

Universitat de València
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Cirugía
040 Cirugía en Oto-neuro-oftalmología



MODIFICACIÓN DE LA HISTÉRESIS CORNEAL Y SU
INFLUENCIA EN LA CIRUGÍA DE GLAUCOMA Y EN LA
BIOMECÁNICA DEL NERVIO ÓPTICO

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Aitor Lanzagorta Aresti

Dirigida por:

Prof. Manuel Díaz Llopis

Prof. Jose Luis Menezo Rozalén

Dr. Salvador García Delpech

VALENCIA 2013

為せば成る
為さねば成らぬ何事も
成らぬは人の為さぬなりけり

Si lo intentas, puedes conseguirlo.
Si no, no podrás. Es verdad para todas las cosas.
Cuando algo no puede ser hecho, culpate a ti mismo
por no poner tu corazón en ello.

Proverbio japonés

Caminante no hay camino, se hace camino al andar.
Antonio Machado

Al terminar esta tesis, parece natural pensar en todo el trabajo realizado, las dificultades y la satisfacción personal. Pero tras un momento de reflexión, es necesario reconocer el esfuerzo conjunto de muchas personas para que esta tesis vea la luz.

En primer lugar agradecer a los directores de mi tesis su apoyo y confianza, así como su orientación y tiempo dedicado. El Prof. Díaz, el Prof. Menezo y el Dr. García Delpech representan momentos claves de mi vida como médico, influyendo en mi motivación, formación y consolidación como oftalmólogo. Les agradezco también el haberme facilitado los medios necesarios para el desarrollo y consecución de esta tesis.

A la Dra. Navea, por haber confiado en mí para la sección de Glaucoma de la Fundación Oftalmológica del Mediterráneo. A veces no es suficiente con querer y soñar, es vital que alguien crea en ti y te impulse a seguir adelante.

A Laura Descalzo, por su contribución al estudio estadístico de este proyecto.

A Iñaki y Jaime, residentes de oftalmología del Hospital de Cruces cuando yo estudiaba Medicina y que despertaron mi interés por la Oftalmología.

A mis compañeros residentes del Hospital La Fe y en especial al Dr. Ramos, que me ayudó en mis primeros pasos como oftalmólogo y con el que compartí muchas guardias que recuerdo con cariño.

A los médicos de la FOM, compañeros de andadura de este proyecto que es nuestro hospital, donde sin perder ilusión hemos crecido en experiencia y conocimiento. Es realmente un honor trabajar con profesionales que tienen tan claro que nuestra prioridad es el paciente.

A todos los trabajadores de la FOM, que no sólo han hecho posible esta tesis sino mi trabajo diario.

Al Dr. Pastor, primero alumno y después amigo, que me brinda todos los días su apoyo incondicional.

Al Dr. Alcocer, compañero de viaje en la sección de Glaucoma para enfrentar las victorias y fracasos del día a día de esta enfermedad.

A las Dras. Dualde, García Pous y Fons, con las que he compartido tan buenos momentos tanto personales como profesionales.

A la Dra. Pérez, siempre dispuesta a prestar su ayuda con ilusión inquebrantable.

Muy en especial a la Dra. Palacios, juntos empezamos la residencia y juntos hemos seguido trabajando y 13 años después sigo admirando su brillantez, su profesionalidad y sobre todo su amistad.

A Isa, amiga y cómplice, por sus consejos, su sonrisa y su paz.

A mis amigos Aurora, Ana, Borja y William por su comprensión, a los que he dejado abandonados en ocasiones por finalizar esta tesis.

A mis hermanos, que siempre han confiado en mí.

A aita y ama, que me alentaron a ser médico. Siempre me han apoyado en cada proyecto y aventura, siempre presentes incluso en la distancia y ejemplo de amor y sacrificio.

A Manu, por un millón de razones. Por su increíble trabajo realizando todas las figuras y dibujos de esta tesis, pero sobre todo, por conseguir que cada instante sea un universo. No sé ver si no miras conmigo.

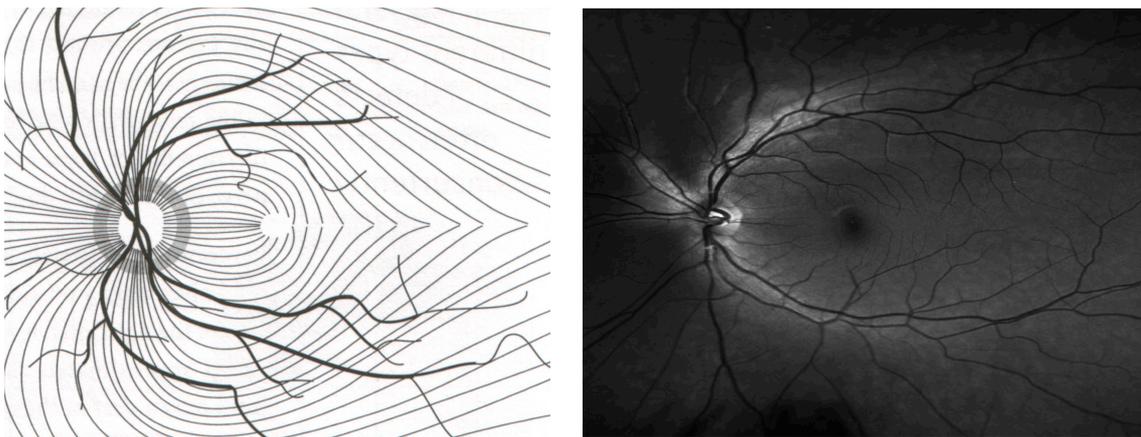
INTRODUCCIÓN	15
Anatomofisiología del nervio óptico	17
Fisiología del humor acuoso	27
Arquitectura corneal	35
Fundamentos en glaucoma	43
Campimetría	67
Tonometría	87
Histéresis corneal	97
Analizador de respuesta ocular (ORA)	105
Cirugía de glaucoma	111
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	125
Hipótesis de trabajo	127
Objetivos	130
MATERIAL Y MÉTODOS	131
RESULTADOS	161
DISCUSIÓN	201
CONCLUSIONES	233
BIBLIOGRAFÍA	237
ANEXOS	263
Lista de figuras	265
Lista de tablas	273
Lista de abreviaturas	277
Consentimiento informado	279

ANATOMOFISIOLOGÍA DEL NERVIO ÓPTICO

El nervio óptico es una prolongación del sistema nervioso central fuera del cráneo que conecta las retinas de cada globo ocular con los centros superiores de la visión. Una de las principales características de las lesiones del nervio óptico es la irreversibilidad, por la limitada respuesta de reparación axonal y de regeneración neuronal.

ANATOMÍA TOPOGRÁFICA

El nervio óptico comienza en la capa de células ganglionares de la retina que proyectan sus axones hacia el vítreo, girando 90° para dirigirse hacia la cabeza del nervio óptico dentro de la capa de fibras nerviosas (1). La disposición de estas fibras no es radial como cabría esperar, sino que sigue un curso particular. Esta organización quedará reflejada en los defectos arciformes característicos del glaucoma. Los axones de las células ganglionares más periféricos se sitúan más superficiales que los más centrales (2).



Figuras 1 y 2. Organización de las fibras nerviosas en la retina.

Una vez que los axones de las células ganglionares llegan a la papila vuelven a sufrir un giro de 90° para dirigirse hacia el encéfalo y de nuevo adoptan una posición muy determinada, situándose los axones

de las células ganglionares más periféricas en la zona exterior de la cabeza del nervio óptico y aquellos provenientes de la región central en la zona más interna de la papila (3).

El conjunto de fibras en la cabeza del nervio óptico constituye el *anillo neuroretiniano* y la zona sin axones se denomina *excavación*.

Aproximadamente 1 mm del nervio óptico se encuentra dentro de la lámina cribosa para discurrir posteriormente unos 30 mm dentro de la órbita desde el globo ocular hasta el canal óptico. Esta longitud del nervio óptico le posibilita mantener una disposición holgada en la órbita para permitir libremente y sin lesiones los movimientos del globo ocular. Esta porción orbitaria del nervio viaja protegida por el cono muscular formado por los músculos del recto superior, lateral, inferior y medial.

A través de la hendidura orbitaria superior penetra en el cráneo por el canal óptico con un recorrido interno de 5 a 12 mm y se extiende hasta el quiasma unos 12 mm. El quiasma tiene una longitud de unos 8 mm y se sitúa por encima de la silla turca, donde se encuentra la hipófisis. La peculiar disposición retinotópica de los axones de las células ganglionares en su trayecto desde la retina hasta el ganglio geniculado adquiere una destacada importancia en el quiasma, donde las fibras temporales del nervio óptico se mantienen en posición ipsilateral mientras que las fibras nasales se decusan.

Una vez atravesado el quiasma óptico las fibras forman la cintilla óptica para dirigirse al ganglio geniculado lateral, el colículo superior, los núcleos pretectales o el hipotálamo (1, 4, 5).

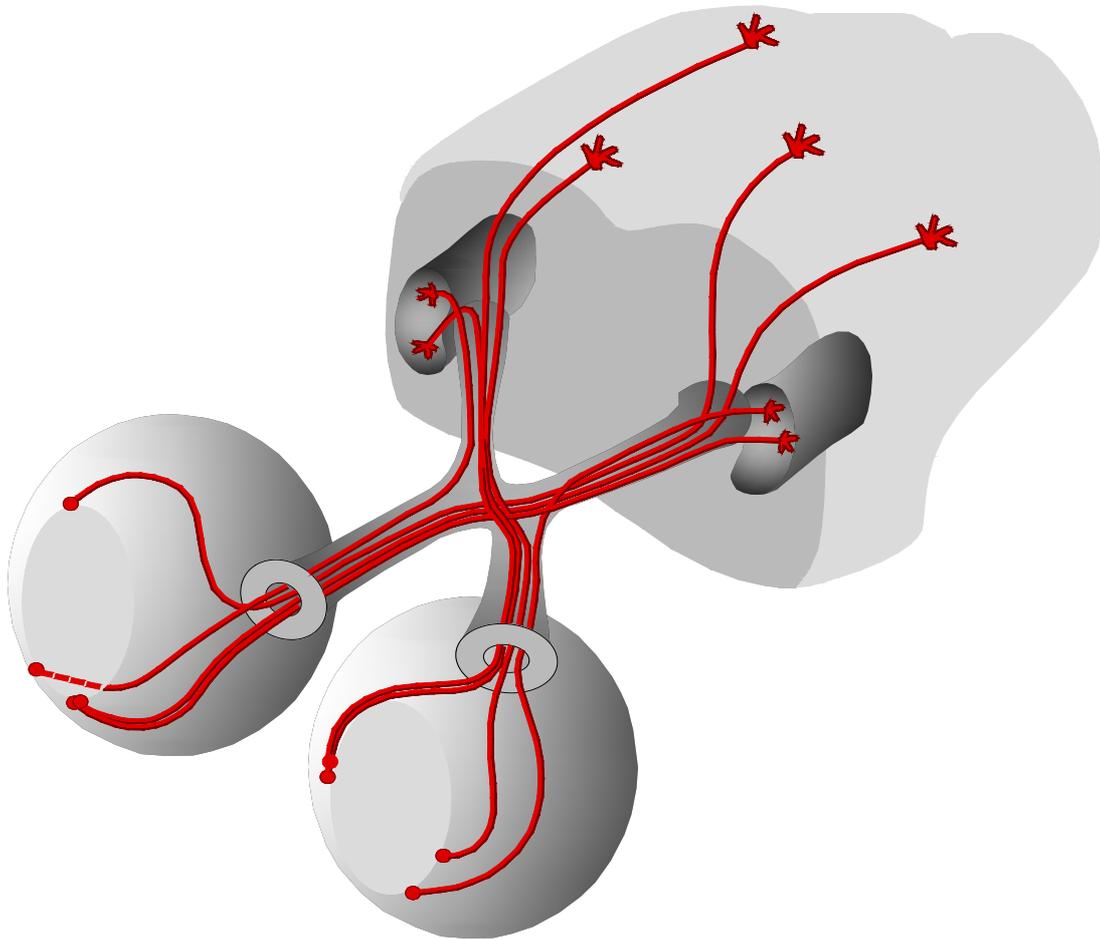


Figura 3. Trayecto de los axones de las células ganglionares desde la retina hasta el cuerpo geniculado lateral y centros superiores. Se puede observar la decusación de las fibras nasales en el quiasma.

ANATOMÍA CITOLOGICA

En cada retina existen alrededor de 1 millón de células ganglionares con 1 axón cada una que se proyecta al ganglio geniculado lateral (6, 7). Existe una fuerte correlación entre el tamaño del anillo neuroretiniano y el número de axones y el tamaño del canal escleral. Se ha visto en diversos estudios que se pierden aproximadamente 5000 axones por año con el envejecimiento (6, 8).

Por razones no claras, la pérdida de las células ganglionares maculares durante el envejecimiento es menor que la de las periféricas causando cierta contracción macular con el paso del tiempo (9).

Los axones del nervio óptico se agrupan en fascículos, separados por tabiques derivados de la piamadre, constituyendo entre 50 y 300 fascículos dependiendo de la región, siendo máximos a nivel retrobulbar y en el canal óptico (10).

La función de la mielina que aísla cada axón es aumentar en gran proporción la velocidad de conducción. Una peculiaridad de la mayoría de las especies es que no existe mielinización en los axones intrarretinianos, debido probablemente a que la lámina cribosa evita la migración de los oligodendrocitos. Ocasionalmente en ojos humanos se observa mielinización de parte de la capa de fibras nerviosas debido probablemente a oligodendrocitos ectópicos.

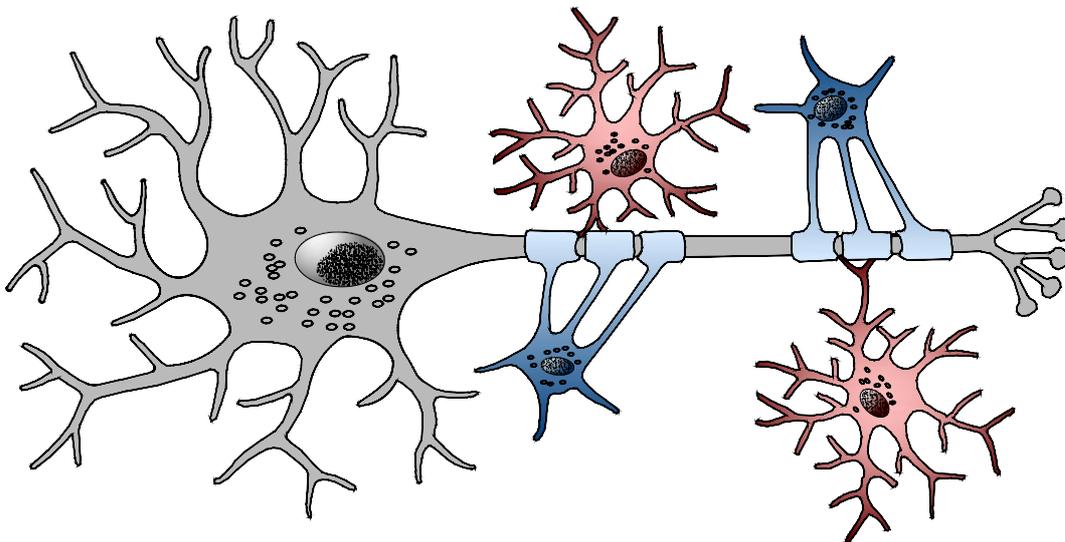


Figura 4. Célula ganglionar (en gris) junto con oligodendrocitos formando mielina (en azul) y astrocitos (en rojo) como células de sostén.

El astrocito es la principal célula de soporte del nervio óptico. Aunque ejerce numerosas funciones, las más importantes son las de mantener la homeostasia iónica y servir como fuente de energía. En ausencia de glucosa, su capacidad para acumular glucógeno le permite servir como fuente de energía al enviar lactato a los axones adyacentes (11). Dentro de la retina se han observado 2 tipos de astrocitos: la célula de Müller y el astrocito retiniano. Estos últimos migran desde el nervio óptico y constituyen también una célula de soporte de la célula ganglionar.

Otro papel que juegan los astrocitos está relacionado con los procesos de gliosis. Siempre que se producen lesiones focales o muerte remota de axones adyacentes, se observa que los astrocitos se dividen y extienden sus procesos sin formación de colágeno (12).

La microglía es un tipo de macrófago que se encuentra en el nervio óptico y que se encarga de la fagocitosis de axones que mueren durante el desarrollo (13).

El nervio óptico está recubierto por tres capas de meninges: duramadre, aracnoides y piamadre. La duramadre está compuesta de un tejido fibrovascular laxo, prolongación directa de la esclerótica. La piamadre se continúa directamente con el propio nervio óptico en forma de tabiques piales que suministran sangre al nervio óptico intraorbitario e intracraneal. Estos tabiques, que separan en parte los haces de axones, incrementan su tamaño con la edad (14).

El espacio entre la duramadre y la aracnoides se denomina espacio subdural, mientras que el espacio entre aracnoides y la piamadre es el espacio subaracnoideo. El espacio subdural que rodea el nervio óptico es pequeño y no se comunica con el espacio subdural intracraneal. Sin embargo, el espacio subaracnoideo sí está en relación directa con el espacio subaracnoideo intracraneal. Esta extensión del espacio subaracnoideo desde el encéfalo a la órbita implica que la elevación de la presión intracraneal puede comprimir el nervio óptico al

elevar la presión hidráulica. La presión en el espacio subaracnoideo oscila entre 4 y 14 mm Hg (15).

ANATOMÍA DE LA VISIÓN

La información visual procedente de la retina accede a la corteza occipital a través del cuerpo geniculado lateral dorsal. No existe una opinión clara sobre el papel que desempeña, aunque se cree que regula la intensidad y el flujo de las señales visuales que se transmiten a la corteza cerebral. Sin embargo, no se produce transformación de la señal como ocurre con la retina o el córtex occipital.

1. CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA

Las células ganglionares son las únicas células que se proyectan desde el ojo al cerebro. Aproximadamente el 90% terminan en el núcleo geniculado lateral. El otro 10% se proyecta a otras partes del cerebro (se estiman 9 centros superiores entre los que destaca el colículo superior).

El número de células de la capa ganglionar de la retina oscila entre 700000 y 2 millones (1, 16). El tamaño es mayor en la periferia retiniana para cualquier tipo de célula, de manera que las células enanas en la periferia son más grandes que las células parasol en la fovea, cuando en principio por definición serían más grandes las células parasol.

Está aceptado que la pérdida glaucomatosa se produce en primer lugar en la retina periférica y respeta el área central hasta fases avanzadas de la enfermedad. Se piensa incluso que sería necesaria una pérdida proporcionalmente mayor de células ganglionares en el centro que en la periferia para una misma pérdida de decibelios (3, 17).

La mayor parte de los estudios se han realizado con gatos y primates, extrapolando un modelo para los seres humanos.

CÉLULAS GANGLIONARES EN LOS GATOS

En el gato se han encontrado 3 tipos de células ganglionares: alfa, beta y gamma desde el punto de vista morfológico o X, Y y W desde el fisiológico.

- Células X: Responden de manera lineal a estímulos visuales cuyo contraste se invierte continuamente. Estas células suman todas las influencias excitatorias e inhibitorias que llegan al centro y periferia del campo receptivo, dejando de transmitir (posición nula) cuando ambas influencias se neutralizan. Fuera de la posición nula, las células son excitadas con la misma frecuencia que la fase del estímulo. Responden mejor a estímulos pequeños, de movimiento lento, resoluciones espaciales altas y temporales bajas. Son células pequeñas, con campos dendríticos pequeños y representarían morfológicamente a las células beta. Representan al 50% de las células ganglionares retinianas, concentrándose en el centro de la retina.
- Células Y: La frecuencia de respuesta es 2 veces la frecuencia temporal de la fase, sin existir sumación espacial ni posición nula. Responden mejor a estímulos grandes, rápidos. El soma celular es de mayor tamaño, con axones anchos y campos dendríticos más grandes; siendo equivalente a las células alfa. Son un 5% de las células y su distribución es uniforme por toda la retina.
- Células W: Son células con campos receptivos grandes y respuesta lenta. Se corresponden a las células gamma. Son pequeñas pero muy ramificadas. Se distribuyen de forma bastante uniforme por toda la retina aunque un poco más concentradas en el centro y representan un 45% de la población celular (18).

CÉLULAS GANGLIONARES EN LOS PRIMATES

En el mono se encuentran 2 poblaciones principales de células: las enanas y las parasol.

- Células P (midget o enanas): Son células generalmente pequeñas que se proyectan sobre el sistema parvocelular del cuerpo geniculado lateral. Son aproximadamente el 90% de las células ganglionares. La conductividad es lenta, con un campo dendrítico pequeño. En la fovea estas células reciben impulsos de un solo cono, aunque cada cono puede enviar información a varias células ganglionares. Unido a la existencia de las células horizontales este fenómeno explica que existan más fotorreceptores que células ganglionares (125 millones de conos y bastones y sólo 1 millón de células ganglionares).
- Células M o parasol: Son de mayor tamaño y se proyectan sobre el sistema magnocelular. Representan sólo un 10% de las células ganglionares. El tamaño y campo dendrítico aumentan hacia la periferia, siendo la densidad de esta población celular menor. Reciben información de áreas más amplias de la retina que las células P (19-21).

2. ANATOMÍA DEL CUERPO GENICULADO LATERAL

El cuerpo geniculado lateral posee una estructura laminada. Cada capa representa el hemicampo visual contralateral. Las capas más grandes envuelven a las más pequeñas. Los campos inferior y superior se localizan medial y lateralmente y la zona central y periférica se localizan posterior y anterior respectivamente. Los mapas de cada capa tienen una disposición retinotópica. Aunque la mayor parte de las señales retinianas son enviadas a los cuerpos geniculados, sólo el 10% de las

sinapsis que tienen en este núcleo pertenecen a señales retinianas, proviniendo el resto de la corteza y otras partes del cerebro.

En los primates existen 3 tipos de capas celulares:

- M: magnocelulares.
- P: parvocelulares.
- K: koniocelulares.

Los primates poseen 2 capas P, 2 M y varias capas K. Las subdivisiones de las capas K marcan la diferencia entre diferentes tipos de primates y el ser humano (22).

Cada uno de estos tipos celulares se puede distinguir por la morfología de las dendritas, propiedades fisiológicas y proyección axonal.

Entre un 7-9% de las aferencias del cuerpo geniculado lateral proceden de las células M de la retina que mandan axones a la capa M. El 80% de las aferencias proceden de las células P o enanas, que envían sus axones a las capas P. Se piensa que las capas K reciben señales de pequeñas células biestratificadas que transportan señales de conos de longitud de onda corta.

El sistema parvocelular responde a contrastes bajos y tiene respuestas selectivas al color. Las células parvocelulares dan respuestas lentas y tónicas y presentan sumación espacial. Este sistema parece procesar la agudeza visual, la detección y discriminación del color, la discriminación del contraste estático, la detección del contraste a frecuencias temporales bajas, el movimiento lento para contrastes altos, la resolución espacial para frecuencias espaciales altas, resolución temporal lenta para contrastes altos y la textura (23).

Las células del sistema magnocelular se encargan de la sensibilidad al contraste alto y tienen una latencia menor que las parvocelulares. Este sistema parece encargarse más de la detección que la discriminación tanto del contraste (frecuencias temporales altas) como

del movimiento rápido y lento a contraste bajo, contraste escotópico, resoluciones espaciales bajas y resoluciones temporales rápidas(23).

El sistema koniocelular está compuesto de células muy pequeñas y parece estar relacionado con el procesamiento del color azul y poseen una conductividad mayor que las magnocelulares cuando se trata de estímulos en movimiento (24).

Los trabajos de Quigley han sido los principales responsables de la idea de que el sistema magnocelular sufre una afectación temprana en el glaucoma, aunque posteriormente ha sido puesto en duda (25, 26).

Weber encontró que en los monos, cuando aumentaban artificialmente la presión intraocular (PIO) a partir de 28 mm Hg, se producía una reducción del tamaño tanto de las células parvocelulares como de las magnocelulares en el cuerpo geniculado lateral, siendo este proceso mucho más rápido cuando la PIO alcanzaba los 40 mm Hg (27).

Garway-Heath encontró que la pérdida del 52% de las fibras produce una disminución de la sensibilidad campimétrica de 3 dB, mientras que un 71% lo hace en 6 dB. Esta pérdida de células no sigue un patrón lineal con respecto a la pérdida de campo visual (en dB), aunque sí lo es con la intensidad del estímulo. Esto es lógico si tenemos en cuenta que la escala de decibelios es logarítmica respecto a la intensidad luminosa (27).

FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO

El globo ocular debe mantener una PIO de alrededor de 15 mmHg para poder tener una forma y configuración donde sus propiedades ópticas sean las adecuadas. Entre las funciones del humor acuoso podemos destacar:

1. Mantener la forma precisa del ojo para que los rayos de luz se enfoquen en la retina y conseguir así una visión nítida.
2. Nutrición de la córnea y el cristalino, carentes de vasos para mantener su transparencia. También sirve como sustento de la malla trabecular.
3. Proporcionar un medio transparente con un índice de refracción de 1,33332 entre la córnea y el cristalino, integrando de manera importante el sistema óptico del ojo (28).

CIRCULACIÓN DEL HUMOR ACUOSO

El humor acuoso se secreta en el epitelio ciliar que reviste los procesos ciliares y se introduce en la cámara posterior, fluye alrededor del cristalino y llega hasta la cámara anterior a través de la pupila. Dentro de la cámara anterior existen corrientes de convección en dirección inferior hacia la córnea donde la temperatura es más baja y en dirección superior donde la temperatura es mayor.

La mayor parte del humor acuoso abandona el ojo mediante un mecanismo de flujo pasivo a través de 2 vías:

- La membrana trabecular hacia el canal de Schlemm, canales colectores, venas acuosas y circulación venosa episcleral, lo que se denomina la *vía trabecular o convencional*.
- Raíz del iris, malla uveal y cara inferior del músculo ciliar atravesando el tejido conectivo entre los haces musculares e

invadiendo posteriormente el espacio supracoroideo para abandonar el ojo a través de la esclerótica, constituyendo la vía *uveoescleral* o *no convencional* (29).

Se cree que la vía uveoescleral representa aproximadamente el 10% del drenaje total del humor acuoso en personas de edad avanzada, siendo incluso más del 30% en las personas jóvenes(30).

Los reflejos colinérgicos y adrenérgicos se encuentran muy implicados tanto en la secreción fisiológica normal como en el tratamiento del glaucoma (31, 32).

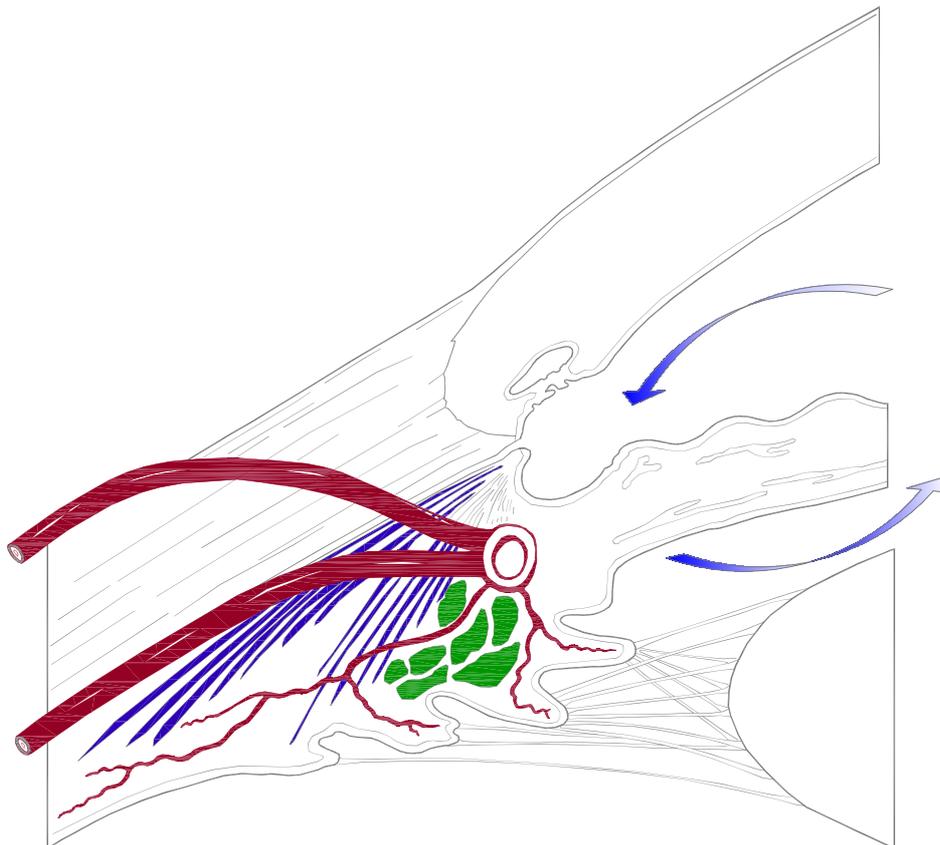


Figura 5. Esquema del cuerpo ciliar y su circulación para la producción del humor acuoso y de la vía de drenaje a través de la trabécula.

FORMACIÓN Y COMPOSICIÓN DEL HUMOR ACUOSO

En la formación del humor acuoso intervienen 3 procesos fundamentalmente:

- **Difusión:** Es un mecanismo de tipo pasivo donde las sustancias con alta liposolubilidad son capaces de atravesar las membranas biológicas.
- **Ultrafiltración:** Es el flujo pasivo del plasma a través del endotelio capilar fenestrado, dependiente de la presión hidrostática.
- **Secreción:** Requiere energía y se usa con sustancias que van en contra de gradiente de concentración (28).

La secreción activa representa el 80% de la producción total del humor acuoso y es insensible a la PIO. La ultrafiltración sin embargo sí que disminuye si la PIO existente en la cámara posterior es normal (33).

