posteriormente se crea el colgajo corneal mediante láser de femtosegundo [Stonecipher et al., 2006; Slade, 2007; Patel et al., 2007] o microqueratomo. Seguidamente, el colgajo corneal es delicadamente retirado para dejar expuesto el estroma donde se va a aplicar la fotoablación con láser excimer. Posteriormente, el colgajo se reposiciona a su lugar de origen, una vez finalizada la ablación, comprobando la perfecta recolocación del mismo. Finalmente, se aplican antibióticos y corticoides tópicos [Sutton y Kim, 2010].

1.5.1.2. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL DE SUPERFICIE

El conjunto de técnicas quirúrgicas englobadas en el grupo de ablación de superficie avanzada (ASA) se caracterizan por la retirada del epitelio corneal (siguiendo diferente metodología), la ablación de las estructuras situadas por debajo (Membrana de Bowman y estroma) y la recolocación o eliminación del epitelio previamente retirado.

Las ventajas de ASA sobre la cirugía LASIK son: ausencia de complicaciones relativas a la creación del colgajo corneal, se trata de una técnica menos invasiva, menor riesgo de ectasia iatrogénica a igual magnitud de ablación láser y ausencia de creación de un espacio virtual como es la interfase del colgajo en el LASIK [O'Keefe y Kirwan, 2010].

Las indicaciones para la utilización de técnicas tipo ASA son habitualmente: paquimetría relativamente baja ($< 500 \mu\text{m}$) o córneas muy planas ($\leq 39 \text{ D}$),

candidatos que realicen deportes de contacto o profesiones que requieran contacto físico, historia de erosión corneal recidivante o distrofia de la membrana basal [Vinciguerra y Muñoz, 2002; De Benito-Llopis et al., 2007]. Igualmente, es una buena opción en aquéllos pacientes que hayan tenido problemas durante la la creación del colgajo corneal durante la técnica LASIK y haya tenido que abortarse la intervención [Salz, 2003; Weisenthal et al., 2003]. Las contraindicaciones deberían ser similares a las del LASIK en términos de posibilidad de desarrollar ectasia postquirúrgica. No obstante, esta técnica podría llegar a considerarse adecuada en aquéllos pacientes con formas frustres y estables de ectasia corneal, ya que existe evidencia científica de que no existe progresión de la ectasia subclínica tras 5 años de seguimiento post-ASA [Alpins y Stamatelatos; 2007]; muy al contrario que otros autores que si han publicado tal progresión tras ASA [Reznik et al., 2008]. Por lo tanto, la aplicación de ASA en estos pacientes sigue siendo muy controvertida.

Dentro de las técnicas englobadas en el término ASA podemos encontrar pequeñas variaciones en la técnica quirúrgica. La selección de una u otra, depende principalmente de las preferencias del cirujano, ya que no se han publicado diferencias importantes entre una u otra en términos de agudeza visual, refracción residual u opacidad corneal a medio plazo [O'Doherty et al., 2007; Hondur et al., 2008; Teus et al., 2008;); ni se han encontrado tampoco diferencias significativas en los resultados postoperatorios en función de la reposición o no del epitelio [Kalyvianaki et al., 2008; Taneri et al., 2011]. Asimismo, en términos de agudeza visual no corregida, Miyai y cols. no han encontrado diferencias significativas entre las técnicas LASIK y ASA a los dos años post-cirugía corneal [Miyai et al., 2008].

Las principales técnicas englobadas dentro del grupo de cirugía corneal superficial, serían:

1. *Queratectomía Fotorrefractiva (PRK).*

La queratectomía fotorrefractiva o PRK (término anglosajón) se describió por primera vez a principios de la década de los 80. En 1995 la FDA la aprobó para la corrección de la miopía y en 1998 para la de la hipermetropía [Wu y Demers, 1996]. Esta fue la primera técnica disponible de fotoablación corneal con láser y consistía en la desepitelización mecánica de la superficie corneal y la posterior ablación de la membrana de Bowman y el estroma. Actualmente, la separación del epitelio no se realiza de forma mecánica [Pallikaris et al, 1994], sino que se aplica habitualmente alcohol diluido que está en contacto con la córnea durante 20-30 segundos (s), al igual que en la técnica LASEK.

2. *Laser Epithelial Keratomileusis (LASEK).*

En 1996, Azar y cols. diseñaron un procedimiento que denominaron “alcohol-assisted flap PRK” [Azar et al., 2001], siendo posteriormente denominado LASEK por Camelin [Camelin, 2003]. Fue concebido como una mezcla entre PRK y LASIK. Esta técnica implica la reducción química de las adhesiones del epitelio corneal, mediante la aplicación de una solución de alcohol diluida (15-30%), que se coloca sobre un instrumento especial que hace las veces de recipiente, de unos 8-9 mm de diámetro, sobre la superficie corneal. El alcohol favorece la pérdida de adhesión entre las uniones celulares, de tal manera que el epitelio puede ser desprendido con facilidad y retirado para realizar la ablación con láser excimer directamente sobre la membrana de Bowman y estroma, pudiendo ser recolocado finalmente en su situación inicial [O’Keefe y Kirwan 2010].

Debido a las propias características de la técnica quirúrgica (al igual que la PRK), se aconseja en candidatos a cirugía refractiva que tengan historia de erosiones epiteliales recurrentes, pacientes jóvenes o que realicen deportes de contacto, y también en candidatos con una paquimetría preoperatoria reducida, ya que debilita la córnea en menor grado que la cirugía LASIK, desde el punto de vista biomecánico [Qazi et al., 2009]. Paralelamente, es una técnica más cómoda y menos traumática para realizar en pacientes con ojos poco prominentes o con poca apertura palpebral, ya que en este campo, el paso del microqueratomo podría ser

más difícil. Esta misma indicación ha de ser considerada también, en pacientes muy nerviosos o con alto grado de ansiedad. Y especialmente, en aquellos que hayan tenido alteraciones intraoperatorias durante la cirugía LASIK (como agujero ojal) o que vayan a ser re-intervenidos debido a la presencia de regresión miópica tras cirugía LASIK primaria.

3. *Epipolis (epitelial) laser in-situ keratomileusis (epi-LASIK).*

El tercer tipo más común de ASA se denomina epi-LASIK, que es una técnica descrita por Pallikaris y cols. en 2003 en el que se usa un epiqueratomo para separar mecánicamente la capa epitelial por debajo de la membrana basal y justo por encima de la membrana de Bowman. Tras este procedimiento, la mayoría de las células resultan viables [Pallikaris et al., 2003] y no existe la necesidad de usar alcohol, el cual es potencialmente tóxico para el epitelio y el estroma corneal.

1.6. IMPLICACIONES BIOMECÁNICAS DE LA CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

La córnea es un complejo compuesto de colágeno, PGs, agua y otros elementos. Aparece caracterizada por la importante variación local de su organización, tanto desde el centro a la periferia, como desde la zona anterior a la posterior [Qazi et al., 2009]. Esta composición tan específica del tejido corneal hace que presente un comportamiento peculiar al interactuar sobre ella mediante cirugía refractiva corneal. Asimismo, dicho comportamiento resulta diferente dependiendo de la técnica quirúrgica empleada y de si el tratamiento primario o secundario (re-tratamiento) [Dupps y Wilson, 2006].

A continuación, se describirá la fenomenología asociada al cambio biomecánico asociado a la cirugía refractiva primaria.

1.6.1. CIRUGÍA REFRACTIVA PRIMARIA

La estabilidad estructural que presenta la córnea en condiciones normales es debida a la presencia de diferentes fuerzas que actúan en su interior. La gran hidrofilia de los PGs del estroma contribuye a la aparición de una presión negativa de fluido en el interior del estroma, presión que genera una fuerte compresión en esta zona de la córnea [Klyce et al., 1971]. La PIO se manifiesta tanto como una fuerza centrípeta como una tensión entre las lamelas de colágeno [Maurice, 1984], contrarrestando la presión existente en el estroma, la cual también es parcialmente balanceada por la evaporación de la película lagrimal, el efecto de barrera del epitelio y endotelio, y el activo transporte endotelial [Mishima y Hedbys, 1968]. Por otro lado, las fuerzas cohesivas existentes entre las lamelas de colágeno proporcionan mayor resistencia a la expansión del espacio interfibrilar, y su mayor dureza relativa en la región periférica y superior condiciona la dirección ínfero-central como preferente para la aparición del queratocono [Smolek, 1993], así como la inducción de astigmatismo tras la fotoablación de la córnea y la creación del colgajo corneal [Dupps y Wilson, 2006]. Toda esta dinámica de fuerzas que se compensan parcialmente unas a otras, se ve modificada durante la cirugía refractiva corneal.

Durante las técnicas LASIK o ASAs, se produce una fotoablación del tejido corneal, generando una inmediata separación de las lamelas de colágeno. En los modelos más simplistas, este hecho repercutiría en un desplazamiento anterior de la región fotoablacionada (más debilitada por la retirada de tejido) que, considerado aisladamente, originaría un aumento de la curvatura en dicha región [Bryant, 1993]. Sin embargo, la ablación central de tejido también induce una relajación en la tensión existente en los bordes que limitan la zona ablacionada, aumentando el espesor de la región medio-periférica de la córnea por retracción de las láminas de colágeno interrumpidas centralmente [Dupps y Roberts, 2001]. La expansión periférica del estroma generaría un aumento del estrés en la región subyacente a través de las densas conexiones inter-lamelares en los márgenes de la región fotoablacionada. Dado que las porciones centrales de esas lamelas comprenden la

nueva superficie anterior, el resultado es un aplanamiento central. Empíricamente, la respuesta hipermetrópica es la dominante cuando la fotoablación del tejido aparece limitada al estroma anterior, siendo las ablaciones más profundas las que originan una mayor tendencia hacia el incurvamiento central [Gilbert et al., 1990; Litwin et al., 1991]. El módulo de elasticidad del lecho estromal residual (LER) y el módulo de resistencia al corte o cizalladura de la región circundante a la ablación, son factores importantes en la determinación de la profundidad de interacción del láser capaz de generar cambio hacia el aplanamiento o incurvamiento de la región central de la córnea.

Este modelo proporciona una de las razones por las que se produce una tendencia hacia la hipermetropía que ocurre incluso antes de la cicatrización epitelial e incluso en ablaciones planas, es decir, ópticamente neutras. Esta respuesta aparece fundamentalmente demostrada con el cambio hipermetrópico experimentado tras la realización de queratectomía foto-terapéutica (PTK), en la que puede apreciarse un aplanamiento central dependiente de la profundidad de la fotoablación realizada [Dupps y Roberts, 2001]. Cambios en la distribución intraestromal de fluido, unido a la cicatrización epitelial y estromal, contribuyen a una regresión parcial de este defecto hipermetrópico inducido, transcurridos varios días o semanas de la intervención.

En la práctica clínica, la respuesta intrínseca de aplanamiento aumenta el efecto de la corrección de la miopía y dificulta la corrección clínica de la hipermetropía. Este hecho se justifica en las moderadas hipercorrecciones que deben aplicarse para obtener un beneficio duradero en el tratamiento de la hipermetropía moderada [Lindstrom et al., 1999]. Si se emplea este mismo algoritmo para tratar hipermetropía residual de la misma magnitud, tras un primer procedimiento refractivo, el resultado es una significativa hipercorrección, debido a que el cambio biomecánico ejercido por la córnea, ocurrió fundamentalmente tras la cirugía primaria [Lindstrom et al., 1999; Choi y Wilson, 2001]. Esta diferencia en la eficacia puede ser atribuida a diferencias fundamentales existentes entre el estado

biomecánico de una córnea virgen y el que se le supone a una córnea quirúrgicamente alterada.

La creación del colgajo corneal en la técnica LASIK induce por sí mismo hipermetropía, astigmatismo y aberraciones ópticas de alto orden, dependiendo de la posición de su bisagra [Güell et al., 2005; Pallikaris et al., 2002]. La cirugía LASIK representa un caso más complejo que la cirugía PRK porque, más allá de los efectos anteriormente mencionados relacionados con la fotoablación del tejido, la creación del colgajo corneal por sí misma, induce un cambio en la morfología corneal, inducido por la queratotomía circunferencial [Dupps y Wilson, 2006]. El descenso de la tensión de las lamelas de colágeno cortadas en el interior del colgajo, pueden originar variaciones locales en el espesor del mismo, del centro a la periferia. Este hecho, podría inducir un leve cambio miópico en el interior del colgajo (por el aumento de su curvatura central secundario a la retracción de las lamelas cortadas por el microqueratomo) que contrarrestaría la tendencia hipermetrópica ocurrida a nivel del LER. Este hecho se justificaría con la aparición de miopía en pacientes intervenidos de LASIK, con la hipoxia atmosférica que origina un aumento del espesor central de la córnea [Nelson et al., 2001].

Toda esta cascada de modificaciones estructurales de la córnea durante la cirugía LASIK (tanto en la creación del colgajo como durante la posterior fotoablación del estroma), sugieren que esta técnica puede ser menos precisa que PRK en la corrección de aberraciones ópticas de alto orden, especialmente para bajos niveles de miopía o hipermetropía [Dupps y Wilson, 2006].

Con objeto de aislar el efecto biomecánico inducido por la creación del colgajo, del generado durante la ablación del estroma corneal, y así mejorar la precisión de la técnica, algunos autores han estudiado el comportamiento corneal tras el paso del microqueratomo, de forma previa a la aplicación del láser [Porter et al., 2003; Waheed et al., 2005]. No obstante, este enfoque es más lógico en el tratamiento de la ametropía tras queratoplastia penetrante, donde la respuesta biomecánica secundaria a la creación del colgajo es mucho menos predecible [Dada et al., 2001; Mularoni et al., 2006].

Finalmente, los láseres de femtosegundo permiten una mayor precisión en la morfología del colgajo corneal creado, reduciendo potencialmente la inducción de ametropía y mejorando la calidad del nomograma empleado, dada la menor variabilidad entre pacientes que la que existe con el paso del microqueratomo. Además, el perfil del colgajo producido es más planar, a diferencia del obtenido con el microqueratomo, que es más meniscado. Asimismo, el aumento de la zona óptica de ablación ha reducido la tendencia de inducción de hipermetropía y la aparición de regresión tras LASIK para la corrección de miopía [O'Brart et al., 1996; Dupps y Wilson, 2006].

1.7. IMPACTO SOBRE LA CALIDAD ÓPTICA DE LA CÓRNEA TRAS CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

La cirugía refractiva corneal con láser excímer (primaria o secundaria) persigue el objetivo fundamental de eliminar las aberraciones de bajo orden (defecto esferocilíndrico) del paciente intervenido. Sin embargo, los perfiles de ablación estándar basados en el principio de Munnerlyn, inducen aberraciones ópticas de alto orden, fundamentalmente aberración esférica y coma, las cuales degradan la calidad de la imagen retiniana y son las responsables de la aparición de alteraciones en la visión nocturna (escotópica) en muchos pacientes [McCormick et al., 2005; Villa et al., 2007; Oliveira et al., 2012].

Seguidamente, se abordará el impacto que genera sobre la calidad óptica de la córnea, la realización de cirugía refractiva primaria sobre dicha estructura ocular.

1.7.1. CIRUGÍA REFRACTIVA PRIMARIA

Como estructura diana del láser excímer, la superficie anterior de la córnea es la que mayor contribución de aberraciones de alto orden proporciona tras la cirugía. Diferentes estudios han puesto de manifiesto un aumento significativo de aberraciones de alto orden tras cirugía PRK [Oshika et al., 1999], LASIK [Oshika et

al., 1999; Wang y Koch, 2003] y LASEK [Buzzonetti et al., 2004], fundamentalmente por el aumento en la aberración esférica y de coma.

Asimismo, se ha comprobado que la magnitud de las aberraciones inducidas durante la intervención presenta una clara correlación con el diámetro pupilar considerado.

Los procedimientos realizados mediante técnica LASIK parecen inducir un mayor deterioro del frente de ondas de la superficie corneal que los realizados mediante PRK, especialmente para diámetros pupilares elevados (7 mm). Pese a que ambas técnicas inducen una cantidad similar de aberración de coma, la cantidad de aberración esférica era significativamente superior en los intervenidos mediante la técnica lamelar. La obtención del colgajo corneal de forma previa a la fotoablación con láser excímer, así como el uso de diferentes zonas de transición entre ambas técnicas justifica la diferente inducción de aberraciones [Oshika et al., 1999]. El estudio comparativo del análisis del frente de ondas de pacientes intervenidos de miopía mediante LASIK y LASEK ha revelado una mayor inducción de aberración esférica mediante la técnica LASEK [Buzzonetti et al., 2004]. Una posible explicación a este hecho es la creación de un colgajo corneal únicamente compuesto por epitelio en la cirugía LASEK, a diferencia del colgajo generado durante la cirugía LASIK, compuesto por el epitelio, la membrana de Bowman y el estroma anterior, inductor de menor volumen de aberraciones.

El patrón de inducción de aberraciones de alto orden tras cirugía refractiva corneal con láser excímer difiere en ablaciones miópicas e hipermetrópicas. La ablación miópica se caracteriza por un aplanamiento central de la córnea, modificando el valor de la asfericidad corneal hacia valores más positivos, hecho que contribuye a la inducción de aberración esférica positiva. Sin embargo, la ablación llevada a cabo para la corrección de la hipermetropía genera un incurvamiento central de la córnea, aumentando la asfericidad en valor negativo (prolatismo corneal), e induciendo aberración esférica negativa [Wang y Koch, 2003; Oliveira et al., 2012]. Asimismo, ha quedado demostrado que el procedimiento LASIK para la corrección

de hipermetropía induce una mayor cantidad de aberración esférica y de coma, que cuando se emplea para la corrección de miopía [Kohnen et al., 2005].

La cantidad de corrección prevista, la cual se relaciona directamente con la cantidad de tejido ablacionado por el láser, ha sido demostrado que es un factor determinante en la inducción de aberraciones ópticas de alto orden tras la cirugía. La inducción de aberración esférica se ve significativamente aumentada cuando se incrementa el grado de ametropía a corregir, resultando en ablaciones más profundas [Wang y Koch, 2003].

Respecto a la tecnología para la creación del colgajo corneal, algunos estudios no han evidenciado diferencias significativas en la inducción de aberraciones de alto orden entre el láser de femtosegundo y el microqueratomo automático. Asimismo, se comprobó que las aberraciones inducidas por uno y otro método de corte, permanecían estables durante el seguimiento postoperatorio [Calvo et al., 2010]. Contrariamente, otros estudios revelan que el procedimiento de corte con la tecnología de femtosegundo proporciona mejor calidad óptica postoperatoria debido a la inducción de menor cantidad de aberraciones ópticas [Montés-Mico, et al., 2007].

Considerados globalmente, estos resultados permiten afirmar que la inducción de aberraciones ópticas de alto orden y el consecuente deterioro de la calidad óptica de la córnea es dependiente de diversos factores, entre los que destacan el tipo de láser excímer empleado, la técnica quirúrgica considerada, el diámetro pupilar, la cantidad de ametropía tratada, el perfil de ablación empleado y la calidad del corte realizado para la creación del colgajo corneal [Oliveira et al., 2012].

1.8. EFECTO DE LA INSTILACIÓN DE COLIRIOS ANESTÉSICOS SOBRE MEDIDAS OCULARES

Los anestésicos locales son fármacos que aplicados a concentración suficiente en su lugar de acción, impiden la conducción de impulsos eléctricos por las membranas del nervio y el músculo de forma transitoria y predecible, originando la pérdida de sensibilidad en una zona del mismo [Alberte-González et al., 2009].

Las señales nerviosas se transmiten mediante potenciales de acción, es decir, cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden rápidamente por toda la fibra nerviosa. En condiciones normales, la membrana celular se encuentra en un estado de reposo, con una diferencia de voltaje transmembrana de -60/-90 milivoltios (mV) (potencial de reposo), en el cual la conductancia a los iones K^+ es de 50 a 100 veces superior al de los iones Na^+ . Ante la aparición de un estímulo eléctrico, se activan los canales de Na^+ de la membrana, permitiendo la entrada masiva del mismo al interior, despolarizándose la célula y alcanzando un potencial positivo de +10/+40 mV (potencial de acción). Posteriormente, se produce una disminución de la permeabilidad del canal de Na^+ y una salida de K^+ al exterior celular por gradiente de concentración (fase de repolarización), que se continúa hasta alcanzar el potencial de reposo inicial mediante un mecanismo activo dependiente de la bomba Na^+/K^+ que introduce iones K^+ y extrae iones Na^+ (en presencia de ATP) a nivel celular.

Los anestésicos tópicos impiden la propagación del impulso nervioso disminuyendo la permeabilidad del canal de sodio, bloqueando la fase inicial del potencial de acción. Para ello, han de atravesar la membrana nerviosa, puesto que su acción farmacológica se realiza mediante unión al receptor transmembrana desde el lado citoplasmático de la misma. La acción anestésica se realiza sobre cualquier membrana excitable, pudiendo actuar en un indeterminado punto de la neurona o grupo neuronal, incluso en la membrana muscular y en el miocardio. Su mecanismo de acción viene determinado por:

1. Tipo de Fibra. Actúan sobre todas las fibras nerviosas, siendo más susceptibles aquéllas de menor diámetro (fibras C, encargadas del dolor) que las de mayor diámetro (fibras A, encargadas de la motricidad).

2. Cantidad de Anestésico disponible en el lugar de acción. Se trata de la concentración mínima inhibitoria, es decir, la mínima concentración del anestésico necesaria para bloquear una determinada fibra nerviosa.

3. Características Farmacológicas. Desde un punto de vista químico, todos los anestésicos presentan una estructura común:

- Estructura aromática (ácido benzoico o para-aminobenzoico) que es la porción lipófila responsable de la difusión a través de la membrana nerviosa y la fijación en el axoplasma del nervio.

- Un grupo amino, que es el determinante de la hidrosolubilidad de la molécula, y por tanto, de su difusión y su distribución sanguínea.

- Una cadena hidrocarbonada intermedia que se une al núcleo aromático a través de una unión éster o amida. Este tipo de enlace establece el tipo de degradación y metabolización que sufrirá la molécula y permitirá dividir a los anestésicos en dos grandes grupos:

1. Tipo éster: cocaína, proparacaína, tetracaína, benzocaína.

Son metabolizados a través de la enzima pseudocolinesterasa en el plasma, son de acción rápida y de muy breve duración. Dan como metabolito principal el ácido para-aminobenzoico (PABA), un potente alergizante responsable de reacciones anafilácticas.

2. Tipo amida: lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína.

Presentan una degradación enzimática por medio de microsomas hepáticos, son de mayor duración y presentan mayor toxicidad.

El objetivo de la anestesia es la producción de un adecuado nivel de bloqueo nervioso (en el contexto de esta investigación, bloqueo de la sensibilidad corneal)

con una dosis segura de anestésico local, por ello el conocimiento de sus características y su potencial toxicidad favorecerá un adecuado uso de los mismos, minimizando los riesgos de su aplicación [Kumar, 2006].

A pesar de ello, son relativamente frecuentes las reacciones adversas a los anestésicos locales y causas habituales de consultas en alergología. Dicha toxicidad será abordada a continuación, especialmente las que presentan repercusión ocular.

1.8.1. TOXICIDAD CORNEAL DE LOS ANESTÉSICOS TÓPICOS

El tipo de toxicidad más común generada por los anestésicos tópicos oculares se produce sobre la superficie ocular, que es donde son directamente aplicados. Típicamente, los pacientes refieren sensación de quemazón o escozor cuando el colirio entra en contacto con el ojo, poniendo de manifiesto la posible alteración que dichos fármacos pueden generar sobre la microestructura corneal [McGee y Fraunfelder, 2007]. De hecho, en la práctica clínica es muy frecuente observar queratitis punteada superficial (QPS) tras su administración. Sin embargo, el grado directo de toxicidad epitelial inducida tras la instilación es típicamente confundido con el efecto de sequedad corneal generada, debido a la falta de sensación inducido y el consecuente descenso de la frecuencia del parpadeo y de la producción de lágrima [McGee y Fraunfelder, 2007].

Se ha demostrado que el mecanismo de toxicidad epitelial se fundamenta en la inhibición de la migración de células epiteliales, generando daño directo sobre las células del mismo, especialmente en sus microvellosidades [Burns, 1978]. También existe evidencia acerca del efecto tóxico sobre los queratocitos del estroma [Moreira et al., 1999]. Este hecho sugiere que los cirujanos refractivos que emplean anestesia tópica durante la cirugía LASIK, una vez levantado el colgajo corneal, corren el riesgo de generar una mayor toxicidad directa sobre los queratocitos del estroma [Fraunfelder y Rich, 2003].

Gran parte de la toxicidad inducida por estos fármacos se fundamenta en la presencia de conservantes que se incluyen en su formulación. Uno de ellos, el cloruro de benzalconio, es un conservante presente en muchas preparaciones oftálmicas y del cual se tiene evidencia de que es gran inductor de daño epitelial, incluso endotelial [Fraunfelder y Rich, 2003]. Otros conservantes típicamente encontrados en las preparaciones anestésicas tópicas son el clorobutanol, timerosal, ácido sórbico y la poli-amino-propil biguanida, siendo los típicamente más relacionados con toxicidad epitelial el clorobutanol y el cloruro de benzalconio, por este orden [Tripathi et al., 1992; Fraunfelder y Rich, 2003].

1.8.2. IMPACTO DE LOS ANESTÉSICOS TÓPICOS SOBRE LA MEDIDA DE LA PIO

La reciente aparición de dispositivos tonométricos de no contacto, basados en la indentación de la córnea mediante pulso de aire sin contacto directo sobre la córnea, ha generado que la investigación del efecto de los anestésicos sobre la determinación de la PIO no esté bien definido. Sin embargo, el método de referencia para la obtención de la misma continúa siendo hoy en día la tonometría de aplanación de Goldmann, técnica para la que sí se usa previamente anestesia tópica. Por este motivo, el impacto de la instilación de estos fármacos sobre la determinación de la PIO adquiere gran trascendencia.

Los primeros estudios que intentaron relacionar un posible efecto de la instilación de anestesia tópica sobre las medidas de la PIO presentaban importantes limitaciones en su diseño, ya que mezclaban pacientes sanos con pacientes hipertensos y glaucomatosos, hecho que hacía que los resultados fuesen poco extrapolables a la población clínica general [Carel et al., 1979; Jose et al., 1983; Leys et al., 1986; Meyer et al., 1987; Baudoin y Gastaud, 1994].

Recientemente, estudios llevados a cabo sobre poblaciones de sujetos sanos, han demostrado una tendencia hacia la reducción en la medida de la PIO tras la instilación de diferentes anestésicos tópicos. Ehongo y cols. encontraron una

reducción significativa del parámetro PIO_{CC} transcurridos 2 m de la instilación de Oxibuprocaina 0.4% [Ehongo et al., 2009]. Paralelamente, otros autores han demostrado la presencia de un descenso significativo en la medida de PIO_G , transcurridos 2 y 5 m de la instilación de Proparacaína 0.5% [AlMubrad y Ogbuehi, 2007] y tras 5 m de la instilación de Tetracaína 0.5% y Oxibuprocaina 0.4% [Ogbuehi, 2012].

No obstante, la variabilidad de los resultados dependiendo del estudio considerado, así como la necesidad de analizar el comportamiento tras la instilación de más tipos de anestésicos, abren una interesante vía de investigación en este campo.

1.8.3. IMPACTO DE LOS ANESTÉSICOS TÓPICOS SOBRE LA MEDIDA DE OTROS PARÁMETROS OCULARES

No sólo la medida de la PIO ha sido objeto de estudio tras la instilación de anestesia tópica, sino que también se ha intentado obtener una aproximación al efecto de este tipo de fármacos sobre la morfología de la córnea, especialmente sobre su espesor. La medida del espesor central de la córnea resulta imprescindible para confirmar el resultado de la tonometría de aplanación de Goldmann [Doughty y Zaman, 2000], valorar el correcto funcionamiento del endotelio corneal y para decidir el tipo de técnica refractiva más apropiada [Rosa et al., 2011]. La mayoría de los estudios publicados al respecto, evidencian una tendencia al aumento transitorio del espesor durante el tiempo que hace efecto el anestésico (15-20 m), tiempo a partir del cual la córnea recupera sus valores iniciales [Asensio et al., 2003; Lam y Chen, 2007a; Díaz-Rey et al., 2009; Rosa et al., 2011], efecto que debería ser tenido en cuenta en la toma de decisiones clínicas bajo esas condiciones.

Otro parámetro descriptor del segmento anterior que ha intentado ser caracterizado bajo la instilación de anestesia tópica es el volumen corneal. Rosa y cols. no encontraron diferencia significativa en la medida de este parámetro tras la

instilación de Oxibuprocaina 0.4%, utilizando el dispositivo Pentacam [Rosa et al., 2011], sin embargo los resultados obtenidos por Asensio y cols. parecen indicar que este parámetro puede ser un mejor descriptor del cambio que sufre la córnea bajo estas condiciones que no la simple medida del espesor de la misma, en un determinado punto [Asensio et al., 2003].

Recientemente, se ha intentado analizar el efecto que presenta la instilación de anestesia sobre las propiedades biomecánicas de la córnea [Ehongo et al., 2009; Ogbuehi, 2012]. Estos autores no han encontrado diferencia significativa alguna en la HC y el FRC durante los 5 m posteriores a la instilación de Oxibuprocaina 0.4% [Ehongo et al., 2009; Ogbuehi, 2012] y Tetracaína 0.5% [Ogbuehi, 2012]. Sin embargo, estos estudios presentan dos limitaciones claras: 1) escaso tamaño muestral y 2) tiempo de análisis muy limitado tras la instilación (sólo 5 m).

2. Justificación

La córnea es el elemento refractivo más potente del sistema ocular, ya que proporciona las dos terceras partes del poder dióptrico total del ojo y condiciona, en gran medida, la calidad de la imagen retiniana [Oliveira et al., 2012].

Dada su relevancia en el proceso de la visión, la caracterización de la morfología y estructura corneal adquiere un papel protagonista en el contexto de la exploración oftalmológica, no sólo porque su conocimiento pormenorizado permite identificar alteraciones oculares [Christensen et al., 2008; Schweitzer et al., 2010], sino también porque es la superficie diana de los procedimientos refractivos con láser excímer [Randleman, 2006; Guerra et al., 2010; Saad y Gatinel, 2010], así como la estructura ocular sobre la que se determina clínicamente la presión intraocular (PIO) [Wang et al., 2013].

Morfológicamente, la capacidad de determinar la curvatura corneal con alto grado de precisión resulta imprescindible, tanto en el contexto clínico como en el de la investigación. Las medidas de curvatura corneal proporcionan información crucial en el cálculo de la lente intraocular (LIO) [Lee et al., 2008], en el estudio de idoneidad de cirugía refractiva corneal [Tomidokoro et al., 2000; Jinabhai et al., 2011], en la selección del diseño y geometría en la adaptación de lentes de contacto (LC), así como en la evolución del tratamiento ortoqueratológico [Chui y Cho, 2005; Villa-Collar et al., 2009]. Asimismo, la precisa determinación morfológica del espesor corneal resulta clave para la detección precoz de la ectasia corneal primaria o secundaria [Schweitzer et al., 2010], la selección de idoneidad del paciente candidato a cirugía refractiva o la indicación de la técnica quirúrgica más apropiada [Randleman, 2006; Randleman et al., 2008a, 2008b; López-Miguel et al., 2010; Binder 2010] y para la correcta determinación de la presión intraocular, crucial en el diagnóstico precoz del glaucoma o hipertensión ocular (HTO), así como en su seguimiento [Gordon et al., 2002; Chihara, 2008].

Por otro lado, más allá de los parámetros geométricos expresados con anterioridad, la córnea es un complejo tejido anisotrópico, compuesto fundamentalmente por colágeno, el cual le confiere rigidez [Boote et al., 2005] y modula su comportamiento frente a fuerzas extra y/o intraoculares (biomecánica

corneal). La caracterización de las propiedades biomecánicas de la córnea han adoptado recientemente un gran protagonismo clínico, dada su influencia en la determinación de la tonometría de aplanación [Broman et al., 2007], en el diagnóstico precoz [Sun et al., 2009] y consecuente manejo del glaucoma [Broman et al., 2007], en la detección temprana de la patología ectásica [Schweitzer et al., 2010] y en el seguimiento de tratamientos corneales [Gkika et al., 2012].

Actualmente, existen nuevos dispositivos de medida que permiten cuantificar *in-vivo* las propiedades morfológicas [Konstantopoulos et al., 2007] y biomecánicas de la córnea [Luce, 2005]. La precisión de dichos dispositivos (en términos de repetibilidad y reproducibilidad) ha sido contrastada científicamente [Moreno-Montañés et al., 2008; Piñero et al., 2009; Aramberri et al., 2012; Goebels et al., 2012; Montalbán et al., 2012].

Sin embargo, la instilación de anestesia tópica sobre la superficie ocular es una práctica clínica muy extendida, tanto en la exploración diagnóstica como de forma previa a las cirugías del segmento anterior, entre ellas la cirugía refractiva [McGee y Fraunfelder, 2007]. Bajo estas condiciones, la precisión de las medidas llevadas a cabo no ha sido consistentemente evaluada y su conocimiento resulta esencial, ya que actualmente el método “gold-standard” para la determinación de la PIO es la tonometría de aplanación de Goldmann, para la que se instila previamente anestesia tópica en la superficie ocular. Asimismo, en el contexto de la cirugía refractiva corneal, los parámetros morfológicos de la córnea medidos previamente a la intervención, podrían diferir significativamente de los que presenta la córnea en el momento de la interacción con el láser excímer, bajo los efectos de la anestesia tópica.

Consecuentemente, la presente Tesis Doctoral persigue analizar la fiabilidad clínica de los dispositivos de medida empleados en el análisis morfológico y biomecánico de la córnea, tras la instilación de diferentes colirios de anestesia tópica sobre la superficie ocular, así como el efecto generado por cada colirio, sobre las variables medidas con dichos dispositivos.

3. Hipótesis

La hipótesis fundamental que se formuló para la presente Tesis Doctoral fue:

“La instilación de anestesia tópica sobre la superficie ocular puede generar cambios significativos en las propiedades biomecánicas y morfológicas de la córnea, tanto en pacientes no operados como en aquéllos intervenidos mediante cirugía LASIK para la corrección de la miopía”.

4. Objetivos

Los objetivos que se persiguieron alcanzar con el desarrollo de la presente Tesis Doctoral fueron los siguientes:

4.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer el impacto que genera la instilación en la superficie ocular de una gota de diferentes colirios anestésicos sobre la medida de parámetros corneales relacionados con su biomecánica y morfometría, tanto en pacientes no operados como en aquéllos previamente intervenidos de LASIK.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1. Determinar la repetibilidad intra-sesión de los dispositivos de medida ORA y Oculyzer, tras la instilación de una gota de diferentes anestésicos oculares, en pacientes no operados y en los intervenidos de LASIK.

4.2.2. Analizar el efecto de cada uno de los colirios anestésicos instilados sobre las medidas biomecánicas y morfométricas de la córnea, analizando la significación de cambio respecto al valor basal o pre-instilación, tanto en pacientes no operados como en aquéllos previamente intervenidos de LASIK.

4.2.3. Establecer, en los primeros 10 m post-instilación, la posible relación existente entre las variaciones significativas respecto al valor basal experimentadas por los parámetros corneales y la variación experimentada por la paquimetría y queratometría corneales, en esos mismos momentos de medida, en pacientes no operados y en los intervenidos de LASIK.

5. Material y Métodos

5.1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

En el presente ensayo clínico se intentó definir el efecto que generaba la instilación de diferentes colirios sobre la superficie ocular, en la medida de determinados parámetros corneales relacionados con su biomecánica y morfología. Este efecto se evaluó en dos grupos de pacientes dependiendo de si habían sido intervenidos o no de cirugía refractiva LASIK.

Dicha investigación se llevó a cabo de forma prospectiva entre los pacientes asistentes a la Clínica Oftalmológica Avanza Visión de Valencia. Todos los pacientes que decidieron participar de forma voluntaria en el estudio recibieron información detallada acerca de la naturaleza del mismo y firmaron el pertinente consentimiento informado (Anexo I). Adicionalmente, los pacientes incluidos en el estudio que habían sido intervenidos previamente de cirugía refractiva LASIK, firmaron el consentimiento informado preoperatorio (Anexo II) antes de ser sometidos a dicha intervención, siguiendo los principios acordados en la Declaración de Helsinki.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético interno de la Clínica Oftalmológica Avanza Visión y siguió los estándares marcados por la Universidad de Valencia acerca de los ensayos clínicos de Investigación en Humanos, obteniéndose la pertinente autorización del Comité Ético (H1361922292838).

5.2. PACIENTES

Los pacientes reclutados prospectivamente para la presente investigación fueron aquellos que recibieron información detallada acerca del estudio y firmaron el pertinente consentimiento informado. Dichos pacientes fueron clasificados en dos grupos, dependiendo de si habían sido intervenidos previamente de cirugía refractiva LASIK para la corrección de miopía simple o astigmatismo miópico (grupo LASIK) o no habían sido intervenidos (grupo no operado).

5.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Criterios Comunes de Inclusión

Los criterios comunes de *inclusión* en la investigación para ambos grupos fueron presentar la mayoría de edad en el momento de inicio del estudio y firmar el pertinente consentimiento informado.

Criterios Comunes de Exclusión

Se establecieron como criterios de *exclusión* comunes a ambos grupos la presencia de patrón topográfico compatible con cualquier forma de ectasia corneal, [Uçakhan et al., 2011] patología ocular activa, alteración del tejido conectivo, embarazo o lactancia y presencia de defecto refractivo hipermetrópico [Maldonado et al., 2006b]. Se fijó en 45 años la edad máxima de participación en el estudio [Kida et al., 2008].

Criterios Específicos de Inclusión y Exclusión

Adicionalmente para el grupo LASIK, se consideraron necesarios tres criterios específicos para la *inclusión* en el estudio: haber transcurrido al menos 6 meses de la intervención, con objeto de favorecer la completa transparencia tisular de la córnea, [Boscia et al., 2002; Maldonado et al., 2006a] presentar una paquimetría corneal central (PCC) preoperatoria mínima de 500 micras (μm) [Kohnen, 2002] y un espesor del lecho estromal residual (LER) postoperatorio superior a 250 μm , para prevenir la aparición de ectasia corneal iatrogénica [Kohnen, 2002; Maldonado et al., 2006b; Cummings y Mascharka, 2009] y finalmente, que la ablación máxima planeada no hubiese superado el 25% de la PCC [Ortega-Usobiaga et al., 2012].

De forma particular para el grupo no operado, se consideró motivo específico de *exclusión* cualquier antecedente de porte de lentes de contacto (LC), [Ehongo et al., 2009] presencia de PCC inferior a 470 μm [Shah et al., 2006; Ehongo et al., 2009] y cirugía ocular previa de cualquier tipo.

En el grupo LASIK, fueron considerados motivos específicos de *exclusión* la presencia de opacidad corneal clínicamente significativa a los 6 meses de la intervención y el antecedente de cualquier intervención ocular distinta de la refractiva. La opacidad corneal se cuantificó mediante la clasificación biomicroscópica de Hanna, la cual grada como “0” la total transparencia corneal y como “4” la presencia de leucoma corneal severo [Nakamura et al., 2001; Hashemi et al., 2004]. Los criterios específicos aparecen resumidos en la Tabla 5.1.

Como consecuencia de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión anteriormente relatados, se obtuvo un tamaño muestral (n) de 100 ojos de 50 pacientes.

Tabla 5.1. Criterios específicos de Inclusión/Exclusión en el estudio.

<i>Criterio</i>	Grupo No Operado		Grupo LASIK	
	<i>Inclusión</i>	<i>Exclusión</i>	<i>Inclusión</i>	<i>Exclusión</i>
	Firma Consentimiento	Uso de LC	6 meses post-LASIK	Opacidad Corneal
	Mayoría de Edad	PCC<470µm	PCC preop >500µm	Cirugía Ocular No Refractiva
		Cirugía Ocular	LER>250µm	
			Ab. Máxima <25% PCC	

PCC = Paquimetría corneal central, LER = Lecho estromal residual, LC= Lente de Contacto, Ab. Máxima = Profundidad máxima de ablación, µm = micras.

5.3. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO MEDIANTE QUERATOMILEUSIS INTRAESTROMAL ASISTIDA CON LÁSER EXCÍMER (LASIK)

Todas las intervenciones fueron llevadas a cabo por el mismo experimentado cirujano (PGR) entre los meses de Marzo y Junio de 2011. Todas ellas fueron realizadas en los quirófanos de la Clínica Oftalmológica Avanza Visión, debidamente homologados por las autoridades sanitarias y en condiciones de asepsia y antisepsia para la práctica adecuada de cirugía oftalmológica.

Durante la semana previa a la intervención, se administró cada 8 horas (h) tratamiento profiláctico para la hidratación de la superficie ocular a base de carmelosa sódica (Viscofresh 0.5%, Allergan, Irlanda) e higiene palpebral cada 12h. mediante ácido hialurónico (Lephanet, Laboratorios Thea, Barcelona). Adicionalmente, durante los dos días anteriores a la intervención, se pautó cobertura antibiótica mediante la instilación cada 8h. de ciprofloxacino hidrocloreuro al 0.3% (Oftacilox, Alcon Cusí, Barcelona).

El mismo día de la intervención, se procedió a la anestesia tópica ocular mediante la administración de dos gotas de oxibuprocaina al 0.4% en cada ojo (Prescaína 0.4%, Laboratorios Llorens, Barcelona) 5 minutos antes de la intervención y otra más justo antes del inicio de la misma [Jankov II et al., 2006].

Antes del comienzo de la cirugía, se aplicó povidona yodada al 10% (Desinpop, Laboratorios AGB, Madrid) en la zona periocular y una gota en el fórnix conjuntival de cada ojo a la concentración de 5%, para conseguir una antisepsia apropiada para la práctica quirúrgica en oftalmología [Scott, 2011; Shimada et al., 2011]. Seguidamente se aplicó un campo quirúrgico estéril fenestrado que permitió aislar las pestañas y posicionar el blefarostato para mantener los párpados separados durante el procedimiento quirúrgico.

Por último, se procedió al marcado de la córnea previo a la creación del colgajo corneal, utilizando un marcador previamente impregnado en violeta de genciana.

5.3.1. CREACIÓN DEL COLGAJO CORNEAL

En todos los pacientes, la creación del colgajo corneal fue llevada a cabo mediante el microqueratomo automático Moria M2 (Moria, Antony, Francia) y el cabezal desechable de 90 μm , el cual realiza una profundidad media de corte estimada de 120 μm [Aslanides et al., 2007]. En ambos ojos se empleó el mismo cabezal desechable, comenzando siempre el procedimiento por el ojo derecho (OD).

La selección del anillo de succión y la posición de la parada se llevaron a cabo mediante el nomograma sugerido por el fabricante (Figura 5.1) acorde a los parámetros morfológicos de la córnea de cada paciente. En todos los casos se empleó la velocidad de paso estándar recomendada por el fabricante “velocidad 2”, que funciona a 15000 revoluciones por minuto (rpm) y supone un tiempo estimado de creación del colgajo de 2 s, [Aslanides et al., 2007] orientándose de forma superior la bisagra (*charnela*) para todos los pacientes.

Tras el paso del microqueratomo, el colgajo corneal fue levantado y plegado sobre sí mismo. A continuación, se pasó una hemosteta seca sobre el estroma para homogeneizar su hidratación y se tomaron tres medidas de paquimetría ultrasónica mediante el dispositivo Corneo-Gage Plus (Sonogage Inc, Estados Unidos). El valor medio de las tres medidas fue sustraído de la PCC obtenida preoperatoriamente (paquimetría de sustracción) [Aslanides et al., 2007] para determinar el grosor del colgajo corneal generado y confirmar el espesor apropiado del LER. Posteriormente se procedía a la fotoablación corneal con láser excímer (LE).

Steepest K	Ring	Stop	Flap diameter (mm)	Hinge size (mm)
39	-1	7.5	8.8	4.5
40	-1	7.5	9.0	5.0
	-1	8*	9.0	4.1
41	-1	8	9.3	4.6
	0	7.5	8.8	4.5
42	-1	8	9.5	5.1
	0	7.5	9.0	5.0
43	-1	8.5	9.8	4.8
	0	8	9.3	4.6
	1	7.5	8.8	4.5
44	0	8	9.5	5.1
	1	7.5	9.0	5.0
45	0	8	9.8	5.6
	1	7.5	9.3	5.4
46	2	7.5	9.0	5.0
	2	8*	9.0	4.1
47	2	7.5	9.3	5.4
	3	7.5	8.8	4.5
48	3	7.5	9.0	5.0
49	3	7.5	9.3	5.4

Steepest K = Valor queratométrico más curvo (K2), Ring = Anillo de succión, Stop = Posición de detención del avance del microqueratomo, Flap Diameter = Diámetro estimado del colgajo corneal, Hinge Size = Longitud estimada de la bisagra del colgajo corneal, mm = milímetro.

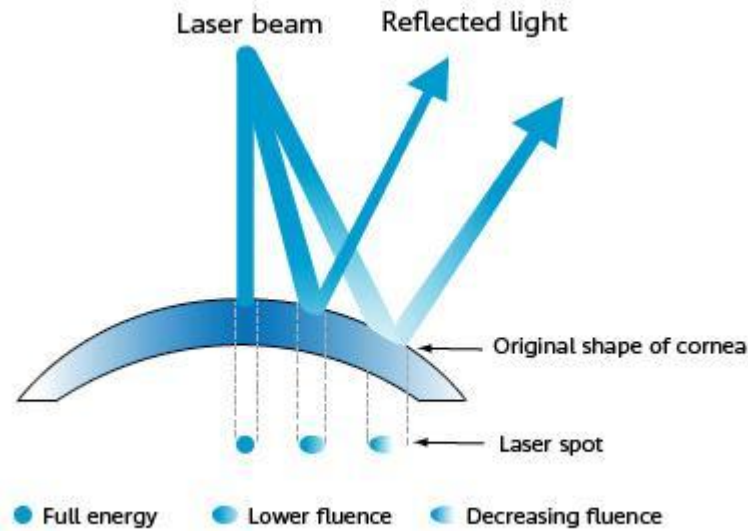
Figura 5.1. Nomograma recomendado por el fabricante del microqueratomo para la selección del anillo y el stop en función de la morfología corneal del paciente. De: <http://moria-surgical.com>.

5.3.2. FOTOABLACIÓN CORNEAL CON LÁSER EXCÍMER

La fotoablación del tejido corneal se llevó a cabo en todos los pacientes mediante la plataforma Allegretto Wave Eye-Q (Laboratorios Alcon, Estados Unidos). Esta plataforma presenta un sistema de liberación de energía mediante punto flotante (*flying spot*) caracterizado por un diámetro de impacto (*spot*) de 0.68 mm, frecuencia de repetición de 400 Hercios (Hz), perfil del haz láser tipo Gaussiano y un sistema de seguimiento de los movimientos oculares (*eyetracker*) con una latencia de 6 ms [Stojanovic et al., 2008; George et al., 2010]. El resto de parámetros que caracterizan la plataforma láser, así como las condiciones óptimas para su uso, aparecen detallados en la Tabla 5.2.

El perfil de ablación empleado en todos los pacientes fue de naturaleza esférica (Wavefront Optimized ®). Este perfil de ablación trata de mantener la morfología natural (*prolata*) de la córnea tras la sustracción característica de tejido (y consecuente aplanamiento) que tiene lugar en la región central de la córnea en la cirugía de la miopía o astigmatismo miópico. Dicho efecto se consigue mediante el aumento adicional de pulsos en la región corneal medio-periférica, [George et al., 2010] capaces de compensar el aplanamiento central inducido por el cambio refractivo y minimizar la inducción excesiva de aberración esférica positiva sobre el sistema óptico ocular [Villa et al., 2009].

Asimismo, este perfil de ablación compensa las pérdidas de eficiencia energética (*fluencia*) que presenta cada impacto del láser cuando el ángulo de incidencia sobre la córnea es distinto del perpendicular, mediante el aumento de pulsos en la región medio-periférica (Figura 5.2) [Mrochen y Seiler, 2001; George et al., 2010].



Laser beam = Haz láser, Reflected light = Porción del haz láser que resulta reflejada tras incidir sobre la córnea, Original shape of cornea = Forma original (prolata) de la córnea, Laser spot = Aspecto de cada pulso de láser, Full energy = Energía máxima del pulso láser, Lower or decreasing Fluence = Disminución de la Fluencia.

Figura 5.2. Representación de la reducción de la Fluencia del láser al incidir sobre la córnea con un ángulo distinto del perpendicular. Obsérvese la ovalización del spot al aumentar el ángulo de incidencia. De: <http://alconurgical.com>

Para todos los tratamientos, se empleó una zona óptica (ZO) de 6.5 mm, con una zona de transición (ZT) de 1.25 mm, de tal modo que el diámetro total de la ablación resultaba de 9.0 mm. Dicho diámetro excedió en todos los pacientes el diámetro pupilar escotópico medido de forma preoperatoria mediante el pupilómetro de Colvard (Oasis Medical, Estados Unidos). El objetivo refractivo buscado en todos los pacientes fue la emetropía. La ablación se llevó a cabo mediante el uso del nomograma interno propuesto por el fabricante para el perfil de ablación empleado (Wavefront Optimized ®), comenzando siempre por OD y con el eyetracker activo y centrado sobre el centro pupilar del paciente. Antes de cada sesión quirúrgica, se procedió al pertinente calibrado de la plataforma.

Una vez finalizado el procedimiento ablativo, se posicionó el colgajo corneal sobre el LER y se irrigó la interfase con abundante solución salina balanceada (SSB). Finalmente, se comprobó su correcto alineamiento mediante las marcas creadas previamente al paso del microqueratomo y se procedió al planchado para evitar la aparición de estrías en el colgajo.

Inmediatamente antes de retirar el blefarostato, se instiló una gota de dexametasona al 0.1% y tobramicina al 0.3% (Tobradex, Alcon Cusí, Barcelona) en cada ojo, dándose por finalizado el procedimiento.

Transcurrida 1h de la intervención, se revisó a los pacientes para comprobar la correcta adherencia del colgajo corneal y se pautó el tratamiento postoperatorio (Tobradex, cada 8h., durante 2 semanas) y (Viscofresh 0.5%, cada 6h., durante 1 mes) y la frecuencia de las futuras revisiones.

Tabla 5.2. Principales características de la plataforma láser con la que se efectuaron todas las intervenciones (Allegretto Wave Eye-Q 400 Hz). De: <http://alconsurgical.com>

Características	Allegretto Wave Eye-Q
Longitud de Onda (λ) (nm)	193 nm
Duración del Pulso (ns)	12 ns
Duración del Tratamiento (s)	2 s / D (ZO de 6.5 mm)
Características del Spot (mm)	0.68 mm de diámetro (Perfil Gaussiano)
Eyetracker	Captura mediante infrarrojos (latencia de 6 ms)
Temperatura (°C) / Humedad (%)	22 a 24 °C / 40 a 60 %

nm = nanómetros, ns = nanosegundos, s = segundos, D = Dioptrías, ms = milisegundos, ZO = Zona Óptica, °C = Grado Centígrado.

5.4. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA LA ANESTESIA CORNEAL

Los anestésicos locales son fármacos que, aplicados en una concentración suficiente en su lugar de acción, impiden la conducción de impulsos eléctricos por las membranas del nervio y el músculo de forma transitoria y predecible, originando la pérdida de sensibilidad en una zona del mismo [Alberte-González et al., 2009].

En el contexto de la práctica oftalmológica, la anestesia local puede ser administrada mediante vía retrobulbar, peribulbar, subtenoniana, subconjuntival y tópica [Fanning, 2003; Kumar y Dowd, 2008]. Ésta última vía de administración presenta la principal ventaja de que permite eliminar las complicaciones potencialmente más peligrosas para la integridad ocular, [Naor y Slomovic, 2000] como la perforación ocular [Duker et al., 1991], la hemorragia retrobulbar [Cionni y Osher, 1991] o daño a nivel del nervio óptico, [Pautler et al., 1986] por lo que recientemente ha ganado una gran popularidad en la cirugía oftalmológica [Naor y Slomovic, 2000]. Asimismo, la instilación de estos fármacos resulta muy habitual en la obtención de medidas clínicas rutinarias, como la paquimetría de contacto, la biometría ultrasónica, o el test de Schirmer.

En la presente investigación, se decidió valorar el impacto que genera la instilación de 3 anestésicos tópicos empleados habitualmente en la práctica oftalmológica (Oxibuprocaina al 0.4%, Proparacaína al 0.5% y Tetracaína al 0.5%), sobre las características biomecánicas de la córnea y sobre diferentes parámetros que describen la morfología de la misma.

La selección específica de estos tres colirios anestésicos, así como la concentración de los mismos, tuvo lugar tras la realización de un exhaustivo análisis bibliográfico a través de uno de los motores de búsqueda de referencias biomédicas más extendido entre la comunidad científica (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Las citas de entrada que se introdujeron en dicho motor de búsqueda fueron “*topical anesthesia and LASIK*” y “*corneal anesthesia and LASIK*”. Un total de 65 referencias bibliográficas (26 de la primera cita de entrada y 39 de la segunda) fueron obtenidas desde el año 1996 hasta la actualidad.

De todas las referencias a las que se tuvo acceso (41), se realizó una lectura específica del colirio anestésico empleado para la técnica quirúrgica y exploración preoperatoria de los pacientes, en el apartado de Material y Métodos. De las referencias a las que no se tenía acceso al texto completo (24), se procedió a la lectura del resumen (*abstract*) para obtener dicha información.

Tras el análisis de la información obtenida en la consulta bibliográfica, se observó que los colirios anestésicos más empleados en las referencias bibliográficas eran, por este orden, (Proparacaína al 0.5%, Oxibuprocaína al 0.4% y Tetracaína al 0.5%) y por ese motivo fueron los seleccionados para la presente investigación.

5.4.1. PROPARACAÍNA

Se trata de uno de los anestésicos tópicos de corta duración más empleados en oftalmología, tanto para la exploración en adultos como en pacientes pediátricos. Asimismo, es el único anestésico tópico aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration, Estados Unidos*) para uso oftalmológico [Bryant et al., 2011]. Seguidamente describiremos de forma exhaustiva la composición del fármaco empleado en la investigación.

5.4.1.1. COMPOSICIÓN

La forma farmacéutica de aplicación fue mediante solución acuosa estéril para instilación oftalmológica (colirio) en un frasco de 15 mililitros (mL), (Parcaine 0.5%, Bausch and Lomb, Estados Unidos).

El principio activo del colirio es la *Proparacaína Clorhidrato*, en una concentración de 0.5%. La fórmula estructural que presenta el principio activo aparece en la Figura 5.3, caracterizada por un peso molecular (PM) de 330.85 unidades internacionales (ui).

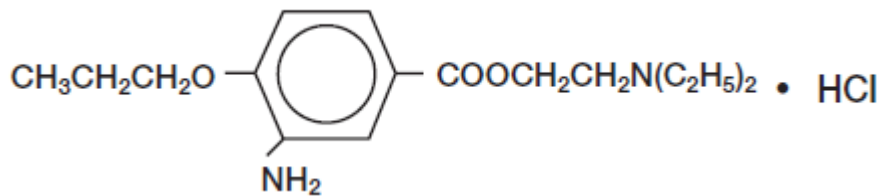


Figura 5.3. Aspecto de la fórmula química de la Proparacaína Clorhidrato.

De: (Parcaine 0.5%, Bausch and Lomb, Prospecto Farmacéutico).

Los excipientes que incorpora el colirio son Glicerina, Ácido Clorhídrico (para ajustar el pH de la solución entre 3.5 y 6.0) y Agua Purificada.

Dado que el formato de aplicación no era en forma de monodosis, el colirio incorporaba como agente conservante Cloruro de Benzalconio al 0.01% [Parcaine 0.5%, Bausch and Lomb, Prospecto Farmacéutico].

5.4.1.2. EFECTO SOBRE LA CÓRNEA

La proparacaína clorhidrato es un rápido anestésico tópico empleado en la práctica oftalmológica para la exploración del paciente y para la cirugía del segmento anterior. Con la instilación de una sola gota, el comienzo del efecto anestésico normalmente comienza durante los 30 primeros segundos tras la instilación, y persiste unos 15 minutos aproximadamente, o más [Parcaine 0.5%, Bausch and Lomb, Prospecto Farmacéutico].

El principal destino donde tiene lugar el efecto anestésico es la membrana de las células nerviosas, donde la proparacaína interfiere sobre el gran incremento de la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio (Na^+) que se produce normalmente por una leve despolarización de la misma. A medida que va aumentando el efecto anestésico sobre el nervio, el umbral para la estimulación eléctrica aumenta gradualmente y disminuye el factor de seguridad para la conducción. Cuando esta acción se completa de forma suficiente, se produce un bloqueo de la conducción y por tanto una pérdida de sensibilidad (anestesia), sobre la córnea en el ámbito de la oftalmología [Parcaine 0.5%, Bausch and Lomb, Prospecto Farmacéutico].

5.4.2. OXIBUPROCAÍNA

Es otro de los anestésicos tópicos más empleados en el contexto de la exploración oftalmológica, siendo la concentración del 0.4% la más ampliamente extendida [Asensio et al., 2003].

La composición específica del colirio empleado durante la investigación se abordará a continuación.

5.4.2.1. COMPOSICIÓN

La oxibuprocaina clorhidrato es un agente vinculado a un éster. Como la mayoría de anestésicos tópicos, se trata de una base débil insoluble en agua, siendo clínicamente ineficaz en este estado. Por este motivo, es preparado comercialmente en forma de sal soluble de ácido clorhídrico [Asensio et al., 2003].

En la investigación, se empleó en la forma farmacéutica de colirio estéril para administración tópica ocular en una concentración al 0.4%, contenida en un frasco de 10 mL (Prescaína 0.4%, Laboratorios Llorens, Barcelona).

El principio activo del colirio es la *Oxibuprocaina Clorhidrato*, en una concentración del 0.4%. Su estructura molecular aparece descrita en la Figura 3.4, siendo su PM de 344.90 ui [Prescaína 0.4%, Laboratorios Llorens, Prospecto Farmacéutico]. El pH del preparado se encuentra entre 4.5 y 6.0.

Los excipientes que incorpora son Edetato Disódico, Ácido Bórico, Cloruro Sódico y Agua Purificada. Como agente conservante, presenta Timerosal.

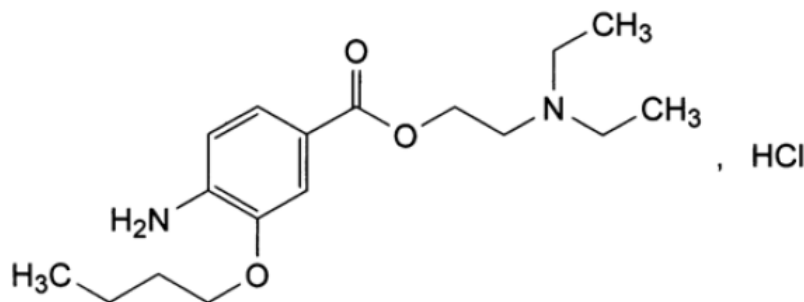


Figura 5.4. Aspecto de la fórmula química de la Oxibuprocaina Clorhidrato.

De: (Prescaína 0.4%, Laboratorios Llorens, Prospecto Farmacéutico).

5.4.2.2. EFECTO SOBRE LA CÓRNEA

La oxibuprocaina clorhidrato produce un rápido efecto anestésico sobre la córnea y conjuntiva, comenzando el efecto transcurridos 15-20 segundos de la instilación y persistiendo su efecto más allá de los 15-20 minutos [Asensio et al., 2003].

La base farmacológica empleada para la consecución de la anestesia es similar a la de la proparacaína, siendo capaz de generar el bloqueo de la conducción sensorial, motora y de las fibras nerviosas autónomas [Prescaína 0.4%, Laboratorios Llorens, Prospecto Farmacéutico]. La sensación de dolor es local y reversiblemente reducida sobre la córnea, con la posibilidad de que la sensibilidad a la temperatura y a la presión se vea afectada.

La actividad anestésica de la oxibuprocaina es 10 veces superior a la de la cocaína y aproximadamente el doble que la de la tetracaína [Prescaína 0.4%, Laboratorios Llorens, Prospecto Farmacéutico].

5.4.3. TETRACAÍNA

La tetracaína es otro de los agentes empleados más frecuentemente como anestésico tópico a nivel oftalmológico [Bryant et al., 2011]. Las dos concentraciones a las que suele encontrarse el fármaco para su uso tópico en la superficie ocular son al 0.5% y al 1%.

Las características del colirio empleado durante el estudio se detallan a continuación.

5.4.3.1. COMPOSICIÓN

El colirio estéril de tetracaína empleado en el estudio presenta como principio activo la *Tetracaína Clorhidrato* al 0.5%, en un frasco de 15 mL (Tetcaine, Altaire Pharmaceuticals, Estados Unidos). La fórmula estructural del principio activo aparece detallada en la Figura 5.5. El PM del mismo resulta de 300.83 ui.

Los excipientes que incorpora el colirio son Ácido Bórico, Edetato Disódico, Cloruro Potásico, Agua Purificada y Ácido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio, para ajustar el pH de la solución.

Como agente conservante, presenta Clorbutanol [Tetcaine, Altaire Pharmaceuticals, Prospecto Farmacéutico] para mantener las propiedades del colirio, ya que el formato empleado no era en monodosis, sino en frasco de 15 mL.

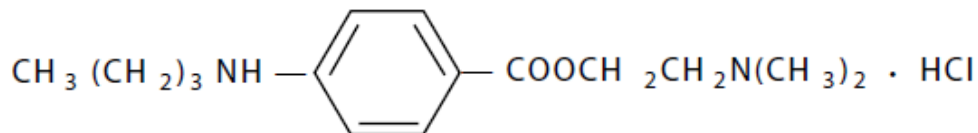


Figura 5.4. Aspecto de la fórmula química de la Tetracaína Clorhidrato.

De: (Tetcaine, Altaire Pharmaceuticals, Prospecto Farmacéutico).

5.4.3.2. EFECTO SOBRE LA CórNEA

El principio farmacológico en el que se fundamenta la tetracaína clorhidrato para obtener la anestesia corneal es similar al de los otros fármacos anestésicos descritos con anterioridad.

Básicamente, la tetracaína actúa reduciendo la permeabilidad de la membrana neuronal, reduciendo de este modo el flujo de Na⁺, Potasio (K⁻) y otros iones asociados con la propagación del impulso nervioso [Tetcaine, Altaire Pharmaceuticals, Prospecto Farmacéutico].

Como la mayoría de anestésicos de corta duración, la anestesia corneal tiene lugar dentro de los 30 segundos posteriores a su instilación, manteniendo su efecto durante los 10-15 minutos posteriores [Bryant et al., 2011]. El efecto anestésico que genera sobre la córnea a una concentración del 1%, ha quedado demostrado que es inferior que el que produce la Lidocaína al 2% [Young et al., 2009].

5.5. FÁRMACO EMPLEADO COMO CONTROL

Durante cualquier tipo de cirugía oftalmológica, los párpados permanecen separados mediante la ayuda de un instrumento denominado blefarostato, el cual impide el parpadeo del paciente y dificulta la hidratación de la córnea y de la superficie ocular [Chen et al., 2011].

Por este motivo, resulta imprescindible mantener la correcta hidratación de la córnea mediante la instilación de un sustituto de la película lagrimal precorneal, capaz de asegurar una correcta claridad óptica durante la intervención, así como una óptima hidratación del epitelio [Chen et al., 2011].

Actualmente, el fármaco empleado con más frecuencia como agente humectante durante la cirugía oftalmológica es la solución salina balanceada (SSB) [Chen et al., 2011]. Dicho fármaco presenta un efecto humectante muy limitado en el tiempo, por lo que resulta necesario instilarlo con frecuencia durante los procedimientos quirúrgicos oculares para evitar la deshidratación corneal [Chen et al., 2011].

En la presente investigación, se empleó una gota de SSB como colirio control, con un doble propósito: 1º) mantener el mismo grado de humectación corneal que en el ojo donde se instiló anestésico (colirio caso) [Ogbuehi, 2012] y 2º) inducir, mediante la instilación de un volumen similar de SSB, la misma perturbación sobre la película lagrimal (en términos de dilución), que la originada por la instilación del anestésico [Mengher et al., 1986; Blades et al., 1999].

5.5.1. SOLUCIÓN SALINA BALANCEADA (SSB)

Como se ha descrito con anterioridad, la SSB es actualmente la forma farmacéutica más empleada para mantener la humectación corneal en los procedimientos quirúrgicos realizados en el contexto de la oftalmología.

Seguidamente, describiremos la composición exacta del colirio de SSB empleado durante la presente investigación.

5.5.1.1. COMPOSICIÓN

La SSB que se empleó es una solución salina fisiológica estéril en forma de colirio, contenida en un frasco para administración por goteo, de una capacidad de 15 mL (BSS, Alcon Cusí, Barcelona).

Cada mL de solución de SSB contiene Cloruro Sódico al 0.64%, Cloruro Potásico al 0.075%, Cloruro Cálcico Dihidratado al 0.048%, Cloruro Magnésico Hexahidratado al 0.03%, Acetato Sódico Trihidratado al 0.39%, Citrato Sódico Dihidratado al 0.17%, Hidróxido Sódico y/o Ácido Clorhídrico (para ajustar el pH de la solución) y Agua Purificada [BSS, Alcon Cusí, Prospecto Farmacéutico]. Al tratarse de una solución humectante destinada a la irrigación extra o intraocular durante los procedimientos quirúrgicos, no presenta un principio activo específico. Asimismo, no incorpora agente conservante, ya que se recomienda desechar el contenido que no haya sido utilizado durante la sesión [BSS, Alcon Cusí, Prospecto Farmacéutico].

5.5.1.2. EFECTO SOBRE LA CÓRNEA

La irrigación corneal mediante SSB presenta dos principales beneficios: en primer lugar, mantiene una interfase aire-córnea ópticamente estable, permitiendo al cirujano una correcta visualización de la córnea y del fulgor pupilar cuando ésta se encuentra bajo midriasis farmacológica y, en segundo lugar, permite mantener una

óptima hidratación del epitelio corneal, mejorando el confort postoperatorio y permitiendo una recuperación visual más rápida del paciente intervenido [García-Valenzuela et al., 2003; Chen et al., 2011]. Sin embargo, su acción hidratante es muy limitada en el tiempo, por lo que resulta necesario irrigar con frecuencia la córnea cuando el procedimiento quirúrgico se dilata en el tiempo [Chen et al., 2011].

Tabla 5.3. Composición detallada de los diferentes colirios empleados durante la investigación.

	Proparacaína 0.5%	Oxibuprocaína 0.4%	Tetracaína 0.5%	SSB
Nombre Comercial	Parcaine 0.5%	Prescaína 0.4%	Tetcaine	BSS
Laboratorio	Bausch & Lomb	Laboratorios Llorens	Altaire Pharmaceuticals	Alcon Cusí
Principio Activo	Proparacaína Clorhidrato	Oxibuprocaína Clorhidrato	Tetracaína Clorhidrato	-
Excipientes	Glicerina, Ac. Clorhídrico y Agua Purificada	Edetato Disódico, Ac. Bórico, Cloruro Sódico y Agua Purificada	Ac. Bórico, Edetato Disódico, Cloruro Potásico, Agua Purificada y Ac Clorhídrico o Hidróxido Sódico	Cloruro Sódico, Cloruro Potásico, Cloruro Cálcico, Cloruro Magnésico, Acetato Sódico, Citrato Sódico, Hidróxido Sódico o Ac. Clorhídrico y Agua Purificada
Conservantes	Cloruro de Benzalconio	Timerosal	Clorbutanol	-

5.6. DISPOSITIVOS DE MEDIDA PARA LA CARACTERIZACIÓN BIOMECÁNICA Y MORFOMÉTRICA DE LA CÓRNEA

Durante la investigación, se monitorizó el cambio experimentado por la córnea tras la instilación secuenciada de anestesia tópica sobre ella. Dicho cambio, fue evaluado mediante el análisis de dos propiedades que presentan una gran relevancia clínica: la *biomecánica corneal*, que describe el comportamiento estructural de la córnea [Moreno-Montañés et al., 2008], y la *morfometría corneal*, que cuantifica los cambios experimentados en su forma [Savini et al., 2010].

Seguidamente, se describirán los dispositivos empleados para la medida de ambas propiedades.

5.6.1. CARACTERIZACIÓN BIOMECÁNICA: ANALIZADOR DE LA RESPUESTA OCULAR (ORA)

El Analizador de la Respuesta Ocular (*Ocular Response Analyzer, en inglés*) (ORA, Reichert, Estados Unidos), es un dispositivo capaz de cuantificar *in vivo* las propiedades biomecánicas de la córnea, mediante la relación existente entre la fuerza aplicada sobre la córnea y el desplazamiento originado sobre la misma [Luce, 2005].

En cada medida, un soplo de aire similar al utilizado por los tonómetros de aire convencionales es dirigido hacia la superficie corneal, generando un efecto de presión sobre la misma. Para separar la información obtenida relativa a la biomecánica, de la relacionada con la PIO, el dispositivo ORA emplea un método capaz de eliminar las interferencias que puedan producirse entre ambos factores en una medida única [Luce, 2005]. Para ello, el dispositivo toma dos medidas consecutivas en cada lectura, una de las cuales aporta la información relativa a las propiedades biomecánicas de la córnea y la otra la información relativa a la PIO. Ambas medidas tienen lugar con una diferencia temporal de aproximadamente 20

ms, un periodo de tiempo tan breve que asegura que la posición ocular permanece invariable entre ambas [Luce, 2005].

Durante el proceso de medida con el dispositivo ORA, un pulso de aire bien definido es enviado hacia el ojo, generando un aplanamiento bidireccional de la córnea (Figura 5.5, A). El primer aplanamiento tiene lugar al incidir el pulso de aire, el cual genera un movimiento de la córnea hacia dentro (Figura 5.5, B). Posteriormente, la córnea invierte su curvatura, pasando a ser ligeramente cóncava (oblata) (Figura 5.5, C). Milisegundos más tarde del primer aplanamiento, cesa el pulso de aire y la presión ejercida sobre la córnea va reduciéndose progresivamente, produciéndose un movimiento de la córnea hacia fuera (Figura 5.5, D), que genera un segundo aplanamiento (Figura 5.5, E) y una posterior recuperación de su forma convexa (prolata) (Figura 5.5, F) [Luce, 2005].

De forma simultánea, un detector opto-electrónico colimado monitoriza la curvatura de los 3 mm centrales de la córnea durante los 20 ms que dura la medida, evaluando los cambios que ésta experimenta al incidir el pulso de aire sobre ella (Figura 5.6, A-E) [Luce, 2005].

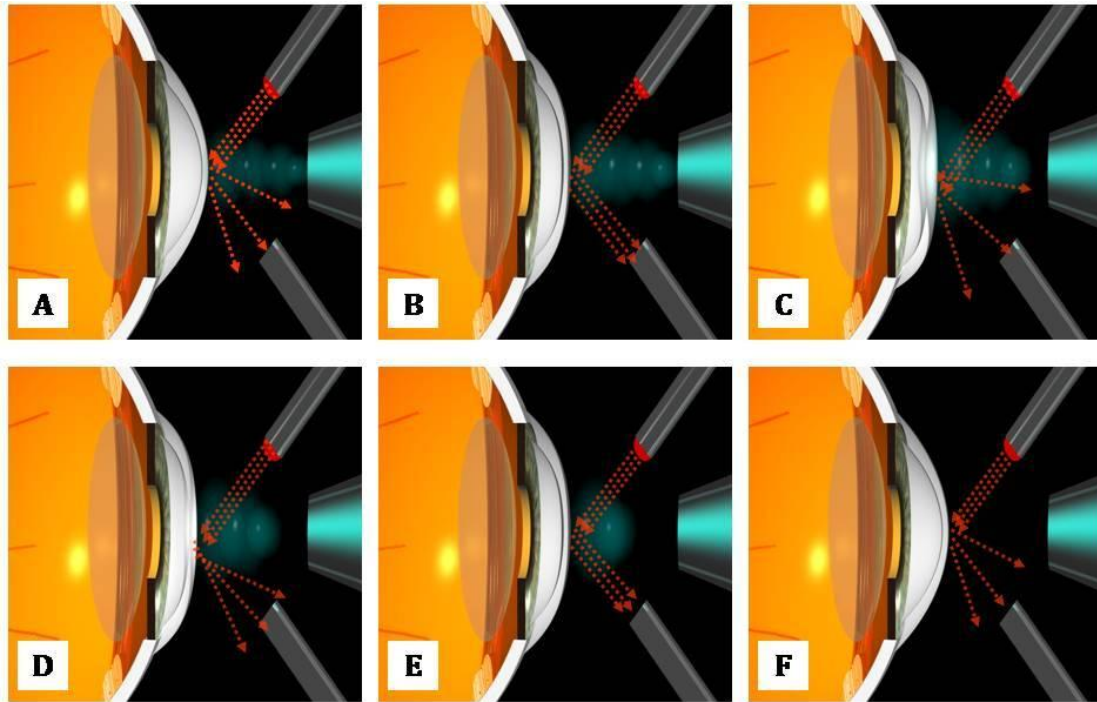


Figura 5.5. Proceso de medida mediante el dispositivo ORA. **A:** Inicio del pulso de aire. **B:** Primer aplanamiento corneal. **C:** La fuerza ejercida por el pulso de aire invierte la curvatura corneal. **D:** Cesa el pulso de aire y la córnea va recobrando su forma original. **E:** Segundo aplanamiento corneal. **F:** La córnea recobra su forma original. De: (<http://www.ocularresponseanalyzer.com>).

La información obtenida es presentada por el dispositivo de forma gráfica, visualizándose dos picos bien definidos, que se corresponden con los dos aplanamientos experimentados por la córnea (Figura 5.6).

Dichos picos representan la fuerza requerida para aplanar la córnea cuando aumenta la presión del pulso de aire sobre la córnea (P_1) y la fuerza a la que la córnea se aplanan por segunda vez cuando la presión ejercida por el pulso de aire cesa (P_2). La diferencia entre las dos presiones obtenidas se denomina *histéresis corneal* (HC) y es una medida directa de las propiedades biomecánicas de la córnea (Figura 5.6) [Franco y Lira, 2009; Luce, 2005]. La versión de software que se empleó en la investigación fue la 2.04.

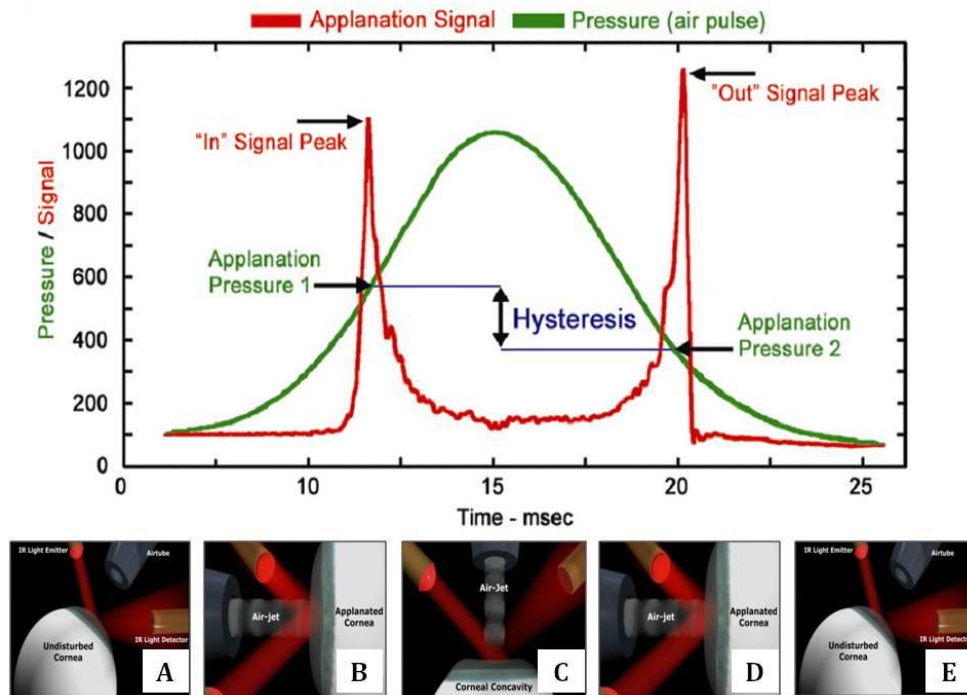


Figura 5.6. Arriba: Representación gráfica de la información proporcionada por el dispositivo ORA. Abajo: Correlación de cada tramo de la gráfica con el aplantamiento bidireccional de la córnea. Obsérvese el cambio en la luz recogida por el detector opto-electrónico de A a E. **A:** Antes de comenzar el pulso de aire. **B:** Primer aplantamiento corneal. **C:** La fuerza ejercida por el pulso de aire invierte la curvatura corneal. **D:** Segundo aplantamiento corneal. **E:** La córnea recobra su forma original. De: (<http://www.ocularresponseanalyzer.com>).

Adicionalmente a la HC, el dispositivo ORA proporciona el *factor de resistencia corneal* (FRC). Este parámetro se obtiene mediante la fórmula $(P1 - kP2)$, donde k es una constante obtenida de forma empírica [Franco y Lira, 2009].

En relación a la PIO, el instrumento proporciona dos parámetros diferentes: la PIO correlacionada con la tonometría Goldmann (PIO_G) y la PIO con compensación corneal (PIO_{CC}). La primera de ellas se define como el valor promedio de $P1$ y $P2$ y la segunda es un valor de la PIO compensado para las propiedades biomecánicas de la córnea, siendo menos dependiente de la PCC [Franco y Lira, 2009].

5.6.1.1. PROCESO DE ADQUISICIÓN

Para la toma de las medidas proporcionadas por el dispositivo ORA, se introdujeron los datos clínicos y de filiación del paciente en el software del dispositivo.

Seguidamente, se ajustó la altura de la mesa donde se encontraba ubicado el dispositivo y se le pidió al paciente que apoyase la frente sobre la parte del dispositivo destinada a tal efecto. Finalmente se instó al paciente a que mirase al punto de fijación verde que incorpora el instrumento. El mecanismo de disparo fue automático, emitiendo el pulso de aire cuando se produce la localización precisa de la pupila del paciente. Justo antes de cada medición, se pidió al paciente que parpadeara, para evitar que el parpadeo durante la medida invalidase la medición. Se tomaron 3 medidas consecutivas en cada ojo, comenzando siempre por OD, siendo el orden de instilación de los colirios aleatorizado en cada ojo y en cada sesión. El tiempo empleado para la toma de las medidas fue el mínimo necesario para el reenfoque. Si el aspecto de la gráfica proporcionada por el dispositivo sugería una medición incorrecta, [Luce, 2005] la medida fue reemplazada por otra.

5.6.2. CARACTERIZACIÓN MORFOMÉTRICA: TOPOGRAFÍA BASADA EN CÁMARA DE SCHEIMPFLUG

La evaluación morfométrica de la córnea se llevó a cabo mediante un dispositivo topográfico (Oculus, WaveLight, Alemania) basado en el principio de la cámara rotatoria de Scheimpflug. Oculus es el nombre comercial que se le asigna al topógrafo Pentacam cuando los datos pueden ser exportados a la plataforma láser para poder realizar ablaciones personalizadas por frente de onda topográfico [Cummings y Mascharka, 2009].

El principio de Scheimpflug hace referencia a una particularidad característica de la fotografía, que permite obtener imágenes con una gran profundidad de foco. Este hecho sucede cuando el plano del objeto no es paralelo a la película

fotográfica de la cámara [Konstantopoulos et al., 2007]. Para que tenga lugar, se requiere que el plano que contiene la hendidura de luz y el plano de la imagen intersecten en un punto, con el correspondiente mismo ángulo [Masters, 1998; Konstantopoulos et al., 2007].

El dispositivo Oculyzer incorpora dos cámaras que permiten la exploración del segmento anterior ocular, desde la superficie de la córnea hasta la cápsula posterior del cristalino, mediante un procedimiento no invasivo.

La primera cámara, incorpora una fuente de luz monocromática en forma de hendidura, tipo LED (*Light-Emitting Diode*), cuya longitud de onda es de 475 nm. Dicha cámara gira sobre el eje visual alrededor de la córnea, tomando imágenes del segmento anterior ocular a lo largo de los 360° (Figura 5.7) [Oliveira et al., 2011].

El software permite seleccionar entre 25 y 50 capturas en cada medida efectuada, necesitando un tiempo de adquisición de 1 ó 2 s, respectivamente [Cummings y Mascharka, 2009]. El sistema obtiene 500 puntos que caracterizan la elevación de la córnea en cada una de las capturas, pudiéndose obtener hasta 25000 puntos de elevación corneal. Para las medidas llevadas a cabo durante la investigación, se seleccionó el formato de 50 capturas, siendo necesario un tiempo de 2 s para cada una de las medidas.

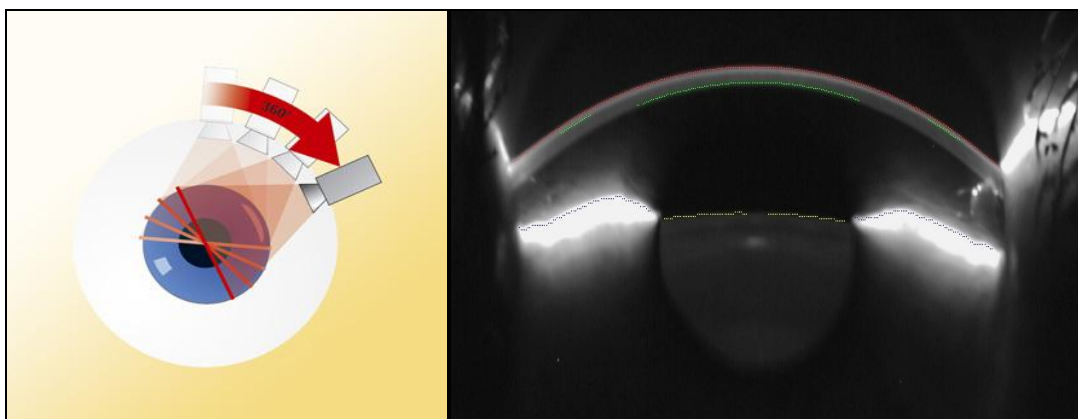


Figura 5.7. *Izquierda:* Representación de la cámara rotatoria de Scheimpflug. *Derecha:* Captura del segmento anterior obtenido mediante el dispositivo Oculyzer. Cada medida contuvo 50 capturas. De: (<http://www.pentacam.com>)

La segunda cámara permanece fija en el centro del dispositivo, permitiendo el control de la fijación y realizando las correcciones oportunas [Konstantopoulos et al., 2007; Oliveira et al., 2011].

Finalmente, el software del dispositivo permite reconstruir una imagen tridimensional a partir de la cual calcula los datos topográficos de la cara anterior y posterior (Figura 5.8), los mapas de espesor corneal, la profundidad de la cámara anterior (PCA), la densitometría del cristalino y el frente de ondas de la córnea [Konstantopoulos et al., 2007]. La versión de software que incorpora el dispositivo empleado en el presente estudio era la (v. 1.17r52).

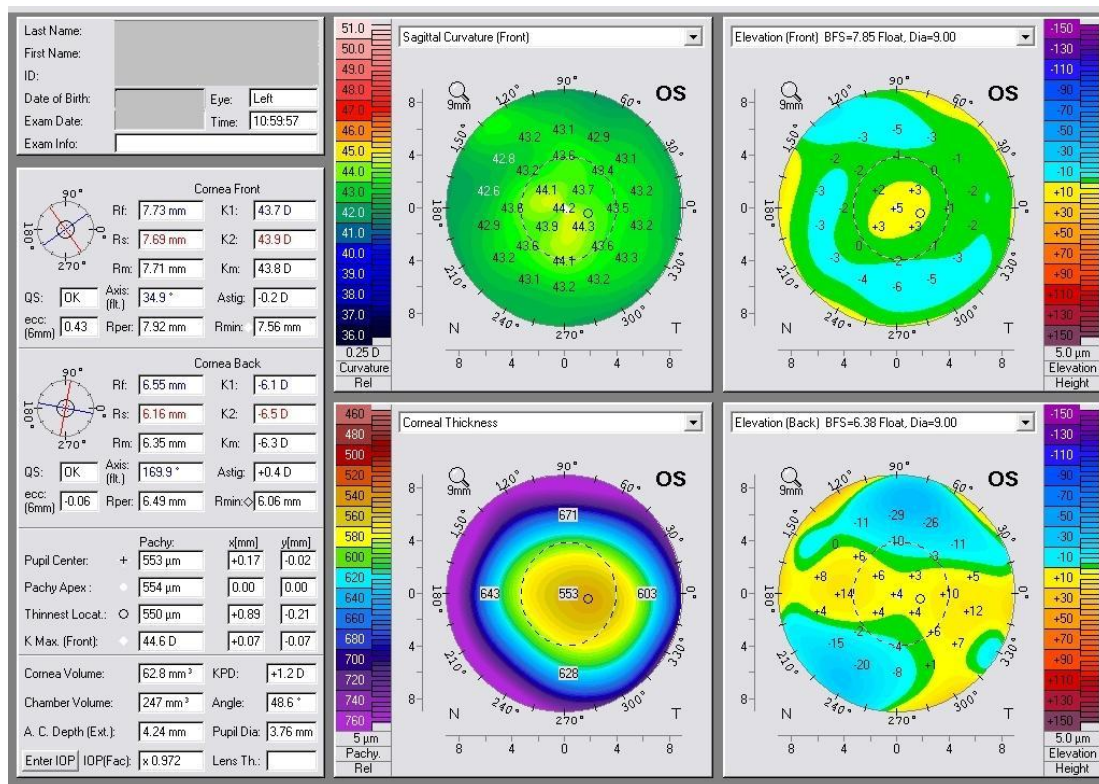


Figura 5.8. Formato típico de presentación topográfica proporcionada por el dispositivo Oculyzer. *Arriba e izquierda:* Mapa de curvatura sagital de la cara anterior de la córnea. *Arriba y derecha:* Mapa de elevación de la cara anterior de la córnea. *Abajo e izquierda:* Mapa de espesores. *Abajo y derecha:* Mapa de elevación de la cara posterior de la córnea. [Imagen propia].

5.6.2.1. PROCESO DE ADQUISICIÓN

De forma previa a la adquisición de las medidas, se introdujeron los datos clínicos y de filiación del paciente en el software del dispositivo.

Se ajustó la altura del instrumento y se pidió al paciente que se ubicase correctamente sobre la mentonera del dispositivo. Seguidamente, se instó al paciente a que mantuviese la fijación en el círculo oscuro que proyecta el aparato en el medio de la hendidura (Figura 5.9). Se seleccionó el procedimiento automático de adquisición, en el que se realiza la medida automáticamente cuando el observador logra centrar el dispositivo (en los planos x, y, z) sobre el ápex corneal. Se tomaron 3 medidas consecutivas en cada ojo, comenzando siempre por OD, siendo el orden de instilación de los colirios aleatorizado en cada ojo y en cada sesión. El tiempo empleado para la toma de las medidas fue el mínimo necesario para el reenfoque del dispositivo. Se consideraron válidas sólo las topografías que cubrían como mínimo el 95% de la extensión corneal [Diniz et al., 2010].

Justo antes de cada adquisición, se pidió al paciente que parpadeara para evitar que la ruptura de la película lagrimal tuviese repercusión sobre el resultado obtenido [Montés-Micó et al., 2004a; 2004b].



Figura 5.9. Aspecto de la hendidura del sistema Oculyzer. Obsérvese el punto de fijación central. [Imagen propia].

5.7. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Seguidamente se detalla de forma pormenorizada el algoritmo de trabajo diseñado para evaluar a los pacientes incluidos de forma prospectiva en el estudio.

Todas las medidas fueron realizadas por un único experimentado examinador (JCN).

5.7.1. SECUENCIA DE MEDIDAS

El proceso de adquisición que tuvo lugar con cada uno de los dos instrumentos empleados (ORA y Oculyzer), ha sido detallado con anterioridad.

Una vez incluidos en el estudio, los pacientes eran citados para someterse a la secuencia de medidas que ilustra la Figura 5.10.

De forma previa a la instilación de cualquier colirio, los pacientes eran sometidos a una exploración previa con el dispositivo Oculyzer, obteniéndose 3 medidas consecutivas para cada ojo, comenzando siempre por OD. El valor promedio de las 3 medidas fue considerado como valor pre-instilación (Figura 5.10).

Seguidamente, se procedía de forma similar con el dispositivo ORA, realizándose 3 medidas consecutivas para cada ojo, comenzando por OD y utilizando el valor promedio como pre-instilación (valor basal). Las medidas biomecánicas se realizaron en primer lugar para evitar una posible influencia del pulso de aire sobre la morfología de la córnea, obtenida mediante el dispositivo Oculyzer (Figura 5.10).

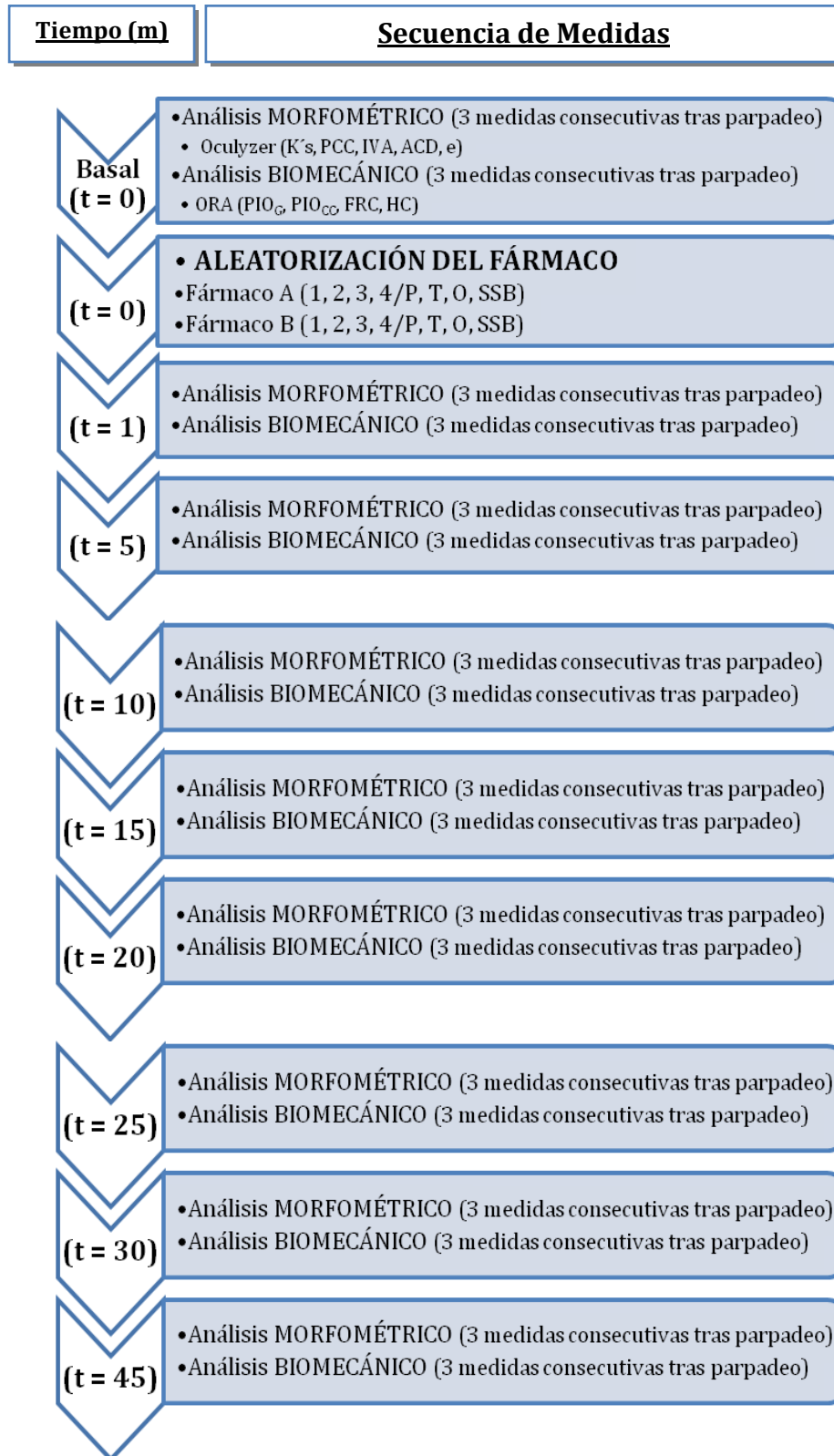


Figura 5.10. Algoritmo ilustrativo de las medidas realizadas a los pacientes en cada visita.

A continuación, se instiló una gota de colirio en cada ojo del paciente. Los colirios previamente habían sido enmascarados tanto al examinador como al paciente, siendo asignado a cada colirio un código del “1” al “4”. La instilación del colirio se llevó a cabo de forma aleatorizada, siguiendo una tabla de aleatorización generada por un software específico (www.randomization.com).

Tras la instilación de los colirios en cada ojo, se repitieron las medidas realizadas antes de la instilación, transcurridos 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 45 m de la aplicación de la gota.

Todas las visitas fueron realizadas en la misma franja horaria (entre las 17:00h y las 20:00h) para minimizar el impacto sobre las medidas, tanto de la variación diurna de las propiedades biomecánicas, [Asensio et al., 2003; Kida et al., 2008; Lau y Pye, 2012] como de la variación diurna de la morfología corneal [Read et al., 2005; Read y Collins, 2009].

La sala donde se llevaron a cabo las exploraciones se mantuvo siempre con una temperatura comprendida entre 18º y 25ºC y una humedad relativa entre 38 y 45% [Asensio et al., 2003]. Para el control de los parámetros ambientales se empleó el termómetro-higrómetro SL102 (Oregon Scientific, Portland, Estados Unidos).

5.7.2. SECUENCIA DE VISITAS

Dado que el estudio comprendía la aplicación de 4 colirios instilados por pares (dos colirios por visita, uno en cada ojo), se programaron dos visitas para cada paciente, donde en cada una de ellas se repetía el mismo proceso de medidas.

Ambas visitas presentaban una diferencia temporal entre 3 y 4 días, para asegurar la completa independencia de los resultados obtenidos, con la instilación de la primera visita (Figura 5.11) [Ogbuehi, 2012]. Se mantuvo la misma franja horaria de exploración, así como las condiciones de temperatura y humedad de la sala.

La diferencia entre ambas visitas estribaba en los colirios empleados, instilándose en cada paciente los dos colirios que no habían sido empleados en la primera visita. La aleatorización de los colirios en la segunda visita realizó mediante una tabla generada por el mismo software (www.randomization.com).

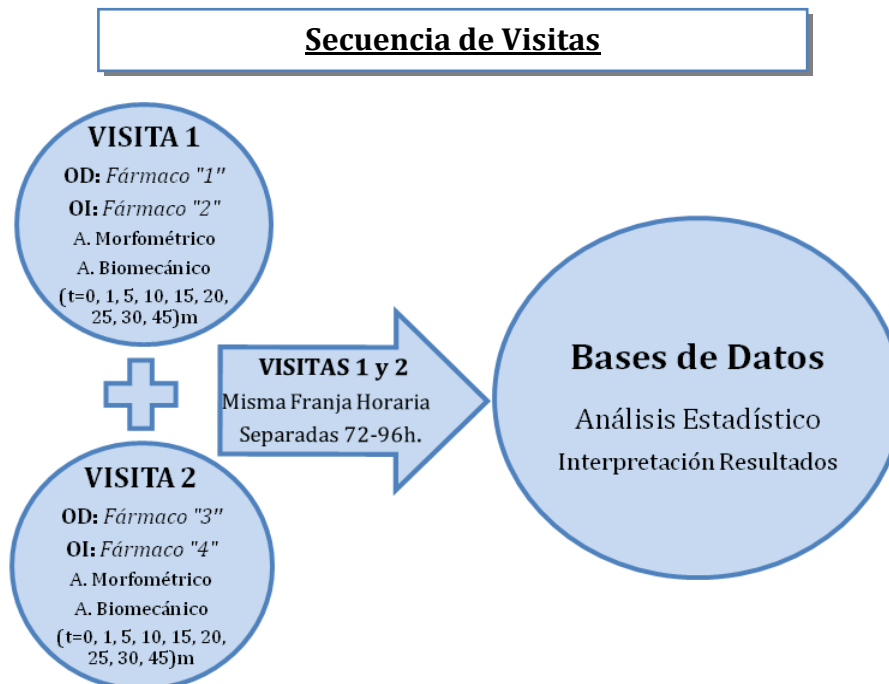


Figura 5.11. Algoritmo ilustrativo de la secuencia de las visitas.

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información obtenida por ambos instrumentos de medida en cada una de las dos visitas sirvió para completar las bases de datos. Dichas bases de datos fueron creadas mediante hojas de cálculo con el programa Excel 2007, (Microsoft, Estados Unidos). Posteriormente, los datos fueron volcados para su análisis estadístico completo en el programa SPSS (SPSS Inc., Estados Unidos), utilizándose la versión 15.0 para Windows.

El análisis estadístico empleado para cada uno de los objetivos del estudio, se describe detalladamente a continuación.

5.8.1. REPETIBILIDAD INTRA-SESIÓN

Para realizar el análisis de repetibilidad intra-sesión de cada uno de los parámetros proporcionados por los dos instrumentos, se aplicó la metodología estadística del análisis de la varianza (*ANOVA, en inglés*) [Bland, 2000; Bland y Altman, 1996a].

La repetibilidad se evaluó mediante los siguientes parámetros estadísticos: la desviación estándar (DE) intra-sujeto (DE_i) de las 3 medidas consecutivas realizadas en cada momento (medida basal y en los diferentes tiempos post-instilación, para cada uno de los colirios), la repetibilidad intra-sujeto, el coeficiente de variación intra-sujeto (CV_i) y el coeficiente de correlación intra-clase (CCI).

La DE_i es un modo sencillo de estimar la magnitud del error de medida y se define como la raíz cuadrada de los cuadrados medios intra-sujetos. La precisión intra-sujeto se definió como ($\pm 1.96 \times DE_i$), [Bland y Altman, 1986] expresando la magnitud del rango de error para las medidas repetidas, en el 95% de las observaciones. También se calculó la repetibilidad y se definió como el valor máximo de la diferencia entre dos medidas consecutivas, con una probabilidad del

95%. La repetibilidad estadísticamente posee un valor de $(2.77 \times DE_i)$ [Bland, 2000]. Se halló el CV_i y se definió como el cociente entre la DE_i y la media de las observaciones, expresándose en términos porcentuales [Bland, 2000; Piñero 2008]. Finalmente, se calculó el CCI, el cual expresa un tipo de correlación basado en el análisis de la varianza, que define la homogeneidad relativa entre grupos (entre las medidas repetidas) [Bland y Altman 1996b; Piñero 2008]. El CCI se aproxima a 1.0 cuando no existe variancia entre las medidas repetidas, indicando que la variación experimentada en las medidas se debe únicamente a la variabilidad del parámetro que está siendo medido [Piñero 2009].

Se consideró que las medidas proporcionadas por el dispositivo presentaban una excelente consistencia (repetibilidad), válida para el contexto clínico, cuando el valor obtenido para el CCI era superior a 0.80 [Landis y Koch, 1977; Altman, 1991].

5.8.2. EFECTO DE CAMBIO SOBRE LA MEDIDA BASAL

En primer lugar, se analizó la normalidad en el comportamiento de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y su distribución evaluando los histogramas con las pertinentes curvas de normalidad.

Aquellas variables en las que se confirmó su distribución normal, quedaron definidas por el valor medio y la DE. En este contexto, el efecto de cambio temporal experimentado por cada parámetro sobre la medida basal, se evaluó mediante el test ANOVA de medidas repetidas, tras la instilación de cada uno de los colirios. En aquellos tiempos de medida donde se apreciaron cambios significativos respecto al valor basal, se aplicó el test post hoc de comparaciones múltiples de Bonferroni.

Cuando la distribución de la variable no obedeció a una distribución normal, dicha variable quedó definida por la mediana y el rango intercuartil (RI) (diferencia entre el primer y el tercer percentil). En este caso, se aplicó el test no paramétrico de Friedman para analizar los cambios temporales respecto a la medida basal. En

los tiempos de medida donde existieron diferencias significativas, se empleó el test de los rangos con signo de Wilcoxon. La significación estadística quedó fijada en ($P < 0.05$) para todos los tests estadísticos empleados.

5.8.3. ASOCIACIÓN ENTRE LAS MODIFICACIONES SIGNIFICATIVAS DE LOS PARÁMETROS CORNEALES

En la última parte de la investigación, se averiguó el grado de asociación existente entre las variaciones significativas respecto al valor basal (Δ_x) experimentadas por los diferentes parámetros corneales evaluados y la variación experimentada respecto al valor basal, en los mismos tiempos de medida, por la PCC (ΔPCC) y la K_m (ΔK_m).

La selección de la PCC y la K_m como parámetros corneales para obtener el grado de asociación en los momentos de cambio significativo tras la instilación de anestesia tópica ocular, se justifica por dos motivos: 1º) su medida forma parte de la exploración oftalmológica rutinaria y, 2º) adoptan un papel protagonista en la identificación de alteraciones potenciales de la estructura corneal [Twa et al., 2004; Blinder, 2007] y en la selección de idoneidad del candidato a cirugía LASIK [Sutton y Kim, 2010; Xu et al., 2013].

Dicha asociación fue analizada en los primeros 10m posteriores a la instilación de cada colirio, ya que reproduce el contexto clínico en el que se emplea la anestesia tópica ocular, tanto para la evaluación diagnóstica como quirúrgica [Lam y Chen, 2007a]. El grado de asociación de las variables fue llevado a cabo mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r_p) cuando las variaciones respecto al valor basal (Δ_x) obedecieron a una distribución normal y mediante el coeficiente de correlación de Spearman (r_s), cuando tales variaciones obedecieron a una distribución no paramétrica [Armstrong et al., 2005]. En todos los casos, la significación estadística quedó fijada en ($P < 0.05$).

6. Resultados

6.1. ESTUDIO DE REPETIBILIDAD INTRA-SESIÓN DE LOS DISPOSITIVOS ORA Y OCULYZER

El estudio de repetibilidad intra-sesión de ambos dispositivos de medida fue llevado a cabo sobre un total de 100 ojos de 50 pacientes (20 hombres y 30 mujeres), divididos en dos grupos dependiendo de sus antecedentes clínicos. El primer grupo quedó compuesto por 60 ojos de 30 pacientes que no habían recibido cirugía ocular previa (grupo no operado) y el segundo grupo lo constituyeron 40 ojos de 20 pacientes intervenidos de cirugía refractiva LASIK para la corrección de miopía o astigmatismo miópico, con un seguimiento mínimo de 6 meses tras la intervención (grupo LASIK).

El grupo de 30 pacientes no intervenidos quedó conformado por 14 (46.7%) hombres y 16 (53.3%) mujeres con una edad media de (29.7 ± 3.5) años (media \pm DE), (rango: 20-38). El grupo de 20 pacientes intervenidos de cirugía LASIK lo constituyeron 6 (30.0%) hombres y 14 (70.0%) mujeres. La edad media de este grupo era de (32.6 ± 5.0) años, (rango: 25-45). Los índices de seguridad (I_S) y eficacia (I_E) de la cirugía LASIK fueron de 1.09 y 1.16, respectivamente.

La mediana del equivalente esférico (EE) refractivo resultó de -1.00 dioptrías (D), (rango intercuartil (RI): -0.38 a -2.28) D en el grupo de pacientes no intervenidos. Para el grupo LASIK, la mediana del EE adoptó un valor de -3.08 D (RI: -0.97 a -4.16) D antes de la intervención y de 0.00 D (RI: 0.00 a -0.38) D, transcurridos 6 meses de la misma. El resto de parámetros que caracterizaron a ambos grupos, en el momento del estudio, aparecen detallados en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1. Características refractivas de ambos grupos en el momento de inclusión en el estudio.

Variable	Grupo No Operado (N= 60 ojos)		Grupo LASIK (N= 40 ojos)		P*
	Mediana	RI	Mediana	RI	
Esfera (D)	-1.00	0.00 a -2.12	0.00	0.00 a 0.00	0.0001
Cilindro (D)	-0.25	0.00 a -0.75	0.00	0.00 a -0.25	0.0001
MAVC (logMAR)	-0.10	-0.10 a -0.12	-0.10	-0.08 a -0.16	0.27
Prof. Ablación (μm)	n.a	n.a	60.00	54.50 a 75.75	n.a
LER (μm)	n.a	n.a	360.50	331.00 a 398.00	n.a

* = Significación estadística asociada al test no paramétrico U de Mann-Whitney, RI= Rango intercuartil, D= Dioptrías, MAVC = Mejor Agudeza Visual corregida, logMAR = Logaritmo del mínimo ángulo de resolución, μm = Micras, n.a= No aplica

6.1.1. REPETIBILIDAD INTRA-SESIÓN DEL DISPOSITIVO ORA

Para una mejor interpretación de los resultados obtenidos, se abordará el comportamiento individual de cada grupo (no operado y LASIK) tras la instilación de cada uno de los distintos fármacos sobre la superficie ocular.

6.1.1.1. GRUPO NO OPERADO

Las características basales relativas a la biomecánica corneal que presentaba este grupo, que aparecen resumidas en la Tabla 6.2. Estos datos se calcularon como el valor promedio de las 4 medidas basales obtenidas previamente a la instilación de cada uno de los 4 colirios empleados en la investigación.

Tabla 6.2. Características biomecánicas basales correspondientes al grupo no operado.

Variable	Grupo No Operado (N = 60 ojos)		
	Media	DE	Rango
PIO_G (mmHg)	14.04	2.77	7.20 a 19.57
PIO_{CC} (mmHg)	13.96	2.29	7.63 a 18.43
FRC (mmHg)	10.58	1.76	6.53 a 15.13
HC (mmHg)	11.11	1.48	8.40 a 15.70

mm Hg = Milímetros de mercurio, DE= Desviación estándar

6.1.1.1.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

La Tabla 6.3 muestra la desviación estándar intra-sujeto (DE_i), así como los coeficientes de correlación intra-clase (CCI), con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (95% IC), de forma previa y en los diferentes momentos de medida tras la instilación de SSB.

Tabla 6.3. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no operado, tras la instilación de SSB. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo ORA presentó una buena fiabilidad clínica ($CCI > 0.8$).

Fármaco: SSB		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PIO _G	DE _i	1.120	0.846	1.003	1.007	1.064	1.394	1.226	1.078	1.129
	95% IC	0.279/1.379	0.197/1.398	0.314/1.510	0.286/1.497	0.340/1.499	0.410/2.128	0.385/1.972	0.198/1.569	0.247/1.878
	CCI	0.841	0.923	0.868	0.895	0.893	0.815	0.861	0.858	0.887
	95% IC	0.741/0.917	0.869/0.961	0.782/0.932	0.824/0.946	0.821/0.945	0.702/0.903	0.771/0.928	0.767/0.927	0.811/0.942
PIO _{CC}	DE _i	1.397	1.040	1.060	1.023	1.291	1.584	1.285	1.382	1.425
	95% IC	0.235/2.641	0.201/1.874	0.213/1.896	0.198/1.765	0.298/2.013	0.598/2.165	0.241/2.016	0.358/2.218	0.360/2.271
	CCI	0.614	0.869	0.815	0.839	0.782	0.686	0.774	0.667	0.716
	95% IC	0.431/0.781	0.784/0.933	0.702/0.903	0.737/0.916	0.654/0.884	0.523/0.827	0.642/0.879	0.498/0.815	0.562/0.845
FRC	DE _i	0.719	0.819	0.757	0.745	0.784	0.772	0.864	0.691	0.656
	95% IC	0.219/1.023	0.229/1.163	0.221/1.089	0.238/1.057	0.223/1.068	0.223/1.048	0.248/1.105	0.199/0.987	0.187/0.992
	CCI	0.841	0.777	0.829	0.855	0.831	0.855	0.814	0.859	0.893
	95% IC	0.741/0.917	0.647/0.881	0.723/0.910	0.762/0.925	0.725/0.911	0.761/0.925	0.700/0.902	0.768/0.927	0.822/0.945
HC	DE _i	0.842	0.864	0.745	0.725	0.830	0.821	0.851	0.797	0.760
	95% IC	0.357/1.023	0.389/1.187	0.378/1.001	0.364/0.998	0.389/1.098	0.387/1.059	0.397/1.063	0.351/1.080	0.379/1.102
	CCI	0.688	0.699	0.782	0.766	0.688	0.772	0.701	0.737	0.779
	95% IC	0.525/0.828	0.540/0.835	0.654/0.884	0.632/0.875	0.525/0.828	0.640/0.878	0.542/0.836	0.591/0.858	0.649/0.882

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar intra-sujeto, CCI = Coeficiente de correlación intra-clase.

Los valores obtenidos para el CCI (rango: 0.815 a 0.923) evidenciaron una excelente consistencia en la variable PIO_G en todos los tiempos de medida (Figura 6.1). Los valores de repetibilidad ($2.77 \times DE_i$) oscilaron entre 2.34 y 3.86 mm Hg y la precisión ($\pm 1.96 \times DE_i$) obtenida varió entre 1.66 y 2.73 mm Hg.

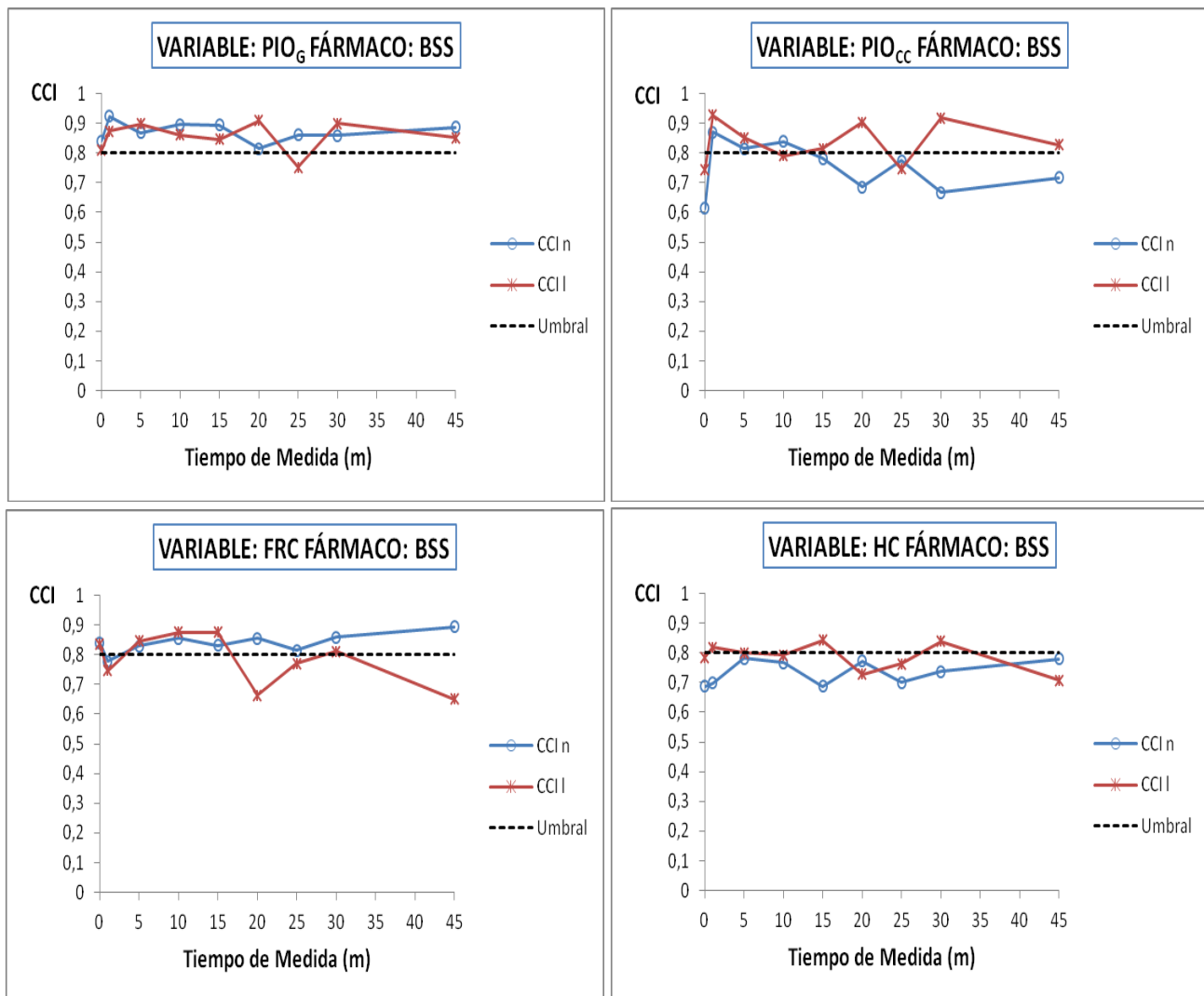
Para la variable PIO_{CC} , el comportamiento del dispositivo ORA sólo resultó clínicamente aceptable transcurridos 1, 5 y 10 m de la instilación de SSB. Para estos tiempos de medida, se obtuvieron valores del CCI del orden de 0.869 (95% IC: 0.784-0.933), 0.815 (95% IC: 0.702-0.903) y 0.839 (95% IC: 0.737-0.916), respectivamente (Figura 6.1). La repetibilidad osciló entre 2.83 y 2.94 mm Hg y la precisión lo hizo entre 2.00 y 2.08 mm Hg, entre el primer y el décimo minuto post-instilación.

La consistencia de las medidas para el FRC (rango de CCI: 0.814 a 0.893) resultó muy comparable con la obtenida para la PIO_G , excepto en el primer minuto tras la instilación de SSB, momento en el que la dispersión de las medidas resultó clínicamente inaceptable CCI: 0.777 (95% IC: 0.647-0.881) (Figura 6.1). La repetibilidad adquirió valores entre 1.82 y 2.39 mm Hg y la precisión fue inferior a 2.0 mm Hg (rango: 1.28 a 1.69) mm Hg.

Los valores proporcionados por el dispositivo ORA para la HC no presentaron consistencia clínicamente aceptable en ningún tiempo de medida (rango de CCI: 0.688 a 0.782) (Figura 6.1). La repetibilidad para esta variable fue superior a los 2.00 mm Hg en todos los tiempos de medida (rango: 2.01 a 2.39) mm Hg.

6. Resultados

Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)



CCI n= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo no operado, CCI l= Coeficiente de correlación intra-para el grupo LASIK, m = minutos.

Figura 6.1. Evolución del CCI en cada momento de medida y para cada uno de los dos grupos, con la instilación de SSB. La línea discontinua representa el umbral de repetibilidad permisible [Landis y Koch, 1977; Altman, 1991].

6.1.1.1.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

Los resultados obtenidos para la estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no intervenido, tras la administración de Oxibuprocaina al 0.4%, aparecen reflejados en la Tabla 6.4.

Tabla 6.4. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no operado, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo ORA presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Oxibuprocaina		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PIO _c	DE _i	1.094	1.415	1.015	0.907	1.373	1.382	0.876	0.997	1.050
	95% IC	0.423/1.521	0.516/1.687	0.401/1.498	0.389/1.423	0.502/1.648	0.508/1.702	0.357/1.358	0.398/1.427	0.408/1.480
	CCI	0.867	0.828	0.861	0.879	0.747	0.740	0.910	0.895	0.874
	95% IC	0.780/0.931	0.721/0.910	0.770/0.929	0.799/0.938	0.605/0.864	0.595/0.859	0.846/0.955	0.825/0.946	0.790/0.935
PIO _{cc}	DE _i	1.322	1.779	1.594	1.164	1.466	1.714	1.164	1.041	1.154
	95% IC	0.217/1.682	0.289/1.627	0.267/1.698	0.199/1.501	0.258/1.642	0.287/1.401	0.198/1.512	0.168/1.319	0.157/1.401
	CCI	0.670	0.543	0.624	0.762	0.621	0.496	0.766	0.792	0.741
	95% IC	0.501/0.817	0.347/0.734	0.441/0.790	0.626/0.872	0.440/0.786	0.293/0.700	0.628/0.876	0.668/0.890	0.597/0.860
FRC	DE _i	0.621	0.827	0.854	0.586	0.834	0.722	0.743	0.742	0.754
	95% IC	0.298/1.187	0.342/1.195	0.321/1.199	0.287/1.283	0.314/1.165	0.312/1.028	0.319/1.101	0.317/1.056	0.324/1.078
	CCI	0.891	0.842	0.797	0.863	0.812	0.795	0.850	0.847	0.856
	95% IC	0.817/0.944	0.743/0.918	0.674/0.894	0.774/0.929	0.698/0.901	0.673/0.891	0.752/0.923	0.749/0.920	0.763/0.925
HC	DE _i	0.730	0.973	1.037	0.679	0.844	0.861	0.833	0.734	0.772
	95% IC	0.413/1.120	0.512/1.118	0.587/1.007	0.402/0.987	0.489/0.927	0.492/0.981	0.487/0.954	0.410/1.024	0.421/1.098
	CCI	0.758	0.653	0.656	0.771	0.757	0.604	0.741	0.754	0.776
	95% IC	0.620/0.870	0.480/0.806	0.481/0.810	0.639/0.878	0.619/0.870	0.419/0.774	0.593/0.862	0.615/0.868	0.646/0.881

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La medida de la PIO_G presentó una buena fiabilidad clínica en todos los momentos de medida (rango de CCI: 0.828 a 0.910), obteniéndose una precisión que varió entre 1.72 y 2.77 mm Hg. Sin embargo, transcurridos 15 y 20 m de la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% las medidas presentaron una escasa fiabilidad, apareciendo valores del CCI de 0.747 (95% IC: 0.605-0.864) y 0.740 (95% IC: 0.595-0.859), respectivamente (Figura 6.2). La precisión (2.69 y 2.71) mm Hg y la repetibilidad (3.80 y 3.83) mm Hg obtenidas en ambos momentos resultaron clínicamente excesivas.

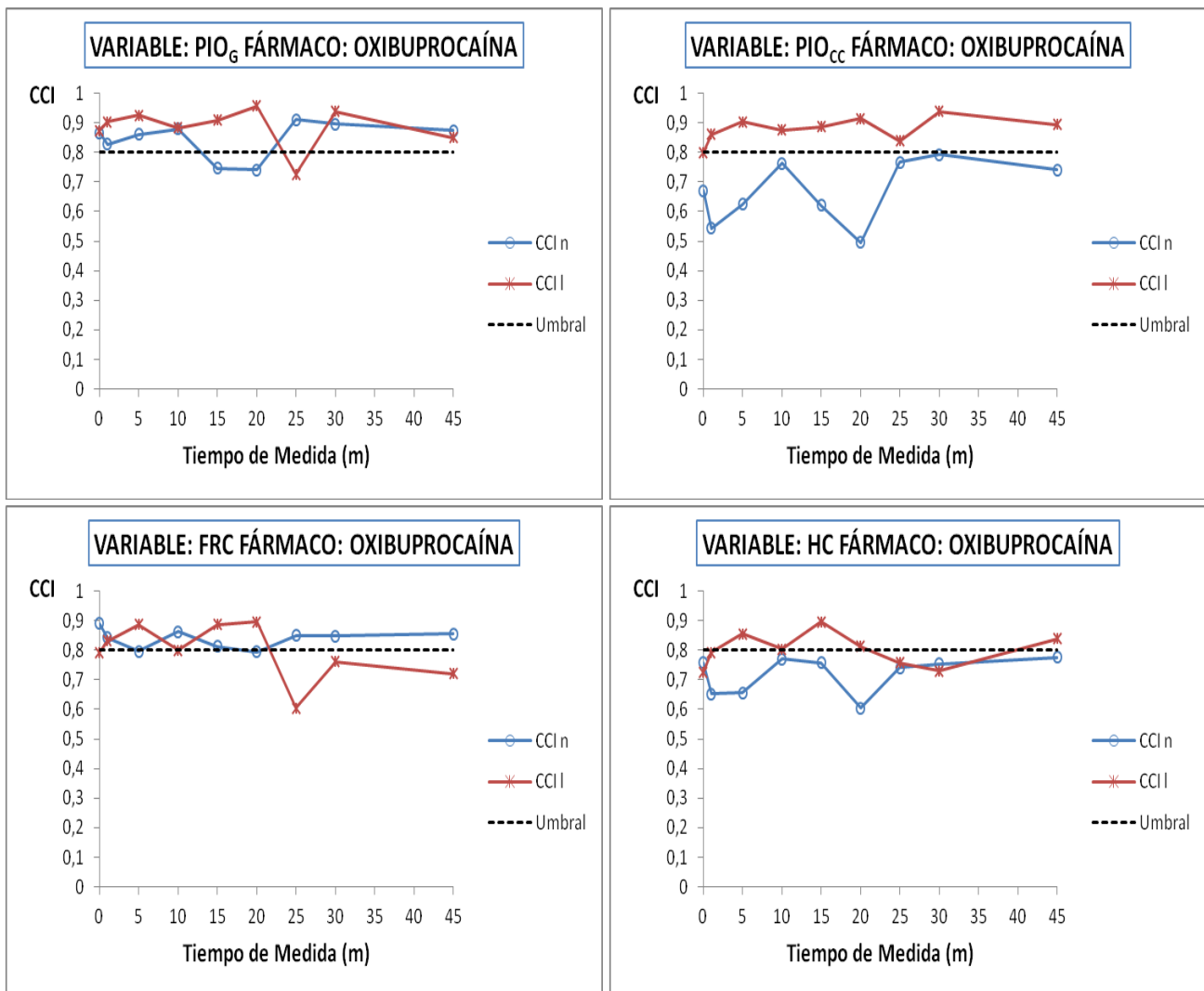
La variable PIO_{CC} presentó una limitada fiabilidad en todos los momentos de medida, como demostraron los reducidos valores del CCI (rango: 0.496 a 0.792) (Figura 6.2). La precisión osciló entre 2.04 y 3.49 mm Hg y la repetibilidad lo hizo entre 2.88 y 4.93. Los mejores valores de precisión y repetibilidad fueron obtenidos tras 30 m de la instilación, tiempo donde el dispositivo presentó una fiabilidad próxima al umbral clínico de tolerancia CCI: 0.792 (95% IC: 0.668-0.890) (Figura 6.2).

La medida del FRC resultó ser consistente en todos los tiempos (rango de CCI: 0.812 a 0.891), salvo transcurridos 5 y 20 m de la instilación, tiempos para los que el valor del CCI resultó muy cercano al umbral de repetibilidad, CCI: 0.797 (95% IC: 0.674-0.894) y CCI: 0.795 (95% IC: 0.673-0.891), respectivamente (Figura 6.2). La precisión del FRC en ambos momentos de medida resultó de 1.67 y 1.41 mm Hg y la repetibilidad de 2.36 y 2.00 mm Hg, respectivamente.

La fiabilidad de la HC no resultó ser clínicamente aceptable tras la administración de Oxibuprocaina al 0.4%, como revelan los valores obtenidos para el CCI (rango: 0.604 a 0.776) (Figura 6.2). La precisión de la HC osciló entre 1.33 y 2.03 mm Hg y la repetibilidad lo hizo entre 1.88 y 2.87 mm Hg.

6. Resultados

Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)



CCI n= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo no operado, CCI l= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo LASIK, m = minutos.

Figura 6.2. Evolución del CCI en cada momento de medida y para cada uno de los dos grupos, con la instilación de Oxibuprocaína al 0.4%. La línea discontinua representa el umbral de repetibilidad permisible [Landis y Koch, 1977; Altman, 1991].

6.1.1.1.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

La Tabla 6.5 resume los resultados obtenidos en el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no intervenido tras la instilación de una gota de Proparacaína al 0.5% sobre la superficie ocular.

Tabla 6.5. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no operado, tras la instilación de Proparacaína 0.5%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo ORA presentó una buena fiabilidad clínica (ICC>0.8).

Fármaco: Proparacaína		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PIO _G	DE _i	1.126	1.305	0.892	1.128	0.999	1.184	1.032	1.435	1.403
	95% IC	0.532/1.523	0.654/1.428	0.321/1.712	0.510/1.532	0.401/1.605	0.641/1.423	0.419/1.618	0.875/1.695	0.780/1.825
	CCI	0.859	0.879	0.928	0.833	0.906	0.837	0.851	0.819	0.796
	95% IC	0.768/0.927	0.799/0.938	0.876/0.964	0.728/0.913	0.842/0.952	0.735/0.915	0.756/0.923	0.708/0.905	0.674/0.892
PIO _{CC}	DE _i	1.421	1.479	1.406	1.425	1.431	1.314	1.361	1.291	1.596
	95% IC	0.412/2.387	0.468/2.325	0.325/2.612	0.401/2.654	0.406/2.587	0.398/2.398	0.387/2.399	0.307/2.502	0.493/2.437
	CCI	0.738	0.812	0.681	0.601	0.737	0.643	0.649	0.704	0.517
	95% IC	0.592/0.858	0.697/0.901	0.513/0.826	0.414/0.772	0.591/0.857	0.467/0.800	0.474/0.803	0.546/0.838	0.316/0.715
FRC	DE _i	0.811	0.860	0.853	0.710	0.907	0.598	0.454	0.897	0.751
	95% IC	0.375/1.106	0.386/1.129	0.354/1.207	0.299/1.154	0.397/1.113	0.296/1.008	0.274/0.629	0.345/1.237	0.301/1.174
	CCI	0.851	0.830	0.825	0.853	0.814	0.916	0.940	0.813	0.865
	95% IC	0.755/0.922	0.724/0.911	0.714/0.909	0.759/0.924	0.700/0.902	0.858/0.958	0.897/0.970	0.699/0.902	0.777/0.930
HC	DE _i	0.891	0.920	0.988	0.825	1.027	0.627	0.640	0.777	0.819
	95% IC	0.321/1.152	0.341/1.102	0.348/1.189	0.287/1.096	0.501/1.209	0.187/0.896	0.192/0.927	0.201/1.205	0.305/1.209
	CCI	0.789	0.742	0.619	0.726	0.686	0.864	0.847	0.744	0.750
	95% IC	0.664/0.888	0.597/0.860	0.434/0.787	0.576/0.851	0.523/0.827	0.776/0.930	0.750/0.921	0.600/0.862	0.609/0.865

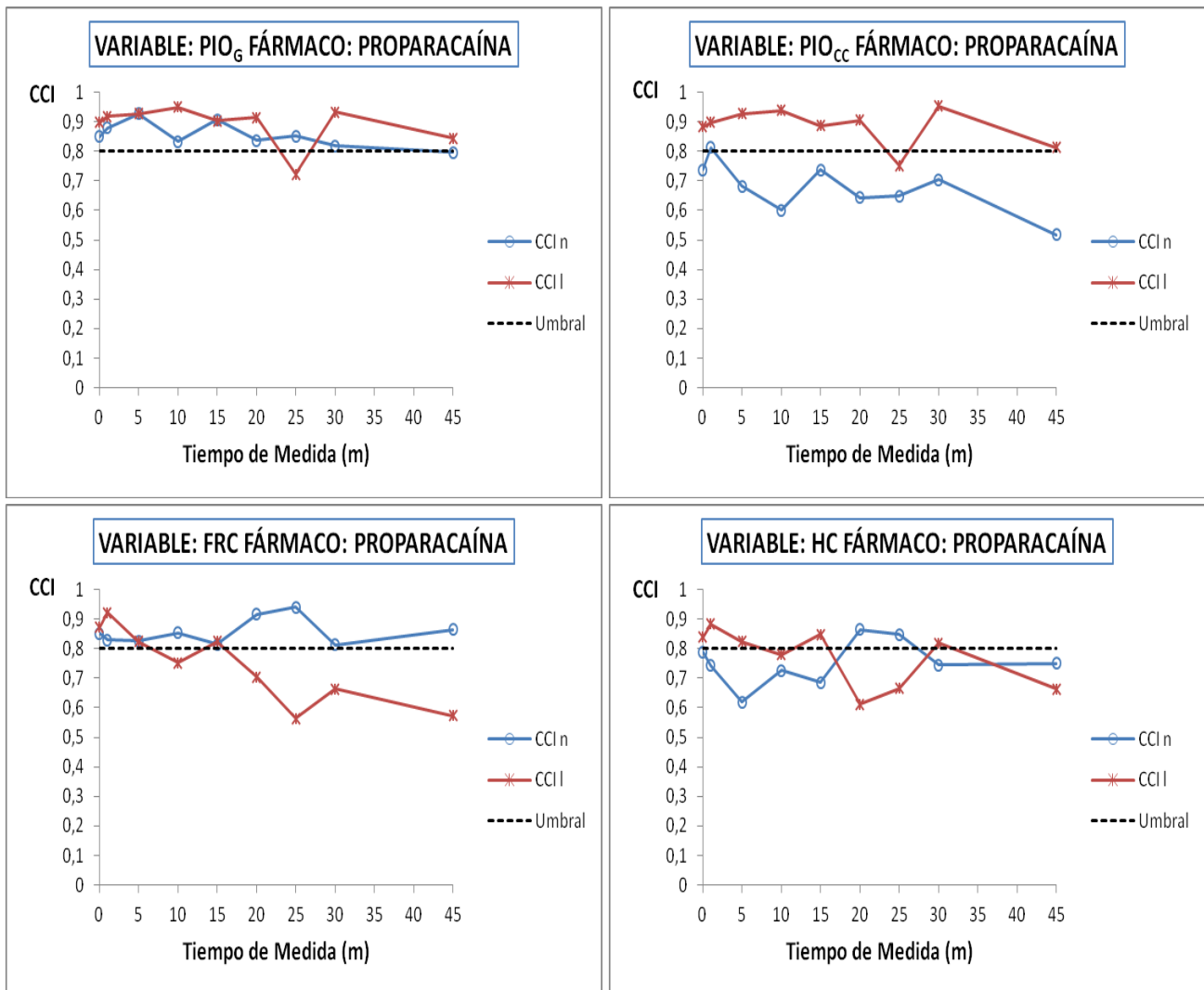
m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La PIO_G presentó una muy buena fiabilidad (rango de CCI: 0.819 a 0.928) durante toda la secuencia de medida, obteniéndose valores de precisión que variaron entre 1.75 y 2.81 mm Hg y de repetibilidad entre 2.47 y 3.98 mm Hg. Únicamente en la medida de los 45 m post-instilación de Proparacaína al 0.5%, la medida de la PIO_G presentó una consistencia insuficiente para su validez clínica, aunque muy próxima al valor umbral, CCI: 0.796 (95% IC: 0.674-0.892) (Figura 6.3).

La medida de la PIO_{CC} resultó ser fiable únicamente en el primer minuto de la instilación de Proparacaína al 0.5%, CCI: 0.812 (95% IC: 0.697-0.901) (Figura 6.3). La precisión y la repetibilidad resultaron de 2.90 y 4.10 mm Hg, respectivamente. En el resto de tiempos, la consistencia de las medidas resultó insuficiente, tal y como reflejaron los valores del CCI (rango: 0.517 a 0.738) (Figura 6.3).

El FRC presentó una buena fiabilidad clínica durante toda la secuencia de medidas, como evidenciaron los valores obtenidos para el CCI (rango: 0.813 a 0.940) (Figura 6.3). La precisión resultó inferior a los 2 mm Hg durante toda la secuencia (rango: 0.89 a 1.78). Por su parte, la repetibilidad varió entre 1.26 y 2.51 mm Hg.

La HC resultó ser clínicamente fiable únicamente en el minuto 20 y 25 tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, CCI: 0.864 (95% IC: 0.776-0.930) y CCI: 0.847 (95% IC: 0.750-0.921), respectivamente (Figura 6.3). En estos dos momentos, la precisión resultó de 1.23 y 1.25 y la repetibilidad, de 1.74 y 1.77 mm Hg, respectivamente. En el resto de tiempos, los valores del CCI (rango: 0.619 a 0.789) evidenciaron una escasa fiabilidad clínica (Figura 6.3).



CCI n= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo no operado, CCI l= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo LASIK, m = minutos.

Figura 6.3. Evolución del CCI en cada momento de medida y para cada uno de los dos grupos, con la instilación de Proparacaína al 0.5%. La línea discontinua representa el umbral de repetibilidad permisible [Landis y Koch, 1977; Altman, 1991].

6.1.1.1.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

La repetibilidad intra-sesión de las variables biomecánicas de la córnea en el grupo no operado, tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, aparecen resumidas en la Tabla 6.6.

Tabla 6.6. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no operado, tras la instilación de Tetracaína 0.5%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo ORA presentó una buena fiabilidad clínica (ICC>0.8).

Fármaco: Tetracaína		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PIO _c	DE _i	1.418	1.337	1.226	1.619	1.146	1.031	1.069	1.040	0.938
	95% IC	0.812/1.721	0.736/1.854	0.689/1.891	0.987/1.713	0.578/1.906	0.523/1.875	0.531/1.824	0.527/1.756	0.501/1.256
	CCI	0.741	0.764	0.796	0.695	0.828	0.869	0.875	0.873	0.892
	95% IC	0.596/0.860	0.628/0.873	0.674/0.892	0.534/0.832	0.720/0.910	0.783/0.932	0.791/0.937	0.790/0.935	0.820/0.945
PIO _{cc}	DE _i	1.555	1.942	1.622	1.518	1.444	1.191	1.287	1.235	1.318
	95% IC	0.975/1.834	1.373/2.129	1.215/1.963	0.987/2.018	0.854/1.921	0.632/1.865	0.641/1.937	0.701/2.008	0.729/1.987
	CCI	0.679	0.458	0.491	0.711	0.642	0.758	0.781	0.775	0.769
	95% IC	0.513/0.822	0.251/0.673	0.287/0.697	0.556/0.842	0.466/0.799	0.621/0.870	0.649/0.885	0.645/0.880	0.635/0.876
FRC	DE _i	0.893	0.750	0.726	0.768	0.794	0.668	0.511	0.793	0.535
	95% IC	0.427/1.108	0.382/1.161	0.371/1.098	0.382/1.104	0.380/1.154	0.398/0.913	0.307/0.698	0.367/1.029	0.311/0.624
	CCI	0.692	0.813	0.844	0.816	0.811	0.862	0.902	0.777	0.909
	95% IC	0.531/0.831	0.699/0.902	0.745/0.919	0.704/0.903	0.695/0.900	0.773/0.929	0.833/0.950	0.646/0.881	0.846/0.954
HC	DE _i	0.908	1.006	0.886	0.647	0.892	0.700	0.608	0.830	0.699
	95% IC	0.427/1.137	0.519/1.098	0.389/1.112	0.273/0.921	0.325/1.139	0.301/1.193	0.277/1.087	0.368/1.236	0.337/1.003
	CCI	0.639	0.603	0.697	0.848	0.691	0.790	0.811	0.668	0.821
	95% IC	0.462/0.797	0.418/0.774	0.537/0.834	0.751/0.921	0.529/0.830	0.666/0.889	0.693/0.901	0.499/0.816	0.710/0.906

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La fiabilidad de la medida de la PIO_G resultó ser clínicamente aceptable sólo en el transcurso de tiempo entre el minuto 15 y el 45 post-instilación de Tetracaína al 0.5% (ambos momentos inclusive). Los valores del CCI oscilaron en ese intervalo de tiempo entre 0.828 y 0.892 (Figura 6.4). Por su parte, la repetibilidad varió entre 1.83 y 2.25 mm Hg y la precisión se mantuvo cercana a los 3.0 mm Hg durante la misma secuencia temporal (rango: 2.60 a 3.17) mm Hg.

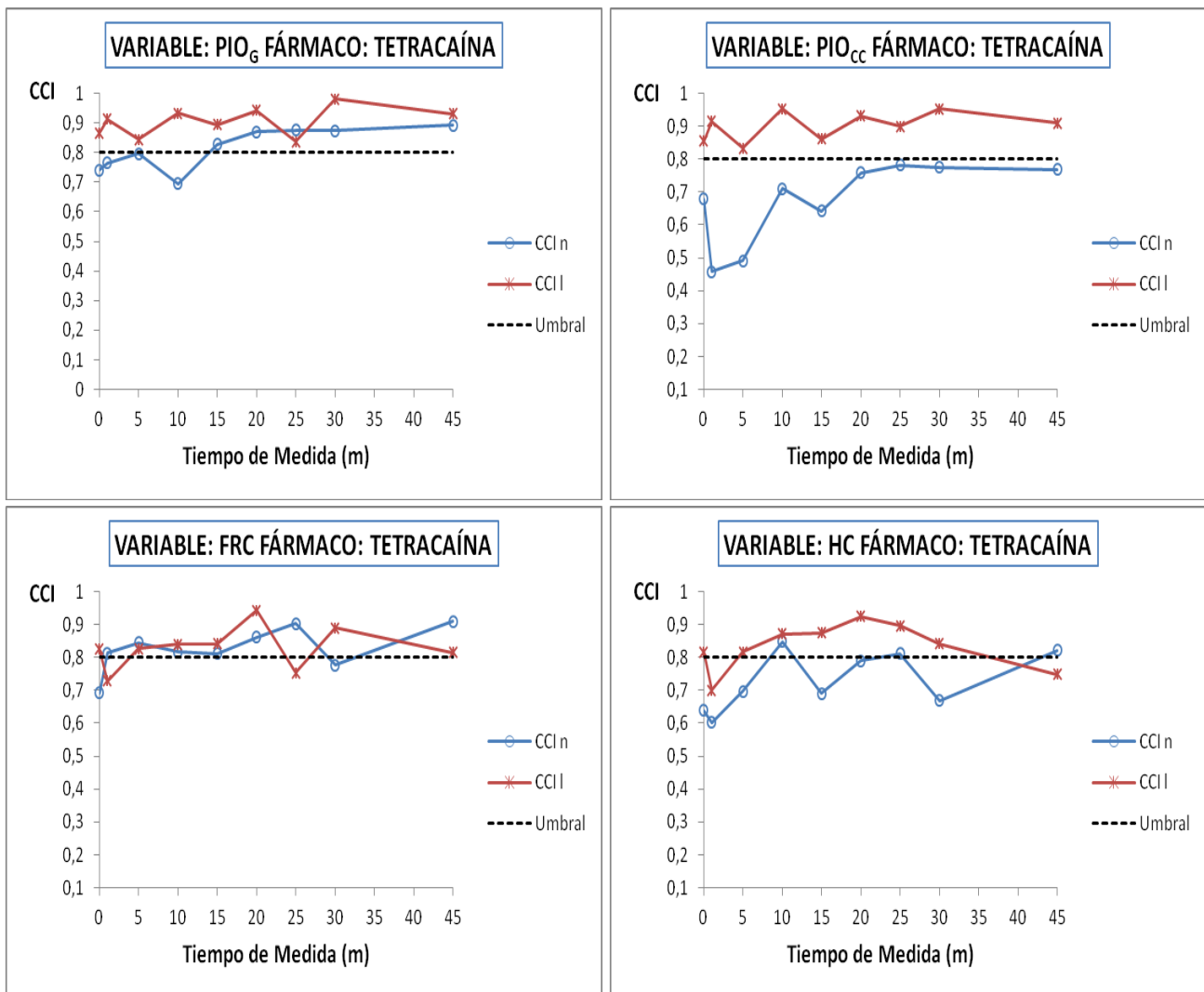
Respecto a la variable PIO_{CC} , los valores obtenidos en el CCI (rango: 0.458 a 0.781) pusieron de manifiesto una consistencia clínicamente inaceptable durante toda la secuencia de medida (Figura 6.4). La precisión se mantuvo entre 2.33 y 2.81 mm Hg y la repetibilidad alcanzó valores que oscilaron entre 3.30 y 5.38 mm Hg. Pese a que la fiabilidad no alcanzó niveles aceptables en ningún tiempo de medida, los valores del CCI se aproximaron al umbral de corte desde el minuto 20 al 45 (ambos inclusive) (rango de CCI: 0.758 a 0.781) (Figura 6.4).

El FRC presentó una buena fiabilidad, que sólo resultó insuficiente en la medida pre-instilación de Tetracaína al 0.5%, CCI: 0.692 (95% IC: 0.531-0.831) y en la medida transcurridos 30 m de la instilación, CCI: 0.777 (95% IC: 0.646-0.881). Para el resto de la secuencia de medida, como ilustra la Figura 6.4, se alcanzaron buenos niveles del CCI (rango: 0.811 a 0.909), precisión (rango: 1.00 a 1.56) mm Hg y repetibilidad (1.42 a 2.20) mm Hg.

Por su parte, la HC sólo presentó una consistencia clínicamente aceptable en los momentos de medida 10, 25 y 45 m post-instilación de Tetracaína al 0.5%. En esos momentos, los valores del CCI resultaron de 0.848 (95% IC: 0.751-0.921), 0.811 (95% IC: 0.693-0.901) y 0.821 (95% IC: 0.710-0.906), respectivamente (Figura 6.4). La precisión resultó de 1.27, 1.19 y 1.37 mm Hg y la repetibilidad de 1.79, 1.68 y 1.94, respectivamente, en esos mismos tiempos.

6. Resultados

Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)



CCI n= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo no operado, CCI l= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo LASIK, m = minutos.

Figura 6.4. Evolución del CCI en cada momento de medida y para cada uno de los dos grupos, con la instilación de Tetracaína al 0.5%. La línea discontinua representa el umbral de repetibilidad permisible [Landis y Koch, 1977; Altman, 1991].

6.1.1.2. GRUPO LASIK

Las propiedades biomecánicas de la córnea que presentaron los pacientes intervenidos de LASIK de forma previa a la instilación, fueron obtenidas nuevamente como el valor promedio de las 4 medidas basales proporcionadas por el dispositivo ORA, de forma previa a la instilación de cada colirio. Aparecen resumidas en la Tabla 6.7.

Tabla 6.7. Características biomecánicas basales correspondientes al grupo LASIK.

Variable	Grupo LASIK (N = 40 ojos)		
	Media	DE	Rango
PIO_G (mmHg)	11.87*	2.68	7.13 a 20.43
PIO_{CC} (mmHg)	14.39	2.90	10.07 a 21.77
FRC (mmHg)	8.13*	1.34	5.77 a 11.13
HC (mmHg)	8.98*	1.39	6.50 a 12.50

mm Hg = Milímetro de mercurio, DE= Desviación estándar, * = Significación estadística que se desprende de la comparación con las mismas variables basales, del grupo no operado ($P = 0.0001$ en todos los casos, T-Student para muestras independientes).

6.1.1.2.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

Los resultados que se desprenden del estudio de repetibilidad intra-sesión de las variables biomecánicas de la córnea tras la instilación de SSB en el grupo LASIK, aparecen resumidas en la Tabla 6.8.

Tabla 6.8. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo LASIK, tras la instilación de SSB. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo ORA presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: SSB		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PIO _c	DE _i	1.221	1.022	0.946	1.056	1.143	0.881	1.015	0.959	0.918
	95% IC	0.812/1.389	0.705/1.291	0.712/1.132	0.765/1.196	0.803/1.239	0.596/1.002	0.698/1.209	0.735/1.109	0.678/1.124
	CCI	0.809	0.873	0.898	0.861	0.845	0.908	0.751	0.899	0.852
	95% IC	0.663/0.916	0.768/0.946	0.810/0.957	0.747/0.940	0.720/0.933	0.826/0.962	0.552/0.900	0.810/0.958	0.711/0.946
PIO _{cc}	DE _i	1.528	0.836	1.253	1.390	1.389	1.037	1.347	0.877	1.195
	95% IC	0.678/2.321	0.621/1.125	0.512/1.687	0.426/2.169	0.781/1.715	0.517/1.489	0.485/2.039	0.623/1.133	0.514/1.718
	CCI	0.743	0.927	0.851	0.791	0.814	0.904	0.746	0.918	0.828
	95% IC	0.564/0.884	0.861/0.969	0.731/0.926	0.636/0.907	0.671/0.918	0.818/0.960	0.546/0.898	0.844/0.966	0.670/0.936
FRC	DE _i	0.595	0.696	0.608	0.511	0.487	0.761	0.548	0.574	0.583
	95% IC	0.201/0.967	0.257/0.933	0.205/0.907	0.233/0.809	0.297/0.804	0.315/0.926	0.296/1.101	0.227/1.178	0.198/1.207
	CCI	0.834	0.746	0.846	0.876	0.876	0.664	0.771	0.811	0.650
	95% IC	0.703/0.928	0.568/0.885	0.722/0.933	0.773/0.947	0.773/0.947	0.448/0.846	0.583/0.909	0.662/0.919	0.402/0.859
HC	DE _i	0.691	0.602	0.722	0.682	0.585	0.772	0.687	0.501	0.672
	95% IC	0.327/1.005	0.205/0.936	0.217/1.106	0.298/1.095	0.326/0.856	0.226/1.154	0.271/1.201	0.327/0.876	0.206/1.114
	CCI	0.785	0.819	0.800	0.792	0.842	0.728	0.762	0.838	0.708
	95% IC	0.627/0.904	0.680/0.921	0.650/0.912	0.637/0.908	0.716/0.931	0.538/0.879	0.570/0.906	0.706/0.932	0.483/0.886

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La PIO_G obtuvo una muy buena fiabilidad durante toda la secuencia de medidas (rango de CCI: 0.809 a 0.908) (Figura 6.1). La precisión obtenida varió entre 1.73 y 2.39 mm Hg y la repetibilidad entre 2.44 y 3.38 mm Hg. Sin embargo, la consistencia resultó inaceptable a los 20 m post-instilación de SSB, CCI: 0.751 (95% IC: 0.552-0.900) (Figura 6.1), donde la precisión y la repetibilidad resultaron de 1.99 y 2.81 mm Hg, respectivamente.

La fiabilidad de la medida de la PIO_{CC} presentó un comportamiento cíclico. Resultó óptima transcurrido 1 m, CCI: 0.927 (95% IC: 0.861-0.969); 5 m, CCI: 0.851 (95% IC: 0.731-0.936); 15 m, CCI: 0.814 (95% IC: 0.671-0.918); 20 m, CCI: 0.904 (95% IC: 0.818-0.960); 30 m, CCI: 0.918 (95% IC: 0.844-0.966) y 45 m post-instilación de SSB, CCI: 0.828 (95% IC: 0.670-0.936) (Figura 6.1). Para estos tiempos de medida, la precisión varió entre 1.64 y 1.72 mm Hg y la repetibilidad, entre 2.32 y 3.85 mm Hg.

Similar comportamiento se obtuvo en la medida del FRC. Las medidas resultaron consistentes en el momento previo a la instilación de SSB, CCI: 0.834 (95% IC: 0.703-0.928) y transcurridos 5 m, CCI: 0.846 (95% IC: 0.722-0.933); 10 m, CCI: 0.876 (95% IC: 0.773-0.947); 15 m, CCI: 0.876 (95% IC: 0.773-0.947) y 30 m de la instilación, CCI: 0.811 (95% IC: 0.662-0.919) (Figura 6.1). En esos mismos tiempos de medida, la precisión fue del orden de 1.0 mm Hg (rango: 0.955 a 1.16) mm Hg y la repetibilidad resultó ligeramente más elevada (rango: 1.35 a 1.68) mm Hg.

La fiabilidad de la HC sólo resultó aceptable en los momentos 1, 15 y 30 m post-instilación de SSB (rango de CCI: 0.819 a 0.842) (Figura 6.1). En estos mismos momentos, la precisión varió entre 0.98 y 1.18 mm Hg y la oscilación de la repetibilidad fue entre 1.39 y 1.67 mm Hg. Transcurridos 5 m de la instilación, la fiabilidad de la medida se situó justo debajo del umbral de fiabilidad, CCI: 0.800 (95% IC: 0.650-0.912).