La composición del humor acuoso es diferente del plasma por 2 razones principalmente, la barrera hematoacuosa y el transporte activo de sustancias orgánicas e inorgánicas por parte del cuerpo ciliar. Estos 2 procesos facilitan concentraciones superiores de ascorbato y bastante inferiores de proteínas (34, 35).

La barrera hematoacuosa es un concepto funcional más que anatómico, donde las estrechas uniones (zonas ocludens) del epitelio pigmentario retiniano y del epitelio no pigmentado de los procesos ciliares evitan el paso de sustancias de peso molecular intermedio y alto, como las proteínas. Algo muy parecido ocurre en el canal de Schlemm, impidiendo el movimiento retrógrado de los solutos (36, 37).

Podríamos decir que la barrera hematoacuosa está constituida por las uniones estrechas del epitelio no pigmentado de los procesos ciliares, el endotelio de la pared interna del canal de Schlemm, la vasculatura no fenestrada del iris y por los sistemas de transporte activo hacia el exterior existentes en los procesos ciliares.

Cuando se produce la rotura de la barrera hematoacuosa por inflamación se produce un aumento de la PIO por aumento de los mecanismos pasivos y por la obstrucción mecánica de la malla trabecular. A su vez, sin embargo, existe un descenso de la secreción activa y un aumento del drenaje convencional a través de la vía uveoescleral por parte de las prostaglandinas, siendo el resultado final una hipotonía (38, 39).

Sin embargo, cuando el estímulo lesivo cede, el cuerpo ciliar suele recuperarse antes que la malla trabecular, resultando en una elevación de la PIO como queda reflejado en la ecuación de Goldmann (40).

$PIO = [(formación\ humor\ acuoso - flujo\ uveoescleral) / flujo\ trabecular] + presión\ venosa\ episcleral$

INERVACIÓN

Las fibras parasimpáticas se originan en el núcleo de Edinger-Westphal del III par craneal estableciendo sinapsis en el ganglio ciliar. Las fibras simpáticas sinaptan en el ganglio cervical superior y se distribuyen por los vasos y músculos del cuerpo ciliar (41). La estimulación de las fibras simpáticas en monos aumenta la tasa de formación del humor acuoso. Sin embargo, la denervación simpática no modifica la formación del humor acuoso en reposo (42). Algo parecido ocurre en los humanos en el Horner unilateral, donde la PIO, la formación de humor acuoso diurna y la respuesta al timolol es muy similar en ambos ojos (43).

Los fármacos colinérgicos como la pilocarpina:

- Incrementan la permeabilidad de la barrera hematoacuosa aumentando la celularidad en el humor acuoso además de debilitar las uniones estrechas de los vasos sanguíneos (44).
- Reducen la secreción activa.

- Actúan sobre el músculo ciliar que expande la malla trabecular.
- Tienen un efecto directo sobre la malla trabecular (45, 46).

Los fármacos adrenérgicos como la adrenalina:

- Incrementan la formación de humor acuoso (47).
- Los antagonistas β producen una disminución de la producción del humor acuoso (48).
- Los agonistas α disminuyen la producción del humor acuoso y del flujo sanguíneo ocular, añadiendo cierto efecto sobre la facilidad de salida trabecular en el caso de la apraclonidina y de la vía uveoescleral en el caso de la brimonidina (49).

DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO

En situaciones fisiológicas la PIO aumenta hasta superar la resistencia natural de los tejidos, lo que se denomina la presión hidrostática de equilibrio y conseguir así el drenaje del humor acuoso. En el glaucoma sin embargo, esta resistencia al drenaje es demasiado elevada por lo que es necesario un incremento de la PIO para superarla. Este aumento de la PIO supone el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad glaucomatosa (50-52).

Existen infinidad de factores implicados en este delicado equilibrio:

- F: flujo ($\mu\text{l}/\text{min}$).
- F_{in} : Entrada total del humor acuoso ($2.5 \mu\text{l} \times \text{min}^{-1}$).
- F_{s} : Entrada de humor acuoso debido a la secreción activa.
- F_{f} : Entrada del humor acuoso debido a la ultrafiltración.
- F_{out} : Salida total del humor acuoso.
- F_{trab} : Salida del humor acuoso a través de la vía trabecular.
- F_{u} : Salida del humor acuoso a través de la vía uveoescleral ($0,3 \mu\text{l}/\text{min}$ en glaucoma, $1,64 \mu\text{l}/\text{min}$ en personas entre 20-30 años y $1,16 \mu\text{l}/\text{min}$ en personas mayores de 60 años).

- P: Presión (mmHg).
- P_i : Presión intraocular (ser humano: 16 mm Hg).
- P_e : Presión venosa episcleral (ser humano: 9 mm Hg).
- R: Resistencia al flujo.
- C: Facilidad del flujo ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$).
- C_{tot} : Flujo de salida total del humor acuoso (personas de 20-30 años $0.25 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ y personas mayores de 60 años $0,19 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$).
- C_{trab} : Facilidad del flujo de salida a través de la vía trabecular (personas 20-30 años $0,21 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ y $0,25 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ en personas mayores de 60 años).
- C_u : Facilidad del flujo de salida a través de la vía uveoescleral ($0,02 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$).
- C_{ps} : Facilidad del flujo de entrada ($0,02 \mu\text{l}/\text{min}/\text{Mg}$) (53) (54).

En condiciones normales C_{ps} y C_u son despreciables en comparación con C_{trab} , por lo que la situación de equilibrio podría reflejarse según la siguiente ecuación:

$$F_{\text{in}} = F_{\text{out}} = C_{\text{trab}} (P_i - P_e) + F_u$$

Existen situaciones que modifican estos parámetros alterando la homeostasis ocular:

- La elevación de la presión venosa episcleral por comunicaciones arteriovenosas dan lugar a un incremento de la PIO. $\uparrow P_e$
- Los tendones anteriores de la porción longitudinal del músculo ciliar se insertan en la porción laminar externa de la malla trabecular y en la malla cribiforme. Durante la contracción del músculo ciliar (acomodación o pilocarpina) no sólo se produce

una expansión de la malla sino probablemente una dilatación del canal de Schlemm. $\downarrow C_{\text{trab}}$

- Las prostaglandinas producen un ensanchamiento de los espacios intermusculares, aumentando la salida del humor acuoso por la vía uveoescleral. $\uparrow F_u$
- Los corticoides disminuyen la síntesis de prostaglandinas, así como aumentan una mayor formación de uniones estrechas. $\downarrow C_{\text{trab}}$
- Los hematíes atraviesan la malla trabecular y la pared interna del canal de Schlemm, aunque los drepanocitos o células fantasmas sin capacidad de deformación producen una obstrucción de la malla. $\downarrow C_{\text{trab}}$
- Otras situaciones donde la malla trabecular se obstruye podrían ser debidas a células pigmentadas del iris, partículas de amiloide, macrófagos en un glaucoma facolítico y proteínas en el glaucoma uveítico o pseudoexfoliativo. $\downarrow C_{\text{trab}}$ (16)

ARQUITECTURA CORNEAL

La córnea es un claro ejemplo de integración de estructura y función, ya que es un tejido óptico transparente y avascular que permite pasar la luz a su través para introducirse en el ojo y poder llegar a la retina. Es la estructura con la capacidad de refracción más importante y además actúa como barrera física entre el medio ambiente y el interior del ojo. Está formada por 3 capas principalmente: el epitelio, el estroma y el endotelio.

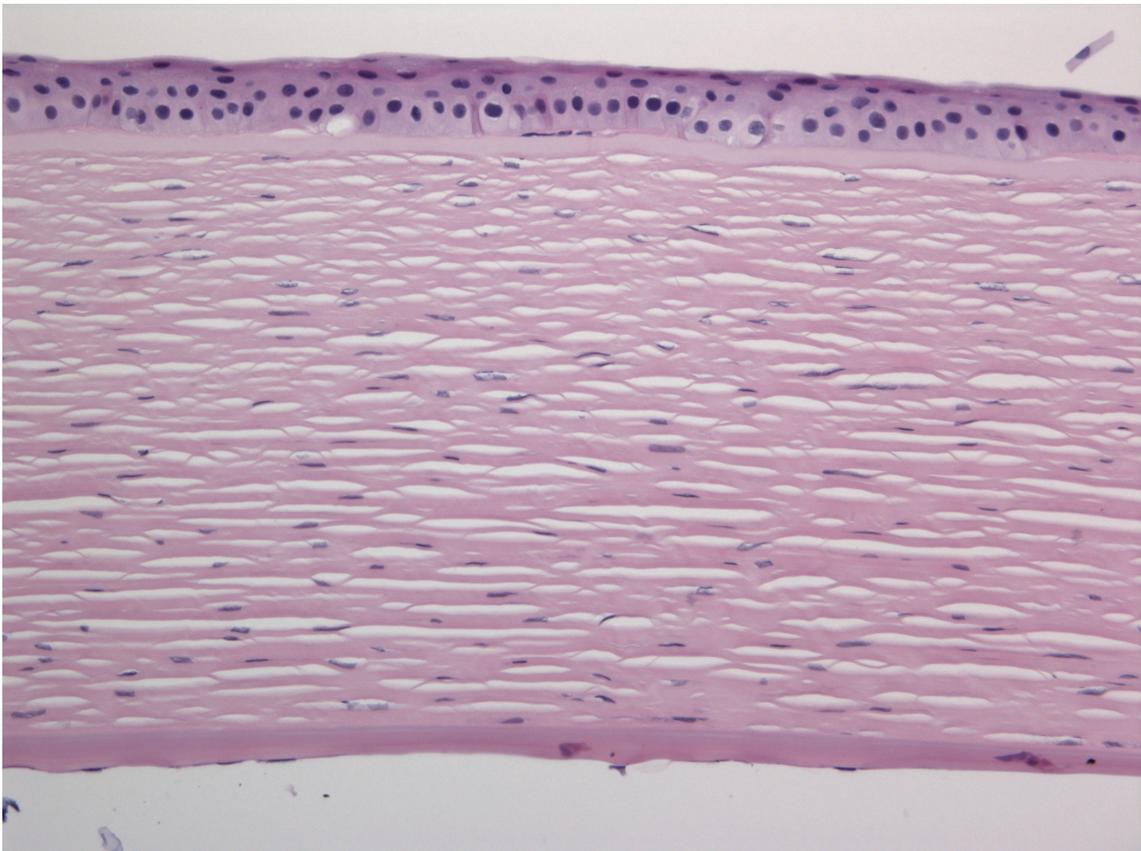


Figura 6. Muestra histológica corneal donde se pueden apreciar las 3 capas: el epitelio, el estroma y el endotelio.

EPITELIO CORNEAL

El epitelio corneal es un epitelio plano, estratificado, no queratinizado y no secretor de 5-7 capas celulares. Sobre la membrana basal existe una única capa de células basales cuboideas con capacidad de mitosis. A medida que se van produciendo las divisiones celulares las células se desplazan hacia la superficie corneal y adquieren una morfología más plana. Al final, estas células degeneran y se desprenden en un continuo recambio que dura aproximadamente 7 días (55).

Las células basales son la única fuente de células nuevas que se incorporan al epitelio corneal. Éstas se originan a partir de las células madre localizadas en la capa basal del epitelio del limbo, situado en la periferia corneal.

Las células basales del epitelio descansan sobre una membrana basal con un grosor aproximado de entre 40-60 nm. Esta membrana basal contiene colágeno tipo IV, laminina, fibronectina y fibrina(56).

La capa de Bowmann, que en los mamíferos sólo existe en los primates, se localiza por debajo de la membrana basal, con un espesor de 12 μ m. Con el microscopio electrónico se observa que está formada por fibrillas de colágeno tipo I dispuestas de manera aleatoria. La función de esta capa se desconoce; se creía que era un elemento estabilizador de la córnea pero resultados obtenidos en estudios biomecánicos no apoyan esta hipótesis.

ESTROMA CORNEAL

La córnea tiene una configuración oval con un diámetro horizontal medio de 12,6 mm y un diámetro vertical medio de 11,7 mm. La superficie anterior de la córnea representa el principal elemento refractivo del ojo y contribuye con una potencia de 48 dioptrías

positivas a la convergencia de la imagen en la retina. La porción más periférica de la córnea es aplanada, radialmente asimétrica y más gruesa (0,65 mm) que la porción central (0,52 mm)(57). La córnea transmite la radiación desde alrededor de 310 nm en el espectro ultravioleta hasta 2500 nm en el infrarrojo. Por lo general, no absorbe luz en el intervalo visible y, debido a que la dispersión de la luz es mínima, más del 99% de la luz incidente con una longitud de onda superior a 400 nm se trasmite a través de la córnea.

El colágeno es el componente principal de la córnea, contenido principalmente en la capa de Bowman y el estroma corneal, que supone el 90% de la córnea hidratada. El estroma corneal tiene una disposición altamente organizada de fibras de colágeno de pequeño diámetro que están entrelazadas con una matriz de proteoglicanos que mantiene el espacio interfibrilar. Estas fibrillas están organizadas en haces planos o lamelas, que varían el número de 300 en la región corneal central a 500 en el limbo. Las lamelas anteriores corren de manera oblicua y al azar a través de la córnea, empezando en el limbo y terminando en la Bowman donde se entrelazan con el colágeno de la misma (58).

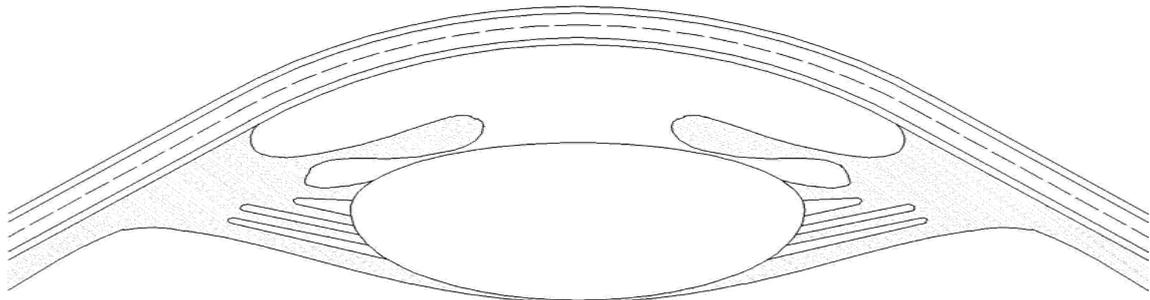


Figura 7. Representación esquemática de la córnea dividiendo el estroma en una región lamelar anterior y una región lamelar posterior.

Sin embargo, las lamelas posteriores son más gruesas, más amplias y tienen una disposición de limbo a limbo más organizada preferentemente en los meridianos verticales y horizontales. En el limbo, las lamelas estromales están entretejidas con las fibras de colágeno esclerales con un recorrido circular que se piensa que contribuye al engrosamiento del tejido en esa región (59).

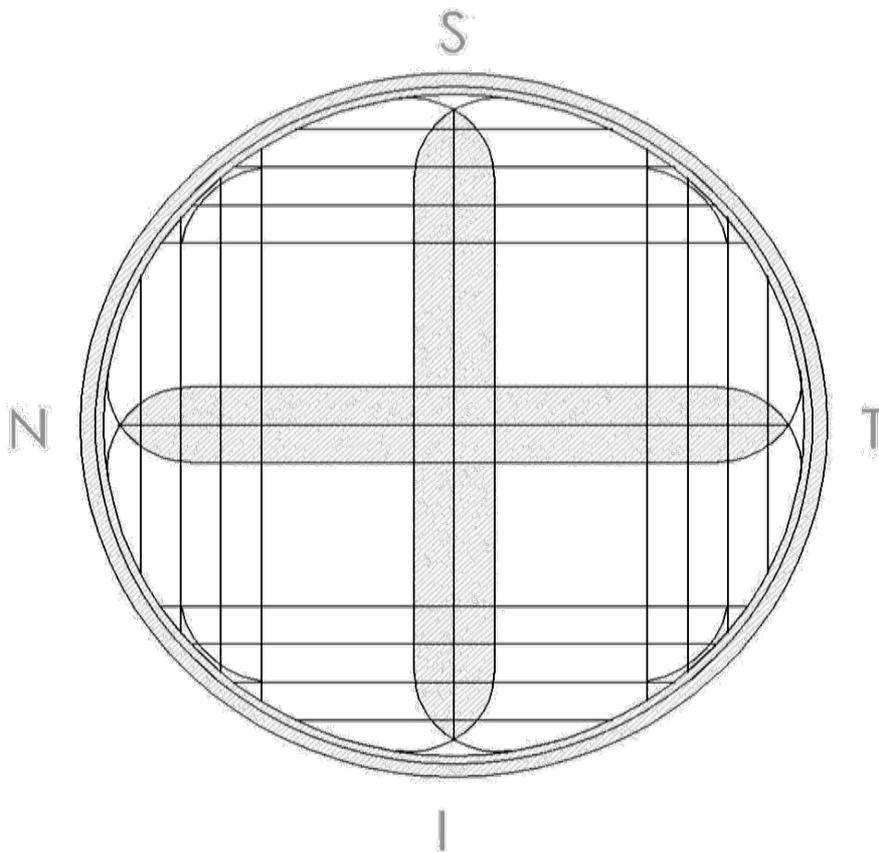


Figura 8. Distribución de las lamelas corneales en la región estromal posterior con un mayor predominio vertical, horizontal y circular.

La matriz extracelular de proteoglicanos es hidrofílica y atrae el agua de la cámara anterior desde el endotelio y de la película lagrimal precorneal a través del epitelio. El grado de hidratación corneal se mantiene constante por una bomba que se encuentra predominantemente en el endotelio, aunque también existe en el epitelio.

Con el paso del tiempo existe un incremento en el depósito de colágeno corneal y de las uniones entre las fibrillas, inducidas mediante glicación. Por esta razón, la córnea se vuelve más rígida con la edad.

Como resultado de esta organización la córnea humana tiene un espesor variable (más delgada centralmente), tiene una curvatura esférica y es anisotrópica, es decir, presenta propiedades físicas diferentes cuando la fuerza se aplica en diferentes direcciones. Estas propiedades no son constantes, cambian con la edad avanzada, la patología corneal y el nivel de hidratación. La pérdida de la organización de las lamelas altera las propiedades biomecánicas corneales.

ENDOTELIO CORNEAL

La superficie posterior de la córnea está revestida por una capa unicelular denominada endotelio. Esta monocapa está formada por células poligonales dispuestas de forma irregular, la mayor parte de las cuales son hexagonales. En general, la densidad celular del endotelio corneal disminuye con la edad, un 0,6% anual aproximadamente. La córnea del ojo del recién nacido muestra una densidad celular de 5500 células/mm² y en el adulto oscila entre 2500 y 3000 células/mm². Las células endoteliales están interconectadas mediante uniones herméticas, formando una barrera firme para agua y solutos.

Kim, Jean y Edelhauser demostraron que debe quedar una capa residual de 200 μ m de estroma por encima del endotelio corneal tras la cirugía refractiva para que no se produzcan alteraciones de la función de barrera.

Sí que se producen pérdidas de células endoteliales corneales cuando se realiza una cirugía de cataratas o una queratoplastia penetrante. Las córneas con queratocono presentan una densidad celular normal, pero el tamaño celular aumenta de manera significativa

y el porcentaje de células hexagonales también decrece, signo evidente de una remodelación corneal. Los mismos signos ocurren en la diabetes.

En los pacientes con glaucoma existe una disminución significativa de la densidad de las células endoteliales. En los portadores de las lentes de contacto aparecen alteraciones morfológicas del endotelio corneal, específicamente polimegatismo. Esto ocurre con las lentes blandas y las rígidas, no con las rígidas permeables a gas indicando que los cambios podrían deberse a la hipoxia.

El endotelio corneal descansa sobre una membrana basal denominada membrana de Descemet, que en el adulto tiene un grosor de 10-15 micras, aunque aumenta de tamaño a lo largo de la vida por el depósito continuado de colágeno tipo IV.

La córnea está inervada abundantemente por la rama oftálmica del trigémino, a través de los nervios ciliares anteriores y los de la conjuntiva adyacente. Forman un plexo subepitelial que inerva las células basales y las epiteliales. El endotelio y la membrana de Descemet no están inervadas. La córnea tiene una gran sensibilidad al dolor, ya que la mayor parte de los receptores son nociceptores con una evidente función protectora.

La hidratación del estroma suele ser de 3.5 g H₂O/g de peso seco y aumenta de manera lineal con el incremento del espesor corneal. La resistencia relativa del epitelio, estroma y endotelio no edematosos a la difusión de electrolitos es de 2000:1:10, evitando la tendencia natural del estroma a la tumefacción y captación de agua.

En los pacientes con alteraciones de la función de bomba metabólica endotelial como en la distrofia endotelial de Fuchs, el edema epitelial es peor por la mañana por la ausencia de evaporación nocturna cuando los párpados están cerrados. Por el contrario, el aumento de evaporación local o sequedad produce adelgazamiento

denominado dellen, relacionado con la disminución del flujo estromal cuando la hidratación del estroma es anómala.

La córnea mantiene un grosor constante en presencia de una PIO hasta 50 mm Hg, a partir de la cual se produce un edema epitelial con incremento del grosor estromal.

Para evitar el edema corneal actúa principalmente el endotelio a través de una función de barrera y otra de bomba endotelial. La barrera endotelial no es tan completa como la epitelial, ya que tiene que permitir el paso de nutrientes, incluido glucosa y aminoácidos a través del humor acuoso. Existen varias bombas en el endotelio, siendo las más conocidas la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y la anhidrasa carbónica, que transforma el agua y el CO_2 en ácido carbónico que se elimina hacia el humor acuoso (60).

FUNDAMENTOS EN GLAUCOMA

CONCEPTO

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica progresiva que presenta cambios morfológicos característicos en el nervio óptico y la capa de fibras nerviosas, así como la muerte paulatina de las células ganglionares y la pérdida consiguiente de campo visual.

EPIDEMIOLOGÍA

El glaucoma es la mayor causa de ceguera irreversible en el mundo según la OMS. Más de la mitad de los enfermos glaucomatosos no están diagnosticados por lo que siempre es difícil obtener datos fiables de prevalencia. Este problema se ve incrementado por la falta de criterios estandarizados para la definición de glaucoma en los diferentes estudios estadísticos. En el 2002 la Sociedad Internacional de Oftalmología Epidemiológica y Geográfica (ISGEO) definió la enfermedad con el fin de regularizar los estudios, consiguiendo así una aproximación más realista de la prevalencia y el riesgo de las diferentes poblaciones para desarrollar glaucoma.

Según ISGEO se podría clasificar el glaucoma de la siguiente manera:

- Glaucoma primario de ángulo abierto: Definido por la existencia de una neuropatía óptica glaucomatosa en presencia de un ángulo abierto y sin otra alteración ocular que provoque un mecanismo secundario.
- Glaucoma primario de ángulo cerrado: Se dividen 3 estadios:
 - Sospecha de ángulo cerrado primario: Es posible el contacto aposicional entre el iris periférico y la malla trabecular posterior (ángulo ocluíble).

- Ángulo cerrado primario: Presencia de un ángulo ocluíble junto con signos de obstrucción de la malla trabecular como sinequias periféricas anteriores, elevación de la PIO, *glaukomflecken*...En este caso no existiría neuropatía.
- Glaucoma primario de ángulo cerrado: Es el subtipo anterior con evidencia de neuropatía óptica glaucomatosa.
- Glaucomas secundarios: Existen otros procesos patológicos añadidos causantes del glaucoma como pseudoexfoliación, pigmento, aumento de la presión venosa episcleral, tumores intraoculares, traumatismos, corticoides...

FACTORES DE RIESGO

PRESIÓN INTRAOCULAR

Existe una estrecha relación entre la presión intraocular (PIO) y el glaucoma, de manera que el riesgo relativo de éste aumenta con el nivel de presión intraocular. Estudios randomizados demuestran con gran evidencia que el descenso de la PIO reduce el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, es difícil determinar una PIO umbral que marque el inicio de la enfermedad. En los estudios occidentales, se considera como punto de corte 21 mm Hg, que representa la media poblacional (16 mm Hg) más 2 desviaciones estándar. Sin embargo en Asia el punto de corte se desplaza hacia la izquierda con una media de 1-2 mm Hg menos. En Japón, el estudio Tajimi la media era de 14,5 mm Hg con un punto de corte de 20 mm Hg. Por otro lado, en el estudio de Barbados, los pacientes de raza negra tienen una media de 18,7 mm Hg con una desviación estándar de 5,2 mm Hg.

FACTORES SISTÉMICOS

A diferencia de la PIO, la evidencia en los estudios de relación entre el glaucoma y la enfermedad cardiovascular es menor. Los pacientes glaucomatosos sufren mayores cambios ateroscleróticos en la vasculatura sistémica y ocular. También parece existir cierta relación con fenómenos de vasoespasmo como puede observarse en la asociación del glaucoma y la migraña o el Raynaud.

Sin embargo mientras el Rotterdam Study, Beaver Dam Eye Study y el Blue Mountains Study observan relación entre el glaucoma y la diabetes, el Framingham Study y el Baltimore Eye Study no son capaces de evidenciar tal asociación. Tampoco queda aclarada la asociación con la obesidad, con resultados contradictorios.

ESPESOR CORNEAL CENTRAL

El espesor corneal central ha sido uno de los factores de riesgo que más importancia ha cobrado en los últimos años. Por un lado es evidente su papel como fuente de error en la tonometría de aplanación, de manera que las córneas más delgadas infraestiman el valor tonométrico y las más gruesas lo sobreestiman. Por otro lado, en el estudio de tratamiento de la hipertensión ocular (OHTS) concluyen en el análisis multivariante que una paquimetría elevada es un factor protector independiente para el desarrollo de glaucoma. Por ejemplo, en estudios realizados en afroamericanos se ha visto que el espesor corneal es menor que en los caucásicos siendo también la incidencia de la enfermedad glaucomatosa mayor. Hoy en día, ya no se usan nomogramas de corrección de la PIO en relación con el espesor corneal central porque obvian otros mecanismos biomecánicos corneales y pueden inducir error.

PSEUDOEXFOLIACIÓN

La pseudoexfoliación ha demostrado estar fuertemente relacionada con el desarrollo del glaucoma, así como con la rapidez en la progresión. Supone una parte muy importante de los glaucomas en Escandinavia e Islandia, aunque es también bastante prevalente en países mediterráneos como Turquía y Grecia.

PATOGENIA DEL GLAUCOMA

El daño glaucomatoso se refiere básicamente a la pérdida de fibras nerviosas (daño anatómico) y a la pérdida de campo visual (daño funcional).

Las fibras nerviosas se abren en abanico desde las capas más internas de la retina hasta reunirse en la cabeza del nervio óptico. El disco óptico representa una apertura elíptica en la esclera donde las fibras nerviosas abandonan el ojo y constituye una zona de transición y vulnerabilidad al atravesar los múltiples poros de la lámina cribosa organizada en platos. La cabeza del nervio óptico se divide en una región glial prelaminar y la lámina cribosa colagenosa. La detallada organización de las fibras en la lámina cribosa parece estar relacionada con su particular patogenia, donde las fibras de la retina periférica discurren por la periferia del nervio óptico. En modelos experimentales de glaucoma donde se analiza el movimiento de los platos de la lámina cribosa se ha visto que las mayores fuerzas compresivas en los axones se producen en el margen del canal neural (anillo de Elschnig).

En cualquier caso, parece difícil explicar la etiopatogenia en las primeras fases de la enfermedad sólo por un modelo compresivo grosero. Sin embargo, una pequeña distorsión de la lámina cribosa con estiramiento del axón sí que podría provocar cambios metabólicos con

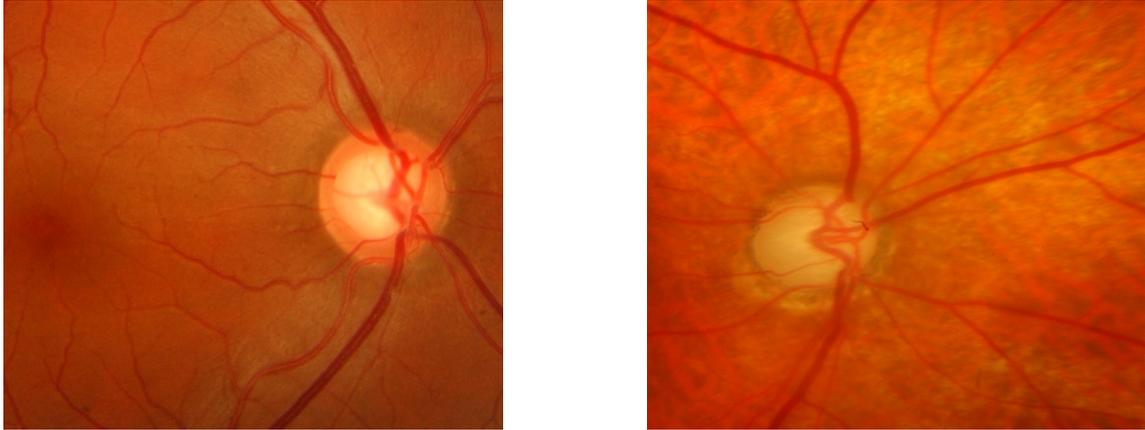
acúmulo mitocondrial que contribuyera a un primer daño más sutil y paulatino. También se produce un daño en los astrocitos, principal célula de sostén de la lámina cribosa que además contribuye a agravar el daño en el axón de la célula ganglionar mediante la producción de óxido nítrico. En los modelos informáticos finitos de daño glaucomatoso se han observado los movimientos de la lámina cribosa, hoy en día corroborados mediante visualización directa gracias a las nuevas tomografías de coherencia óptica. El soma de la célula ganglionar acaba siendo dañado en un proceso similar a la apoptosis por los siguientes mecanismos:

1. Falta de información: En una fibra nerviosa las moléculas fluyen en ambas direcciones denominándose flujo axoplásmico. La función de varias de estas moléculas es informar que las células que se encuentran contiguas están intactas. Si se perdiera este contacto, la célula comenzaría el fenómeno de apoptosis. Cuando aumenta mucho la presión intraocular, bien de manera mecánica o bien por una reducción del flujo sanguíneo de la región, el flujo axoplásmico se vería dificultado iniciando la cascada de acontecimientos que conducen a la muerte celular.
2. Información errónea: En el glaucoma algunos mensajeros como el glutamato están anormalmente elevados estimulando excesivamente las células provocando su muerte. Esta elevación podría deberse al déficit de oxígeno por la perfusión inadecuada.
3. Falta de oxígeno: La isquemia es otra de las causas que conducen a la apoptosis.