6.1.1.2.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

La Tabla 6.9 refleja los resultados que arrojó el dispositivo ORA en el estudio de repetibilidad intra-sesión para el grupo LASIK, tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%.

Tabla 6.9. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo LASIK, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo ORA presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Oxibuprocaina		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PIO _c	DE _i	1.040	0.924	0.857	1.076	0.943	0.787	1.086	0.962	1.114
	95% IC	0.432/1.512	0.563/1.207	0.512/1.102	0.622/1.204	0.598/1.104	0.523/1.053	0.403/1.607	0.698/1.067	0.590/1.312
	CCI	0.873	0.904	0.926	0.883	0.908	0.956	0.726	0.939	0.849
	95% IC	0.767/0.945	0.820/0.959	0.861/0.969	0.782/0.952	0.828/0.961	0.914/0.982	0.523/0.885	0.882/0.975	0.711/0.942
PIO _{cc}	DE _i	1.362	1.230	1.026	1.196	1.082	1.127	1.017	0.956	1.095
	95% IC	0.629/1.815	0.632/1.737	0.456/1.902	0.489/1.937	0.412/1.950	0.412/1.745	0.466/1.612	0.587/1.319	0.531/1.433
	CCI	0.799	0.861	0.904	0.876	0.887	0.914	0.839	0.939	0.893
	95% IC	0.648/0.911	0.747/0.940	0.821/0.959	0.770/0.949	0.792/0.952	0.836/0.965	0.700/0.936	0.882/0.975	0.788/0.960
FRC	DE _i	0.661	0.509	0.518	0.656	0.477	0.483	0.676	0.689	0.563
	95% IC	0.258/1.127	0.236/0.978	0.227/0.901	0.207/1.133	0.298/0.899	0.300/0.817	0.211/1.019	0.217/1.100	0.198/1.188
	CCI	0.793	0.831	0.887	0.799	0.886	0.895	0.604	0.761	0.721
	95% IC	0.639/0.908	0.698/0.926	0.792/0.952	0.644/0.914	0.790/0.951	0.802/0.957	0.357/0.824	0.586/0.896	0.508/0.887
HC	DE _i	0.745	0.620	0.583	0.675	0.455	0.619	0.623	0.650	0.522
	95% IC	0.387/1.112	0.265/1.198	0.296/1.105	0.287/1.005	0.307/0.998	0.201/1.015	0.257/1.126	0.273/1.232	0.347/0.928
	CCI	0.726	0.792	0.856	0.804	0.896	0.813	0.757	0.729	0.839
	95% IC	0.540/0.875	0.638/0.908	0.739/0.938	0.651/0.916	0.807/0.956	0.665/0.920	0.569/0.900	0.539/0.880	0.694/0.938

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La fiabilidad de las medidas obtenidas para la variable PIO_G resultó ser óptima en todos los tiempos de medida (rango de CCI: 0.849 a 0.956) (Figura 6.2). La precisión obtenida resultó próxima a los 2.00 mm Hg (rango: 1.54 a 2.18) mm Hg y los valores de repetibilidad resultaron ligeramente más altos (rango: 2.18 a 3.09) mm Hg. Sólo transcurridos 25 m de la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, la consistencia de las medidas resultó inaceptable, CCI: 0.726 (95% IC: 0.523-0.885).

La medida de la PIO_{CC} presentó una elevada consistencia en todos los tiempos de medida (rango de CCI: 0.839 a 0.939), excepto en el momento previo a la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, donde el valor del CCI resultó justo por debajo del umbral de corte, CCI: 0.799 (95% IC: 0.648-0.911) (Figura 6.2). La precisión osciló entre 1.87 y 2.41 mm Hg y la repetibilidad lo hizo entre 2.65 y 3.41 mm Hg, respectivamente, en los tiempos de medida donde el dispositivo ORA resultó clínicamente fiable.

Los valores del CCI obtenidos para el FRC revelaron una buena fiabilidad clínica en los tiempos de medida 1, 5, 15 y 20 m post-instilación de Oxibuprocaina al 0.4% (rango de CCI: 0.831 a 0.895). En estos tiempos, la precisión varió entre 0.936 y 1.02 mm Hg y la repetibilidad osciló entre 1.32 y 1.44 mm Hg. La medida pre-instilación y la obtenida 10 m tras la instilación, obtuvieron valores muy próximos al umbral de fiabilidad, CCI: 0.793 (95% IC: 0.639-0.908) y CCI: 0.799 (95% IC: 0.644-0.914) (Figura 6.2).

La medida de la HC presentó unos valores óptimos de consistencia en los tiempos de medida 5, 10, 15, 20 y 45 m tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% (Figura 6.2). Los valores del CCI oscilaron entre 0.804 y 0.896. La precisión obtenida resultó del orden de 1.00 mm Hg (rango: 0.89 a 1.32) mm Hg y la repetibilidad varió entre 1.26 y 1.87 mm Hg.

6.1.1.2.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

Los datos más relevantes del estudio de repetibilidad intra-sesión para el dispositivo ORA, en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK, tras la administración de Proparacaína al 0.5%, aparecen resumidos en la Tabla 6.10.

Tabla 6.10. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo LASIK, tras la instilación de Proparacaína 0.5%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo ORA presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Proparacaína		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PIO _c	DE _i	0.855	0.978	1.014	0.711	1.113	1.031	1.392	0.885	1.294
	95% IC	0.380/1.520	0.476/1.206	0.499/1.296	0.337/1.087	0.529/1.416	0.601/1.279	0.766/1.588	0.367/1.290	0.644/1.413
	CCI	0.897	0.917	0.927	0.949	0.904	0.914	0.723	0.932	0.844
	95% IC	0.810/0.956	0.844/0.965	0.862/0.969	0.903/0.979	0.821/0.959	0.837/0.965	0.511/0.888	0.869/0.972	0.698/0.943
PIO _{cc}	DE _i	0.993	1.240	1.044	0.885	1.309	1.051	1.651	0.876	1.752
	95% IC	0.456/1.276	0.723/1.813	0.536/1.211	0.627/1.019	0.876/1.918	0.833/1.123	0.986/2.248	0.688/1.004	0.876/2.047
	CCI	0.882	0.898	0.928	0.938	0.886	0.905	0.752	0.952	0.812
	95% IC	0.784/0.950	0.810/0.957	0.864/0.970	0.883/0.974	0.789/0.951	0.820/0.961	0.555/0.901	0.907/0.981	0.642/0.930
FRC	DE _i	0.457	0.301	0.628	0.715	0.552	0.715	0.811	0.652	0.609
	95% IC	0.189/1.016	0.197/0.879	0.302/0.963	0.412/1.043	0.295/0.894	0.332/1.054	0.402/1.124	0.320/1.106	0.317/1.178
	CCI	0.871	0.922	0.824	0.752	0.823	0.704	0.563	0.663	0.572
	95% IC	0.765/0.945	0.853/0.967	0.687/0.923	0.577/0.888	0.685/0.922	0.503/0.867	0.299/0.808	0.447/0.845	0.302/0.820
HC	DE _i	0.534	0.466	0.617	0.747	0.548	0.689	0.888	0.630	0.832
	95% IC	0.216/0.829	0.174/0.867	0.344/1.016	0.398/1.116	0.243/0.816	0.376/1.312	0.576/1.358	0.356/1.017	0.426/1.237
	CCI	0.839	0.882	0.824	0.780	0.848	0.611	0.665	0.818	0.663
	95% IC	0.711/0.930	0.782/0.949	0.687/0.923	0.619/0.902	0.726/0.934	0.379/0.817	0.429/0.860	0.674/0.922	0.419/0.865

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La fiabilidad de las medidas para la variable PIO_G resultó clínicamente inaceptable transcurridos 25 m de la instilación de Proparacaína al 0.5%, CCI: 0.723 (95% IC: 0.511-0.888). En el resto de tiempos de medida, la fiabilidad resultó óptima (rango de CCI: 0.844 a 0.949) (Figura 6.3). La precisión, en esos mismos momentos de medida, osciló entre 1.39 y 2.54 mm Hg y la repetibilidad, entre 1.97 y 3.58 mm Hg.

El comportamiento de la variable PIO_{CC} fue muy similar al obtenido para la PIO_G . Únicamente se obtuvo un tiempo de medida (25 m post-instilación de Proparacaína al 0.5%), donde la consistencia resultó clínicamente inaceptable, CCI: 0.752 (95% IC: 0.555-0.901). En el resto de tiempos, la fiabilidad resultó apropiada (rango de CCI: 0.812 a 0.952) (Figura 6.3), oscilando los valores de precisión entre 1.72 y 3.43 mm Hg, y los de repetibilidad, entre 2.43 y 4.85 mm Hg.

El FRC presentó una fiabilidad clínicamente aceptable en el momento pre-instilación de Proparacaína al 0.5%, CCI: 0.871 (95% IC: 0.765-0.945) y en los siguientes momentos post-instilación: 1 m, CCI: 0.922 (95% IC: 0.853-0.967); 5 m, CCI: 0.824 (95% IC: 0.687-0.923) y 15 m, CCI: 0.823 (95% IC: 0.685-0.922) (Figura 6.3). La precisión varió, en estos tiempos, entre 0.59 y 1.23 mm Hg y la repetibilidad entre 0.83 y 1.74 mm Hg.

La HC mostró un comportamiento consistente en la medida previa a la instilación de Proparacaína al 0.5%, CCI: 0.839 (95% IC: 0.711-0.930) y transcurrido 1 m, CCI: 0.882 (95% IC: 0.782-0.949); 5 m, CCI: 0.824 (95% IC: 0.687-0.923); 15 m, CCI: 0.848 (95% IC: 0.726-0.934) y 30 m post-instilación, CCI: 0.818 (95% IC: 0.674-0.922) (Figura 6.3). La precisión resultó del orden de 1.00 mm Hg (rango: 0.914 a 1.23) mm Hg. La repetibilidad osciló entre 1.29 y 1.75 mm Hg.

6.1.1.2.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

La Tabla 6.11 resume los resultados clínicos más relevantes de la fiabilidad de las medidas biomecánicas de la córnea en el grupo LASIK, tras la instilación de Tetracaína al 0.5%.

Tabla 6.11. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo LASIK, tras la instilación de Tetracaína 0.5%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo ORA presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Tetracaína		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PIO _c	DE _i	0.993	0.839	1.096	0.935	0.953	0.890	1.212	0.493	0.760
	95% IC	0.376/1.533	0.257/1.418	0.521/1.612	0.366/1.113	0.321/1.428	0.277/1.105	0.643/1.687	0.115/0.706	0.221/1.004
	CCI	0.866	0.913	0.844	0.933	0.894	0.942	0.837	0.981	0.931
	95% IC	0.756/0.942	0.837/0.963	0.719/0.932	0.870/0.973	0.803/0.955	0.887/0.976	0.696/0.935	0.962/0.992	0.860/0.975
PIO _{cc}	DE _i	1.244	0.821	1.225	0.806	1.186	1.062	1.196	0.813	0.882
	95% IC	0.726/1.903	0.335/1.347	0.719/1.906	0.329/1.209	0.623/1.701	0.518/1.524	0.617/1.873	0.334/1.221	0.384/1.203
	CCI	0.854	0.915	0.833	0.952	0.862	0.931	0.899	0.952	0.909
	95% IC	0.737/0.937	0.841/0.964	0.702/0.927	0.907/0.981	0.750/0.941	0.868/0.972	0.803/0.961	0.906/0.981	0.818/0.966
FRC	DE _i	0.607	0.742	0.616	0.562	0.506	0.371	0.523	0.455	0.454
	95% IC	0.226/1.023	0.368/1.209	0.214/1.019	0.176/1.033	0.153/0.986	0.103/0.789	0.162/1.043	0.097/0.966	0.102/1.023
	CCI	0.825	0.728	0.826	0.839	0.842	0.942	0.753	0.890	0.815
	95% IC	0.688/0.923	0.543/0.876	0.690/0.924	0.707/0.932	0.716/0.931	0.887/0.976	0.562/0.898	0.793/0.954	0.655/0.929
HC	DE _i	0.712	0.726	0.644	0.482	0.491	0.457	0.477	0.516	0.481
	95% IC	0.236/1.097	0.243/1.234	0.198/0.984	0.087/0.965	0.096/0.759	0.092/0.723	0.097/0.926	0.122/0.936	0.133/0.906
	CCI	0.816	0.700	0.816	0.872	0.875	0.924	0.897	0.841	0.748
	95% IC	0.674/0.919	0.503/0.861	0.674/0.919	0.762/0.946	0.771/0.946	0.854/0.969	0.800/0.960	0.711/0.933	0.549/0.899

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La medida de la PIO_G resultó clínicamente fiable para toda la secuencia de medidas tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, (rango de CCI: 0.837 a 0.981) (Figura 6.4). La precisión de las medidas osciló entre 0.97 y 2.37 mm Hg. Por su parte, la repetibilidad varió entre 1.37 y 3.36 mm Hg.

Análogo comportamiento ofreció la medida de la PIO_{CC} . La fiabilidad resultó clínicamente apropiada en todos los tiempos de medida (rango de CCI: 0.833 a 0.952) (Figura 6.4). La precisión obtenida varió entre 1.58 y 2.44 mm Hg y la repetibilidad obtenida durante toda la secuencia osciló entre 2.23 y 3.44 mm Hg.

El FRC presentó una fiabilidad clínica sub-óptima transcurridos 1 m, CCI: 0.728 (95% IC: 0.543-0.876) y 25 m de la instilación de Tetracaína al 0.5%, CCI: 0.753 (95% IC: 0.562-0.898), respectivamente. Para el resto de momentos de medida, la fiabilidad resultó ser clínicamente aceptable (rango de CCI: 0.815 a 0.942). Bajo las condiciones de fiabilidad apropiadas, la precisión resultó del orden de 1.00 mm Hg (rango: 0.73 a 1.21) mm Hg. La repetibilidad varió entre 1.03 y 1.71 mm Hg.

La HC pareció ser clínicamente fiable para toda la secuencia de medida, excepto en el primer minuto tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, CCI: 0.700 (95% IC: 0.503-0.861) y tras 45 m de la instilación, CCI: 0.748 (95% IC: 0.549-0.899). En el resto de tiempos (rango de CCI: 0.816 a 0.924), la precisión resultó del orden de 1.00 mm Hg (rango: 0.90 a 1.39) mm Hg y la repetibilidad osciló entre 1.27 y 1.97 mm Hg.

6.1.2. REPETIBILIDAD INTRA-SESIÓN DEL DISPOSITIVO OCULYZER

Seguidamente, se abordarán los resultados obtenidos en el estudio de repetibilidad intra-sesión de los parámetros morfológicos de la córnea, analizados mediante el dispositivo Oculyzer, en cada uno de los dos grupos.

6.1.2.1. GRUPO NO OPERADO

Las características morfológicas basales aparecen resumidas en la Tabla 6.12. Dichas características resumen el valor promedio de las 4 medidas basales, obtenidas en las dos sesiones de medida.

Tabla 6.12. Características morfológicas basales correspondientes al grupo no operado.

Variable	Grupo No Operado (N = 60 ojos)		
	Media	DE	Rango
PCC (µm)	536.86	35.28	479.00 a 603.67
Km (D)	43.56	1.09	41.50 a 45.27
IAV	0.10	0.03	0.03 a 0.20
PCA (mm)	3.22	0.21	2.71 a 3.58
e	0.34	0.11	-0.01 a 0.61

µm = Micras, D = Dioptría, mm = Milímetro

6.1.2.1.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

La Tabla 6.13 resume los resultados del estudio de repetibilidad intra-sesión para las variables morfológicas de la córnea, en el grupo no operado.

Tabla 6.13. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no operado, tras la instilación de SSB. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo Oculyzer presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: SSB		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PCC	DE _i	4.044	3.939	5.450	4.264	4.911	4.935	5.365	4.653	5.430
	95% IC	2.027/6.121	2.128/5.691	3.027/7.188	2.124/5.017	2.398/6.874	2.890/6.912	3.069/7.165	2.991/6.997	3.121/7.096
	CCI	0.988	0.989	0.978	0.985	0.982	0.980	0.977	0.982	0.978
	95% IC	0.978/0.994	0.981/0.995	0.962/0.989	0.973/0.992	0.968/0.991	0.965/0.990	0.961/0.989	0.969/0.991	0.962/0.989
K _m	DE _i	0.168	0.150	0.133	0.094	0.082	0.093	0.111	0.095	0.105
	95% IC	0.112/0.196	0.128/0.189	0.102/0.171	0.061/0.114	0.047/0.106	0.063/0.108	0.082/0.145	0.061/0.132	0.059/0.122
	CCI	0.980	0.983	0.987	0.993	0.995	0.993	0.991	0.993	0.992
	95% IC	0.964/0.990	0.969/0.992	0.977/0.994	0.987/0.997	0.991/0.998	0.988/0.997	0.984/0.996	0.988/0.997	0.985/0.996
IAV	DE _i	0.055	0.094	0.022	0.018	0.025	0.022	0.020	0.026	0.022
	95% IC	0.025/0.102	0.031/0.167	0.009/0.103	0.008/0.093	0.011/0.137	0.008/0.097	0.005/0.132	0.011/0.114	0.010/0.099
	CCI	0.152	0.193	0.791	0.820	0.692	0.816	0.799	0.708	0.800
	95% IC	0.050/0.424	0.015/0.462	0.662/0.892	0.705/0.908	0.524/0.835	0.699/0.906	0.674/0.897	0.546/0.844	0.675/0.897
PCA	DE _i	0.072	0.025	0.025	0.022	0.019	0.025	0.024	0.018	0.023
	95% IC	0.061/0.077	0.016/0.033	0.017/0.032	0.014/0.030	0.015/0.026	0.016/0.032	0.018/0.033	0.012/0.022	0.016/0.027
	CCI	0.870	0.984	0.983	0.987	0.990	0.983	0.985	0.992	0.986
	95% IC	0.782/0.935	0.972/0.992	0.970/0.992	0.978/0.994	0.983/0.995	0.970/0.992	0.974/0.993	0.985/0.996	0.975/0.993
e	DE _i	0.056	0.114	0.091	0.085	0.073	0.086	0.095	0.054	0.086
	95% IC	0.028/0.067	0.082/0.189	0.060/0.138	0.052/0.134	0.046/0.129	0.062/0.130	0.037/0.141	0.026/0.098	0.041/0.136
	CCI	0.856	0.444	0.749	0.636	0.700	0.637	0.615	0.843	0.645
	95% IC	0.760/0.928	0.229/0.670	0.602/0.868	0.452/0.800	0.535/0.839	0.453/0.801	0.425/0.787	0.739/0.920	0.463/0.806

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

Los valores de PCC evidenciaron una buena consistencia en las medidas obtenidas con el dispositivo Oculyzer durante toda la secuencia (rango de CCI: 0.977 a 0.989) (Figura 6.5). La precisión obtenida varió entre 7.72 y 10.68 μm y la repetibilidad lo hizo entre 10.91 y 15.10 μm .

Los valores queratométricos mostraron una excelente fiabilidad a lo largo de toda la secuencia (rango de CCI: 0.980 a 0.995) (Figura 6.5). La precisión se mantuvo alrededor de 0.25 D (rango: 0.16 a 0.33) D. La repetibilidad, por su parte, varió entre 0.23 y 0.46 D.

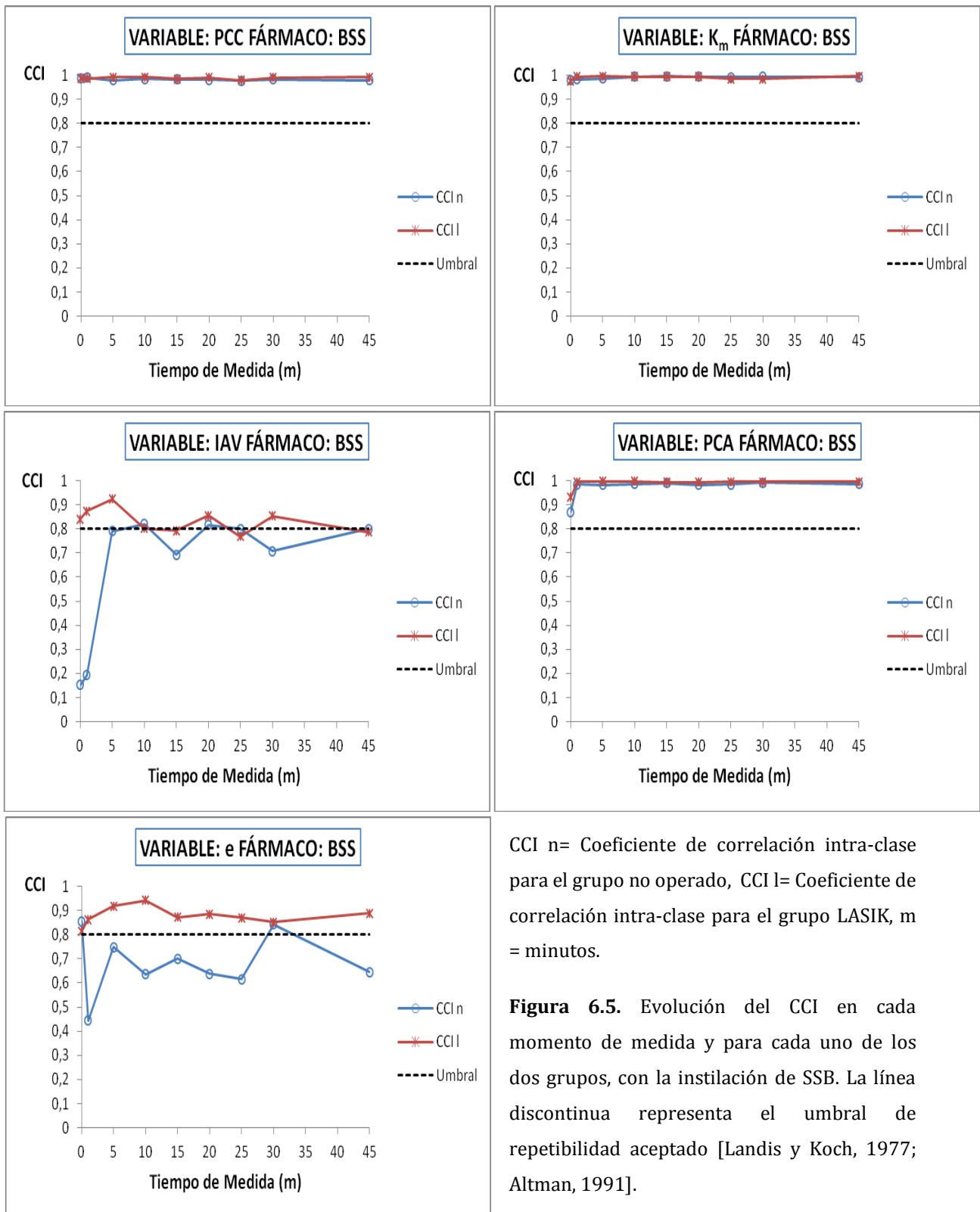
Los valores del CCI obtenidos para el IAV (rango: 0.152 a 0.820) revelaron una exigua fiabilidad. Sólo se mostró clínicamente aceptable transcurridos 10 m, CCI: 0.820 (95% IC: 0.705-0.908) y 20 m, CCI: 0.816 (95% IC: 0.699-0.906), respectivamente, de la instilación de SSB (Figura 6.5).

La PCA se mostró muy consistente durante todos los tiempos de medida (rango de CCI: 0.870 a 0.992) (Figura 6.5). La precisión osciló entre 0.035 y 0.141 mm y la repetibilidad lo hizo entre 0.05 y 0.20, respectivamente.

La caracterización de la e, resultó globalmente poco consistente durante toda la secuencia de medida (rango de CCI: 0.444 a 0.856) (Figura 6.5). Sólo en la medida previa a la instilación de SSB, CCI: 0.856 (95% IC: 0.760-0.928) y transcurridos 30 m de la misma, CCI: 0.843 (95% IC: 0.739-0.920), el dispositivo se mostró fiable en la medida de este parámetro (Figura 6.5). En esos tiempos, la precisión resultó de 0.11 y la repetibilidad, de 0.15.

6. Resultados

Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)



6.1.2.1.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

Los resultados del estudio de repetibilidad intra-sesión tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, en el grupo no operado, aparecen en la Tabla 6.14.

Tabla 6.14. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no operado, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo Oculyzer presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Oxibuprocaina		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PCC	DE _i	3.952	4.751	5.229	4.487	4.872	3.882	4.672	4.945	4.586
	95% IC	1.156/5.874	2.014/6.984	1.986/8.023	2.398/6.122	2.412/6.301	1.022/5.798	1.997/6.903	2.296/6.786	2.019/6.479
	CCI	0.986	0.983	0.979	0.982	0.980	0.988	0.982	0.981	0.981
	95% IC	0.976/0.993	0.970/0.992	0.963/0.990	0.969/0.992	0.965/0.990	0.979/0.994	0.968/0.992	0.966/0.991	0.967/0.991
K _m	DE _i	0.181	0.102	0.102	0.093	0.114	0.069	0.115	0.151	0.094
	95% IC	0.113/0.204	0.087/0.129	0.086/0.133	0.081/0.120	0.090/0.129	0.051/0.096	0.092/0.124	0.132/0.170	0.083/0.117
	CCI	0.976	0.991	0.991	0.993	0.990	0.996	0.990	0.981	0.993
	95% IC	0.957/0.988	0.984/0.996	0.984/0.996	0.987/0.997	0.982/0.995	0.993/0.998	0.982/0.995	0.966/0.991	0.988/0.997
IAV	DE _i	0.058	0.026	0.025	0.022	0.026	0.022	0.024	0.441	0.027
	95% IC	0.029/0.081	0.011/0.059	0.010/0.063	0.013/0.061	0.013/0.057	0.012/0.060	0.010/0.061	0.126/0.603	0.015/0.063
	CCI	0.074	0.513	0.567	0.595	0.483	0.581	0.560	0.009	0.306
	95% IC	0.002/0.173	0.305/0.719	0.364/0.759	0.401/0.774	0.271/0.698	0.384/0.765	0.356/0.755	0.001/0.275	0.089/0.562
PCA	DE _i	0.076	0.025	0.027	0.025	0.025	0.023	0.030	0.021	0.025
	95% IC	0.067/0.089	0.017/0.036	0.020/0.038	0.017/0.036	0.018/0.034	0.016/0.032	0.019/0.040	0.014/0.031	0.018/0.037
	CCI	0.859	0.984	0.981	0.986	0.983	0.986	0.976	0.989	0.983
	95% IC	0.764/0.929	0.972/0.992	0.966/0.991	0.975/0.993	0.971/0.992	0.975/0.993	0.956/0.988	0.980/0.994	0.969/0.992
e	DE _i	0.096	0.071	0.089	0.090	0.095	0.054	0.088	0.103	0.082
	95% IC	0.037/0.124	0.059/0.084	0.031/0.107	0.032/0.112	0.036/0.122	0.041/0.063	0.032/0.116	0.041/0.130	0.028/0.101
	CCI	0.427	0.809	0.514	0.574	0.490	0.807	0.600	0.632	0.769
	95% IC	0.211/0.657	0.689/0.902	0.303/0.724	0.376/0.760	0.279/0.703	0.686/0.901	0.404/0.780	0.447/0.798	0.630/0.880

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La PCC presentó una excelente consistencia en todos los tiempos de medida, como revelaron los valores del CCI (rango: 0.979 a 0.986) (Figura 6.6). La precisión varió entre 7.61 y 10.25 μm . Por su parte, la repetibilidad lo hizo entre 10.75 y 14.48 μm .

También la curvatura corneal (K_m) resultó clínicamente fiable durante toda la secuencia de medida (rango de CCI: 0.976 a 0.996) (Figura 6.6), presentando una repetibilidad inferior a 0.50 D (rango: 0.19 a 0.50) D. La precisión resultó del orden de 0.25 D (rango: 0.13 a 0.35) D.

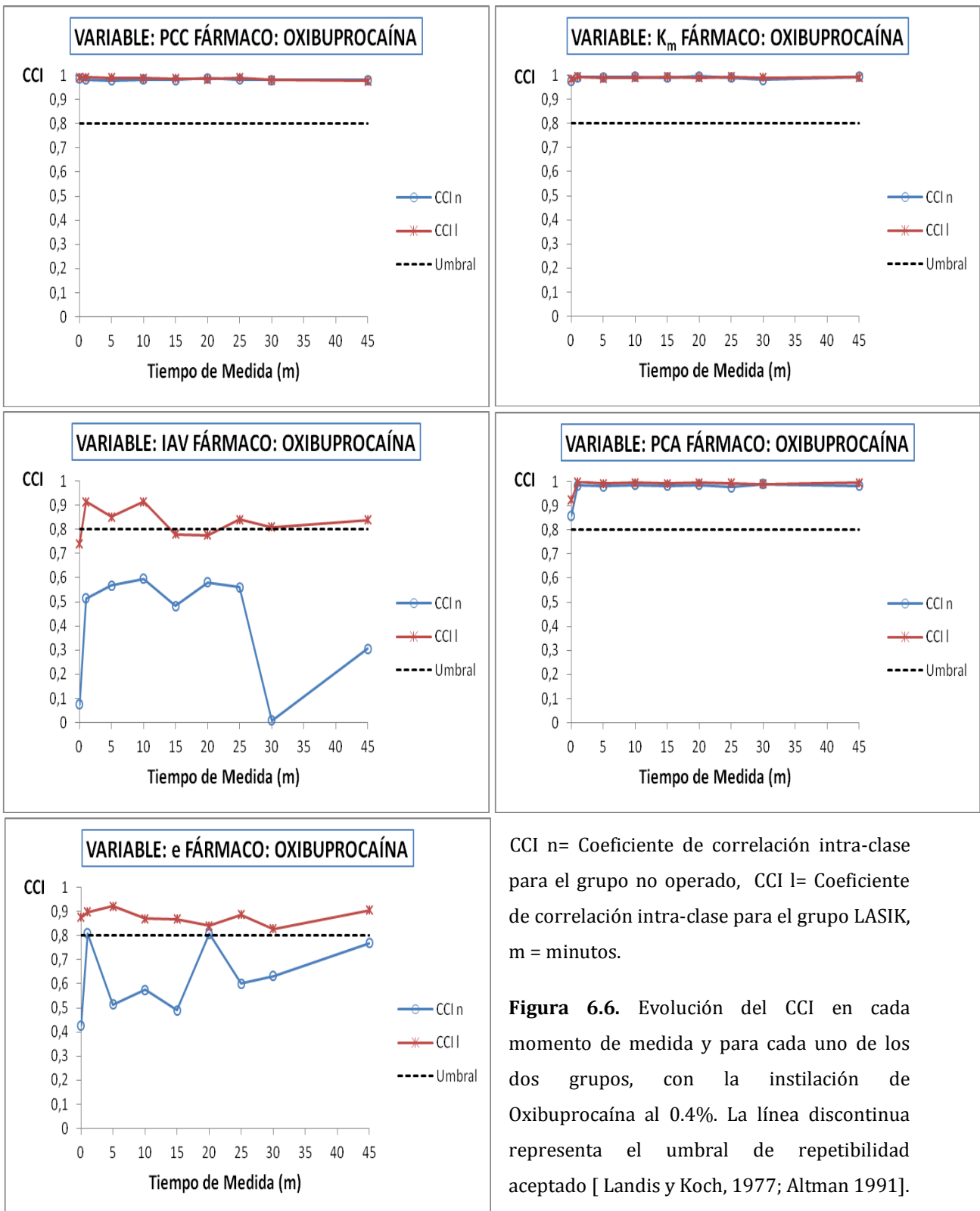
El índice topográfico IAV no presentó una consistencia clínica aceptable en ningún tiempo de medida, obteniéndose valores muy alejados del umbral de fiabilidad clínica (rango de CCI: 0.009 a 0.575) (Figura 6.6).

Por su parte, la PCA se mostró muy consistente durante todos los tiempos de medida (rango de CCI: 0.859 a 0.989) (Figura 6.6). La precisión varió entre 0.05 y 0.15 mm, y la repetibilidad entre 0.06 y 0.20 mm. Los valores más altos de DE_i (precisión y repetibilidad más bajas), se obtuvieron en la medida pre-instilación de Oxibuprocaina al 0.4%.

La variable e, sólo mostró una aceptable fiabilidad clínica transcurridos 1 m, CCI: 0.809 (95% IC: 0.689-0.902) y 20 m, CCI: 807 (95% IC: 0.686-0.901) de la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, respectivamente (Figura 6.6). En esos tiempos, la precisión resultó de 0.14 y 0.11, y la repetibilidad de 0.20 y 0.15, respectivamente.

6. Resultados

Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)



6.1.2.1.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

La repetibilidad intra-sesión de las variables morfológicas de la córnea, tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, aparece resumida en la Tabla 6.15.

Tabla 6.15. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no operado, tras la instilación de Proparacaína 0.5%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo Oculyzer presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Proparacaína		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PCC	DE _i	4.586	4.655	4.893	3.738	4.598	6.640	4.236	4.259	4.522
	95% IC	1.786/7.031	1.798/7.132	2.001/7.211	1.428/5.871	1.781/7.029	3.233/8.096	1.907/6.988	1.928/6.994	1.699/7.002
	CCI	0.985	0.986	0.981	0.989	0.984	0.968	0.987	0.987	0.985
	95% IC	0.974/0.993	0.974/0.993	0.966/0.991	0.981/0.995	0.971/0.992	0.943/0.984	0.977/0.994	0.977/0.994	0.973/0.993
K _m	DE _i	0.203	0.120	0.099	0.091	0.094	0.078	0.086	0.096	0.074
	95% IC	0.139/0.286	0.096/0.129	0.087/0.112	0.085/0.104	0.083/0.105	0.064/0.093	0.075/0.099	0.088/0.109	0.063/0.092
	CCI	0.969	0.988	0.991	0.993	0.993	0.995	0.994	0.993	0.996
	95% IC	0.946/0.985	0.979/0.994	0.984/0.996	0.988/0.997	0.987/0.997	0.991/0.998	0.990/0.997	0.987/0.997	0.992/0.998
IAV	DE _i	0.056	0.030	0.019	0.023	0.027	0.022	0.019	0.030	0.025
	95% IC	0.020/0.083	0.019/0.064	0.016/0.059	0.017/0.062	0.019/0.070	0.014/0.046	0.016/0.052	0.020/0.064	0.018/0.072
	CCI	0.063	0.584	0.756	0.720	0.573	0.859	0.766	0.673	0.684
	95% IC	0.020/0.193	0.388/0.767	0.609/0.874	0.562/0.851	0.375/0.760	0.764/0.929	0.626/0.878	0.499/0.828	0.514/0.830
PCA	DE _i	0.073	0.056	0.024	0.024	0.019	0.021	0.030	0.019	0.022
	95% IC	0.058/0.095	0.042/0.078	0.017/0.031	0.017/0.032	0.014/0.027	0.016/0.030	0.021/0.042	0.014/0.026	0.017/0.031
	CCI	0.884	0.932	0.988	0.987	0.992	0.989	0.979	0.992	0.989
	95% IC	0.804/0.942	0.882/0.966	0.978/0.994	0.977/0.994	0.985/0.996	0.980/0.995	0.963/0.990	0.986/0.996	0.981/0.995
e	DE _i	0.075	0.106	0.090	0.063	0.093	0.074	0.074	0.080	0.072
	95% IC	0.060/0.091	0.080/0.124	0.072/0.109	0.049/0.096	0.074/0.112	0.058/0.082	0.057/0.084	0.062/0.101	0.060/0.086
	CCI	0.547	0.265	0.615	0.753	0.603	0.625	0.504	0.390	0.734
	95% IC	0.344/0.743	0.050/0.527	0.423/0.790	0.607/0.870	0.411/0.779	0.438/0.793	0.295/0.713	0.172/0.629	0.581/0.859

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La PCC se mostró como una medida consistente en todos los tiempos de medida explorados (rango de CCI: 0.968 a 0.989) (Figura 6.7). La precisión resultó inferior a 15.00 μm durante toda la secuencia (rango: 7.33 a 13.01) μm . La repetibilidad varió entre 10.36 y 18.38 μm .

Los valores de K_m revelaron una muy buena fiabilidad durante toda la exploración (rango de CCI: 0.969 a 0.996) (Figura 6.7). La precisión permaneció inferior a 0.50 D en todos los tiempos de medida (rango: 0.15 a 0.40) D. La repetibilidad varió durante la secuencia entre 0.21 y 0.56 D.

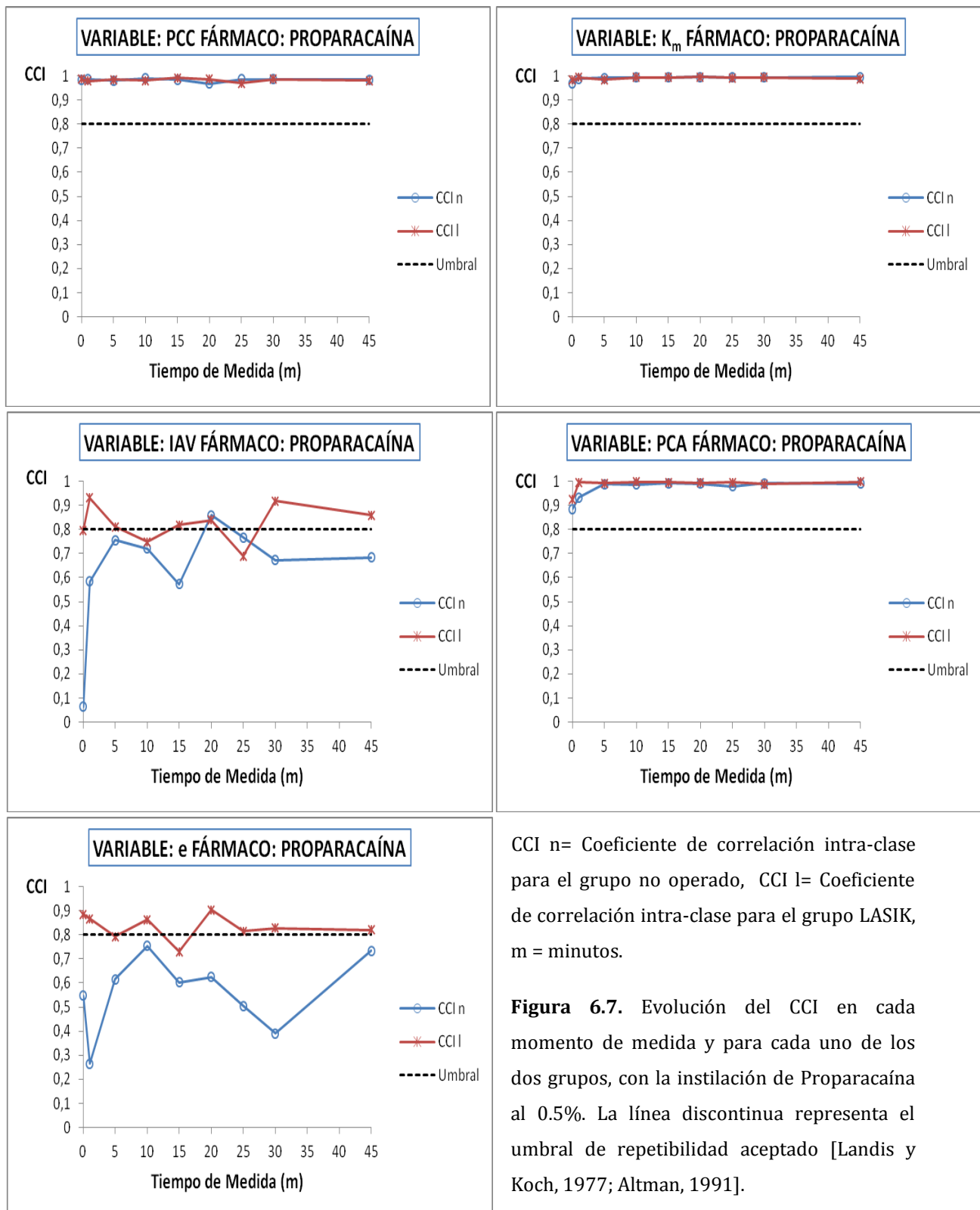
El IAV sólo presentó una fiabilidad clínica aceptable transcurridos 20 m de la instilación de Proparacaína al 0.5%, CCI: 0.859 (95% IC: 0.764-0.929) (Figura 6.7). La precisión y la repetibilidad en ese instante fueron de 0.04 y 0.06, respectivamente.

Muy buena fiabilidad reveló el parámetro PCA durante toda la secuencia (rango de CCI: 0.884 a 0.992) (Figura 6.7). La precisión del dispositivo Oculyzer resultó inferior a 0.15 mm (rango: 0.04 a 0.14) mm y la repetibilidad varió entre 0.05 y 0.20 mm.

La variable e se mostró clínicamente inaceptable durante todos los momentos de exploración (rango de CCI: 0.265 a 0.753) (Figura 6.7). La precisión osciló entre 0.12 y 0.21. La repetibilidad varió entre 0.17 y 0.29.

6. Resultados

Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)



CCI n= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo no operado, CCI l= Coeficiente de correlación intra-clase para el grupo LASIK, m = minutos.

Figura 6.7. Evolución del CCI en cada momento de medida y para cada uno de los dos grupos, con la instilación de Proparacaina al 0.5%. La línea discontinua representa el umbral de repetibilidad aceptado [Landis y Koch, 1977; Altman, 1991].

6.1.2.1.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

La Tabla 6.16 resume los hallazgos más relevantes del estudio de repetibilidad intra-sesión del dispositivo Oculyzer, con la instilación de Tetracaína al 0.5%.

Tabla 6.16. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo no operado, tras la instilación de Tetracaína 0.5%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo Oculyzer presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Tetracaína		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PCC	DE _i	5.150	5.245	4.570	5.245	4.793	4.233	4.604	5.001	4.893
	95% IC	2.136/7.258	2.298/7.312	1.965/6.807	2.301/7.409	1.998/7.017	1.980/6.564	1.961/7.200	2.058/7.180	2.066/7.023
	CCI	0.979	0.981	0.985	0.977	0.983	0.987	0.984	0.981	0.983
	95% IC	0.963/0.990	0.966/0.991	0.974/0.993	0.959/0.989	0.970/0.992	0.977/0.994	0.971/0.992	0.966/0.991	0.969/0.992
K _m	DE _i	0.183	0.133	0.090	0.070	0.085	0.100	0.110	0.111	0.087
	95% IC	0.146/0.217	0.107/0.156	0.082/0.111	0.061/0.079	0.072/0.094	0.089/0.112	0.096/0.117	0.096/0.117	0.080/0.096
	CCI	0.968	0.983	0.992	0.995	0.993	0.990	0.988	0.988	0.992
	95% IC	0.943/0.984	0.969/0.992	0.985/0.996	0.992/0.998	0.987/0.996	0.982/0.995	0.978/0.994	0.978/0.994	0.986/0.996
IAV	DE _i	0.055	0.045	0.020	0.025	0.036	0.024	0.023	0.035	0.027
	95% IC	0.021/0.086	0.030/0.067	0.010/0.072	0.011/0.073	0.022/0.079	0.012/0.080	0.012/0.069	0.023/0.073	0.014/0.073
	CCI	0.157	0.510	0.700	0.655	0.336	0.492	0.730	0.441	0.584
	95% IC	0.029/0.074	0.302/0.717	0.536/0.840	0.476/0.812	0.118/0.586	0.281/0.704	0.572/0.859	0.226/0.668	0.388/0.767
PCA	DE _i	0.072	0.019	0.023	0.025	0.028	0.024	0.027	0.034	0.036
	95% IC	0.047/0.079	0.010/0.032	0.013/0.034	0.015/0.033	0.019/0.035	0.015/0.032	0.018/0.033	0.021/0.040	0.023/0.041
	CCI	0.880	0.991	0.989	0.987	0.982	0.986	0.983	0.971	0.970
	95% IC	0.798/0.940	0.983/0.995	0.980/0.994	0.976/0.994	0.968/0.991	0.975/0.993	0.969/0.992	0.949/0.986	0.947/0.986
e	DE _i	0.066	0.090	0.090	0.073	0.085	0.081	0.077	0.069	0.075
	95% IC	0.050/0.072	0.076/0.108	0.076/0.106	0.062/0.089	0.071/0.099	0.068/0.095	0.064/0.084	0.056/0.081	0.063/0.091
	CCI	0.714	0.544	0.574	0.647	0.599	0.660	0.804	0.752	0.748
	95% IC	0.554/0.848	0.340/0.740	0.375/0.760	0.466/0.807	0.406/0.777	0.483/0.815	0.678/0.900	0.606/0.870	0.601/0.868

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

Muy buena fiabilidad fue obtenida para la PCC en todos los momentos de medida (rango de CCI: 0.977 a 0.987) (Figura 6.8). La precisión se mantuvo entre 8.30 y 10.28 μm durante toda la secuencia. La repetibilidad varió entre 11.52 y 14.73 μm .

También la variable K_m experimentó un comportamiento muy consistente durante toda la exploración (rango de CCI: 0.968 a 0.993) (Figura 6.8). La precisión resultó inferior a 0.50 D en toda la secuencia (rango: 0.14 a 0.36). La repetibilidad osciló entre 0.19 y 0.51 D.

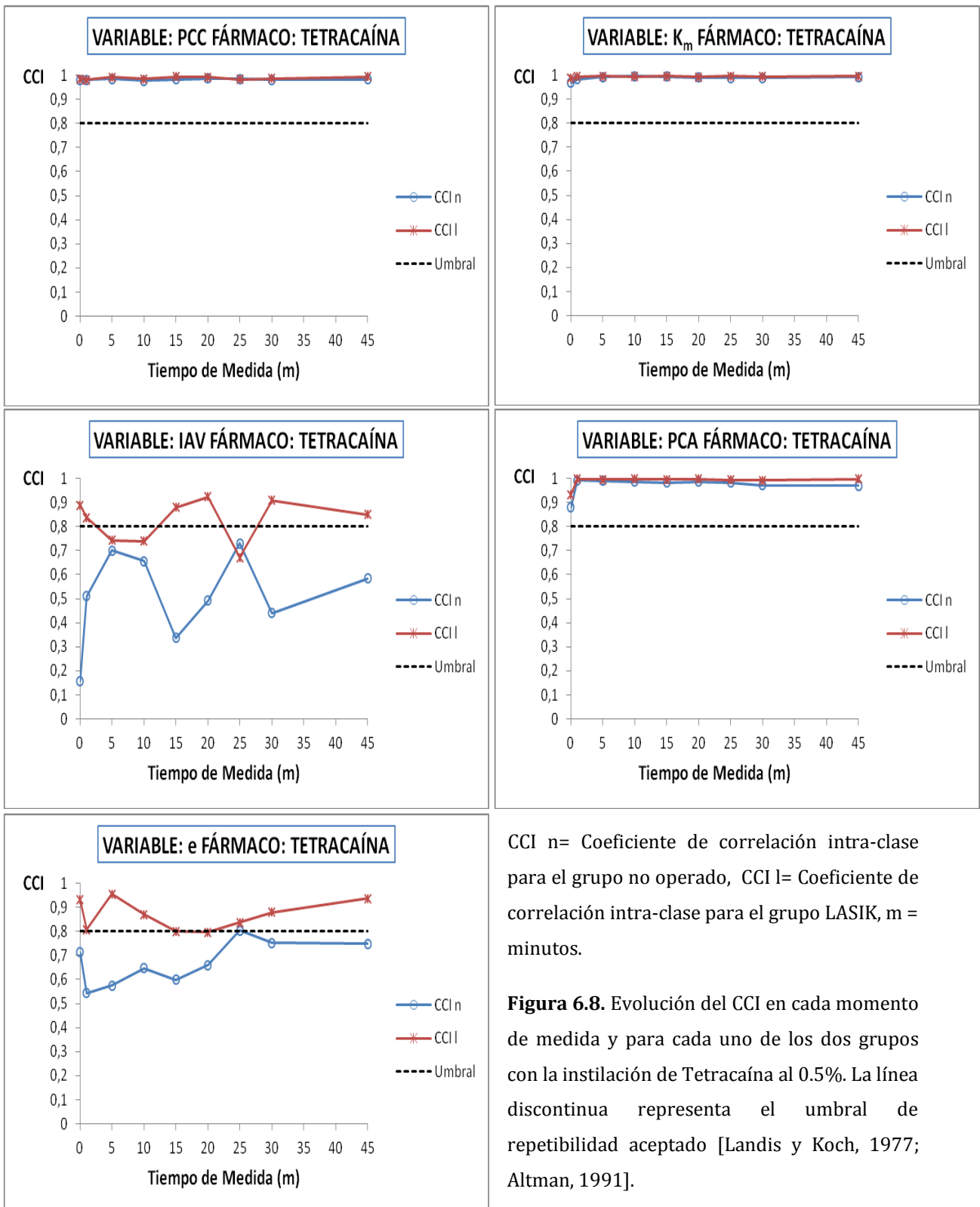
Clínicamente inaceptable resultó la fiabilidad obtenida para la variable IAV (rango de CCI: 0.157 a 0.730) (Figura 6.8). El comportamiento más consistente que presentó dicha variable, resultó a los 25 m de la instilación de Tetracaína al 0.5%, CCI: 0.730 (95% IC: 0.572-0.859) (Figura 6.8). En ese instante, la precisión resultó de 0.05 y la repetibilidad de 0.06.

Muy buena fiabilidad clínica se obtuvo para la variable PCA tras la instilación de Tetracaína al 0.5% (rango de CCI: 0.880 a 0.991) (Figura 6.8). La precisión se mantuvo inferior a 0.15 mm durante toda la exploración (rango: 0.04 a 0.14) mm y la repetibilidad no excedió de 0.20 mm (rango: 0.06 a 0.20) mm.

La e corneal sólo adoptó una fiabilidad clínicamente aceptable transcurridos 25 m de la instilación de Tetracaína al 0.5%, CCI: 0.804 (95% IC: 0.678-0.900) (Figura 6.8). La precisión y la repetibilidad resultaron de 0.15 y 0.21 respectivamente, en ese tiempo de medida.

6. Resultados

Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)



6.1.2.2. GRUPO LASIK

Las características basales que definieron la morfología corneal del grupo LASIK aparecen resumidas en la Tabla 6.17. Dichas características fueron obtenidas como el promedio de las 4 medidas basales realizadas en las dos sesiones de medida, a cada uno de los pacientes, de forma previa a la instilación de cada colirio.

Tabla 6.17. Características morfológicas basales correspondientes al grupo LASIK.

Variable	Grupo LASIK (N = 40 ojos)		
	Media	DE	Rango
PCC (μm)	471.83 ^{†**}	67.33 [‡]	434.33 a 560.00
Km (D)	39.56 [*]	1.61	36.72 a 42.48
IAV	0.20 [*]	0.11	0.05 a 0.64
PCA (mm)	3.30 [*]	0.29	2.80 a 3.77
e	-0.84 [*]	0.19	-1.22 a -0.50

μm = Micras, D = Dioptría, mm = Milímetro, * = Significación estadística que se desprende de la comparación con las mismas variables basales, del grupo LASIK ($P = 0.0001$ en todos los casos, T-Student para muestras independientes, ** = Test no paramétrico U de Mann-Whitney).

† El valor muestra la mediana de la medida debido a la ausencia de normalidad en su distribución.

‡ El valor representa el rango intercuartil (diferencia entre el tercer y el primer cuartil).

6.1.2.2.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

La Tabla 6.18 resume los resultados del estudio de repetibilidad intra-sesión del análisis de la morfología corneal mediante Oculyzer, tras la instilación de SSB.

Tabla 6.18. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo LASIK, tras la instilación de SSB. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo Oculyzer presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: SSB		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PCC	DE _i	4.206	4.261	3.251	3.358	4.644	3.896	5.768	4.222	3.615
	95% IC	2.321/5.987	2.387/6.001	1.978/4.879	2.019/4.901	2.870/6.105	1.874/5.170	4.201/6.980	2.398/5.410	2.091/4.897
	CCI	0.987	0.987	0.992	0.992	0.985	0.990	0.979	0.989	0.991
	95% IC	0.974/0.995	0.975/0.995	0.985/0.997	0.985/0.997	0.970/0.994	0.980/0.996	0.956/0.992	0.978/0.996	0.980/0.997
K _m	DE _i	0.272	0.127	0.113	0.136	0.142	0.139	0.226	0.222	0.125
	95% IC	0.198/0.316	0.086/0.138	0.075/0.128	0.092/0.149	0.097/0.153	0.094/0.150	0.180/0.281	0.184/0.282	0.085/0.137
	CCI	0.977	0.994	0.996	0.993	0.993	0.993	0.984	0.984	0.995
	95% IC	0.952/0.991	0.988/0.998	0.991/0.998	0.986/0.997	0.985/0.997	0.986/0.997	0.965/0.994	0.967/0.994	0.988/0.998
IAV	DE _i	0.056	0.044	0.027	0.052	0.047	0.039	0.044	0.043	0.038
	95% IC	0.033/0.069	0.024/0.077	0.014/0.063	0.029/0.068	0.021/0.086	0.022/0.069	0.021/0.89	0.024/0.080	0.020/0.079
	CCI	0.840	0.873	0.924	0.802	0.793	0.855	0.768	0.853	0.786
	95% IC	0.700/0.936	0.756/0.950	0.849/0.971	0.638/0.920	0.623/0.916	0.721/0.945	0.573/0.912	0.722/0.942	0.600/0.919
PCA	DE _i	0.081	0.019	0.015	0.012	0.026	0.026	0.021	0.019	0.021
	95% IC	0.075/0.087	0.013/0.029	0.011/0.021	0.007/0.016	0.017/0.032	0.017/0.032	0.015/0.028	0.013/0.030	0.015/0.029
	CCI	0.930	0.996	0.998	0.998	0.993	0.993	0.995	0.996	0.995
	95% IC	0.860/0.973	0.992/0.999	0.996/0.999	0.997/0.999	0.986/0.997	0.985/0.997	0.990/0.998	0.991/0.998	0.989/0.998
e	DE _i	0.080	0.064	0.052	0.044	0.060	0.058	0.076	0.064	0.054
	95% IC	0.067/0.092	0.053/0.083	0.046/0.081	0.037/0.068	0.050/0.079	0.051/0.076	0.064/0.088	0.052/0.085	0.047/0.075
	CCI	0.815	0.862	0.917	0.941	0.871	0.884	0.869	0.852	0.889
	95% IC	0.659/0.925	0.737/0.946	0.836/0.968	0.882/0.978	0.754/0.950	0.776/0.955	0.741/0.953	0.722/0.942	0.777/0.960

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La medida de la PCC resultó clínicamente fiable en todos los tiempos de medida (rango de CCI: 0.979 a 0.992) (Figura 6.5). La precisión se mantuvo durante toda la secuencia entre 6.37 y 11.30 μm . La repetibilidad varió entre 9.00 y 15.98 μm .

Análogo comportamiento se evidenció para la variable K_m , donde los valores de CCI (rango: 0.977 a 0.996) revelaron una buena fiabilidad clínica (Figura 6.5). La precisión osciló entre 0.22 y 0.53 D y la repetibilidad lo hizo entre 0.31 y 0.75 D.

El índice topográfico IAV presentó una buena fiabilidad clínica durante toda la secuencia (rango CCI: 0.802 a 0.924) (Figura 6.5), excepto para los momentos de 15 m, CCI: 0.793 (95% IC: 0.623-0.916); 25 m, CCI: 0.768 (95% IC: 0.573-0.912) y 45 m post-instilación de SSB, CCI: 0.786 (95% IC: 0.600-0.919). En los momentos donde presentó una consistencia aceptable, la precisión osciló entre 0.05 y 0.11. La repetibilidad lo hizo entre 0.08 y 0.16, en ese mismo intervalo de tiempo.

La PCA demostró un comportamiento muy consistente durante toda la secuencia de medida (rango de CCI: 0.930 a 0.998) (Figura 6.5). La precisión osciló entre 0.02 y 0.16 mm, obteniéndose el valor más bajo en la medida pre-instilación de SSB, donde la DE_i resultó más elevada (0.081).

La e se mostró consistente en el grupo intervenido de LASIK antes y tras la instilación de SSB (rango de CCI: 0.815 a 0.941) (Figura 6.5). La precisión varió entre 0.09 y 0.15 y la repetibilidad lo hizo entre 0.12 y 0.22. Ambas magnitudes resultaron más reducidas en el momento donde se obtuvo la mayor dispersión intra-sujeto (DE_i : 0.08; medida pre-instilación de SSB).

6.1.2.2.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

La fiabilidad del sistema Oculyzer tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK, aparecen resumidos en la Tabla 6.19.

Tabla 6.19. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo LASIK, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo Oculyzer presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Oxibuprocaina		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PCC	DE _i	3.424	3.220	3.464	3.721	3.894	4.327	3.657	4.933	5.230
	95% IC	1.257/4.980	1.187/5.003	1.267/4.988	1.540/5.089	1.599/5.238	2.067/5.982	1.490/5.139	2.136/6.840	2.621/7.023
	CCI	0.991	0.991	0.989	0.988	0.987	0.985	0.989	0.980	0.977
	95% IC	0.982/0.997	0.982/0.997	0.978/0.996	0.976/0.996	0.974/0.995	0.970/0.994	0.977/0.996	0.959/0.992	0.951/0.992
K _m	DE _i	0.207	0.126	0.161	0.165	0.127	0.168	0.132	0.156	0.143
	95% IC	0.161/0.249	0.109/0.138	0.147/0.172	0.151/0.176	0.110/0.139	0.153/0.180	0.113/0.142	0.145/0.169	0.134/0.152
	CCI	0.982	0.994	0.988	0.989	0.993	0.989	0.993	0.990	0.992
	95% IC	0.964/0.993	0.987/0.998	0.976/0.996	0.977/0.996	0.986/0.997	0.977/0.996	0.986/0.998	0.979/0.996	0.983/0.997
IAV	DE _i	0.050	0.031	0.046	0.038	0.049	0.047	0.040	0.051	0.045
	95% IC	0.037/0.072	0.027/0.058	0.035/0.062	0.029/0.060	0.032/0.071	0.030/0.070	0.031/0.063	0.036/0.067	0.034/0.063
	CCI	0.741	0.915	0.851	0.915	0.780	0.775	0.840	0.809	0.839
	95% IC	0.551/0.889	0.835/0.966	0.723/0.939	0.833/0.967	0.610/0.907	0.602/0.905	0.695/0.939	0.655/0.921	0.694/0.938
PCA	DE _i	0.079	0.010	0.024	0.019	0.026	0.017	0.024	0.028	0.020
	95% IC	0.066/0.087	0.006/0.014	0.016/0.030	0.013/0.026	0.017/0.031	0.011/0.025	0.016/0.029	0.019/0.032	0.014/0.026
	CCI	0.923	0.999	0.992	0.995	0.992	0.996	0.993	0.990	0.995
	95% IC	0.850/0.970	0.997/0.999	0.985/0.997	0.989/0.998	0.983/0.997	0.993/0.999	0.986/0.998	0.980/0.996	0.989/0.998
e	DE _i	0.065	0.062	0.049	0.071	0.070	0.073	0.060	0.075	0.057
	95% IC	0.052/0.072	0.053/0.070	0.040/0.061	0.057/0.080	0.056/0.082	0.058/0.083	0.052/0.072	0.060/0.086	0.050/0.067
	CCI	0.875	0.898	0.922	0.870	0.868	0.840	0.886	0.827	0.905
	95% IC	0.765/0.950	0.805/0.959	0.849/0.969	0.751/0.949	0.752/0.946	0.705/0.934	0.776/0.957	0.684/0.929	0.810/0.965

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

Durante toda la exploración clínica, los valores de PCC presentaron una buena fiabilidad (rango de CCI: 0.977 a 0.991) (Figura 6.6). La precisión osciló entre 6.31 y 10.25 μm y la repetibilidad lo hizo entre 8.92 y 14.49 μm .

La curvatura corneal, expresada mediante los valores de K_m , se mostró clínicamente muy consistente durante toda la secuencia de medidas realizada (rango de CCI: 0.982 a 0.994) (Figura 6.6). La precisión resultó inferior a 0.50 D en toda la secuencia (rango: 0.25 a 0.41) D y la repetibilidad varió entre 0.35 y 0.57 D.

El índice topográfico IAV reveló un comportamiento clínicamente aceptable en toda la secuencia de medida (rango de CCI: 0.809 a 0.915) (Figura 6.6), salvo en el momento pre-instilación, CCI: 0.741 (95% IC: 0.551-0.889) y transcurridos 15 m, CCI: 0.780 (95% IC: 0.610-0.907) y 20 m, CCI: 0.775 (95% IC: 0.602-0.905) de la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%. En los momentos en los que Oculyzer presentó una fiabilidad clínica aceptable, la precisión osciló entre 0.06 y 0.10, y la repetibilidad lo hizo entre 0.09 y 0.14.

Los valores de PCA obtuvieron una muy buena fiabilidad en todos los momentos de medida (rango de CCI: 0.923 a 0.999) (Figura 6.6). La precisión resultó clínicamente óptima (rango: 0.02 a 0.15) mm y la repetibilidad intra-sesión varió entre 0.03 y 0.02 mm.

La medida de la e corneal se comportó de un modo clínicamente consistente durante toda la exploración topográfica (rango de CCI: 0.827 a 0.922) (Figura 6.6). La precisión varió entre 0.09 y 0.15. La repetibilidad osciló entre 0.13 y 0.21.

6.1.2.2.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

La Tabla 6.20 resume el análisis de repetibilidad del sistema Oculyzer en los pacientes intervenidos de LASIK, tras la instilación de Proparacaína al 0.5%.

Tabla 6.20. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo LASIK, tras la instilación de Proparacaína 0.5%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo Oculyzer presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Proparacaína		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PCC	DE _i	4.037	5.099	4.238	4.686	3.263	4.152	6.211	4.075	4.828
	95% IC	1.879/5.101	2.376/6.198	2.013/5.780	1.977/7.954	1.487/5.219	2.145/5.782	3.017/8.420	1.785/6.127	1.983/7.019
	CCI	0.987	0.979	0.984	0.981	0.991	0.986	0.969	0.987	0.980
	95% IC	0.973/0.995	0.956/0.992	0.967/0.994	0.961/0.993	0.981/0.997	0.971/0.995	0.934/0.989	0.973/0.995	0.956/0.993
K _m	DE _i	0.203	0.123	0.194	0.122	0.114	0.093	0.147	0.135	0.176
	95% IC	0.178/0.221	0.108/0.135	0.179/0.213	0.107/0.132	0.104/0.122	0.084/0.104	0.126/0.153	0.118/0.149	0.162/0.198
	CCI	0.982	0.993	0.984	0.994	0.994	0.996	0.991	0.993	0.988
	95% IC	0.963/0.993	0.986/0.997	0.967/0.994	0.987/0.998	0.988/0.998	0.993/0.999	0.981/0.997	0.985/0.997	0.975/0.996
IAV	DE _i	0.049	0.036	0.049	0.053	0.052	0.044	0.081	0.042	0.058
	95% IC	0.032/0.078	0.028/0.060	0.035/0.072	0.037/0.077	0.036/0.065	0.035/0.063	0.051/0.096	0.033/0.059	0.042/0.074
	CCI	0.796	0.930	0.810	0.748	0.818	0.839	0.690	0.918	0.859
	95% IC	0.629/0.917	0.860/0.973	0.652/0.924	0.555/0.896	0.664/0.927	0.698/0.936	0.456/0.877	0.838/0.968	0.724/0.949
PCA	DE _i	0.079	0.018	0.028	0.014	0.019	0.021	0.019	0.030	0.017
	95% IC	0.064/0.086	0.014/0.027	0.021/0.035	0.010/0.021	0.015/0.027	0.016/0.030	0.015/0.027	0.023/0.039	0.013/0.025
	CCI	0.923	0.996	0.991	0.997	0.995	0.994	0.995	0.988	0.997
	95% IC	0.847/0.970	0.991/0.998	0.981/0.997	0.995/0.999	0.990/0.998	0.987/0.998	0.990/0.998	0.976/0.996	0.992/0.999
e	DE _i	0.060	0.053	0.077	0.059	0.076	0.053	0.055	0.063	0.059
	95% IC	0.037/0.067	0.032/0.065	0.044/0.092	0.035/0.068	0.045/0.093	0.032/0.063	0.032/0.066	0.039/0.070	0.041/0.070
	CCI	0.885	0.866	0.792	0.863	0.729	0.904	0.815	0.828	0.821
	95% IC	0.778/0.955	0.745/0.947	0.622/0.916	0.740/0.946	0.527/0.887	0.813/0.963	0.647/0.931	0.680/0.931	0.658/0.934

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

Se obtuvo una muy buena fiabilidad durante toda la secuencia de medidas en la variable PCC (rango de CCI: 0.969 a 0.991) (Figura 6.7). La precisión resultó inferior a 13.00 μm (rango: 6.35 a 12.17) μm durante todos los tiempos de medida. Por su parte, la repetibilidad osciló entre 9.04 y 17.20 μm .

La K_m también experimentó unos valores muy consistentes en todos los tiempos de medida (rango de CCI: 0.982 a 0.996) (Figura 6.7). La precisión del dispositivo Oculyzer fue inferior a 0.50 D durante toda la secuencia (rango: 0.18 a 0.40). La repetibilidad varió entre 0.26 y 0.56 D. La precisión y repetibilidad más bajas se obtuvieron en el momento pre-instilación de Proparacaína al 0.5%, CCI: 0.982 (95% IC: 0.963-0.993); DE_i : 0.203 D.

La fiabilidad del IAV presentó un comportamiento cíclico. La consistencia resultó clínicamente aceptable en toda la secuencia (rango de CCI: 0.810 a 0.930) (Figura 6.7), excepto en los tiempos de medida correspondientes a la medida pre-instilación, CCI: 0.796 (95% IC: 0.629-0.917) y transcurridos 10 m, CCI: 0.748 (95% IC: 0.555-0.896) y 25 m, CCI: 0.690 (95% IC: 0.456-0.877) de la instilación de Proparacaína al 0.5%, respectivamente. La precisión varió entre 0.07 y 0.11, y la repetibilidad entre 0.10 y 0.16, en los tiempos de medida donde presentó fiabilidad clínica aceptable.

La PCA resultó clínicamente fiable durante todos los tiempos de medida llevados a cabo durante la investigación (rango de CCI: 0.923 a 0.997) (Figura 6.7). La precisión resultó inferior a 0.15 D (rango 0.03 a 0.15) D y la repetibilidad fue inferior a 0.25 D (rango: 0.04 a 0.22) D.

La variación de la curvatura del centro a la periferia de la córnea quedó consistentemente definida por la variable e durante toda la secuencia (rango de CCI: 0.815 a 0.904), excepto transcurridos 5 m, CCI: 0.792 (95% IC: 0.622-0.916) y 15 m, CCI: 0.729 (95% IC: 0.527-0.887) de la instilación de Proparacaína al 0.5%. La precisión osciló entre 0.10 y 0.12, y la repetibilidad entre 0.15 y 0.17.

6.1.2.2.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

La Tabla 6.21 resume los datos del estudio de fiabilidad intra-sesión del dispositivo Oculyzer en el grupo LASIK, tras la administración de Tetracaína al 0.5%.

Tabla 6.21. Resultados del análisis ANOVA para el estudio de repetibilidad intra-sesión en el grupo LASIK, tras la instilación de Tetracaína 0.5%. Los valores en verde representan los tiempos de medida donde el dispositivo Oculyzer presentó una buena fiabilidad clínica (CCI>0.8).

Fármaco: Tetracaína		Tiempo de Medida (m)								
Variable	Descriptor	Basal	1	5	10	15	20	25	30	45
PCC	DE _i	4.260	4.886	3.391	4.295	2.670	3.046	4.349	4.139	2.622
	95% IC	1.256/6.950	1.725/7.398	1.025/5.287	1.306/6.976	0.876/4.025	1.097/4.872	1.504/6.782	1.235/6.852	0.934/4.234
	CCI	0.985	0.981	0.991	0.985	0.994	0.992	0.982	0.986	0.994
	95% IC	0.969/0.994	0.962/0.993	0.982/0.997	0.968/0.994	0.988/0.998	0.984/0.997	0.963/0.994	0.971/0.994	0.987/0.998
K _m	DE _i	0.194	0.145	0.116	0.127	0.108	0.151	0.129	0.131	0.115
	95% IC	0.178/0.221	0.137/0.162	0.105/0.128	0.112/0.140	0.097/0.118	0.139/0.166	0.114/0.140	0.115/0.141	0.105/0.128
	CCI	0.987	0.993	0.995	0.994	0.996	0.992	0.995	0.994	0.995
	95% IC	0.974/0.995	0.985/0.997	0.991/0.998	0.988/0.998	0.992/0.998	0.984/0.997	0.989/0.998	0.988/0.998	0.990/0.998
IAV	DE _i	0.047	0.061	0.061	0.049	0.045	0.037	0.053	0.037	0.047
	95% IC	0.038/0.062	0.049/0.076	0.042/0.083	0.035/0.067	0.036/0.060	0.029/0.046	0.040/0.070	0.026/0.050	0.035/0.063
	CCI	0.888	0.836	0.742	0.739	0.879	0.923	0.670	0.908	0.849
	95% IC	0.787/0.955	0.698/0.932	0.552/0.889	0.541/0.891	0.772/0.951	0.850/0.970	0.436/0.863	0.822/0.963	0.710/0.942
PCA	DE _i	0.076	0.015	0.018	0.016	0.019	0.016	0.024	0.027	0.015
	95% IC	0.064/0.087	0.010/0.021	0.012/0.024	0.010/0.022	0.013/0.024	0.010/0.021	0.015/0.030	0.021/0.034	0.010/0.021
	CCI	0.932	0.997	0.996	0.997	0.995	0.997	0.993	0.991	0.997
	95% IC	0.868/0.973	0.994/0.994	0.992/0.999	0.994/0.999	0.991/0.998	0.993/0.999	0.985/0.998	0.982/0.997	0.994/0.999
e	DE _i	0.047	0.084	0.040	0.066	0.070	0.076	0.069	0.056	0.043
	95% IC	0.039/0.056	0.070/0.091	0.032/0.051	0.048/0.075	0.043/0.081	0.045/0.083	0.049/0.080	0.043/0.065	0.035/0.052
	CCI	0.931	0.807	0.955	0.869	0.799	0.796	0.836	0.879	0.936
	95% IC	0.865/0.973	0.651/0.919	0.911/0.983	0.750/0.949	0.639/0.916	0.633/0.914	0.689/0.937	0.771/0.951	0.871/0.977

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar intra-sujeto, CCI= Coeficiente de correlación intra-clase.

La medida de la PCC ofreció un excelente comportamiento en todos los tiempos de medida (rango de CCI: 0.981 a 0.994) (Figura 6.8). La precisión resultó inferior a las 10.00 μm (rango: 5.14 a 9.58) μm y la repetibilidad fue inferior a las 14.00 μm (rango: 7.26 a 13.53) μm , en toda la secuencia.

La curvatura corneal (expresada en términos de K_m), presentó una alta fiabilidad en toda la secuencia de medidas (previas y posteriores a la instilación de Tetracaína al 0.5%). Los valores del CCI variaron entre 0.987 y 0.996 (Figura 6.8). La precisión resultó inferior a 0.50 D (rango: 0.21 a 0.38) y la repetibilidad osciló entre 0.30 y 0.54.

El IAV presentó una buena fiabilidad clínica (rango de CCI: 0.836 a 0.923) para todos los tiempos de medida (Figura 6.8), salvo transcurridos 5 m, CCI: 0.742 (95% IC: 0.552-0.889); 10 m, CCI: 0.739 (95% IC: 0.541-0.891) y 25 m, CCI: 0.670 (95% IC: 0.436-0.863) de la instilación de Tetracaína al 0.5%. La precisión osciló entre 0.07 y 0.12, y la repetibilidad lo hizo entre 0.10 y 0.17.

La PCA presentó una excelente fiabilidad durante toda la secuencia de medidas (rango de CCI: 0.932 a 0.997) (Figura 6.8). La precisión resultó inferior a 0.15 mm (rango: 0.03 a 0.15) y la repetibilidad varió entre 0.04 y 0.21.

La medida de la e corneal reveló un comportamiento clínicamente consistente en toda la secuencia (rango de CCI: 0.807 a 0.955), excepto para los momentos de 15 y 20 m post-instilación de Tetracaína al 0.5%, CCI: 0.799 (95% IC: 0.639-0.916) y CCI: 0.796 (95% IC: 0.633-0.914), respectivamente (Figura 6.8). La precisión osciló entre 0.08 y 0.16. La repetibilidad lo hizo entre 0.11 y 0.23.

6.2. EFECTO DE LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR SOBRE LAS MEDIDAS DE LOS DISPOSITIVOS ORA Y OCULYZER

El efecto de la instilación de cada uno de los 4 fármacos sobre las medidas proporcionadas por los dispositivos ORA y Oculyzer, se evaluó sobre los mismos pacientes involucrados en el estudio de repetibilidad intra-sesión.

6.2.1. EFECTO DE LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR SOBRE LAS MEDIDAS DEL DISPOSITIVO ORA

De modo análogo al estudio de repetibilidad, el efecto temporal de cada fármaco sobre las propiedades biomecánicas de la córnea se describirá de forma independiente para cada uno de los dos grupos.

6.2.1.1. GRUPO NO OPERADO

6.2.1.1.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

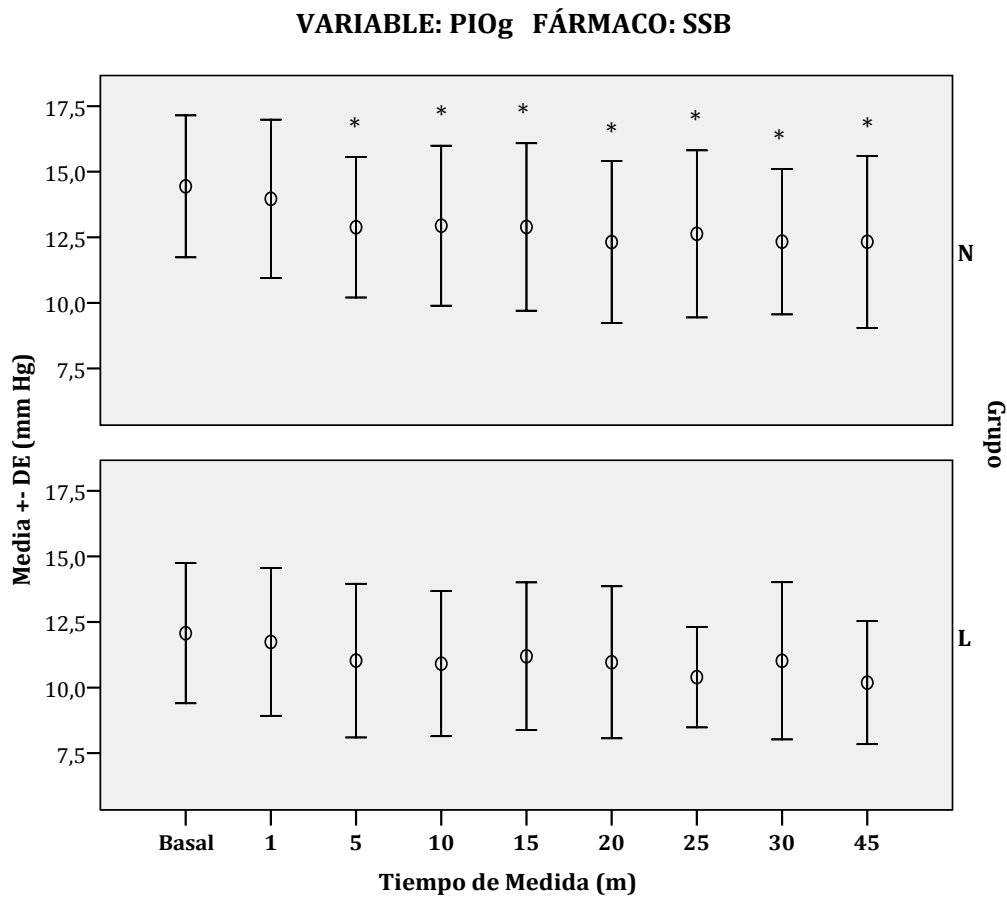
Las Tablas 6.22 a 6.25 resumen los cambios experimentados en las variables biomecánicas de la córnea (PIO_G , PIO_{CC} , FRC e HC) en cada momento post-instilación de SSB, respecto a la medida basal (pre-instilación), para el grupo no operado.

Tabla 6.22. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_G	Basal	14.44	2.70	-	-	-
	1	13.97	3.02	-0.47	1.000	-1.956/1.003
	5	12.88	2.68	-1.56	0.0001	-2.466/-0.653
	10	12.94	3.05	-1.50	0.001	-2.575/-0.428
	15	12.89	3.19	-1.55	0.006	-2.820/-0.277
	20	12.32	3.09	-2.12	0.0001	-3.355/-0.894
	25	12.63	3.19	-1.81	0.001	-3.081/-0.544
	30	12.33	2.77	-2.11	0.0001	-3.358/-0.865
	45	12.33	3.28	-2.11	0.0001	-3.428/-0.802

m = Minutos, DE= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

Superado el primer minuto post-instilación de SSB, se produjo una reducción significativa de la PIO_G en todos los momentos de medida (rango: -1.50 a -2.12) mm Hg. La evolución de los valores medios en cada instante puede apreciarse en la Figura 6.9.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

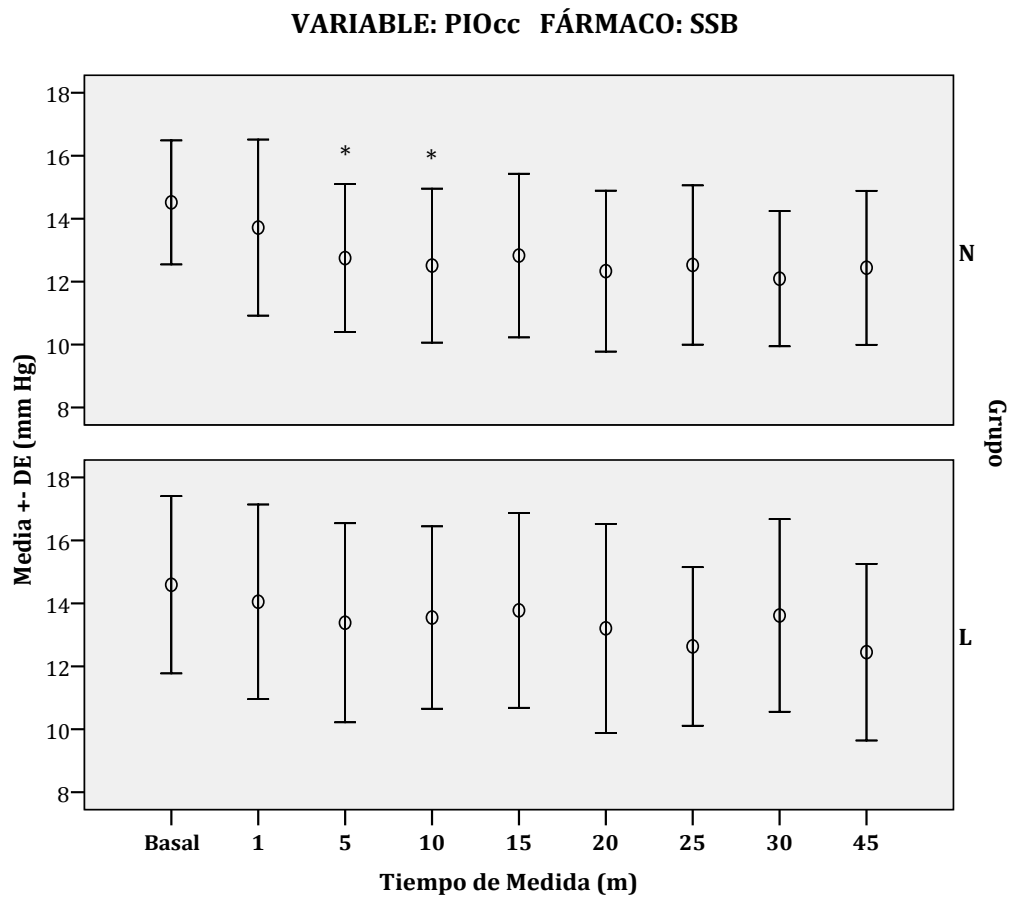
Figura 6.9. Evolución de la variable PIO_G tras la instilación de SSB, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.23. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_{cc} , tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_{cc}	Basal	14.52	1.97	-	-	-
	1	13.72	2.80	-0.80	1.000	-2.580/0.981
	5	12.75	2.35	-1.77	0.0001	-2.949/-0.589
	10	12.51	2.45	-2.01	0.0001	-3.293/-0.718
	15	12.83	2.60	-1.69	0.02	-3.228/-0.148
	20	12.33	2.56	-2.19	0.0001	-3.560/-0.804
	25	12.53	2.53	-1.99	0.002	-3.454/-0.523
	30	12.09	2.15	-2.43	0.0001	-3.809/-1.039
	45	12.44	2.45	-2.08	0.0001	-3.478/-0.672

m = Minutos, DE= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

El comportamiento de la variable PIO_{cc} resultó ser muy comparable al de PIO_G . Apareció una reducción significativa de la misma, transcurrido el primer minuto de la instilación de SSB (tiempos: 5 a 45 m post-instilación; rango: -1.77 a -2.43) mm Hg. La evolución en todos los momentos de medida tras la instilación de SSB puede observarse en la Figura 6.10.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

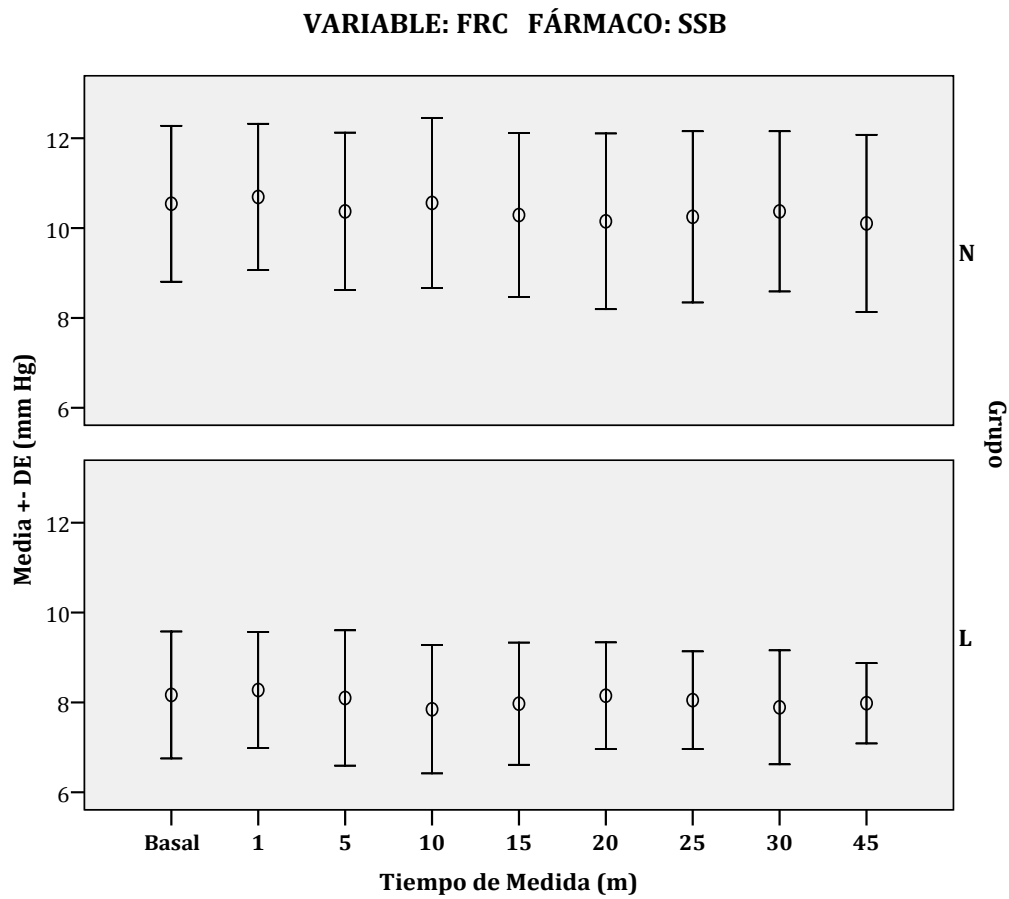
Figura 6.10. Evolución de la variable PIO_{CC} tras la instilación de SSB, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.24. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable FRC, tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
FRC	Basal	10.54	1.73	-	-	-
	1	10.69	1.63	0.15	1.000	-0.282/0.584
	5	10.37	1.75	-0.17	1.000	-0.597/0.257
	10	10.56	1.89	0.02	1.000	-0.351/0.388
	15	10.29	1.82	-0.25	1.000	-0.682/0.178
	20	10.15	1.96	-0.39	0.166	-0.841/0.059
	25	10.25	1.90	-0.29	0.671	-0.704/0.122
	30	10.37	1.78	-0.17	1.000	-0.639/0.299
	45	10.10	1.97	-0.44	0.155	-0.935/0.062

m = Minutos, DE= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de SSB no generó cambio significativo alguno sobre la variable FRC en el grupo no operado. El rango de variación en los valores medios, respecto a la medida basal, osciló entre 0.15 y -0.44 mm Hg (Figura 6.11).



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

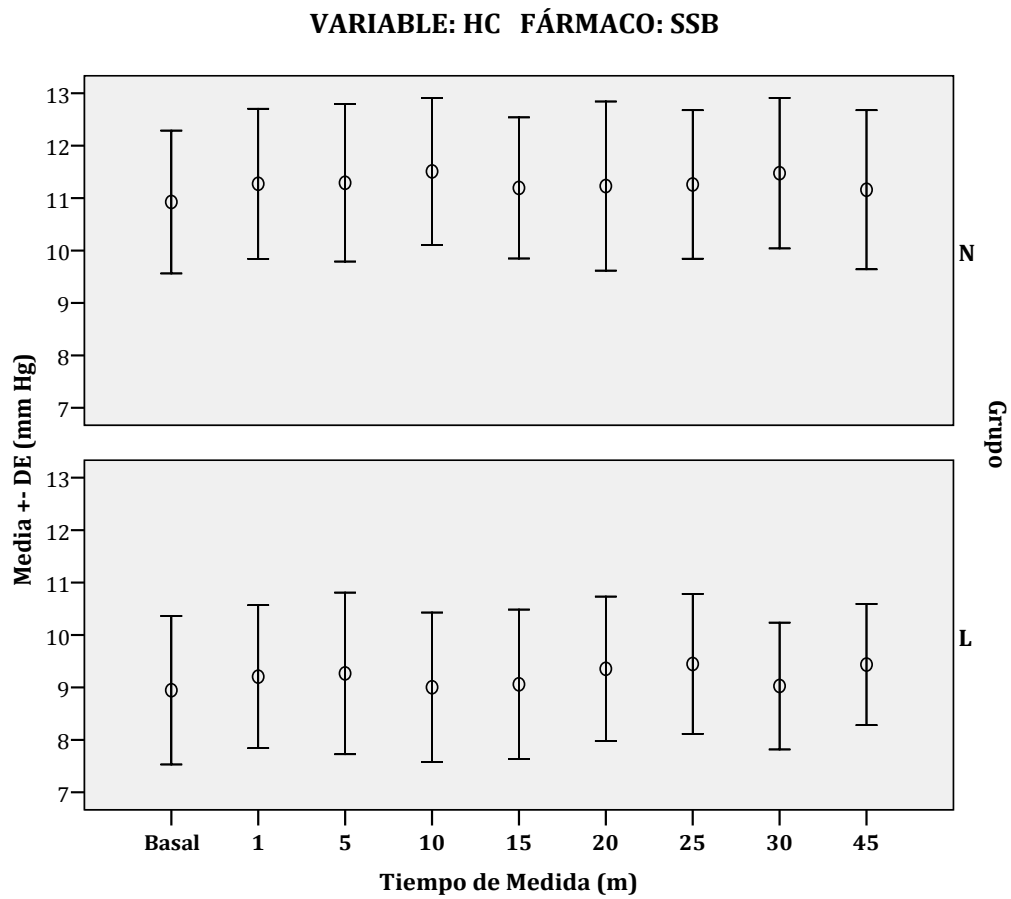
Figura 6.11. Evolución de la variable FRC tras la instilación de SSB, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.25. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable HC, tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
HC	Basal	10.93	1.36	-	-	-
	1	11.27	1.43	0.34	1.000	-0.290/0.985
	5	11.29	1.50	0.36	0.843	-0.175/0.908
	10	11.51	1.40	0.58	0.0001	0.189/0.977
	15	11.19	1.34	0.26	1.000	-0.271/0.808
	20	11.23	1.61	0.30	1.000	-0.200/0.809
	25	11.26	1.41	0.33	0.558	-0.125/0.794
	30	11.48	1.43	0.55	0.034	0.022/1.078
	45	11.16	1.52	0.23	1.000	-0.286/0.753

m = Minutos, DE= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La HC experimentó un aumento significativo en su valor transcurridos 10 m (Δ Medias: 0.58 mm Hg, *P*= 0.0001) y 30 m (Δ Medias: 0.55 mm Hg, *P*= 0.034) respectivamente, de la instilación de SSB. El valor de 95% del IC para cada tiempo de medida aparece reflejado en la Tabla 6.23. La evolución de la variable HC en todos momentos de medida aparece ilustrado en la Figura 6.12.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.12. Evolución de la variable HC tras la instilación de SSB, en ambos grupos de estudio.

6.2.1.1.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

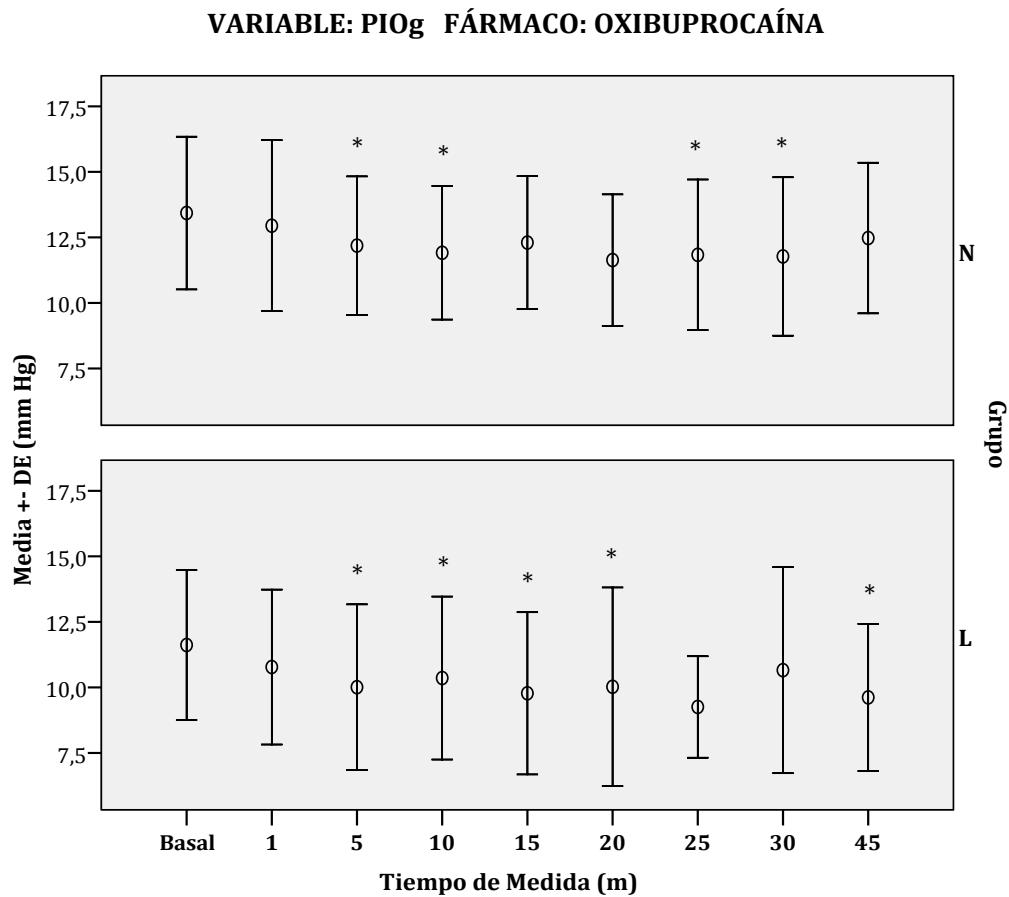
Las Tablas 6.26 a 6.29 resumen los cambios experimentados en las variables biomecánicas de la córnea (PIO_G , PIO_{CC} , FRC e HC) en cada momento post-instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, respecto a la medida basal (pre-instilación), para el grupo no operado.

Tabla 6.26. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_G	Basal	13.43	2.91	-	-	-
	1	12.95	3.26	-0.48	1.000	-1.571/0.721
	5	12.19	2.64	-1.24	0.001	-1.986/-0.329
	10	11.91	2.55	-1.52	0.001	-2.619/-0.473
	15	12.30	2.53	-1.13	0.118	-2.385/0.118
	20	11.64	2.51	-1.79	0.0001	-2.983/-0.610
	25	11.84	2.87	-1.59	0.031	-2.886/-0.073
	30	11.77	3.02	-1.66	0.01	-2.966/-0.239
	45	12.48	2.87	-0.95	0.91	-2.333/0.470

m = Minutos, DE= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Oxibuprocaina al 0.4% originó una reducción de la PIO_G que resultó significativa transcurridos 5, 10, 20, 25 y 30 m de la instilación (rango: -1.24 a -1.79) mm Hg (Figura 6.13). Los valores del 95% del IC para la diferencia en cada tiempo de medida, aparecen en la Tabla 6.24.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

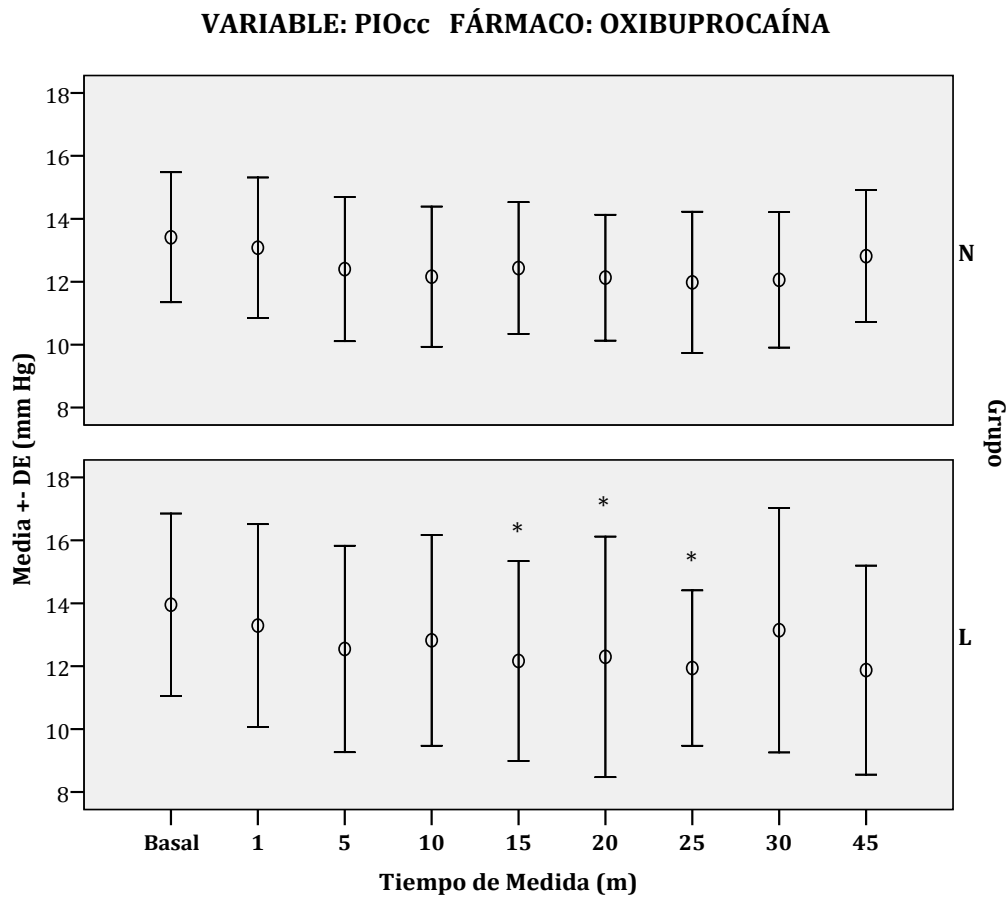
Figura 6.13. Evolución de la variable PIO_G tras la instilación de Oxibuprocaína 0.4%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.27. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_{cc} , tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_{cc}	Basal	13.41	2.07	-	-	-
	1	13.08	2.23	-0.33	1.000	-1.563/1.289
	5	12.40	2.29	-1.01	0.364	-1.789/0.225
	10	12.16	2.23	-1.25	0.006	-2.247/-0.229
	15	12.43	2.09	-0.98	0.197	-2.011/0.166
	20	12.13	2.00	-1.28	0.027	-2.290/-0.074
	25	11.98	2.25	-1.43	0.041	-2.554/-0.029
	30	12.06	2.15	-1.35	0.028	-2.312/-0.07
	45	12.81	2.10	-0.60	1.000	-1.832/0.845

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable PIO_{cc} resultó significativamente reducida respecto al valor basal, transcurridos 10, 20, 25 y 30 m tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% (rango: -1.25 a -1.43) mm Hg. La evolución de la variable en toda la secuencia de medidas aparece reflejada en la Figura 6.14.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

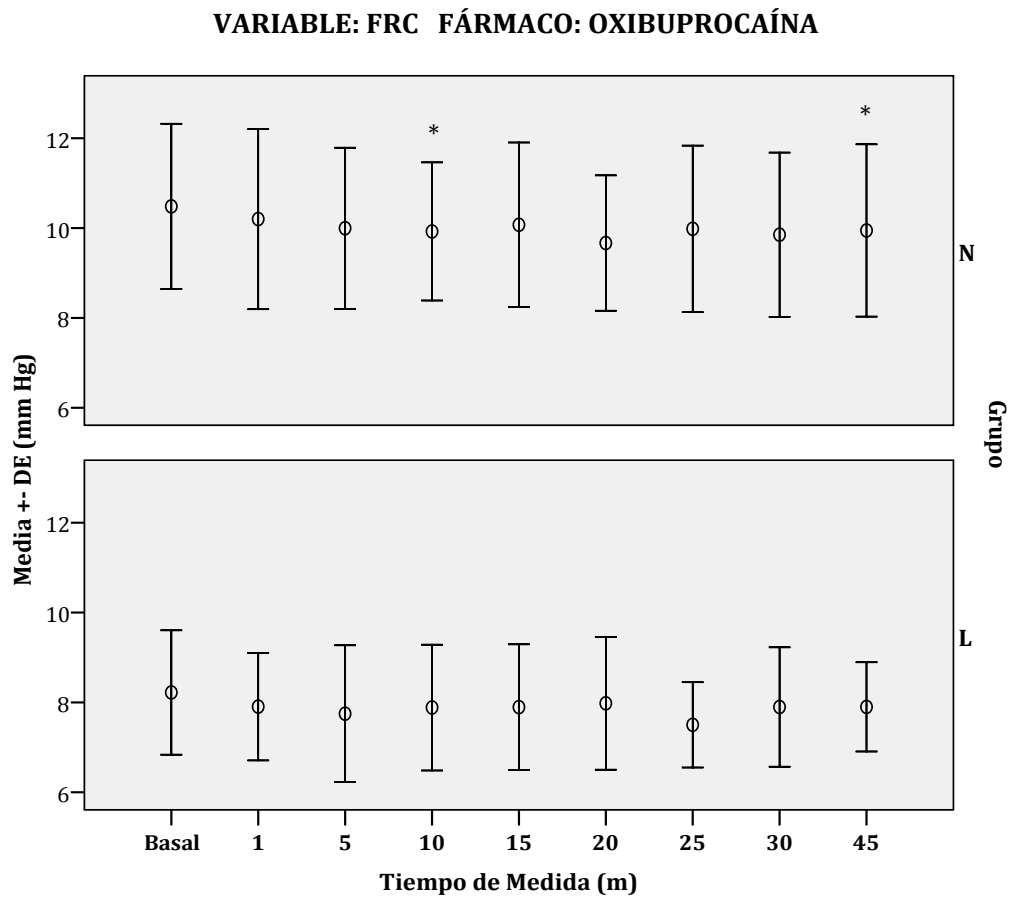
Figura 6.14. Evolución de la variable PIO_{cc} tras la instilación de Oxibuprocaína 0.4%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.28. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable FRC, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
FRC	Basal	10.48	1.84	-	-	-
	1	10.20	2.00	-0.28	1.000	-0.904/0.301
	5	9.99	1.79	-0.49	0.056	-1.085/0.007
	10	9.92	1.54	-0.56	0.002	-0.970/-0.143
	15	10.07	1.83	-0.41	1.000	-1.052/0.225
	20	9.67	1.51	-0.81	0.006	-1.552/-0.160
	25	9.98	1.85	-0.50	0.979	-1.155/0.240
	30	9.85	1.83	-0.63	0.08	-1.360/0.036
	45	9.95	1.92	-0.53	0.025	-1.077/-0.039

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

El FRC resultó significativamente reducido transcurridos 10 m (Δ Medias: -0.56 mm Hg; 95% IC: -0.970/-0.143; *P*= 0.002), 20 m (Δ Medias: -0.81 mm Hg; 95% IC: -1.552/-0.160; *P*= 0.006) y 45 m (Δ Medias: -0.53 mm Hg; 95% IC: -1.077/-0.039; *P*= 0.025) de la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, respectivamente. La secuencia completa en todos los tiempos de medida aparece descrita en la Figura 6.15.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

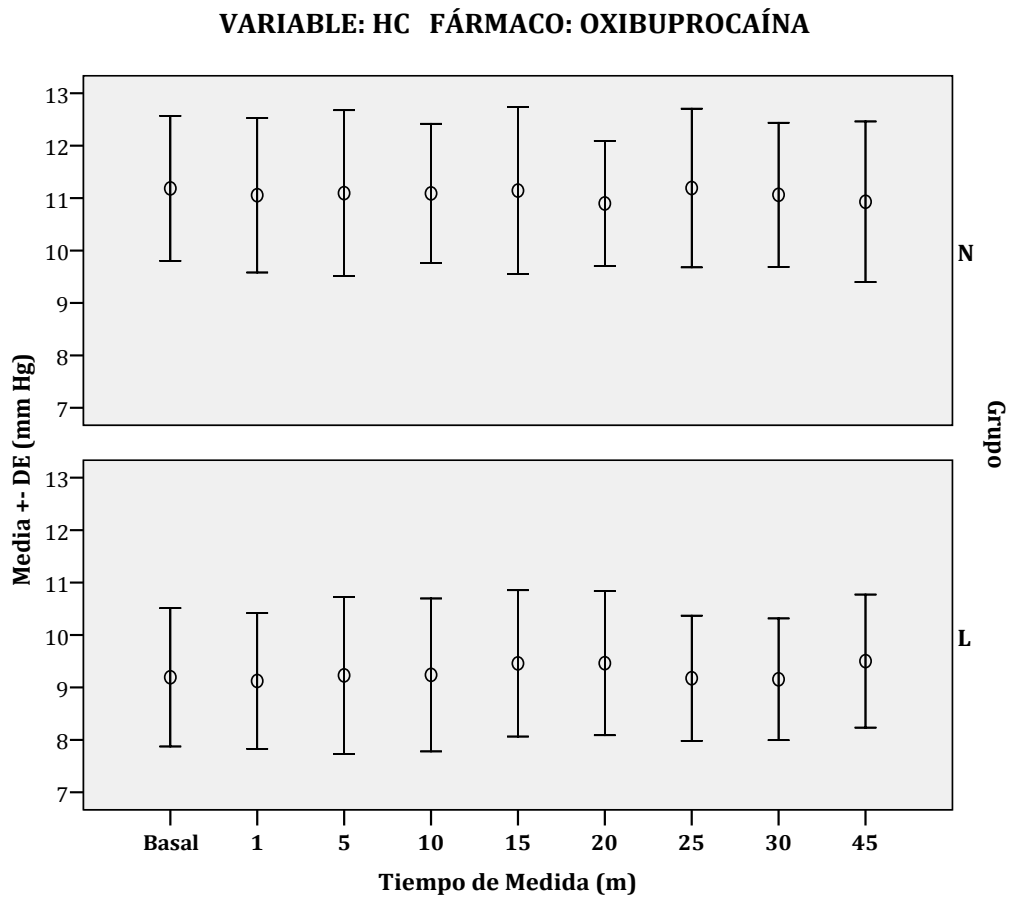
Figura 6.15. Evolución de la variable FRC tras la instilación de Oxibuprocaína 0.4%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.29. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable HC, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación).

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
HC	Basal	11.18	1.38	-	-	-
	1	11.05	1.47	-0.13	1.000	-0.931/0.551
	5	11.09	1.58	-0.09	1.000	-0.791/0.389
	10	11.09	1.33	-0.09	1.000	-0.430/0.227
	15	11.14	1.59	-0.04	1.000	-0.572/0.440
	20	10.90	1.19	-0.28	1.000	-0.970/0.265
	25	11.19	1.51	0.01	1.000	-0.579/0.577
	30	11.06	1.38	-0.12	1.000	-0.732/0.335
	45	10.93	1.53	-0.25	0.493	-0.715/0.107

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La HC presentó una marcada estabilidad tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%. No existió cambio significativo en ningún tiempo de medida (rango de variación: 0.01 a -0.28) mm Hg. El comportamiento en cada uno de los instantes de medida aparecen ilustrados en la Figura 6.16.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.16. Evolución de la variable HC tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en ambos grupos de estudio.

6.2.1.1.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

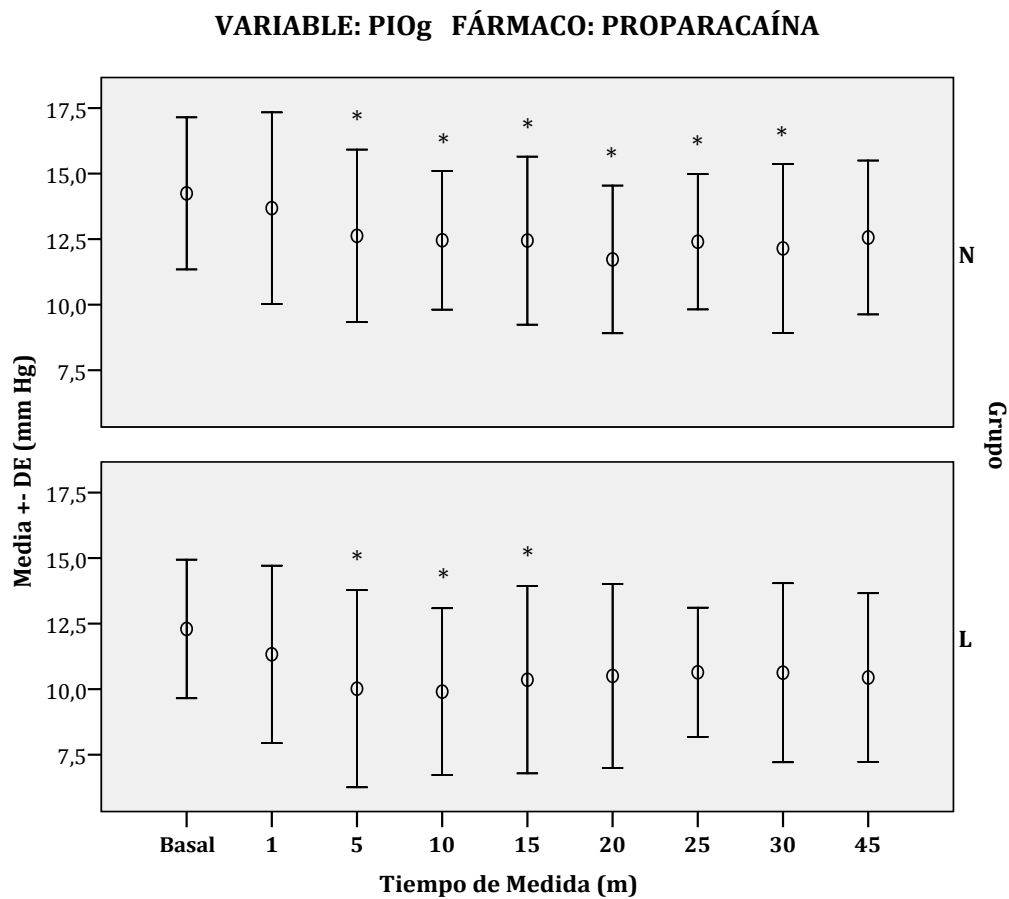
El efecto temporal originado por la instilación de Proparacaína al 0.5% sobre las variables biomecánicas de la córnea (PIO_G , PIO_{CC} , FRC e HC) en el grupo de pacientes no operados, aparece resumido en las Tablas 6.30 a 6.33.

Tabla 6.30. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_G	Basal	14.25	2.90	-	-	-
	1	13.68	3.65	-0.57	1.000	-1.721/0.801
	5	12.63	3.29	-1.62	0.006	-2.788/-0.282
	10	12.46	2.64	-1.79	0.001	-2.930/-0.516
	15	12.44	3.21	-1.81	0.048	-3.504/-0.006
	20	11.73	2.82	-2.52	0.0001	-3.805/-1.224
	25	12.40	2.58	-1.85	0.012	-3.403/-0.245
	30	12.15	3.22	-2.10	0.005	-3.734/-0.413
	45	12.56	2.93	-1.69	0.017	-3.193/-0.175

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PIO_G experimentó una reducción significativa de su valor medio en todos los tiempos de medida posteriores al primer minuto post-instilación (rango: -1.62 a -2.52) mm Hg. La evolución completa de la variable puede observarse en la Figura 6.17.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

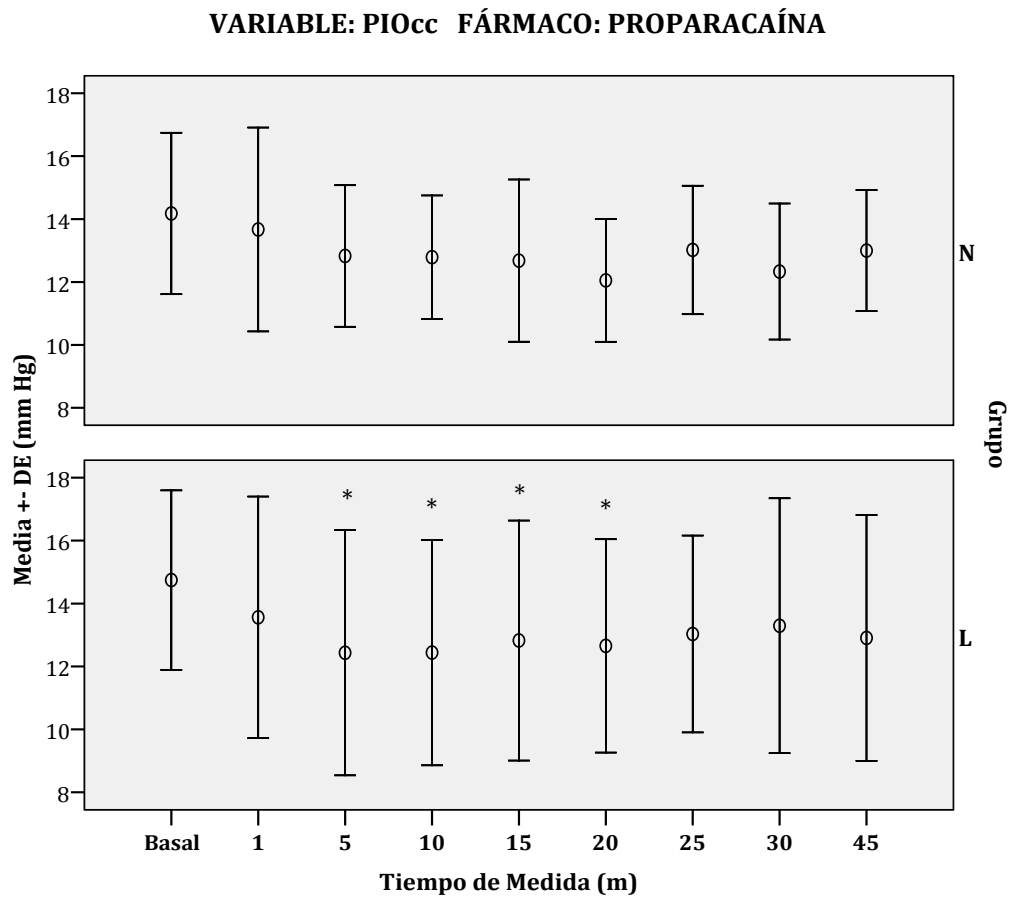
Figura 6.17. Evolución de la variable PIO_G tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.31. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_{cc} , tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_{cc}	Basal	14.18	2.57	-	-	-
	1	13.67	3.24	-0.51	1.000	-1.615/0.722
	5	12.83	2.25	-1.35	0.188	-2.720/0.215
	10	12.79	1.96	-1.39	0.057	-2.708/0.020
	15	12.68	2.58	-1.50	0.523	-3.514/0.538
	20	12.05	1.95	-2.13	0.001	-3.703/-0.600
	25	13.02	2.04	-1.16	1.000	-3.015/0.696
	30	12.33	2.16	-1.85	0.104	-3.823/0.160
	45	13.00	1.92	-1.18	0.709	-2.887/0.515

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PIO_{cc} únicamente presentó cambio significativo transcurridos 20 m de la instilación de Proparacaína al 0.5%. En este tiempo de medida, se produjo una reducción de su magnitud de 2.13 mm Hg (95% IC: -3.703/-0.600). Próxima a la significación estadística resultó la reducción experimentada transcurridos 10 m de la instilación (Δ Medias: -1.39 mm Hg; 95% IC: -2.708/0.020; $P= 0.057$). El comportamiento de la PIO_{cc} en todos los instantes de medida tras la instilación de Proparacaína al 0.5% aparece ilustrado en la Figura 6.18.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

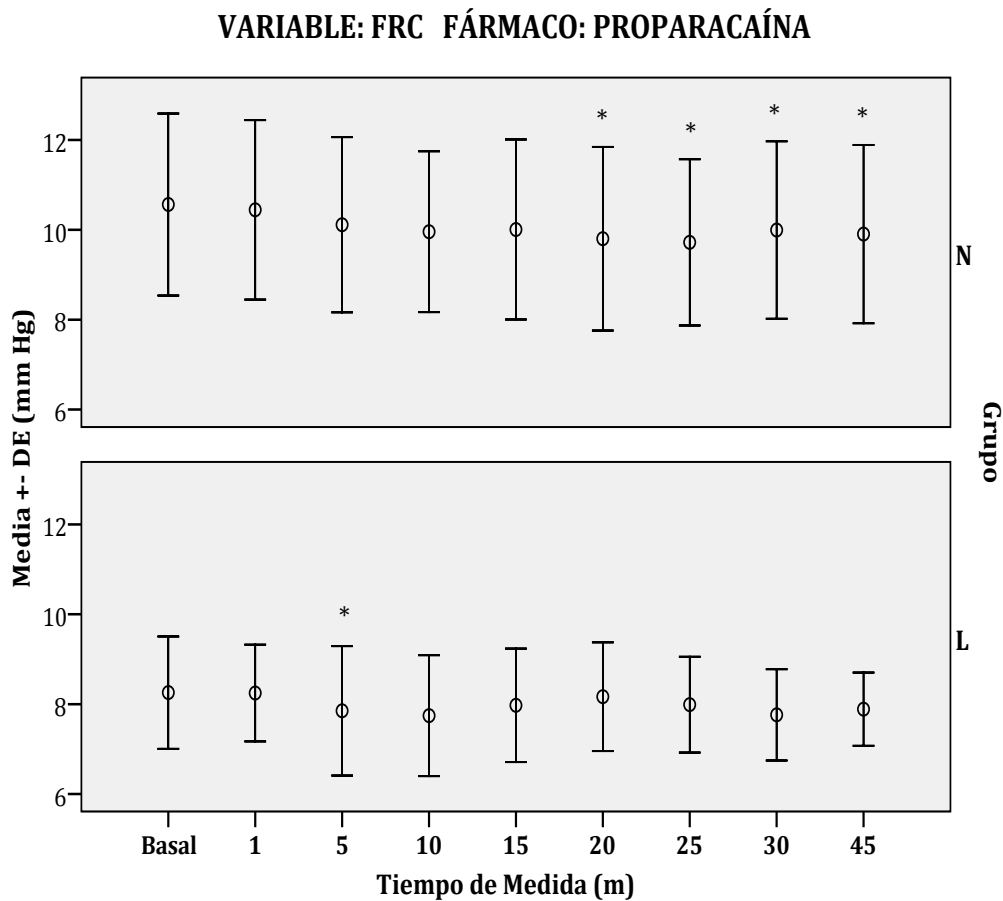
Figura 6.18. Evolución de la variable PIO_{CC} tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.32. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable FRC, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
FRC	Basal	10.56	2.03	-	-	-
	1	10.44	2.00	-0.12	1.000	-0.691/0.497
	5	10.11	1.95	-0.45	0.816	-1.170/0.223
	10	9.96	1.79	-0.60	0.089	-1.248/0.040
	15	10.01	2.00	-0.55	0.065	-1.112/0.016
	20	9.80	2.04	-0.76	0.007	-1.402/-0.134
	25	9.72	1.85	-0.84	0.0001	-1.417/-0.286
	30	9.99	1.97	-0.57	0.019	-1.111/-0.053
	45	9.90	1.98	-0.66	0.0001	-1.125/-0.242

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

Superados los primeros 15 m post-instilación de Proparacaína al 0.5%, el FRC experimentó una reducción significativa en todas las medidas realizadas (rango: -0.57 a -0.84) mm Hg, como aparece reflejado en la Figura 6.19.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

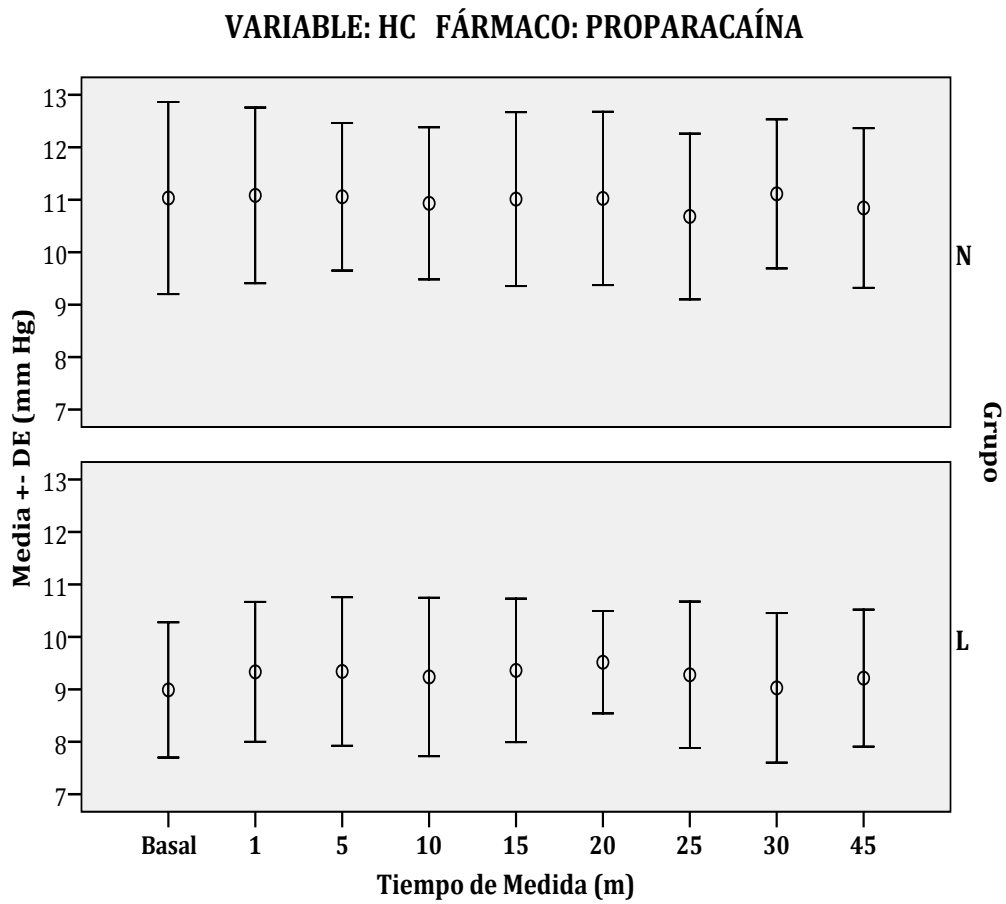
Figura 6.19. Evolución de la variable FRC tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.33. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable HC, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
HC	Basal	11.03	1.83	-	-	-
	1	11.08	1.67	0.05	1.000	-0.458/0.553
	5	11.06	1.41	0.03	1.000	-0.794/0.740
	10	10.93	1.45	-0.10	1.000	-0.821/0.587
	15	11.01	1.66	-0.02	1.000	-0.757/0.718
	20	11.02	1.65	-0.01	1.000	-0.762/0.742
	25	10.68	1.58	-0.35	1.000	-1.079/0.355
	30	11.11	1.42	0.08	1.000	-0.687/0.811
	45	10.84	1.52	-0.19	1.000	-0.772/0.347

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La HC no experimentó cambio alguno, respecto al valor basal, tras la instilación de Proparacaína al 0.5%. La evolución de la variable en cada uno de los tiempos de medida puede apreciarse en la Figura 6.20.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.20. Evolución de la variable HC tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

6.2.1.1.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

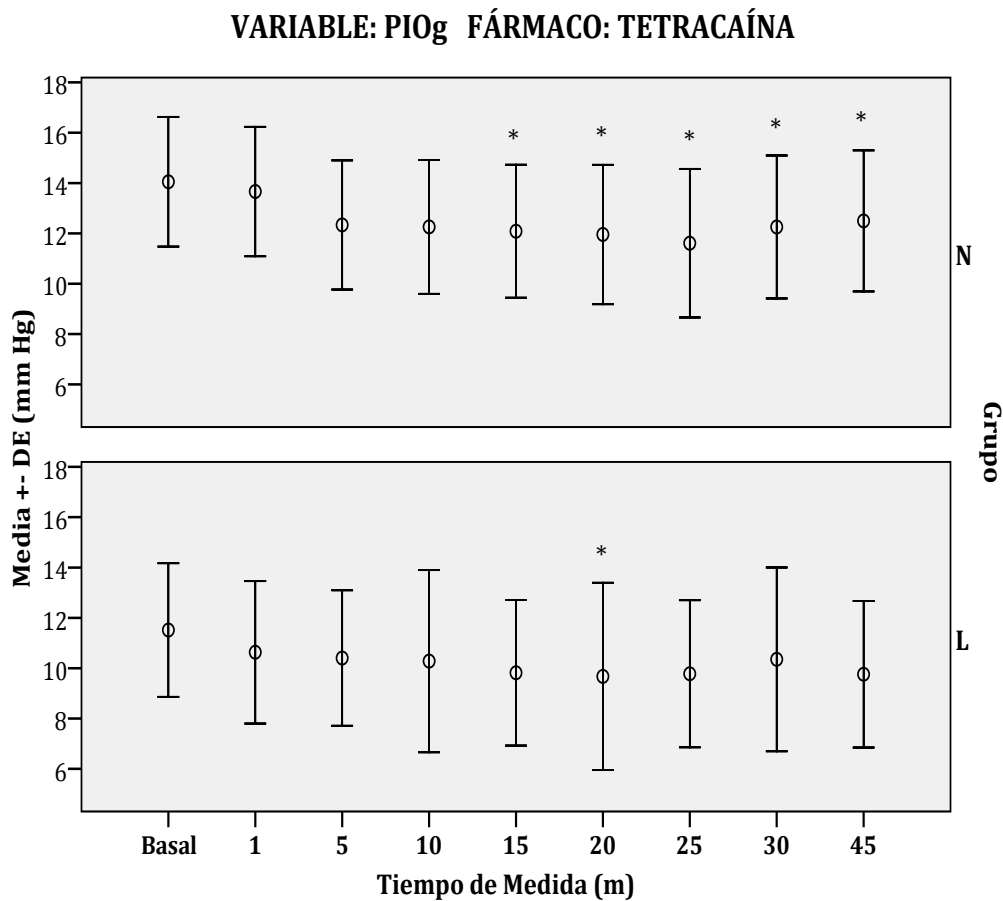
Las Tablas 6.34 a 6.37 ilustran el efecto temporal originado por la instilación de Tetracaína al 0.5% sobre las variables biomecánicas de la córnea (PIO_G , PIO_{CC} , FRC e HC) en el grupo de pacientes no operados.

Tabla 6.34. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_G	Basal	14.05	2.57	-	-	-
	1	13.66	2.57	-0.39	1.000	-1.762/1.089
	5	12.33	2.56	-1.72	0.0001	-2.853/-0.590
	10	12.26	2.66	-1.79	0.005	-3.194/-0.338
	15	12.08	2.64	-1.97	0.0001	-3.159/-0.762
	20	11.96	2.77	-2.09	0.0001	-3.216/-1.039
	25	11.61	2.95	-2.44	0.0001	-3.619/-1.016
	30	12.25	2.84	-1.80	0.001	-3.155/-0.512
	45	12.50	2.80	-1.55	0.001	-2.658/-0.431

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PIO_G se vio significativamente reducida en todos los momentos post-instilación de Tetracaína al 0.5% más allá del primer minuto (rango: -1.55 a -2.44) mm Hg. La mayor reducción se produjo transcurridos 25 m de la instilación (Figura 6.21).



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

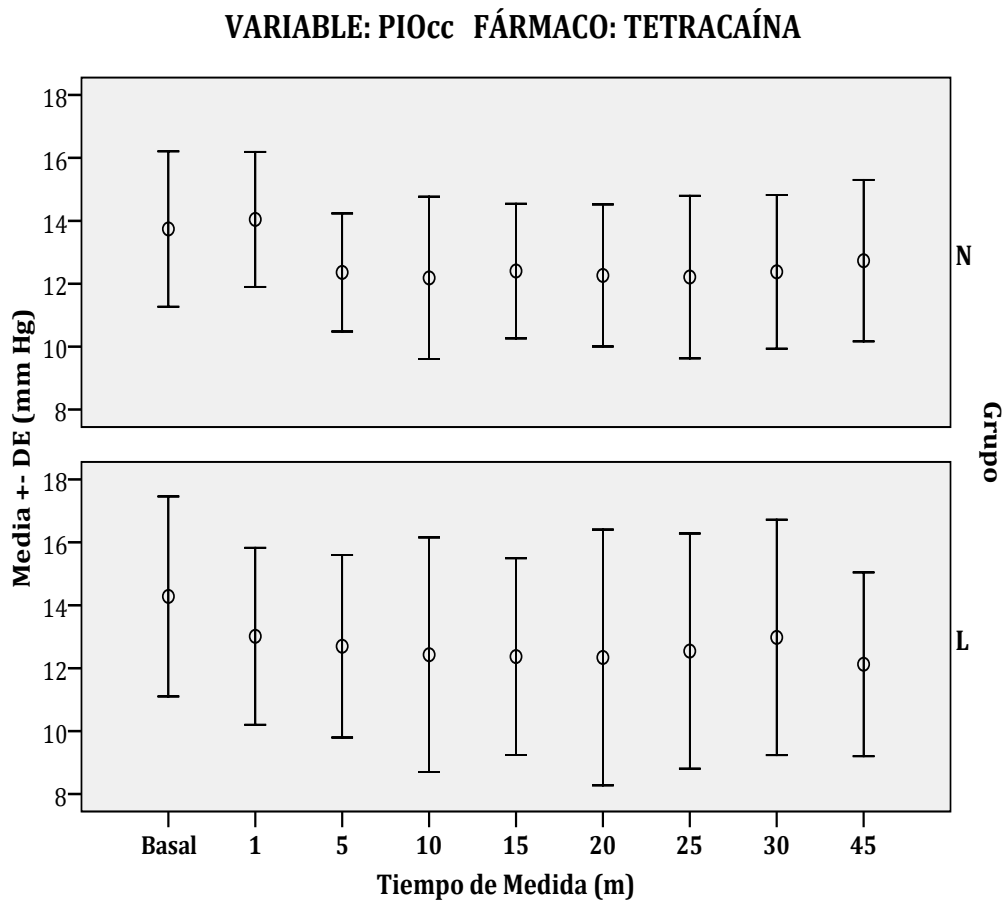
Figura 6.21. Evolución de la variable PIO_G tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.35. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_{cc}	Basal	13.74	2.47	-	-	-
	1	14.04	2.14	0.30	1.000	-1.143/1.854
	5	12.36	1.88	-1.38	0.002	-2.439/-0.377
	10	12.19	2.58	-1.55	0.085	-3.188/0.095
	15	12.40	2.14	-1.34	0.013	-2.506/0.166
	20	12.26	2.26	-1.48	0.0001	-2.489/-0.572
	25	12.21	2.58	-1.53	0.015	-2.710/-0.163
	30	12.38	2.44	-1.36	0.008	-2.607/-0.225
	45	12.73	2.56	-1.01	0.177	-2.116/0.159

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PIO_{cc} presentó una reducción significativa de su magnitud transcurridos 5 m (Δ Medias: -1.38 mm Hg; 95% IC: -2.439/-0.377), 15 m (Δ Medias: -1.34 mm Hg; 95% IC: -2.506/0.166), 20 m (Δ Medias: -1.48 mm Hg; 95% IC: -2.489/-0.572), 25 m (Δ Medias: -1.53 mm Hg; 95% IC: -2.710/-0.163) y 30 m (Δ Medias: -1.36 mm Hg; 95% IC: -2.607/-0.225) de la instilación de Tetracaína al 0.5%. La secuencia completa puede observarse en la Figura 6.22.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

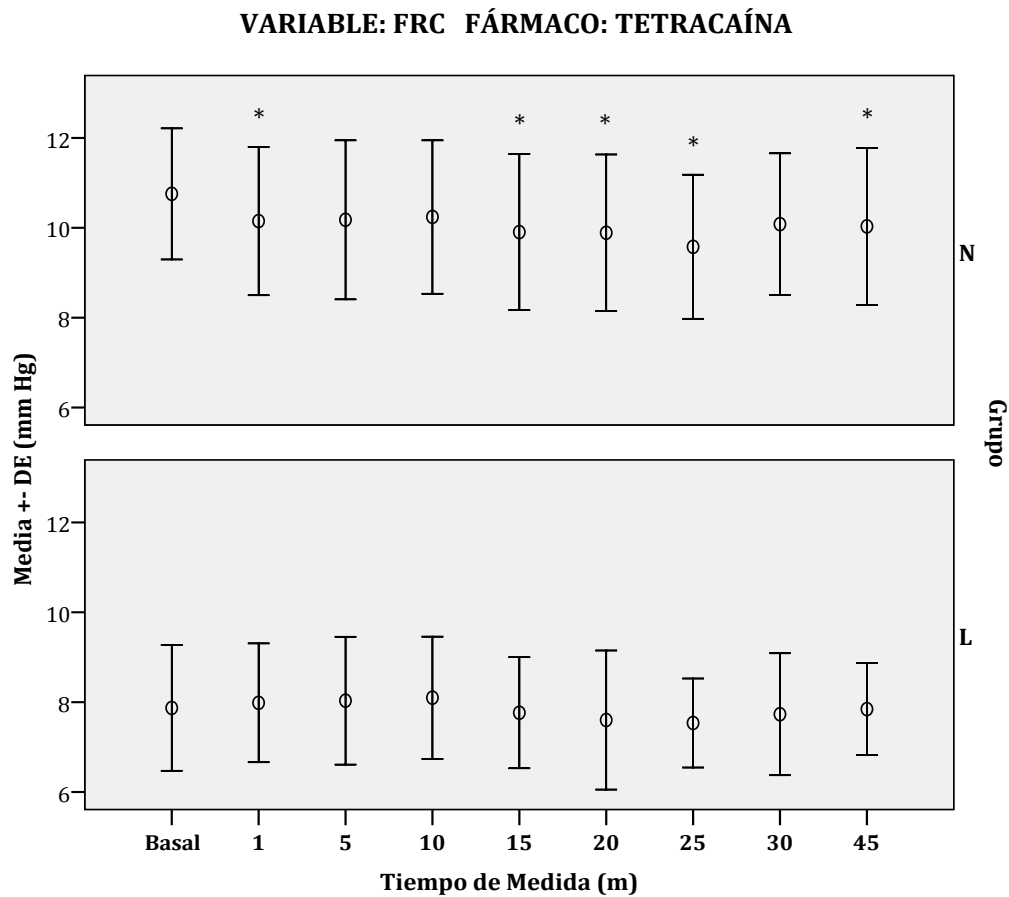
Figura 6.22. Evolución de la variable PIO_{cc} tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.36. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable FRC, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
FRC	Basal	10.75	1.46	-	-	-
	1	10.15	1.65	-0.60	0.003	-1.057/-0.134
	5	10.18	1.77	-0.57	0.267	-1.252/0.129
	10	10.24	1.71	-0.51	0.105	-1.033/0.044
	15	9.90	1.73	-0.85	0.005	-1.524/-0.169
	20	9.89	1.74	-0.86	0.0001	-1.392/-0.323
	25	9.58	1.60	-1.17	0.0001	-1.697/-0.562
	30	10.08	1.57	-0.67	0.028	-1.295/-0.039
	45	10.03	1.74	-0.72	0.004	-1.313/-0.161

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

Salvo transcurridos 5 y 10 m de la instilación de Tetracaína al 0.5%, el FRC experimentó un descenso significativo en todos los tiempos de medida (rango: -0.60 a -1.17) mm Hg, respecto a la medida basal. El comportamiento del FRC en toda la secuencia de medida puede apreciarse en la Figura 6.23.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

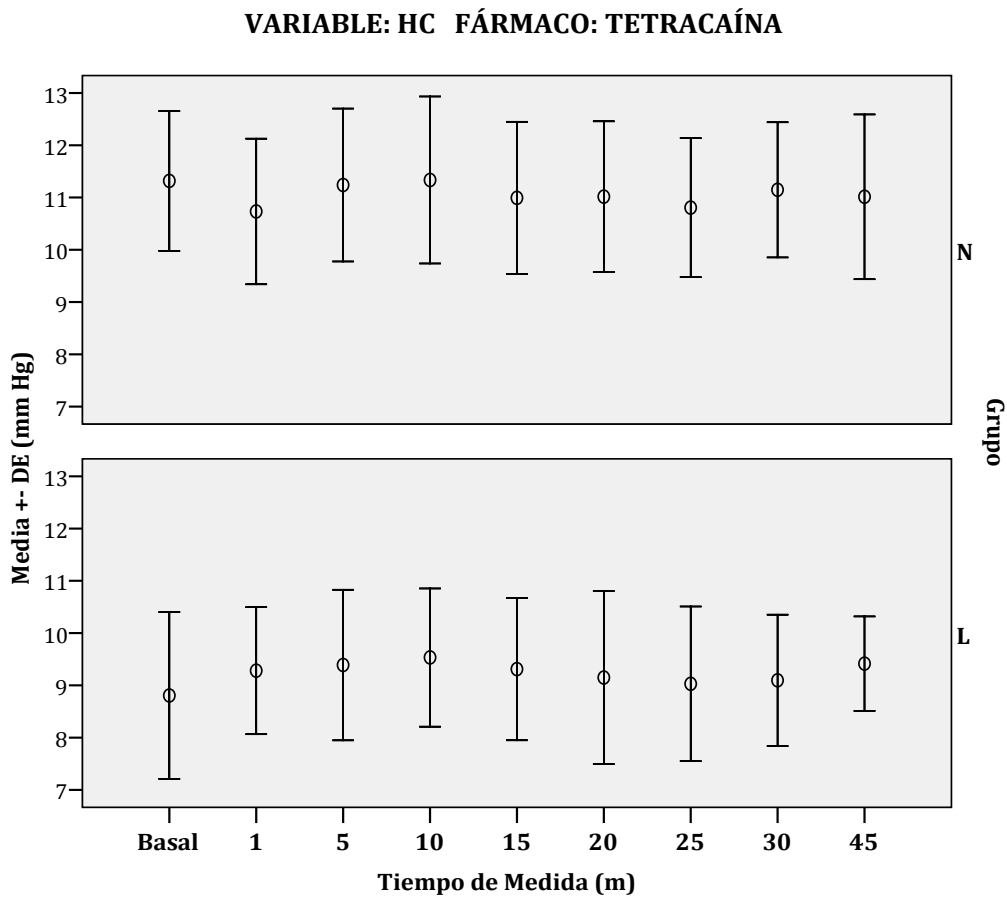
Figura 6.23. Evolución de la variable FRC tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo ORA presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.37. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable HC, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
HC	Basal	11.32	1.34	-	-	-
	1	10.73	1.39	-0.59	0.004	-1.065/-0.120
	5	11.24	1.46	-0.08	1.000	-0.681/0.564
	10	11.34	1.60	0.02	1.000	-0.612/0.675
	15	10.99	1.45	-0.33	1.000	-0.963/0.316
	20	11.02	1.44	-0.30	1.000	-0.721/0.160
	25	10.81	1.33	-0.51	0.076	-1.022/0.023
	30	11.15	1.29	-0.17	1.000	-0.663/0.359
	45	11.01	1.58	-0.31	1.000	-0.891/0.241

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

Únicamente en el primer minuto tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, se produjo cambio significativo de la HC (Δ Medias: -0.59 mm Hg; 95% IC: -1.065/-0.120; *P*= 0.004). Próximo a la significación estadística resultó el descenso producido transcurridos 25 m de la instilación (Δ Medias: -0.51 mm Hg; 95% IC: -1.022/0.023; *P*= 0.076). La evolución experimentada por la variable HC en cada tiempo de medida aparece ilustrada en la Figura 6.24.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.24. Evolución de la variable HC tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

6.2.1.2. GRUPO LASIK

6.2.1.2.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

Las Tablas 6.38 a 6.41 describen el cambio experimentado por las propiedades biomecánicas de la córnea (PIO_G , PIO_{CC} , FRC e HC) en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK, tras la instilación de SSB sobre la superficie ocular.

Tabla 6.38. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_G	Basal	12.07	2.67	-	-	-
	1	11.74	2.81	-0.33	1.000	-3.378/1.925
	5	11.03	2.93	-1.04	0.818	-4.536/1.000
	10	10.91	2.77	-1.16	0.502	-3.796/0.665
	15	11.19	2.82	-0.88	1.000	-3.577/1.113
	20	10.96	2.90	-1.11	1.000	-3.697/1.161
	25	10.40	1.92	-1.67	0.201	-4.070/0.403
	30	11.02	2.99	-1.05	1.000	-4.390/1.461
	45	10.19	2.35	-1.88	1.000	-3.796/0.999

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

No se produjo cambio significativo alguno en la variable PIO_G , tras la instilación de SSB en los pacientes intervenidos de LASIK (Figura 6.9).

Tabla 6.39. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_{cc} , tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_{cc}	Basal	14.59	2.81	-	-	-
	1	14.05	3.09	-0.54	1.000	-3.622/1.920
	5	13.38	3.16	-1.21	1.000	-4.910/1.494
	10	13.55	2.90	-1.04	1.000	-4.169/1.526
	15	13.78	3.09	-0.81	1.000	-3.272/1.136
	20	13.20	3.32	-1.39	0.495	-3.747/0.652
	25	12.63	2.52	-1.96	0.164	-4.756/0.399
	30	13.61	3.06	-0.98	1.000	-4.136/1.076
	45	12.45	2.80	-2.14	1.000	-4.265/1.027

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable PIO_{cc} tampoco experimentó ningún cambio significativo tras la instilación de SSB, respecto a la medida basal. La secuencia completa que experimentó la variable PIO_{cc} en cada tiempo de medida tras la instilación de SSB aparece en la Figura 6.10.

Tabla 6.40. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable FRC, tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación).

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
FRC	Basal	8.16	1.41	-	-	-
	1	8.27	1.29	0.11	1.000	-0.657/0.562
	5	8.10	1.50	-0.06	1.000	-1.073/0.323
	10	7.85	1.43	-0.31	0.308	-1.126/0.150
	15	7.97	1.36	-0.19	1.000	-1.121/0.454
	20	8.15	1.19	-0.01	1.000	-1.001/0.882
	25	8.05	1.09	-0.11	1.000	-0.868/0.666
	30	7.89	1.27	-0.27	1.000	-1.101/0.625
	45	7.98	0.89	-0.18	1.000	-0.511/0.261

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de SSB no produjo ningún cambio sobre la variable FRC, en los pacientes intervenidos de LASIK. La Figura 6.11 muestra la constancia que experimentó la variable durante todos los tiempos de medida.

Tabla 6.41. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable HC, tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
HC	Basal	8.95	1.41	-	-	-
	1	9.21	1.36	0.26	1.000	-0.445/0.885
	5	9.27	1.54	0.32	1.000	-0.793/1.234
	10	9.00	1.42	0.05	1.000	-1.077/1.077
	15	9.06	1.43	0.11	1.000	-0.639/0.818
	20	9.35	1.38	0.40	1.000	-0.323/1.180
	25	9.45	1.33	0.50	1.000	-0.382/1.549
	30	9.03	1.21	0.08	0.144	-0.043/0.578
	45	9.44	1.15	0.49	1.000	-0.263/1.048

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La HC no se vio modificada, respecto a la medida basal, tras la instilación de SSB en los pacientes intervenidos. Los valores que adoptó la variable en cada momento de medida aparecen ilustrados en la Figura 6.12.

6.2.1.2.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

Las Tablas 6.42 a 6.45 resumen el cambio experimentado por las propiedades biomecánicas de la córnea, medidas mediante el dispositivo ORA, tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, en el grupo LASIK.

Tabla 6.42. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_G	Basal	11.62	2.86	-	-	-
	1	10.78	2.95	-0.84	0.066	-1.925/0.033
	5	10.01	3.16	-1.61	0.027	-3.701/-0.139
	10	10.36	3.11	-1.26	0.007	-2.377/-0.262
	15	9.77	3.09	-1.85	0.0001	-3.174/-0.793
	20	10.02	3.79	-1.60	0.006	-3.437/-0.413
	25	9.25	1.93	-2.37	0.0001	-2.926/-0.847
	30	10.66	3.93	-0.96	0.163	-2.264/0.181
	45	9.62	2.81	-2.00	0.012	-2.815/-0.237

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

Tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, la PIO_G experimentó una reducción significativa en todos los tiempos de medida, salvo transcurridos 1 y 30 m de la instilación, (rango de cambio: -1.26 a -2.37) mm Hg (Figura 6.13).

Tabla 6.43. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_{cc} , tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_{cc}	Basal	13.95	2.90	-	-	-
	1	13.29	3.22	-0.66	0.576	-2.113/0.382
	5	12.55	3.28	-1.40	0.052	-3.405/0.007
	10	12.82	3.35	-1.13	0.084	-2.393/0.080
	15	12.17	3.18	-1.78	0.002	-3.394/-0.621
	20	12.30	3.82	-1.65	0.03	-3.779/-0.119
	25	11.94	2.47	-2.01	0.001	-2.768/-0.595
	30	13.14	3.89	-0.81	0.058	-2.475/0.023
	45	11.88	3.32	-2.07	0.196	-3.682/0.343

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PIO_{cc} presentó una reducción significativa respecto al valor basal en los momentos de medida transcurridos 15, 20 y 25 m de la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% (rango de cambio: -1.65 a -2.01) mm Hg. Próximo a la significación resultó el descenso experimentado transcurridos 5 m (Δ Medias: -1.40 mm Hg; 95% IC: -3.405/0.007; $P= 0.052$) y 30 m (Δ Medias: -0.81 mm Hg; 95% IC: -2.475/0.023; $P= 0.058$), respectivamente. La secuencia completa de cambio puede apreciarse en la Figura 6.14.

Tabla 6.44. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable FRC, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
FRC	Basal	8.22	1.38	-	-	-
	1	7.90	1.20	-0.30	1.000	-0.834/0.305
	5	7.75	1.52	-0.47	1.000	-1.684/0.576
	10	7.88	1.40	-0.34	1.000	-1.089/0.333
	15	7.89	1.40	-0.33	1.000	-1.078/0.521
	20	7.98	1.48	-0.24	1.000	-1.061/0.377
	25	7.50	0.95	-0.72	1.000	-1.378/0.345
	30	7.90	1.33	-0.32	1.000	-0.706/0.546
	45	7.90	0.99	-0.32	1.000	-0.921/0.559

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

El FRC no experimentó cambio significativo alguno tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%. La mínima variación que apareció, osciló entre -0.24 y -0.72 mm Hg. La evolución en cada momento respecto a la medida basal aparece reflejada en la Figura 6.15.

Tabla 6.45. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable HC, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
HC	Basal	9.19	1.32	-	-	-
	1	9.12	1.29	-0.07	1.000	-0.634/0.696
	5	9.23	1.50	0.04	1.000	-0.994/1.104
	10	9.24	1.46	0.05	1.000	-0.735/0.769
	15	9.46	1.39	0.27	1.000	-0.548/1.294
	20	9.46	1.37	0.27	1.000	-0.571/1.110
	25	9.17	1.19	-0.02	1.000	-0.802/0.906
	30	9.15	1.16	-0.04	1.000	-0.334/0.891
	45	9.50	1.27	0.31	1.000	-0.757/1.369

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Oxibuprocaina al 0.4% no produjo ninguna modificación significativa en la HC, respecto al valor basal, en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK. La secuencia completa para cada tiempo de medida post-instilación aparece en la Figura 6.16.

6.2.1.2.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

El comportamiento de las propiedades biomecánicas de la córnea tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, en el grupo LASIK, aparece resumido en las Tablas 6.46 a 6.49.

Tabla 6.46. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_G	Basal	12.30	2.64	-	-	-
	1	11.33	3.38	-0.97	0.084	-3.307/0.117
	5	10.01	3.76	-2.29	0.0001	-5.171/-1.353
	10	9.90	3.18	-2.40	0.001	-5.348/-1.295
	15	10.36	3.57	-1.94	0.0001	-4.352/-1.148
	20	10.50	3.51	-1.80	0.053	-4.602/0.018
	25	10.64	2.46	-1.66	0.121	-4.008/0.246
	30	10.63	3.41	-1.67	0.069	-4.720/0.101
	45	10.44	3.21	-1.86	1.000	-4.279/1.374

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable PIO_G experimentó una reducción significativa transcurridos 5, 10 y 15 m de la instilación de Proparacaína al 0.5%, respectivamente (rango de cambio: -1.94 a -2.40) mm Hg. Próximo a la significación resultó el cambio tras 20 m de la instilación (Δ Medias: -1.80 mm Hg; 95% IC: -4.602/0.018; $P= 0.053$) (Figura 6.17).

Tabla 6.47. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_{cc} , tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_{cc}	Basal	14.74	2.85	-	-	-
	1	13.56	3.84	-1.18	0.096	-3.801/0.170
	5	12.43	3.90	-2.31	0.002	-5.387/-0.994
	10	12.44	3.58	-2.30	0.003	-5.387/-0.923
	15	12.82	3.81	-1.92	0.001	-4.335/-1.077
	20	12.65	3.39	-2.09	0.013	-4.590/-0.386
	25	13.03	3.13	-1.71	0.166	-4.045/0.342
	30	13.29	4.05	-1.45	0.241	-5.304/0.601
	45	12.91	3.91	-1.83	1.000	-4.622/1.848

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Proparacaína al 0.5% generó una disminución significativa de la PIO_{cc} entre el minuto 5 y el minuto 20 post- instilación, ambos inclusive (rango de cambio: -1.92 a -2.30) mm Hg. La secuencia completa de cambio, en cada uno de los momentos tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, aparece en la Figura 6.18.