Todo esto conduce a una serie de características macroscópicas peculiares de la enfermedad glaucomatosa:

1. Existe un ahuecamiento del nervio óptico conocido como excavación. Además de las células nerviosas, existe una marcada pérdida de las células gliales, de vasos sanguíneos y

estructuras subyacentes (a diferencia de otras neuropatías donde la afectación es casi exclusivamente de las fibras nerviosas, por lo que no existe excavación).



Figuras 9 y 10. Excavación fisiológica en la primera imagen y patológica glaucomatosa en la segunda.

2. En la zona de excavación, los vasos pueden doblarse marcadamente (vasos en bayoneta), o sufrir una importante vasoconstricción. Pueden existir hemorragias papilares o atrofia de la región peripapilar, alteración de la coroides, fotorreceptores y epitelio pigmentario (61).

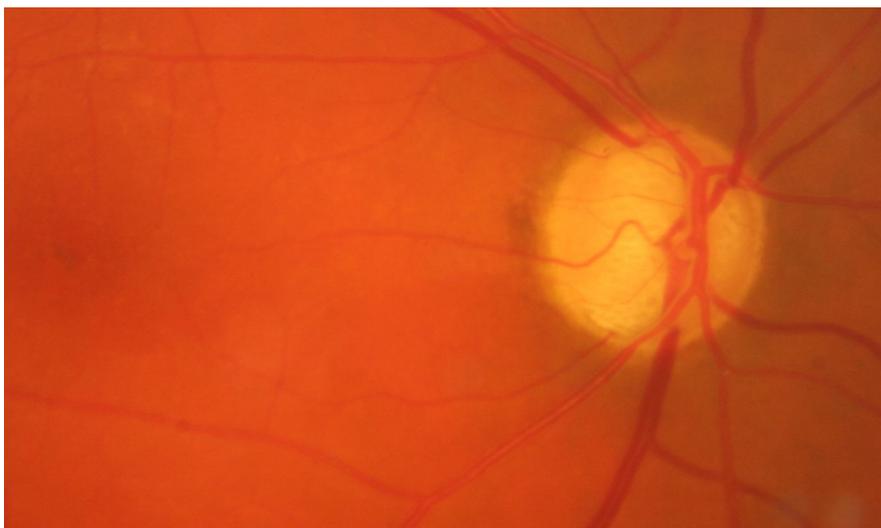


Figura 11. Gran excavación del nervio óptico con estrechamiento arteriolar y cambio de dirección de los mismos.

Esta pérdida de fibras nerviosas conlleva una disminución de la función visual, aunque para ello la pérdida debe ser importante. En el glaucoma todas las funciones visuales se ven afectadas en mayor o menor medida: visión estereoscópica, color, movimiento, sensibilidad al contraste e incluso la adaptación a la oscuridad. Los defectos escotomatosos son típicos del glaucoma. La mayor parte de los escotomas pasan desapercibidos hasta estadios tardíos de la enfermedad o incluso no son percibidos como ocurre en un sujeto normal con la mancha ciega. La agudeza visual suele persistir conservada hasta etapas terminales.



Figura 12 . Hemorragia en astilla peripapilar, que traduce una lesión focal en la capa de fibras.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El eje fundamental para el diagnóstico del glaucoma se basa en el estudio de la papila, la campimetría y la tonometría. La campimetría y la tonometría son objetivos de estudio por separado en capítulos posteriores de esta tesis. El estudio de la papila ha sufrido un importante auge en la última década con la aparición de varios dispositivos que ahondan en el análisis estructural del nervio óptico como la OCT, el HRT y el GDX. La gonioscopia es vital para tipificar el glaucoma y orientar el tratamiento, mientras que existen otras pruebas que contribuyen de manera más tangencial al estudio de la enfermedad glaucomatosa como el examen del flujo ocular.

GONIOSCOPIA

La observación directa del ángulo iridocorneal y de la trabécula es fundamental en el diagnóstico de la enfermedad glaucomatosa. Como estas estructuras no se pueden ver directamente es necesario utilizar una lente de gonioscopia.

1. GONIOSCOPIA DIRECTA

Se realiza con una lente convexa que permite la iluminación desde el ángulo iridocorneal. Son muy útiles para procedimientos quirúrgicos como la goniotomía.

2. GONIOSCOPIA INDIRECTA

Las lentes de gonioscopia indirecta utilizan espejos para superar la reflexión interna. Es necesario utilizar la lámpara de hendidura. Entre

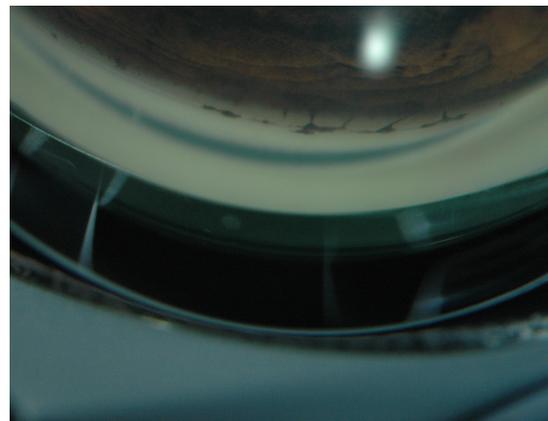
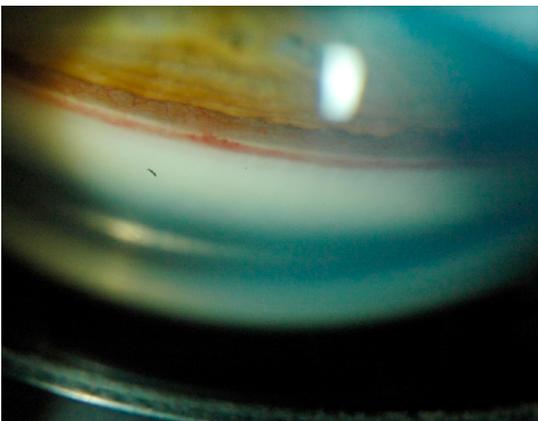
estas lentes destaca la lente de 3 espejos de Goldmann con una amplia zona de contacto de 12 mm y la lente de Zeiss de 4 espejos con sólo 9 mm de contacto en la zona de aplanación, con lo que al empujar la lente puede aumentarse el ángulo y realizar gonioscopia activa.

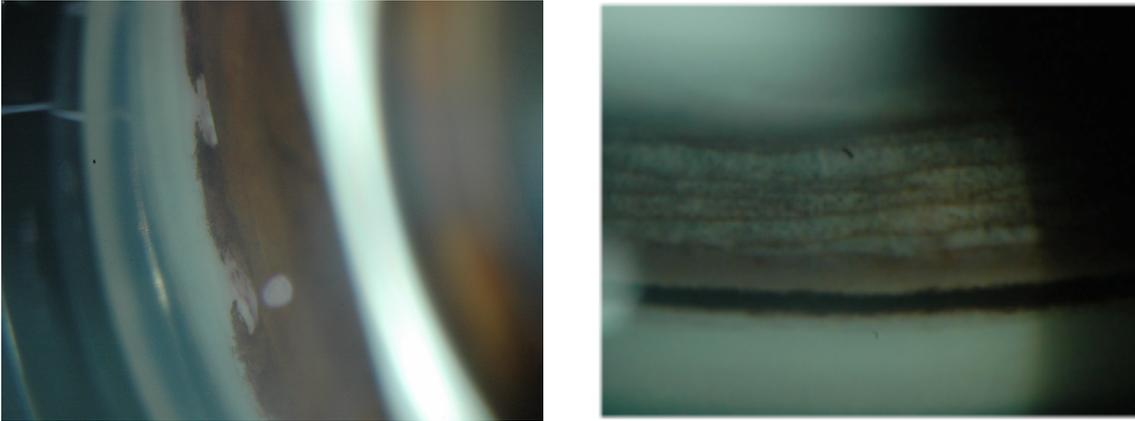
Entre las ventajas de la gonioscopia directa destaca la visualización directa del ángulo, aunque para su utilización el paciente tiene que estar en posición supina con un equipo especial. Por eso el uso de las lentes indirectas se ha impuesto por su comodidad.

La gonioscopia activa o de indentación consiste en ejercer una presión con la lente de 4 espejos para diferenciar el cierre angular aposicional de ángulos estrechos primarios o sinequiados.

Las estructuras a visualizar mediante la gonioscopia son las siguientes:

1. Iris: Es importante evaluar la convexidad del iris, así como la cantidad de pigmento o las criptas iridianas.
2. Cuerpo ciliar: Los procesos ciliares se observan como una banda oscura.
3. Espolón escleral: Es una prominencia del tejido escleral donde se inserta el músculo longitudinal del cuerpo ciliar.
4. Trabécula: Hay que evaluar la malla trabecular, si existen sinequias, sangre o si está excesivamente pigmentada.
5. Línea de Schwalbe: Representa la terminación de la membrana de Descemet y su unión con la malla trabecular (62, 63).





Figuras 13,14,15 y 16. Diversas imágenes de gonioscopia de diferentes patologías. En la página anterior a la izquierda se aprecian los neovasos de un glaucoma neovascular, mientras que a la derecha se aprecia un embriotoxon posterior en un Sd de Alagille. A la izquierda superior de esta página se aprecian goniosinequias tras una goniotomía en un glaucoma congénito y a la derecha, una trabécula muy pigmentada en un glaucoma pigmentado.

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE LA PAPILA

1. TOMÓGRAFO RETINIANO DE HEIDELBERG

También se conoce como láser confocal de barrido o HRT. Los sistemas de óptica confocal utilizan un diafragma pequeño localizado en un plano conjugado desde el punto de vista óptico con el plano focal del sistema de iluminación, para evitar la entrada de rayos precedentes de láminas adyacentes a la estructura de imagen consiguiendo así imágenes en 2 dimensiones. Moviendo el plano focal, se consiguen múltiples láminas que pueden ser creadas para construir una imagen tridimensional topográfica.

El HRT utiliza este fenómeno mediante un láser diodo de 670 nm. El plano focal se encuentra en el fondo del ojo y el haz incidente es reflejado de manera periódica permitiendo rastreos bidimensionales. Tras este proceso, el detector mide la reflectancia de la luz del rastreo bidimensional. Se rastrean de esta manera 32 planos adyacentes

equidistantes por detrás y por delante de la estructura a estudio, en este caso la papila. La separación de los planos rastreados puede ser alterada para optimizar la distribución con respecto a la profundidad de la estructura anatómica que se quiere medir.

Las imágenes se emplean para crear una representación topográfica tridimensional de todo el disco óptico y sus alrededores. El HRT permite medir el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas en el área peripapilar. Las imágenes pueden ser manipuladas para compararlas con imágenes de archivo y advertir así los cambios. Además existe una base de datos normalizada para clasificar los nervios ópticos como normales o patológicos.

La desventaja consiste en la necesidad de un plano de referencia así como la necesidad de marcar manualmente el contorno. Una de las principales ventajas del dispositivo es que se ha mantenido bastante estable a lo largo del tiempo, con lo que podemos tener un seguimiento de larga evolución de cada paciente (64-69). Existe una modalidad de análisis denominada GPS o glaucoma probability score que analiza la pendiente de la excavación y no necesita marcar manualmente el contorno, aunque parece que su rentabilidad diagnóstica es menor.

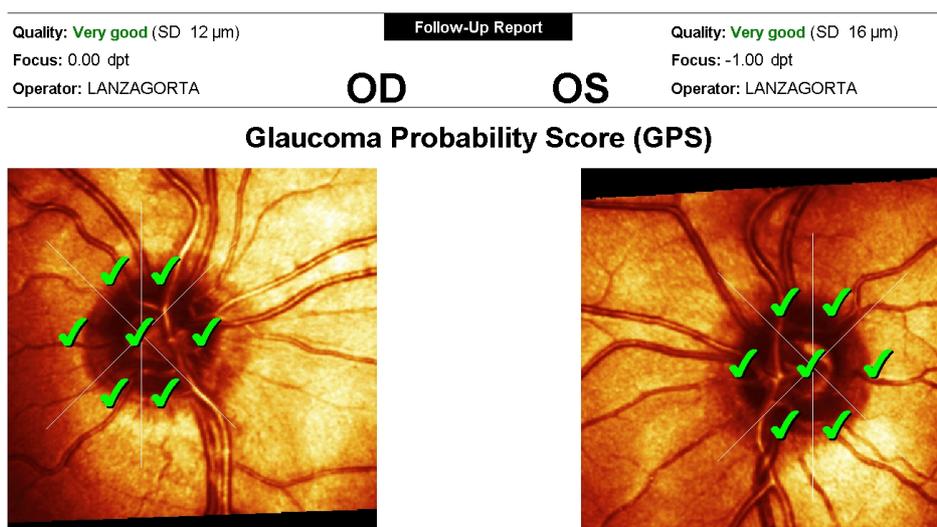
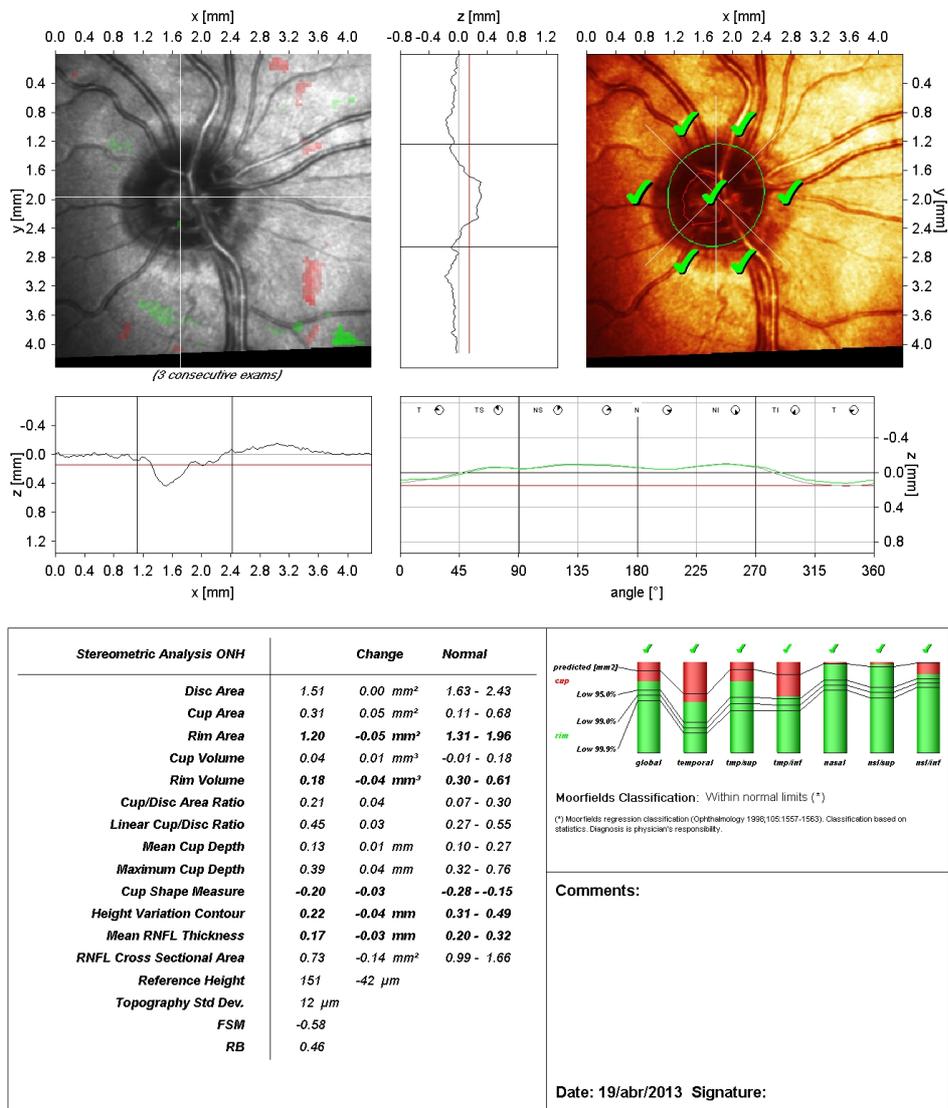


Figura 17. Informe GPS del HRT, que no necesita establecer el contorno.



Software Version: 3.1/6230

Figura 18. Informe del HRT donde se aprecia el contorno de la papila (que se realiza de manera manual), el análisis de regresión de Moorfields etiquetando los valores del anillo en cada sector papilar como normales, en el límite o fuera de lo normal y los parámetros numéricos del análisis del nervio óptico e indirectamente de la capa de fibras.

2. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica u OCT se basa en la interferometría de baja coherencia que permite una imagen directa del tejido análoga a un corte histológico. En el caso del glaucoma, realiza *scans* circulares centrados en el nervio óptico que son capaces de evaluar la capa de fibras nerviosas. Normalmente en los informes de la OCT se puede apreciar el análisis del nervio óptico mediante la división en sectores horarios, cuadrantes y el espesor medio global. El parámetro con mejor sensibilidad y especificidad es el espesor del cuadrante inferior. Los sectores horarios más relacionados con el glaucoma son el sector 7 para el OD y el 5 para el OI. Algunos autores proponen 2 o más sectores horarios amarillos o al menos 1 rojo en cualquier hemisferio para el diagnóstico de glaucoma, excluyendo el 3 y el 9.

Las primeras OCT eran de dominio temporal (TD-OCT), mientras que ahora son de dominio espectral (SD-OCT) mejorando la calidad de las imágenes, la resolución y en principio la reproducibilidad. La resolución de las OCT de dominio espectral es de 5 μm , con equipos en desarrollo de hasta 3 μm de resolución. Esto permite una mayor segmentación de las capas de la retina y detectar precozmente pequeños defectos. El *Spectralis* incorpora la ventaja de realizar mayores barridos-A con imágenes de muy alta calidad así como con un sistema de seguimiento de mirada que permite comparar con gran precisión el mismo punto de la capa de fibras nerviosas retinianas a lo largo del tiempo.

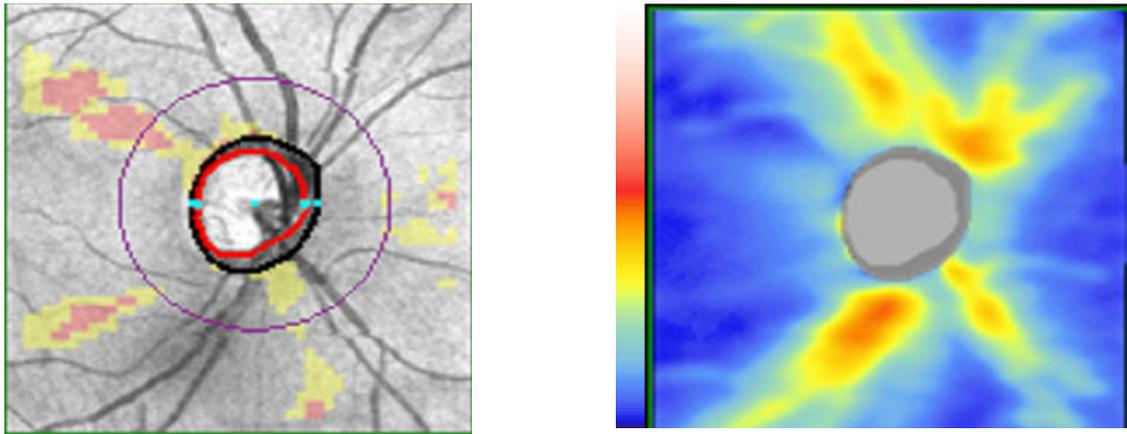
Las imágenes son mejores con dilatación pupilar y se ven muy afectadas con la opacidad de medios.

El protocolo de estudio tanto de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) como de la papila con Cirrus HD-OCT es el "*Optic disc cube 200x200*", del que se extrae un barrido circular de 3,46 mm alrededor de la papila. Los valores normales de espesor medio de la

CFNR con SD-OCT oscilan entre 89,8 y 113 micras, según el dispositivo estudiado. Hong et al encuentran que en sujetos con mayor longitud axial y distancia aumentada entre foveola y disco predisponen a clasificar como anormal a individuos normales. A mayor tamaño papilar también es mayor el valor de CFNR, principalmente porque el corte se realiza más cerca de la papila donde existe mayor cantidad de fibras.

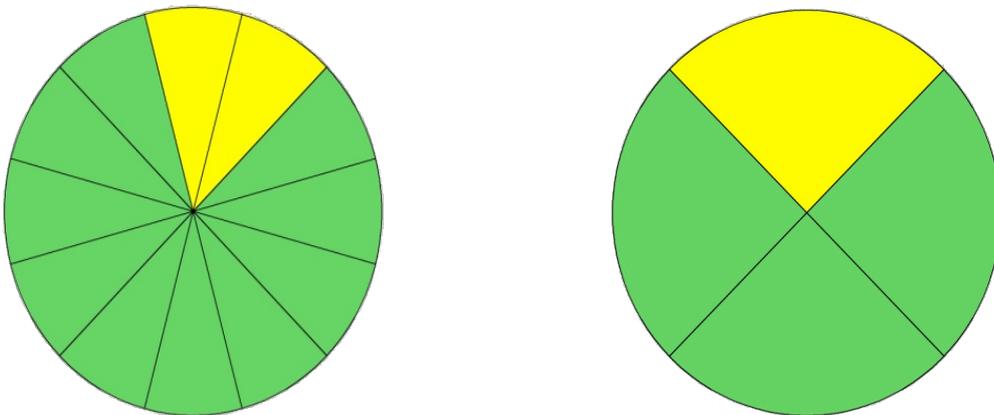
En el informe de resultados de la OCT se puede apreciar el mapa de desviación del espesor de la CFNR. La CFNR normal aparece en color gris, los defectos de la CFNR aparecen como píxeles amarillos (nivel significación $\leq 5\%$) y rojos (nivel significación $\leq 1\%$). Leung establece un sistema de puntuación que tiene en cuenta el tamaño, la forma, la profundidad, la localización del defecto y su distancia al nervio óptico. Tuvo en cuenta que los defectos glaucomatosos de la CFNR suelen ser cuneiformes, de localización supero o inferotemporal de la región parapapilar. Consideró defecto la presencia de un píxel con nivel de significación $\leq 5\%$ (amarillo o rojo) en el mapa de desviación de la CFNR. Por la presencia de cada uno de los siguientes defectos dio un punto:

- Tamaño: > 20 píxeles con nivel de significación $\leq 5\%$ (amarillo o rojo).
- Morfología: Forma cuneiforme.
- Profundidad: > 10 píxeles con nivel $\leq 1\%$ (rojo).
- Localización: superotemporal (sector horario 10-12 en ojo derecho) o inferotemporal (sector horario 6-8 en ojo derecho).
- Distancia al borde del nervio óptico: 1 o más píxeles localizados entre el margen del disco óptico y 1,73 mm (en el círculo rojo de referencia).



Figuras 19 y 20. Mapa de desviación del espesor de la CFNR.

Cada defecto localizado era puntuado independientemente, registrándose la máxima puntuación obtenida. Una puntuación máxima de 5 obtuvo la máxima sensibilidad (95%) y especificidad (95,1%), mientras que una puntuación de 3 obtiene una sensibilidad (97%) pero a costa de especificidad (72,5%).



Figuras 21 y 22. Análisis por sectores horarios en el primer dibujo y por cuadrantes en el segundo de la capa de fibras nerviosas.

Los parámetros más discriminativos entre sujetos normales y glaucomatosos son el grosor medio, el del cuadrante inferior y el del

sector horario inferotemporal (sector horario 7 en ojo derecho, sector horario 5 en ojo izquierdo).

Existen varias situaciones donde la prueba no está bien realizada, como una sección no bien centrada o artefactos, que pueden inducir a clasificar como glaucomatosos a sujetos normales (70).

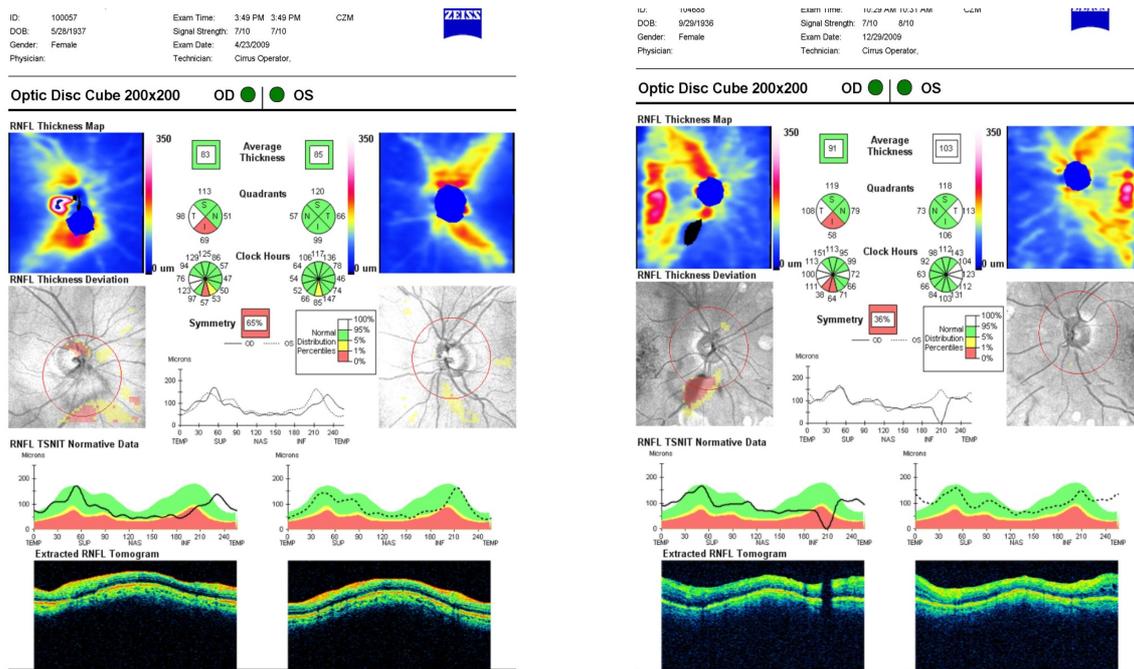


Figura 23. En la primera imagen el corte de la sección no está centrado en la papila, por lo que la región inferior está más alejada de lo normal traduciéndose en un defecto inferior de la CFNR. En la segunda imagen, la sección se realiza en un artefacto por lo que también aparece un defecto inferior de la CFNR que no es real.

3. ANALIZADOR DE FIBRAS NERVIOSAS POR POLARIMETRÍA LÁSER O GDX

La capa de fibras nerviosas está compuesta por axones dispuestos de forma ordenada y paralela. Estos axones contienen microtúbulos y otras estructuras con diámetros más pequeños que la longitud de onda de la luz. Esta disposición de los microtúbulos es el origen de la birrefringencia de la capa de fibras nerviosas. La birrefringencia es la división de la onda luminosa en 2 componentes por un material polar. Estos componentes viajan a diferentes velocidades creando una fase llamada retraso. La cantidad de este retraso es proporcional al espesor de las fibras nerviosas.

Un polarímetro es un láser confocal con un elipsómetro que mide el retraso entre ambos componentes. Este láser determina el espesor de las fibras nerviosas midiendo el retraso punto a punto en la región peripapilar. Para cada medida, el GDX genera 2 imágenes: una de reflectancia y otra de retraso. La imagen de reflectancia es generada directamente de la superficie de la retina. La imagen de retraso se convierte en el espesor de las fibras nerviosas mediante un factor de conversión de 0,67 nm/ μm .

No sólo las fibras nerviosas son birrefringentes, también lo es la córnea. Versiones previas del Gdx compensaban la birrefringencia corneal mediante valores fijos. Sin embargo, se observó que existía gran variabilidad de las medidas en la población general y por tanto los resultados no eran fiables. El Gdx VCC (compensación corneal variable) medía de forma individualizada la birrefringencia corneal, eliminándola del examen final. El Gdx ECC (compensación corneal aumentada) mejoraba la señal y por tanto el resultado de la prueba.

Todas las medidas obtenidas son comparadas con una base de datos y analizadas con un *software* para determinar si existe patología o no. En esta base de datos existen sujetos normales y patológicos y valores como la raza, sexo o edad que podrían ser influyentes en categorizar a los sujetos como patológicos. Por ejemplo, se estima que

un ojo normal pierde unas 5000 células ganglionares por año en el proceso normal de envejecimiento. No es lo mismo si comparamos por tanto un espesor de fibras en un sujeto de 20 años que de 80 años.

El Gdx muestra multitud de parámetros obtenidos en el análisis de fibras nerviosas, con 2 formas de presentación: estándar y extendida. En la estándar se imprimen aquellos parámetros que se ha comprobado que podrían estar más correlacionados con el diagnóstico de glaucoma. Estos parámetros son la media del espesor de fibras nerviosas (TSNIT average), la media en el cuadrante superior (Superior average), la media en el cuadrante inferior (Inferior average), la desviación estándar de la media total (TSNIT SD), la asimetría papilar y el NFI. El NFI se basa en un análisis mediante redes neuronales optimizado para el diagnóstico de glaucoma. De esta manera se obtiene un número que determina la normalidad respecto a la base de datos. En este sentido, el percentil 95% se utiliza para clasificar a los sujetos dentro de la normalidad y corresponde a un NFI entre 0-35. A partir del percentil 99% los sujetos se consideran fuera de la normalidad y se situaría entre 51-100. Entre 35-50 se considera que los casos son dudosos.