Tabla 6.48. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable FRC, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
FRC	Basal	8.26	1.25	-	-	-
	1	8.25	1.08	-0.01	1.000	-0.935/0.685
	5	7.85	1.44	-0.41	0.0001	-1.066/-0.267
	10	7.74	1.34	-0.52	0.002	-1.275/-0.249
	15	7.97	1.26	-0.29	0.524	-1.030/0.184
	20	8.17	1.21	-0.09	1.000	-1.084/0.572
	25	7.99	1.07	-0.27	0.411	-0.919/0.145
	30	7.76	1.01	-0.50	0.09	-0.868/0.034
	45	7.89	0.81	-0.37	1.000	-0.897/0.231

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

El FRC experimentó una reducción significativa respecto al valor basal únicamente transcurridos 5 (Δ Medias: -0.41 mm Hg; 95% IC: -1.066/-0.267; *P*= 0.0001) y 10 m (Δ Medias: -0.52 mm Hg; 95% IC: -1.275/-0.249; *P*= 0.002), de la instilación de Proparacaína al 0.5%, respectivamente. El comportamiento del FRC en todos los momentos de medida puede apreciarse en la Figura 6.19.

Tabla 6.49. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable HC, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
HC	Basal	8.99	1.29	-	-	-
	1	9.33	1.33	0.34	1.000	-0.466/1.347
	5	9.34	1.42	0.35	0.591	-0.184/0.970
	10	9.23	1.51	0.24	1.000	-0.346/0.941
	15	9.36	1.37	0.37	0.433	-0.196/1.208
	20	9.52	0.98	0.53	0.140	-0.078/1.090
	25	9.28	1.40	0.29	1.000	-0.263/0.739
	30	9.03	1.42	0.04	1.000	-0.526/1.264
	45	9.21	1.31	0.22	1.000	-0.761/1.023

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Proparacaína al 0.5% no provocó cambio significativo de la HC en ninguno de los tiempos de medida (rango de cambio: 0.04 a 0.37) mm Hg. El comportamiento de la HC, antes y tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, puede apreciarse en la Figura 6.20.

6.2.1.2.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

El efecto de la instilación de Tetracaína al 0.5% sobre las propiedades biomecánicas de la córnea, en el grupo LASIK, aparecen resumidas en las Tablas 6.50 a 6.53.

Tabla 6.50. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_G , tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_G	Basal	11.51	2.66	-	-	-
	1	10.63	2.83	-0.88	1.000	-2.977/0.989
	5	10.40	2.69	-1.11	0.259	-2.621/0.300
	10	10.28	3.62	-1.23	0.383	-3.315/0.483
	15	9.82	2.89	-1.69	0.051	-3.437/0.003
	20	9.67	3.72	-1.84	0.025	-4.155/-0.170
	25	9.78	2.92	-1.73	1.000	-3.520/0.918
	30	10.35	3.65	-1.16	0.139	-2.832/0.192
	45	9.76	2.91	-1.75	0.940	-3.581/0.811

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Tetracaína al 0.5% únicamente originó un descenso significativo de la PIO_G transcurridos 20 m (Δ Medias: -1.84 mm Hg; 95% IC: -4.155/-0.170; $P=$ 0.025). Próximo a la significación fue el cambio tras 15 m de la instilación (Δ Medias: -1.69 mm Hg; 95% IC: -3.437/0.003; $P=$ 0.051) (Figura 6.21).

Tabla 6.51. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PIO_{cc} , tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
PIO_{cc}	Basal	14.28	3.18	-	-	-
	1	13.01	2.81	-1.27	0.853	-3.482/0.755
	5	12.70	2.90	-1.58	0.434	-4.098/0.640
	10	12.43	3.73	-1.85	0.261	-4.461/0.513
	15	12.37	3.13	-1.91	0.228	-4.557/0.476
	20	12.34	4.07	-1.94	0.220	-4.884/0.497
	25	12.54	3.74	-1.74	1.000	-4.803/1.870
	30	12.98	3.74	-1.30	0.438	-3.986/0.626
	45	12.12	2.92	-2.16	0.662	-4.495/0.868

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable PIO_{cc} no experimentó cambio significativo alguno, en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK, tras la instilación de Tetracaína al 0.5%. La evolución en cada instante de medida aparece reflejada en la Figura 6.22.

Tabla 6.52. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable FRC, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
FRC	Basal	7.87	1.40	-	-	-
	1	7.98	1.32	0.11	1.000	-0.649/0.789
	5	8.03	1.42	0.16	1.000	-0.662/1.127
	10	8.10	1.36	0.23	1.000	-0.686/0.963
	15	7.76	1.23	-0.11	1.000	-0.760/0.729
	20	7.60	1.55	-0.27	1.000	-1.102/0.323
	25	7.54	0.99	-0.33	1.000	-0.731/0.475
	30	7.73	1.36	-0.14	1.000	-0.736/0.730
	45	7.84	1.02	-0.03	1.000	-0.416/0.537

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

Análogo comportamiento experimentó el FRC, que no vio modificado significativamente su valor basal tras la instilación de Tetracaína al 0.5%. La evolución que siguió dicho parámetro biomecánico en cada momento de medida puede observarse en la Figura 6.23.

Tabla 6.53. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable HC, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo ORA fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
HC	Basal	8.81	1.59	-	-	-
	1	9.28	1.21	0.47	0.947	-0.281/1.237
	5	9.39	1.44	0.58	1.000	-0.583/1.947
	10	9.53	1.32	0.72	1.000	-0.423/1.811
	15	9.31	1.36	0.50	1.000	-0.668/1.923
	20	9.15	1.66	0.34	1.000	-0.792/1.440
	25	9.03	1.48	0.22	1.000	-1.044/1.681
	30	9.10	1.26	0.29	1.000	-0.647/1.614
	45	9.42	0.90	0.61	0.685	-0.287/1.462

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La HC no varió significativamente su valor basal, en ninguno de los momentos post-instilación de de Tetracaína al 0.5%. La Figura 6.24 revela el comportamiento constante de la HC tras la instilación del fármaco.

6.2.2. EFECTO DE LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR SOBRE LAS MEDIDAS DEL DISPOSITIVO OCULYZER

Seguidamente, se abordará el efecto de la instilación de cada uno de los fármacos empleados en el estudio sobre las propiedades morfológicas de la córnea, en ambos grupos de pacientes.

6.2.2.1. GRUPO NO OPERADO

6.2.2.1.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

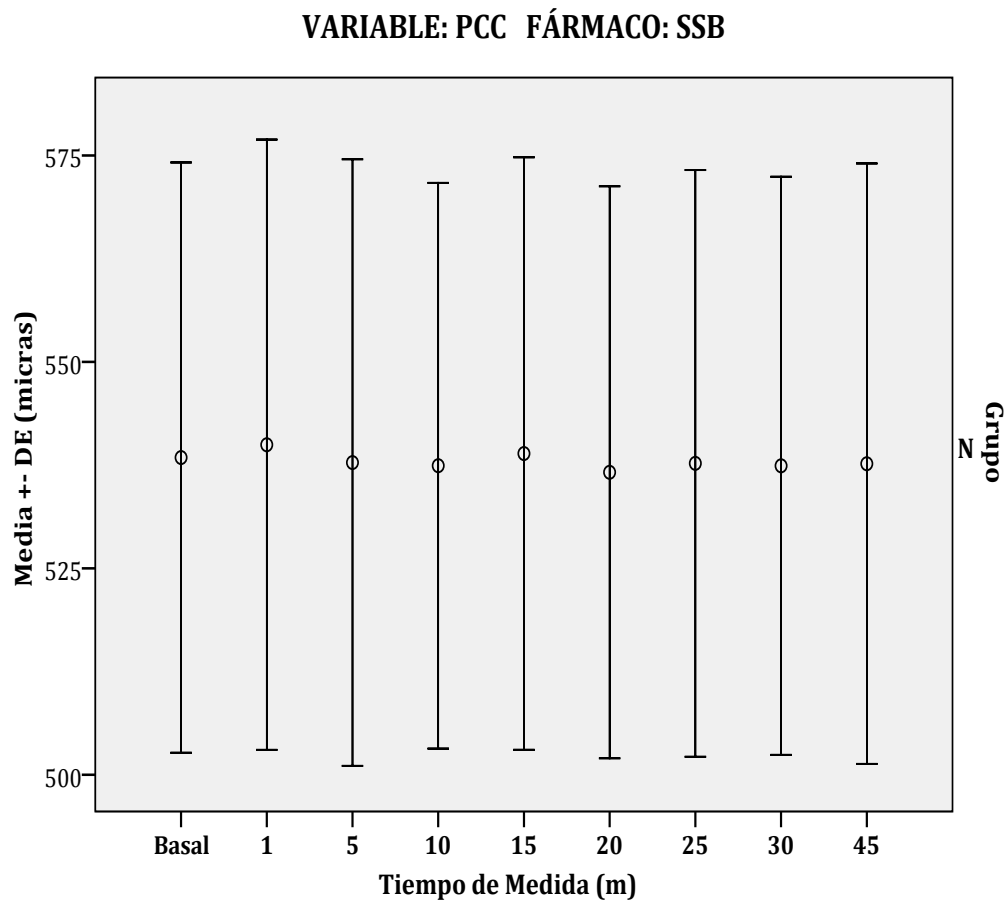
Las Tablas 6.54 a 6.58 resumen los cambios experimentados por las variables morfológicas de la córnea (PCC, K_m , IAV, PCA, e) en cada momento post-instilación de SSB, respecto a la medida basal (pre-instilación), en el grupo de pacientes no intervenidos.

Tabla 6.54. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCC, tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCC	Basal	538.41	35.74	-	-	-
	1	539.97	36.96	1.56	1.000	-1.939/5.055
	5	537.81	36.74	-0.60	1.000	-4.211/3.011
	10	537.42	34.25	-0.99	1.000	-5.206/3.234
	15	538.91	35.88	0.50	1.000	-3.286/4.280
	20	536.64	34.64	-1.77	1.000	-5.787/2.237
	25	537.71	35.53	-0.70	1.000	-5.549/4.149
	30	537.42	35.00	-0.99	1.000	-6.448/4.459
	45	537.67	36.36	-0.74	1.000	-5.170/3.692

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PCC no experimentó variación significativa de su valor basal, tras la instilación de SSB en el grupo de pacientes no intervenidos. La Figura 6.25 ilustra la ausencia de cambio en el espesor corneal, tras la instilación de SSB, en el grupo de pacientes no operados.



N= Grupo no operado, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

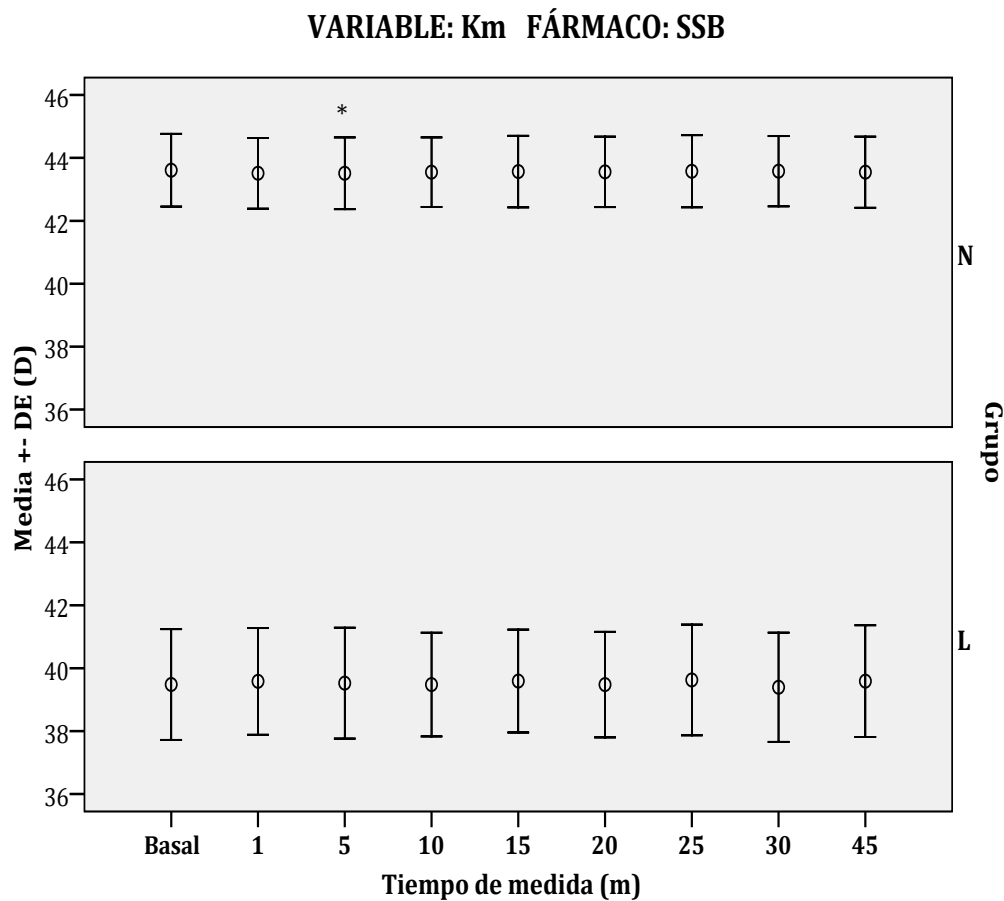
Figura 6.25. Evolución de la variable PCC tras la instilación de SSB, en el grupo no operado.

Tabla 6.55. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable K_m , tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
K_m	Basal	43.61	1.15	-	-	-
	1	43.51	1.12	-0.10	0.211	-0.212/0.018
	5	43.51	1.14	-0.10	0.002	-0.170/-0.024
	10	43.54	1.10	-0.07	0.327	-0.142/0.017
	15	43.56	1.14	-0.05	1.000	-0.124/0.038
	20	43.56	1.12	-0.05	0.476	-0.119/0.017
	25	43.57	1.15	-0.04	1.000	-0.107/0.043
	30	43.58	1.12	-0.03	1.000	-0.101/0.042
	45	43.54	1.13	-0.07	1.000	-0.194/0.068

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

Los valores de la variable K_m evidenciaron un aplanamiento significativo de la córnea transcurridos 5 m de la instilación de SSB (Δ Medias: -0.10 D; 95% IC: -0.170/-0.024; $P= 0.002$). En el resto de momentos de medida post-instilación de SSB, no existió cambio respecto al valor basal (Figura 6.26).



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

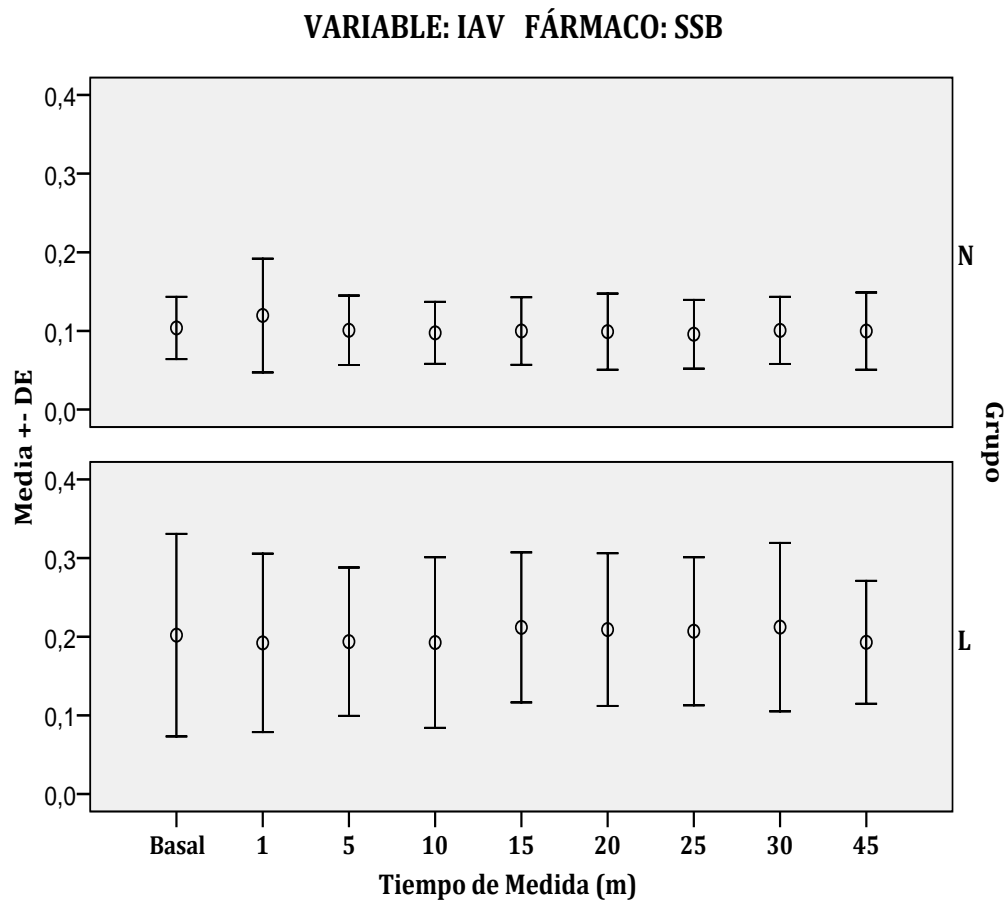
Figura 6.26. Evolución de la variable K_m tras la instilación de SSB, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo Oculyzer presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.56. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable IAV, tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
IAV	Basal	0.10	0.04	-	-	-
	1	0.12	0.07	0.02	1.000	-0.023/0.055
	5	0.10	0.04	0.00	1.000	-0.024/0.018
	10	0.10	0.04	0.00	1.000	-0.023/0.011
	15	0.10	0.04	0.00	1.000	-0.024/0.016
	20	0.10	0.05	0.00	1.000	-0.025/0.015
	25	0.09	0.04	-0.01	1.000	-0.028/0.012
	30	0.10	0.04	0.00	1.000	-0.020/0.014
	45	0.10	0.05	0.00	1.000	-0.022/0.014

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable IAV no experimentó cambio significativo alguno tras la instilación de SSB, lo que se traduce en que la topografía corneal no aumentó su grado de asimetría de curvatura en el meridiano vertical. El comportamiento de la variable en cada tiempo de medida aparece ilustrado en la Figura 6.27.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

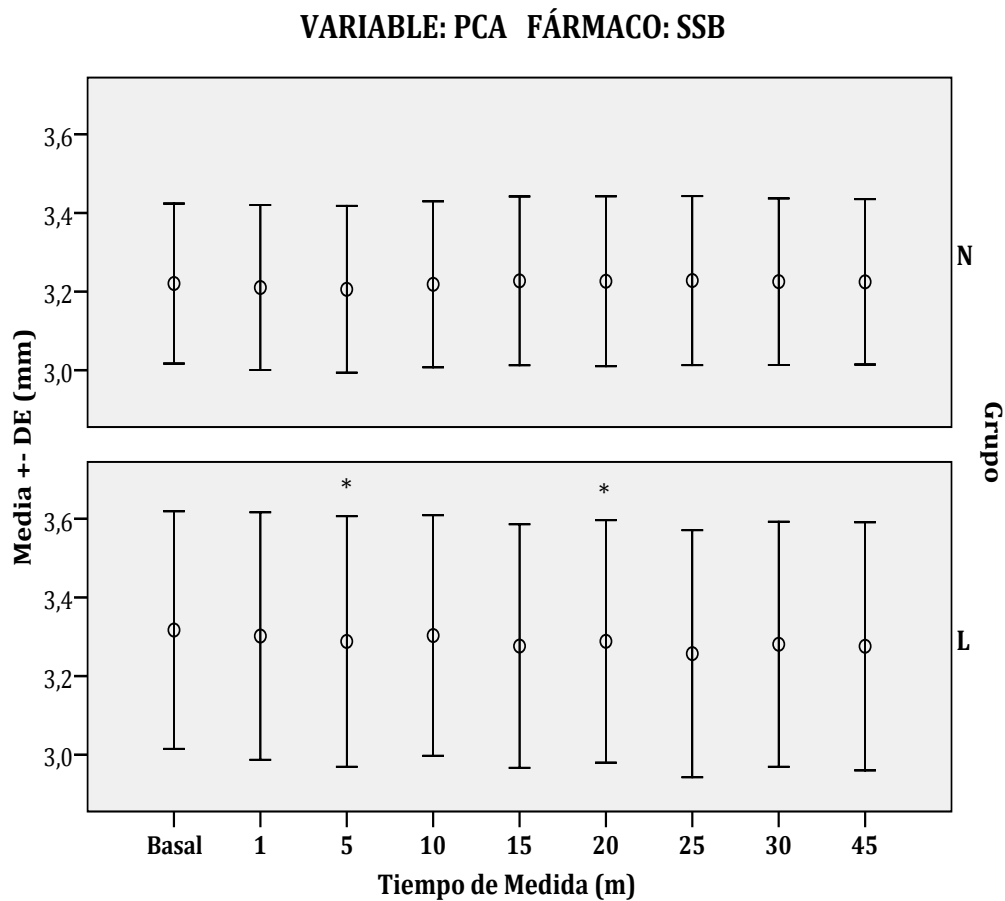
Figura 6.27. Evolución de la variable IAV tras la instilación de SSB, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.57. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCA, tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCA	Basal	3.22	0.20	-	-	-
	1	3.21	0.21	-0.01	1.000	-0.030/0.010
	5	3.20	0.21	-0.02	1.000	-0.039/0.010
	10	3.22	0.21	0.00	1.000	-0.024/0.020
	15	3.23	0.21	0.01	1.000	-0.017/0.031
	20	3.23	0.22	0.01	1.000	-0.027/0.039
	25	3.23	0.21	0.01	1.000	-0.018/0.033
	30	3.22	0.21	0.00	1.000	-0.021/0.030
	45	3.22	0.21	0.00	1.000	-0.020/0.029

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de SSB no generó cambio alguno sobre la variable PCA, respecto al valor basal, en ningún momento de medida. La Figura 6.28 muestra la ausencia de cambio en la variable tras la instilación.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

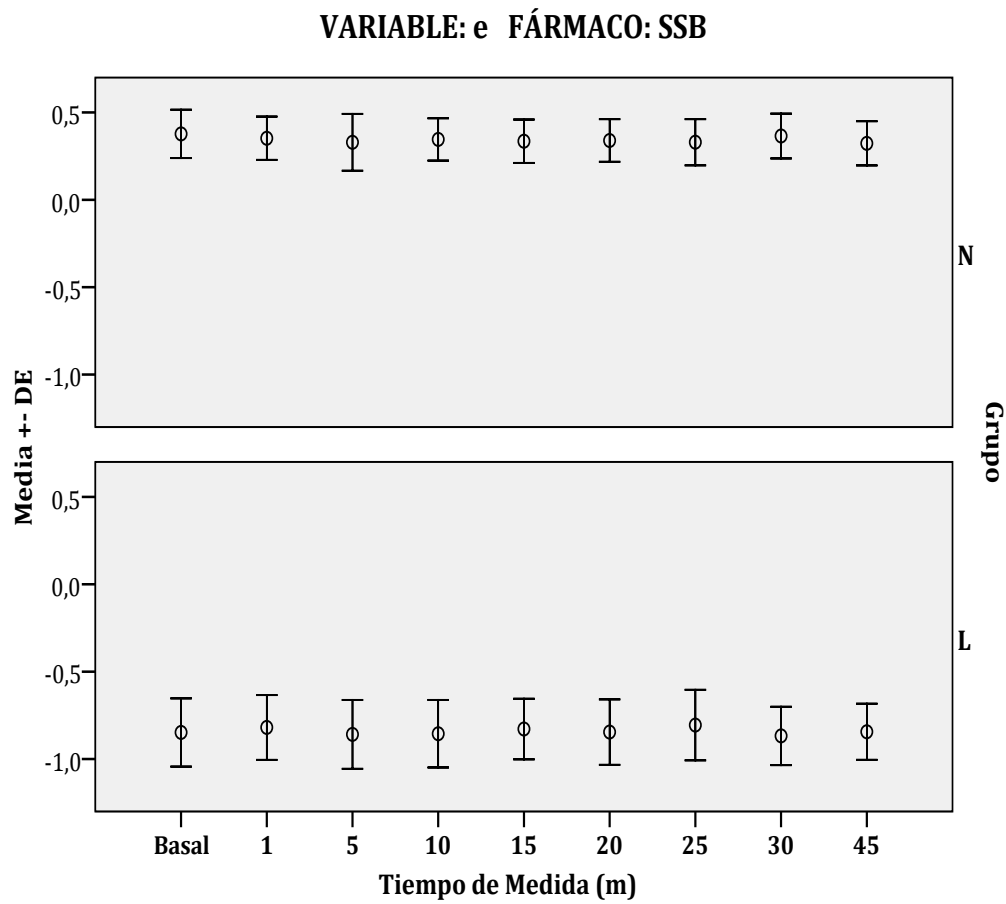
Figura 6.28. Evolución de la variable PCA tras la instilación de SSB, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo Oculyzer presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.58. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable e, tras la instilación de SSB, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
e	Basal	0.38	0.14	-	-	-
	1	0.35	0.12	-0.03	1.000	-0.103/0.053
	5	0.33	0.16	-0.05	0.573	-0.114/0.018
	10	0.34	0.12	-0.04	1.000	-0.107/0.043
	15	0.33	0.12	-0.05	0.839	-0.104/0.020
	20	0.34	0.12	-0.04	1.000	-0.103/0.028
	25	0.33	0.13	-0.05	0.184	-0.103/0.008
	30	0.36	0.13	-0.02	1.000	-0.078/0.054
	45	0.32	0.13	-0.06	0.212	-0.118/0.010

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La progresión de curvatura del centro a la periferia de la córnea, expresada mediante la variable e, no experimentó ningún cambio tras la instilación de SSB, como puede apreciarse en la Figura 6.29.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.29. Evolución de la variable e tras la instilación de SSB, en ambos grupos de estudio.

6.2.2.1.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

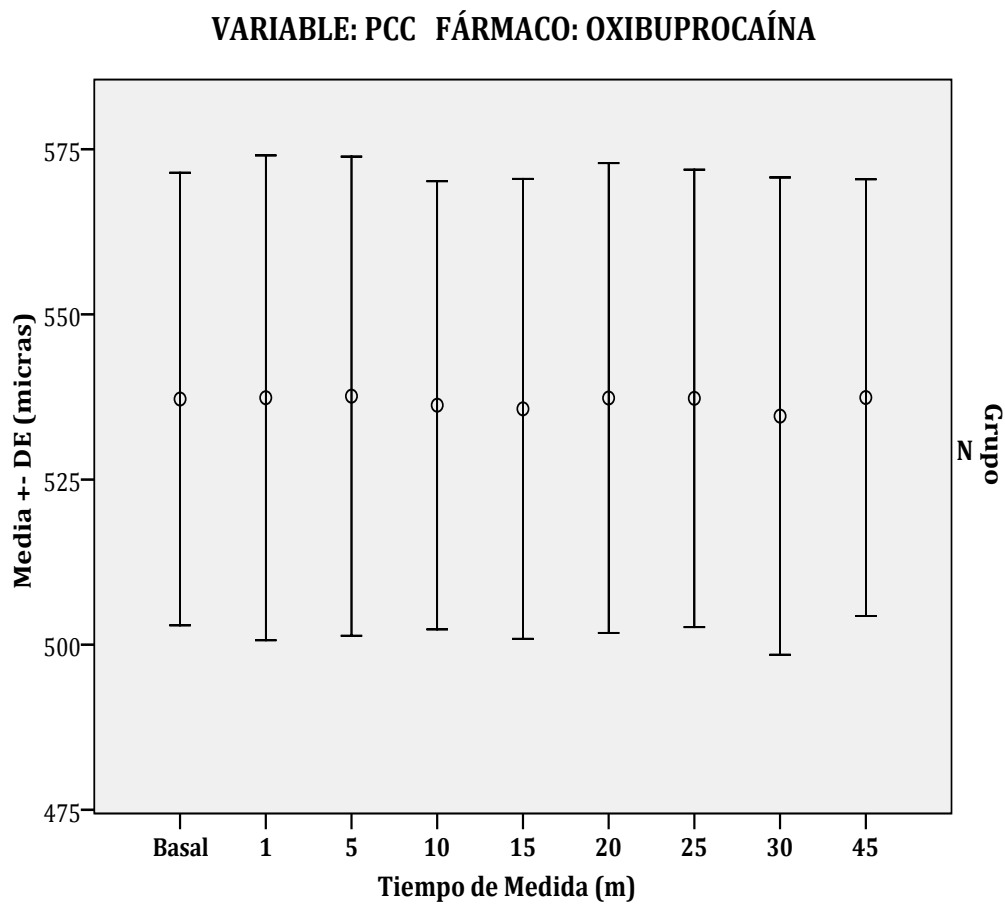
El efecto inducido tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% sobre las propiedades morfológicas de la córnea, en el grupo no intervenido, aparece resumido en las Tablas 6.59 a 6.63.

Tabla 6.59. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCC, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCC	Basal	537.19	34.25	-	-	-
	1	537.38	36.70	0.19	1.000	-4.283/4.545
	5	537.61	36.27	0.42	1.000	-3.338/5.112
	10	536.24	33.93	-0.95	1.000	-5.707/3.511
	15	535.69	34.81	-1.50	1.000	-6.170/3.206
	20	537.33	35.56	0.14	1.000	-4.602/5.221
	25	537.28	34.62	0.09	1.000	-5.399/5.107
	30	534.60	36.13	-2.59	1.000	-8.275/2.965
	45	537.40	33.05	0.21	1.000	-5.374/6.142

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La medida de la PCC no experimentó cambio significativo alguno en ninguno de los tiempos de medida post-instilación de Oxibuprocaina al 0.4%. La Figura 6.30 refleja la invariabilidad de la PCC en todos los momentos post-instilación.



N= Grupo no operado, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

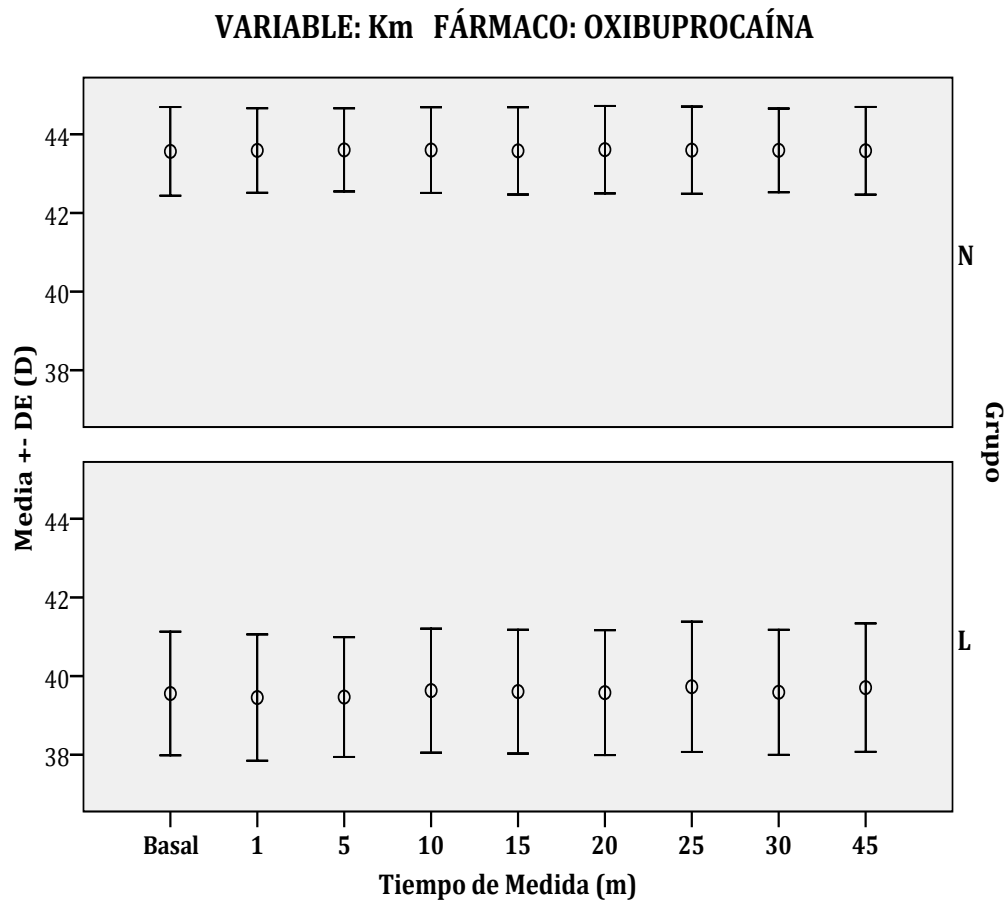
Figura 6.30. Evolución de la variable PCC tras la instilación de SSB, en el grupo no operado.

Tabla 6.60. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable K_m , tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
K_m	Basal	43.56	1.13	-	-	-
	1	43.59	1.07	0.03	1.000	-0.095/0.102
	5	43.60	1.06	0.04	1.000	-0.081/0.061
	10	43.60	1.09	0.04	1.000	-0.057/0.095
	15	43.58	1.11	0.02	1.000	-0.095/0.098
	20	43.61	1.11	0.05	1.000	-0.047/0.112
	25	43.60	1.11	0.04	1.000	-0.060/0.053
	30	43.59	1.06	0.03	1.000	-0.078/0.095
	45	43.58	1.11	0.02	1.000	-0.081/0.082

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La curvatura corneal, expresada mediante la variable K_m , permaneció invariable respecto al valor basal, tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%. La evolución de dicha variable, en cada uno de los tiempos de medida, aparece reflejada en la Figura 6.31.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

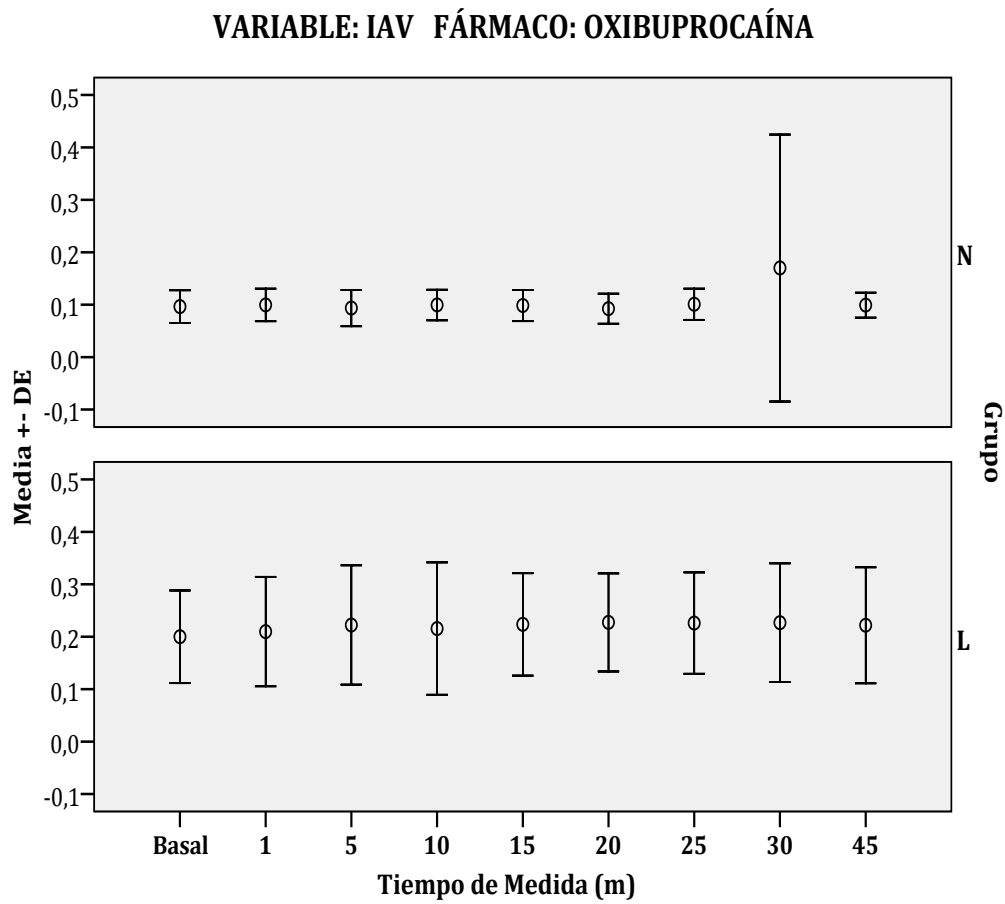
Figura 6.31. Evolución de la variable K_m tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.61. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable IAV, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación).

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
IAV	Basal	0.10	0.03	-	-	-
	1	0.10	0.03	0.00	1.000	-0.016/0.021
	5	0.09	0.03	-0.01	1.000	-0.024/0.016
	10	0.10	0.03	0.00	1.000	-0.013/0.017
	15	0.10	0.03	0.00	1.000	-0.016/0.019
	20	0.09	0.03	-0.01	1.000	-0.020/0.010
	25	0.10	0.03	0.00	1.000	-0.017/0.020
	30	0.17	0.25	0.07	1.000	-0.095/0.248
	45	0.10	0.02	0.00	1.000	-0.015/0.017

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La asimetría topográfica, expresada a través de la variable IAV, no sufrió ninguna modificación tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%. La Figura 6.32 ilustra la constancia en el tiempo que experimentó la variable IAV tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, donde llama la atención la gran DE que presentó la medida de los 30 m posteriores a la instilación.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

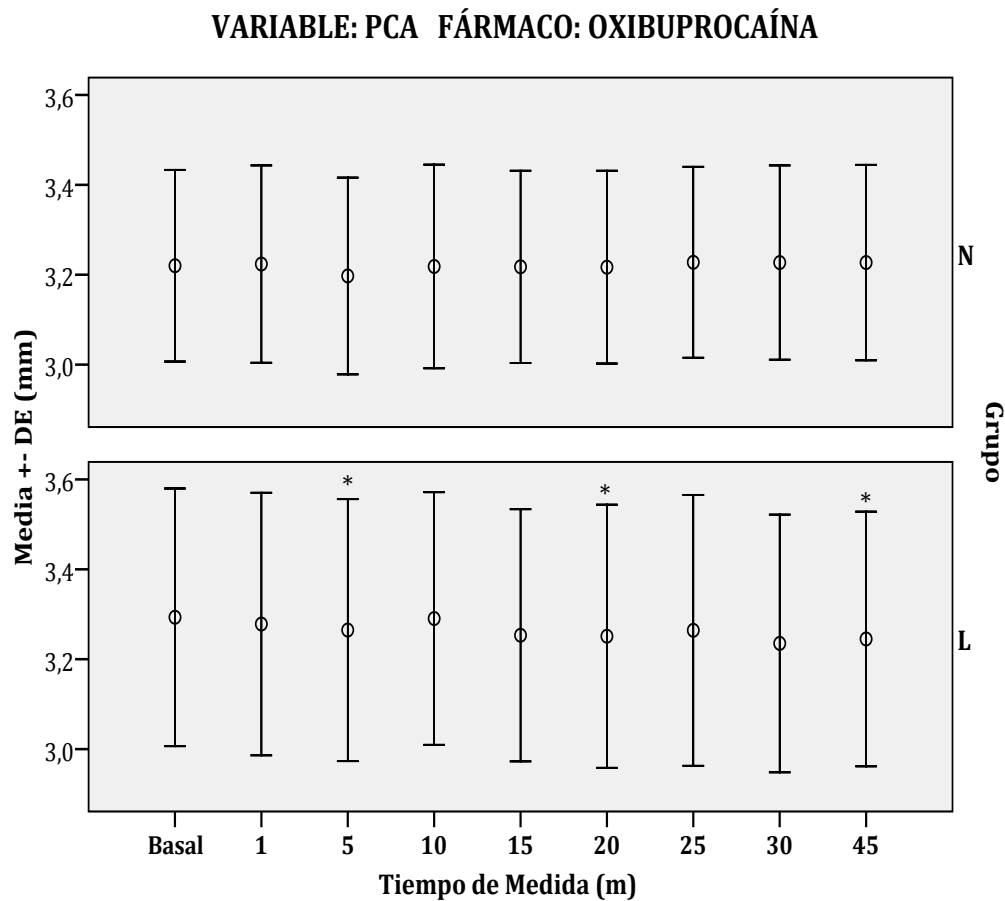
Figura 6.32. Evolución de la variable IAV tras la instilación de Oxibuprocaína 0.4%, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.62. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCA, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCA	Basal	3.22	0.21	-	-	-
	1	3.22	0.22	0.00	1.000	-0.025/0.029
	5	3.20	0.22	-0.02	1.000	-0.058/0.017
	10	3.22	0.23	0.00	1.000	-0.038/0.031
	15	3.22	0.21	0.00	1.000	-0.040/0.031
	20	3.22	0.21	0.00	1.000	-0.036/0.028
	25	3.23	0.21	0.01	1.000	-0.022/0.033
	30	3.23	0.22	0.01	1.000	-0.021/0.033
	45	3.23	0.22	0.01	1.000	-0.030/0.039

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PCA no sufrió ningún cambio respecto a la medida pre-instilación, en las medidas sucesivas tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%. La constancia temporal experimentada por la variable PCA puede apreciarse en la Figura 6.33.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

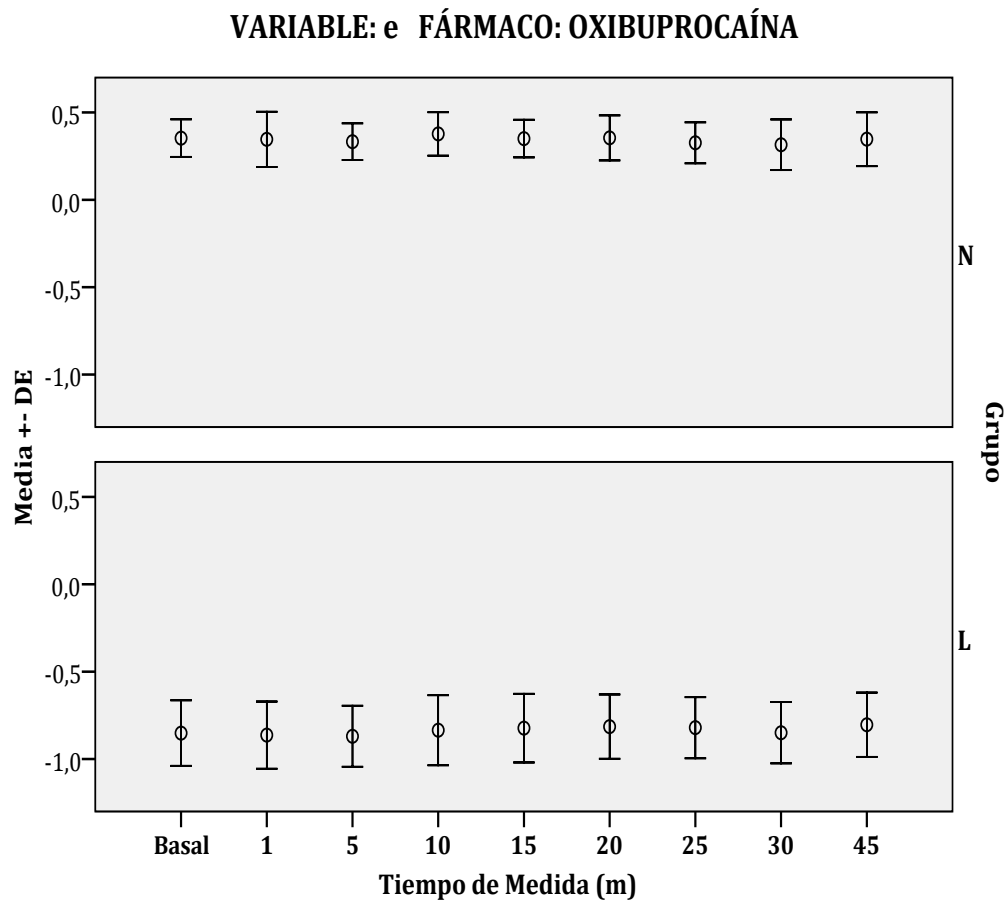
Figura 6.33. Evolución de la variable PCA tras la instilación de Oxibuprocaína 0.4%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo Oculyzer presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.63. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable e, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
e	Basal	0.35	0.11	-	-	-
	1	0.35	0.16	0.00	1.000	-0.085/0.059
	5	0.33	0.10	-0.02	1.000	-0.058/0.037
	10	0.38	0.12	0.03	1.000	-0.035/0.075
	15	0.35	0.11	0.00	1.000	-0.072/0.058
	20	0.35	0.13	0.00	1.000	-0.071/0.068
	25	0.33	0.12	-0.02	1.000	-0.092/0.043
	30	0.31	0.14	-0.04	1.000	-0.132/0.041
	45	0.35	0.15	0.00	1.000	-0.097/0.074

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable e permaneció invariable respecto al momento pre-instilación, en los diferentes momentos de medida posteriores a la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, tal y como pone de manifiesto la Figura 6.34.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.34. Evolución de la variable e tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en ambos grupos de estudio.

6.2.2.1.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

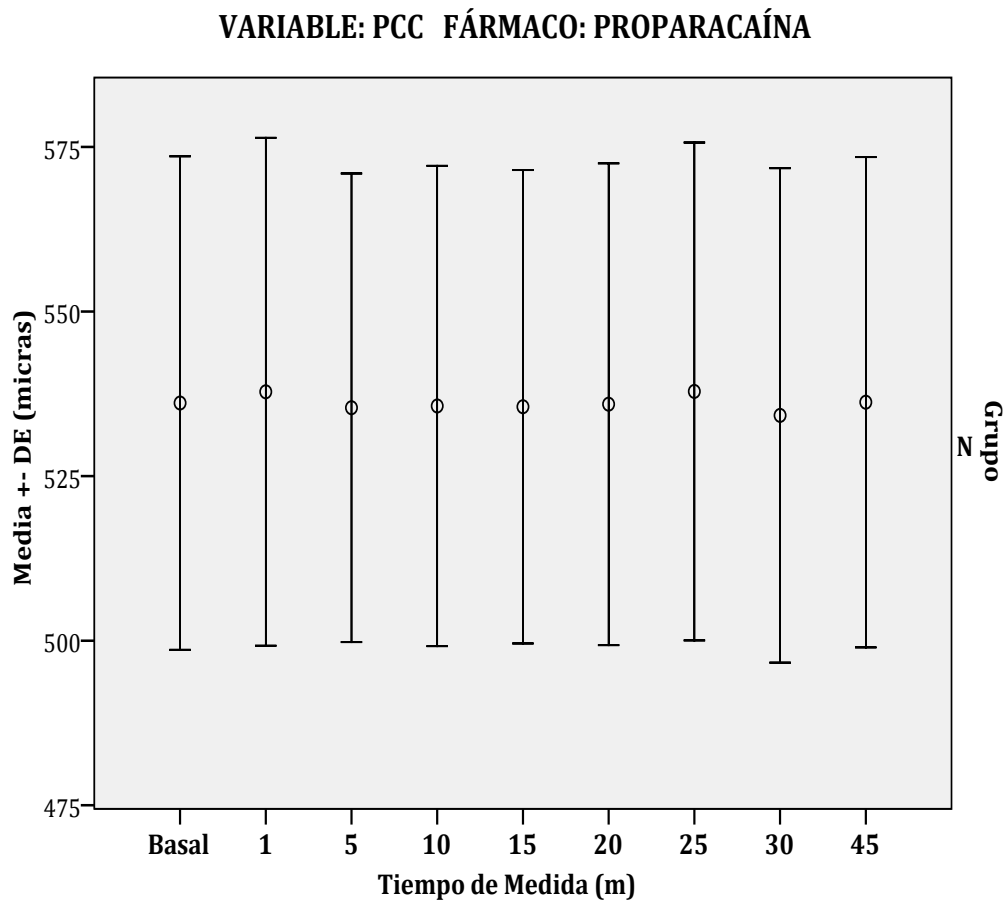
El cambio experimentado por las medidas morfométricas de la córnea, tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, aparece resumido en las Tablas 6.64 a 6.68.

Tabla 6.64. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCC, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCC	Basal	536.10	37.49	-	-	-
	1	537.81	38.58	1.71	1.000	-1.253/5.709
	5	535.38	35.60	-0.72	1.000	-2.849/3.862
	10	535.65	36.49	-0.45	1.000	-4.052/4.459
	15	535.54	35.96	-0.56	1.000	-4.710/4.747
	20	535.92	36.59	-0.18	1.000	-5.476/6.229
	25	537.86	37.81	1.76	1.000	-4.613/5.527
	30	534.22	37.56	-1.88	1.000	-5.458/3.619
	45	536.22	37.24	0.12	1.000	-4.112/6.359

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PCC permaneció invariable respecto al valor basal en todos los tiempos de medida tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, como ilustra la Figura 6.35.



N= Grupo no operado, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

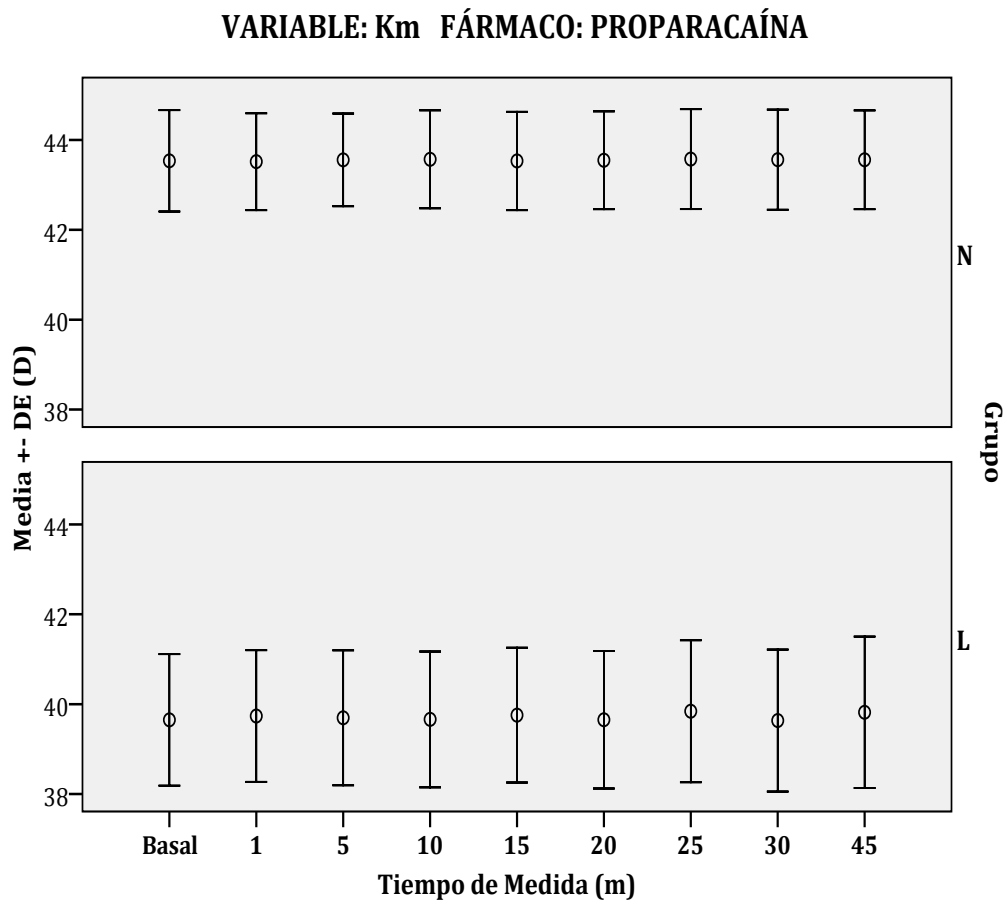
Figura 6.35. Evolución de la variable PCC tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado.

Tabla 6.65. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable K_m , tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
K_m	Basal	43.53	1.13	-	-	-
	1	43.51	1.08	-0.02	1.000	-0.095/0.055
	5	43.56	1.03	0.03	1.000	-0.117/0.033
	10	43.57	1.09	0.04	1.000	-0.059/0.126
	15	43.53	1.09	0.00	1.000	-0.089/0.079
	20	43.55	1.09	0.02	1.000	-0.082/0.107
	25	43.57	1.11	0.04	1.000	-0.036/0.112
	30	43.56	1.11	0.03	1.000	-0.046/0.109
	45	43.56	1.10	0.03	1.000	-0.051/0.098

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La curvatura corneal, expresada mediante la variable K_m , permaneció inalterada durante toda la secuencia de medidas posteriores a la instilación de Proparacaína al 0.5%. La evolución, antes y después de la instilación, puede apreciarse en la Figura 6.36.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

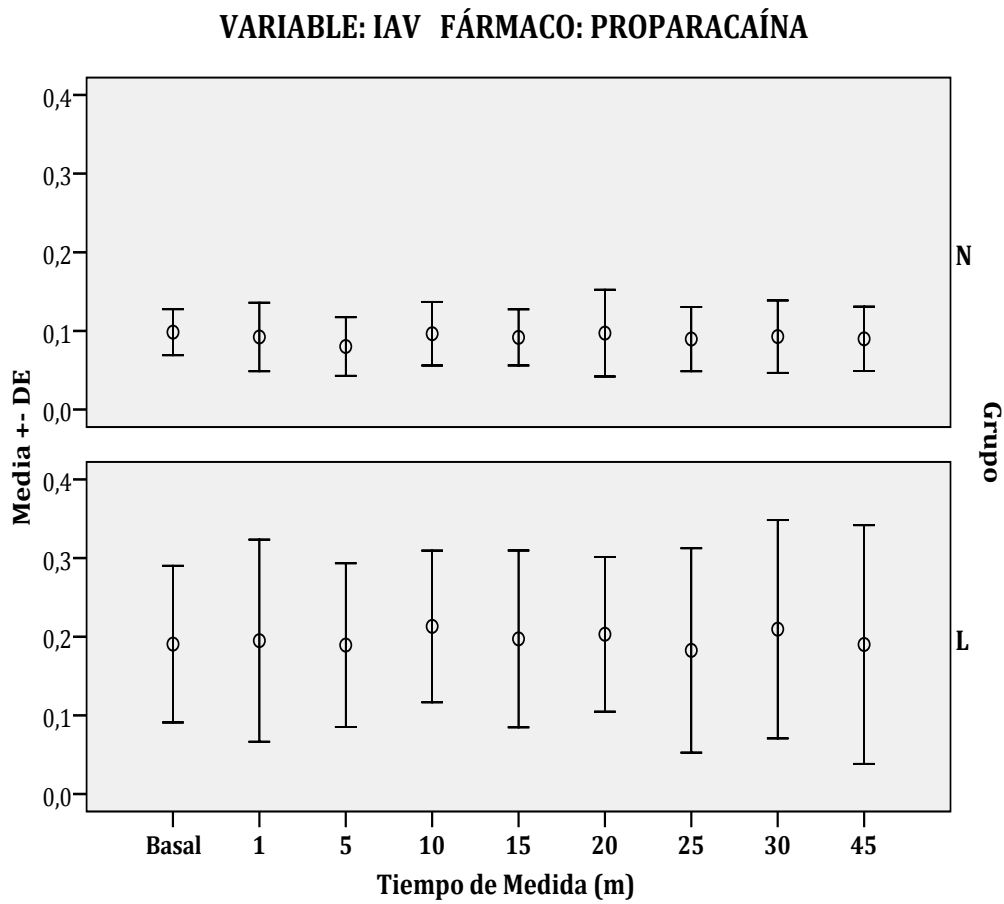
Figura 6.36. Evolución de la variable K_m tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.66. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable IAV, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
IAV	Basal	0.10	0.03	-	-	-
	1	0.09	0.04	-0.01	1.000	-0.028/0.012
	5	0.08	0.04	-0.02	0.212	-0.035/0.003
	10	0.10	0.04	0.00	1.000	-0.020/0.010
	15	0.09	0.03	-0.01	1.000	-0.024/0.009
	20	0.10	0.05	0.00	1.000	-0.026/0.017
	25	0.09	0.04	-0.01	0.914	-0.026/0.005
	30	0.09	0.05	-0.01	1.000	-0.027/0.010
	45	0.09	0.04	-0.01	0.558	-0.026/0.004

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La topografía corneal no experimentó cambio en el grado de asimetría del meridiano vertical respecto al valor basal (IAV= 0.10), tras la instilación de Proparacaína al 0.5% (rango de cambio: 0.00 a -0.02). La evolución completa de la variable IAV tras la instilación de Proparacaína al 0.5% puede visualizarse en la Figura 6.37.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

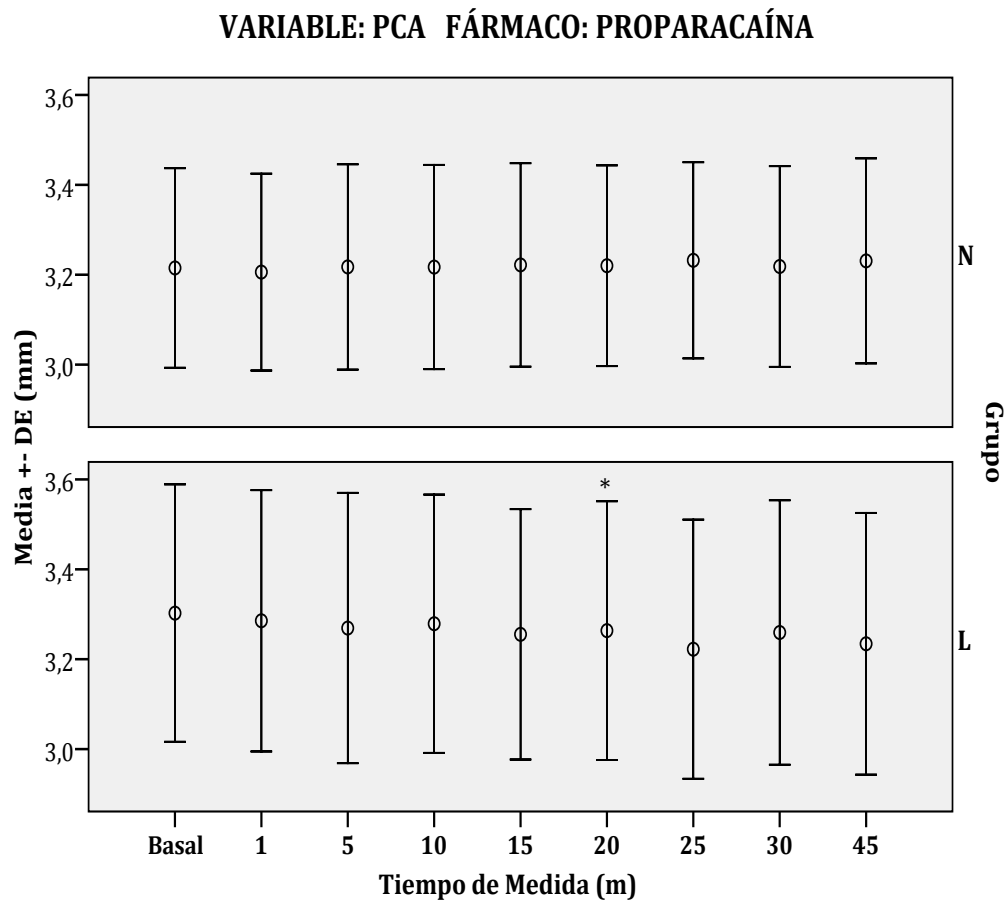
Figura 6.37. Evolución de la variable IAV tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.67. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCA, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCA	Basal	3.21	0.22	-	-	-
	1	3.20	0.22	-0.01	1.000	-0.046/0.025
	5	3.22	0.23	0.01	1.000	-0.010/0.024
	10	3.22	0.23	0.01	1.000	-0.016/0.019
	15	3.22	0.23	0.01	1.000	-0.013/0.025
	20	3.22	0.22	0.01	1.000	-0.016/0.025
	25	3.23	0.22	0.02	0.118	-0.002/0.035
	30	3.22	0.22	0.01	1.000	-0.015/0.020
	45	3.23	0.23	0.02	0.093	-0.001/0.030

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Proparacaína al 0.5% no generó cambio significativo sobre el valor basal de la PCA (3.21 ± 0.22) mm en ninguno de los momentos post-instilación. Próximo a la significación estadística resultó el incremento experimentado transcurridos 45 m de la instilación (Δ Medias: 0.02 mm; 95% IC: -0.001/0.030; *P*= 0.093). La secuencia completa puede apreciarse en la Figura 6.38.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

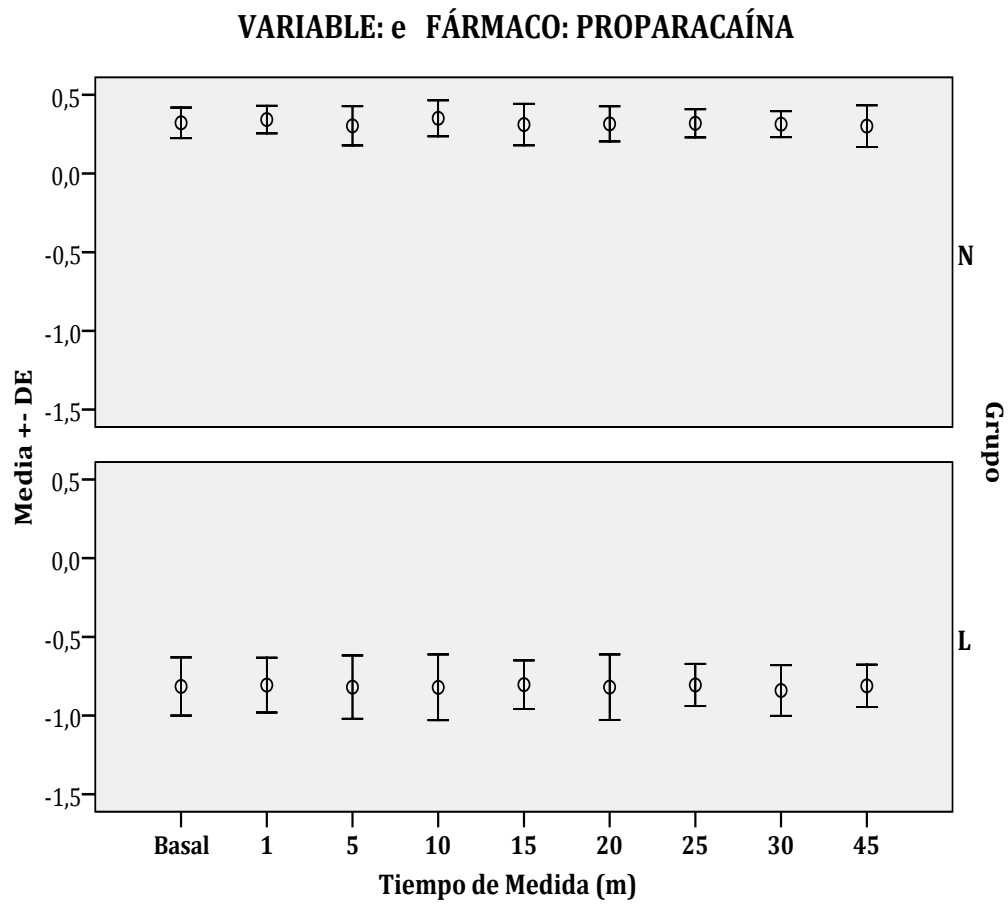
Figura 6.38. Evolución de la variable IAV tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en ambos grupos de estudio. Los asteriscos (*) representan los momentos en que el dispositivo Oculyzer presentó un comportamiento fiable y la medida presentó variación significativa respecto al valor basal.

Tabla 6.68. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable e, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación).

Fármaco: Proparacaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
e	Basal	0.32	0.10	-	-	-
	1	0.34	0.09	0.02	1.000	-0.031/0.076
	5	0.30	0.12	-0.02	1.000	-0.088/0.062
	10	0.35	0.11	0.03	1.000	-0.033/0.093
	15	0.31	0.13	-0.01	1.000	-0.075/0.053
	20	0.31	0.11	-0.01	1.000	-0.051/0.047
	25	0.32	0.09	0.00	1.000	-0.041/0.041
	30	0.31	0.08	-0.01	1.000	-0.035/0.031
	45	0.30	0.13	-0.02	1.000	-0.082/0.038

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable e no experimentó cambio alguno, tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, respecto al valor prolato identificado en la medida basal (e= 0.32). La ligera variación que experimentó en cada momento de medida post-instilación, osciló entre 0.03 y -0.02 (*P*= 1.000 en todos los tiempos). La secuencia completa puede apreciarse en la Figura 6.39.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.39. Evolución de la variable e tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

6.2.2.1.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

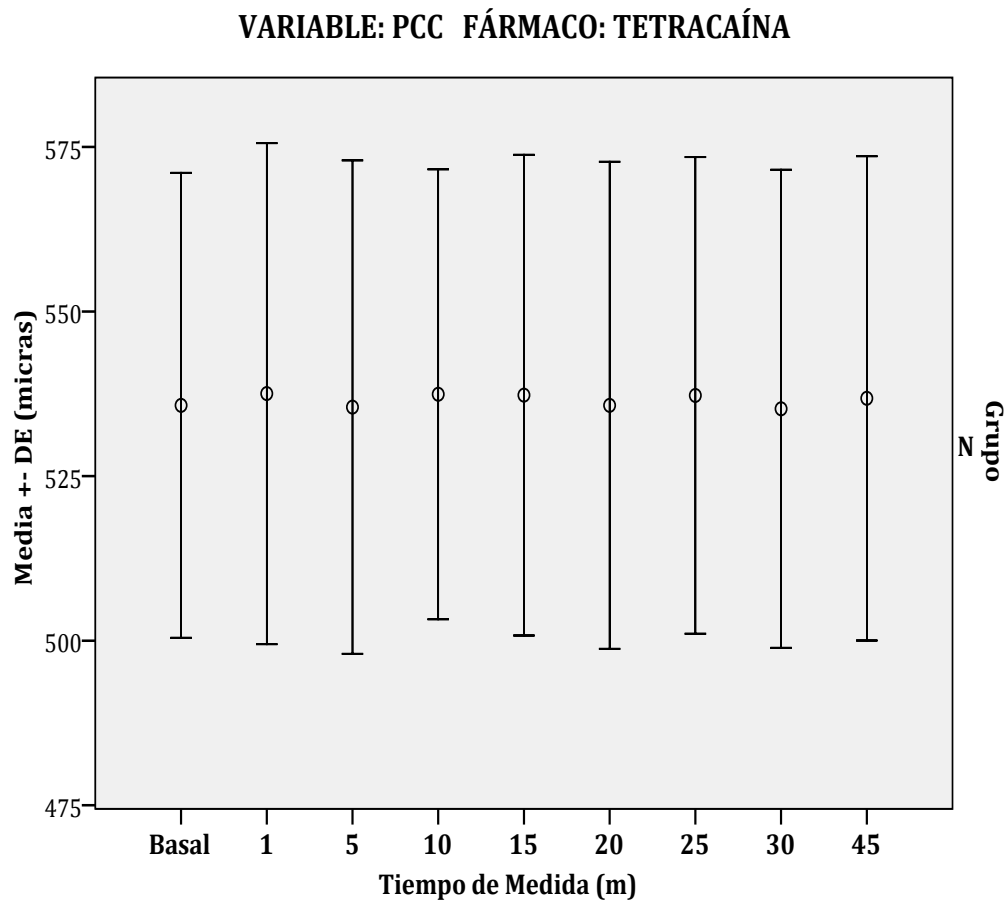
La variación provocada sobre las propiedades morfológicas de la córnea, tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, aparece resumida en las Tablas 6.69 a 6.73.

Tabla 6.69. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCC, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCC	Basal	535.74	35.31	-	-	-
	1	537.53	38.06	1.79	1.000	-2.249/5.881
	5	535.48	37.49	-0.26	1.000	-3.560/3.267
	10	537.44	34.19	1.70	0.895	-0.887/4.456
	15	537.30	36.51	1.56	1.000	-1.815/5.004
	20	535.75	37.00	0.01	1.000	-2.211/2.544
	25	537.26	36.21	1.52	1.000	-1.966/4.483
	30	535.22	36.32	-0.52	1.000	-4.672/3.717
	45	536.81	36.79	1.07	1.000	-2.920/5.219

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

El espesor corneal, analizado mediante la variable PCC, no experimentó cambio alguno respecto al valor basal tras la instilación de Tetracaína al 0.5%. La secuencia completa en cada tiempo de medida puede apreciarse en la Figura 6.40.



N= Grupo no operado, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.40. Evolución de la variable PCC tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado.

6. Resultados

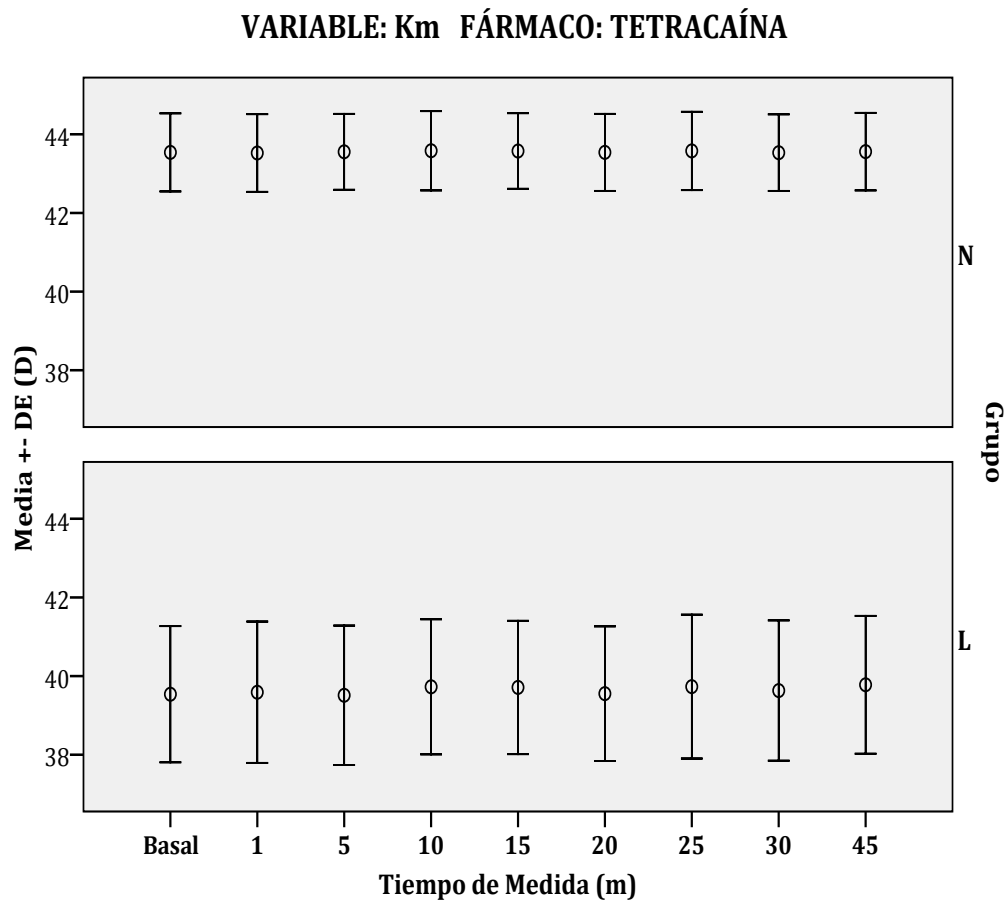
Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)

Tabla 6.70. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable K_m , tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
K_m	Basal	43.54	0.99	-	-	-
	1	43.52	0.99	-0.02	1.000	-0.071/0.042
	5	43.55	0.96	0.01	1.000	-0.053/0.075
	10	43.58	1.01	0.04	1.000	-0.023/0.108
	15	43.57	0.96	0.03	1.000	-0.045/0.114
	20	43.54	0.98	0.00	1.000	-0.075/0.070
	25	43.58	0.99	0.04	1.000	-0.088/0.105
	30	43.53	0.97	-0.01	1.000	-0.100/0.078
	45	43.56	0.98	0.02	1.000	-0.068/0.098

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La ausencia de cambio en la variable K_m tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, puso de manifiesto la ausencia de efecto de este fármaco sobre la curvatura corneal del grupo no intervenido de LASIK. La Figura 6.41 muestra la ausencia de cambio en los momentos posteriores a la instilación.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

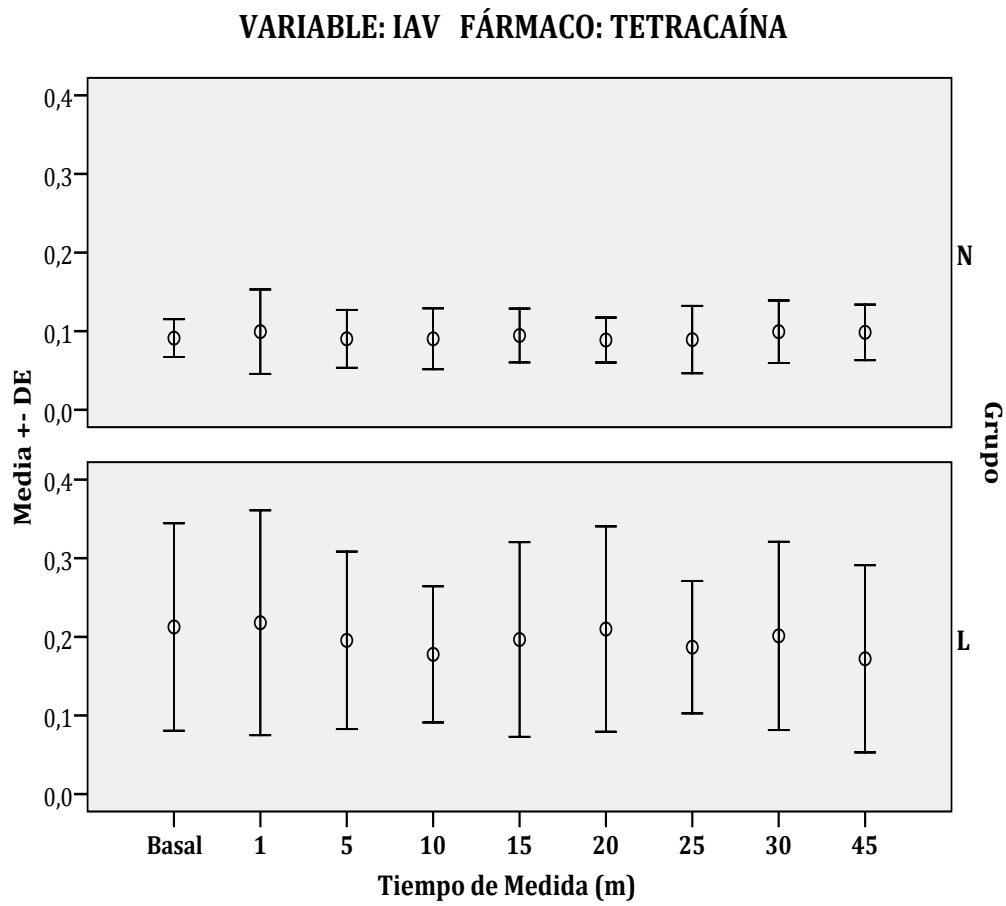
Figura 6.41. Evolución de la variable K_m tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.71. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable IAV, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación).