Existe una divergencia del Gdx respecto a la OCT tanto en glaucomas incipientes como en avanzados. Mientras la OCT determina disminución de la capa de fibras a costa de la muerte axonal, el Gdx puede a veces traducir una alteración axonal al detectar específicamente los microtúbulos. En los glaucomas avanzados, mientras que en la OCT se mide la glía y vasos, por lo que es difícil que la capa de fibras disminuya por debajo de las 40 micras; el Gdx puede seguir deteriorándose hasta fases más avanzadas (71-76).

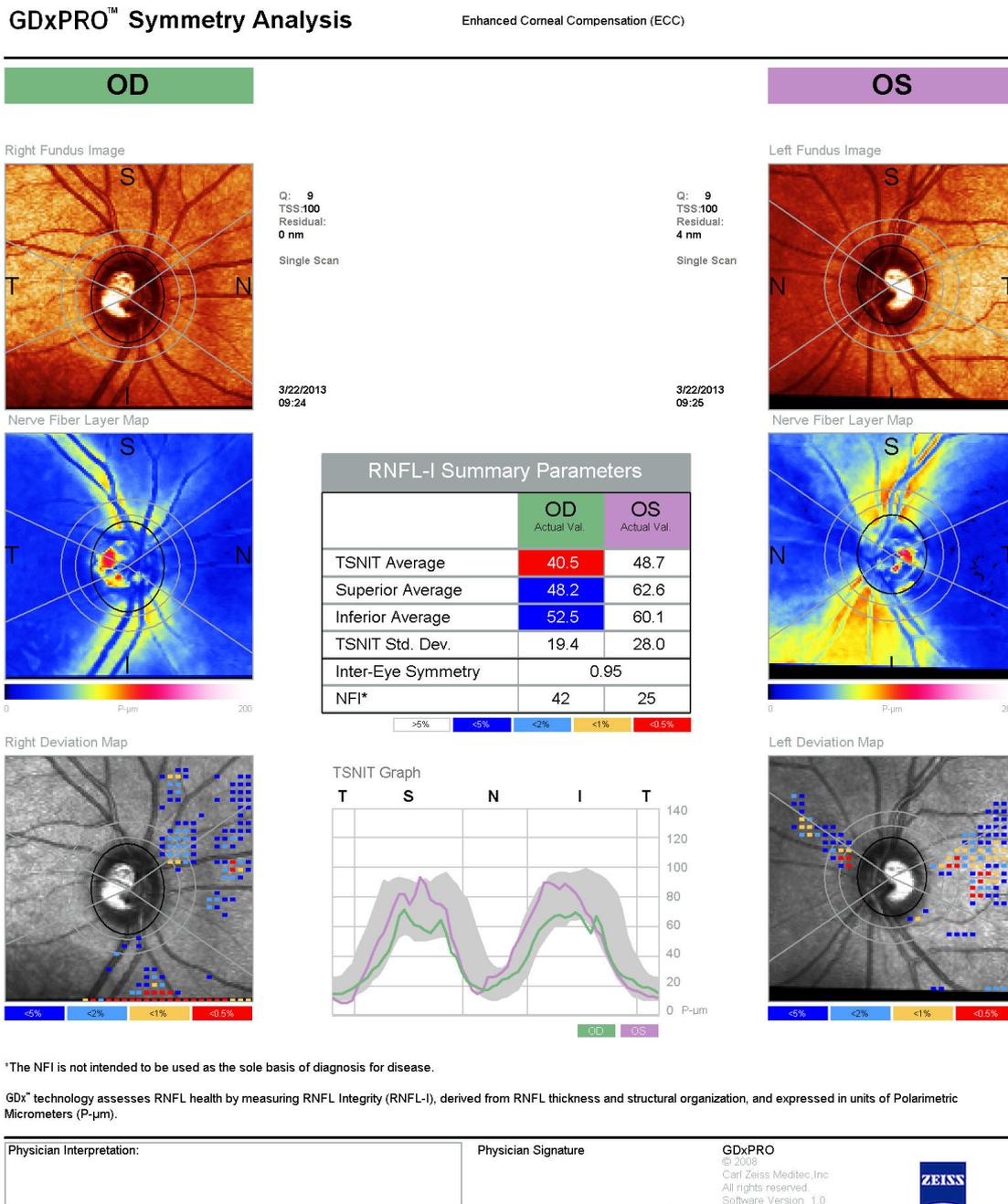


Figura 24. Informe del Gdx ECC (compensación corneal mejorada) donde se aprecia tanto en el mapa de fibras como en los valores numéricos que existe un defecto de fibras tanto en la parte superior como inferior del OD. El OI es aparentemente normal.

EXAMEN DEL FLUJO OCULAR

La perfusión ocular ha demostrado ser un elemento fundamental en la patogenia del daño glaucomatoso. Como hemos comentado anteriormente, la disminución de la presión de perfusión ocular que conduce a la isquemia; así como el daño de la reperfusión que genera radicales libres altamente perjudiciales, provocan la muerte de las células nerviosas y los elementos gliales.

Existen una serie de técnicas para medir el flujo sanguíneo ocular como pueden ser:

1. FLUJO SANGUÍNEO OCULAR PULSÁTIL

Esta técnica mide los cambios en el volumen sanguíneo en función de las variaciones en la PIO que ocurren durante el ciclo cardíaco. Cada pulso sistólico eleva la PIO detectándose mediante un pneumotonómetro aplicado en la córnea. Es fácil de utilizar y reproducible, pero la medida es indirecta mediante una inferencia.

2. FLUJOMETRÍA CON LÁSER DOPPLER

La base de la técnica es el efecto Doppler, consistente en medir el cambio de frecuencia de una onda luminosa de alta coherencia al ser reflejada por un cuerpo en movimiento. Los cuerpos en movimiento en este caso serían los eritrocitos, midiendo así la velocidad del flujo sanguíneo.

3. FLUJOMETRÍA RETINIANA DE HEIDELBERG

Combina la técnica de flujometría Doppler con un láser confocal de barrido. Crea de esta manera un mapa bidimensional del flujo de la retina y del nervio óptico. La profundidad se limita a 300-400 micras.

Aunque es una medida directa, el *software* está muy limitado y es muy caro.

4. DOPPLER COLOR

Mide la hemodinámica de los vasos oculares, del flujo sanguíneo y el índice de resistencia mediante la determinación de la velocidad sistólica máxima y la diastólica mínima. La técnica se basa en el efecto Doppler. El aparato proporciona imágenes en color de la estructura y el flujo a través de los vasos oculares. Estas medidas se pueden realizar para las arterias ciliares posteriores, la arteria oftálmica y la arteria central de la retina.

5. ANGIOGRAFÍA CON LÁSER DE BARRIDO

Es una angiografía con una fuente de luz de láser argón para penetrar mejor a través de la córnea y un láser confocal de barrido. El uso de contrastes permite medir la velocidad del paso arteriovenoso. Los resultados son fiables, aunque es difícil de interpretar y es un método invasivo (77, 78).

ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS EN EL GLAUCOMA

Muchas de las consideraciones en cuanto a los factores de riesgo, importancia o precocidad de las pruebas diagnósticas así como de la eficacia del tratamiento se obtiene de los estudios multicéntricos. En la última década se han publicado varios de gran importancia que resumiremos a continuación.

ESTUDIO DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR (OHTS)

El OHTS es un estudio multicéntrico y prospectivo realizado en sujetos con exploración ocular normal y pruebas diagnósticas de glaucoma normales. La única condición para la inclusión en el estudio era presentar una PIO anormalmente elevada (24-32 mm Hg). El objetivo era comparar la tasa de desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto en sujetos a los que se administraba tratamiento hipotensor y aquellos en los que se dejaba evolucionar la enfermedad.

Se observó que en el grupo tratado existía un mayor descenso de la presión intraocular, con un desarrollo del 4% de glaucoma comparado con el 9% en el grupo de pacientes no tratados. Se producía un descenso del 50% del riesgo de desarrollar glaucoma, si bien un 90% de los sujetos no lo desarrollaban aunque no tuvieran ningún tipo de tratamiento.

La edad, la relación excavación-disco vertical, la desviación estándar del patrón en la campimetría y la presión intraocular demostraron ser factores predictivos relevantes de enfermedad. Existió una asociación muy importante con el espesor corneal, de manera que pacientes con córneas más finas tenían mayor riesgo de desarrollar glaucoma.

En una segunda fase del OHTS II de 13 años de evolución que engloba el OHTS I, Parrish et al apuntaron que el tratamiento precoz reducía la tasa de conversión de hipertensión ocular a glaucoma primario de ángulo abierto entre los pacientes con riesgo elevado como una PIO muy elevada, espesor corneal disminuido y excavaciones ópticas aumentadas. Sin embargo, en esta segunda fase se matiza que un tratamiento precoz tenía poco impacto en aquellos sujetos con poco riesgo. Un riesgo de menos del 6% en las calculadoras de riesgo se

considera de poca probabilidad de conversión y se podría retrasar el tratamiento (79-82).

ESTUDIO DEL TRATAMIENTO INICIAL DEL GLAUCOMA (CIGTS)

Se incluyeron en el estudio 607 pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto. Se empleó para el tratamiento bien colirios antiglaucomatosos o trabeculectomía. Tras 4 años de seguimiento se llegó a la conclusión que la progresión del campo visual no dependía de la terapia aplicada, descendiendo un poco más la presión el grupo intervenido quirúrgicamente aunque con una tasa mayor de complicaciones (83-86).

ESTUDIO DE GLAUCOMA DE TENSIÓN NORMAL (CNTG)

En este estudio, prospectivo y randomizado, se comparó la eficacia del tratamiento antihipertensivo en el tratamiento del glaucoma de tensión normal. Debían presentar al menos un defecto glaucomatoso del nervio óptico o del campo visual y la PIO no debía ser mayor de 24 mm Hg.

Tras tratamiento farmacológico, trabeculectomía o trabeculoplastia láser se consiguió una reducción del 30% del valor basal de PIO. La progresión fue del 12% en el grupo de pacientes tratados y del 35% en el grupo de no tratados. En el grupo de pacientes tratados donde sí existió progresión se estimó que dicha progresión no se debía a la PIO o que la PIO objetivo alcanzada no fuera la adecuada.

Uno de los aspectos más criticados de este estudio es que no se consideró en absoluto el espesor corneal, de manera que los datos obtenidos de PIO podrían no ajustarse a los reales. Además, el límite alto de PIO para el estudio fue de 24 mm Hg, más alto de lo que se considera habitualmente una presión normal (87-89).

ESTUDIO DEL GLAUCOMA AVANZADO (AGIS)

En este estudio también prospectivo se incluyeron pacientes con defectos campimétricos reproducibles, con un defecto medio mayor de 16 dB y se comparó la eficacia del tratamiento quirúrgico mediante trabeculectomía y el tratamiento con láser argón mediante trabeculoplastia.

Se demostró en todos los casos que los ojos con valores de PIO menores de 18 mm Hg en todas las revisiones no tuvieron progresión campimétrica en 6 años. Se observó que una PIO baja y una baja fluctuación de la misma se asociaba con un menor avance de los defectos campimétricos.

También se observó que en pacientes caucásicos la trabeculectomía era más efectiva de primera elección, mientras que en los afroamericanos la trabeculoplastia conseguía una reducción mayor y más duradera de la PIO (50, 90-99) .

ESTUDIO DEL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA INCIPIENTE (EMGT)

El EMGT también es un estudio randomizado y prospectivo donde se evaluó la eficacia de la reducción de la PIO con tratamiento frente a no tratamiento. Todos los pacientes estaban diagnosticados de glaucoma. La medida principal para estimar la progresión de la enfermedad era el aumento de pérdida en el campo visual.

Se observó que una reducción del 25% de la PIO basal con un nivel máximo de 25 mm de Hg reducía el riesgo de progresión en un 50%. Por cada 1 mm de Hg de reducción de la PIO el riesgo de progresión de la enfermedad disminuía un 10%. Esto fue corroborado en el Canadian Glaucoma Study, donde por cada 1 mm Hg de reducción de la PIO el riesgo de progresión disminuía un 17%.

CAMPIMETRÍA

La campimetría es un método de exploración médica que se utiliza desde hace más de 150 años por su capacidad clínica de:

1. Revelar una pérdida de visión previamente desconocida.
2. Permitir la detección precoz de la enfermedad ocular.
3. Potenciar el diagnóstico diferencial entre varios trastornos oculares y neurológicos.
4. Permitir la evaluación de la progresión de tales trastornos (100).

SENSACIÓN Y ESTÍMULO

La campimetría se basa en la relación existente entre un estímulo luminoso y su percepción.

La percepción de un estímulo luminoso mínimo en la oscuridad es lo que se denomina umbral absoluto. Este umbral absoluto es muy inestable.

La campimetría se fundamenta en el estudio de la mínima diferencia de estímulo luminoso que nosotros somos capaces de determinar como diferencia en la sensación (umbral diferencial).



*Umbral: ΔL apostilbios
Sensibilidad: $1/\Delta L$ decibelios*

Figura 25. Umbral diferencial del estímulo luminoso.

En perimetría clásica las unidades de iluminación y de sensibilidad son unidades logarítmicas y recíprocas entre sí.

- Decibelio (dB) es la unidad de sensibilidad luminosa.
- Apostilbio (asb) es la unidad de intensidad luminosa del estímulo (100, 101).

Por tanto, a mayor intensidad de estímulo menor sensibilidad es necesaria para detectarlo. Para un observador perfecto el umbral sería un punto concreto: aquel donde el estímulo pasa de ser no visto a visto. Sin embargo, las personas no somos observadores perfectos por lo que a veces el mismo estímulo somos capaces de verlo y a veces no. Por esa causa, se define el umbral mediante términos probabilísticos como aquella intensidad de estímulo que se percibe en un 50% de las ocasiones (102, 103).

Esta variabilidad en las respuestas es lo que se denomina *fluctuación*. Cuando esta fluctuación existe dentro de la misma prueba es lo que se denomina fluctuación a corto plazo. Si ocurre en pruebas diferentes con el paso del tiempo es lo que se denomina fluctuación a largo plazo (104).

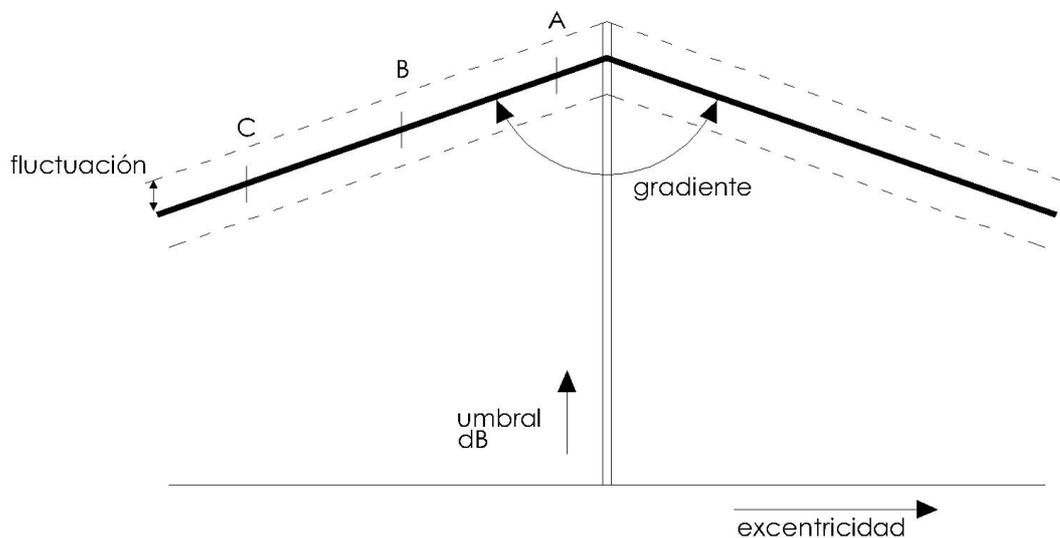


Figura 26. Representación en dB del umbral diferencial según la excentricidad y la fluctuación.

Esta relación no es directamente proporcional, sino logarítmica; si la estimulación aumenta en progresión geométrica la sensación sólo lo hará en progresión aritmética para adaptarse a un ambiente en el que el rango posible de luminancias es extremadamente grande → *ley de Weber-Fechner*.

CAMPO VISUAL

La extensión del campo visual es aproximadamente de 60° superiores y nasales, 70° inferiores y 90° temporales (105, 106).

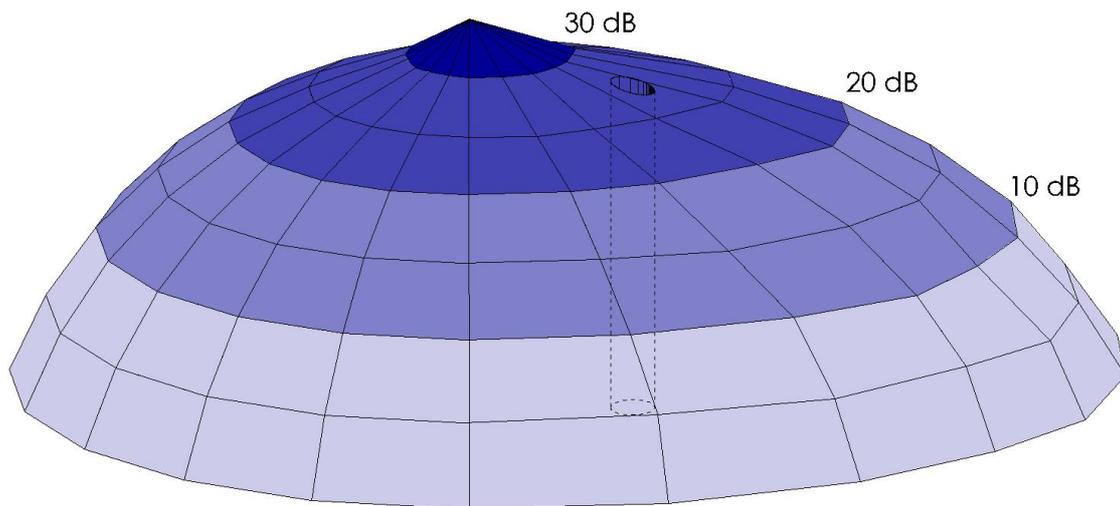


Figura 27. Representación en dB del umbral diferencial según la excentricidad y la fluctuación. Isla de Traquair.

El campo visual podría compararse con un mapa topográfico de una isla. Traquair propuso el concepto de una isla de visión en un mar de oscuridad (105). Esto proporciona una visión más sencilla del campo visual: la altura de la isla se correlaciona con la sensibilidad de la retina. La visión es mejor en la fóvea que corresponde al pico central y la

sensibilidad disminuye a medida que nos acercamos a la periferia. La pendiente de la isla se llama gradiente. En este concepto existiría en esa isla un pozo aislado y profundo sin visión que correspondería a la mancha ciega.

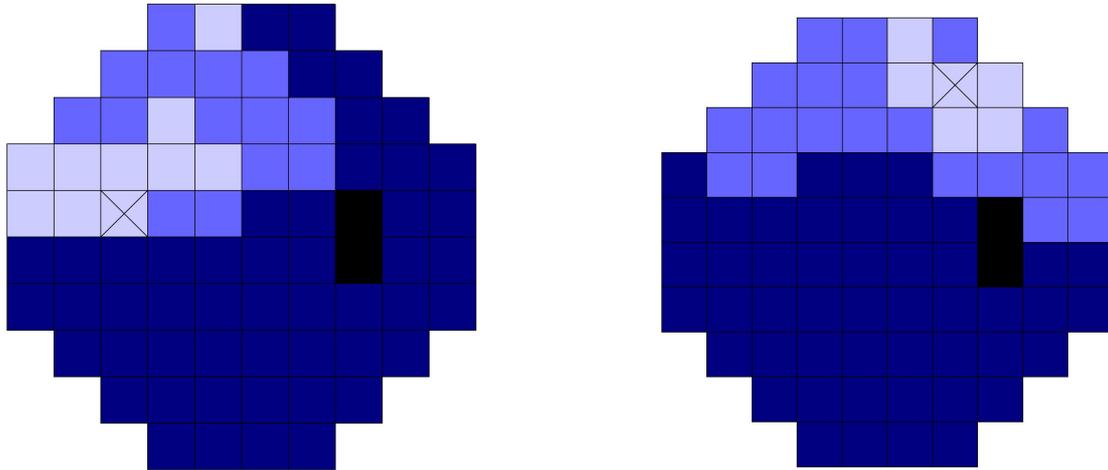
La sensibilidad disminuye rápidamente hasta 3° de excentricidad respecto a la fóvea, declina de forma más gradual hasta 30° y después desciende rápidamente desde los 30° hasta la periferia.

El umbral generado en cada punto mantiene una relación lógica de interdependencia con el de su vecindad, en razón de la pendiente o gradiente y de su excentricidad. Esto es lógico, por la relación y distribución de las fibras nerviosas retinianas.

Si se analiza la estructura anatómica de la capa de fibras nerviosas de la retina es fácilmente demostrable que los defectos campimétricos glaucomatosos profundos coinciden en mayor o menor medida con el camino seguido por las fibras nerviosas hacia el nervio óptico. Éstas son áreas que sufren daño preferente en el glaucoma. Los axones que proceden del sistema de conos en el área macular de la retina y los axones de la retina nasal parecen ser menos vulnerables al proceso glaucomatoso que las fibras correspondientes a los polos superiores e inferiores de la cabeza del nervio óptico. Sin embargo, la fluctuación en los daños precoces y moderados no permite identificar con claridad la relación entre diferentes áreas visuales en esas fases. Por esta razón, durante mucho tiempo, cada punto ha sido estudiado de manera completamente independiente de los demás, como si no guardaran ninguna relación anatómica o fisiológica.

González de la Rosa realizó el análisis de 255 campos visuales glaucomatosos con diferentes grados de afectación. Ha comprobado que, la mayoría de los puntos del campo visual presentan una elevada correlación con otros que siguen la anatomía de los axones de las células ganglionares y llegan a valores de coeficiente de determinación (r^2) cercanos a la unidad. Por ejemplo, puntos del campo visual nasal

(superior e inferior) presentaban correlaciones bajas con el hemi-campo contrario, la correlación de los puntos nasales cercanos a la línea media presentaban correlaciones altas o moderadas con la "zona arcuata" del mismo hemicampo etc.



Figuras 28 y 29. Relación entre los puntos del campo visual marcados con una cruz con los puntos vecinos. El azul más claro representa gran relación mientras que el azul oscuro traduce ausencia de relación. A pesar de la proximidad espacial, la línea media horizontal impide la relación entre los puntos vecinos.

ESTRATEGIAS DE UMBRAL

Al umbral podemos llegar de diversas maneras:

- Umbral real inesperado: Se alcanza tras estímulos escalonados en sentido vertical (ascendente y descendente). Es la técnica del escalonamiento.
- Umbral esperado o deducido: Se reducen los escalonamientos deduciendo el umbral desde localizaciones vecinas conocidas.
- Pseudoumbral: Umbral obtenido mediante estadística a partir de resultados de otras localizaciones.

1. TÉCNICA DE ESCALONAMIENTO

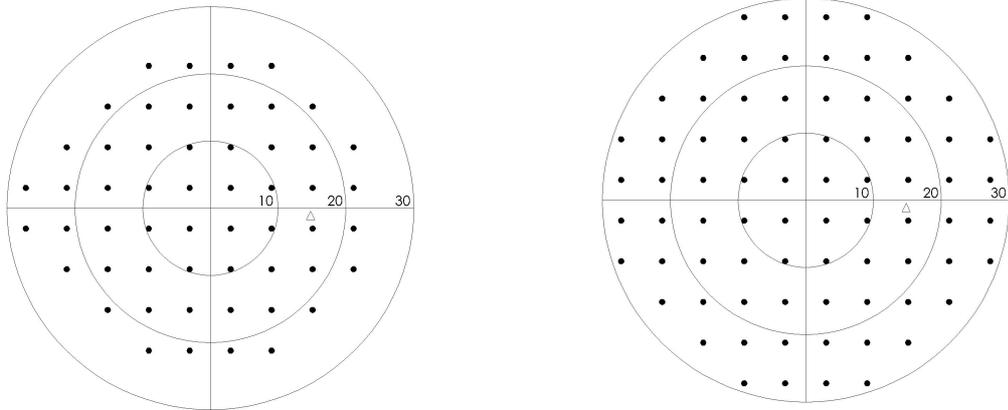
Se presentan estímulos en diferentes posiciones de manera aleatoria. En cada posición se llega al umbral mediante la técnica de escalonamiento o *bracketing*. Esta técnica consiste en presentar un estímulo supraumbral. Si es percibido se reduce en 4 dB de manera sucesiva hasta que deja de serlo. En ese momento se invierte (*reversal*) y se va ascendiendo de 2 en 2 dB hasta que vuelve a ser visto. En el modelo Octopus existe un tercer *reversal* en pasos descendentes de 1 dB. En un campo visual 30-2 donde se analizan 76 puntos supone la presentación de unos 400-600 estímulos, con una media de 15 minutos por ojo.

2. ESTRATEGIAS CORTAS

El uso de la técnica de escalonamiento supone un tiempo excesivo que repercute en el rendimiento de la prueba por parte del paciente así como en la limitación del número de exploraciones que pueden llevarse a cabo en una consulta oftalmológica. Siempre ha existido por tanto la necesidad de disminuir el tiempo de la prueba sin que esto supusiera un importante descenso de la precisión de la misma. Entre estas técnicas podríamos destacar:

1. Estímulos múltiples: Introducido por Friedmann, acorta el tiempo de examen mediante la presentación de múltiples estímulos. Existe una desventaja por la importante colaboración que se necesita del paciente, que no sólo debe recordar cuántos estímulos ha visto sino también su localización (107).
2. Análisis del área de Bjerrum: Como en el glaucoma existe una afectación concreta del área de Bjerrum, algunos programas examinan con mayor intensidad entre 15 y 20 grados de excentricidad, acortando el tiempo de examen (108).

3. Reducción del número de puntos: Se reduce el número de localizaciones a estudiar sin hacer énfasis en ninguna zona en particular. Un ejemplo sería el programa 24-2 de Humphrey (54 puntos, en 24 grados superiores, temporales e inferiores y 30 nasales) y el programa G1 de Octopus. La duración suele ser menor, aunque sobrepasa los 12 minutos normalmente (109).



Figuras 30 y 31. Distribución de los puntos estudiados en el Humphrey: el primer esquema representa un 24-2 y el segundo esquema un 30-2.

4. Modificaciones del escalón:

- Fastpac (Humphrey): Los escalones son de 3 dB y sólo existe un cruzamiento o reversal. Acorta el tiempo de la prueba en un 35-45% y es una prueba reproducible, aunque aumenta la fluctuación a corto plazo y reduce el defecto medio. Esta diferencia del defecto medio podría deberse a la reducción del efecto fatiga (110).
- Dynamic (Octopus): El tamaño de los escalones varía en función del umbral de cada zona y del valor absoluto de sensibilidad. Los escalones varían desde 2 dB cerca del umbral hasta 10 dB. El tiempo de examen se reduce en un 46%, pero es más largo y menos preciso en sujetos con defectos

profundos que en sujetos normales. También existe un defecto medio disminuido, presumiblemente por la disminución del efecto fatiga.

5. Deducción probabilística: El fundamento es calcular el umbral de los puntos no explorados mediante el análisis matemático de los puntos ya explorados. El campímetro Humphrey utiliza esta técnica mediante el programa SITA, mientras que Octopus lo ejecuta a través de TOP.

SITA significa *Swedish Interactive Threshold Algorith*m (Algoritmo sueco de umbral interactivo) y fue diseñado como un método perimétrico de umbral que obtuviera el doble de información por unidad de tiempo que la estrategia de umbral completo. Reduce el tiempo a la mitad sin comprometer su reproducibilidad.

SITA comienza con estímulos en cada uno de los puntos que se encuentran muy cerca del umbral, evitando así el proceso de aumentar y atenuar la intensidad del estímulo para encontrar el umbral. Además tiene en cuenta muchos factores a la hora de determinar que estímulos presentar en cada punto durante la prueba como son la edad, los valores de normalidad, las características detalladas de pruebas anormales y normales y las respuestas dadas por el paciente hasta el momento de la prueba.

En una prueba de umbral se verán normalmente menos de la mitad de los estímulos. La prueba debe permitir una cantidad de tiempo razonable entre las presentaciones, pero una espera demasiado larga prolongará innecesariamente la prueba y hará que el paciente pierda interés en ella. SITA se ajusta a los tiempos de reacción del paciente para que la prueba no se prolongue en exceso.

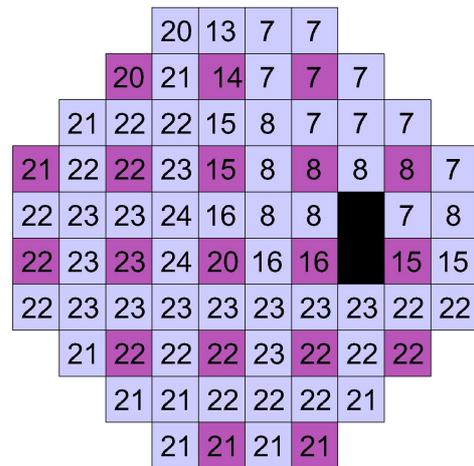
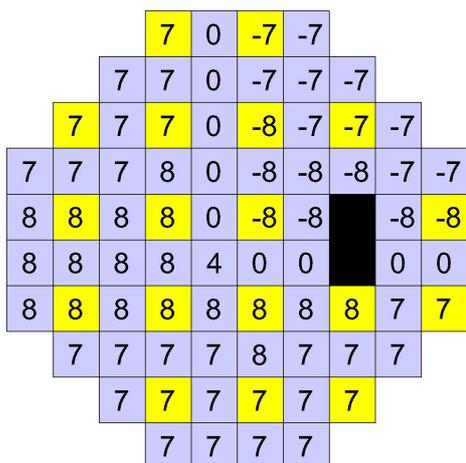
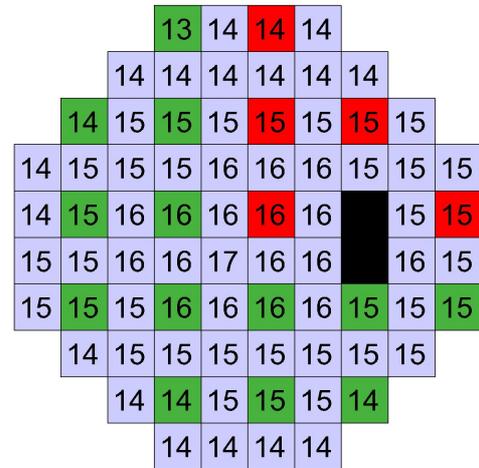
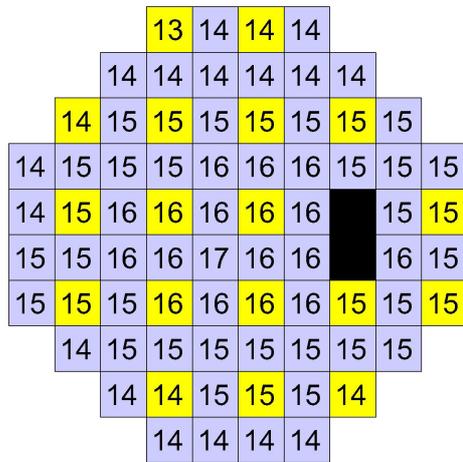
En la prueba de umbral completo de Humphrey, se cruza 2 veces el umbral y se termina sólo cuando se obtiene una respuesta próxima al valor esperado. Si la respuesta es diferente al valor esperado, la medición

se repite, cruzándose de nuevo el umbral 2 veces. SITA permite al instrumento pasar más tiempo en los lugares de la prueba en los que SITA no está seguro del resultado y menos tiempo en los lugares donde las respuestas son claramente consistentes.

Además, al final del examen, SITA vuelve a considerar la totalidad de las respuestas en cada punto y vuelve a calcular el resultado de todo el campo para afinar más aún los resultados de las mediciones (111-114).

TOP significa *Tendency Oriented Perimetry* o Perimetría Orientada por Tendencias. Se basa en la relación de los puntos del campo visual entre sí. La prueba sólo examina el campo visual una única vez, dividiendo el examen en 4 submatrices. En la primera submatriz se utilizan intensidades de estímulo equivalentes a la mitad del normal en ese punto corregido por la edad. Tras los resultados, según si el patrón ha sido visto o no, se origina una segunda matriz con un vector de desplazamiento de 4/16 del valor umbral normal mediante un proceso de interpolación lineal. Esta segunda matriz, intercalada con la primera originará un vector escalón de 3/16 del valor umbral dependiendo de si es visto o no visto como en la primera matriz. Las submatrices tercera y cuarta originarán vectores de 2/16 y 1/16 hasta llegar al valor umbral, que queda estrechamente perfilado de esta manera. Como los resultados de la primera matriz determinan profundamente el resto, ésta es analizada 2 veces. De esta manera, la prueba se realiza en 2 ó 3 minutos. La correlación con la técnica de bracketing es de 0,98. Las sensibilidades de los puntos son 1,5 dB de media mayores en esta técnica, pero se debe básicamente a la reducción drástica del efecto fatiga.

La varianza de la pérdida es un poco menor con TOP que con bracketing, porque suaviza el borde de los escotomas, manteniendo su topografía.



Figuras 32, 33, 34 y 35. Matrices utilizadas por TOP para alcanzar la sensibilidad en dB de los diferentes puntos del campo visual.

PSICOFÍSICA DE LA DETECCIÓN DE SEÑALES

La teoría psicofísica de la detección de señales añade a la percepción un factor de realidad siempre presente llamado “ruido de fondo”, que procede tanto de las características de la estimulación

(ruido externo) como de la mente o estructura neuronal del paciente (ruido interno). Cuando la señal supera al ruido es cuando se detecta.

La segunda variable que influye es el criterio de respuesta. Si nosotros premiáramos de alguna manera el acierto en las respuestas, el sujeto se arriesgaría a apretar el pulsador aunque no lo tuviera claro. Sin embargo, si penalizáramos los fallos, el paciente apretaría sólo cuando estuviera realmente seguro.

Probablemente, en las modificaciones del criterio de respuesta radica el efecto aprendizaje que se produce en la realización de sucesivos campos visuales.

FACTORES INFLUYENTES EN LA DETERMINACIÓN DEL UMBRAL

1. *Rango dinámico*: Es la escala de niveles usada para definir el umbral. Es específico de cada aparato y función biológica a estudio. Cuanto menor sea, menos preciso será a la hora de determinar el umbral o sus cambios.
2. *Tamaño del estímulo*: Existen diferentes tamaños de estímulos en la perimetría clásica. En defectos profundos, se puede aumentar el rango dinámico de una prueba mediante el aumento de tamaño del estímulo por la ley de sumación espacial.
3. *Duración del estímulo*: Existe mucha controversia a la hora de determinar la duración idónea del estímulo en campimetría. Estímulos largos favorecerían reflejos de búsqueda y los cortos podrían quedar ocultos por el parpadeo.
4. *Efecto aprendizaje*: La perimetría necesita de un aprendizaje para ser llevada a cabo de manera óptima, de forma que la sensibilidad de una segunda prueba es significativamente mejor que en la primera e incluso, aunque en menor proporción, de una tercera prueba sobre la segunda (115-117).
5. *Efecto fatiga*: La sensibilidad disminuye con el tiempo de examen.

La causa no radica principalmente en el cansancio del sujeto, sino a un fenómeno fisiológico de la retina al no existir cambios en el estado de adaptación (118-120).

6. *Edad:* Se produce una pérdida de sensibilidad de aproximadamente 1-2 dB cada 25 años. Normalmente los equipos muestran unos valores de normalidad corregidos por edad según sus propios estudios observacionales.

INFORMACIÓN DE LA PRUEBA

DATOS DEMOGRÁFICOS

Nombre, apellidos y fecha de nacimiento. Estos datos son fundamentales para la comparación con el Statpac (valores de normalidad que posee Humphrey a través de estudios experimentales). Una determinación de sensibilidad medida en dB puede ser normal en un sujeto de 68 años y patológica en uno de 28 años.

ESTUDIO DE LOCALIZACIONES

Existen varias posibilidades en cuanto a la extensión en grados a estudiar cuando realizamos un campo visual. El examen clásico es el 30-2, donde se estudian 30 grados centrales. Existe la posibilidad de determinar otras extensiones como serían la 10-2, la 24-2, 30/60 y macular. El 24-2 se utiliza mucho en glaucoma, porque aunque disminuye la información del campo al desestimar puntos periféricos reduce el tiempo del examen optimizando el resultado de la prueba. El 10-2 sería útil en defectos glaucomatosos avanzados donde sólo la parte central está respetada.

La situación de los puntos también puede ser diferente respecto al meridiano vertical y horizontal. Eso es lo que indica el número tras los grados. Un 30-1 sería un campo visual donde se presentarían puntos en

ambos meridianos (vertical y horizontal) y luego de forma excéntrica cada 6°. Un 30-2 presentaría puntos a 3° del meridiano horizontal y vertical y luego de manera excéntrica cada 6°. Este tipo de presentación es más útil, porque desestima la ambigüedad de respuestas que existiría a lo largo del meridiano vertical en las enfermedades neurológicas o en el horizontal en las patologías papilares.

ÍNDICES DE FIABILIDAD

1. MONITORIZACIÓN DE LA FIJACIÓN

Humphrey posee 2 sistemas fundamentales para la monitorización de la fijación: seguimiento de la mirada y determinación del punto ciego.

1. *Seguimiento de la mirada*: Registra si el paciente fija adecuadamente durante la prueba. Requiere un procedimiento de inicialización al comienzo de cada prueba para calibrar y ajustar el seguimiento de la mirada al ojo del paciente. Algunos pacientes con pupilas pequeñas, párpados ptóticos o altas correcciones pueden no ser buenos candidatos. La evolución de la mirada queda registrada en un gráfico donde las marcas hacia arriba representan las desviaciones del ojo y las marcas hacia abajo cuando el sistema no es capaz de localizar la mirada (normalmente por el parpadeo).
2. *Determinación del punto ciego*: Es el método de Heijl-Krakau. La fijación correcta se comprueba mediante la proyección del 5% de los estímulos a la supuesta localización del punto ciego fisiológico. Si el paciente está mirando bien, no debería ver el estímulo de prueba en el punto ciego. De esta manera se obtienen las pérdidas de fijación. Una puntuación alta de la pérdida de fijación indica o bien que el paciente no ha fijado bien durante la prueba

o que está mal determinado. Si son superiores al 20% la prueba no es fiable.

2. FALSOS POSITIVOS

Se produce cuando el paciente responde a ensayos de reclamo sin que exista estímulo. Si estos superan al 33%, la fiabilidad de la prueba se ve comprometida. Indica normalmente una preocupación excesiva por no ver los estímulos o impaciencia, y es lo que se denomina "happy trigger" o "disparador feliz". Se caracteriza por:

- Niveles supraumbrales: 40 dB o más.
- MD tiene un valor positivo.
- Patrón en manchas blancas en la escala de grises.
- Pérdidas altas de fijación.

3. FALSOS NEGATIVOS

Durante la prueba se proyectan estímulos en localizaciones ya estudiadas de intensidad superior a la que había detectado el paciente. Si esta vez no los percibe, son falsos negativos y podrían indicar que el paciente está cansado, distraído o finge estar enfermo. Altera considerablemente la fiabilidad de la prueba cuando superan el 33%. El resultado es típicamente un campo visual con forma de trébol. Hay que tener en cuenta que en campos deteriorados los falsos negativos aumentan por la gran fluctuación de respuestas en las zonas escotomatosas.

PROCEDIMIENTOS SUPLEMENTARIOS

1. OBJETIVO DE FIJACIÓN

- Central: Luz amarilla en el centro de la concavidad. Es el más habitual.
- Diamante pequeño: El diamante pequeño está situado bajo el objetivo central y debe usarse cuando el paciente no tiene fijación central (degeneración macular).
- Diamante grande: Cuando no pueden ver el diamante pequeño.
- LED inferior: Para pruebas específicas que necesitan una fijación inferior a la central.

2. UMBRAL FOVEAL

Mide la sensibilidad en la parte central de la fóvea. Sólo puede utilizarse con pruebas de umbral completo.

MAPAS CAMPIMÉTRICOS

1. DATOS NUMÉRICOS

Aparecen los valores reales del umbral para todos los puntos examinados. En las pruebas de umbral completo se analizan 10 puntos de nuevo y ese segundo valor aparece entre paréntesis.

2. ESCALA DE GRISES

Se asigna un patrón de puntos de mayor o menor densidad dependiendo de la cantidad de decibelios, conformando un mapa de grises.

3. DESVIACIÓN TOTAL

Compara el campo visual con un banco de datos para un paciente de la misma edad. Los valores negativos expresan una depresión de la sensibilidad respecto de la media en ese punto.

A su vez, un gráfico estadístico asigna un valor de probabilidad en cada punto de que la pérdida de sensibilidad sea significativa.

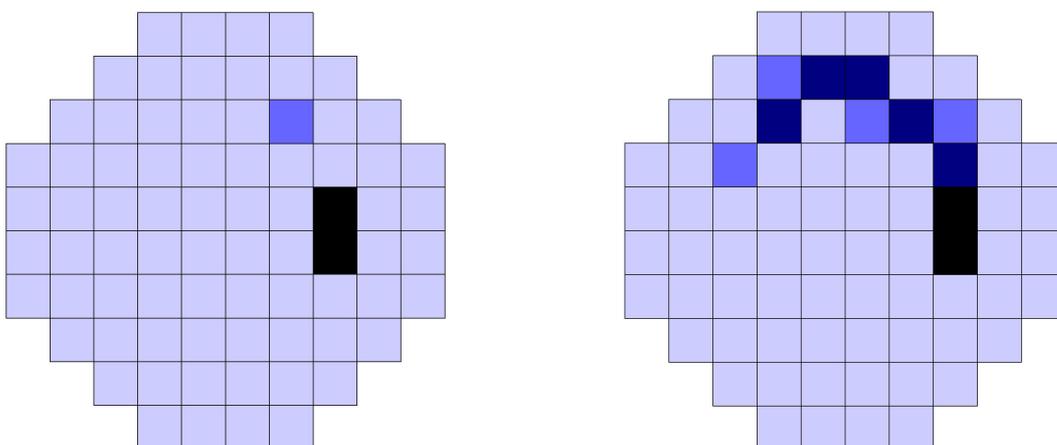
4. DESVIACIÓN DEL PATRÓN

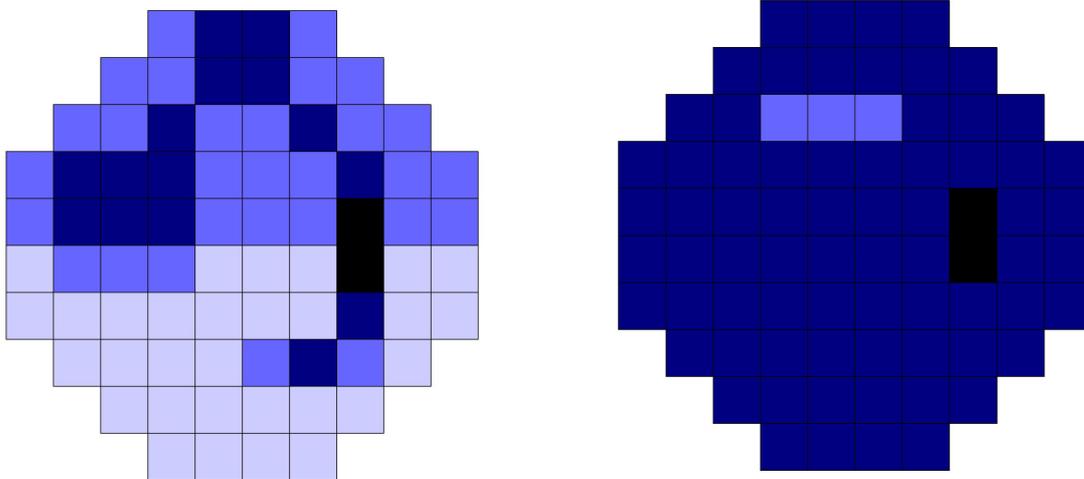
Determina defectos focales escondidos tras realizar la corrección del campo visual para la depresión global. No ayuda a separar campos visuales difusamente deprimidos por el glaucoma o por la catarata, lo que sí ayuda es a diferenciar un defecto glaucomatoso localizado de la depresión global de la catarata.

ÍNDICES GLOBALES

1. DESVIACIÓN MEDIA (DM)

Es la elevación o depresión media del campo general del paciente comparado con el campo de referencia normal. Se le asigna un valor de probabilidad "p".

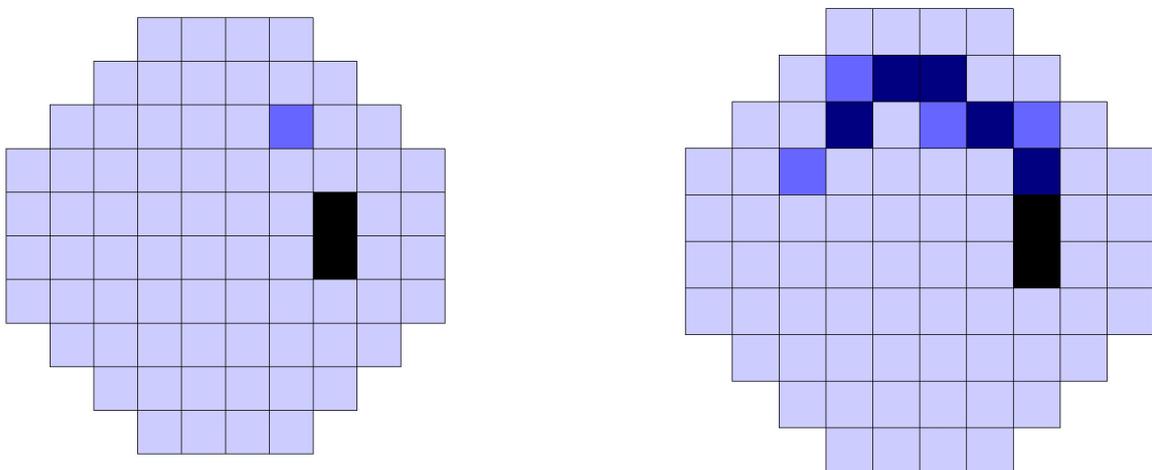


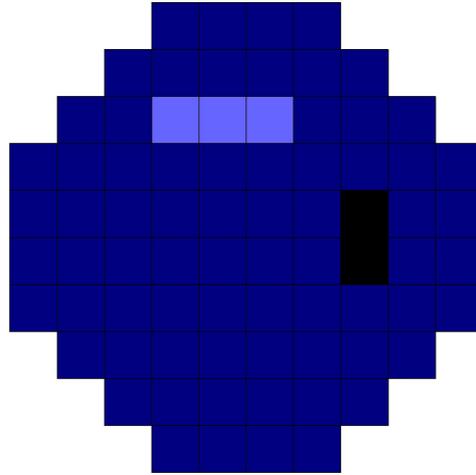


Figuras 36, 37, 38 y 39. Evolución del DM según va empeorando el campo visual.

2. DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL MODELO (DSM)

Es una medida de la irregularidad del campo visual. Una DSM alta indica que existe un defecto focal en el campo visual. Un campo visual uniformemente deteriorado puede tener una DSM no muy elevada. Sin embargo, un pequeño escotoma profundo puede tener una DM normal y una DSM muy elevada.





Figuras 40, 41 y 42. La DSM o desviación estándar del modelo traduce la irregularidad del campo visual. El primer campo visual (glaucoma incipiente) y el último (glaucoma avanzado) pueden tener DSM similares por estar los campos uniformemente bien o mal respectivamente. El segundo campo visual, a pesar de tener un pequeño escotoma, tiene una DSM mayor.

3. FLUCTUACIÓN A CORTO PLAZO (SF)

Se repite el examen en 10 puntos durante la prueba y se analiza la diferencia. Generalmente, una SF alta indica una disminución de la fiabilidad, aunque a veces expresa la alta variabilidad que existe alrededor del escotoma. Aparece sólo en la prueba de umbral completo.

4. DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL MODELO CORREGIDA (CPSD)

Expresa la DSM corregida por la SF. La DSM comparaba dos puntos contiguos para detectar defectos focales. Si la SF es muy alta, esas diferencias entre los puntos contiguos pueden no ser muy fiables. Por tanto si la SF es alta, la CPSD será menor que la DSM porque el programa infraestima la diferencia entre esos puntos.

5. GLAUCOMA HEMIFIELD TEST

Este índice examina un conjunto de puntos por encima y por debajo de la horizontal para ver si existe diferencia, basándose en el comportamiento asimétrico del glaucoma respecto al meridiano horizontal. Describe el campo como:

- Dentro de los límites normales.
- Reducción generalizada de la sensibilidad.
- Sensibilidad anormalmente alta.
- Fuera de los límites normales.
- Caso dudoso (100, 121).

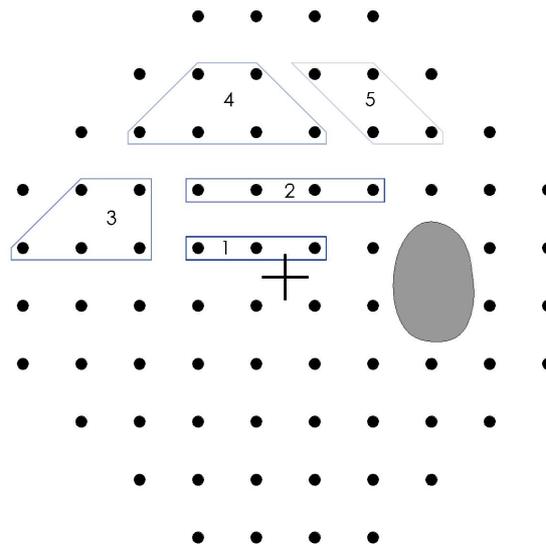


Figura 43 . Glaucoma hemifield test. Las zonas señaladas en el hemiscampo superior son comparadas con sus homólogas en el hemiscampo inferior.

TONOMETRÍA Y ERRORES TONOMÉTRICOS

La presión intraocular (PIO) es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo y la progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa (122-124). Todos los tonómetros miden la PIO a través de la córnea, por lo que están sujetos a errores en la medición dependiendo de las características de la misma (125).

La PIO está determinada por la tasa de secreción y la tasa de drenaje del humor acuoso, que depende directamente de la resistencia existente en la malla trabecular, el canal de Schlemm y la presión venosa episcleral. La relación entre estos factores puede expresarse de la siguiente forma:

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

donde:

- F= tasa de drenaje del humor acuoso.
- C= facilidad de drenaje del humor acuoso (normal: 0,2 μ l/min/mm Hg).
- P_o = PIO en mm Hg.
- P_e = Presión venosa episcleral (normal: 10 mm Hg).

La distribución de la PIO en la población general tiene un rango de oscilación entre 9 y 21 mm Hg. La PIO no tiene una distribución estadísticamente normal, sino que existe una tendencia hacia las altas presiones. Por eso, establecer un límite superior es estrictamente arbitrario aunque valores mayores de 21 se consideran sospechosos. Además los estudios poblacionales en los que se basan los valores de normalidad dependen básicamente del tonómetro que se utiliza y de la población diana. Por ejemplo, en los japoneses el valor medio de la PIO suele ser 1 mm Hg más bajo que en los caucásicos.

La PIO normal varía con el momento del día en un rango de 5 mm Hg, con una tendencia a valores mayores entre las 8 y 11 de la mañana y menores por la tarde y después de medianoche. Otros factores que podrían influir son el pulso cardíaco, la tensión arterial y las maniobras de Valsalva (126-129).

El tonómetro de Goldmann es sin duda el *gold-standard* entre todos los instrumentos para medir la PIO. La técnica consiste en iluminar la cabeza del biprisma del tonómetro con una luz obtenida mediante un filtro cobalto y aplanar posteriormente la córnea tras aplicar anestesia tópica y fluoresceína a la película lagrimal. Existe en un lateral un mando calibrado que hay que girar hasta que se superpongan los hemicírculos que hemos generado en el menisco lagrimal fluorescente. La superficie corneal que aplanamos corresponde al diámetro del cabezal del tonómetro que es $7,35 \text{ mm}^2$ y el cálculo del valor de la PIO se basa en la ley de Imbert-Fick.

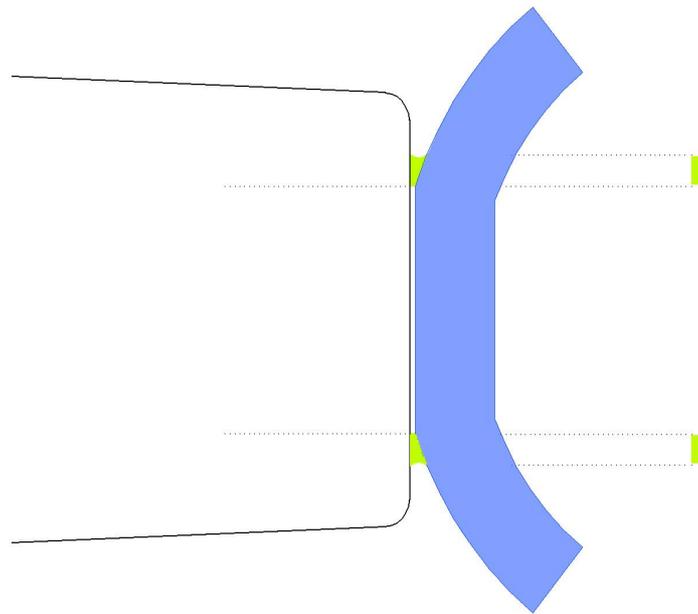
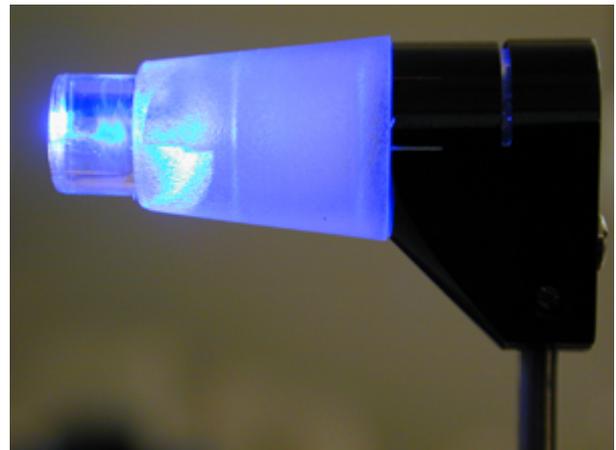
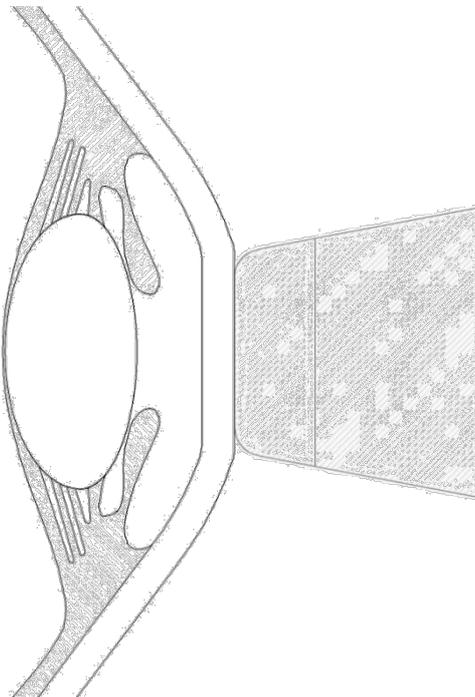


Figura 44. Tonometría de aplanación de Goldmann donde se observan los 2 meniscos de fluoresceína que formarán los semicírculos.

Cuando Goldmann y Schmidt desarrollaron su tonómetro asumieron que la ley de Imbert-Fick era aplicable al ojo. Esta ley enuncia que la presión interna de un fluido que actúa sobre una membrana esférica es igual a la presión necesaria para aplanar una pequeña área de esa membrana. La aplicabilidad de la ley de Imbert-Fick está limitada por diversas razones:

- La membrana debe ser infinitamente fina. Las córneas tiene un grosor definido y la evidencia clínica demuestra que variaciones en el grosor interfiere con la precisión de la tonometría.
- La membrana debe ser perfectamente elástica. La córnea y la esclera no cumplen este criterio porque poseen cierta rigidez.
- La membrana debe ser esférica. La córnea no es esférica, sino esférica y anisotrópica.



Figuras 45 y 46. Cabezal del tonómetro de Goldmann y su contacto con la córnea para poder producir la aplanación.

La lógica nos lleva a pensar que si la base de la tonometría es conseguir una aplanación corneal, existen diversas situaciones en las que llegar a ese estado va a ser más o menos difícil. Por ejemplo, si tenemos que doblar unos bastones de madera, es bastante obvio que será más fácil cuando lo intentamos con sólo 1 bastón que cuando lo probamos con varios bastones (espesor corneal). Por tanto, una mayor paquimetría implica una sobreestimación de la PIO. Si la curvatura corneal es muy pronunciada, también vamos a tener que aplicar más fuerza para conseguir la aplanación por lo que estaríamos sobreestimando la presión. Es fácil intuir igualmente que es mucho más sencillo doblar un bastón de madera que un bastón de acero, por lo que las características de la materia que vamos a aplanar también son importantes. Si el objeto es más rígido, también habría que hacer una fuerza mayor para la aplanación, por lo que la medida de la presión intraocular estaría también sobreestimada.

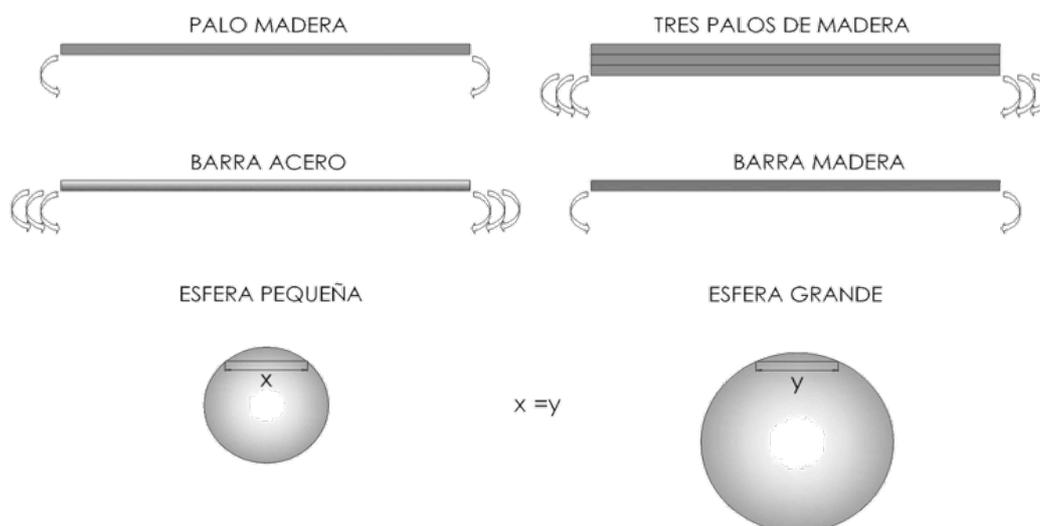


Figura 47. Existen diversos factores que dificultan que el cabezal del tonómetro consiga la aplanación como el espesor corneal aumentado, resistencia mayor del tejido y una curvatura más pronunciada.

Existe numerosa bibliografía sobre la influencia del espesor corneal central en la tonometría y aunque cobró especial importancia tras el auge de la cirugía refractiva corneal y tras los resultados del estudio multicéntrico de hipertensión ocular, era un factor bien conocido previamente.