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
IAV	Basal	0.09	0.02	-	-	-
	1	0.10	0.05	0.01	1.000	-0.027/0.041
	5	0.09	0.04	0.00	1.000	-0.026/0.021
	10	0.09	0.04	0.00	1.000	-0.023/0.017
	15	0.09	0.03	0.00	1.000	-0.017/0.023
	20	0.09	0.03	0.00	1.000	-0.022/0.015
	25	0.09	0.04	0.00	1.000	-0.028/0.022
	30	0.10	0.04	0.01	1.000	-0.017/0.035
	45	0.10	0.03	0.01	1.000	-0.014/0.029

m = Minutos, DE_i= Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La ausencia de cambio significativo en la variable IAV tras la instilación de Tetracaína al 0.5% reflejó la constancia en el patrón topográfico de asimetría en el meridiano vertical tras la instilación de este fármaco. La evolución completa en cada tiempo de medida aparece ilustrada en la Figura 6.42.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

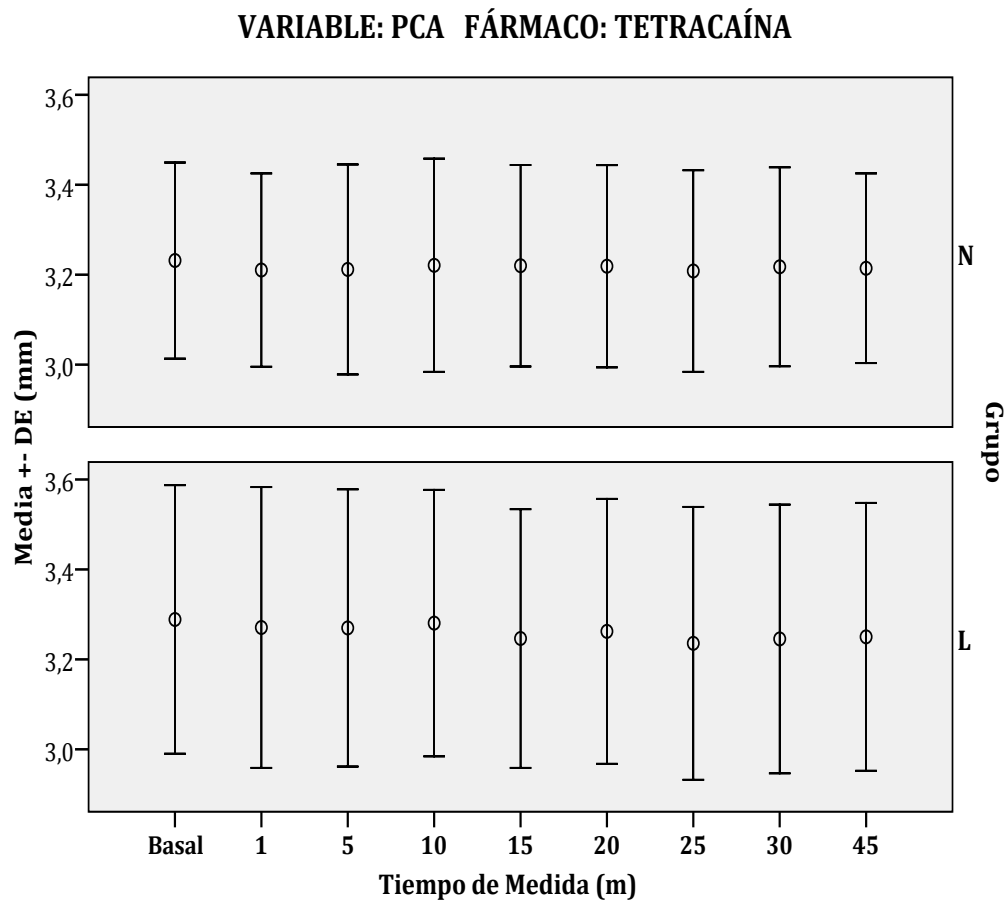
Figura 6.42. Evolución de la variable IAV tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.72. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCA, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCA	Basal	3.23	0.22	-	-	-
	1	3.21	0.21	-0.02	0.523	-0.049/0.008
	5	3.21	0.23	-0.02	0.832	-0.048/0.009
	10	3.22	0.24	-0.01	1.000	-0.040/0.019
	15	3.22	0.22	-0.01	1.000	-0.042/0.019
	20	3.22	0.22	-0.01	1.000	-0.047/0.023
	25	3.21	0.22	-0.02	1.000	-0.059/0.017
	30	3.22	0.22	-0.01	1.000	-0.042/0.015
	45	3.21	0.21	-0.02	1.000	-0.053/0.017

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable PCA no experimentó cambio alguno respecto al valor basal (3.23 ± 0.22) mm, tras la instilación de Tetracaína al 0.5% en el grupo de pacientes no operados (rango de cambio: -0.01 a -0.02 mm, *P* > 0.5 en todos los tiempos de medida). El comportamiento de la variable PCA en todos los tiempos de medida, con la instilación de Tetracaína al 0.5%, puede apreciarse en la Figura 6.43.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

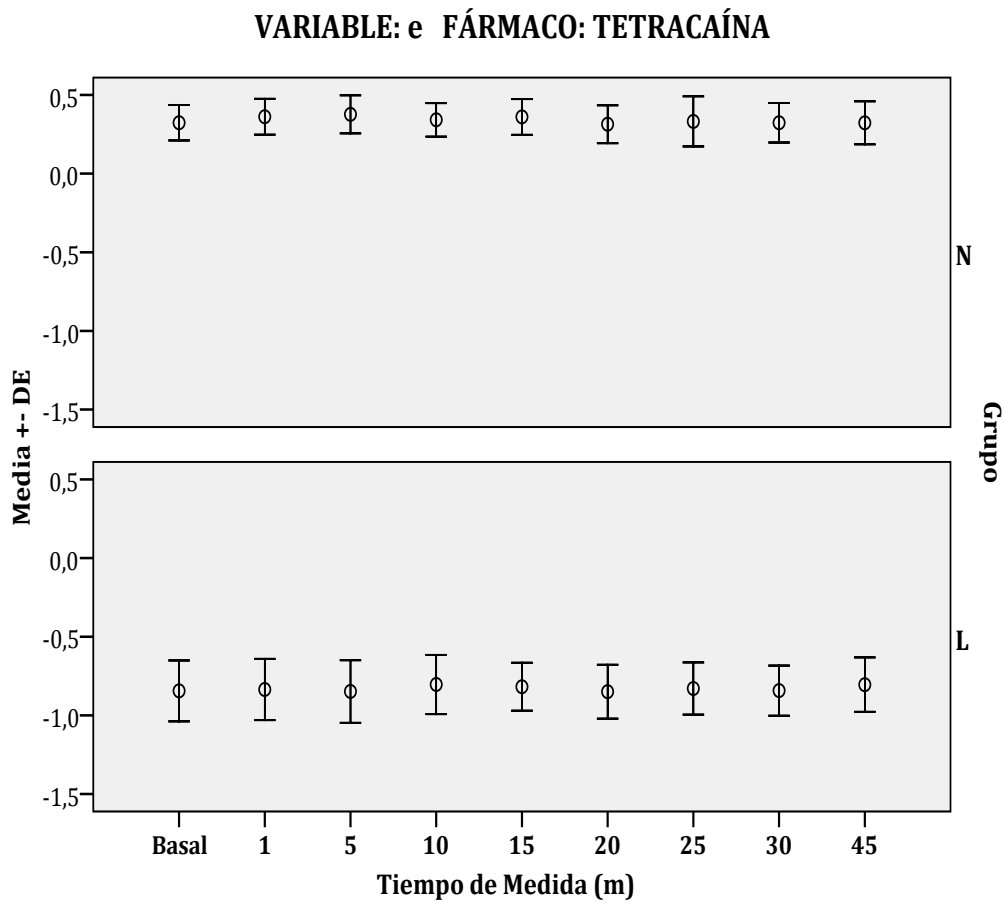
Figura 6.43. Evolución de la variable PCA tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

Tabla 6.73. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable e, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo no operado. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO NO OPERADO				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
e	Basal	0.32	0.11	-	-	-
	1	0.36	0.11	0.04	0.262	-0.009/0.089
	5	0.38	0.12	0.06	0.730	-0.024/0.134
	10	0.34	0.11	0.02	1.000	-0.025/0.059
	15	0.36	0.11	0.04	0.699	-0.015/0.083
	20	0.31	0.12	-0.01	1.000	-0.058/0.035
	25	0.33	0.16	0.01	1.000	-0.050/0.062
	30	0.32	0.12	0.00	1.000	-0.053/0.039
	45	0.32	0.14	0.00	1.000	-0.059/0.047

m = Minutos, DE_i = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable e no sufrió cambio significativo alguno respecto al valor basal (0.32 \pm 0.11) tras la instilación de Tetracaína al 0.5% (rango de cambio: 0.06 a -0.01, *P* > 0.2 en todos los casos). La evolución completa de la variable e tras la instilación puede apreciarse en la Figura 6.44.



N= Grupo no operado, L= Grupo LASIK, mm Hg= Milímetros de mercurio, m = Minutos.

Figura 6.44. Evolución de la variable e tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en ambos grupos de estudio.

6.2.2.2. GRUPO LASIK

6.2.2.2.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

Las Tablas 6.74 a 6.78 resumen los cambios experimentados por las variables morfológicas de la córnea (PCC, K_m , IAV, PCA, e) en cada momento post-instilación de SSB, respecto a la medida basal (pre-instilación), en el grupo de pacientes operados de LASIK.

La variable PCC demostró una distribución no normal en el grupo LASIK (Figura 6.45), por lo que el análisis de los resultados para dicha variable fue llevado a cabo mediante estadística no paramétrica. Asimismo, la representación gráfica de esta variable en el grupo LASIK se efectuó mediante diagrama de cajas, la cual permite ilustrar la mediana y el RI.

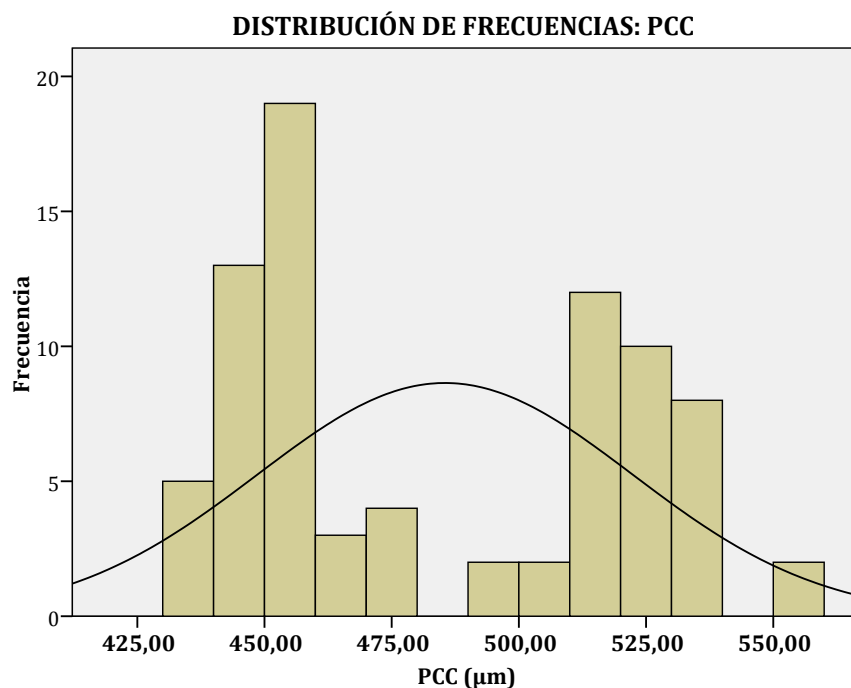


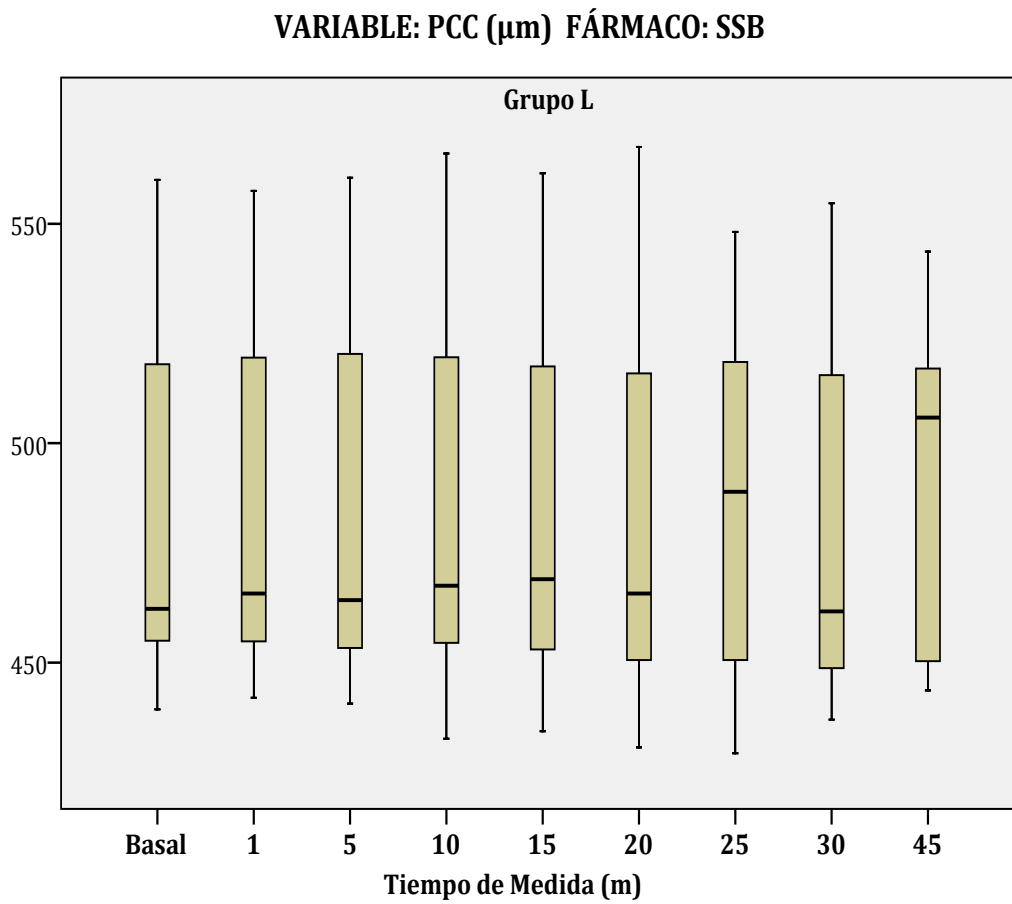
Figura 6.45. Distribución de la PCC en el grupo LASIK. Obsérvese la ausencia de normalidad.

Tabla 6.74. Estadísticos descriptivos de la variable PCC antes y tras la instilación de SSB, en el grupo intervenido de LASIK. El percentil 25 y el percentil 75 determinan la amplitud del RI.

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Δ Medianas	P^*
PCC	Basal	462.25	455.00	518.33	-	0.06
	1	465.75	454.75	519.58	3.50	n.a
	5	464.25	453.17	520.33	2.00	n.a
	10	467.50	454.42	519.79	5.25	n.a
	15	469.00	452.67	521.00	6.75	n.a
	20	465.75	450.21	516.54	3.50	n.a
	25	488.92	450.21	518.75	26.67	n.a
	30	461.67	448.50	516.00	-0.58	n.a
	45	505.83	449.67	521.33	43.58	n.a

m = Minutos, Δ Medianas = Diferencia entre la mediana de la variable en el momento analizado y la mediana basal, * = Resultado del Test de Friedman. Dado que el resultado resultó no significativo ($P > 0.05$), no procede el análisis comparativo por pares de medidas, n.a = No aplica.

La instilación de SSB no indujo cambio significativo sobre la variable PCC en ninguno de los tiempos de medida post-instilación ($P= 0.060$, Test de Friedman). La secuencia en cada tiempo de medida, antes y después de la instilación de SSB, aparece reflejada en la Figura 6.46.



L= Grupo LASIK, μm = Micras, m = Minutos.

Figura 6.46. Evolución de la variable PCC tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK.

Tabla 6.75. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable K_m , tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
K_m	Basal	39.48	1.76	-	-	-
	1	39.58	1.70	0.10	0.115	-0.013/0.227
	5	39.52	1.76	0.04	1.000	-0.084/0.126
	10	39.48	1.65	0.00	1.000	-0.180/0.132
	15	39.59	1.64	0.11	1.000	-0.190/0.250
	20	39.48	1.68	0.00	1.000	-0.180/0.114
	25	39.63	1.76	0.15	1.000	-0.140/0.164
	30	39.39	1.74	-0.09	1.000	-0.165/0.087
	45	39.59	1.77	0.11	1.000	-0.225/0.225

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de SSB no generó cambio significativo alguno sobre el valor basal de la variable K_m (39.48 ± 1.76) D, en ninguna de las medidas post-instilación (rango de cambio: -0.09 a 0.15 D, $P > 0.1$ en todos los tiempos). La evolución completa de la variable K_m tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK puede apreciarse en la Figura 6.26.

Tabla 6.76. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable IAV, tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
IAV	Basal	0.20	0.13	-	-	-
	1	0.19	0.11	-0.01	1.000	-0.057/0.028
	5	0.19	0.09	-0.01	1.000	-0.049/0.060
	10	0.19	0.11	-0.01	1.000	-0.060/0.034
	15	0.21	0.09	0.01	1.000	-0.042/0.082
	20	0.21	0.10	0.01	1.000	-0.033/0.067
	25	0.21	0.09	0.01	1.000	-0.034/0.070
	30	0.21	0.11	0.01	1.000	-0.027/0.061
	45	0.19	0.08	-0.01	1.000	-0.027/0.097

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable IAV no experimentó cambio significativo alguno tras la instilación de SSB en el grupo de pacientes operados de LASIK (rango de cambio: 0.01 a -0.01, *P* = 1.000 en todos los tiempos post-instilación). La constancia en el tiempo, tras la instilación de SSB, puede apreciarse en la Figura 6.27.

Tabla 6.77. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCA, tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCA	Basal	3.32	0.30	-	-	-
	1	3.30	0.31	-0.02	1.000	-0.069/0.021
	5	3.29	0.32	-0.03	0.023	-0.080/-0.004
	10	3.30	0.30	-0.02	1.000	-0.060/0.015
	15	3.28	0.31	-0.04	1.000	-0.070/0.026
	20	3.29	0.31	-0.03	0.018	-0.072/-0.005
	25	3.26	0.31	-0.06	0.626	-0.080/0.016
	30	3.28	0.31	-0.04	0.066	-0.110/0.002
	45	3.27	0.31	-0.05	1.000	-0.104/0.031

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PCA experimentó un descenso significativo respecto a su valor basal (3.32 ± 0.30) mm, transcurridos 5 m (Δ Medias: -0.03 mm; 95% IC: -0.080/-0.004; *P* = 0.023) y 20 m (Δ Medias: -0.03 mm; 95% IC: -0.072/-0.005; *P* = 0.018) respectivamente, de la instilación de SSB. Próximo a la significación estadística resultó el descenso experimentado a los 30 m de la instilación (Δ Medias: -0.04 mm; 95% IC: -0.110/0.002; *P* = 0.066). La secuencia completa de cambio puede apreciarse en la Figura 6.28.

Tabla 6.78. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable e, tras la instilación de SSB, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: SSB		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
e	Basal	-0.85	0.19	-	-	-
	1	-0.82	0.18	0.03	0.319	-0.009/0.068
	5	-0.86	0.20	-0.01	1.000	-0.069/0.045
	10	-0.85	0.19	0.00	1.000	-0.054/0.032
	15	-0.83	0.17	0.02	1.000	-0.058/0.064
	20	-0.84	0.19	0.01	1.000	-0.081/0.060
	25	-0.80	0.20	0.05	1.000	-0.036/0.106
	30	-0.87	0.17	-0.02	1.000	-0.071/0.060
	45	-0.84	0.16	0.01	1.000	-0.104/0.092

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de SSB no generó cambio significativo alguno sobre la variable e, en los pacientes intervenidos de LASIK. La constancia experimentada por la variable, en todos los momentos post-instilación de SSB, aparece ilustrada en la Figura 6.29.

6.2.2.2.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

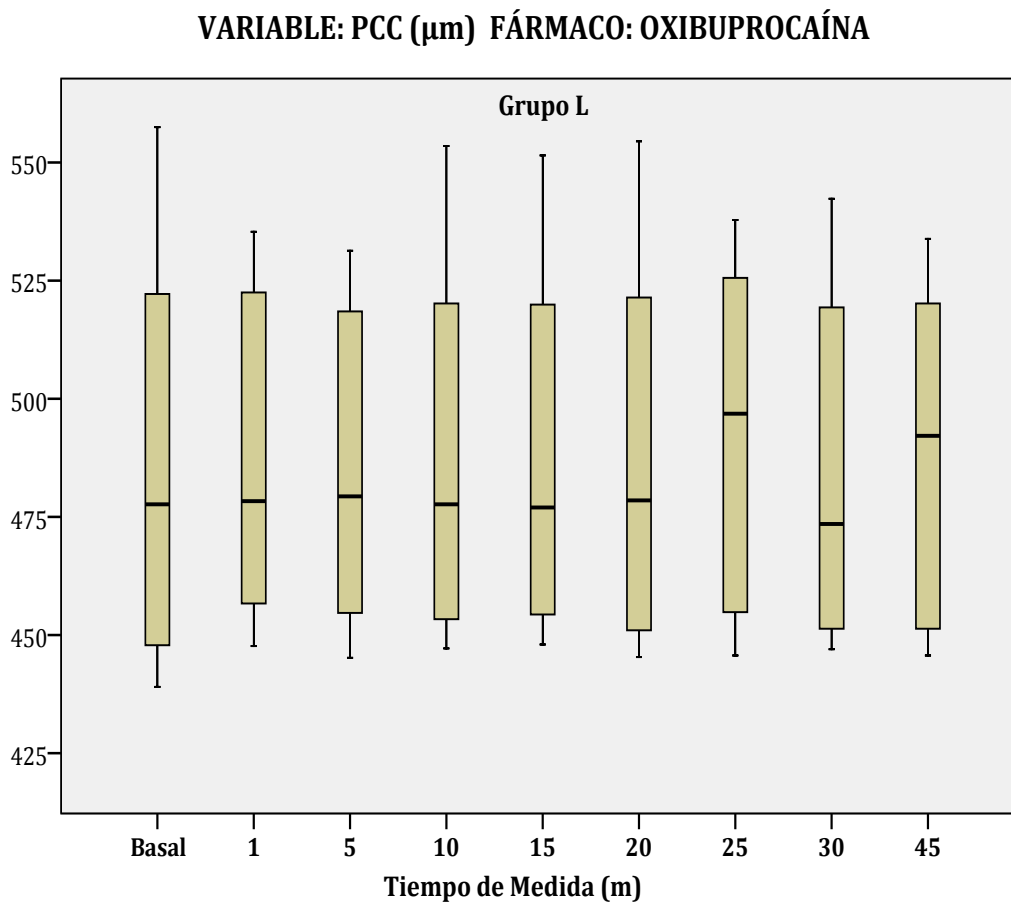
El efecto generado por la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% sobre la caracterización morfológica de la córnea, en los pacientes operados de LASIK, aparece resumido en las Tablas 6.79 a 6.83.

Tabla 6.79. Estadísticos descriptivos de la variable PCC antes y tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo intervenido de LASIK. El percentil 25 y el percentil 75 determinan la amplitud del RI.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Δ Medianas	P^*
PCC	Basal	477.67	447.75	523.58	-	0.051
	1	478.33	456.33	523.33	0.66	n.a
	5	479.33	453.33	518.67	1.66	n.a
	10	477.67	453.33	522.00	0.00	n.a
	15	477.00	454.00	520.00	-0.67	n.a
	20	478.50	450.67	522.21	0.83	n.a
	25	496.83	454.75	527.46	19.16	n.a
	30	473.50	451.25	520.25	-4.17	n.a
	45	492.17	451.33	520.25	14.50	n.a

m = Minutos, Δ Medianas = Diferencia entre la mediana de la variable en el momento analizado y la mediana basal, * = Resultado del Test de Friedman. Dado que el resultado resultó no significativo ($P > 0.05$), no procede el análisis comparativo por pares de medidas, n.a = No aplica.

La PCC no experimentó variación significativa alguna tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%, tal y como muestra la Figura 6.47.



L= Grupo LASIK, μm = Micras, m = Minutos.

Figura 6.46. Evolución de la variable PCC tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK.

Tabla 6.80. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable K_m , tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
K_m	Basal	39.56	1.57	-	-	-
	1	39.45	1.60	-0.11	1.000	-0.226/0.158
	5	39.46	1.52	-0.10	1.000	-0.164/0.177
	10	39.63	1.58	0.07	1.000	-0.162/0.172
	15	39.60	1.57	0.04	1.000	-0.138/0.119
	20	39.58	1.59	0.02	1.000	-0.106/0.172
	25	39.73	1.66	0.17	1.000	-0.086/0.175
	30	39.59	1.59	0.03	1.000	-0.145/0.227
	45	39.70	1.63	0.14	1.000	-0.094/0.138

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable K_m no experimentó cambio significativo respecto al valor basal (39.56 ± 1.57) D, tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% (rango de cambio: -0.11 a 0.17 D, $P = 1.000$ en todos los tiempos de medida). La evolución en todos los tiempos de medida aparece ilustrada en la Figura 6.31.

Tabla 6.81. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable IAV, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
IAV	Basal	0.20	0.09	-	-	-
	1	0.21	0.10	0.01	1.000	-0.045/0.059
	5	0.22	0.11	0.02	1.000	-0.053/0.089
	10	0.21	0.13	0.01	1.000	-0.054/0.112
	15	0.22	0.10	0.02	1.000	-0.034/0.095
	20	0.23	0.09	0.03	0.588	-0.016/0.090
	25	0.23	0.10	0.03	1.000	-0.026/0.101
	30	0.23	0.11	0.03	1.000	-0.046/0.099
	45	0.22	0.11	0.02	1.000	-0.034/0.101

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La asimetría topográfica vertical, expresada mediante la variable IAV, permaneció invariable tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% (rango de cambio: 0.01 a 0.03, *P* > 0.5 en todos los tiempos de medida). La evolución de la variable IAV en cada tiempo de medida, aparece reflejada en la Figura 6.32.

Tabla 6.82. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCA, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCA	Basal	3.29	0.29	-	-	-
	1	3.28	0.29	-0.01	0.268	-0.048/0.006
	5	3.26	0.29	-0.03	0.001	-0.054/-0.012
	10	3.29	0.28	0.00	0.280	-0.059/0.007
	15	3.25	0.28	-0.04	1.000	-0.061/0.020
	20	3.25	0.29	-0.04	0.015	-0.097/-0.007
	25	3.26	0.30	-0.03	1.000	-0.051/0.012
	30	3.23	0.29	-0.06	0.240	-0.085/0.009
	45	3.24	0.28	-0.05	0.030	-0.075/-0.002

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La PCA experimentó una reducción significativa del valor basal (3.29 ± 0.29) mm transcurridos 5m (Δ Medias: -0.03 mm; 95% IC: -0.054/-0.012; *P* = 0.001), 20 m (Δ Medias: -0.04 mm; 95% IC: -0.097/-0.007; *P* = 0.015) y 45 m (Δ Medias: -0.05 mm; 95% IC: -0.075/-0.002; *P* = 0.030) respectivamente, de la instilación de Oxibuprocaina al 0.4%. La secuencia completa de cambio en la PCA, tras la instilación del fármaco, aparece en la Figura 6.33.

Tabla 6.83. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable e, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Oxibuprocaina		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
e	Basal	-0.85	0.19	-	-	-
	1	-0.86	0.19	-0.01	1.000	-0.063/0.072
	5	-0.87	0.17	-0.02	1.000	-0.074/0.072
	10	-0.83	0.20	0.02	1.000	-0.077/0.095
	15	-0.82	0.20	0.03	1.000	-0.039/0.078
	20	-0.81	0.18	0.04	0.374	-0.015/0.102
	25	-0.82	0.17	0.03	1.000	-0.057/0.067
	30	-0.85	0.17	0.00	1.000	-0.082/0.098
	45	-0.80	0.18	0.05	1.000	-0.050/0.092

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable e no experimentó cambio significativo en su valor basal (-0.85 ± 0.19) tras la instilación de Oxibuprocaina al 0.4% (rango de cambio: -0.01 a 0.05, $P > 0.3$ en todos los casos). La evolución completa en cada tiempo de medida puede apreciarse en la Figura 6.34.

6.2.2.2.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

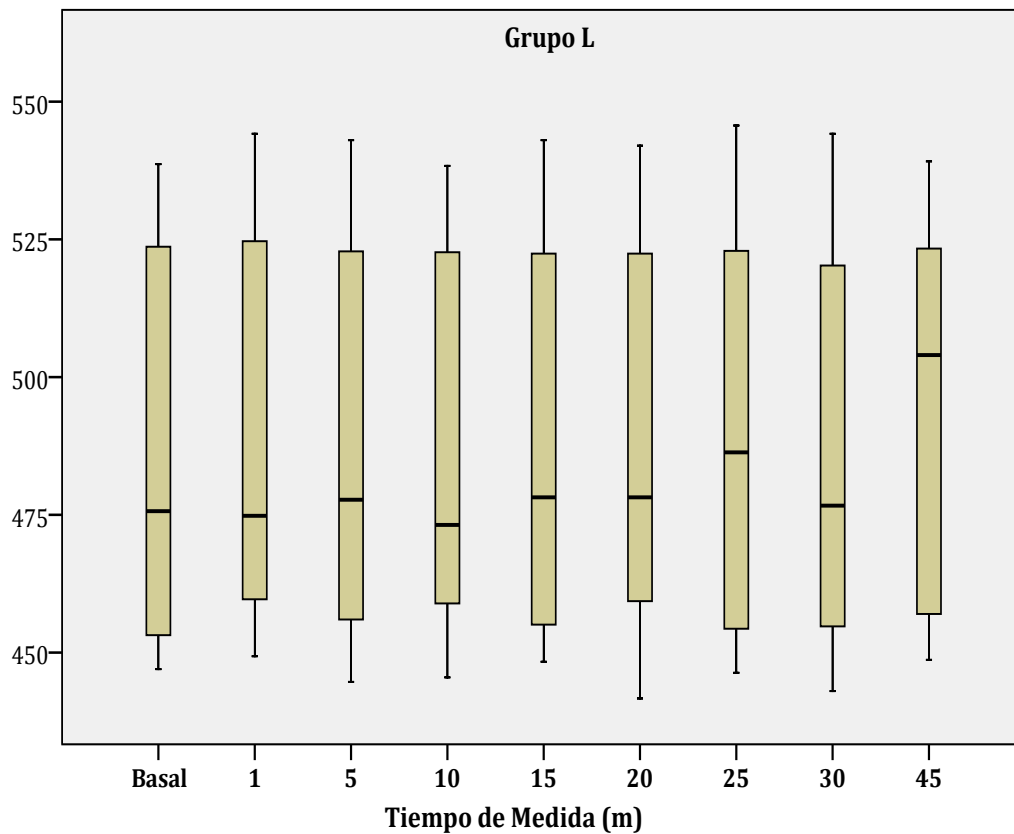
La influencia sobre las propiedades morfológicas de la córnea tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, en los pacientes operados de LASIK, aparece resumido en las Tablas 6.84 a 6.88.

Tabla 6.84. Estadísticos descriptivos de la variable PCC antes y tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo intervenido de LASIK. El percentil 25 y el percentil 75 determinan la amplitud del RI.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Δ Medianas	P^*
PCC	Basal	475.67	453.08	525.17	-	0.063
	1	474.83	459.67	525.17	-0.84	n.a
	5	477.75	455.83	523.08	2.08	n.a
	10	473.17	458.79	522.83	-2.50	n.a
	15	478.17	454.67	523.67	2.50	n.a
	20	478.17	459.17	522.79	2.50	n.a
	25	486.33	453.92	523.79	10.66	n.a
	30	476.77	454.17	520.33	1.10	n.a
	45	504.00	453.67	527.33	28.33	n.a

m = Minutos, Δ Medianas = Diferencia entre la mediana de la variable en el momento analizado y la mediana basal, * = Resultado del Test de Friedman. Dado que el resultado resultó no significativo ($P > 0.05$), no procede el análisis comparativo por pares de medidas, n.a = No aplica.

El espesor corneal, analizado mediante la variable PCC, no presentó modificación alguna tras la instilación de Proparacaína al 0.5% en los pacientes intervenidos de LASIK (Figura 6.47).

VARIABLE: PCC (μm) FÁRMACO: PROPARACAÍNA

L= Grupo LASIK, μm = Micras, m = Minutos.

Figura 6.47. Evolución de la variable PCC tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK.

Tabla 6.85. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable K_m , tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
K_m	Basal	39.65	1.46	-	-	-
	1	39.73	1.47	0.08	1.000	-0.105/0.242
	5	39.70	1.50	0.05	1.000	-0.263/0.287
	10	39.66	1.51	0.01	1.000	-0.204/0.186
	15	39.75	1.50	0.10	1.000	-0.089/0.202
	20	39.65	1.53	0.00	1.000	-0.275/0.197
	25	39.84	1.58	0.19	1.000	-0.257/0.287
	30	39.63	1.58	-0.02	1.000	-0.198/0.293
	45	39.81	1.68	0.16	1.000	-0.198/0.311

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable K_m no experimentó variación significativa alguna respecto a su valor basal (39.65 ± 1.46) D, tras la instilación de Proparacaína al 0.5% (rango de cambio: -0.02 a 0.19 D, $P = 1.000$ en todos los casos), en los pacientes intervenidos de LASIK. El valor que adoptó la variable K_m en cada tiempo de medida puede apreciarse en la Figura 6.36.

Tabla 6.86. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable IAV, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
IAV	Basal	0.19	0.10	-	-	-
	1	0.19	0.13	0.00	1.000	-0.100/0.098
	5	0.19	0.10	0.00	1.000	-0.059/0.062
	10	0.21	0.10	0.02	1.000	-0.035/0.099
	15	0.20	0.11	0.01	1.000	-0.066/0.089
	20	0.20	0.10	0.01	1.000	-0.049/0.084
	25	0.18	0.13	-0.01	1.000	-0.102/0.126
	30	0.21	0.14	0.02	1.000	-0.091/0.122
	45	0.19	0.15	0.00	1.000	-0.107/0.132

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

El grado de asimetría topográfica vertical no se vio modificado significativamente tras la instilación de Proparacaína al 0.5%, tal y como indica la evolución de la variable IAV (rango de cambio: -0.01 a 0.02, *P* = 1.000 en todos los tiempos de medida) (Figura 6.37).

Tabla 6.87. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCA, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). Los valores en verde representan momentos de cambio significativo. El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCA	Basal	3.30	0.29	-	-	-
	1	3.28	0.29	-0.02	0.611	-0.063/0.012
	5	3.27	0.30	-0.03	0.072	-0.093/0.002
	10	3.28	0.29	-0.02	0.703	-0.083/0.017
	15	3.25	0.28	-0.05	0.148	-0.068/0.005
	20	3.26	0.29	-0.04	0.040	-0.101/-0.001
	25	3.22	0.29	-0.08	0.394	-0.124/0.019
	30	3.26	0.29	-0.04	0.112	-0.122/0.007
	45	3.23	0.29	-0.07	0.648	-0.140/0.028

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Proparacaína al 0.5% generó una reducción significativa de la variable PCA transcurridos 20 m de la instilación (Δ Medias: -0.04 mm; 95% IC: -0.101/-0.001; *P*= 0.040). Próxima a la significación estadística resultó la reducción experimentada a los 5 m de la instilación (Δ Medias: -0.03 mm; 95% IC: -0.093/0.002; *P*= 0.072). El comportamiento de la variable PCA en cada tiempo de medida, para el grupo LASIK, puede apreciarse en la Figura 6.38.

Tabla 6.88. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable e, tras la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Proparacaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	ΔMedias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
e	Basal	-0.81	0.18	-	-	-
	1	-0.81	0.17	0.00	1.000	-0.063/0.044
	5	-0.82	0.20	-0.01	1.000	-0.142/0.078
	10	-0.82	0.21	-0.01	1.000	-0.111/0.045
	15	-0.80	0.15	0.01	1.000	-0.076/0.057
	20	-0.82	0.21	-0.01	1.000	-0.140/0.072
	25	-0.80	0.13	0.01	1.000	-0.115/0.065
	30	-0.84	0.16	-0.03	1.000	-0.126/0.082
	45	-0.81	0.13	0.00	1.000	-0.128/0.089

m = Minutos, DE = Desviación estándar, ΔMedias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Proparacaína al 0.5% no generó cambio significativo en la variable e, respecto a su valor basal (-0.81 ± 0.18). La variación experimentada osciló entre -0.03 y 0.01 ($P = 1.000$ en todos los tiempos de medida). La secuencia completa de comportamiento de la variable e aparece reflejada en la Figura 6.39.

6.2.2.2.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

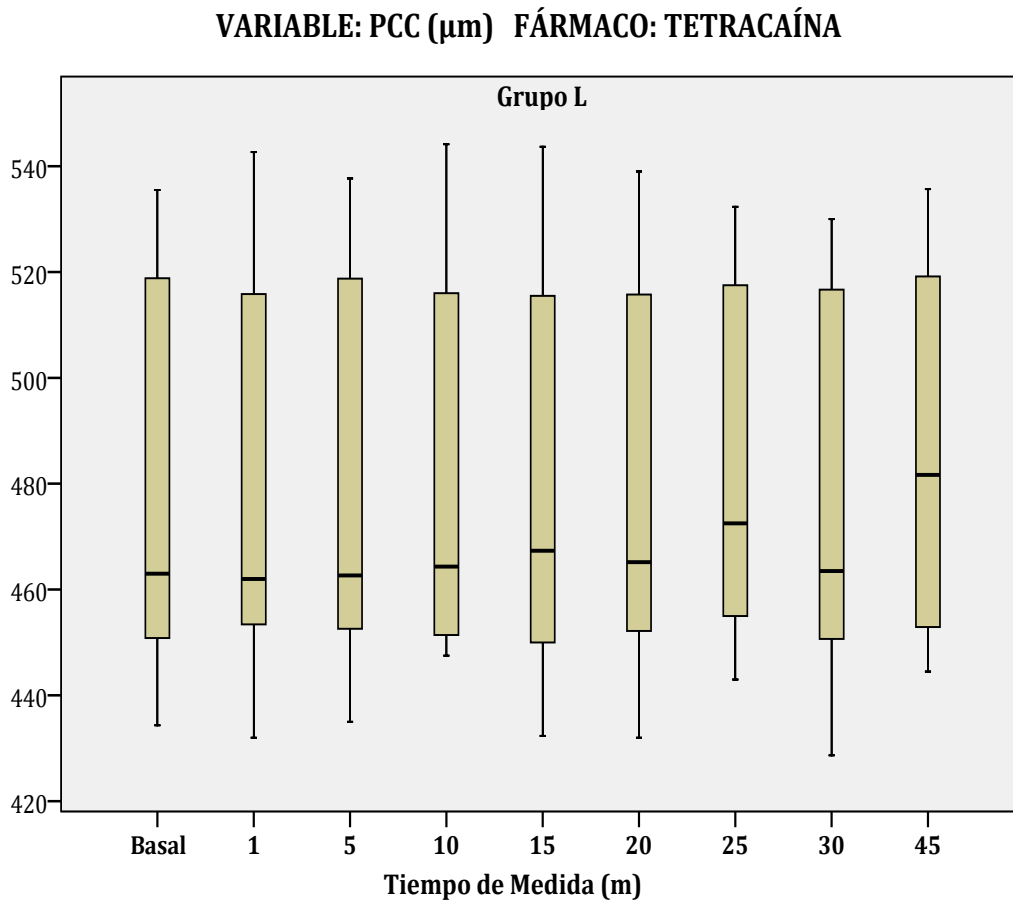
El efecto generado por la instilación de Tetracaína al 0.5% sobre la morfología corneal, en el grupo de pacientes operados de LASIK, aparece resumido en las Tablas 6.89 a 6.93.

Tabla 6.89. Estadísticos descriptivos de la variable PCC antes y tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo intervenido de LASIK. El percentil 25 y el percentil 75 determinan la amplitud del RI.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	ΔMedianas	P*
PCC	Basal	463.00	449.75	519.92	-	0.061
	1	462.00	452.50	516.00	-1.00	n.a
	5	462.67	452.50	519.17	-0.23	n.a
	10	464.33	449.33	521.00	1.33	n.a
	15	467.33	449.67	522.67	4.33	n.a
	20	465.17	450.25	518.12	2.17	n.a
	25	472.50	454.33	519.92	9.50	n.a
	30	463.50	449.92	518.08	0.50	n.a
	45	481.67	452.46	521.42	18.67	n.a

m = Minutos, ΔMedianas = Diferencia entre la mediana de la variable en el momento analizado y la mediana basal, * = Resultado del Test de Friedman. Dado que el resultado resultó no significativo ($P > 0.05$), no procede el análisis comparativo por pares de medidas, n.a = No aplica.

La PCC no experimentó modificación significativa alguna tras la instilación de Tetracaína al 0.5% en los pacientes intervenidos de LASIK ($P = 0.061$; Test de Friedman). La secuencia completa puede apreciarse en la Figura 6.48.



L= Grupo LASIK, μm = Micras, m = Minutos.

Figura 6.48. Evolución de la variable PCC tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK.

Tabla 6.90. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable K_m , tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor P es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	P	95% IC para la Diferencia
K_m	Basal	39.54	1.73	-	-	-
	1	39.59	1.80	0.05	1.000	-0.122/0.394
	5	39.51	1.77	-0.03	1.000	-0.166/0.203
	10	39.73	1.72	0.19	0.806	-0.052/0.246
	15	39.71	1.69	0.17	1.000	-0.099/0.260
	20	39.55	1.71	0.01	1.000	-0.112/0.154
	25	39.73	1.83	0.19	1.000	-0.234/0.245
	30	39.63	1.78	0.09	1.000	-0.130/0.189
	45	39.78	1.75	0.24	1.000	-0.151/0.252

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

El valor pre-instilación de la variable K_m (39.54 ± 1.73) D no se vio significativamente alterado tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, en los pacientes operados de LASIK (rango de cambio: -0.03 a 0.24 D, $P > 0.8$ para todos los tiempos de medida). La constancia en el tiempo de la variable K_m , tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, aparece reflejada en la Figura 6.41.

Tabla 6.91. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable IAV, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
IAV	Basal	0.21	0.13	-	-	-
	1	0.22	0.14	0.01	1.000	-0.042/0.068
	5	0.19	0.11	-0.02	1.000	-0.058/0.039
	10	0.18	0.09	-0.03	1.000	-0.065/0.048
	15	0.20	0.12	-0.01	1.000	-0.067/0.049
	20	0.21	0.13	0.00	1.000	-0.072/0.084
	25	0.19	0.08	-0.02	1.000	-0.036/0.063
	30	0.20	0.12	-0.01	1.000	-0.053/0.054
	45	0.17	0.12	-0.04	1.000	-0.076/0.073

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La instilación de Tetracaína al 0.5% no generó ningún cambio significativo sobre el valor basal de la variable IAV (0.21 ± 0.13). La variación experimentada osciló entre -0.04 y 0.01 ($P = 1.000$ en todos los tiempos de medida). El cambio temporal de la variable IAV, tras la instilación de Tetracaína al 0.5%, aparece reflejado en la Figura 6.42.

Tabla 6.92. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable PCA, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
PCA	Basal	3.29	0.30	-	-	-
	1	3.27	0.31	-0.02	0.274	-0.055/0.007
	5	3.27	0.31	-0.02	0.175	-0.050/0.004
	10	3.28	0.30	-0.01	0.494	-0.066/0.011
	15	3.25	0.29	-0.04	1.000	-0.057/0.019
	20	3.26	0.29	-0.03	0.393	-0.069/0.010
	25	3.23	0.30	-0.06	0.184	-0.075/0.007
	30	3.24	0.30	-0.05	1.000	-0.049/0.016
	45	3.25	0.30	-0.04	1.000	-0.075/0.035

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

La variable PCA no experimentó modificación significativa alguna sobre su valor basal (3.29 ± 0.30) mm, tras la instilación de Tetracaína al 0.5% (rango de cambio: -0.06 a -0.01 mm, $P > 0.17$ en todos los tiempos de medida). La evolución temporal de la PCA, tras la instilación del fármaco, aparece ilustrada en la Figura 6.43.

Tabla 6.93. Resultados del análisis ANOVA de medidas repetidas (Bonferroni) para la variable e, tras la instilación de Tetracaína 0.5%, en el grupo LASIK. El valor *P* es referido al cambio respecto a la medida basal (pre-instilación). El sombreado amarillo representa los tiempos donde el dispositivo Oculyzer fue clínicamente fiable.

Fármaco: Tetracaína		GRUPO LASIK				
Variable	Tiempo de Medida (m)	Media	DE	Δ Medias	<i>P</i>	95% IC para la Diferencia
e	Basal	-0.84	0.19	-	-	-
	1	-0.83	0.19	0.01	1.000	-0.090/0.157
	5	-0.85	0.20	-0.01	1.000	-0.097/0.126
	10	-0.80	0.19	0.04	1.000	-0.061/0.130
	15	-0.82	0.15	0.02	1.000	-0.080/0.117
	20	-0.85	0.17	-0.01	1.000	-0.065/0.046
	25	-0.83	0.16	0.01	1.000	-0.110/0.078
	30	-0.84	0.16	0.00	1.000	-0.101/0.099
	45	-0.80	0.17	0.04	1.000	-0.077/0.094

m = Minutos, DE = Desviación estándar, Δ Medias = Diferencia entre el valor medio de la variable en el momento analizado y el valor medio basal, IC = Intervalo de confianza.

Tampoco se vio significativamente modificada la variable e, en los diferentes momentos de medida post-instilación de Tetracaína al 0.5% (rango de cambio: -0.01 a 0.04, *P* = 1.000 en todos los tiempos post-instilación). La secuencia completa que ilustra la evolución de la variable e, puede observarse en la Figura 6.44.

6.3. ASOCIACIÓN ENTRE LAS MODIFICACIONES SIGNIFICATIVAS DE LOS PARÁMETROS CORNEALES TRAS LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR

En la última parte del estudio, se analizó el grado de asociación existente entre las variaciones significativas de los diferentes parámetros corneales ocurridas respecto al valor basal (Δ_x) durante los primeros 10 m post-instilación, y la variación experimentada en los mismos momentos de medida, por la PCC (ΔPCC) y la K_m (ΔK_m).

6.3.1. GRUPO NO OPERADO

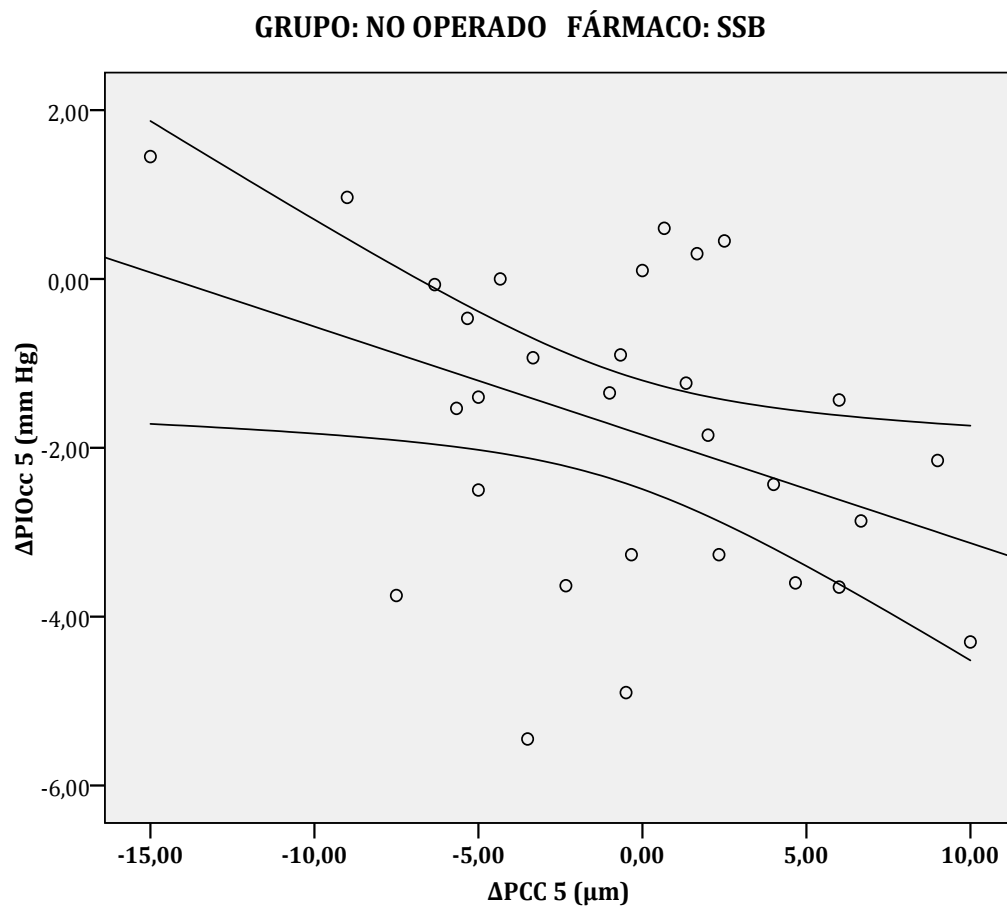
6.3.1.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

Únicamente se apreció una débil, aunque significativa, asociación entre ΔPIO_{cc} y ΔPCC , transcurridos 5 m de la instilación de SSB ($r = -0.392$; $P = 0.032$) (Figura 6.49). El resto de los resultados aparecen resumidos en la Tabla 6.94.

Tabla 6.94. Correlaciones entre las modificaciones significativas de los parámetros corneales en el grupo no operado, tras la instilación de SSB.

GRUPO NO OPERADO Fármaco: SSB	Tiempo de Medida: 5m		Tiempo de Medida: 10m	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ΔPIO_G vs ΔPCC	-0.304	0.102	-0.200	0.289
ΔPIO_G vs ΔK_m	-0.296	0.112	-0.279	0.136
ΔPIO_{cc} vs ΔPCC	-0.392	0.032	-0.314	0.091
ΔPIO_{cc} vs ΔK_m	-0.096	0.616	-0.152	0.423
ΔK_m vs ΔPCC	0.040	0.984	-	-

m = Minutos, *r* = Coeficiente de correlación de Pearson, *P* = Significación estadística asociada a la correlación, Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación - valor basal).



Δx = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación - valor basal), μm = Micras, mm Hg = Milímetros de mercurio.

Figura 6.49. Correlación entre ΔPIO_{cc} y ΔPCC transcurridos 5 m de la instilación de SSB, en el grupo no operado.

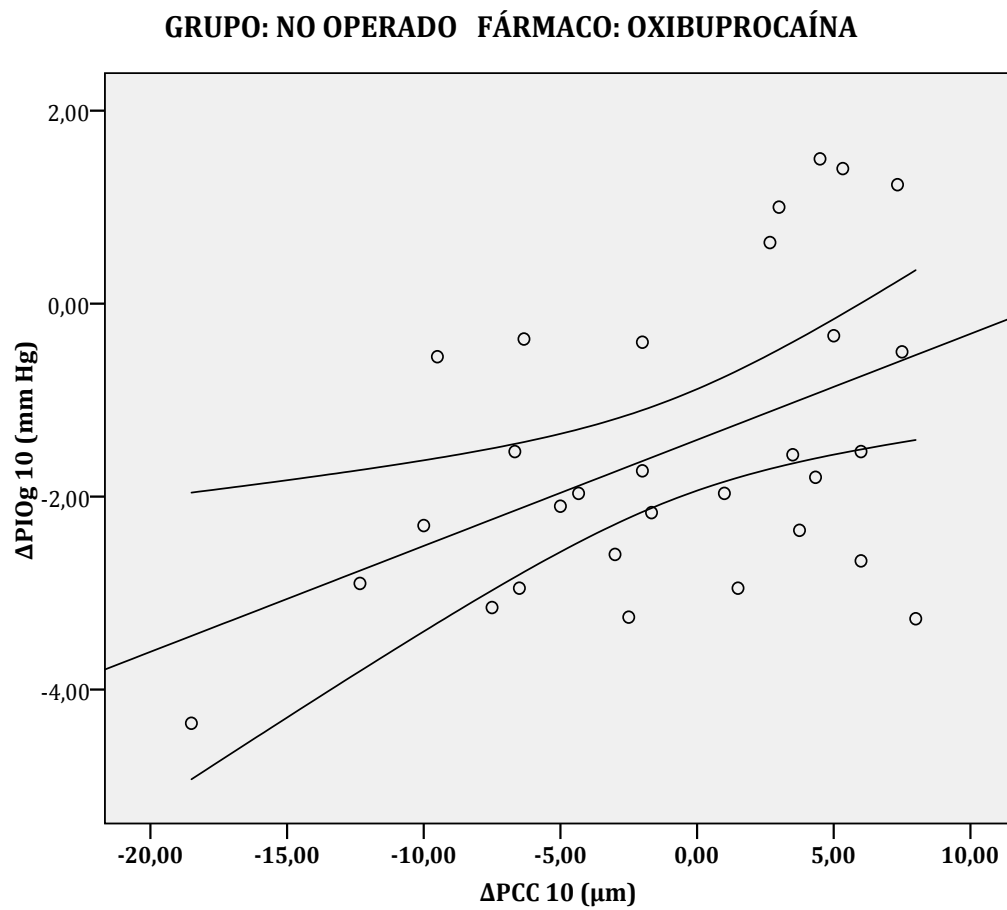
6.3.1.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

Sólo se apreció una moderada asociación directa y que resultó estadísticamente significativa, entre ΔPIO_G y ΔPCC ($r = 0.473$; $P = 0.008$), transcurridos 10 m de la instilación de Oxibuprocaina 0.4% (Figura 6.50). No existió ninguna otra asociación significativa entre las variables analizadas, tras la instilación del colirio (Tabla 6.95).

Tabla 6.95. Correlaciones entre las modificaciones significativas de los parámetros corneales en el grupo no operado, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%.

GRUPO NO OPERADO Fármaco: Oxibuprocaina	Tiempo de Medida: 5m		Tiempo de Medida: 10m	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ΔPIO_G vs ΔPCC	0.245	0.199	0.473	0.008
ΔPIO_G vs ΔK_m	0.100	0.611	-0.027	0.886
ΔFRC vs ΔPCC	-	-	0.159	0.401
ΔFRC vs ΔK_m	-	-	0.042	0.824

m = Minutos, *r* = Coeficiente de correlación de Pearson, *P* = Significación estadística asociada a la correlación, Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación – valor basal).



Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-institución considerado, respecto al valor basal (valor post-institución - valor basal), μm = Micras, mm Hg = Milímetros de mercurio.

Figura 6.50. Correlación entre ΔPIO_G y ΔPCC transcurridos 10 m de la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, en el grupo no operado.

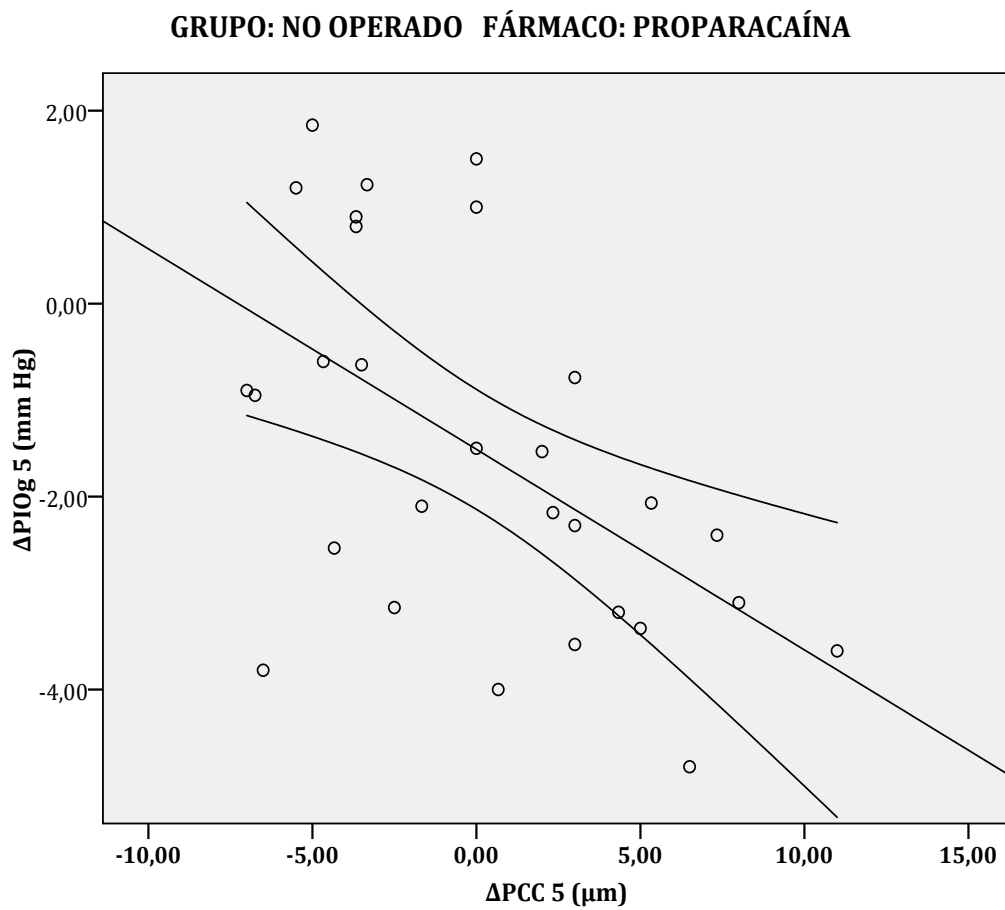
6.3.1.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

La Tabla 6.96 muestra el grado de asociación existente entre las variables de estudio, tras la instilación de Proparacaína 0.5%. Destaca la moderada correlación inversa que se produjo entre ΔPIO_G y ΔPCC ($r = -0.539$; $P = 0.003$), transcurridos 5 m de la instilación del colirio (Figura 6.51).

Tabla 6.96. Correlaciones entre las modificaciones significativas de los parámetros corneales en el grupo no operado, tras la instilación de Proparacaína 0.5%.

GRUPO NO OPERADO Fármaco: Proparacaína	Tiempo de Medida: 5m		Tiempo de Medida: 10m	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ΔPIO_G vs ΔPCC	-0.539	0.003	-0.262	0.161
ΔPIO_G vs ΔK_m	0.148	0.453	-0.228	0.225

m = Minutos, r = Coeficiente de correlación de Pearson, P = Significación estadística asociada a la correlación, Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación – valor basal).



Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación - valor basal), μm = Micras, mm Hg = Milímetros de mercurio.

Figura 6.51. Correlación entre ΔPIO_G y ΔPCC transcurridos 5 m de la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo no operado.

6.3.1.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

No se produjo asociación clínica o significativamente relevante entre los parámetros evaluados, tras la instilación de Tetracaína 0.5%. El grado de asociación y la pertinente significación estadística asociada, aparecen reflejados en la Tabla 6.97.

Tabla 6.97. Correlaciones entre las modificaciones significativas de los parámetros corneales en el grupo no operado, tras la instilación de Tetracaína 0.5%.

GRUPO NO OPERADO Fármaco: Tetracaína	Tiempo de Medida: 1m	
	<i>r</i>	<i>P</i>
$\Delta\text{FRC vs } \Delta\text{PCC}$	-0.222	0.237
$\Delta\text{FRC vs } \Delta\text{K}_m$	-0.128	0.501

m = Minutos, *r* = Coeficiente de correlación de Pearson, *P* = Significación estadística asociada a la correlación, Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación - valor basal).

6.3.2. GRUPO LASIK

6.3.2.1. TRAS INSTILACIÓN DE SSB

No se produjo asociación alguna entre las variables analizadas, transcurridos 5 m de la instilación de SSB, tal y como refleja la Tabla 6.98.

Tabla 6.98. Correlaciones entre las modificaciones significativas de los parámetros corneales en el grupo LASIK, tras la instilación de SSB.

GRUPO LASIK Fármaco: SSB	Tiempo de Medida: 5m	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Δ PCA vs Δ PCC	-0.049	0.836
Δ PCA vs Δ K _m	0.067	0.780

m = Minutos, *r* = Coeficiente de correlación de Pearson, *P* = Significación estadística asociada a la correlación, Δ _x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación – valor basal).

6.3.2.2. TRAS INSTILACIÓN DE OXIBUPROCAÍNA 0.4%

La instilación de Oxibuprocaina 0.4% no generó asociación alguna entre los parámetros corneales, evaluados en los momentos post-instilación en los que hubo variación significativa respecto al valor basal (Tabla 6.99).

Tabla 6.99. Correlaciones entre las modificaciones significativas de los parámetros corneales en el grupo LASIK, tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%.

GRUPO LASIK Fármaco: Oxibuprocaina	Tiempo de Medida: 5m		Tiempo de Medida: 10m	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ΔPIO_G vs ΔPCC	-0.140 [†]	0.566	0.133	0.587
ΔPIO_G vs ΔK_m	-0.050	0.839	-0.120	0.635
ΔPCA vs ΔPCC	-0.273 [†]	0.273	-	-
ΔPCA vs ΔK_m	-0.368	0.121	-	-

m = Minutos, *r* = Coeficiente de correlación de Pearson, †= Coeficiente de correlación de Spearman, *P* = Significación estadística asociada a la correlación, Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación – valor basal).

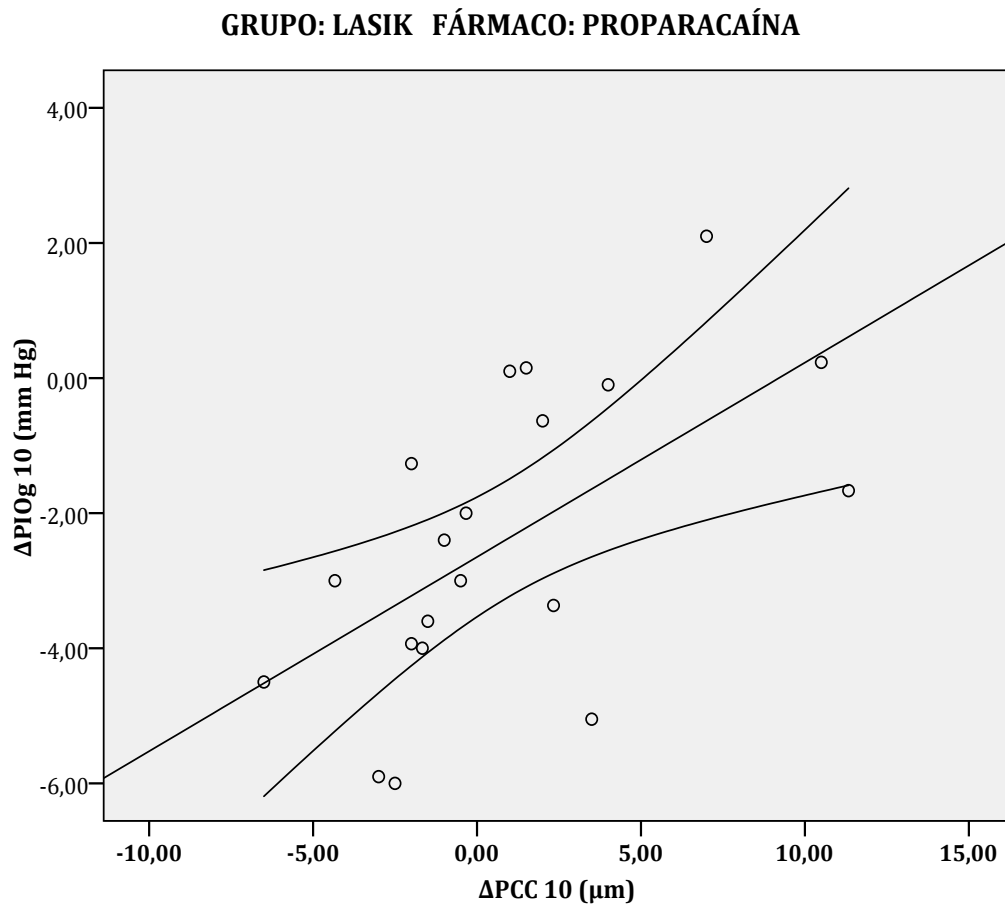
6.3.2.3. TRAS INSTILACIÓN DE PROPARACAÍNA 0.5%

Transcurridos 10 m de la instilación de Proparacaína 0.5%, se apreció una moderada correlación directa entre ΔPIO_G y ΔPCC ($r = 0.593$; $P = 0.006$) y entre ΔPIO_{CC} y ΔPCC ($r = 0.494$; $P = 0.027$) (Figuras 6.52 y 6.53). El resto de asociaciones entre las variables de estudio, aparece reflejada en la Tabla 6.100.

Tabla 6.100. Correlaciones entre las modificaciones significativas de los parámetros corneales en el grupo LASIK, tras la instilación de Proparacaína 0.5%.

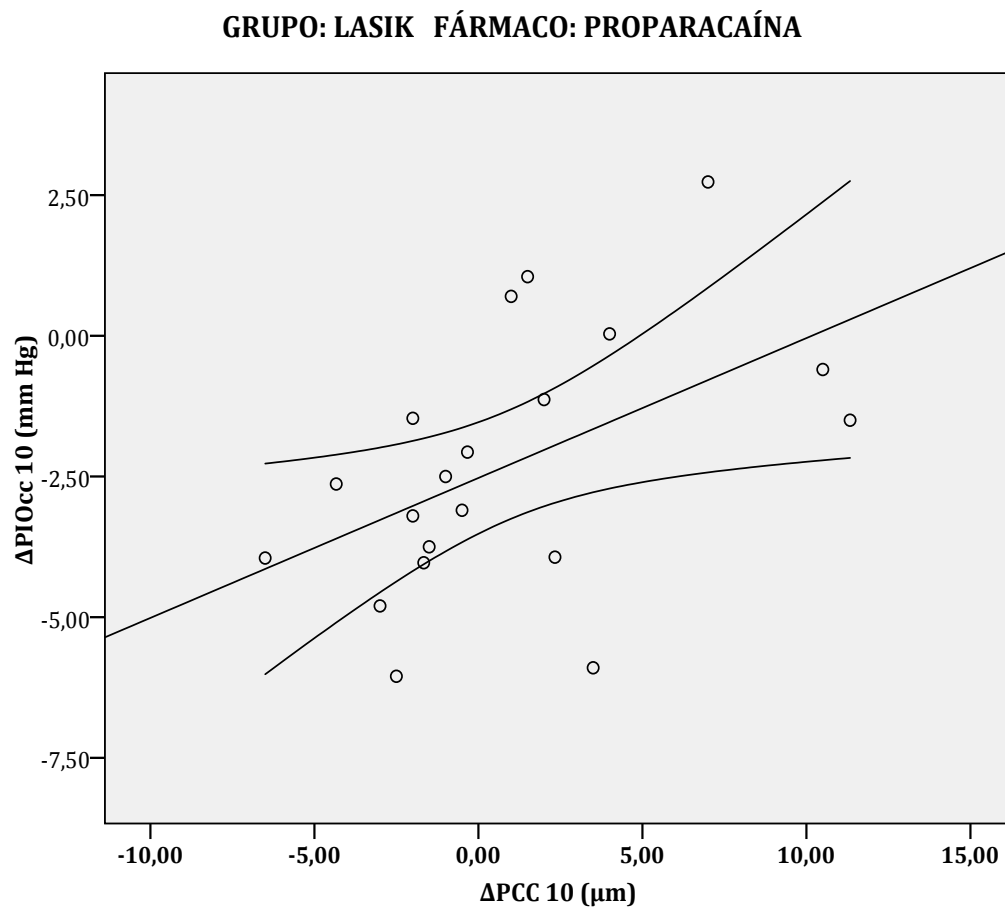
GRUPO LASIK Fármaco: Proparacaína	Tiempo de Medida: 5m		Tiempo de Medida: 10m	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ΔPIO_G vs ΔPCC	0.136	0.567	0.593	0.006
ΔPIO_G vs ΔK_m	-0.274	0.242	-0.087	0.715
ΔPIO_{CC} vs ΔPCC	0.146	0.539	0.494	0.027
ΔPIO_{CC} vs ΔK_m	-0.210	0.375	-0.049	0.838
ΔFRC vs ΔPCC	0.064	0.788	-	-
ΔFRC vs ΔK_m	-0.401	0.080	-	-

m = Minutos, *r* = Coeficiente de correlación de Pearson, *P* = Significación estadística asociada a la correlación, Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación – valor basal).



Δx = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación - valor basal), μm = Micras, mm Hg = Milímetros de mercurio.

Figura 6.52. Correlación entre ΔPIO_G y ΔPCC transcurridos 10 m de la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK.



Δ_x = Variación de la variable (x) en el momento post-instilación considerado, respecto al valor basal (valor post-instilación - valor basal), μm = Micras, mm Hg = Milímetros de mercurio.

Figura 6.53. Correlación entre ΔPIO_{cc} y ΔPCC transcurridos 10 m de la instilación de Proparacaína 0.5%, en el grupo LASIK.

6.3.2.4. TRAS INSTILACIÓN DE TETRACAÍNA 0.5%

Durante los primeros 10 m posteriores a la instilación de Tetracaína 0.5%, no existió ninguna variable que experimentó cambio significativo respecto al valor basal (como se ha puesto de manifiesto en el punto 6.2 del presente capítulo). Por tanto, no se ha podido averiguar la correlación existente entre las variables.

7. Discusión

7.1. DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA

En la primera parte de este apartado se discutirá, de forma argumentada, la metodología empleada durante la presente investigación.

7.1.1. FÁRMACOS EMPLEADOS EN LA INVESTIGACIÓN

Los fármacos anestésicos empleados durante la investigación fueron Oxibuprocaina 0.4%, Proparacaína 0.5% y Tetracaína 0.5%. Como colirio control se empleó SSB.

La selección específica de estos fármacos, así como su concentración, fue debida a que la literatura científica puso de manifiesto que son los más empleados en la práctica oftalmológica durante la anestesia tópica ocular [McGee y Fraunfelder, 2007]. Fruto de ello, el análisis bibliográfico realizado de forma previa a la investigación (detallado en la sección de Material y Métodos) reveló una gran cantidad de citas que incorporaban estos fármacos como anestesia tópica ocular.

No obstante, en el escenario clínico de la determinación de la PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann (método "*gold standard*"), el colirio que se emplea habitualmente para anestesiar la córnea presenta una mezcla de Oxibuprocaina 0.4% y Fluoresceína 0.25% (Colircusí Floutest, Alcon Cusí, Barcelona). Ante esta tesitura, podría haberse considerado incorporar este colirio a la batería de fármacos empleados en la investigación. Sin embargo, la interacción de la fluoresceína con la luz emitida por el dispositivo Oculyzer (Figura 7.1), induce un artefacto en la medida de los parámetros corneales, modificándolos significativamente respecto a su valor real (Figura 7.2) [Hirnschall et al., 2012].

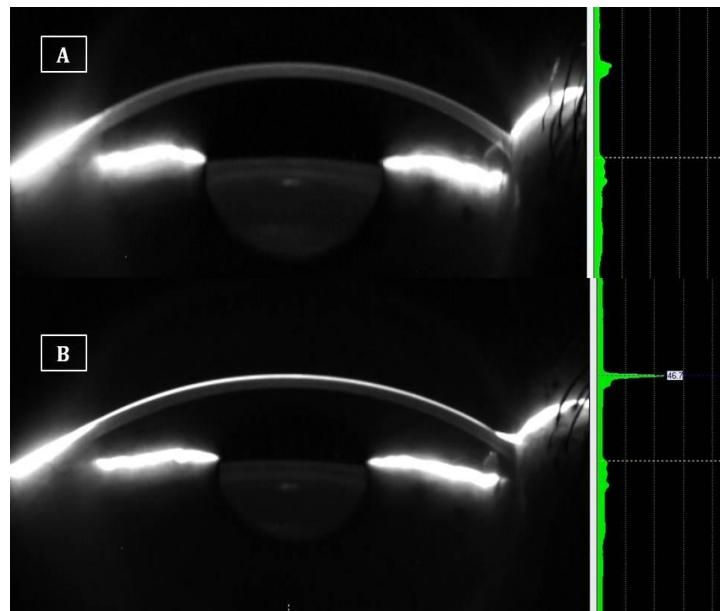


Figura 7.1. Imagen del segmento anterior recogida por la cámara de Scheimpflug del dispositivo Oculyzer (izquierda) y gráfica de la densitometría tisular (derecha). **A.** Imagen tomada antes de la instilación de Colircusí Fluotest. **B.** Imagen tomada 1 m tras la instilación del colirio. Obsérvese la clara hiperreflectividad de la superficie corneal anterior y el aumento de la densitometría corneal.