Ehlers et al desarrollaron numerosos estudios en los años 70 sobre el efecto del espesor corneal central (CCT) en la PIO. Uno de los más relevantes estudiaba manométricamente ojos que iban a ser intervenidos de catarata y correlacionaba esta PIO obtenida mediante manometría con la paquimetría y la PIO con Goldmann. Observaron que la máxima concordancia entre ambas medidas de PIO sucedía para un espesor corneal de 520 micras, con desviaciones de hasta 7 mmHg por cada 100 micras. Johnson et al publicaron un caso con un espesor corneal de 900 micras donde la PIO Goldmann era de 30 mm Hg y manométricamente no superaba los 11 mm Hg (130, 131).

Sobre cuál es la distribución normal del espesor corneal también existen numerosas publicaciones. Shah et al describieron que los ojos normales tienen un espesor corneal medio de 554 micras. En los sujetos glaucomatosos era alrededor de 550 μm , en los glaucomas normotensivos 514 μm y en la hipertensión ocular de 580 μm , lo que para estos autores suponía una reclasificación de los grupos; los hipertensos eran probablemente sujetos con PIO normal y los glaucomas normotensivos eran glaucomas con PIO elevada (132). Doughty et al establecieron el espesor corneal central medio en $544 \pm 34 \mu\text{m}$ (133). En un estudio realizado por Oliveira et al el espesor corneal medio era $547 \pm 42 \mu\text{m}$ en 140 sujetos revisados. Ellos observaron además que no existe relación de CCT con la longitud axial y el espesor escleral medido con biomicroscopía electrónica, mientras que estos 2 últimos parámetros sí estaban relacionados (134).

En el estudio multicéntrico de hipertensión ocular una vez aplicado el factor de corrección a los sujetos hipertensos, se observó

además que el espesor corneal elevado era un factor protector para el desarrollo de glaucoma en sí mismo. En este estudio pacientes con paquimetrías menores de 555 micras tenían un riesgo mayor de neuropatía óptica glaucomatosa que aquellos con más de 588 micras (79, 80, 135, 136). Medeiros et al analizaron 98 ojos de 98 pacientes con una neuropatía óptica glaucomatosa preperimétrica. 34 pacientes desarrollaron un defecto campimétrico glaucomatoso durante el seguimiento, siendo su paquimetría significativamente menor. Observaron que un espesor corneal de 545 micras podía ser un valor que separara a los pacientes convertidores de los no convertidores (79, 80, 135, 136).

Liu y Roberts desarrollaron un modelo biomecánico corneal para entender y cuantificar la influencia de los diversos factores corneales sobre la presión intraocular. En este modelo observaron que dentro de rangos normales, un 10% de espesor corneal menos (de 536 μm a 482 μm) supone 0,79 mm Hg de reducción de la PIO, mientras que un incremento de un 10% (de 536 μm a 590 μm) supone un aumento de 0,87 mm Hg en la PIO. Si la elasticidad corneal tenía un módulo de Young de 0,19 MPa, un cambio del 10% en el espesor corneal resultaba en una diferencia de 0,87 mm de Hg. Si por el contrario el módulo de Young es de 0,58 MPa, el modelo predecía un cambio de hasta 2,63 mm Hg (137).

Estos resultados son coincidentes con otros estudios previos, donde desaconsejaban un único valor para la corrección del efecto del espesor corneal sobre la tonometría. Numerosos estudios ya habían investigado el efecto del espesor corneal en la medida de la PIO. Sin embargo no tenían en cuenta otros factores como el módulo de Young o las propiedades biomecánicas corneales y ésta es una posible causa por la que existían resultados tan dispares. Esto desaconseja claramente la aplicación de un factor corneal corrector universal (138).

En este modelo informático, si el radio de curvatura se incrementa un 10% existe un descenso de la PIO de 0,72 mm Hg. Si por el contrario el radio de curvatura disminuye un 10%, aumenta 0,97 mm Hg.

Cuando la variación se aplicaba al módulo de Young variando de 0,1 MPa a 0,9 MPa, la tonometría de aplanación variaba desde 13 a 30,26 mm Hg para una misma presión real (15 mm Hg). Un 10% de cambio en el módulo de Young supone un cambio de 0,41 mm Hg. La implicación de esos resultados son muy importantes, ya que la variabilidad en el módulo de Young en los seres humanos no es sólo del 10%, sino que puede variar de 0,01 a 10 MPa. Como consecuencia, diferencias en las propiedades biomecánicas corneales a lo largo de la población pueden significar un gran impacto en la medida de la PIO (137).

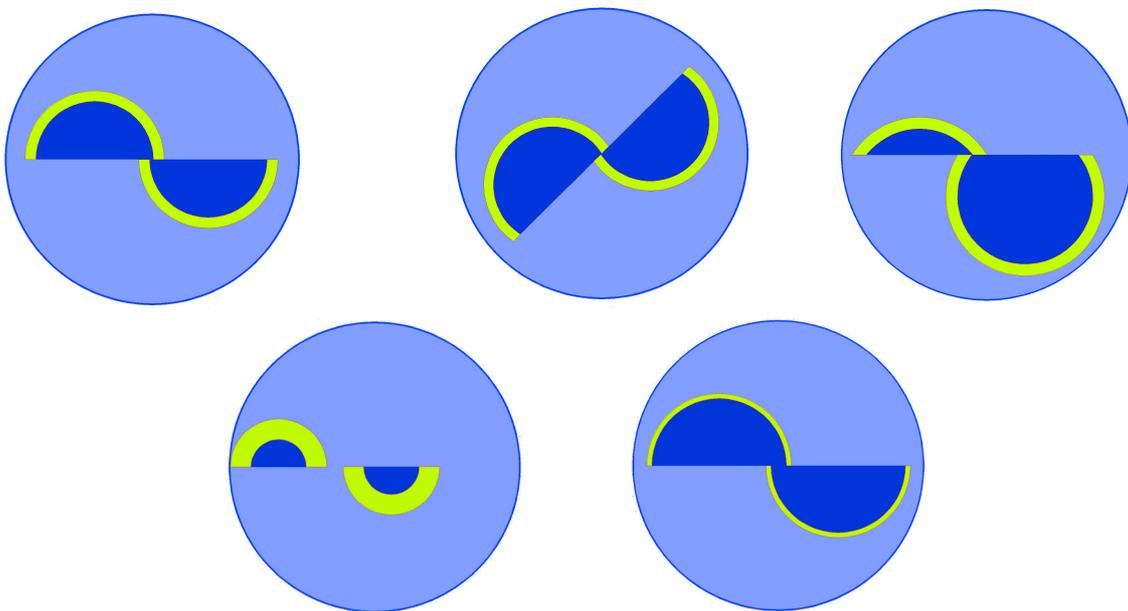


Figura 48. El primer dibujo es una tonometría correcta, el segundo ajustada al astigmatismo, el tercero no bien alineada, el cuarto con exceso de lágrima y el quinto con defecto de la misma.

Añadiendo a estas 3 situaciones otras fuentes de error que se originan durante la propia medición, obtenemos esta tabla para una corrección práctica en el manejo diario de la tonometría de Goldmann.

RELACIÓN ENTRE EL ESTADO CORNEAL Y EL VALOR DELA PIO MEDIDO CON EL TONÓMETRO DE GOLDMANN		
ESTADO DE LA CÓRNEA	PIO FALSAMENTE ALTA	PIO FALSAMENTE BAJA
Córnea gruesa	+	
Córnea delgada		+
Edema corneal		+
Córnea con mayor curvatura	1 mm Hg/3 dioptrías	
Córnea con menor curvatura		1 mm Hg/3 dioptrías
Astigmatismo a favor de la regla		1 mm Hg/4 dioptrías
Astigmatismo en contra de la regla	1 mm Hg/4 dioptrías	
Película lagrimal gruesa		+
Película lagrimal delgada	+	
Cirugía refractiva		++

Tabla 1. Relación entre el estado corneal y el valor de la PIO medido con el tonómetro de Goldmann.

OTROS TONÓMETROS

TONÓMETRO DE CONTORNO DINÁMICO PASCAL

El tonómetro de contorno dinámico Pascal (DCT; Swiss Microtechnology® AG, Port, Switzerland) es un tonómetro de contacto que no se basa en la aplanación corneal.

La base del tonómetro de Goldmann es evitar la influencia de los diferentes factores biomecánicos que alteran la medida. Para ello la superficie del cabezal tiene una curvatura de 10,5 mm con una superficie de contacto de 7 mm de diámetro.

Aparte del valor de la presión intraocular introduce un nuevo parámetro que es la amplitud de pulso ocular (OPA). Representa la diferencia de la PIO existente en la sístole y la diástole. Para que la medida sea fiable se necesitan por lo menos 5 ciclos cardíacos, y acompañando los valores de PIO y OPA aparece una medida de calidad que varía entre 1 y 3. Sólo medidas de 1 y 2 deberían ser aceptadas.

En los trabajos publicados existe una sobreestimación de la PIO respecto al Goldmann, pero parece que se ajusta más a valores manométricos reales de cámara anterior y se halla menos influenciado por la paquimetría que el tonómetro de Goldmann (139-141).

TONÓMETRO DE REBOTE

El tonómetro de rebote consiste en un solenoide que se estimula eléctricamente y empuja un sensor hacia la córnea. Cuando impacta con la córnea se decelera y rebota de la superficie. Cuando mayor es la presión, más corta es la duración del impacto.

Un tonómetro de rebote, el Icare (Icare Finland), aparece comercialmente en 2003. Es un tonómetro de mano, no requiere

anestesia tópica y toma las medidas rápidamente por lo que se ha extendido su uso en niños.

En los estudios realizados comparándolo con el Goldmann se encuentra una ligera sobreestimación (142).

TONÓMETRO DE FOSFENOS

Utiliza el fenómeno ya conocido de la aparición de fosfenos cuando se aplica una presión importante sobre el globo ocular. Consiste en un sensor que se aplica con el párpado cerrado en el área nasal superior. La cantidad de presión necesaria para producir un fosfeno sería proporcional a la presión intraocular. Este tonómetro parece que es el que tiene una peor relación con el tonómetro de Goldmann y podría ser influenciado por la resistencia del párpado. La ventaja es que puede ser utilizado para dispositivos portátiles que puede utilizar el propio paciente para el control de la PIO (143).

HISTÉRESIS CORNEAL

La elasticidad es una propiedad de los sólidos que hace referencia a cómo un material se deforma ante una fuerza externa. La relación fuerza desplazamiento puede ser representada gráficamente de manera que un material elástico es capaz de recuperar su forma original cuando la fuerza cesa completamente en la misma dirección que se produjo el desplazamiento. Hasta que la fuerza cesa la energía se almacena en el interior del material.

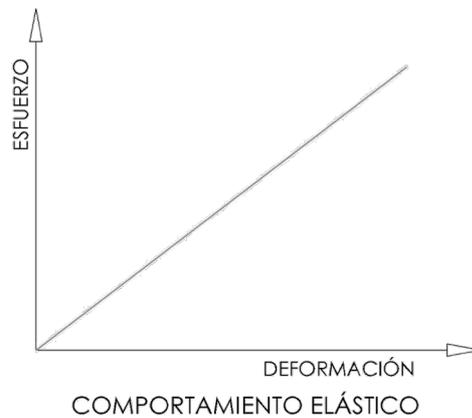


Figura 49. Módulo de elasticidad de Young para materiales elásticos.

El módulo de elasticidad (módulo de Young) viene determinado por la pendiente de la gráfica. Un módulo de Young elevado indica un material más rígido. Estudios *ex vivo* han demostrado que la córnea tiene un comportamiento elástico no lineal, de manera que el módulo de Young se incrementa cuando se aumenta la fuerza aplicada al tejido (144, 145). Además, el módulo elástico de la córnea varía direccionalmente y regionalmente, mostrando un alto módulo de Young en las áreas centrales y paracentrales y circunferencialmente en el limbo, atendiendo a la disposición de las lamelas (146). Aunque los valores de normalidad del módulo de Young *in vivo* son todavía hoy por hoy desconocidos, modelos matemáticos han sugerido que varía

con la PIO real y se ha observado que las córneas son más rígidas a valores más altos de PIO real.

Los materiales viscosos fluyen cuando se aplica una fuerza exterior y a diferencia de los objetos elásticos, no recobran su forma original cuando la fuerza cesa. Es una propiedad característica de los líquidos, mientras que la elasticidad es más propio de los materiales sólidos. Los líquidos altamente viscosos como el aceite fluyen lentamente cuando se aplica una fuerza, a diferencia de los de baja viscosidad como el agua que fluyen rápidamente.

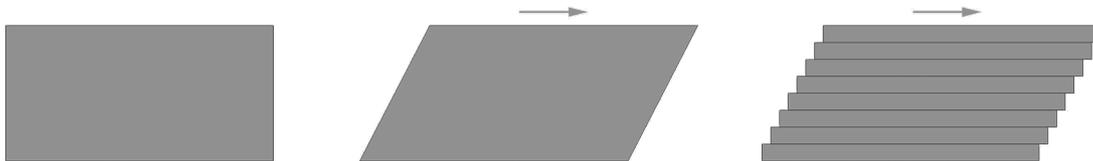


Figura 50. Comportamiento de los materiales viscosos cuando se les aplica una fuerza exterior.

Una sustancia viscoelástica comparte características de ambos tipos de materiales, elásticos y viscosos. Cuando se aplica una fuerza un material viscoelástico se deforma y cuando cesa la fuerza recupera la forma original pero la vía de relajación es diferente de la vía de deformación. Esto se produce a costa de una cantidad de energía que se disipa en forma de calor. Esta pérdida de energía es lo que se conoce como histéresis.

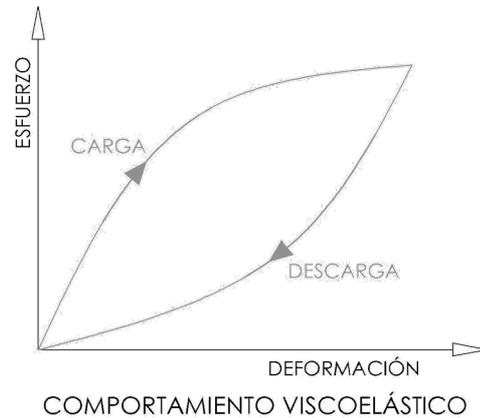


Figura 51. Comportamiento de los materiales viscoelásticos cuando se aplica una fuerza exterior.

Es posible que las diferencias en la biomecánica corneal puedan estar relacionadas con propiedades más globales de los ojos. Ya se vio en el OHTS que córneas más delgadas suponían un factor de riesgo para la progresión del glaucoma, aunque una posible explicación de esta situación podría ser que la infraestimación asociada a este tipo de córneas repercutía en un diagnóstico más tardío de la enfermedad.

En un estudio retrospectivo realizado recientemente por Congdon et al se midió el CH o histéresis corneal en pacientes con glaucoma analizando la relación entre este factor y la progresión glaucomatosa. Observaron que un valor de CH bajo era un factor predictivo de la progresión del campo visual (147).

La córnea y el nervio óptico no tienen un origen embriológico común por lo que parece difícil pensar en características biomecánicas similares. Sin embargo, existen una serie de hechos que podrían indicar que existen semejanzas. Por ejemplo, ya se había observado empíricamente que córneas más delgadas están relacionados con nervios ópticos de mayor tamaño y escleras peripapilares más finas, más susceptibles al daño por deformación. Además, la matriz extracelular de ambas estructuras sí que podría ser equivalente siendo esta matriz extracelular un fiel reflejo de la deformabilidad corneal como se ha

verificado en colagenopatías o en el embarazo. Una córnea más deformable podría relacionarse con una mayor susceptibilidad del nervio óptico al daño glaucomatoso.

Sigal et al usaron un modelo finito para cuantificar la fuerza inducida por la PIO y la deformación resultante en la cabeza del nervio óptico. El objetivo era investigar los efectos de la esclera peripapilar y el tejido neural prelaminar y postlaminar en el ambiente biomecánico global de la cabeza del nervio óptico. Para ello desarrollaron 3 modelos, un primer modelo donde se representaba la lámina cribosa, el tejido neural prelaminar y postlaminar y la esclera (en representación de la córnea). En un segundo modelo se añade la arteria central de la retina y en el último modelo también se tiene en cuenta la piamadre y una esclera peripapilar más fina.

Se aplicaron cambios de presión en los modelos de 0 a 50 mmHg y se asumió una presión de 80 mmHg en la arteria central de la retina para el modelo 2 y un rango desde 0 a 15 mmHg de presión en el líquido cefalorraquídeo representado en la piamadre en el modelo 3.

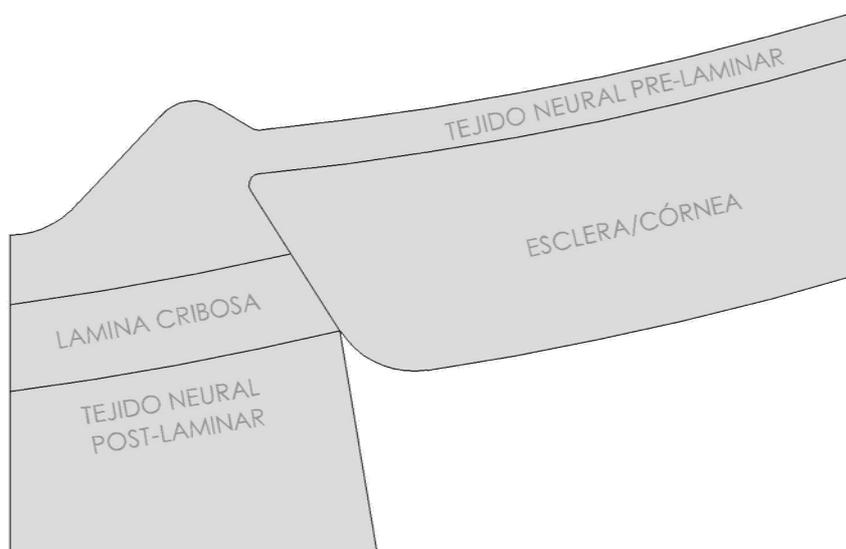


Figura 52 . Primer modelo finito donde se representa la lámina cribosa, el tejido neural prelaminar, tejido neural postlaminar y la esclera.

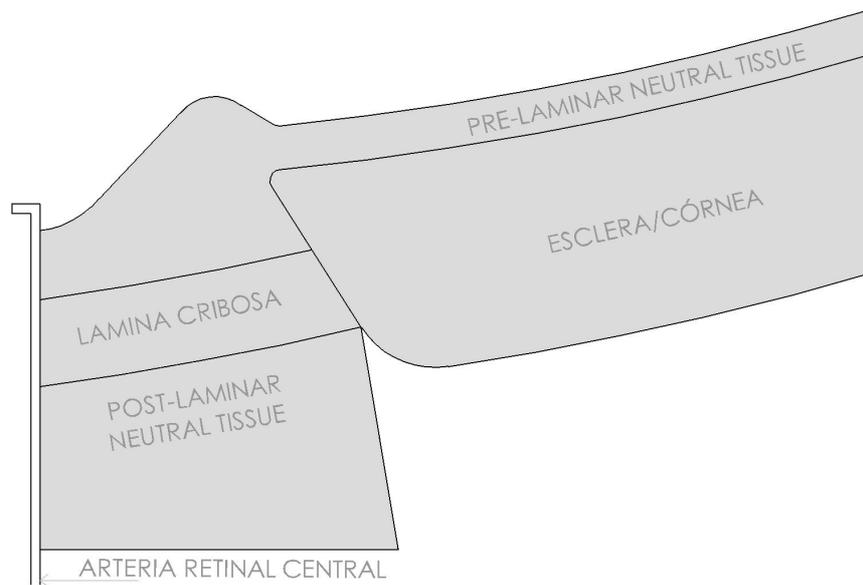


Figura 53. Segundo modelo finito donde se representa la lámina cribosa, el tejido neural prelaminar, tejido neural postlaminar, la esclera y la arteria central de la retina.

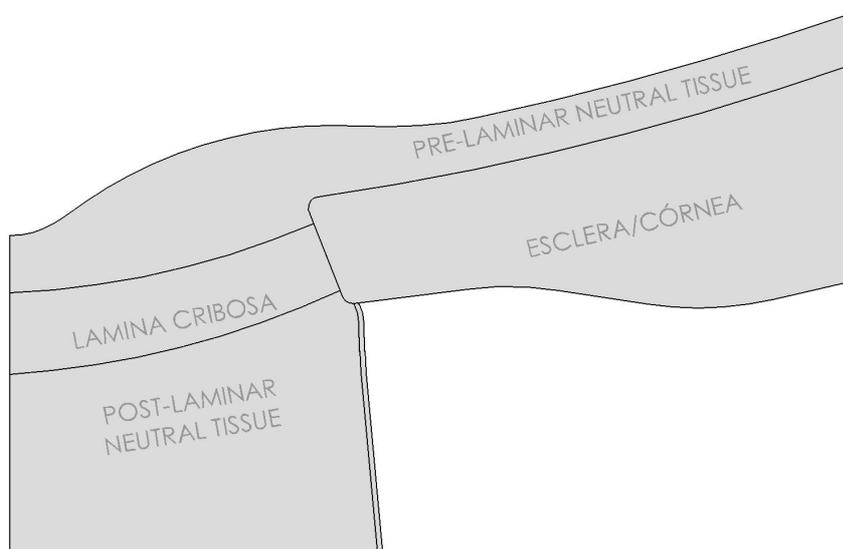
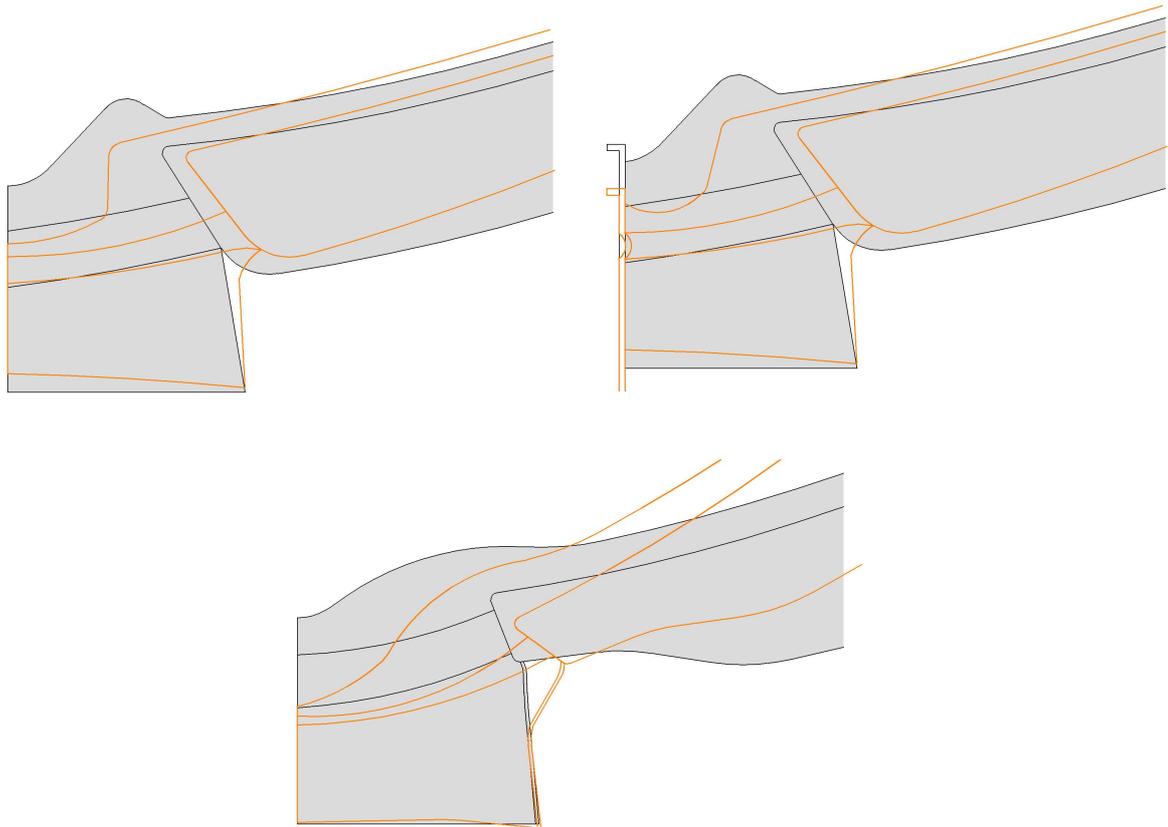


Figura 54. Tercer modelo finito donde se representa la lámina cribosa, el tejido neural prelaminar, tejido neural postlaminar, la piamadre y una esclera peripapilar más fina.

Cuando la PIO aumenta a 50 mmHg se produce una rotación de la esclera que conduce a un estiramiento de la lámina cribosa.

Este estiramiento es máximo cuando el canal escleral es más grande y el canal peripapilar más fino, como se observa en el modelo 3.



Figuras 55, 56 y 57. Rotación anterior de la esclera, estiramiento lateral y compresión de la lámina cribosa que se produce cuando aumenta la PIO, siendo máxima cuando el canal neural es mayor y la esclera peripapilar más fina como ocurre en el modelo 3.

De este trabajo se extraen 4 conclusiones:

1. La deformación de la superficie vitreoretiniana no necesariamente traduce una deformación en la superficie anterior de la lámina cribosa.
2. Cuando existe un aumento de la PIO se producen cambios importantes en la deformación de la lámina cribosa (incluso sin

considerar el efecto magnificador de la microarquitectura de la lámina cribosa)(148). El estiramiento de la lámina cribosa podría conducir a una disrupción del transporte axonal como consecuencia de las alteraciones del citoesqueleto y la pérdida de microtúbulos (149). También otras funciones celulares podrían estar alteradas como la adhesión celular, transporte transmembrana, así como la formación de RNA (150, 151). Downs et al consideran un nivel de deformación fisiológico en la esclera entre 0% y 1%, advirtiendo que valores superiores a 3,5% podrían ser patológicos (152).

3. La deformación de la lámina cribosa se afecta principalmente por la distensibilidad de la esclera y en menor medida por la distensibilidad de la propia lámina cribosa, el tejido neural y la piamadre. El otro factor importante es el tamaño del canal escleral. Por tanto parece más importante el estudio de la esclera que de la lámina cribosa.
4. La vasculatura central de la retina tiene muy poco efecto en la biomecánica de la cabeza del nervio óptico (148).

En otra publicación, Sigal et al describen todos los factores que influyen en la biomecánica del nervio óptico. El más importante, como ya hemos señalado, es la rigidez escleral. Una distensibilidad escleral mayor ocurre por ejemplo en la miopía, tanto por el adelgazamiento escleral como por las alteraciones de la matriz extracelular escleral que podrían explicar la mayor incidencia de daño glaucomatoso en los altos miopes. Otro de los factores más importantes son el radio de la curvatura del ojo, el grosor escleral y el tamaño del canal neural. Sin embargo, la forma de la papila no parece influir en la deformabilidad de los tejidos de la cabeza del nervio óptico.

En todos los modelos teóricos generados por ordenador existen claras limitaciones, derivadas principalmente de asumir ciertas

generalizaciones geométricas para poder realizar los cálculos así como interpretar que el nervio óptico y el canal escleral encajan perfectamente. A pesar de esto, los resultados coinciden con los obtenidos por Bellezza et al donde encontraron en ojos de mono con glaucoma expansiones plásticas del canal escleral anterior en la membrana de Bruch y las insercciones de la lámina cribosa anterior (153).

En un estudio prospectivo realizado por Wells et al en 100 sujetos (38 con glaucoma, 62 sin glaucoma) analizaron la histéresis ocular con el ORA, el espesor corneal, longitud axial y la distensibilidad de la superficie del nervio óptico. Para medir este último parámetro se elevaba la PIO con un anillo de succión modificado para LASIK hasta una media de 64 mmHg durante unos 30 segundos. Con el Tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT) se analizaba la superficie del nervio óptico midiendo los cambios que se producían en la profundidad media de la copa antes y después de la elevación de la PIO. Encontraron que los nervios ópticos con mayor histéresis estaban asociados con una mayor deformación bajo una elevación aguda de la PIO, pero sólo en los sujetos con glaucoma. Si el nervio óptico fuera más rígido una fuerza aplicada produciría menos movimiento de la lámina cribosa, es decir, traduciría una deformabilidad menor. Si la rigidez se debe a un cross-linking entre las fibras colágenas de la lámina cribosa la rigidez se asocia a una menor histéresis (154).

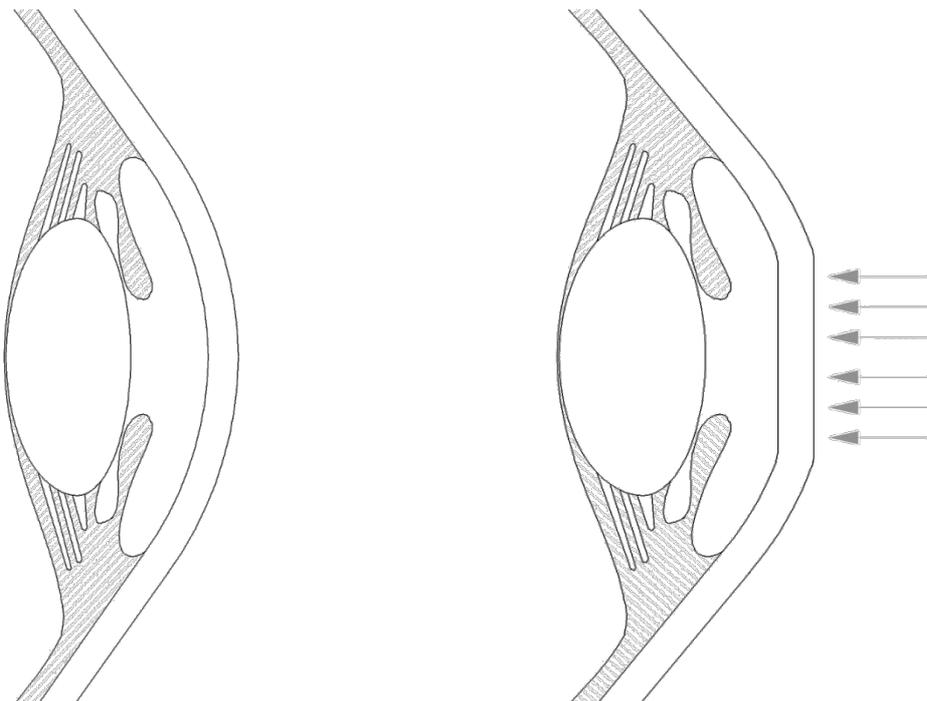
En estudios realizados en ojos de mono el glaucoma precoz producía una flexibilidad aumentada en la cabeza del nervio óptico. Posteriormente, esta flexibilidad disminuía hasta volver a valores normales. En un nervio óptico más rígido, una fuerza aplicada produciría menos movimiento en la lámina cribosa, es decir, tiene menor flexibilidad.

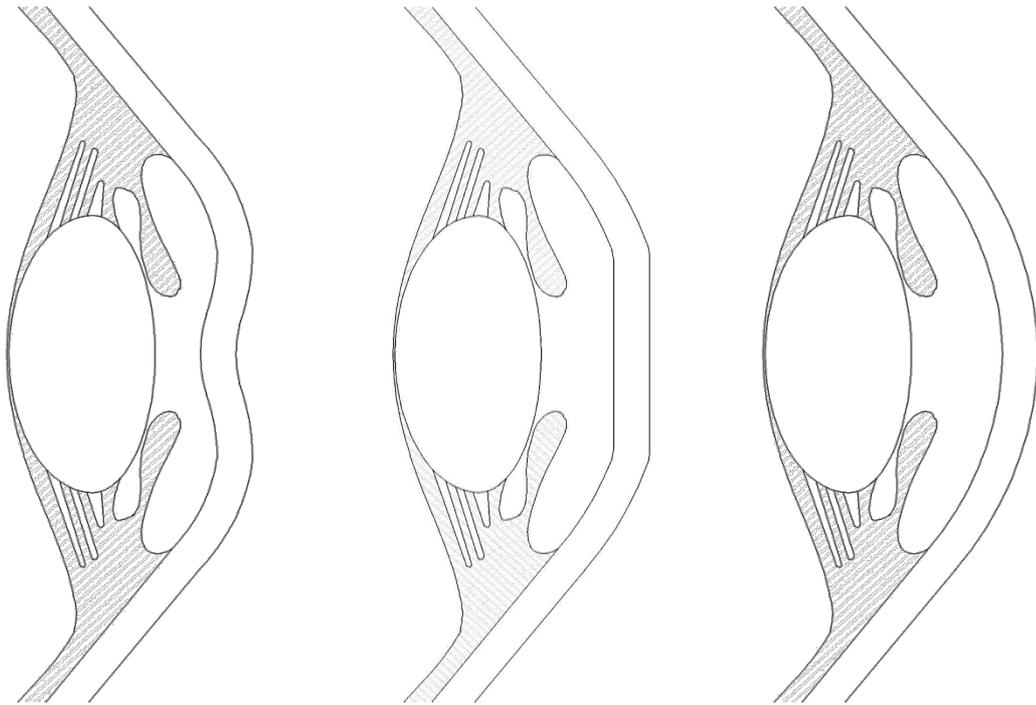
ANALIZADOR DE RESPUESTA OCULAR

Reichert Corp ha diseñado un instrumento, el Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert, Corp., NY) o Analizador de Respuesta Ocular que mide la respuesta corneal a la indentación de un pulso de aire rápido.

El ORA realiza sus medidas a través de un pulso de aire que se incrementa de manera constante hasta que se alcanza el primer aplanamiento de la córnea. Este hecho desencadena el cese del aire de manera progresiva hasta que se apaga completamente. En todo momento existe un colimador de luz electro-óptico enfocado directamente en los 3 mm centrales de la córnea y un receptor para recoger la señal de la luz reflejada en la superficie ocular. La reflexión de la luz es máxima cuando la córnea está aplanada.

Por lo tanto, la córnea atraviesa por diferentes fases durante el proceso, desde la convexidad natural de la córnea hasta un primer aplanamiento debido al pulso de aire, un leve encurvamiento hasta el cese total del aire y al final la recuperación pasando por un segundo aplanamiento.





Figuras 58, 59, 60, 61 y 62. Ciclo de aplanación de la córnea que se produce tras el pulso de aire en el ORA.

Si representamos gráficamente el desplazamiento corneal, los picos de reflexión de la luz cuando se produce el aplanamiento y el pulso de aire obtenemos el siguiente esquema que es del ORA.

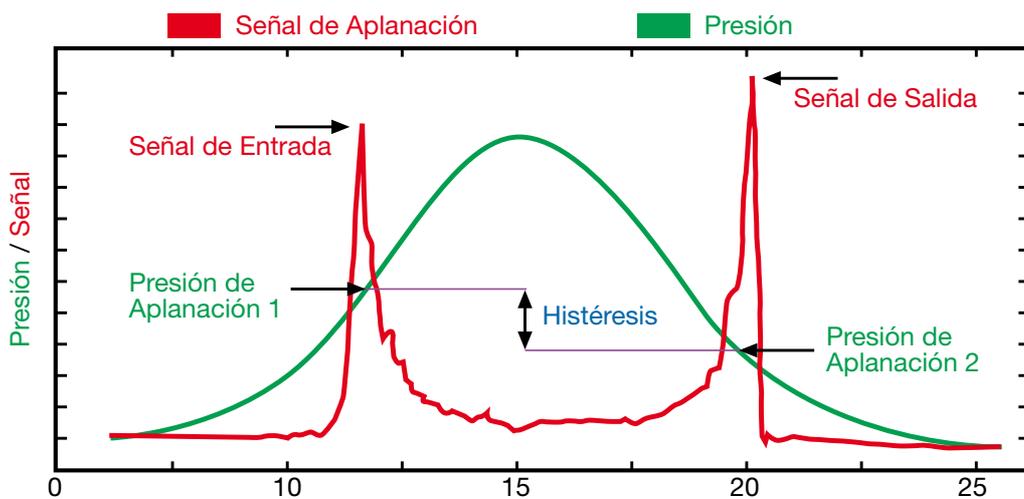


Figura 63. Gráfica de la histéresis, representada por las diferencias entre picos de aplanación.

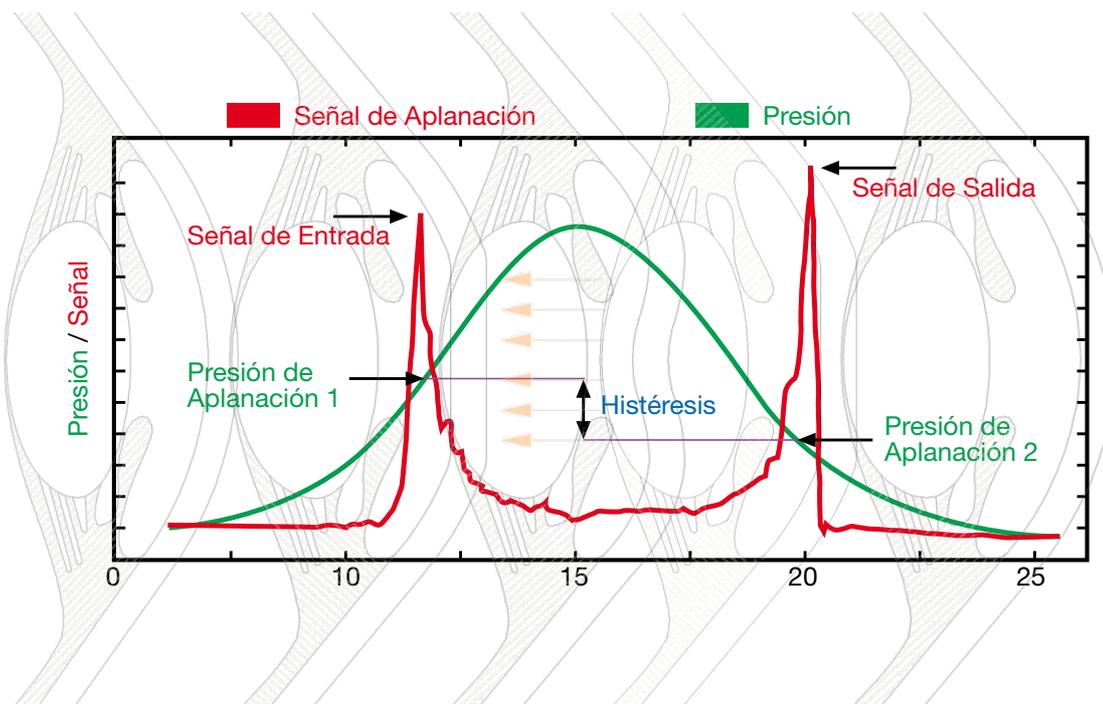


Figura 64. Gráfica de la histéresis superpuesta al desplazamiento corneal donde observa que los picos de señal coinciden con la aplanación corneal.

Si observamos la gráfica detenidamente, vemos que la curva de aire es atravesada en 2 puntos por los picos de aplanamiento.

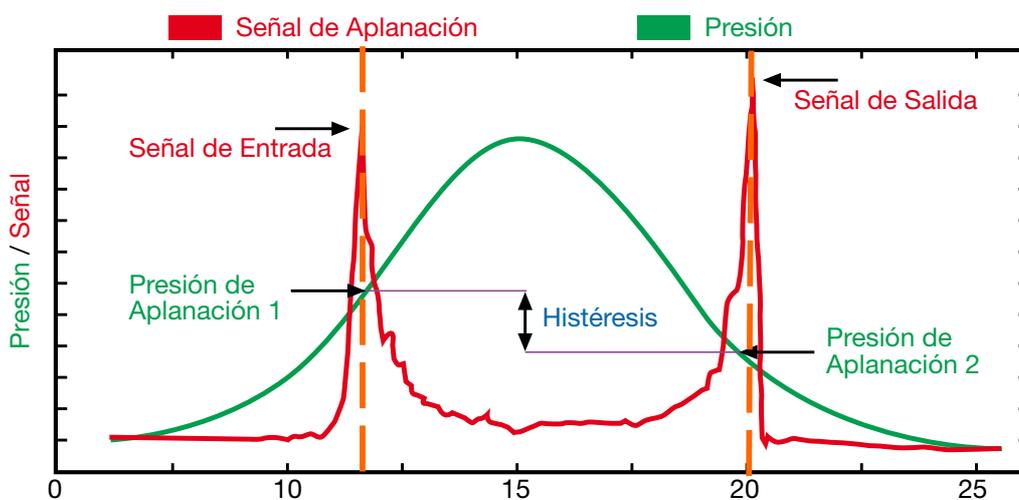


Figura 65. Presión de aplanación se determina por el corte entre el pico de aplanación y la curva de aire ejercida por el ORA.

Si tomamos como referencia una línea vertical que atravesara los picos de aplanamiento por el vértice y comparamos los puntos donde esta línea vertical intersecta con la curva de aire, se observa que existe una diferencia entre el primer pico o presión de aplanación y el segundo pico o presión de aplanación 2. Este fenómeno se ha atribuido al efecto amortiguador de la córnea y esta diferencia se ha denominado histéresis corneal.

Existen varios factores que también influyen en la diferencia de presión observada, como la densidad de área (masa/unidad de área) y el retraso del sistema de medición temporal del aparato. Sin embargo, cálculos teóricos y el hecho empírico de que las córneas con distrofia de Fuchs con alta densidad de área muestran una diferencia de presión baja, indican que la contribución de la densidad de área corneal es mucho menor a la diferencia de presión observada. En cuanto al problema generado por el retraso del sistema temporal se resuelve comparando la señal de presión interna con la señal de presión externa, derivada de un dispositivo transductor de la fuerza externa calibrada.

Los parámetros por tanto obtenidos con el ORA son la histéresis corneal o CH, que representa la diferencia entre las 2 presiones de aplanación cuando intersectan la curva normal de aire; CRF o factor de resistencia corneal que traduce la resistencia global de la córnea; IOPg o PIO estimada tipo Goldmann y IOPcc o PIO ajustada por CH.

Para determinar si la histéresis corneal era un artefacto de la presión intraocular se realizó un estudio interno en Reichert. Se midió en 30 ojos normales la presión con el tonómetro de Goldmann (model 11611, American Optical) y el ORA. Todas las medidas se realizaron con minutos de diferencia para minimizar las diferencias diurnas de presión. La primera medida se realizó con los ojos en estado normal, seguido de 2 medidas con la presión elevada artificialmente mediante un oftalmodinamómetro (American Optical). Se observó que el parámetro de histéresis corneal permaneció constante para todo el rango de

presiones, argumentando entonces que la histéresis corneal es independiente de la presión intraocular.

También estudiaron los valores de histéresis corneal en 339 sujetos normales y 60 ojos con queratocono. El valor medio de histéresis en la población normal fue 9,6 mm Hg y en los ojos con queratocono 8,1 mm Hg.

En el transcurso del estudio observaron también que los ojos intervenidos de LASIK tenían un comportamiento similar al del queratocono. De hecho, argumentaron que la histéresis corneal caracteriza la resistencia de la misma como otros parámetros ya conocidos como el espesor corneal, la rigidez o la hidratación. Aunque el espesor corneal es uno de los parámetros fundamentales para decidir si un paciente es candidato a cirugía refractiva, los resultados obtenidos del desarrollo del ORA indican que las propiedades biomecánicas corneales pueden ser igual de influyentes. De hecho, sujetos con idéntica paquimetría que presentan propiedades biomecánicas corneales diferentes pueden tener resultados variables con una posible mayor tendencia a la ectasia en los pacientes con histéresis menores.

CIRUGÍA DE GLAUCOMA

El objetivo de la cirugía de glaucoma es disminuir la presión intraocular que es el único factor de riesgo modificable. Existen 2 maneras para conseguir ese objetivo, disminuir la producción de humor acuoso o conseguir aumentar el drenaje del mismo.

Si somos conscientes que existe en el glaucoma un problema en el drenaje del humor acuoso, parecería lógico pensar que debemos incrementar la filtración del mismo. Clásicamente, este concepto se traduce en la formación de una comunicación de la cámara anterior con el espacio subconjuntival y la consecuente formación de una ampolla de filtración.

Si normalmente cuando se realiza una cirugía parece primordial una cicatrización temprana y correcta, en el caso de la cirugía de glaucoma la respuesta del organismo ante la agresión quirúrgica supone una amenaza para una filtración duradera. La conjuntiva se convierte en la clave de nuestro éxito y por tanto un elemento a proteger previamente a la cirugía, a manipular con esmero durante la misma y a tratar enérgicamente si la cicatrización empieza a ser patente.

Existen 3 técnicas quirúrgicas imperantes en cuanto a la cirugía filtrante: la trabeculectomía, la esclerectomía profunda no perforante y la utilización de dispositivos de drenaje.

TRABECULECTOMÍA

El alma de la cirugía de glaucoma es la maduración de la ampolla de filtración, especialmente durante los 3 primeros meses. Una buena ampolla de filtración está relativamente elevada, no demasiado difusa, pálida pero no avascular, limitada al párpado superior y con microquistes subepiteliales.

Cuando se empieza con la técnica quirúrgica lo primero es diseñar la ampolla conjuntival. Para ello podemos realizar un flap conjuntival con la base en el fórnix o en el limbo. La base limbo evita fugas precoces en la ampolla, pero la base fórnix consigue ampollas más difusas, con menor riesgo de fugas tardías y menor formación de quistes de tenon.

Normalmente utilizamos una sutura de tracción en la córnea para desplazar el ojo inferiormente. Realizamos una incisión en la conjuntiva limbar de unos 5-7 mm con las tijeras Westcott y posteriormente una disección cuidadosa para formar el bolsillo subconjuntival. La conjuntiva debe ser manipulada con material atraumático. Una vez expuesta la esclera se decide aplicar los antimetabolitos a criterio del cirujano y posteriormente se talla el flap escleral. El tamaño del flap es de aproximadamente 4-5 mm, localizado a las 12 (ya que ampollas laterales suelen ser más sintomáticas) y de un grosor de 2/3 de esclera.

Una vez tallado el tapete escleral realizamos una paracentesis con 3 fines principalmente: descomprimir el ojo previamente a la extracción del bloque esclerocorneal, introducir solución salina balanceada (BSS) o medicación en cámara anterior y para comprobar el sellado de la conjuntiva al final de la cirugía. En la unión esclerocorneal se realiza una incisión y bien con un *punch* o unas tijeras se realiza la extracción del bloque esclerocorneal en la región correspondiente a la trabécula. Acto seguido se realiza una iridectomía periférica para evitar el prolapso y el taponamiento del ostium interno que podría ser una causa del fracaso de la filtración. El tapete escleral se cierra lo suficiente para evitar hipotonías posteriores y nunca en exceso para poder conseguir la filtración deseada. Sin embargo, la conjuntiva ha de estar perfectamente sellada para evitar fugas precoces y permitir así el modelado de la ampolla (155-158).

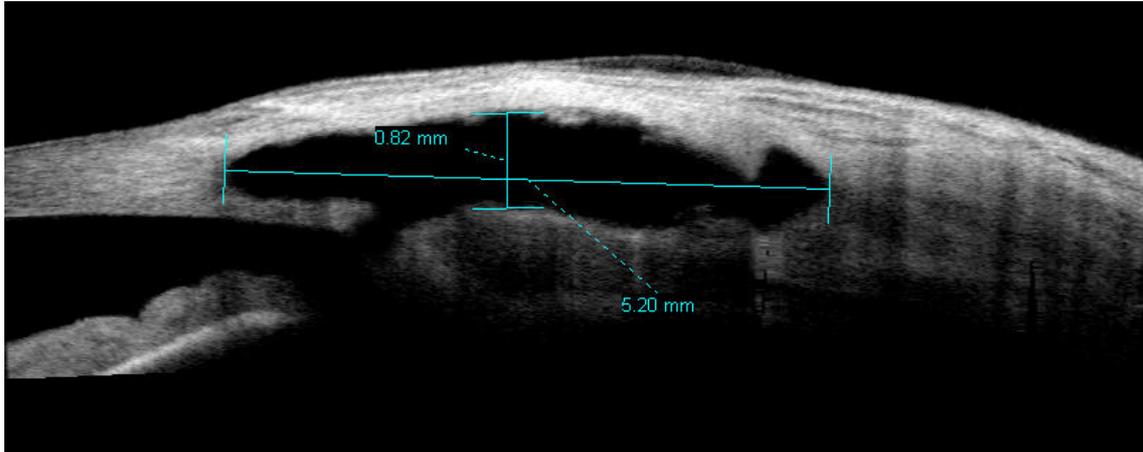


Figura 66. Trabeculectomía en OCT de segmento anterior donde se aprecia el ostium interno de la trabécula y la iridectomía.

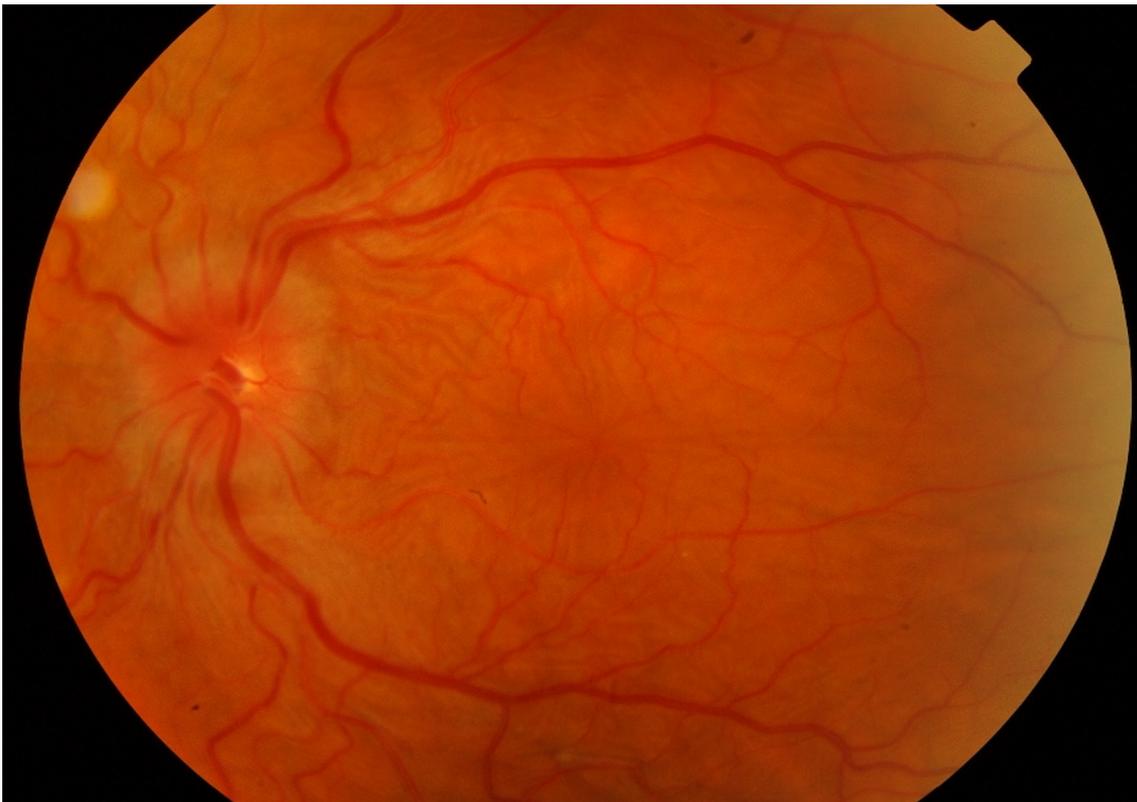


Figura 67. Hipotonía macular tras trabeculectomía, una de las complicaciones más comunes de la cirugía penetrante.

ESCLERECTOMÍA PROFUNDA NO PERFORANTE

La naturaleza penetrante de la trabeculectomía conlleva varias complicaciones severas en el postoperatorio como hipotonía, hipema, hipotalamia, desprendimiento de coroides, efusión coroidea y la formación de una catarata.

En 1984 Zimmerman describió una trabeculectomía no penetrante que incorporaba la creación de un flap escleral superficial de 1/3 del espesor escleral total y posteriormente se extraía el techo del canal de Schlemm, así como la pared interna del canal y la trabécula yuxtacanalicular; mientras se dejaba intacto la región corneoescleral y uveoescleral de la trabécula.

En 1990 Fyodorov y Kozlov describieron la esclerectomía profunda. Esta técnica persigue 2 objetivos principalmente. El primero es crear una membrana trabeculodescemética (MTD) que asegure una presión intraocular baja sin que exista una hiperfiltración que es la principal causa de las complicaciones. El segundo es la creación de un espacio intraescleral que reduzca la dependencia de una ampolla subconjuntival. El lecho escleral adelgazado también permite redireccionar parte del humor acuoso al espacio supracoroideo promoviendo la vía uveoescleral. Para prevenir el colapso del flap superficial sobre el lecho escleral se utilizan implantes de diversos materiales, viscoelásticos, HEMA (hidroxietilmetacrilato), ácido hialurónico y PMMA (polimetilmetacrilato).

Uno de los pasos claves al realizar una esclerectomía profunda no perforante es extirpar el endotelio del canal de Schlemm y la trabécula yuxtacanalicular. De esta manera se consigue una mayor filtración por la trabécula posterior. Para realizar una buena disección de la membrana trabeculodescemética es necesario adelgazar una porción del estroma corneal anterior a la trabécula exponiendo la membrana de Descemet al espacio escleral.

Las mejores indicaciones de la esclerectomía profunda no perforante son el glaucoma primario de ángulo abierto, el pseudoexfoliativo y pigmentario, asociado a miopía, glaucoma afáquico, pseudofáquico, uveítico, normotensivo y corticoideo.

Las contraindicaciones relativas para la esclerectomía profunda no perforante son el glaucoma por aumento de la presión venosa episcleral y el traumático.

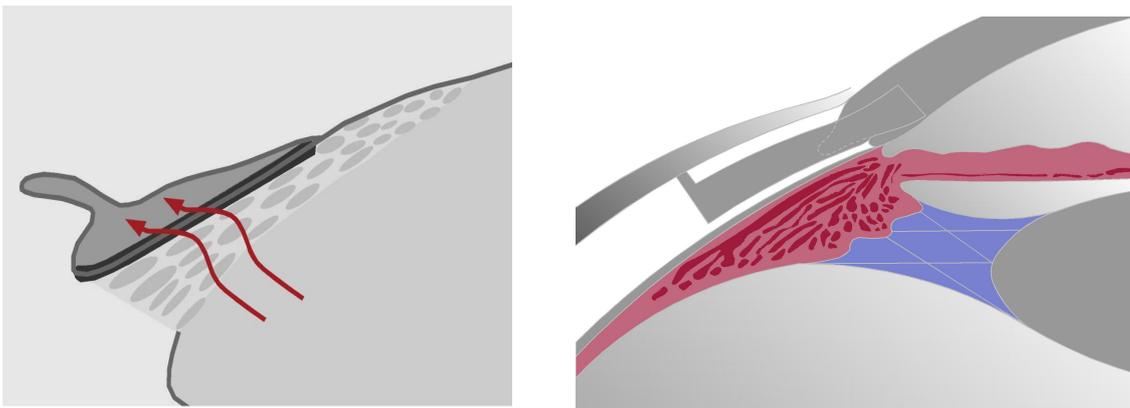
Una contraindicación absoluta es el cierre angular. En este caso incluso con una buena cirugía, la aposición del iris sobre la membrana trabeculodescemética disminuye mucho el éxito quirúrgico. Dos maneras de solventar esta situación es intervenir previamente el cristalino mediante facoemulsificación (si no existen sinequias) o realizando una iridoplastia en el iris aposicionado sobre la MTD.

La técnica quirúrgica comienza con la realización de un flap escleral de 5x5 mm con base en el limbo, de aproximadamente 1/3 de espesor. La disección del flap se extiende 1 mm en córnea clara. Posteriormente se realiza la disección del tapete profundo bien de manera rectangular de 4x4 mm o de manera triangular. En el caso de utilizar antimetabolitos éste sería un buen momento para su aplicación. Antes de la realización de la MTD se realiza una paracentesis para disminuir la presión intraocular, ya que esta membrana es muy fina, con alto riesgo de perforación. Tras retirar el tapete profundo, se retira el techo y la pared interna del canal de Schlemm, así como la trabécula yuxtacanalicular. Ya en este momento existe una percolación del humor acuoso, indicando la buena disección del tejido. Posteriormente utilizamos el implante para evitar el colapso del lago escleral y reposicionamos el tapete superficial así como la conjuntiva.

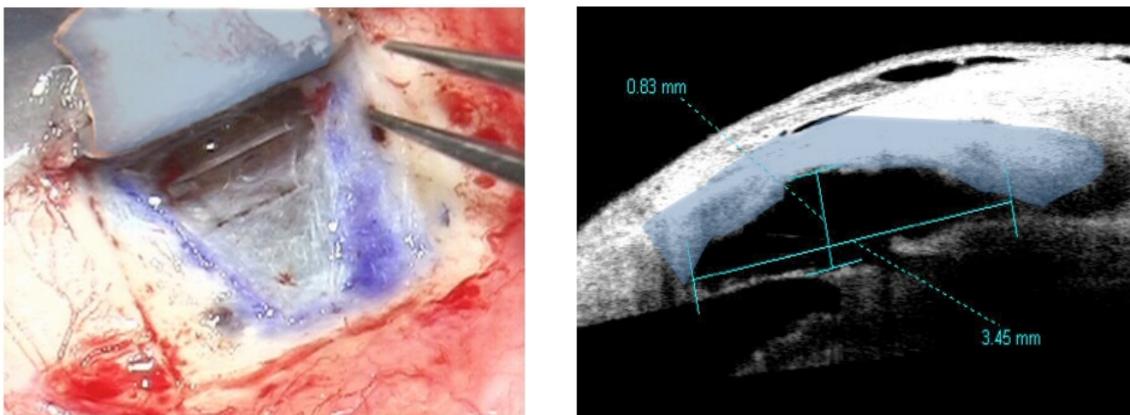
Las mayores complicaciones de la técnica se deben a una perforación durante la cirugía, reconvirtiéndose en este caso a una trabeculectomía. Si existen pequeñas perforaciones sin prolapsos del iris y con cámara profunda no hace falta reconvertir, así como si las

perforaciones son muy anteriores en córnea clara. Si se reconvierte a trabeculectomía habría que realizar una iridectomía y suturar de manera más exhaustiva el tapete superficial. Podría existir una rotura secundaria de la MTD tiempo después de la cirugía, que conllevaría a una subida de la presión intraocular si existe herniación del iris.

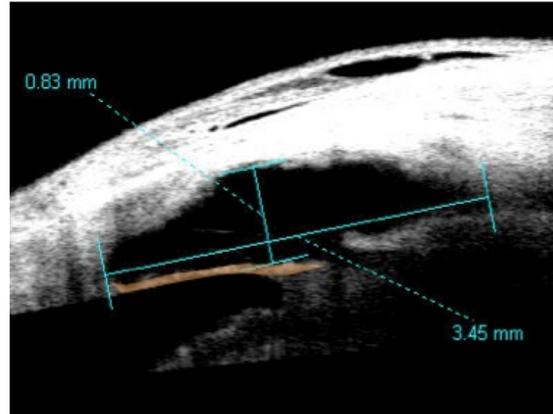
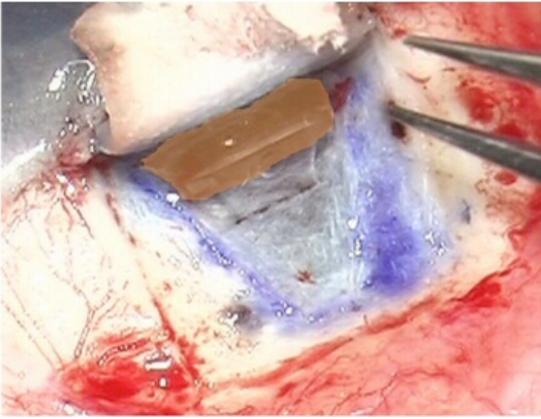
En muchas ocasiones (50% en algunas series) es necesario realizar una goniopunción YAG para disminuir más la presión intraocular en el postoperatorio. Aunque la técnica sería perforante, la filosofía original no cambia, ya que suele ser un ostium muy pequeño, sin prolapso de iris y evitando todas las complicaciones que la perforación produce durante la técnica quirúrgica (159-164).