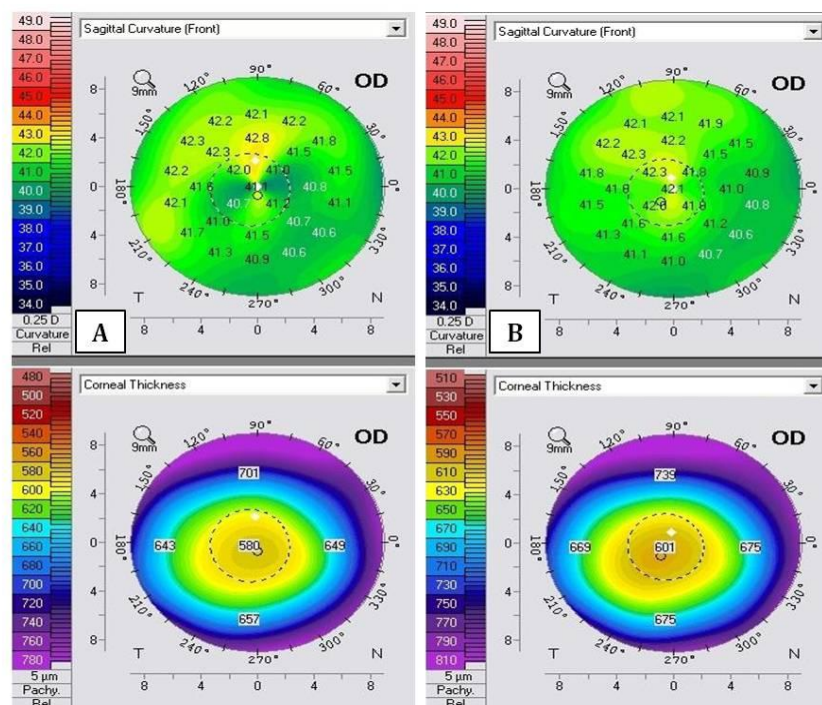


Figura 7.2. A. Mapa sagital (arriba) y paquimétrico (abajo) previo a la instilación. B. Mismos mapas tras la instilación. Obsérvese la modificación significativa de ambos parámetros corneales.

[Imágenes propias].

Otro de los colirios que con más frecuencia se emplea clínicamente en España para la anestesia tópica ocular es aquél que incorpora una mezcla de Oxibuprocaina 0.4% y Tetracaína 0.1% (Colircusí Anestésico Doble, Alcon Cusí, Barcelona) [Díaz-Rey et al., 2009]. Sin embargo, su uso en la presente investigación fue descartado, ya que el posible cambio acontecido sobre las medidas corneales no podría haberse achacado expresamente a ninguno de los dos fármacos que incorpora la mezcla. Por este motivo, se optó por su forma separada en la concentración más habitual (Oxibuprocaina 0.4% y Tetracaína 0.5%) [Díaz-Rey et al., 2009].

La selección de SSB como colirio control respondió a la necesidad de mantener el mismo grado de perturbación de la película lagrimal, que el generado por el fármaco anestésico en el ojo contralateral [Mengher et al., 1986; Blades et al., 1999]. En la literatura biomédica, el SSB resultó la aplicación tópica más extendida para lubricar la superficie ocular durante las exploraciones e intervenciones oftalmológicas [Chen et al., 2011].

7.1.2. TIEMPOS DE MEDIDA EMPLEADOS EN LA INVESTIGACIÓN

La sistemática de exploración de los pacientes llevada a cabo durante la presente investigación comprendió la medida de los parámetros morfológicos y biomecánicos de la córnea previamente, y de forma secuenciada durante los 45 m posteriores a la instilación de colirio sobre la superficie ocular.

La elección de 45 m como tiempo máximo de medida se argumentó en que existen evidencias científicas de que los colirios anestésicos empleados en la presente investigación, generan un efecto anestésico sobre la córnea que presenta una duración estimada de 15-20 m [Barry-Smith et al., 1996]. Al duplicar el periodo de tiempo de monitorización de la córnea (45 m), se pretendió ver si el posible cambio experimentado durante la anestesia, presentaba cierta simetría con los momentos de medida en los que se disipaba el efecto anestésico.

Las medidas post-instilación fueron llevadas a cabo con una latencia de 5 m, excepto la primera, que fue realizada sólo 1 m después de la instilación del fármaco. La selección de estos intervalos de tiempo fue debida a que estudios recientes han concluido que los cambios más abruptos sobre la morfología corneal, ocurren durante los primeros minutos tras la instilación de anestesia [Nam et al., 2006; Lam y Chen, 2007a; Rosa et al., 2011], así como también son estos tiempos donde transcurren habitualmente las distintas exploraciones en las baterías de pruebas diagnósticas que se realizan en la práctica clínica.

7.1.3. PERTINENCIA DEL ANÁLISIS DE DATOS DE CADA PARTE DE LA INVESTIGACIÓN

El tratamiento analítico de los datos obtenidos en cada uno de los bloques del estudio, acorde a los objetivos marcados al inicio de la investigación, se llevó a cabo según la bibliografía biomédica consultada. La argumentación de cada parte del estudio se discute seguidamente.

7.1.3.1. PERTINENCIA DEL ANÁLISIS EMPLEADO EN EL ESTUDIO DE REPETIBILIDAD INTRA-SESIÓN DE LOS DISPOSITIVOS ORA Y OCULYZER

La calidad de la medida proporcionada por cualquier dispositivo (en el caso que nos ocupa, en el contexto de las ciencias de la visión), depende en gran medida tanto de su exactitud como de su fiabilidad [Latour et al., 1997].

La exactitud aporta información acerca del grado en el que realmente se está midiendo el objeto de interés (en otras palabras, informa de la diferencia existente entre la medida del objeto proporcionada por el dispositivo y la medida “real” que presenta dicho objeto en la naturaleza). La fiabilidad, por su parte, determina el grado de similitud que presentan los valores obtenidos, cuando la medida se realiza de forma consecutiva y en las mismas condiciones.

Estos dos conceptos presentan una vital trascendencia en ciencias de la salud, ya que pueden existir dispositivos diagnósticos que proporcionen medidas muy exactas (en términos medios; “error sistemático”), pero que resulten poco fiables (gran dispersión en la toma de medidas consecutivas; “error aleatorio”) y, por otro lado, pueden existir dispositivos de medida que sean muy fiables (poca dispersión o variabilidad en las medidas) pero no sean nada exactos (error de calibración del dispositivo). En cualquiera de los dos escenarios anteriormente descritos, es importante que el clínico que maneja y/o interpreta los resultados obtenidos por un dispositivo determinado, sepa cuál es su grado de fiabilidad, para evitar tomar decisiones clínicas en base a datos incorrectos.

En la primera parte de la presente Tesis Doctoral, se evaluó la fiabilidad clínica (en términos de repetibilidad intra-sesión) de los dispositivos ORA y Oculyzer antes y tras la administración secuenciada de diferentes fármacos anestésicos sobre la superficie ocular, en sujetos no operados e intervenidos de LASIK miópico, ya que su fiabilidad en ojos sanos ha sido previamente publicada [Moreno-Montañés et al., 2008; Piñero DP et al., 2009; McAlinden et al., 2011a; Wang et al., 2012].

7.1.3.1.1. USO DEL TEST DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA)

Para evaluar la repetibilidad de dos o más medidas consecutivas llevadas a cabo en una muestra de sujetos, debe calcularse la desviación estándar intra-sujeto (DE_i) mediante el test ANOVA [McAlinden et al., 2011b]. A partir de este valor (DE_i), es posible calcular el valor de la precisión ($1.96 \times (DE_i)$) y la repetibilidad ($2.77 \times (DE_i)$) del dispositivo de medida considerado [Bland, 2000; Bland y Altman, 1996a].

7.1.3.1.2. USO DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTRA-CLASE (CCI)

Para poder analizar el grado de consistencia (concordancia, acuerdo) existente entre variables cuantitativas, el parámetro estadístico más apropiado es el CCI y no el coeficiente de correlación lineal de Pearson [McAlinden et al., 2011b]. Este último parámetro presenta una clara limitación, consistente en que dos técnicas que proporcionen valores sistemáticamente distintos, si éstos son proporcionales, el coeficiente de correlación de Pearson puede mostrar una correlación perfecta ($r = \pm 1$), aunque la concordancia entre las medidas se escasa [McAlinden et al., 2011b].

Dicho error es debido a que el coeficiente de correlación lineal de Pearson únicamente analiza el grado de asociación lineal que existe entre dos variables, y no la coherencia entre las medidas [Bland y Altman, 1996b]. Más allá, dicho coeficiente evalúa pares ordenados de medidas obtenidas, por tanto, si varía el orden de los pares de medias, también varía el valor del coeficiente.

Finalmente, el coeficiente de correlación lineal de Pearson, no es capaz de analizar la correlación cuando se realizan más de dos medidas. Contrariamente, el CCI es capaz de analizar la correlación existente cuando se realizan numerosas medidas, ya que no sólo evalúa la correlación (concordancia) entre medidas tomadas por pares en un orden determinado, sino que evalúa todos los posibles órdenes de pares posibles. Por último, el CCI también puede analizar la concordancia cuando hay más de dos pares de medidas, ya que estima la correlación media entre todos los posibles pares de observaciones [McAlinden et al., 2011b; Bland y Altman, 1996b].

Pese a que la literatura científica no arroja claro consenso en la selección del valor óptimo del CCI que asegure una buena fiabilidad clínica de un instrumento de medida, en la presente investigación se seleccionó 0.8 como valor mínimo deseable del CCI para garantizar una buena fiabilidad clínica de los dispositivos de medida empleados (ORA y Oculyzer) [Landis y Koch, 1977; Altman, 1991].

7.1.3.2. PERTINENCIA DEL ANÁLISIS EMPLEADO EN EL ESTUDIO DEL EFECTO DE LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR SOBRE LAS MEDIDAS DE LOS DISPOSITIVOS ORA Y OCULYZER

En el contexto clínico, el efecto de la administración de un fármaco o terapia sobre un determinado parámetro o característica, se evalúa analizando el cambio temporal experimentado por dicho parámetro respecto al valor previo a la administración del fármaco o terapia (valor basal). [Asensio et al., 2003; Lam y Chen, 2007a; Díaz-Rey et al., 2009]. Este fue el método empleado en la investigación para valorar el cambio producido por los colirios instilados, respecto al valor basal.

7.1.3.2.1. USO DEL TEST DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA) DE METIDAS REPETIDAS

El correcto uso de los test estadísticos en investigación biomédica desempeña un papel fundamental en la mejora de la calidad científica de la investigación, pudiendo llevar a los investigadores a asumir conclusiones erróneas, cuando se emplean de un modo incorrecto [Park et al., 2009].

Durante el análisis estadístico de los resultados, el test t-Student es frecuentemente empleado para comparar observaciones realizadas en dos muestras o poblaciones. Este test analiza si ambas muestras presentan o no igualdad de medias o si las medias de las observaciones de dos grupos de una misma población son iguales. Al realizar una comparación entre más de dos grupos de datos, tal y como se ha efectuado a lo largo del presente estudio experimental, el uso del test t-Student pareado conlleva un error metodológico asociado, debido a que éste debería realizarse mediante pares de comparaciones múltiples.

El test ANOVA es el método paramétrico más eficiente para el análisis de datos procedentes de más de dos grupos distintos [Bland y Altman., 2000; Armstrong et al., 2002]. Cuando las medidas son realizadas de forma secuencial en diferentes

intervalos de tiempo, el test estadístico más apropiado para el análisis de los datos es el test ANOVA de medidas repetidas [Armstrong et al., 2002; Park et al., 2009]. La significación estadística proporcionada por el test ANOVA, hace referencia a la diferencia existente entre, al menos, dos pares de observaciones. Para analizar la significación exacta, así como para averiguar entre qué pares de observaciones existe tal significación, es necesario la realización de un test “*post hoc*” [Armstrong et al., 2002; Park et al., 2009]. Este fue el método analítico empleado en la segunda parte de la Tesis Doctoral, empleado el test *post hoc* de Bonferroni.

7.1.3.3. PERTINENCIA DEL ANÁLISIS EMPLEADO EN EL ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS MODIFICACIONES SIGNIFICATIVAS DE LOS PARÁMETROS CORNEALES TRAS LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR

Los análisis estadísticos de regresión y correlación lineal son dos procedimientos comúnmente empleados en ciencias de la visión [Armstrong et al., 2005]. Dichos análisis establecen la relación existente entre dos o más variables distintas. Dichas variables son denominadas comúnmente Y (o variable dependiente) y X (o variable independiente). Este es el tipo de asociación que se pretendió averiguar durante la última parte de la Tesis Doctoral, en los momentos en que hubo cambio significativo tras la instilación de colirio, respecto a la medida basal, mediante la correlación de la magnitud de cambio de las variables en los diferentes tiempos de medida.

7.1.3.3.1. USO DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON (r)

El coeficiente de correlación (r) de Pearson es el parámetro estadístico que analiza el grado de asociación lineal entre dos variables. Su valor varía desde la correlación perfecta positiva ($r = +1$) a la correlación perfecta negativa ($r = -1$).

Cuando $r = +1$, todos los puntos de la gráfica que representa la correlación entre las dos variables analizadas caen sobre una línea de pendiente positiva y cuando $r = -1$, todos los puntos de la misma gráfica, caen sobre una línea de pendiente negativa. Contrariamente, cuando $r = 0$, no existe relación lineal alguna entre las variables consideradas y los puntos aparecen dispersos en la gráfica de un modo más o menos aleatorio [Armstrong et al., 2005]. Valores intermedios de r resultan en una dispersión de puntos alrededor de la línea que mejor ajusta dichos puntos, menos dispersos cuanto más próximo a 1 es el valor de r y más dispersos cuanto más próximo a 0 es el valor de r [Armstrong et al., 2005]. Una vez calculado el valor de r , su valor absoluto (ignorando su signo) es comparado con la distribución del coeficiente de correlación para analizar el grado de significación asociado a la correlación, y obtener así el valor P [Armstrong et al., 2005].

En el último bloque de la presente Tesis Doctoral, se empleó el coeficiente de correlación de Pearson cuando la distribución de las variables fue normal, y el coeficiente de correlación de Spearman, cuando la distribución fue no paramétrica.

7.2. DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS ACORDE A LOS OBJETIVOS PROPUESTOS

La discusión de los resultados se abordará de forma estratificada, atendiendo a los objetivos marcados al comienzo de la Tesis Doctoral.

7.2.1. ESTUDIO DE REPETIBILIDAD INTRA-SESIÓN DE LOS DISPOSITIVOS ORA Y OCULYZER

Durante esta parte de la investigación, se averiguó la fiabilidad clínica que presentaban los dos dispositivos de medida empleados durante la Tesis Doctoral (ORA y Oculyzer) de forma previa y tras la instilación de diferentes colirios sobre la superficie ocular, ya que el comportamiento de estos instrumentos no ha sido previamente descrito en estas condiciones clínicas de uso. Se discutirán

separadamente los resultados obtenidos en ambos grupos de pacientes (no intervenidos y operados de LASIK).

7.2.1.1. REPETIBILIDAD INTRA-SESIÓN DEL DISPOSITIVO ORA

7.2.1.1.1. GRUPO NO OPERADO

La determinación fiable de las propiedades biomecánicas de la córnea (HC y FRC), bien en el contexto de la investigación como en el ámbito asistencial de pacientes, es fundamental para la correcta toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas.

En el ámbito de la cirugía refractiva, ha quedado demostrado que el conocimiento de las propiedades biomecánicas de la córnea puede contribuir a la selección de idoneidad del candidato o ayudar en la elección de la técnica quirúrgica más apropiada [Kerautret et al., 2008]. En el ámbito de la detección y manejo del glaucoma, la precisa determinación de las propiedades biomecánicas de la córnea también presenta suma importancia, ya que ha sido demostrado que la HC es significativamente más baja en pacientes glaucomatosos que en pacientes sanos [Luce, 2005; Kirwan et al., 2006], siendo un factor de riesgo independiente para la progresión del glaucoma [Congdon et al., 2006]. Por otra parte, la correcta determinación de la PIO también resulta esencial, ya que se estima que tan sólo una reducción de 1 mm Hg en su valor, puede asociarse a un descenso del 10% en el riesgo de padecer defectos en el campo visual y un 10% de mejora en el resultado de la terapia tópica hipotensora [Chihara, 2008].

En el presente estudio, la fiabilidad de las medidas basales realizadas con el dispositivo ORA en pacientes no operados, oscilaron entre los siguientes valores del CCI: (0.741 a 0.867) para la PIO_G , (0.614 a 0.738) para la PIO_{CC} , (0.692 a 0.891) para el FRC y (0.639 a 0.782) para la HC. Estos resultados concuerdan con otros estudios en los que se ha analizado la fiabilidad del instrumento ORA, en ojos de pacientes sanos no intervenidos [Moreno-Montañés et al., 2008; Kynigopoulos et

al., 2008; Wang et al., 2013]. Moreno-Montañés y cols. obtuvieron valores del CCI superiores a 0.9 para PIO_G y FRC (0.93 en ambos casos). Los valores obtenidos para PIO_{CC} e HC fueron de 0.78 y 0.84, respectivamente. Dichos autores, concluyen argumentando que la fiabilidad del instrumento es clínicamente válida para todas las variables analizadas, ya que el valor del CCI es superior a 0.7 [Moreno-Montañés et al., 2008]. En nuestro caso, el umbral mínimo deseable para aceptar la fiabilidad clínica del dispositivo se fijó en 0.8 [Landis y Koch, 1977; Altman, 1991], valores que sólo se obtuvieron para los parámetros PIO_G y FRC.

Kynigopoulos y cols. obtuvieron un resultado análogo al nuestro. El parámetro corneal que resultó más consistente (mayor fiabilidad) en la población estudiada fue PIO_G (CCI: 0.92) y el parámetro con mayor dispersión en las medidas (menor fiabilidad), resultó la HC (CCI: 0.86) [Kynigopoulos et al, 2008]. Los valores del CCI obtenidos en nuestro estudio resultaron sensiblemente inferiores, pero esos mismos parámetros son los que resultaron con mayor y menor fiabilidad clínica, respectivamente.

Por su parte, Wang y cols. obtuvieron una fiabilidad clínica (en términos del CCI) de 0.79, 0.57, 0.76 y 0.60, respectivamente para PIO_G , PIO_{CC} , FRC e HC [Wang et al., 2013]. Nuestros resultados guardan más paralelismo con este estudio que con los obtenidos por Moreno-Montañés y cols., ya que los mejores valores de fiabilidad en nuestro estudio fueron obtenidos para PIO_G (CCI: 0.867) y FRC (CCI: 0.891). Un factor que puede explicar dicha diferencia es la edad de la muestra, ya que la edad de la población estudiada por Moreno-Montañés y cols. (mediana: 69; RI: 55-76 años) fue significativamente superior a la edad de la muestra evaluada por Wang y cols. (31.5 ± 8.8) años y a la muestra evaluada en el grupo de pacientes no operados de la presente investigación (29.7 ± 3.5) años. Existe evidencia científica acerca de la dependencia de las propiedades geométricas y biomecánicas de la córnea con la edad [Malik et al., 1992; Kotecha et al., 2006; Mansouri et al., 2012; Terai et al., 2012]. Como consecuencia del aumento del grado de entrecruzamientos del colágeno con la edad, la córnea experimenta un aumento de su rigidez [Malik et al., 1992]. Paralelamente, el cambio en la composición del

colágeno corneal (disminución de proteoglicanos y glicosaminoglicanos), repercute en una disminución de la HC, el FRC y la PCC [Kotecha et al., 2006; Mansouri et al., 2012].

Tras la instilación de SSB, la fiabilidad de las medidas apenas se vio modificada. Los parámetros PIO_G y FRC continuaron siendo los que mejor consistencia presentaban, obteniéndose valores del CCI superiores a 0.8 en todos los tiempos de medida, excepto en la medida del FRC, transcurrido 1 m de la instilación, donde el CCI (0.777) resultó próximo al umbral mínimo de fiabilidad deseable, adoptado en el estudio (0.8). El parámetro PIO_{CC} se comportó de un modo más consistente transcurridos 1, 5 y 10 m, de la instilación de SSB. Este efecto puede atribuirse al beneficio experimentado por la película lagrimal al instilar la gota de SSB, respecto a la situación basal [Otto et al., 2002; Chen et al., 2011]. La mejora experimentada por todos los parámetros durante los primeros 10 m de la instilación, corroborarían esta hipótesis. Tal mejora experimentada por la película lagrimal, se traduciría en una mayor cantidad de la luz reflejada sobre la superficie corneal anterior que iría dirigida hacia el detector luminoso del dispositivo ORA, obteniéndose una mejor señal.

Tampoco se apreciaron cambios reseñables sobre la fiabilidad del dispositivo ORA, tras la instilación de una gota de Oxibuprocaina 0.4%. Los parámetros más fiables continuaron siendo PIO_G (valores de CCI superiores a 0.8 en todos los tiempos de medida, salvo transcurridos 15 y 20 m de la instilación) y FRC (valores de CCI superiores a 0.8 en todos los tiempos, salvo transcurridos 5 (CCI: 0.797) y 20 m (CCI: 0.795) de la instilación).

De forma contraria a lo ocurrido tras la instilación de SSB, la instilación de Oxibuprocaina 0.4% empeoró la fiabilidad de los parámetros medidos, disminuyendo el valor del CCI en los 5 m posteriores a la instilación. Este comportamiento podría atribuirse a la toxicidad epitelial inducida por el colirio anestésico [McGee y Fraunfelder, 2007]. Tras la instilación de anestesia tópica, no es atípico ver leves erosiones corneales epiteliales que pueden teñir en positivo al visualizarlas con fluoresceína [McGee y Fraunfelder, 2007]. Sin embargo, el grado

de toxicidad epitelial del fármaco suele ser confundido con la sequedad debida a la pérdida de sensibilidad corneal y el consecuente descenso de la frecuencia de parpadeo y reducción de la producción de lágrima refleja [McGee y Fraunfelder, 2007]. Asimismo, es bien conocida la alteración experimentada por los anestésicos tópicos sobre las microvellosidades de las células epiteliales [Burns, 1978].

Otro dato interesante tras la instilación de Oxibupracaina 0.4% fue el pronunciado descenso de la fiabilidad que presentaron todos los parámetros transcurridos 15 m (y en especial 20 m) de la instilación. En estos dos momentos de medida, sólo resultó clínicamente aceptable la medida del FRC transcurridos 15 m de la instilación (CCI: 0.812). La Figura 6.2 muestra para todos los parámetros evaluados un punto de inflexión (10 m post-instilación) a partir del cual se produce un descenso de la fiabilidad clínica de cada parámetro, hasta alcanzar el minuto 25 tras la instilación, donde la fiabilidad tendía a recuperar los valores previos a la instilación (95% IC del CCI). Estos valores sugerirían evitar considerar clínicamente las medidas del instrumento ORA transcurridos entre 10 y 20 m de la instilación de Oxibuprocaína 0.4%.

Tras la instilación de Proparacaína 0.5%, la fiabilidad del dispositivo ORA no experimentó apenas cambio respecto a la situación basal. Los parámetros PIO_G y FRC resultaron nuevamente los más consistentes, como ya sucedía de forma previa a la instilación [Kynigopoulos et al, 2008; Wang et al., 2013]. Transcurrido 1 m de la instilación, el valor del CCI del parámetro PIO_{CC} experimentó una notable mejora respecto al valor basal (0.738 a 0.812), pudiéndose atribuir este hecho al efecto de lubricación de la gota en el momento inicial, que mejorase la reflexión de la luz emitida por sistema opto-electrónico de medida del sistema ORA, como ocurrió tras la instilación de SSB. La HC presentó valores clínicamente fiables sólo en los tiempos de medida 20 y 25 m post-instilación, que no pueden ser justificados por el efecto lubricante de la gota.

Análogamente a lo ocurrido con la instilación del resto de colirios, el dispositivo resultó más fiable para la medida de PIO_G y FRC tras la administración de Tetracaína 0.5%, especialmente para éste último parámetro. A diferencia del

comportamiento experimentado tras la instilación del colirio control (SSB), las medidas inmediatamente posteriores a la instilación del fármaco no mejoraron de forma sensible la fiabilidad. Contrariamente, la fiabilidad de PIO_{CC} e HC se vio reducida en los primeros tiempos posteriores a la instilación, por lo que se descarta en este caso que la Tetracaína 0.5% mejorase significativamente la reflexión sobre la córnea del haz de luz emitido por el aparato. No se apreció un patrón de alteración específico de la fiabilidad clínica del instrumento ORA durante los primeros minutos tras la instilación de una gota de Tetracaína 0.5%. Sin embargo, resulta llamativo que, para todos los parámetros de medida, a partir del minuto 15 post-instilación, el dispositivo mejora la fiabilidad previa a la instilación. Este comportamiento, podría sugerir que la instilación de Tetracaína 0.5% reduce la fiabilidad de la medición y, a medida que se disipa el efecto anestésico, mejora la fiabilidad. Sin embargo, dado que en algunos parámetros la fiabilidad del aparato mejoró en los tiempos iniciales tras la instilación (PIO_G y FRC), se descarta esta opción. Una explicación a este efecto puede encontrarse en el agente conservante que lleva la Tetracaína 0.5% empleada en la investigación (Clorbutanol). Este agente conservante podría haber generado toxicidad epitelial durante los primeros minutos posteriores a la instilación [McGee y Fraunfelder, 2007], hecho que hubiese condicionado la fiabilidad del dispositivo durante los primeros minutos posteriores a la instilación y, una vez disipado el efecto tóxico sobre el epitelio (punto de inflexión a los 15 m post-instilación), habría mejorado la consistencia de las medidas.

7.2.1.1.2. GRUPO LASIK

La precisa determinación postoperatoria de las propiedades biomecánicas de la córnea en pacientes intervenidos de LASIK, presenta una gran importancia en la toma de decisiones clínicas. Por un lado, resulta esencial en el control de la estabilidad de la estructura corneal tras el debilitamiento secundario a la sustracción de tejido con láser excímer [Terai et al., 2012] y, por otro, es crucial en la planificación de un posible retratamiento refractivo, en caso de existir defecto

residual posterior al primer procedimiento [Kerautret et al., 2008; Maldonado et al., 2008; Piñero et al., 2012].

Los dos mecanismos primarios responsables de la modificación biomecánica corneal tras cirugía refractiva LASIK son: 1º) *creación del colgajo corneal*, que resulta en un trastorno de la estructura lamelar del colágeno estromal y ruptura de la membrana de Bowman al ser atravesada por el microqueratomo (o láser de femtosegundo), y 2º) *ablación estromal*, que genera eliminación de lamelas de colágeno, originando un adelgazamiento corneal central y un engrosamiento medio-periférico, en cirugías para el tratamiento de la miopía como las llevadas a cabo en esta investigación [Qazi et al., 2009].

La fiabilidad clínica del dispositivo ORA ha sido previamente reportada por diferentes autores [Moreno-Montañés et al., 2008; Kynigopoulos et al., 2008; Wang et al., 2013]. Sin embargo, no existe evidencia científica de la fiabilidad de este dispositivo tras la instilación de diferentes fármacos anestésicos sobre la superficie corneal.

En la presente investigación, la fiabilidad de las medidas basales realizadas con el dispositivo ORA en pacientes intervenidos de LASIK, oscilaron entre los siguientes valores del CCI: (0.809 a 0.897) para la PIO_G , (0.743 a 0.882) para la PIO_{CC} , (0.793 a 0.871) para el FRC y (0.726 a 0.839) para la HC. De forma análoga a lo ocurrido en el grupo de pacientes no intervenidos, los parámetros basales que mayor consistencia de medida presentaron fueron PIO_G y FRC, aunque la fiabilidad de PIO_{CC} e HC mejoraron notablemente respecto a la fiabilidad basal de estos parámetros en el grupo no operado.

Tras la instilación de una gota de SSB, existió una tendencia al aumento del valor del CCI para todos los parámetros analizados durante los primeros 15 m post-instilación, que se extendió hasta los 20 m post-instilación en el caso de PIO_G y PIO_{CC} . Similar comportamiento fue apreciado en el grupo no operado, por lo que la instilación de SSB parece contribuir a mejorar la calidad óptica de la superficie ocular [Otto et al., 2002; Chen et al., 2011], permitiendo una mejor reflexión de la luz emitida por el instrumento ORA.

La instilación de Oxibuprocaina 0.4% en los pacientes intervenidos de LASIK, contrariamente al comportamiento experimentado por el grupo no operado, generó una mejora de la fiabilidad clínica de los parámetros corneales (aumento del CCI) respecto al valor basal. Dicha mejora se prolongó durante los 20 m post-instilación (Figura 6.2). A los 25 m de la instilación, se produjo un punto de inflexión en el que todos los parámetros (excepto PIO_{CC} , que alcanzó un valor similar al basal) empeoraron respecto a la medida basal. Transcurrido este tiempo de medida, los valores tendieron a normalizarse, alcanzando valores similares al basal. Este efecto contradictorio respecto al grupo no operado podría deberse a la hipoestesia corneal inducida por la agresión del plexo nervioso basal subepitelial (PNBS) llevado a cabo durante la cirugía LASIK, tanto en el procedimiento de la creación del colgajo corneal, como en la posterior fotoablación estromal [Zhang et al., 2012]. Todos los pacientes involucrados en la investigación que conformaron el grupo LASIK presentaban un seguimiento postoperatorio mínimo de 6 meses (ningún caso superior al año), tiempo en el que la córnea no ha experimentado una completa reinervación [Calvillo et al., 2004; Stachs et al., 2010]. En este escenario, la toxicidad epitelial descrita tras la instilación de anestesia tópica [McGee y Fraunfelder, 2007] podría generar menor impacto sobre la superficie ocular e inducir menor alteración de las células epiteliales, por lo que la instilación de Oxibuprocaina 0.4% únicamente induciría un aumento del volumen de fluido en la superficie corneal, que mejoraría la reflexión de luz del instrumento ORA. Paralelamente, la creación de una interfase estromal podría suponer la necesidad de más tiempo para que el fármaco generase el mismo grado de anestesia que en el grupo no operado, por dificultad de penetración del fármaco en la estructura corneal, al tener que atravesar la interfase y el lecho estromal fotoablacionado. El descenso de la fiabilidad a los 25 m podría deberse, bien al inicio de la completa acción del fármaco o bien al efecto tóxico sobre la superficie corneal del conservante incorporado (Timerosal).

Tras la instilación de Proparacaina 0.5%, el comportamiento guarda cierto paralelismo con el que aparece tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%. En los tiempos iniciales tras la instilación (primeros 5 m) se produce una mejora o

mantenimiento del valor del CCI respecto al valor basal, evidenciando un nulo impacto sobre la fiabilidad de las medidas. Sin embargo, entre los tiempos de 20 m y 25 m posteriores a la instilación, se produce un valor mínimo del CCI en todos los parámetros (menor fiabilidad clínica de las medidas). Este patrón de comportamiento apoyaría la argumentación anteriormente descrita, basada en el menor efecto tóxico del fármaco sobre la superficie corneal debido a la hipoestesia transitoria y al mayor tiempo necesario para alcanzar el máximo efecto por parte del anestésico, debido al espacio virtual existente en el estroma (interfase corneal).

La instilación de Tetracaína 0.5% no pareció inducir un patrón característico de cambio sobre la fiabilidad clínica del instrumento ORA. Los parámetros PIO_G y PIO_{CC} experimentaron una ligera mejora en la consistencia durante el primer minuto post-instilación y efecto contrario fue experimentaron FRC e HC, empeorando su fiabilidad durante el primer minuto. Posteriormente, la fiabilidad del dispositivo (en términos del CCI) no experimentó patrón de cambio característico, alcanzando en la medida de los 45 m post-instilación, valores similares al basal.

7.2.1.2. REPETIBILIDAD INTRA-SESIÓN DEL DISPOSITIVO OCULYZER

7.2.1.2.1. GRUPO NO OPERADO

La caracterización precisa de la morfología corneal resulta imprescindible en la toma de decisiones clínicas, así como en el seguimiento y detección precoz de diferentes patologías oculares. La determinación fiable de la curvatura y astigmatismo corneal resulta imprescindible en el cálculo del poder dióptrico [Lee et al., 2008] y en la selección de la geometría [Peris-Martínez et al., 2009; Felipe et al., 2011; 2012] de la LIO en el contexto de la cirugía refractiva.

Resulta también especialmente relevante en el estudio de idoneidad de cirugía refractiva corneal [Tomidokoro et al., 2000; Jinabhai et al., 2011], en la selección

del diseño y geometría más apropiada en la adaptación de LC, así como en la evolución del tratamiento ortoqueratológico [Chui y Cho, 2005; Villa-Collar et al., 2009].

Asimismo, la precisa determinación morfológica del espesor corneal resulta clave para la detección precoz de la ectasia corneal primaria o secundaria [Schweitzer et al., 2010], la selección de idoneidad del paciente candidato a cirugía refractiva o la indicación de la técnica quirúrgica más apropiada [Randleman, 2006; Randleman et al., 2008a, 2008b; López-Miguel et al., 2010; Binder, 2010] y para la correcta determinación de la PIO, vital en el diagnóstico precoz del glaucoma o hipertensión ocular, así como en su seguimiento [Gordon et al., 2002; Chihara, 2008].

La fiabilidad clínica de las medidas caracterizadoras de la morfología corneal, proporcionadas por dispositivos basados en cámara de Scheimpflug (tecnología en la que se basa el dispositivo Oculyzer empleado en la investigación), ha sido contrastada científicamente [Piñero et al., 2009; Aramberri et al., 2012; Montalbán et al., 2012; Wang et al., 2012]. Sin embargo, no existe evidencia científica del comportamiento de este dispositivo tras la administración de anestesia tópica, práctica muy común en la consulta oftalmológica.

La fiabilidad obtenida en la presente investigación por el dispositivo Oculyzer en el grupo de pacientes no operados, de forma previa a la instilación de cualquier fármaco (basal), osciló entre los siguientes valores del CCI: (0.979 a 0.988) para la PCC, (0.968 a 0.980) para la K_m , (0.063 a 0.157) para el IAV, (0.859 a 0.884) para la PCA, y (0.427 a 0.856) para e.

Estos valores revelaron una excelente fiabilidad clínica en la determinación de la curvatura (K_m) y espesor corneal (PCC), siendo los dos parámetros cuya medida resultó más consistente. Muy buena fue la consistencia de las medidas de la PCA, presentando una gran variabilidad las medidas de e y siendo clínicamente inaceptable la determinación de la asimetría de curvatura topográfica anterior, determinada mediante el parámetro IAV.

Nuestros resultados son muy concordantes con los obtenidos por otros autores en la medida de la fiabilidad clínica de las medidas topográficas mediante dispositivos basados en cámara de Scheimpflug [Aramberri et al., 2012; Montalbán et al., 2012; Wang et al., 2012].

Aramberri y cols., obtuvieron una fiabilidad para la caracterización de la queratometría media (CCI: 0.998), que resultó muy similar a la que se desprende de nuestros resultados. Por su parte, la consistencia de medida del espesor corneal central (PCC) que obtuvieron (95% IC: 0.998/0.999) también presentó una gran similitud con la obtenida en nuestra investigación. Sus resultados para la medida de PCA (95% IC: 0.995/0.998) resultaron ligeramente superiores a los nuestros. Sin embargo, la fiabilidad clínica que obtuvieron para e (CCI: 0.936) resultó muy superior a la obtenida en nuestro estudio [Aramberri et al., 2012]. Esta sutil diferencia puede atribuirse a que, aunque el dispositivo de medida que emplearon en su estudio estaba basado en fotografía de Scheimpflug (igual que el dispositivo Oculyzer empleado en nuestro estudio), el modelo empleado por Aramberri y cols. fue el dispositivo de alta resolución (Pentacam HR), el cual permite obtener imágenes de mayor resolución con la que triangular los valores de elevación y permitir una reconstrucción más precisa de la córnea y del segmento anterior [Oliveira et al., 2011].

Montalbán y cols. analizaron la fiabilidad de un dispositivo topográfico basado en disco de Plácido y fotografía de Scheimpflug [Montalbán et al., 2012]. Con este dispositivo, obtuvieron una excelente fiabilidad en las medidas de curvatura en los 3, 5 y 7 mm, así como para la determinación de la PCC y de la PCA (CCI > 0.990 en todos los casos), valores que, siendo ligeramente más consistentes, guardan gran paralelismo con nuestros resultados.

Wang y cols. obtuvieron una excelente fiabilidad clínica en la medida de la queratometría media con el dispositivo Pentacam (CCI: 0.998) [Wang et al., 2012].

En nuestro estudio, la instilación de una gota de SSB no generó cambios significativos sobre la fiabilidad del comportamiento del sistema Oculyzer, en los parámetros corneales rotacionalmente simétricos (PCC, K_m y PCA). Sin embargo,

los parámetros que identifican características rotacionalmente asimétricas de la córnea (IAV y e), presentaron un comportamiento muy dispar y poco fiable tras la instilación, en el grupo de pacientes no operados.

El índice IAV es un descriptor específico del grado de asimetría corneal existente entre la curvatura superior e inferior, similar al parámetro topográfico I-S, muy empleado en la detección precoz del queratocono [Rabinowitz, 1995; Greenstein et al., 2011; Piñero et al., 2012]. La escasa consistencia en la medida de este parámetro, a tenor de los resultados obtenidos en nuestro estudio, cuestionaría su relevancia en la detección precoz de la ectasia corneal.

Por otro lado, la precisa determinación de la variación de la curvatura del centro a la periferia de la córnea, clínicamente caracterizada por el parámetro e, resulta imprescindible en la adaptación de LC, especialmente en el contexto de la ortoqueratología [Villa-Cóllar et al., 2009]. Especialmente relevante resulta también este parámetro en el ámbito de la cirugía refractiva [Maldonado et al., 2008; Anera et al., 2009; 2010; Anera y Jiménez 2011; Alarcón et al., 2011; Bottos et al., 2011]. Su precisa caracterización resulta imprescindible en la selección del perfil de ablación más apropiado para minimizar el impacto de la aberración esférica corneal sobre la calidad de la imagen retiniana [Bottos et al., 2011]. A tenor de la escasa consistencia proporcionada por la medida de este parámetro mediante el dispositivo Oculyzer, la pertinencia de su uso para el diseño de ablaciones esféricas, debería ser reconsiderado.

Tras la instilación de los diferentes colirios anestésicos (Oxibuprocaina 0.4%, Proparacaina 0.5% y Tetracaina 0.5%), se apreció un comportamiento similar en la consistencia de la medida de los parámetros corneales, en el grupo de pacientes no intervenidos.

7.2.1.2.2. GRUPO LASIK

La correcta y precisa determinación de las propiedades morfológicas de la córnea es un aspecto de gran relevancia en la toma de decisiones clínicas en pacientes intervenidos de cirugía LASIK. Por un lado, la precisa caracterización de la curvatura corneal puede desempeñar un papel protagonista en el diagnóstico precoz de la ectasia iatrogénica [Kohnen, 2002; Twa et al., 2004; Randleman, 2008b], en el cálculo del poder dióptrico de la LIO, y en la planificación de un posible retratamiento refractivo [Maldonado et al., 2008; 2006a]. Por otro lado, la fiabilidad de las medidas del espesor corneal en pacientes intervenidos de LASIK, permitirá al clínico alertarse frente a un posible trastorno endotelial [Galgauskas et al., 2012] o planificar el posible retratamiento refractivo con menor posibilidad de inducir un debilitamiento corneal excesivo [López-Miguel et al., 2010].

En la presente investigación, la fiabilidad de las medidas llevadas a cabo con el sistema Oculyzer en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK, de forma previa a cualquier instilación, osciló entre los siguientes valores del CCI: (0.991 a 0.995) para la PCC, (0.977 a 0.987) para la K_m , (0.741 a 0.888) para el IAV, (0.923 a 0.932) para la PCA, y (0.815 a 0.931) para e.

Al comparar estos valores con los obtenidos para el grupo de pacientes no operados, resulta llamativo que la fiabilidad basal del instrumento resultase sensiblemente superior para todos los parámetros evaluados, especialmente para aquéllos que, debido a su falta de simetría rotacional (IAV, e), presentaban una menor consistencia clínica en los pacientes con córneas vírgenes.

Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica, únicamente se ha encontrado una referencia científica que haya evaluado la fiabilidad del sistema Pentacam en la determinación de las medidas de curvatura de pacientes intervenidos de LASIK, haciendo un análisis estadístico comparable con el empleado en esta investigación [Jain et al., 2007]. Estos autores concluyen, mediante el uso del coeficiente de repetibilidad (CR), que los parámetros más repetibles son, por este orden, la PCC (CR: 1%), la PCA (CR: 0.98%) y la K_m (CR: 0.29%), valores que resultan muy

consistentes con los que se desprenden de nuestro estudio. Al analizar la muestra evaluada por estos autores, se comprueba que la edad media (24.3 ± 2.3) no difirió significativamente de la de nuestros pacientes (32.6 ± 5.0). Asimismo, la profundidad de la ablación llevada a cabo durante la cirugía LASIK (63.54 ± 30.20 μm), fue muy concordante con la que presentaba nuestra muestra de pacientes (mediana: 60.00; RI: 54.50 a 75.75) μm .

Huang y cols. analizó la fiabilidad obtenida por el dispositivo Pentacam en la determinación de la PCC de pacientes intervenidos de LASIK miópico [Huang et al., 2011]. Estos autores concluyen su investigación afirmando que el instrumento Pentacam presenta una excelente fiabilidad en la obtención de la PCC (CCI: 0.985). Estos resultados son plenamente coincidentes con los nuestros, ya que nuestros valores del CCI para esta misma variable, oscilaron entre 0.991 y 0.995.

La instilación de una gota de SSB no generó variación alguna en la fiabilidad de los parámetros evaluados en los pacientes intervenidos de LASIK. De forma análoga a lo ocurrido en los pacientes no intervenidos, las variables que mayor variabilidad presentaron tras la instilación fueron, por este orden, el IAV y la e. Pese a ello, el comportamiento resultó clínicamente consistente.

La instilación de una gota de SSB de forma previa a la realización de una captura topográfica es una práctica frecuente en la práctica clínica, pero no se tenía evidencia científica de si su instilación podía modificar la fiabilidad de las medidas tomadas en esta situación, en los pacientes intervenidos de LASIK. Acorde a los resultados obtenidos, podemos considerar fiable el resultado de las medidas proporcionadas por el sistema Oculyzer en este contexto clínico.

Tampoco se apreció un patrón tipo de modificación de la fiabilidad del instrumento Oculyzer tras la instilación de los diferentes fármacos anestésicos empleados en la investigación. Este hecho confirma que la lectura proporcionada por el dispositivo presentaría independencia de la instilación previa.

7.2.2. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR SOBRE LAS MEDIDAS DE LOS DISPOSITIVOS ORA Y OCULYZER

Una vez averiguada la consistencia clínica que presentaban los instrumentos de medida empleados durante la investigación, la segunda parte del estudio intentó averiguar el efecto que generaba la instilación de cada uno de los colirios empleados sobre los parámetros corneales evaluados, únicamente en los tiempos de medida donde los instrumentos resultaban clínicamente fiables. La variación experimentada por cada variable tras la instilación del fármaco se determinó analizando el cambio respecto al valor basal presentado por dicha variable. Se discutirá de forma separada el efecto generado en el grupo de pacientes no operados e intervenidos de LASIK.

7.2.2.1. EFECTO DE LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR SOBRE LAS MEDIDAS DEL DISPOSITIVO ORA

7.2.2.1.1. GRUPO NO OPERADO

Las medidas basales relacionadas con la PIO (PIO_G y PIO_{CC}) y con las propiedades biomecánicas de la córnea (FRC e HC) obtenidas en la presente investigación, fueron muy similares a las obtenidas por otros autores, en pacientes no intervenidos, en una franja de edad similar [Ortiz et al., 2007; Johnson et al., 2011; Grise-Dulac et al., 2012].

Ortiz y cols., al analizar una muestra de sujetos no intervenidos de cirugía refractiva, obtuvieron valores de (15.9 ± 3.5 ; 16.1 ± 3.7 ; 10.9 ± 1.3 ; 11.0 ± 1.6) mm Hg, en la caracterización de PIO_{CC} , PIO_G , HC y FRC, respectivamente [Ortiz et al., 2007]. Estos valores, fueron muy similares a los obtenidos en la presente investigación (13.96 ± 2.29 ; 14.04 ± 2.77 ; 11.11 ± 1.48 ; 10.58 ± 1.76) mm Hg. Por su parte, Johnson y cols., obtuvieron una caracterización de las propiedades biomecánicas de la córnea en sujetos sanos (HC: 11.0 ± 1.4 ; FRC: 11.1 ± 1.6) mm Hg

[Johnson et al., 2011], que resultó muy comparable con los valores obtenidos por Grise-Dulac y cols. (HC: 11.05 ± 1.53 ; FRC: 11.00 ± 1.75) mm Hg [Grise-Dulac et al., 2012] y con los nuestros.

Tras la instilación de SSB, se apreció como la medida de PIO_G resultó significativamente inferior a la medida basal en todos los tiempos de medida posteriores al primer minuto. Este comportamiento del parámetro PIO_G se puede deber al masaje ocular secundario al impacto repetido del chorro de aire emitido por instrumento ORA que origina una consecuente redistribución del humor acuoso sobre la cámara anterior e induce un descenso de la medida de la PIO correlacionada con la tonometría de aplanación de Goldmann (PIO_G) [AlMubrad y Ogbuehi, 2008]. Este hecho fue descrito por primera vez por Stocker en el año 1958 mediante tonometría de aplanación de Goldmann [Stocker, 1958]. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que también es un efecto clínicamente significativo tras la medida repetida con tonómetros de no contacto [AlMubrad y Ogbuehi, 2008]. Otros autores han sido capaces de inducir un efecto similar tras 5 m de uso de un dispositivo capaz de inducir un masaje externo del globo ocular [Lam y Chen, 2007b]. Tras este tiempo, se experimentó una reducción significativa de la PIO y de las propiedades biomecánicas de la córnea, respecto a los valores iniciales.

Ehongo y cols. analizaron el efecto de la instilación de anestesia tópica sobre los valores del dispositivo ORA [Ehongo et al., 2009]. Estos autores emplearon como fármaco control solución salina, siendo un diseño experimental similar al de la presente investigación. Pese a que únicamente analizaron el cambio transcurridos 2 m de la instilación, no encontraron diferencias significativas en el valor de PIO_G , resultado que si se extrapola a la medida temporalmente más coincidente de nuestro estudio (1 m), concuerda en la ausencia de cambio significativo. Utilizando un tonómetro de aire distinto al instrumento ORA (Topcon CT80), AlMubrad y Ogbuehi investigaron el efecto de la anestesia tópica ocular sobre la medida de la PIO , no encontrando diferencias significativas en las medidas de la PIO transcurridos 2 y 5 m de la instilación de lágrima artificial (Refresh, Allergan,

Estados Unidos) en el ojo control [AlMubrad y Ogbuehi, 2007]. Sus resultados de la primera medida son comparables con los que se obtuvieron en este estudio en el primer minuto pos-instilación. Sin embargo, a los 5 m sus resultados difieren de los nuestros. Ogbuehi tampoco obtuvo diferencias significativas en los valores de PIO transcurridos 2 y 5 m de la instilación de una gota de alcohol de polivinilo como colirio control [Ogbuehi, 2012].

Pese a que sólo fueron valorables los 5 y 10 m posteriores a la instilación de SSB debido a la falta de consistencia en el resto de tiempos de medida, el parámetro PIO_{CC} experimentó un comportamiento similar al observado por PIO_C ; se apreció una reducción significativa en estos dos momentos de medida que son achacables al masajeo ocular producido por el chorro de aire continuado sobre la córnea [AlMubrad y Ogbuehi, 2008]. Este hecho cobra mayor protagonismo en nuestro estudio, ya que en cada tiempo considerado, se realizaron tres adquisiciones consecutivas de las que se obtenía el valor medio, para poder realizar el estudio de repetibilidad intra-sesión del dispositivo. Nuestros resultados resultan comparables con los obtenidos por Ehongo y cols., ya que ellos no obtienen diferencias de PIO_{CC} transcurridos 2 m de la instilación de solución salina (igual que en el primer minuto de nuestro estudio). Sin embargo, difieren con los de Ogbuehi, al comparar con el mismo tiempo de medida (5 m post-instilación) [Ogbuehi, 2012], ya que en su estudio no hubo cambio respecto a la medida basal.

En cuanto a los parámetros biomecánicos de la córnea (FRC e HC), no se apreció cambio alguno tras la instilación de SSB. En el primer caso, se apreció una tendencia a la reducción del parámetro FRC con el paso del tiempo, pero que no llegó a ser significativo en ningún tiempo de medida. En el segundo, el dispositivo ORA no fue clínicamente fiable en ningún momento de medida. La ausencia de cambios significativos observados en los parámetros biomecánicos es plenamente coincidente con los resultados obtenidos por otros autores, donde la instilación de lágrima artificial [Ogbuehi, 2012] o solución salina [Ehongo et al., 2009], no induce cambio significativo respecto al valor basal.

El comportamiento observado en la variable PIO_G tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4% no difiere del que indujo la instilación de SSB. Nuevamente, se aprecia una reducción en todos los tiempos de medida posteriores al basal, que únicamente no resulta significativa en minuto 1 y en el 45 post-instilación. Ogbuehi, empleando el instrumento ORA, no apreció cambios significativos en el valor de PIO_G transcurridos 2 m de la instilación de Oxibuprocaina 0.4% (de modo similar a nuestro valor del primer minuto), pero sí que advirtió reducción significativa transcurridos 5 m [Ogbuehi, 2012]. Tampoco Ehongo y cols. advirtieron cambio significativo transcurridos 2 m de la instilación de Oxibuprocaina 0.4% [Ehongo et al., 2009]. Sin embargo, AlMubrad y Ogbuehi mediante el tonómetro de aire Topcon CT80, apreciaron reducción significativa de la PIO transcurridos 2 y 5 m de la instilación [AlMubrad y Ogbuehi, 2007]. Todos los resultados parecen convenir que el aumento del tiempo de medida, más allá de la instilación del colirio, genera una tendencia a la reducción de la PIO_G por efecto de masajeo de la porción anterior del globo ocular [AlMubrad y Ogbuehi, 2008]. Otro factor que podría justificar parcialmente nuestro resultado es el posible efecto del colirio anestésico sobre la fuerza ejercida por los párpados sobre la córnea, hecho que puede reducir las lecturas de la PIO obtenidas con tonómetro de aire más allá de los 15 primeros minutos tras la instilación [Baudouin y Gastaud, 1994].

Respecto al parámetro PIO_{CC} , existió una tendencia a la reducción respecto al valor basal en todos los tiempos de medida. Sin embargo, la ausencia de consistencia del dispositivo ORA en la medida de este parámetro, en estas condiciones de medida, hizo que no pudieran ser tomadas como relevantes. Análogo resultado obtuvo Ogbuehi, no hallando diferencias en el valor de PIO_{CC} transcurridos 2 y 5 m de la instilación de Oxibuprocaina 0.4% [Ogbuehi, 2012]. Contrariamente, Ehongo y cols. obtuvieron una diferencia que resultó significativa transcurridos 2 m de la instilación del mismo anestésico [Ehongo et al., 2009].

Respecto al cambio experimentado por los parámetros biomecánicos tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, el FRC se vio significativamente reducido

transcurridos 10 y 45 m de la instilación. Otros estudios tampoco revelan cambio significativo del FRC durante los primeros 5 m posteriores a la instilación [Ehongo et al., 2009; Ogbuehi, 2012]. Por su parte, no se apreció en nuestro estudio ningún cambio significativo en el valor de la HC durante toda la secuencia de medida. Estos resultados son análogos a los obtenidos en otros estudios, no apareciendo cambio alguno en este parámetro durante los primeros 5 m tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4% [Ehongo et al., 2009; Ogbuehi, 2012].

La instilación de una gota de Proparacaína 0.5% de nuevo se asoció a una reducción significativa de PIO_G superado el primer minuto post-instilación, salvo transcurridos 45 m de la misma, donde la ausencia de suficiente fiabilidad clínica del dispositivo ORA impidió confirmar la tendencia a la reducción. Similar resultado fue obtenido en otro estudio, cumplidos 2 y 5 m de la instilación [AlMubrad y Ogbuehi, 2007]. Los resultados obtenidos parecen evidenciar el impacto del efecto del masaje de la córnea con la reducción experimentada con el paso del tiempo [AlMubrad y Ogbuehi, 2008]. Otros autores refieren que los conservantes presentes en el colirio empleado, puede alterar la película lagrimal, con el consecuente error (y reducción) en la determinación de la PIO [Cho y Brown, 1995; Blades et al., 1999].

No existió cambio en el valor de PIO_{CC} tras la instilación de Proparacaína 0.5%. Únicamente existió un tiempo de medida post-instilación (20 m) donde la medida difirió significativamente del valor basal. Sin embargo, la fiabilidad del instrumento ORA no resultó válida en ese momento de medida. La ausencia de cambio en la PCC observada tras la instilación de este fármaco, descarta que pueda condicionar la medida de PIO_{CC} . Por tanto, la ausencia de fiabilidad del dispositivo en la medida de este parámetro, asociado a la ausencia de estudios que hayan empleado este fármaco para evaluar este parámetro corneal, impiden extraer conclusiones más determinantes.

Respecto a los parámetros biomecánicos, el FRC experimentó un descenso significativo respecto al valor basal, que se extendió desde el minuto 20, hasta el 45 post-instilación de Proparacaína 0.5%. Este hecho sugiere que la presencia de

conservantes en la fórmula del fármaco, en este caso cloruro de benzalconio, pueda generar cambios tóxicos en la estructura corneal que puedan condicionar este comportamiento [McGee y Fraunfelder, 2007]. El cloruro de benzalconio es un surfactante catiónico, muy frecuentemente empleado en las soluciones oftálmicas, ya que es un muy buen conservante del principio activo del fármaco y permite la mejor penetración del fármaco sobre la superficie ocular, mejorando su acción [Millichamp, 1999]. Sin embargo, se asocia a un alto grado de toxicidad corneal, especialmente en el epitelio y el endotelio, si entra en contacto con ellos [Eleftheriadis et al., 2002]. En cuanto a la HC, con la limitada fiabilidad que proporcionó el instrumento ORA para su medida, no existió modificación significativa respecto al valor pre-instilación de Proparacaína 0.5%.

Finalmente, la instilación de Tetracaína 0.5%, originó un descenso de PIO_G que resultó significativo desde los 15 m posteriores a la instilación. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Ogbuehi, ya que dicho autor obtiene una reducción de PIO_G que resulta significativa transcurridos 5 m de la instilación de Tetracaína 0.5% [Ogbuehi, 2012]. En nuestro estudio, la medida en este mismo momento (5 m) no es valorable dada la escasa fiabilidad mostrada por el dispositivo ORA en ese momento, sin embargo, la medida proporcionada revelaba una reducción significativa respecto al valor basal. El hecho de que tras la instilación de Tetracaína 0.5%, la reducción de la PIO_G ocurra en tiempos más tardíos que con la instilación del resto de fármacos, incluso que el colirio control (SSB), sugeriría un posible del conservante del fármaco (Clorbutanol), que retrasaría la penetración del principio activo en la estructura corneal, por lo que el comportamiento experimentado por la córnea es similar, pero con un desfase temporal respecto al resto de colirios.

Pese a que existe una clara tendencia a la reducción de PIO_{CC} tras la instilación de Tetracaína 0.5%, la ausencia de fiabilidad clínica del instrumento ORA impidió confirmar tal tendencia. Tampoco Ogbuehi apreció cambio en el parámetro PIO_{CC} transcurridos 5 m de la instilación de Tetracaína 0.5% [Ogbuehi, 2012].

El comportamiento del FRC reveló una reducción significativa tras la instilación de Tetracaína 0.5% respecto al valor basal que resultó prolongado entre los tiempos de 15 y 25 m post-instilación. Sin embargo, la HC no experimentó cambio alguno tras la instilación. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Ogbuehi, ya que no observó modificación alguna de la biomecánica corneal (expresada mediante FRC e HC), transcurridos 5 m de la instilación de Tetracaína 0.5% [Ogbuehi, 2012]. Este inusual comportamiento, según Ogbuehi, podía justificarse por una posible desestabilización de la película lagrimal por el conservante de los colirios empleados [Cho y Brown, 1995; Blades et al., 1999], por una reducción de la presión ejercida por los párpados sobre la córnea bajo los efectos del anestésico [Ehongo et al., 2009] o por la presencia de un CR excesivo para la determinación de PIO_G y PIO_{CC} con el instrumento ORA en relación a otros dispositivos de medida de la PIO [Ogbuehi y AlMubrad, 2010].

Sin embargo, en la presente investigación, el estudio de la fiabilidad clínica del instrumento ORA llevada a cabo de forma previa a la determinación de la significación de cambio tras la instilación de cada fármaco, permitió seleccionar sólo los tiempos de medida que resultaban de un comportamiento consistente y fiable del dispositivo, por lo que sólo pueden considerarse como argumentos reales de cambio el efecto del conservante sobre la estructura corneal, la variación en la presión transitoria ejercida por los párpados, o bien la modificación transitoria de la composición corneal por efecto del principio activo del fármaco.

7.2.2.1.2. GRUPO LASIK

Los valores obtenidos para el grupo de pacientes intervenidos de LASIK tanto para los parámetros relacionados con la medida de la PIO (PIO_G y PIO_{CC}), como los relacionados con la biomecánica corneal, no difirieron de los obtenidos por otros autores tras la realización de cirugía LASIK, en un rango dióptrico similar al nuestro [Ortiz et al., 2007; Qazi et al., 2009].

Ortiz y cols., al caracterizar los parámetros corneales de una muestra de pacientes jóvenes intervenidos de LASIK, obtuvieron unos valores de (13.25 ± 2.90 ; 10.90 ± 2.70 ; 9.30 ± 1.90 ; 8.05 ± 1.90) mm Hg para PIO_{CC} , PIO_G , HC y FRC, respectivamente [Ortiz et al., 2007]. Por su parte, Qazi y cols., al analizar las variaciones en las medidas biomecánicas de la córnea tras cirugía sustractiva corneal, obtuvieron unos valores de (13.37 ± 2.53 ; 11.29 ± 3.08 ; 8.57 ± 2.25 ; 7.35 ± 2.49) mm Hg para PIO_{CC} , PIO_G , HC y FRC, respectivamente tras cirugía LASIK [Qazi et al., 2009]. Los resultados de ambos autores, son muy concordantes con los que se desprenden de la presente investigación (14.39 ± 2.90 ; 11.87 ± 2.68 ; 8.98 ± 1.39 ; 8.13 ± 1.34) mm Hg para PIO_{CC} , PIO_G , HC y FRC, respectivamente.

Al comparar con los valores basales del grupo no intervenido, se apreció una reducción significativa de todos los parámetros evaluados en el grupo operado de LASIK, excepto en la medida de PIO_{CC} . Este hecho reside en el debilitamiento estructural que induce la cirugía sustractiva corneal con láser excímer sobre las propiedades biomecánicas de la córnea [Chen et al., 2008; De Medeiros et al., 2010; Terai et al., 2012]. Particularmente, se estima que la cirugía LASIK, debido a la sola creación del colgajo corneal, es capaz de inducir un descenso de 1 mm Hg en el valor preoperatorio de HC y aproximadamente 0.8 mm Hg en el valor previo del FRC [Gatinel et al., 2007; Chen et al., 2008; Terai et al., 2012]. Sin embargo, el valor de PIO_{CC} no resultó significativamente reducido respecto al grupo de pacientes no intervenidos, ya que este parámetro obtiene un valor de la PIO sin estar condicionado por el debilitamiento estructural de la córnea llevado a cabo durante la cirugía [Luce, 2005]. Muchos estudios han demostrado un descenso en la determinación de la PIO tras cirugía sustractiva corneal (PRK y LASIK), que ha sido inicialmente atribuido a la reducción del espesor corneal central [Damji et al., 2003]. Sin embargo, otros estudios han revelado descenso en la medida de la PIO tras cirugía sustractiva hipermetrópica, que no se asocia a reducción del espesor central [Munger et al., 2001]. Estudios más recientes acerca de los parámetros que afectan realmente a la determinación de la PIO tras cirugía refractiva, revelan que el módulo de elasticidad es significativamente más influyente sobre la medida de la

PIO, de lo que lo es la curvatura corneal y la PCC postoperatorias [Liu y Roberts, 2005].

La instilación de SSB no generó modificación alguna sobre ninguno de los parámetros evaluados con el dispositivo ORA, pese a que el instrumento presentó una aceptable fiabilidad clínica, especialmente en la medida de los parámetros relacionados con la medida de la PIO (PIO_G y PIO_{CC}). Este comportamiento difiere del cambio experimentado tras la instilación del mismo fármaco en el grupo de pacientes no intervenidos, donde se apreció una progresiva reducción de PIO_G respecto al valor basal.

Este diferente comportamiento reside en que la córnea es una estructura compleja, compuesta fundamentalmente por colágeno, proteoglicanos, agua y otros elementos. Se caracteriza por una importante variación local de la organización de la región anterior respecto a la posterior, y de la región central respecto a la periférica [Qazi et al., 2009]. La fuerza adhesiva interlamelar de la región central de la córnea depende de la unión de los proteoglicanos, mientras que la ramificación y entrelazado de las lamelas de colágeno proporciona fuerza adhesiva adicional en la región anterior y periférica [Dawson et al., 2008; Qazi et al., 2009]. Asimismo, el estroma anterior presenta menos capacidad para aumentar su grosor y es aproximadamente un 25% más rígido que la porción estromal posterior [Müller et al., 2001]. La ablación anterior del estroma mediante láser excímer para la corrección de defecto miópico, como ocurrió en este grupo de pacientes, induce no sólo un aplanamiento central de la córnea, sino también un engrosamiento medio-periférico originado por la retracción de las lamelas de colágeno ablacionadas, modificando el gradiente de fluido en el interior de la córnea (Figura 7.3) [Roberts, 2000; Dupps y Roberts, 2001; Dupps y Wilson, 2006; Qazi et al., 2009]. Esta nueva configuración estructural resulta más pronunciada cuanto mayor es la cuantía de la ablación, ya que mayor cantidad de colágeno y matriz extracelular será retirada de la córnea, originando mayor cambio sobre la determinación de la PIO y de las propiedades biomecánicas de la córnea [Qazi et al., 2009].

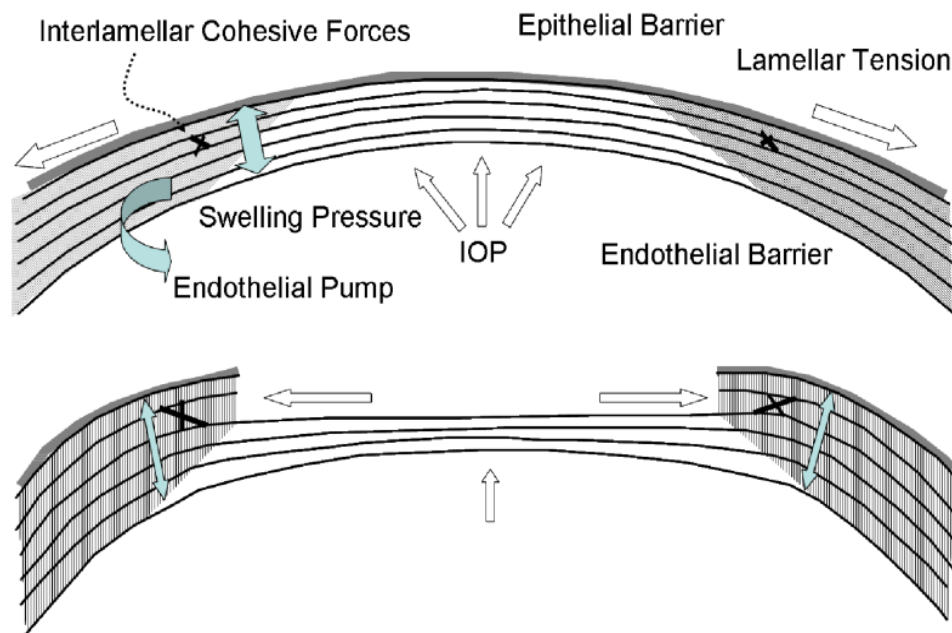


Figura 7.3. Remodelación estructural de la córnea tras la aplicación de láser excímer para la corrección de defecto refractivo miópico. Obsérvese el impacto de la sustracción de tejido sobre el colágeno central y medio-periférico. [Dupps y Wilson, 2006].

El comportamiento experimentado por los diferentes parámetros corneales, tras la instilación de los fármacos anestésicos, sólo presentó cambio respecto al comportamiento tras la instilación de SSB en la determinación de la PIO. En todos los casos, se produjo una reducción significativa de PIO_G en los tiempos medios (superado el minuto 5) respecto al valor basal. Consecuentemente, también se produjo un descenso de PIO_{CC} en algunos tiempos de medida, sin que se apreciase incremento asociado en la PCC. Este comportamiento podría deberse a un deterioro en la calidad de la película lagrimal, debido al efecto de los agentes conservantes o a la agresión sobre el PNBS durante la creación del colgajo corneal y la posterior ablación estromal [Zhang et al., 2012], en el postoperatorio medio de los pacientes intervenidos de LASIK, donde todavía no se ha producido la completa reinervación corneal [Calvillo et al., 2004; Stachs et al., 2010]. Esta alteración justificaría que el comportamiento fuese diferente en los primeros 5 m que una vez

transcurrido este tiempo, ya que la instilación del colirio, inicialmente mejoró la reflexión de la luz infrarroja emitida por instrumento ORA y paulatinamente fue empeorando, al disiparse el efecto lubricador de la gota. Otra justificación reside en la modificación de la geometría de la córnea tras la intervención miópica (paso de morfología prolata a oblata) y en el tamaño de la zona óptica del tratamiento. En estas circunstancias, el centrado del ojo del paciente sobre el punto de fijación del instrumento resulta imprescindible para la correcta toma de la medida, todavía más vital que en pacientes no operados [Terai et al., 2012]. El impacto del chorro de aire sobre la zona marginal del flap en lugar de la zona óptica central, supondría la medición de los parámetros corneales sobre una zona donde existe discontinuidad de las lamelas de colágeno al ser atravesadas por el microqueratomo y haber atravesado la membrana de Bowman, originando una reflexión distinta de la luz enviada a través del sistema ORA (Figura 7.4) [Qazi et al., 2009]. La ausencia de mentonera por parte del dispositivo dificultaría el centrado del paciente en este contexto.

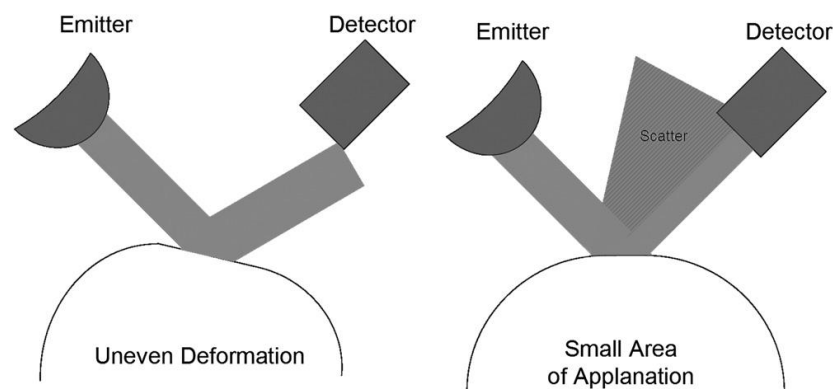


Figura 7.4. Reducción del flujo de luz dirigido hacia el detector del sistema opto-electrónico del instrumento ORA, al realizar la medida de forma descentrada (izquierda) o sobre una zona óptica reducida (derecha). [Qazi et al., 2009].

Al realizar la medida en esta situación irregular, el dispositivo determina de forma incorrecta la primera señal de aplanación (P1), ya que la altura de la señal P1 depende exclusivamente del número de fotones alineados hacia el detector [Qazi et al., 2009].

En este sentido, diferentes autores han concluido que, más importante que el análisis cuantitativo de la medida proporcionada por el sistema ORA, es el análisis del gráfico que proporciona en cada medida [Spoerl et al., 2011; Touboul et al., 2011; Terai et al., 2012]. La nueva versión de software que incorpora el dispositivo (3.0) computa 37 nuevos parámetros para describir la curva de respuesta detectada en cada señal y obtener información más precisa de la córnea [Terai et al., 2012]. La versión que se empleó en el presente estudio (2.04) no incorpora dichos parámetros de evaluación de la gráfica.

La ausencia de estudios que hayan caracterizado el comportamiento biomecánico de la córnea intervenida de LASIK, tras la instilación de anestesia tópica, impide aportar información más concluyente.

7.2.2.2. EFECTO DE LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR SOBRE LAS MEDIDAS DEL DISPOSITIVO OCULYZER

7.2.2.2.1. GRUPO NO OPERADO

Tras la instilación del fármaco control (SSB), no se apreció modificación alguna de los parámetros descriptores de la morfología corneal en el grupo de pacientes no intervenidos, mediante el dispositivo Oculyzer. Únicamente se apreció reducción significativa del parámetro K_m transcurridos 5 m de la instilación. Este efecto puede ser debido a la variabilidad de la medida, o al tiempo en el que se produjo la deshidratación de la córnea tras la instilación de la gota de SSB. Al disminuir el volumen de fluido sobre la superficie ocular y adelgazarse la película lagrimal, podría modificarse (aplanarse) la curvatura anterior identificada por el instrumento Oculyzer.

Idéntico comportamiento al de la instilación de SSB es apreciado tras la instilación de todos los fármacos anestésicos (Oxibuprocaina 0.4%, Proparacaina 0.5% y Tetracaina 0.5%), no produciendo efecto temporal alguno sobre las propiedades morfológicas de la córnea.

Según nuestro conocimiento, no existe evidencia científica del estudio de la modificación de la curvatura corneal tras la instilación de anestesia tópica ocular. Sin embargo, el cambio temporal de la PCC sí que ha sido previamente evaluado por otros autores [Asensio et al., 2003; Lam y Chen, 2007a; Díaz-Rey et al., 2009; Rosa et al., 2011; Ogbuehi, 2012]. Pese a que ninguno de estos autores ha analizado la variación del espesor corneal en un intervalo de tiempo tan extenso como el de nuestro estudio, todos ellos concluyen afirmando que la instilación de una gota de los fármacos empleados en esta investigación no genera cambio significativo de la PCC dentro de los primeros 10 m post-instilación. En nuestro estudio, fue común una tendencia al aumento de la PCC en el primer minuto tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, Proparacaina 0.5% y Tetracaina 0.5%, siendo mínima la magnitud de cambio medio sobre el valor basal ($< 2 \mu\text{m}$ en todos los colirios) y comparable con la experimentada por el fármaco control ($1.56 \mu\text{m}$).

Hershe y Siu, empleando un paquímetro óptico de contacto, encontraron un aumento medio de $15 \mu\text{m}$ sobre la PCC en los dos minutos posteriores a la instilación de dos gotas de Proparacaina 0.5%, no resultando significativo tal cambio. Estos autores aludieron un edema estromal transitorio tras la instilación del fármaco [Herse y Siu, 1992]. Tampoco Lam y Chen obtuvieron diferencias significativas en la medida de la PCC tras la instilación de una gota de Proparacaina 0.5%, empleando la técnica de microscopía especular y la topografía Scheimpflug (Pentacam) [Lam y Chen, 2007a]. Asensio y cols. no obtuvieron diferencias significativas en la medida de la PCC en ninguna localización corneal con el dispositivo Orbscan II, tras la instilación de dos gotas de Oxibuprocaina 0.4%. La ausencia de cambio significativo tras la instilación del fármaco puede ser explicado por el hecho de que la medida de la PCC en puntos aislados de la córnea puede ser una técnica inadecuada para analizar el cambio medio experimentado en el espesor corneal tal y como han demostrado recientemente otros autores, analizando el cambio en el volumen corneal tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4% [Rosa et al., 2011].

Pese a que otros autores han asociado el aumento de la PCC al edema epitelial y estromal secundario a la inhibición del metabolismo celular de los queratocitos y de las células endoteliales tras la instilación del anestésico [Penna y Tabbara, 1986] o a los conservantes de los mismos [Yeung et al., 2000] en nuestro estudio ese efecto ha sido mínimo.

A tenor de los resultados obtenidos en esta investigación, la instilación de los fármacos empleados no genera modificación alguna sobre las propiedades morfológicas de la córnea de pacientes no intervenidos. Bajo esta premisa, la realización de la topografía corneal mediante el sistema Oculyzer no debería obligatoriamente ser realizada de forma previa a la instilación de anestesia tópica, sin necesidad de alterar los protocolos típicos de las consultas de oftalmología, donde en ocasiones el personal de enfermería instila anestésico antes de la realización de diferentes exploraciones.

7.2.2.2.2. GRUPO LASIK

El comportamiento experimentado por el grupo de pacientes intervenidos de LASIK tras la instilación de los diferentes colirios, apenas difirió del cambio acontecido en el grupo no operado.

Tras la instilación de una gota de SSB (colirio control), no se produjo cambio alguno sobre ningún parámetro descriptor de la morfología corneal, excepto para la PCA, donde se apreció un cambio significativo transcurridos 20 m de la instilación. Este hallazgo podría haberse considerado como anecdótico, o fruto de la propia variabilidad de las medidas, ya que se trata del fármaco control. Sin embargo, este hecho se repitió tras la instilación de Oxibuprocaina 0.4% y Proparacaina 0.5%. Transcurridos 20 m de la instilación de ambos colirios, se produjo un descenso significativo respecto al valor basal en el valor de la PCA, efecto que fue más continuado en el tiempo con la instilación de Oxibuprocaina 0.4%. La instilación de Tetracaina 0.5%, por el contrario, no generó este efecto sobre la PCA.

A priori, este cambio podría achacarse al posible efecto de los conservantes sobre la estructura corneal, originando un diferente comportamiento en la estructura de la misma. Sin embargo, resulta sorprendente que ocurra también con la instilación de SSB, que no presenta conservante alguno. Al analizar la composición de los colirios donde se produce este cambio en la PCA, no existe ningún componente que esté presente en los tres (SSB, Oxibuprocaina 0.4% y Proparacaina 0.5%), y que no esté presente en el colirio que no produjo cambio sobre este parámetro (Tetracaina 0.5%).

Sería lógico atribuir el descenso de la PCA tras la instilación a un aumento transitorio de la PCC tras la instilación de los fármacos, que hubiese condicionado un retraso de la superficie corneal posterior y un descenso de la distancia entre dicha superficie y la cristaloides anterior (PCA). Sin embargo, el descenso de la PCA ocurrió sin cambio significativo sobre la PCC. En este contexto, el parámetro que podría justificar este hallazgo es el cambio experimentado en el volumen de córnea tras la instilación. La instilación de colirio sobre la córnea originó un aumento no significativo sobre la PCC a los 20 m de la instilación del orden de 2 μm en ambos grupos. Pese a que no resultó significativo dicho cambio en la PCC (determinada en el centro de la córnea), podría haber sido una magnitud de cambio suficiente como para modificar de forma significativa el volumen de la córnea, reduciendo el valor de la PCA, ya que la determinación de la PCC en un único punto de la córnea puede no ser un descriptor suficiente del comportamiento global de la misma [Rosa et al., 2011]. Al no haber incluido la medida del volumen de córnea en el análisis no podemos establecer conclusiones definitivas.

No obstante, Rosa y cols. obtuvieron un aumento de la PCC y un aumento del volumen corneal transcurridos 5 m de la instilación de Oxibuprocaina 0.4%, colirio con el que advertimos el cambio en la PCA [Rosa et al., 2011]. De confirmarse este efecto en una muestra de pacientes superior, especial precaución debería ser tomada con la instilación de Oxibuprocaina 0.4% y Proparacaina 0.5% en pacientes intervenidos de LASIK durante el preoperatorio del implante de una LIO

fáquica (BIOPTICS), especialmente aquéllos con valores de PCA justos [Menezo et al., 2004].

El resto de parámetros descriptivos de la morfología corneal no experimentó cambio alguno tras la instilación de ningún colirio, del mismo modo que en el grupo de pacientes no operados.

7.2.3. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS MODIFICACIONES SIGNIFICATIVAS DE LOS PARÁMETROS CORNEALES TRAS LA INSTILACIÓN DE ANESTESIA TÓPICA OCULAR

La última parte del estudio se centró en analizar el posible grado de asociación existente entre la variación significativa de los parámetros corneales evaluados mediante ORA y Oculyzer, y la variación experimentada en esos mismos tiempos, por la PCC y K_m . Este análisis se efectuó dentro de los primeros 10 m post-instilación, ya que es el contexto clínico donde más frecuentemente se emplean los fármacos [Lam y Chen, 2007].

7.2.3.1. GRUPO NO OPERADO

La instilación de una gota de SSB sólo indujo una débil, aunque significativa, correlación inversa entre ΔPIO_{cc} y ΔPCC a los 5 m de la instilación ($r = -0.392$; $P = 0.032$). Este comportamiento resulta obvio, ya que la medida de PIO_{cc} proporciona un valor menos dependiente de la PCC, por lo que un aumento en el valor de la PCC determinará una medida de PIO_{cc} más reducida, para evitar la sobreestimación de la PIO asociada al aumento del espesor corneal [Luce, 2005; Terai et al., 2012].

También evidente resultó la asociación directa existente entre ΔPIO_G y ΔPCC transcurridos 10 m de la instilación de Oxibuprocaina 0.4% ($r = 0.473$; $P = 0.008$). El aumento de la PCC se asocia a un aumento en la determinación de la PIO

relacionada con la tonometría de aplanación de Goldmann (PIO_G), ya que esta medida no está compensada por el cambio en la estructura corneal [Luce, 2005; Terai et al., 2012]. De forma contraria, la instilación de una gota de Proparacaína 0.5% describió una asociación inversa entre estas dos variables ($r = -0.539$; $P = 0.003$). Como hemos comentado con anterioridad, la medida de PIO_G no se ve compensada por los cambios sobre la biomecánica corneal, por lo que un aumento de la PCC debería asociarse a un aumento PIO_G . Sin embargo, la instilación de Proparacaína 0.5% podría inducir un discreto edema epitelial que originase una infraestimación del valor de PIO_G [Oh et al., 2009].

No existió asociación significativa entre las variables de estudio tras la instilación de Tetracaína 0.5%.

7.2.3.2. GRUPO LASIK

La instilación de SSB y Oxibuprocaína 0.4% no se asoció a ninguna relación estrecha entre la PCC y K_m y las modificaciones significativas aparecidas en la córnea durante los primeros 10 m post-instilación.

Transcurridos 10 m de la instilación de una gota de Proparacaína 0.5%, se apreció una moderada relación directa y significativa entre ΔPIO_G y ΔPCC ($r = 0.593$; $P = 0.006$). Este comportamiento resulta predecible, por la dependencia entre el valor proporcionado por PIO_G con la variación experimentada por PCC [Luce, 2005; Terai et al., 2012]. Sin embargo, también se observó una correlación directa entre ΔPIO_{CC} y ΔPCC ($r = 0.494$; $P = 0.027$), hecho que pone de relevancia la posible aparición de edema epitelial tras la instilación de una gota de Proparacaína 0.5%, de un modo análogo a lo ocurrido en el grupo de pacientes no intervenidos.

Finalmente, la instilación de Tetracaína 0.5% no indujo cambio significativo en ningún parámetro tras su instilación, por lo que no se pudo establecer ningún grado de asociación entre variables.

7.3. DE LAS LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación ha intentado averiguar el efecto de la instilación de gotas de anestesia tópica ocular sobre diferentes parámetros relacionados con la morfología y la biomecánica corneal. Pese a que se ha seguido de forma rigurosa el método científico, no está exenta de algunas limitaciones, algunas de las cuales resumimos a continuación:

1º) *Tamaño muestral*. Pese a que la potencia estadística con el tamaño muestral empleado se estimó en un 96%, el uso de una mayor cantidad de pacientes habría permitido que los resultados hubiesen sido extrapolables con mayor certeza –si cabe- a la población clínica general.

2º) *Edad de la muestra*. Los pacientes incluidos en el presente estudio pertenecen a una franja de edad muy específica, donde la cirugía LASIK resulta más prevalente. Sin embargo, la estratificación de la muestra acorde a diferentes franjas de edad habría proporcionado más información acerca del cambio de los parámetros evaluados en diferente tipo de pacientes.

3º) *Técnica quirúrgica empleada*. La técnica empleada para el cambio refractivo de los pacientes fue LASIK. Habría sido interesante valorar el comportamiento de los parámetros evaluados tras la ablación estromal sin creación previa de colgajo corneal, es decir, tras la realización de técnicas de ablación superficial.

4º) *Colirios empleados*. Pese a que el uso de los fármacos utilizados en la investigación obedeció a una búsqueda bibliográfica exhaustiva, podría haber sido interesante analizar el comportamiento de la córnea utilizando fármacos sin conservantes en su fórmula, para poder aislar el efecto del principio activo del efecto tóxico inducido por los conservantes. Sin embargo, prevaleció el criterio de utilizar aquellas formulaciones disponibles en su formulación comercial habitual, que es la que se utiliza en la práctica clínica.

8. Conclusiones

Las conclusiones a las que se llega tras el desarrollo de la presente Tesis Doctoral son las siguientes:

8.1. CONCLUSIÓN GENERAL

Pese a que el impacto sobre la determinación de las propiedades biomecánicas de la córnea es mayor que el inducido sobre la determinación de su morfología, los resultados de la presente Tesis Doctoral sugieren evitar tomar decisiones clínicas acordes a las medidas corneales efectuadas bajo el efecto de anestesia tópica ocular, tanto en pacientes no operados e intervenidos de cirugía LASIK.

8.2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

8.2.1. La fiabilidad clínica del instrumento ORA aparece significativamente modificada tras la instilación de anestesia tópica ocular, por lo que se sugiere no emplear el instrumento en ese contexto clínico. La consistencia de la medida de la histéresis corneal resultó clínicamente inaceptable, por lo que proponemos emplear el factor de resistencia corneal como descriptor biomecánico, ya que presentó mayor consistencia en su medida.

8.2.2. La fiabilidad clínica del topógrafo basado en cámara de Scheimpflug (Oculus), resulta independiente de la instilación de anestesia tópica ocular en pacientes no intervenidos y operados de LASIK. De todas las variables estudiadas, la medida de los parámetros rotacionalmente asimétricos (índice de asimetría vertical y excentricidad) resulta clínicamente inaceptable en ambos grupos y en todas las condiciones de medida.

8.2.3. El cambio en la micro-estructura corneal y la mayor dependencia del centrado en la adquisición de la medida tras LASIK, probablemente condicionen la modificación transitoria de la profundidad de cámara anterior tras la instilación de anestesia tópica, hecho que debe ser tenido en cuenta al valorar la idoneidad de un posterior implante fáquico.

8.2.4. La correlación existente entre el cambio experimentado por la presión intraocular (con y sin compensación corneal) y el cambio experimentado por la paquimetría central tras la instilación de Proparacaína 0.5% en ambos grupos, revelan que este fármaco induce en mayor medida edema corneal y por tanto su uso ha de ser particularmente evitado antes de la determinación de la presión intraocular.

9. Bibliografía

- ALARCÓN A, ANERA RG, VILLA C, JIMÉNEZ DEL BARCO L, GUTIÉRREZ R. (2011). *Visual quality after monovision correction by laser in situ keratomileusis in presbyopic patients*. J Cataract Refract Surg, 37: 1629-1635.
- ALBERTE-GONZÁLEZ A, GALLEGO-PINAZO R, PINAZO-DURÁN MD. (2009). *Local anesthetics in ophthalmology*. Arch Soc Esp Oftalmol, 84: 227-228.
- ALMUBRAD TM, OGBUEHI KC (2007). *Clinical investigation of the effect of topical anesthesia on intraocular pressure*. Clin Ophthalmol, 1: 305-309.
- ALMUBRAD TM, OGBUEHI KC. (2008). *The effect of repeated applanation on subsequent IOP measurements*. Clin Exp Optom, 91: 524-529.
- ALPINS N, STAMATELATOS G. (2007). *Customized photoastigmatic refractive keratectomy using combined topographic and refractive data for myopia and astigmatism in eyes with forme fruste and mild keratoconus*. J Cataract Refract Surg, 33: 591-602.
- ALTMAN DG. (1991). *Practical statistics for medical research*. 1st ed., New York: Chapman and Hall. 277-324.
- AMBRÓSIO R, WILSON S. (2003). *LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications*. Semin Ophthalmol, 18: 2-10.
- AMBRÓSIO R Jr, TERVO T, WILSON SE. (2008). *LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment*. J Refract Surg, 24: 396-407.
- ANERA RG, VILLA C, JIMÉNEZ JR, GUTIÉRREZ R. (2009). *Effect of LASIK and contact lens corneal refractive therapy on higher order aberrations and contrast sensitivity function*. J Refract Surg, 25: 277-284.
- ANERA RG, ALARCÓN A, JIMÉNEZ JR, JIMÉNEZ DEL BARCO L. (2010). *Characterizing corneal shape after LASIK using a reference system intrinsic to the cornea*. J Opt Soc Am A Opt Image Vis Sci, 27: 1549-1554.
- ANERA RG, JIMÉNEZ JR. (2011). *Corneal asphericity after refractive surgery*. J Cataract Refract Surg, 37: 1741-1742.
- ARAMBERRI J, ARAIZ L, GARCIA A, et al. (2012). *Dual versus single Scheimpflug camera for anterior segment analysis: Precision and agreement*. J Cataract Refract Surg, 38: 1934-1949.

- ARGENTO CJ, COSENTINO MJ, BIONINI A. (1997). *Treatment of hyperopic astigmatism*. J Cataract Refract Surg, 23: 1480-1490.
- ARMSTRONG RA, EPERJESI F, GILMARTIN B. (2002). *The application of analysis of variance (ANOVA) to different experimental designs in optometry*. Ophthal Physiol Opt, 22: 248-256.
- ARMSTRONG RA, EPERJESI F, GILMARTIN B. (2005). *The use of correlation and regression methods in optometry*. Clin Exp Optom, 88: 81-88.
- ASENSIO I, RAHHAL SM, ALONSO L, PALANCA-SANFRANCISCO JM, SANCHIS-GIMENO JA. (2003). *Corneal thickness values before and after Oxybuprocaine 0.4% eye drops*. Cornea, 22: 527-532.
- ASLANIDES IM, TSIKLIS S, ASTYRAKAKIS NI, PALLIKARIS IG, JANKOV MR. (2007). *LASIK flap characteristics using the Moria M2 microkeratome with the 90- μ m single use head*. J Refract Surg, 23: 45-49.
- ATCHISON DA. (1989). *Optical design of intraocular lenses I. On-axis performance*. Optom Vis Sci, 8: 492-506.
- ATCHISON DA, MARKWELL EL, KASTHURIRANGAN S, et al. (2008). *Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes*. J Vis, 8: 1-20.
- AZAR D, ANG RT, LEE JB, et al. (2001). *Laser subepithelial keratomileusis: electron microscopy and visual outcomes of flap photorefractive keratectomy*. Curr Opin Ophthalmol, 12: 323-328.
- BAILEY MD, MITCHELL GL, DHALIWAL DK, BOXER-WACHLER BS, ZADNIK K. (2003). *Patient satisfaction and visual symptoms after laser in situ keratomileusis*. Ophthalmology, 110: 1371-1378.
- BARRAQUER JI, DE TOLEDO MC, TORRES E. (2004). *La córnea normal*. En: Barraquer JI, De Toledo MC, Torres E (Eds.) *Distrofias y Degeneraciones Corneales*. Espaxs, Barcelona. Cap. 2, 29-43.
- BARRY-SMITH G, HAMILTON RC, CARR CA. (1996). *Ophthalmic anaesthesia*. London: Arnold, 84-103.
- BAUDOIN C, GASTAUD P. (1994). *Influence of topical anesthesia on tonometric values of intraocular pressure*. Ophthalmologica, 208: 309-313.

- BINDER PS, TRATTLER WB. (2010). *Evaluation of a risk factor scoring system for corneal ectasia after LASIK in eyes with normal topography.* J Refract Surg, 26: 241-250.
- BLADES KJ, MURPHY PJ, PATEL S. (1999). *Tear thinning time and topical anesthesia as assessed using the HIRCAL grid and the NCCA.* Optom Vis Sci, 76: 164-169.
- BLAND JM, ALTMAN DG. (1986). *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.* Lancet, 1: 307-310.
- BLAND JM, ALTMAN DG. (1996a). *Measurement error.* BMJ, 313: 744.
- BLAND JM, ALTMAN DG. (1996b). *Measurement error and correlation coefficients.* BMJ, 313: 41-42.
- BLAND M. (2000). *An introduction to Medical Statistics.* 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press. 268-275.
- BLINDER PS. (2007). *Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors.* J Cataract Refract Surg, 33: 1530-1538.
- BOOTE C, DENNIS S, NEWTON RH, PURI H, MEEK KM. (2003). *Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 44: 2941-2948.
- BOOTE C, DENNIS S, HUANG Y, QUANTOCK AJ, MEEK KM. (2005). *Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties.* J Struct Biol, 149: 1-6.
- BORES LD. (1994). *Refractive surgery.* J Fla Med Assoc, 81: 272-277.
- BOSCIA F, LA TEGOLA MG, ALESSIO G, SBORGIA C. (2002). *Accuracy of Orbscan optical pachymetry in corneas with haze.* J Cataract Refract Surg, 28: 253-258.
- BOTTOS KM, LEITE MT, AVENTURA-ISIDRO M, et al. (2011). *Corneal asphericity and spherical aberration after refractive surgery.* J Cataract Refract Surg, 37: 1109-1115.
- BRAAF B, DUBBELMAN M, VAN DER HEIJDE RGL, SICAM VADP. (2009). *Performance in specular reflection and slit-imaging corneal topography.* Optom Vis Sci, 86: 467-475.

- BRYANT JS, BUSBEE BG, REICHEL E. (2011). *Overview of ocular anesthesia: past and present*. *Curr Opin Ophthalmol*, 22: 180-184.
- BRYANT MRFD, CAMPOS M, McDONELL PJ. (1993). *Finite element analysis of corneal topographic changes after excimer laser phototherapeutic keratectomy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31: 804.
- BURNS RP. (1978). *Toxic effects of local anesthetics*. *JAMA*, 240: 347.
- BUZZONETTI L, IAROSI G, VALENTE P, et al. (2004). *Comparison of wavefront aberration changes in the anterior corneal surface after laser-assisted subepithelial keratectomy and laser in situ keratomileusis: preliminary study*. *J Cataract Refract Surg*, 30: 1929-1933.
- CALOSI A. (2007). *Corneal asphericity and spherical aberration*. *J Refract Surg*, 23: 505-514.
- CALVILLO MP, McLAREN JW, HODGE DO, BOURNE WM. (2004). *Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 3991-3996.
- CALVO R, McLAREN JW, HODGE DO, BOURNE WM, PATEL SV. (2010). *Corneal aberrations and visual acuity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser versus mechanical microkeratome*. *Am J Ophthalmol*, 149: 785-793.
- CAMELIN M. (2003). *Laser epithelial keratomileusis for myopia*. *J Refract Surg*, 19: 666-670.
- CAREL RS KORCZYN AD, BOYMAR R. (1979). *Amethocaine and intraocular pressure*. *Ophthalmic Res*, 11: 212-215.
- CHEN MC, LEE N, BOURLA N, HAMILTON DR. (2008). *Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ keratomileusis*. *J Cataract Refract Surg*, 34: 1886-1891.
- CHEN Y-A, HIRNSCHALL N, FINDL O. (2011). *Comparison of corneal wetting properties of viscous eye lubricant and balanced salt solution to maintain optical clarity during cataract surgery*. *J Cataract Refract Surg*, 37: 1806-1808.
- CHIHARA E. (2008). *Assessment of true intraocular pressure: the gap between theory and practical data*. *Surv Ophthalmol*, 53: 203-218.

- CHO P, BROWN B. (1995). *The effect of benoxinate on tear film stability of Hong Kong-Chinese*. Ophthal Physiol Opt, 15: 299-304.
- CHOI RY, WILSON SE. (2001). *Hyperopic laser in situ keratomileusis: primary and secondary treatments are safe and effective*. Cornea, 20: 388-393.
- CHRISTENSEN A, NARVAEZ J, ZIMMERMAN G. (2008). *Comparison of central corneal thickness measurements by ultrasound pachymetry, konan noncontact optical pachymetry, and Orbscan pachymetry*. Cornea, 27: 862-865.
- CHUI WS, CHO P. (2005). *A comparative study of the performance of different corneal topographers on children with respect to orthokeratology practice*. Optom Vis Sci, 82: 420-427.
- CIONNI RJ, OSHER RH. (1991). *Retrolbulbar hemorrhage*. Ophthalmology, 98: 1153-1155.
- CONGDON NG, BROMAN AT, BANDEEN-ROCHE K, GROVER D, QUIGLEY HA. (2006). *Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage*. Am J Ophthalmol, 141: 868-875.
- CUMMINGS AB, MASCHARKA N. (2010). *Outcomes after topography-based LASIK and LASEK with the wavelight oculus and topolyzer platforms*. J Refract Surg, 26: 478-485.
- DADA T, VAJPAYEE RB, GUPTA V, SHARMA N, DADA VK. (2001). *Microkeratome-induced reduction of astigmatism after penetrating keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 131: 507-508.
- DAMJI KF, MUNI RH, MUNGER RM. (2003). *Influence of corneal variables on accuracy of intraocular pressure measurement*. J Glaucoma, 12: 69-80.
- DAVIS WR, RAASCH TW, MITCHELL GL, MUTTI DO, ZADNIK K. (2005). *Corneal asphericity and apical curvature in children: a cross-sectional and longitudinal evaluation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 46: 1899-1906.
- DAWSON DG, GROSSNIKLAUS HE, McCAREY BE, EDELHAUSER HF. (2008). *Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive surgery: is there a difference between advanced surface ablation and sub-Bowman's keratomileusis?* J Refract Surg, 24: S90-S96.

DE BENITO-LLOPIS L, TEUS MA, SÁNCHEZ-PINA JM, HERNÁNDEZ-VERDEJO JL. (2007). *Comparison between LASEK and LASIK for the correction of low myopia*. J Refract Surg, 23: 139-145.

DE MEDEIROS FW, SINHA-ROY A, ALVES MR, WILSON SE, DUPPS WJ Jr. (2010). *Differences in the early biomechanical effects of hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis*. J Cataract Refract Surg, 36: 947-953.

DE ROJAS SILVA MV, DÍEZ-FEIJÓO E, JAVALOY J, SÁNCHEZ-SALORIO M. (2006). *Prophylactic perioperative antiviral therapy for LASIK patients with inactive herpetic disease*. J Refract Surg, 22: 404-406.

DE ROJAS SILVA MV, RODRÍGUEZ-CONDE R, COBO-SORIANO R, et al. (2007). *Laser in situ keratomileusis in patients with a history of ocular herpes*. J Cataract Refract Surg, 33: 1855-1859.

DELMONTE D, KIM T (2011). *Anatomy and physiology of the cornea*. J Cataract Refract Surg, 37: 588-598.

DETORAKIS ET, DRAGONAKI EE, TSILIMBARIS MK, PALLIKARIS IG, GIARMENITIS S. (2010). *Real-time ultrasound elastographic imaging of ocular and periocular tissues: a feasibility study*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 4: 135-141.

DETORAKIS ET, PALLIKARIS IG. (2013). *Ocular rigidity: biomechanical role, in vivo measurements and clinical significance*. Clin Experiment Ophthalmol, 41: 73-81.

DÍAZ-REY JA, GIRÁLDEZ MJ, GARCÍA-RESÚA C, YEBRA-PIMENTEL E. (2009). *Effect of double anaesthetic Colircusí (Tetracaine 0.1% and Oxibuprocaine 0.4%) on central and paracentral corneal thickness*. Arch Soc Esp Oftalmol, 84: 23-30.

DINIZ CM, HAZARBASSANOV RM, YAMAZAKI E, et al. (2010). *Pentacam Scheimpflug evaluation of corneal volume after LASIK*. J Refract Surg, 26: 600-604.

DOUGHTY MJ, ZAMAN ML. (2000). *Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach*. Surv Ophthalmol, 44: 367-408.

DUBBELMAN M, SICAM VA, VAN DER HEIJDE GL. (2006). *The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea*. Vision Res, 46: 993-1001.

DUBBELMAN M, SICAM VADP, VAN DER HEIJDE RGL. (2007). *The contribution of the posterior surface to the coma aberration of the human cornea*. J Vis, 7: 1-8.

- DUFFEY RJ, LEAMING DV. (2011). *U.S. Trends in refractive surgery: 2011 ISRS Survey*. Presented at: AAO Annual Meeting, October, Orlando.
- DUKER JS, BELMONT JB, BENSON WE, et al. (1991). *Inadvertent globe perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia: patient characteristics, surgical management, and visual outcome*. *Ophthalmology*, 98: 519-526.
- DUPPS WJ Jr, ROBERTS C. (2001). *Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy*. *J Refract Surg*, 17: 658-669.
- DUPPS WJ Jr, WILSON SE. (2006). *Biomechanics and wound healing in the cornea*. *Exp Eye Res*, 83: 709-720.
- DURÁN DE LA COLINA JA. (1998). *Anatomofisiología de la Córnea*. En: Durán de la Colina JA (Ed). *Complicaciones de las Lentes de Contacto*. Tecnimedia Editorial. Cap. 1, 13-27.
- EHONGO A, DE MAERTELAER V, POURJAVAN S. (2009). *Effect of topical corneal anaesthesia on ocular response analyzer parameters: pilot study*. *Int Ophthalmol*, 29: 325-328.
- ELEFTHERIADIS H, CHEONG M, SANDEMAN S, et al. (2002). *Corneal toxicity secondary to inadvertent use of benzalkonium chloride preserved viscoelastic material in cataract surgery*. *Br J Ophthalmol*, 86: 299-305.
- FANNING GL. (2003). *Orbital regional anaesthesia: let's be precise*. *J Cataract Refract Surg*, 29: 1846-1847.
- FARJO A, McDERMOTT M, SOONG HK. (2008). *Corneal anatomy, physiology, and wound healing*. In: Yanoff M, Duker JS, eds, *Ophthalmology*, 3rd. St. Louis, MO, Mosby. 203-208.
- FRANCO S, LIRA M. (2009). *Biomechanical properties of the cornea measured by the ocular response analyzer and their association with intraocular pressure and the central corneal curvature*. *Clin Exp Optom*, 92: 469-475.
- FRAUNFELDER FW, RICH LF. (2003). *Possible adverse effects of drugs used in refractive surgery*. *J Cataract Refract Surg*, 29: 170-175.
- FREEGARD TJ. (1997). *The physical basis of transparency of the normal cornea*. *Eye (Lond)*, 11: 465-471.

- FRIDENWALD JS. (1937). *Contribution to the theory and practice of tonometry*. Am J Ophthalmol, 20: 985-1024.
- GALGAUSKAS S, KRASAUSKAITE D, PAJAUJIS M, JUODKAITE G, ASOKLIS RS. (2012). *Central corneal thickness and corneal endothelial characteristics in healthy, cataract, and glaucoma patients*. Clin Ophthalmol, 6: 1195-1199.
- GARCÍA-VALENZUELA E, ABDELSALAM A, ELIOTT D, et al. (2003). *Reduced need for corneal epithelial debridement during vitreo-retinal surgery using two different viscous surface lubricants*. Am J Ophthalmol, 136: 1062-1066.
- GATINEL D, CHAABOUNI S, ADAM PA, et al. (2007). *Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap*. J Refract Surg, 23: 76-84.
- GEORGE MR, SHAH RA, HOOD C, KRUEGER RR. (2010). *Transitioning to optimized correction with the Wavelight Allegretto Wave: case distribution, visual outcomes, and wavefront aberrations*. J Refract Surg, 26: S806-S813.
- GILBERT ML, ROTH AS, FRIEDLANDER MH. (1990). *Corneal flattening by shallow circular trephination in human eye bank eyes*. Refract Corneal Surg, 6: 113-116.
- GKIKI M, LABIRIS G, GIARMOUKAKIS A, KOUTSOGIANNI A, KOZOBOLIS V. (2012). *Evaluation of corneal hysteresis and corneal resistance factor after corneal cross-linking for keratoconus*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 250: 565-573.
- GLASS DH, ROBERTS CJ, LITSKY AS, WEBER PA. (2008). *A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 49: 3919-3926.
- GOEBELS SCH, SEITZ B, LANGENBUCHER A. (2012). *Precision of ocular response analyzer*. Curr Eye Res, 37: 689-693.
- GORDON MO, BEISER JA, BRANDT JD, et al. (2002). *The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma*. Arch Ophthalmol, 120: 714-720.
- GREENSTEIN SA, FRY KL, HERSH PS. (2011). *Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results*. J Cataract Refract Surg, 37: 1282-1290.

- GRISE-DULAC A, SAAD A, ABITBOL O, et al. (2012). *Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes.* J Glaucoma, 21: 486-489.
- GÜELL JL, VELASCO F, ROBERTS C, SISQUELLA MT, MAHMOUD A. (2005). *Corneal flap thickness and topography changes induced by flap creation during laser in situ keratomileusis.* J Cataract Refract Surg, 31: 115-119.
- GUERRA FP, PRICE MO, PRICE FW Jr. (2010). *Is central pachymetry asymmetry between eyes an independent risk factor for ectasia after LASIK?* J Cataract Refract Surg, 36: 2016-2017.
- HASHEMI H, TAHERI SM, FOTOUHI A, KHEILTASH A. (2004). *Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy in high myopia: a prospective clinical study.* BMC Ophthalmol, 14: 4-12.
- HEMINGER RP, TOMLISON A, OLIVER K. (1995). *Corneal optics from videokeratographs.* Ophthalmic Physiol Opt, 15: 63-68.
- HERSE P, SIU A. (1992). *Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness.* Acta Ophthalmol (Copenh), 70: 740-744.
- HIRNSCHALL N, CRNEJ A, GANGWANI V, FINDL O. (2012). *Effect of fluorescein dye staining of the tear film on Scheimpflug measurements of central corneal thickness.* Cornea, 31: 18-20.
- HO JD, TSAI CY, TSAI RJ, et al. (2008). *Validity of the keratometric index: evaluation by the Pentacam rotating Scheimpflug camera.* J Cataract Refract Surg, 34: 137-145.
- HOMMER A, FUCHSJÄGER-MAYRL G, RESCH H, VASS C, GARHOFER G. (2008). *Schmetterer estimation of ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude using pneumotometry and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 49: 4046-4050.
- HONDUR A, BILGIHAN K, HASANREISOGLU B. (2008). *A prospective bilateral comparison of epi-LASIK and LASEK for myopia.* J Refract Surg, 24: 928-934.
- HUANG J, PESUDOVSKY K, YU A, et al. (2011). *A comprehensive comparison of central corneal thickness measurement.* Optom Vis Sci, 88: 940-949.
- JAIN R, DILRAJ G, GREWAL SP. (2007). *Repeatability of corneal parameters with Pentacam after laser in situ keratomileusis.* Indian J Ophthalmol, 55: 341-347.

- JANKOV II MR, PANAGOPOULOU I, TSIKLIS S, et al. (2006). *Topography-guided treatment of irregular astigmatism with the wavelight excimer laser*. J Refract Surg, 22: 335-344.
- JINABHAI A, RADHAKRISHNAN H, O'DONELL C. (2011). *Pellucid corneal marginal degeneration: A review*. Cont Lens Anterior Eye, 34: 56-63.
- JOHNSON RD, NGUYEN MT, LEE N, HAMILTON DR. (2011). *Corneal biomechanical properties in normal, forme frusta keratoconus, and manifest keratoconus after statistical correction for potentially confounding factors*. Cornea, 30: 516-523.
- JOHNSTON MC, NODEN DM, HAZELTON RD, COULOMBRE JL, COULOMBRE AJ. (1979). *Origins of avian ocular and periocular tissues*. Exp Eye Res, 29: 27-43.
- JOSE JG, BASTA M, CRAMER KJ, et al. (1983). *Lack of effects of anesthetic on measurement of intraocular pressure by Goldmann tonometry*. Am J Optom Physiol Opt, 60: 308-310.
- KALYVIANAKI MI, KYMIONIS GD, KOUNIS GA, et al. (2008). *Comparison of Epi-LASIK and off-flap Epi-LASIK for the treatment of low and moderate myopia*. Ophthalmology, 115: 2174-2180.
- KELLY JE, MIHASHI T, HOWLAND HC. (2004). *Compensation of corneal horizontal/vertical astigmatism, lateral coma, and spherical aberration by internal optics of the eye*. J Vis, 4: 262-271.
- KERAUTRET J, COLIN J, TOUBOUL D, ROBERTS C. (2008). *Biomechanical characteristics of the ectatic cornea*. J Cataract Refract Surg, 34: 510-513.
- KIDA T, LIU JHK, WEINREB RN. (2008). *Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure*. Am J Ophthalmol, 146: 567-572.
- KIM TI, YANG SJ, TCHAH H. (2004). *Bilateral comparison of wavefront-guided versus conventional laser in situ keratomileusis with Bausch and Lomb Zyoptix*. J Refract Surg, 20: 432-438.
- KIRWAN C, O'KEEFE M, LANIGAN B. (2006). *Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the Reichert ocular response analyzer*. Am J Ophthalmol, 142: 990-992.

- KLYCE SD, DOHLMAN CH, TOLPIN DW. (1971). *In vivo determination of corneal swelling pressure*. Exp Eye Res, 11: 220-229.
- KNUPP C, PINALI C, LEWIS PN, et al. (2009). *The architecture of the cornea and structural basis of its transparency*. Adv Protein Chem Struct Biol, 78: 25-49.
- KOHNEN T. (2002). *Iatrogenic keratectasia: current knowledge, current measurements [editorial]*. J Cataract Refract Surg, 28: 2065-2066.
- KOHNEN T, MAHMOUD K, BÜHREN J. (2005). *Comparison of corneal higher-order aberrations induced by myopic and hyperopic LASIK*. Ophthalmology, 112: 1692-1698.
- KOMAI Y, USHIKI T. (1991). *The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 32: 2244-2258.
- KONSTANTOPOULOS A, HOSSAIN P, ANDERSON DF. (2007). *Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis?* Br J Ophthalmol, 91: 551-557.
- KOTECHA A, ELSHEIK A, ROBERTS CR, ZHU H, GARWAY-HEATH DF. (2006). *Corneal thickness and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the Ocular Response Analyzer*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 47: 5337-5347.
- KOTECHA A. (2007). *What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician?* Surv Ophthalmol, 52: 109-114.
- KUMAR CM. (2006). *Orbital regional anesthesia: complications and their prevention*. Indian J Ophthalmol, 54: 77-84.
- KUMAR C, DOWD T. (2008). *Ophthalmic regional anaesthesia*. Curr Opin Anaesthesiol, 21: 632-637.
- KYNIGOPOULOS M, SCHLOTE T, KOTECHA A, et al. (2008). *Repeatability of intraocular pressure and corneal biomechanical properties measurements by the ocular response analyzer*. Klin Monbl Augenheilkd, 225: 357-360.
- LAM AKC, CHEN D. (2007a). *Effect of proparacaine on central corneal thickness values. An evaluation using noncontact specular microscopy and Pentacam*. Cornea, 26: 55-58.
- LAM AKC, CHEN D. (2007b). *Effect of ocular massage on intraocular pressure and corneal biomechanics*. Eye (Lond), 21: 1245-1246.

- LANDIS JR, KOCH GG. (1977). *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 33: 159-174.
- LATOUR J, ABRAIRA V, CABELLO JB, LÓPEZ-SÁNCHEZ J. (1997). *Métodos de investigación en cardiología clínica (IV). Las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición*. Rev Esp Cardiol, 50: 117-128.
- LAU W, PYE DC. (2012). *Associations between diurnal changes in Goldmann tonometry, corneal geometry, and ocular response analyzer parameters*. Cornea, 31: 639-644.
- LEE AC, QAZI MA, PEPOSE JS. (2008). *Biometry and intraocular lens power calculation*. Curr Opin Ophthalmol, 19: 13-17.
- LEYS M, VAN RIJ G, DE HEER LJ. (1986). *The influence of oxybuprocaine (Novesine) on the intraocular pressure*. Doc Ophthalmol, 61: 295-301.
- LI HF, PETROLL WM, MØLLER-PEDERSEN T, et al. (1997). *Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF)*. Curr Eye Res, 16: 214-221.
- LINDBOHM N, TUISKU IS, TERVO TM. (2009). *LASIK for myopia of -9.00 to -17.00 D with the VISX STAR S2: 2- to 5-year follow-up*. J Refract Surg, 25: 195-200.
- LINDSTROM RL, HARDTEN DR, HOUTMAN DM, et al. (1999). *Six-month results of hyperopic and astigmatic LASIK in eyes with primary and secondary hyperopia*. Trans Am Ophthalmol Soc, 97: 241-255.
- LITWIN KL, MOREIRA H, OHADI C, McDONNELL PJ. (1991). *Changes in corneal curvature at different excimer laser ablative depths*. Am J Ophthalmol, 111: 382-384.
- LIU J, ROBERTS CJ. (2005). *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis*. J Cataract Refract Surg, 31: 146-155.
- LÓPEZ-MIGUEL A, NIETO JC, DÍEZ-CUENCA M, PIÑERO DP, MALDONADO MJ. (2010). *Agreement of non-contact pachymetry after LASIK: comparison of combined scanning-slit/Placido disc topography and specular microscopy*. Eye (Lond), 24: 1064-1070.
- LUCE DA. (2005). *Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer*. J Cataract Refract Surg, 31: 156-162.

- MACSAI MS, FONTES BM. (2008). *Refractive enhancement following presbyopia-correcting intraocular lens implantation*. *Curr Opin Ophthalmol*, 19: 18-21.
- MALDONADO MJ, NIETO JC, DÍEZ-CUENCA M, PIÑERO DP. (2006a). *Repeatability and reproducibility of posterior corneal curvature measurements by combined scanning-slit and Placido-disk topography after LASIK*. *Ophthalmology*, 113: 1918-1926.
- MALDONADO MJ, NIETO JC, DÍEZ-CUENCA M, PIÑERO DP. (2006b). *Posterior corneal curvature changes after undersurface ablation of the flap and in-the-bed LASIK retreatment*. *Ophthalmology*, 113: 1125-1133.
- MALDONADO MJ, NIETO JC, PIÑERO DP. (2008). *Advances in technologies for laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK) surgery*. *Expert Rev Med Devices*, 5: 209-229.
- MALIK NS, MOSS SJ, AHMED N, et al. (1992). *Ageing of the human corneal stroma: structural and biomechanical changes*. *Biochim Biophys Acta*, 1138: 222-228.
- MALONEY RK, BOGAN SJ, WARING GO III. (1993). *Determination of corneal image-forming properties from corneal topography*. *Am J Ophthalmol*, 115: 31-41.
- MANSOURI K, LEITE MT, WEINREB RN, et al. (2012). *Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity*. *Am J Ophthalmol*, 153: 419-427.
- MARSACK JD, THIBOS LN, APPLGATE RA. (2004). *Metrics of optical quality derived from wave aberrations predict visual performance*. *J Vis*, 4: 322-328.
- MASTERS BR. (1998). *Three-dimensional microscopic tomographic imaging of the cataract in a human lens in vivo*. *Optics Express*, 3: 332-338.
- MAURICE DM. (1970). *The transparency of the corneal stroma [letter]*. *Vision Res*, 10: 107-108.
- MAURICE DM (1984). *The cornea and the sclera*. In: Davson H (ed). *The Eye*. Orlando, FL: Academic Press; 1-158.
- McALINDEN C, KHADKA J, PESUDOVS K. (2011a). *A comprehensive evaluation of the precision (repeatability and reproducibility) of the Oculus Pentacam HR*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 7731-7737.

- McALINDEN C, KHADKA J, PESUDOVSKY K. (2011b). *Statistical methods for conducting agreement (comparison of clinical tests) and precision (repeatability or reproducibility) studies in optometry and ophthalmology*. *Ophthalmic Physiol Opt*, 31: 330-338.
- McCORMICK GJ, PORTER J, COX IG, MacRAE S. (2005). *Higher-order aberrations in eyes with irregular corneas after laser refractive surgery*. *Ophthalmology*, 112: 1699-1709.
- McGEE HT, FRAUNFELDER FW. (2007). *Toxicities of topical ophthalmic anesthetics*. *Expert Opin Drug Saf*, 6: 637-640.
- MENEZO JL, PERIS-MARTÍNEZ C, CISNEROS AL, MARTÍNEZ-COSTA R. (2004). *Phakic intraocular lenses to correct high myopia: Adatomed, Staar, and Artisan*. *J Cataract Refract Surg*, 30: 33-44.
- MENGHER LS, PANDHER KS, BRON AJ. (1986). *Topical anaesthetic and tear film stability*. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 64: 79-82.
- MEYER BH, STULTING AA, MÜLLER FO, et al. (1987). *The effects of forskolin eye drops on intra-ocular pressure*. *S Afr Med J*, 71: 570-571.
- MILLICHAMP NJ. (1999). *Toxicity in specific ocular tissues: corneal epithelial defects and erosions*. In: *Ophthalmic Toxicology*. Chiou GCY (Ed.), Taylor and Francis Publishing, Philadelphia, USA. 49.
- MISHIMA S, HEDBYS BO. (1968). *Physiology of the cornea*. *Int Ophthalmol Clin*, 8: 527-560.
- MIYAI T, MIYATA K, NEJIMA R, et al. (2008). *Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy results: long-term follow-up*. *J Cataract Refract Surg*, 34: 1527-1531.
- MONTALBÁN R, PIÑERO DP, JAVALOY J, ALIÓ JL. (2012). *Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system*. *J Cataract Refract Surg*, 38: 971-977.
- MONTÉS-MICÓ R, ALIÓ JL, MUÑOZ G, CHARMAN WN. (2004a). *Temporal changes in optical quality of air-tear film interface at anterior cornea after blink*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 1752-1757.

- MONTÉS-MICÓ R, ALIÓ JL, MUÑOZ G, PÉREZ-SANTONJA JJ, CHARMAN WN. (2004b). *Postblink changes in total and corneal ocular aberrations*. Ophthalmology, 111: 758-767.
- MONTÉS-MICÓ R, RODRÍGUEZ-GALIETERO A, ALIÓ JL. (2007). *Femtosecond laser versus mechanical keratome LASIK for myopia*. Ophthalmology, 114: 62-68.
- MOREIRA LB, KASETSUWAN N, SÁNCHEZ D, et al. (1999). *Toxicity of topical anesthetic agents to human keratocytes in vivo*. J Cataract Refract Surg, 25: 975-980.
- MORENO-MONTAÑÉS J, MALDONADO MJ, GARCÍA N, et al. (2008). *Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 49: 968-974.
- MROCHEN M, SEILER T. (2001). *Influence of corneal curvature on calculation of ablation patterns used in photorefractive laser surgery*. J Refract Surg, 17: S584-S587.
- MULARONI A, LAFFI GL, BASSEIN L, TASSINARI G. (2006). *Two-step LASIK with topography-guided ablation to correct astigmatism after penetrating keratoplasty*. J Refract Surg, 22: 67-74.
- MÜLLER LJ, PELS E, VRENSEN GFJM. (2001). *The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature*. Br J Ophthalmol, 85: 437-443.
- MUNGER R, DOHADWALA AA, HODGE WG, et al. (2001). *Changes in measured intraocular pressure after hyperopic photorefractive keratectomy*. J Cataract Refract Surg, 27: 1254-1262.
- NAKAMURA K, KUROSAKA D, BISSEN-MIYAJIMA H, TSUBOTA K. (2001). *Intact corneal epithelium is essential for the prevention of stromal haze after laser assisted in situ keratomileusis*. Br J Ophthalmol, 85: 209-213.
- NAOR J, SLOMOVIC AR. (2000). *Anesthesia modalities for cataract surgery*. Curr Opin Ophthalmol, 11: 7-11.
- NELSON ML, BRADY S, MADER TH, et al. (2001). *Refractive changes caused by hypoxia after laser in situ keratomileusis surgery*. Ophthalmology, 108: 542-544.

- NORDAN LT, SLADE SG, BAKER RN, et al. (2003). *Femtosecond laser flap creation for laser in situ keratomileusis: six month follow-up of initial US clinical series*. J Refract Surg, 19: 8-14.
- O'BRART DP, CORBETT MC, VERMA S, et al. (1996). *Effects of ablation diameter, depth, and edge contour on the outcome of photorefractive keratectomy*. J Refract Surg, 12: 50-60.
- O'DOHERTY M, KIRWAN C, O'KEEFE M, O'DOHERTY J. (2007). *Postoperative pain following epi-LASIK, LASEK, and PRK for myopia*. J Refract Surg, 23: 133-138.
- O'KEEFE M, KIRWAN C. (2010). *Laser epithelial keratomileusis in 2010- a review*. Clin Experiment Ophthalmol, 38: 183-191.
- OGBUEHI KC, ALMUBRAD TM. (2010). *Evaluation of the intraocular pressure with the ocular response analyzer*. Curr Eye Res, 35: 587-596.
- OGBUEHI KC. (2012). *Corneal biomechanical parameters and intraocular pressure: the effect of topical anesthesia*. Clin Ophthalmol, 6: 871-878.
- OH JH, YOO C, KIM YY, KIM HM, SONG JS. (2009). *The effect of contact lens-induced corneal edema on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 247: 371-375.
- OLIVEIRA CM, RIBEIRO C, FRANCO S. (2011). *Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques*. Clin Exp Optom, 94: 33-42.
- OLIVEIRA CM, FERREIRA A, FRANCO S. (2012). *Wavefront analysis and Zernike polynomial decomposition for evaluation of corneal optical quality*. J Cataract Refract Surg, 38: 343-356.
- ORTEGA-USOBIAGA J, COBO-SORIANO R, LLOVET-OSUNA F, et al. (2012). *Description of iatrogenic corneal ectasia in patients without traditional risk factors*. J Emmetropia, 3: 83-89.
- ORTIZ D, PIÑERO D, SHABAYEK MH, ARNALICH-MONTIEL F, ALIÓ JL. (2007). *Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes*. J Cataract Refract Surg, 33: 1371-1375.
- OSHIKA T, KLYCE SD, APPLGATE RA, HOWLAND HC, EL DANASOURY MA. (1999). *Comparison of corneal wavefront aberrations after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis*. Am J Ophthalmol, 127: 1-7.

- OTTO CS, McMANN MA, PARMLEY VC, et al. (2002). *Warm balanced salt solution for clearing tear film precipitation during cataract surgery.* J Cataract Refract Surg, 28: 1318-1319.
- PALLIKARIS IG, KAROUTIS AD, LYDATAKI SE, SIGANOS DS. (1994). *Rotating brush for fast removal of corneal epithelium.* J Refract Surg, 10: 439-442.
- PALLIKARIS IG, KYMIONIS GD, PANAGOPOULOU SI, et al. (2002). *Induced optical aberrations following formation of a laser in situ keratomileusis flap.* J Cataract Refract Surg, 28: 1737-1741.
- PALLIKARIS IG, KATSANEVAKI VJ, KALYVIANAKI MI, NAOUMIDI II. (2003). *Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: Epi-LASIK.* Curr Opin Ophthalmol, 14: 207-212.
- PALLIKARIS IG, KYMIONIS GD, GINIS HS, KOUNIS GA, TSILIMBARIS MK. (2005). *Ocular rigidity in living human eyes.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 46: 409-414.
- PARK E, CHO M, KI CH-S. (2009). *Correct use of repeated measures Analysis of Variance.* Korean J Lab Med, 29: 1-9.
- PATEL SV, MAGUIRE LJ, McLAREN JW, HODGE DO, BOURNE WM. (2007). *Femtosecond laser versus mechanical microkeratome for LASIK: a randomised controlled study.* Ophthalmology, 114: 1482-1490.
- PAUTLER SE, GRIZZARD WS, THOMPSON LN, WING GL. (1986). *Blindness from retrobulbar injection into the optic nerve.* Ophthal Surg, 17: 334-337.
- PENNA EP, TABBARA KF. (1986). *Oxybuprocaine keratopathy: a preventable disease.* Br J Ophthalmol, 70: 202-204.
- PIÑERO DP, PLAZA AB, ALIÓ JL. (2008). *Anterior segment biometry with 2 imaging technologies: Very-high-frequency ultrasound scanning versus optical coherence tomography.* J Cataract Refract Surg, 34: 95-102.
- PIÑERO DP, SAENZ-GONZÁLEZ C, ALIÓ JL. (2009). *Intraobserver and interobserver repeatability of curvature and aberrometric measurements of the posterior corneal surface in normal eyes using Scheimpflug photography.* J Cataract Refract Surg, 35: 113-120.

- PIÑERO DP, ALIÓ JL, ALESÓN A, ESCAF-VERGARA M, MIRANDA M. (2010). *Corneal volumen, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus*. J Cataract Refract Surg, 36: 814-825.
- PIÑERO DP, NIETO JC, LÓPEZ-MIGUEL A. (2012). *Characterization of corneal structure in keratoconus*. J Cataract Refract Surg, 38: 2167-2183.
- POLSE KA, BRAND RJ, COHEN SR, GUILLON M. (1990). *Hypoxic effects on corneal morphology and function*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 31: 1542-1554.
- PORTER J, MacRAE S, YOON G, et al. (2003). *Separate effects of the microkeratome incision and laser ablation on the eye's wave aberration*. Am J Ophthalmol, 136: 327-337.
- QAZI MA, SANDERSON JP, MAHMOUD AM, et al. (2009). *Postoperative changes in intraocular pressure and corneal biomechanical metrics. Laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy*. J Cataract Refract Surg, 35: 1774-1788.
- RABINOWITZ YS. (1995). *Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus*. J Refract Surg, 11: 371-379.
- RANDLEMAN JB. (2006). *Post-laser in-situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions*. Curr Opin Ophthalmol, 17: 406-412.
- RANDLEMAN JB, TRATTLER WB, STULTING RD. (2008a). *Validation of the ectasia risk score system for preoperative laser in situ keratomileusis screening*. Am J Ophthalmol, 145: 813-818.
- RANDLEMAN JB, WOODWARD M, LYNN MJ, STULTING RD. (2008b). *Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery*. Ophthalmology, 115: 37-50.
- RAPUANO CJ. (2006). *An introduction: refractive surgery [editorial]*. Curr Opin Ophthalmol, 17: 367.
- RASHAD KM. (1999). *Laser in situ keratomileusis for myopic astigmatism*. J Refract Surg, 15: 653-660.
- READ SA, COLLINS MJ, CARNEY MG. (2005). *The diurnal variation of corneal topography and aberrations*. Cornea, 24: 678-687.

- READ SA, COLLINS MJ. (2009). *Diurnal variation of corneal shape and thickness*. Optom Vis Sci, 86: 170-180.
- REINSTEIN DZ, GOBBE M, ARCHER TJ. (2011). *Ocular biomechanics: measurement parameters and terminology [Guest Editorial]*. J Refract Surg, 27: 396-397.
- REZNIK J, SALZ JJ, KLIMAVA A. (2008). *Development of unilateral corneal ectasia after PRK with ipsilateral preoperative forme fruste keratoconus*. J Refract Surg, 24: 843-847.
- ROBERTS C. (2000). *The cornea is not a piece of plastic [editorial]*. J Refract Surg, 16: 407-413.
- ROSA N, DE BERNARDO M, BORRELLI M, FILOSA ML, LANZA M. (2011). *Effect of Oxibuprocaine eye drops on corneal volume and thickness measurements*. Optom Vis Sci, 5: 640-644.
- RÜFER F, SCHRÖDER A, ERB C. (2005). *White-to-white corneal diameter; normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system*. Cornea, 24: 259-261.
- SAAD A, GATINEL D. (2010). *Bilateral corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in patient with isolated difference in central corneal thickness between eyes*. J Cataract Refract Surg, 36: 1033-1035.
- SALZ JJ. (2003). *Wavefront-guided treatment for previous laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy: case reports*. J Refract Surg, 19: S697-S702.
- SAVINI G, CARBONELLI M, BARBONI P, HOFFER KJ. (2010). *Clinical relevance of radius of curvature error in corneal power measurements after excimer laser surgery*. J Cataract Refract Surg, 36: 82-86.
- SCHWEITZER C, ROBERTS CJ, MAHMOUD AM, et al. (2010). *Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 51: 2403-2410.
- SCHWIEGERLING J, GREIVENKAMP JE. (1997). *Using corneal height maps and polynomial decomposition to determine corneal aberrations*. Optom Vis Sci, 74: 906-916.
- SCOTT WJ. (2011). *Povidone-iodine antiseptics for cataract surgery and ophthalmic procedures [letter]*. Am J Ophthalmol, 151: 914.

- SHAH S, LAIUZZAMAN M, CUNLIFFE I, MANTRY S. (2006). *The use of Reichert ocular response analyzer to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes*. Cont Lens Anterior Eye, 29: 257-262.
- SHIMADA H, ARAI S, NAKASHIZUKA H, HATTORI T, YUZAWA M. (2011). *Reduction of anterior chamber contamination rate after cataract surgery by intraoperative surface irrigation with 0.25% Povidone-iodine*. Am J Ophthalmol, 151: 11-17.
- SLADE SG. (2007). *The use of the femtosecond laser in the customization of corneal flaps in laser in situ keratomileusis*. Curr Opin Ophthalmol, 18: 314-317.
- SMOLEK MK. (1993). *Interlamellar cohesive strength in the vertical meridian of human eye bank corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 34: 2962-2969.
- SPOERL E, TERAJ N, SCHOLZ F, RAISKUP F, PILLUNAT LE. (2011). *Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer software*. J Refract Surg, 27: 452-457.
- STACHS O, ZHIVOV R, KRAAK R, et al. (2010). *Structural-functional correlations of corneal innervation after LASIK and penetrating keratoplasty*. J Refract Surg, 26: 159-167.
- STEINERT RF, BAFNA S. (1998). *PRK and LASIK are the treatment of choice*. Surv Ophthalmol, 43: 157-179.
- STOCKER FW. *On changes in intraocular pressure after application of the tonometer; in the same eye and in the other eye*. Am J Ophthalmol, 45: 192-196.
- STOJANOVIC A, WANG L, JANKOV MR, NITTER TA, WANG Q. (2008). *Wavefront optimized versus custom-Q treatments in surface ablation for myopic astigmatism with the Wavelight Allegretto laser*. J Refract Surg, 24: 779-789.
- STONECIPHER K, IGNACIO TS, STONECIPHER M. (2006). *Advances in refractive surgery: microkeratome and femtosecond laser flap creation in relation to safety, efficacy, predictability, and biomechanical stability*. Curr Opin Ophthalmol, 17: 368-372.
- SUGAR A, RAPUANO CJ, CULBERTSON WW, et al. (2002). *Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 109: 175-187.

- SUTTON GL, KIM P. (2010). *Laser in situ keratomileusis in 2010 – a review*. Clin Experiment Ophthalmol, 38: 192-210.
- TANERI S, OEHLER S, KOCH J, AZAR D. (2011). *Effect of repositioning or discarding the epithelial flap in laser-assisted subepithelial keratectomy and epithelial laser in situ keratomileusis*. J Cataract Refract Surg, 37: 1832-1846.
- TERAI N, RAISKUP F, HAUSTEIN M, PILLUNAT LE, SPOERL E. (2012). *Identification of biomechanical properties of the cornea: The Ocular Response Analyzer*. Curr Eye Res, 37: 553-562.
- TEUS MA, DE BENITO-LLOPIS L, GARCÍA-GONZÁLEZ M. (2008). *Comparison of visual results between laser-assisted subepithelial keratectomy and epipolis laser in situ keratomileusis to correct myopia and myopic astigmatism*. Am J Ophthalmol, 146: 357-362.
- THOFT RA, FRIEND J. (1983). *The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 24: 1442-1443.
- TOMIDOKORO A, OSHIKA T, AMANO S, et al. (2000). *Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus*. Ophthalmology 107: 1328-1332.
- TOUBOUL D, BÉNARD A, MAHMOUD AM, et al. (2011). *Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis*. J Cataract Refract Surg, 37: 2144-2150.
- TRIPATHI BJ, TRIPATHI RC, KOLLI SP. (1992). *Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium*. Lens Eye Toxicity Res, 9: 361-375.
- TWA MD, NICHOLS JJ, JOSLIN CE et al. (2004). *Characteristics of corneal ectasia after LASIK for myopia*. Cornea, 23: 447-457.
- UÇAKHAN ÖÖ, ÇETINKOR V, ÖZKAN M, KANPOLAT A. (2011). *Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes*. J Cataract Refract Surg, 37: 1116-1124.
- VARLEY GA, HUANG D, RAPUANO CJ, et al. (2004). *LASIK for hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 111: 1604-1617.
- VILLA C, GUTIÉRREZ R, JIMÉNEZ JR, GONZÁLEZ-MÉIJOME JM. (2007). *Night vision disturbances after successful LASIK surgery*. Br J Ophthalmol, 91: 1031-1037.

- VILLA C, JIMÉNEZ JR, ANERA RG, et al. (2009). *Visual performance after LASIK for a Q-optimized and a standard ablation algorithm*. Appl Opt., 48: 5741-5747.
- VILLA-COLLAR C, GONZÁLEZ-MÉIJOME JM, QUEIRÓS A, JORGE J. (2009). *Short-term corneal response to corneal refractive therapy for different refractive targets*. Cornea, 28: 311-316.
- VILLA C, SANTODOMINGO J. (2010). *La Córnea. Parte I. Estructura, función y anatomía microscópica*. Gaceta Óptica, 454.
- VINCIGUERRA P, MUÑOZ MI, CAMESASCA FI. (2002). *Reduction of spherical aberration: experimental model of ablation*. J Refract Surg, 18: 366-370.
- WAHEED S, CHALITA MR, XU M, KRUEGER RR. (2005). *Flap-induced and laser-induced ocular aberrations in a two-step LASIK procedure*. J Refract Surg, 21: 346-352.
- WANG AS, ALENCAR LM, WEINREB RN, et al. (2013). *Repeatability and reproducibility of Goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response analyzer tonometry*. J Glaucoma, 22: 127-132.
- WANG L, KOCH DD. (2003). *Anterior corneal optical aberrations induced by laser in situ keratomileusis for hyperopia*. J Cataract Refract Surg, 29: 1702-1708.
- WANG Q, SAVINI G, HOFFER KJ, et al. (2012). *A comprehensive assessment of the precision and agreement of anterior corneal power measurements obtained using 8 different devices*. PLoS One, 7: e45607.
- WEISENTHAL RW, SALZ J, SUGAR A, et al. (2003). *Photorefractive keratectomy for treatment of flap complications in laser in situ keratomileusis*. Cornea, 22: 399-404.
- WOLLENSAK G, SPOERL E, SEILER T. (2003). *Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking*. J Cataract Refract Surg, 29: 1780-1785.
- WU HK, DEMERS PE. (1996). *Photorefractive keratectomy for myopia*. Ophthalmic Surgery and Lasers, 27: 29-44.
- WU HK (2002). *Astigmatism and LASIK*. Curr Opin Ophthalmol, 13: 250-255.
- XU K, McKEE HD, JHANJI V. (2013). *Changing perspective of reasons for not performing laser-assisted in situ keratomileusis among candidates in a university eye clinic*. Clin Exp Optom, 96: 20-24.

YEUNG KK, KAGEYAMA JY, CARNEVALI T. (2000). *A comparison of Fluorocaine and Fluorox on corneal epithelial cell desquamation after Goldmann Applanation Tonometry*. Optometry, 71: 49-54.

YOUNG AL, LEUNG GYS, CHENG LL, et al. (2009). *Randomised controlled trial on the effectiveness of lidocaine gel vs tetracaine drops as the sole topical anaesthetic agent for primary pterygium surgery*. Eye, 23: 1518-1523.

ZHANG F, DENG S, GUO N, WANG M, SUN X. (2012). *Confocal comparison of corneal nerve regeneration and keratocyte reaction between FS-LASIK, OUP-SBK, and conventional LASIK*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 53: 5536-5544.

10. Anexos



**MODELO DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**



1. TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

“Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)”.

2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La instilación de anestesia tópica sobre la superficie ocular es un procedimiento habitual en la consulta oftalmológica, siendo utilizado fundamentalmente de forma previa a la exploración clínica del paciente mediante técnicas que implican contacto sobre la córnea, así como en las diferentes intervenciones quirúrgicas que comprometen el segmento anterior y medio.

Pese a que el uso de fármacos anestésicos es muy común en la práctica clínica, existen evidencias científicas de que éstos pueden alterar temporalmente la ultraestructura corneal. Hasta ahora, el análisis de estas propiedades de la córnea se limitaba a estudios *ex vivo*. Sin embargo, la reciente aparición de dispositivos de medida que permiten caracterizar de forma no invasiva el comportamiento estructural (biomecánico) de la córnea, posibilita investigar el posible efecto de este tipo de fármacos sobre la misma.

El conocimiento del posible cambio transitorio de la córnea bajo el efecto de esta terapia optimizaría la exploración diagnóstica y los resultados quirúrgicos.

3. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

El objetivo principal de la presente investigación es el de analizar los posibles cambios transitorios que puede originar sobre la estructura (biomecánica) y sobre la morfología corneal, la administración de una gota de colirio de los principales anestésicos tópicos empleados en oftalmología.

4. RIESGOS Y BENEFICIOS ASOCIADOS A LA INVESTIGACIÓN

Este estudio clínico no presenta ningún riesgo para el paciente incluido en el estudio, ya que no se prueba la eficacia de ningún medicamento desconocido ni se experimenta con ninguna técnica quirúrgica.

Asimismo, no existen beneficios directos o inmediatos hacia los participantes en este estudio. Los resultados que se deriven de la presente investigación servirán para que futuros pacientes puedan beneficiarse de ellos.

5. PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN

En caso de participar en el estudio, usted será sometido a un riguroso examen oftalmológico para descartar la presencia de alteraciones oculares o sistémicas que puedan ser motivo de exclusión del estudio.

Los principales criterios de *inclusión* son:

1. Edad comprendida entre los 18 y 45 años.
2. No haber sido sometido a ninguna intervención oftalmológica (grupo no operado) o haber sido intervenido de cirugía refractiva corneal miópica tipo LASIK con más de 6 meses de seguimiento (grupo LASIK).

3. No haber portado lentes de contacto de ningún tipo durante los 6 meses anteriores a la realización del estudio.

Los principales criterios de *exclusión* son:

1. Diagnóstico establecido de ectasia corneal (primaria o iatrogénica) o presentar patrón topográfico irregular.
2. Padecer alteración oftalmológica activa.
3. Presentar patología sistémica con afección del colágeno tisular.
4. En caso de pacientes femeninas, estar en estado de gestación.
5. No cumplir los criterios de inclusión.

5.2 DURACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La duración que supondrá para el paciente la inclusión en este estudio de investigación será de aproximadamente 45 minutos, por cada una de las dos sesiones de medidas que se llevarán a cabo. El estudio dará por concluido cuando al último de los participantes se le realicen las dos sesiones de medida pertinentes. No existirá seguimiento posterior de los pacientes en el tiempo.

5.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

La toma de medidas necesarias para caracterizar la estructura (biomecánica) y la morfología de la córnea se llevarán a cabo mediante dispositivos de medida no invasivos, que no necesitarán contacto alguno con el ojo del paciente y cuya realización es muy común en la práctica oftalmológica.

La toma de medidas se realizará en dos sesiones distintas, separadas entre sí entre 48 y 72h., en una sala con iluminación tenue (mesópica) y durante unos 45 minutos aproximadamente. Serán recogidas las medidas realizadas en ambos ojos.

En cada una de estas sesiones, se tomarán 3 medidas consecutivas relacionadas con la biomecánica y la morfometría de la córnea, previamente a la instilación de ningún colirio y transcurridos 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 45 minutos tras la administración de una gota de colirio en cada ojo, que será enmascarado tanto al paciente como al examinador hasta finalizada la investigación.

6. COMPENSACIÓN

Usted no recibirá compensación económica alguna de la participación en este estudio de investigación.

7. PERSONA/S DE CONTACTO

Se le anima a que consulte con el equipo investigador que coordina el presente estudio ante cualquier duda que pueda surgirle. Ellos le informarán de forma apropiada.

Equipo Investigador:

Dr. Miguel J. Maldonado López / D. Juan Carlos Nieto Fernández

8. PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Tras leer el presente consentimiento informado, usted dispondrá de tiempo suficiente para decidir si desea, o no, participar de forma voluntaria en el estudio.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede rechazar participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento, por cualquier motivo, sin que pierda ninguno de los derechos o beneficios a los que por otro lado tiene derecho. Si usted decide no participar en el estudio, o si decide abandonar el estudio antes de su finalización, su atención médica habitual en este centro no se

verá perjudicada en modo alguno. El médico puede retirarle del estudio en cualquier momento. La institución puede suspender este estudio en cualquier momento si tiene razones para determinar que es lo más adecuado.

9. POLÍTICA DE CONFIDENCIALIDAD

El equipo investigador se compromete a mantener un estricto tratamiento de los datos personales y de los resultados obtenidos de cada uno de los participantes.

Los resultados que se deriven del presente estudio podrán ser divulgados en congresos, reuniones y/o publicaciones científicas, salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Título del Estudio: *“Implicaciones Ópticas y Biomecánicas de la Instilación de Anestesia Tópica sobre Ojos Normales y con Queratomileusis Intraestromal con Láser (LASIK)”.*

Yo, (nombre y apellidos).....

He leído el presente documento que se me ha presentado con anterioridad suficiente al comienzo del estudio, he podido hacer preguntas sobre la naturaleza del estudio y he recibido la suficiente información.

Comprendo que mi participación es voluntaria y puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin repercusión en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio de investigación objeto del presente consentimiento informado.

Fecha y Firma del Participante

Fecha y Firma del Investigador Principal

Anexo 1. Consentimiento informado de participación en la investigación.



**MODELO DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO PARA CIRUGÍA REFRACTIVA
CON LÁSER EXCÍMER (LASIK)**



Nº de Historia:

Don/Doña: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos del paciente)

Con domicilio en: y DNI:
(Domicilio del paciente)

Don/Doña: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos del representante legal)

Con domicilio en: y DNI:
(Domicilio del representante legal)

En calidad de: de
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO

Que el **DOCTOR/A:** **Nº Colegiado:**
(Nombre y dos apellidos del facultativo que facilita la información)

me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a recibir cirugía refractiva tipo LASIK (o Queratomileusis In situ Asistida con Láser Excimer).

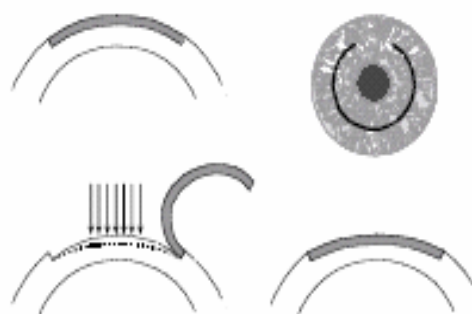
IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

La cirugía refractiva LASIK modifica la superficie corneal mediante la creación de una lámina corneal (con microqueratomo o mediante láser de femtosegundo) y posterior reducción del espesor del estroma corneal mediante láser Excimer para conseguir corregir el defecto refractivo del paciente: miopía, hipermetropía o astigmatismo.

En un ojo normal, la imagen del espacio objeto exterior es modificada por la córnea y el cristalino para converger (enfocar) en la retina. Generalmente, el ojo miope es más grande de lo normal, situando la imagen delante de la retina; el ojo hipermetrope es más pequeño, situando la imagen detrás de la retina y en el astigmatismo se presenta una alteración en la curvatura corneal.

La técnica quirúrgica LASIK se realiza habitualmente bajo anestesia local, normalmente con sólo gotas de anestésico (anestesia tópica), a veces con sedación y muy excepcionalmente con general. Después del corte de la superficie externa corneal, se aplican impactos de láser sobre el espesor corneal volviendo a colocar la lámina corneal previamente seccionada.

Se practica en quirófano, con las medidas de esterilidad necesarias. Es importante la colaboración del paciente.



Aspecto esquemático de la creación del Flap corneal y la aplicación de Láser Excimer sobre el estroma subyacente.

OBJETIVO DEL PROCEDIMIENTO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR

Las técnicas de cirugía refractiva tienen como finalidad reducir o eliminar la dependencia de corrección óptica (gafas o lentes de contacto), no actuando sobre el resto de estructuras internas del ojo, como la retina, que pueden presentar alteraciones previas e independientes de la cirugía.

Con referencia a las alternativas razonables a dicho procedimiento, existen otras técnicas de cirugía refractiva: Cirugía Anastigmática Incisional, Queratectomía subepitelial asistida por láser (LASEK), Queratectomía fotorrefractiva (PRK), Termoqueratoplastia con láser (LTK), Anillos Intracorneales, Lentes Intraoculares con o sin cirugía de cristalino, que le puede comentar su oftalmólogo, así como seguir utilizando sus gafas o lentes de contacto.

Las consecuencias previsibles tras su realización son:

En general, tras la intervención se espera conseguir una visión similar a la que tenía el paciente con la mejor corrección antes de la cirugía. Como toda cirugía refractiva, existe la posibilidad de sufrir molestias en el postoperatorio como son: fotofobia (mayor sensibilidad a la luz), deslumbramiento nocturno, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño o fluctuación de la visión, por lo que se requiere un tratamiento postoperatorio y, en algunos casos, llevar una lente de contacto durante unos días.

La agudeza visual que podemos conseguir después de la cirugía no será superior a la previa con corrección óptica. La visión puede no recuperarse aunque la operación sea satisfactoria, si existe lesión en otras partes del globo ocular, como alteraciones en la retina, patología del nervio óptico, ojo vago, etc. Puede ser necesario, cuando sea posible, volver a aplicar láser en hipo, hipercorrección o regresión (retratamiento que no se considera complicación), o volver a utilizar corrección óptica (gafas o lentes de contacto) después de la cirugía para conseguir la mejor visión posible (si la cirugía no la ha proporcionado). También es posible que el paciente pueda necesitar corrección óptica para la visión cercana (ej., lectura) en mayores de 40 años (presbicia) o en operados de cristalino.

La cirugía trata el defecto refractivo actual, pero no previene ante una posible variación futura de la refracción. Aunque la cirugía refractiva puede conseguir que el paciente no necesite depender de corrección óptica para sus actividades cotidianas, el ojo sigue siendo miope o hipermetrope desde el punto de vista médico, por lo que requiere un seguimiento adecuado y periódico independientemente del hecho de estar operado, puesto que la presencia de defectos refractivos elevados conlleva una patología específica asociada.

Existen limitaciones legales de carácter temporal en cuanto a la conducción de vehículos después de la cirugía.

La evolución postoperatoria habitualmente permite la incorporación a actividades cotidianas de forma rápida que le irá comentando el oftalmólogo. Precisa tratamiento con colirios y, ocasionalmente, tratamiento general.

Si la cirugía no se realiza, el paciente precisará corrección óptica para alcanzar su máxima agudeza visual.

Toda intervención quirúrgica comporta algún tipo de riesgo. En este caso hay que tener presente que aunque estamos ante una técnica de eficacia suficientemente contrastada en gran número de pacientes, no está exenta de potenciales complicaciones, siendo las más importantes:

- a) *Durante la intervención*, pueden aparecer hemorragias conjuntivales y lesiones de la córnea.
- b) *Después de la operación*, en el postoperatorio, se pueden notar visión de halos con las luces (más por la noche) que pueden dificultar la conducción, disminución de la sensibilidad al contraste, fluctuación de la visión, imagen borrosa, visión doble, deslumbramiento, ojo seco o alteraciones epiteliales, entre otras.

Hay que tener presentes los inherentes a la técnica anestésica empleada: respecto a la anestesia local pueden producirse reacciones a la medicación, alteraciones generales (crisis vagales con mareos, hipotensión, taquicardia), así como alteraciones locales (hemorragias orbitarias, visión doble, reacciones alérgicas), y excepcionalmente perforación del ojo y afectación del sistema nervioso central por infiltración anestésica. En la anestesia general: shock anafiláctico o parada cardiorrespiratoria.

En determinados casos, la intervención debe suspenderse para ser practicada posteriormente con la técnica anestésica más adecuada.

Otras complicaciones son: intolerancia a lentes de contacto, erosiones o úlceras persistentes o recidivantes, descentramientos, islas centrales, astigmatismo irregular, alteraciones, infiltrados, ectasias y opacidades corneales que pueden requerir trasplante, roturas, pliegues, estrías y pérdidas del flap, crecimiento epitelial o restos en la interfase, queratitis intersticial difusa, edema corneal, hipertensión ocular, visión doble, inflamaciones, infecciones corneales e intraoculares, hemorragias oculares o retinianas, alteraciones vasculares retinianas, edema macular, desprendimiento de retina o perforación ocular, entre otras.

Las patologías sistémicas asociadas como diabetes, hipertensión, cardiopatías, inmunodepresión y otras, aumentan el riesgo quirúrgico y la posibilidad de complicaciones intra y postoperatorias.

En mujeres debe informar si está embarazada o en periodo de lactancia.

Existen descritas otras complicaciones infrecuentes no incluidas en este texto dada su extensión, que podrán ser comentadas por su oftalmólogo si usted lo desea.

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, etc.) son la posibilidad de que permanezca un defecto refractivo residual que haga necesaria la utilización de algún tipo de corrección óptica para determinadas tareas específicas.

Se harán todas las pruebas y tratamientos necesarios para que los riesgos de la intervención se reduzcan al mínimo.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

En mi caso particular, y después de haber informado al médico de mis enfermedades generales y oculares que puedan contraindicar la cirugía, se ha considerado que éste es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas en otro caso y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico. También he sido informado de las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento que se me propone.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento, siendo consciente de que no existen garantías absolutas de que el resultado de la cirugía sea el más satisfactorio.

Y en tales condiciones

CONSIENTO

Que se me realice **CIRUGÍA REFRACTIVA LASIK O QUERATOMILEUSIS IN SITU ASISTIDA CON LÁSER EXCIMER**, así como las maniobras u operaciones que sean necesarias durante la intervención quirúrgica.

En a

(Lugar) *(Fecha)*

Fdo: El/la Médico

Fdo: El/la Paciente

Fdo: El representante legal, familiar o allegado

REVOCACIÓN

Don/Doña: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos del paciente)

Con domicilio en: y DNI:
(Domicilio del paciente)

Don/Doña: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos del representante legal)

Con domicilio en: y DNI:.....
(Domicilio del representante legal)

En calidad de: de
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.

En, a
(Lugar) (Fecha)

Fdo: El/la Médico

Fdo: El/la Paciente

Fdo: El representante legal, familiar o allegado

Anexo 2. Consentimiento informado de la cirugía LASIK realizada a los pacientes que conformaron el grupo LASIK.