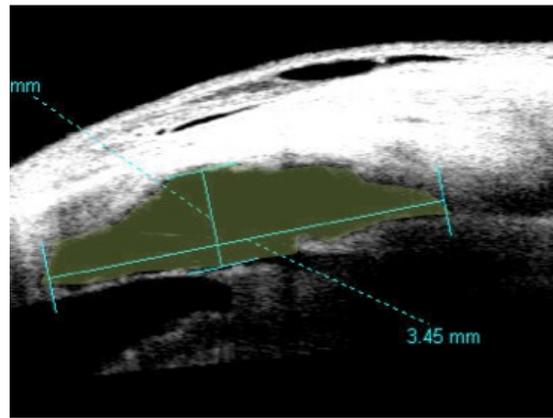
Figuras 68 y 69. Eliminación de la malla yuxtacanalicular en la EPNP para aumentar drenaje.



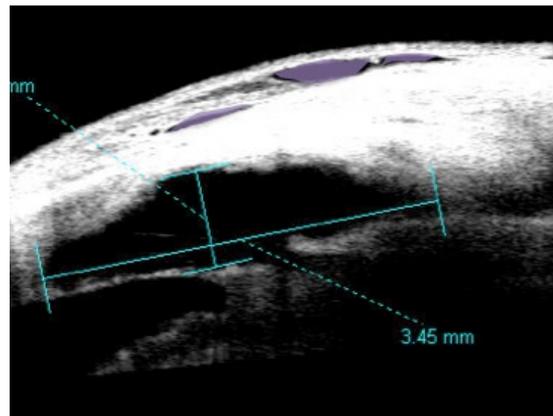
Figuras 70 y 71. Tapete superficial durante la EPNP y en la OCT de segmento anterior.



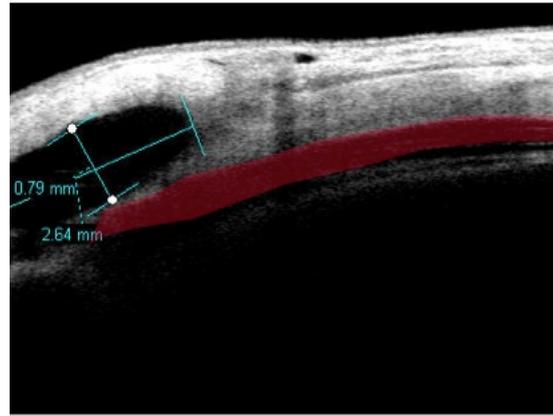
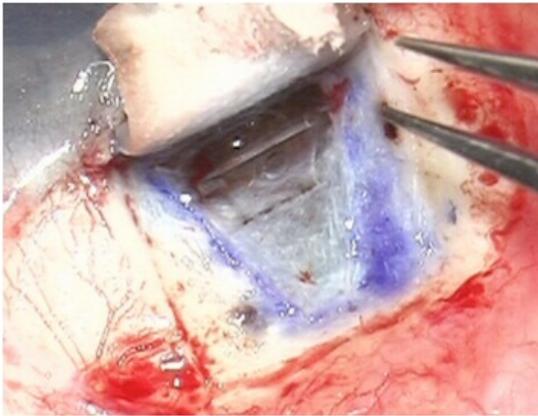
Figuras 72 y 73. Visualización de la membrana trabeculodescemética durante la EPNP y en la OCT de segmento anterior.



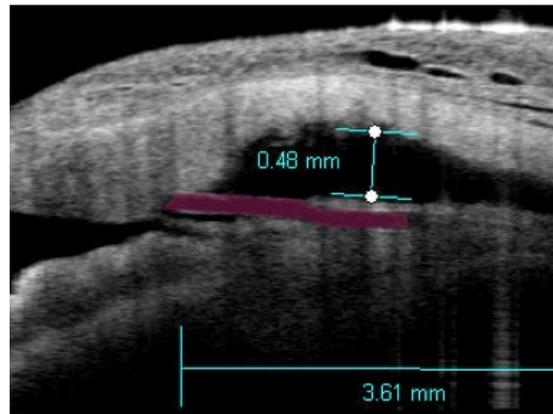
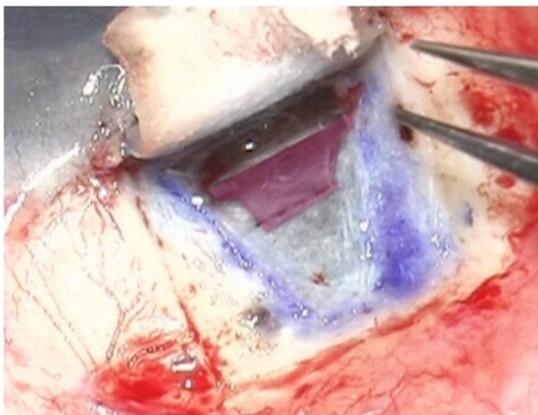
Figuras 74 y 75. Lago escleral que se advierte principalmente en la OCT de segmento anterior, con una ampolla conjuntival difusa y plana.



Figuras 76 y 77. Quistes conjutivales, signo de buen pronóstico .



Figuras 78 y 79. En el Visante de segmento anterior se visualiza el drenaje supracoroideo que se produce en la EPNP debido a la colocación del implante en el espacio supracoroideo.



Figuras 80 y 81. Implante de Tflux para evitar el colapso del lago escleral.

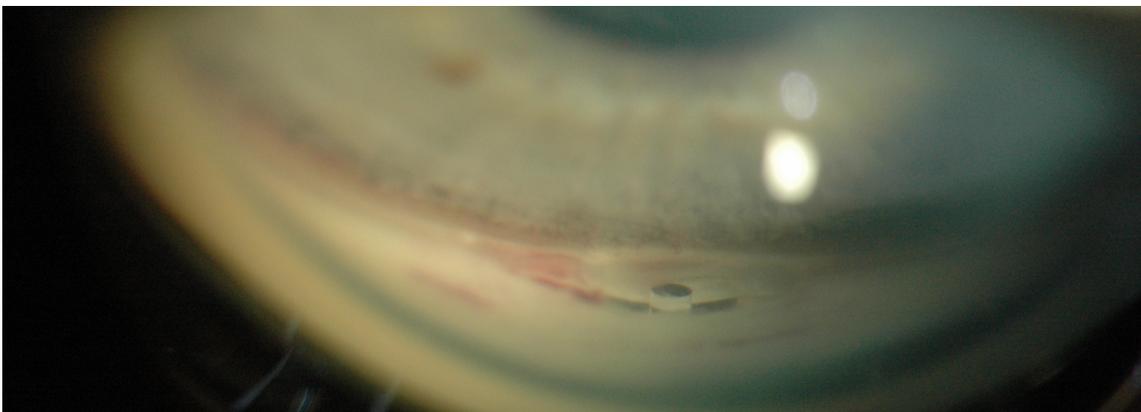


Figura 82. Visualización del Tflux en la gonioscopia.

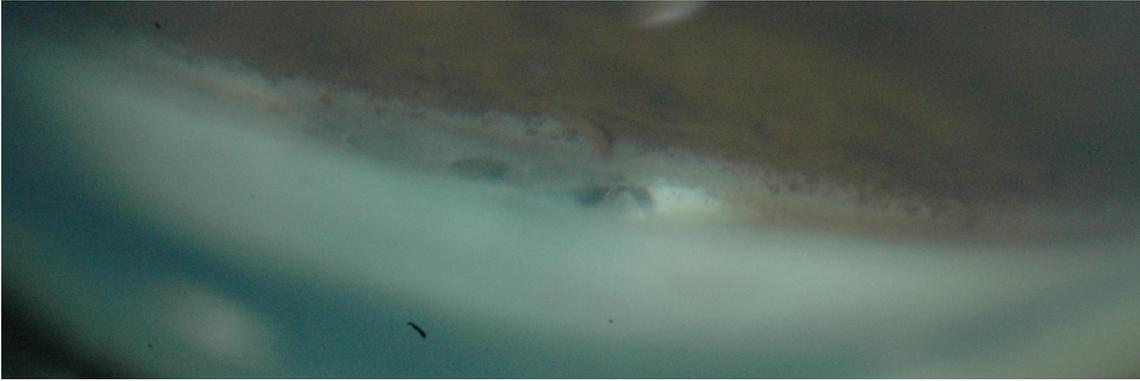


Figura 83. Goniopunción YAG en la gonioscopia.

DISPOSITIVOS DE DRENAJE

El mecanismo principal de los dispositivos de drenaje es conseguir una esclerectomía permanente a través de un tubo de silicona que se coloca en la cámara anterior, cámara posterior o cavidad vitreoretiniana y se conecta con el espacio subtenoniano.

Para garantizar una mayor supervivencia en el extremo distal (en el espacio subtenoniano) el tubo está rodeado de un plato con un tamaño predeterminado alrededor del cual se forma una cápsula que conseguirá una resistencia al flujo del humor acuoso.

Los 2 principales problemas derivados de esta cirugía son en primer lugar la salida precoz y excesiva a través del tubo mientras se forma la ampolla de filtración y en segundo lugar una restricción excesiva de la ampolla de filtración que conduzca a un fracaso de la cirugía.

Existen 2 grandes grupos de dispositivos de drenaje: valvulados y no valvulados. Los no valvulados tienen un mecanismo pasivo, incapaz de modificar el flujo anterógrado o retrógrado. Los sistemas valvulados permiten sólo un flujo unidireccional, de manera más restrictiva. Los dispositivos no valvulados consiguen mayores bajadas de presión

intraocular pero normalmente se asocian a mayores complicaciones en el postoperatorio inmediato. Entre los implantes comercializados habría que destacar la válvula de Ahmed entre los dispositivos valvulados bien de 184 mm² o 96 mm² (normalmente para uso infantil). Entre los no valvulados señalar el tubo de Molteno de 1 solo plato (133 mm²) o de 2 platos (265 mm²) y el de Baerveldt con plato de 350 mm².

En los estudios realizados, la superficie de los dispositivos de drenaje es uno de los factores que influyen en el éxito a largo plazo de la cirugía. Heuer et al realizaron un estudio prospectivo aleatorizado comparando dispositivos de Molteno de 1 solo plato (133 mm²) contra implantes de 2 platos (265 mm²). En este estudio existía una reducción mayor en el grupo de 2 platos, aunque también existía mayor número de complicaciones derivadas de la cirugía. Britt et al compararon los implantes de Baerveldt de 350 mm² con los de 500 mm² y no encontraron diferencias significativas en la bajada de presión intraocular entre ambos grupos, existiendo mayores complicaciones en el grupo de 500 mm².

Hoy en día existe una preferencia de los implantes de silicona sobre los de polipropileno, ya que parece que existe un menor grado de inflamación.

La técnica quirúrgica consiste en realizar una disección conjuntival y anclar el dispositivo a la esclera, a una distancia que varía entre 8 y 13 mm del limbo. Ponerlo más cerca del limbo es más fácil quirúrgicamente y supone una mayor accesibilidad para la manipulación en el postoperatorio, mientras que cuando está más posterior produce menos molestias. Existen varias maneras de introducir el tubo en el ojo, bien tunelizando la esclera, bien protegiendo el tubo con la realización de un tapete escleral o protegiendo el tubo con diversos materiales como pericardio, fascia lata o esclera de donante (156, 157).

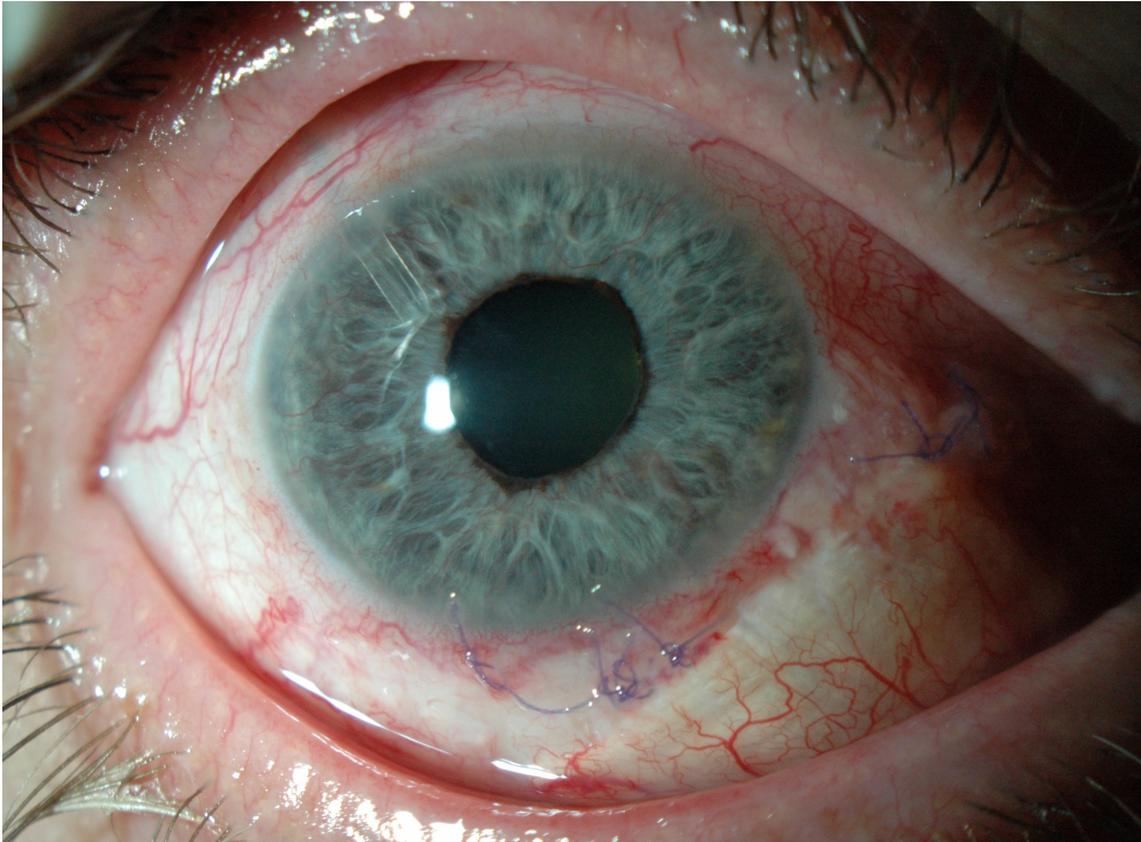


Figura 84. Paciente con 2 válvulas de Ahmed por glaucoma neovascular avanzado, una temporal superior que es la localización más común y otra nasal inferior, segunda localización con menos complicaciones. Se puede apreciar la fascia lata que protege el tubo de la extrusión.

DISPOSITIVO EXPRESS

El dispositivo Express es un implante no valvulado de acero inoxidable diseñado como alternativa más segura a la trabeculectomía. Originalmente fue diseñado para ser colocado bajo un flap conjuntival pero por sus complicaciones se decidió implantarlo bajo un flap escleral. El diseño tiene un diámetro de 27G con 2 resistencias, una para no penetrar en cámara anterior y otra para evitar la extrusión, que intentan ajustarse a la anatomía escleral.

La técnica quirúrgica es muy sencilla. Se levanta un tapete escleral y se identifica la malla trabecular, insertando posteriormente una aguja de 27G para penetrar en cámara anterior. Una vez realizada la esclerostomía se coloca el implante sin necesidad de realizar una iridectomía.

La única contraindicación absoluta es el glaucoma de ángulo estrecho en pacientes jóvenes, ya que existe la posibilidad de un daño potencial de la cónea y el iris si la cámara anterior es estrecha y los estudios son a menos de 10 años, por lo que se desconocen las complicaciones potenciales.

Entre las contraindicaciones relativas se encuentran el glaucoma congénito y juvenil por la ausencia de estudios a largo plazo y mayor experiencia con el implante, las disgenesias del ángulo iridocorneal, pseudofaquia con lente en cámara anterior por el riesgo de daño endotelial tras hipotonía y el glaucoma neovascular por la posibilidad de obstrucción del implante y fracaso de la ampolla por la inflamación.

Los estudios realizados apuntan hacia una buena bajada de PIO con esta técnica, siendo más segura que la trabeculectomía y más fácil de realizar que la esclerectomía profunda.

Entre las complicaciones destacan las relacionadas con la técnica quirúrgica como la hipotonía precoz normalmente debido a un mal ajuste de las suturas o el roce con el iris por malposicionamiento del dispositivo. Otras posibles complicaciones radican en la posible extrusión del implante a través de la esclera (165-167).

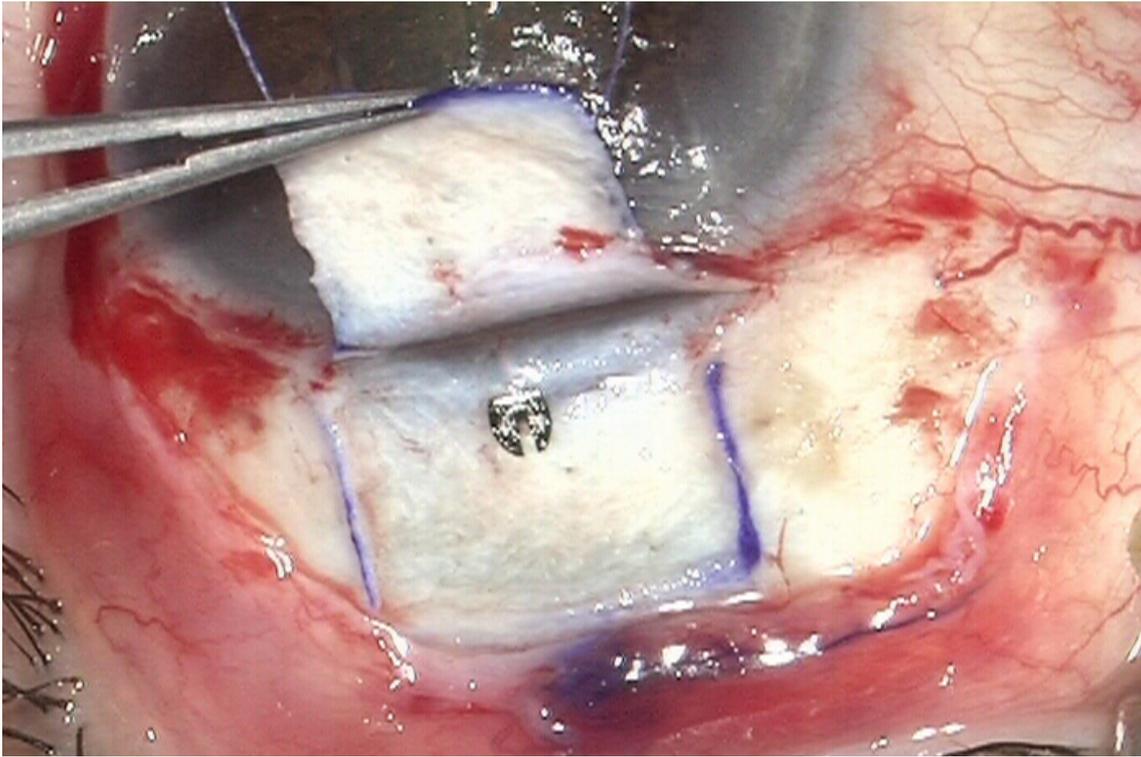


Figura 85. Implante del dispositivo Express en la zona trabecular.

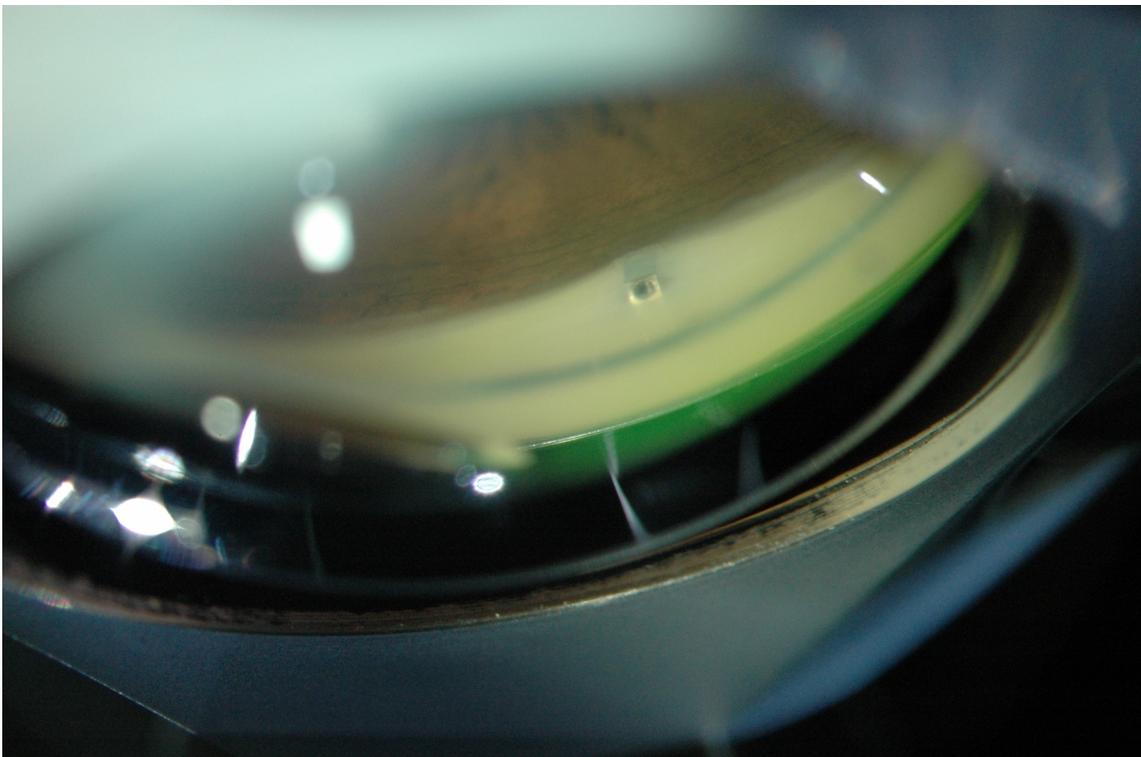


Figura 86. Visión del implante Express en la gonioscopia.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El glaucoma es la causa más común de ceguera irreversible en el mundo. La Organización Mundial de la Salud estimó que en el 2009 el número de personas ciegas por glaucoma en el mundo se aproximaba a 4,4 millones, con previsión de aumentar esta cifra para el 2020 a 11 millones. Se calcula que actualmente más de 37 millones de personas padecen la enfermedad. Por desgracia, como la presentación es asintomática, más de la mitad de los enfermos no han sido diagnosticados todavía.

Por los grandes estudios multicéntricos hoy sabemos que tratar la enfermedad en estadios incipientes puede evitar la lesión en el nervio óptico, así como ralentizar la progresión de la enfermedad. Y es en este punto donde subyace principalmente el problema, ya que el diagnóstico precoz no es hoy suficientemente preciso para definir la línea que separa la salud y la enfermedad y una vez que ésta comienza el daño es irreversible.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa y el único en el que podemos actuar hoy en día es la elevación de la presión intraocular, por lo que cobra extrema importancia la exquisitez en la determinación del parámetro en el que va a girar nuestra actitud.

Sin embargo, existen múltiples situaciones donde los pacientes, a pesar de tener la PIO en límites normales, continúan progresando. Se han apuntado múltiples causas para este fenómeno como la fluctuación de la PIO o el aumento nocturno de la PIO por el decúbito supino; pero la aparición del concepto de histéresis ocular planteó nuevos interrogantes desde 2 puntos de vista principalmente. El primero como fuente de error tonométrico, ya que situaciones donde las propiedades corneales estuvieran modificadas supondrían cambios en el valor real de la PIO. El segundo, como indicador de la biomecánica

del nervio óptico y de la teoría mecánica de la patogenia del glaucoma. Por tanto, un paciente con la PIO controlada podría estar progresando porque la PIO medida estuviera infraestimada o porque el nervio óptico fuera especialmente susceptible al daño.

El ORA (Ocular Response Analyzer) supone la única manera de medir parte de las propiedades biomecánicas corneales en vivo, más concretamente la histéresis corneal y abre un abanico de nuevos escenarios que podrían estar modificando la medida de la PIO real a través de la modificación de la arquitectura corneal y sus características elásticas. El queratocono, el propio glaucoma, las colagenopatías y el embarazo son algunos de estos escenarios donde estaríamos infraestimando la PIO mientras que en realidad podría existir una hipertensión ocular que hiciera progresar el daño glaucomatoso ajeno a nuestro pronóstico.

Si hay un subgrupo donde todos estos parámetros cobran mayor importancia y la precisión de la medida de la PIO es vital, es en aquellos glaucomas que han sido sometidos a cirugía. Cambios permanentes en la arquitectura corneal causados por los diversos tipos de cirugía de glaucoma podrían conducirnos a una falsa sensación de control de la enfermedad cuyas consecuencias podrían ser muy graves, ya que estos pacientes normalmente tienen una enfermedad más avanzada, con un deterioro mayor en la capa de fibras nerviosas.

Íntimamente relacionado con el concepto de la histéresis corneal emergen las nuevas teorías biomecánicas de la patogenia de la enfermedad, donde la capacidad de la lámina cribosa y la esclera peripapilar de disipar la energía que suponen los cambios de presión intraocular podría estar relacionada con el daño glaucomatoso. Las nuevas tecnologías de OCT que permiten visualizar esta anatomía concreta del nervio óptico nos han ayudado a observar directamente su movimiento con los cambios de la presión intraocular. La histéresis

corneal parece alzarse como una medida in vivo indirecta de la biomecánica del nervio óptico.

Esta tesis aborda en diferentes momentos temporales y de acuerdo con la tecnología vigente en cada momento la posible implicación de la histéresis corneal en la tonometría como factor de confusión y en la patogenia como factor determinante del movimiento de la lámina cribosa.

Para ello se han realizado 3 estudios donde se determinará:

- Si la cirugía de glaucoma modifica las propiedades corneales hasta generar un factor de confusión en la tonometría .
- Los valores de normalidad de la histéresis corneal y cómo se ven modificados en el glaucoma.
- El movimiento de la lámina cribosa con el cambio de presión intraocular y su relación con la histéresis corneal.

OBJETIVOS

1. Estudiar si existen cambios en los valores de histéresis corneal tras realizar una cirugía de glaucoma con un seguimiento de 1 año y si este cambio es dependiente del descenso de la presión intraocular.
2. Determinar si se producen cambios en otros parámetros como el espesor corneal o el factor de resistencia corneal tras realizar una cirugía de glaucoma con un seguimiento de 1 año.
3. Comparar si existen diferencias en la histéresis entre diferentes tipos de cirugía de glaucoma: esclerectomía profunda no perforante, trabeculectomía e implantes de dispositivos Express.
4. Establecer los valores de normalidad de la histéresis corneal, así como los valores medios en hipertensos oculares y en pacientes con glaucoma según la severidad del mismo.
5. Evaluar si existe movimiento de la lámina cribosa tras el descenso de presión intraocular.
6. Analizar la influencia de la histéresis corneal en el movimiento de la lámina cribosa tras el descenso de la PIO.

ESTUDIO CLÍNICO DE LA EVOLUCIÓN DE DIFERENTES PARÁMETROS BIOMECÁNICOS CORNEALES Y DE PRESIÓN INTRAOCULAR TRAS CIRUGÍA DE GLAUCOMA

DISEÑO ESTUDIO

Estudio de cohortes, prospectivo, no aleatorizado de pacientes que van a ser sometidos en nuestro centro a cirugía de glaucoma entre diciembre del 2008 y septiembre del 2009.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento para la cirugía de glaucoma de acuerdo a la Ley 41/2002 (Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica: BOE núm. 274, de 15-11-2002, pp. 40126-40132).

Durante el año de seguimiento:

- Se midieron los cambios existentes en los valores proporcionados por el Ocular Response Analyzer (168) tras la cirugía de glaucoma. Estos valores son la CH (histéresis corneal), el CRF (factor de resistencia corneal), la IOPg (PIO de Goldmann) y IOPcc (PIO ajustada con el valor de histéresis corneal).
- Se midió la PIO con el tonómetro de Goldmann para valorar los cambios que se producen tras la cirugía de glaucoma y su posible influencia en los valores de histéresis corneal.
- Se midió el espesor corneal central mediante el paquímetro ultrasónico que asocia el ORA (Ocular Response Analyzer).

Los controles de los pacientes fueron efectuados previamente a la intervención quirúrgica el día que se indica la misma, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 1 año tras la intervención quirúrgica.

ENTORNO Y RECURSOS UTILIZADOS

El estudio clínico ha sido íntegramente realizado en la Fundación Oftalmológica del Mediterráneo de Valencia.

Recursos utilizados: Para este estudio se usaron aquellos materiales, aparatos, estancias y personal necesarios que disponemos en las consultas médicas y quirófano de la FOM.

ESTANCIAS

- Consultas equipadas para la exploración del paciente.
- Quirófano con el material necesario para poder desarrollar una cirugía de glaucoma.

PERSONAL

- Médicos oftalmólogos especializados en glaucoma.
- Anestesta para la realización de la anestesia locorregional previa a la cirugía de glaucoma.
- Optometristas versadas en la realización de las pruebas estructurales del nervio óptico para evaluar el daño glaucomatoso.
- Enfermeras de quirófano.
- Auxiliares de enfermería especializadas en la campimetría y la realización del ORA.

MATERIAL

- Ocular Response Analyzer.
- Tonómetro de Goldmann.
- Historia clínica en soporte informático, propia de la FOM para recogida de datos.

- Material quirúrgico para la realización de la anestesia previa a la cirugía de glaucoma.
- Material quirúrgico para la realización de la cirugía de glaucoma: Paño estéril perforado, blefarostato de Lieberman, sutura reabsorbible de 7/0, tijeras Wescott, marcador cuadrado 5x 5 mm (Huco), coagulador, espongotan para la aplicación de mitomicina C, cuchillete de 45°, cuchillete de 15°, minicrescent, tijeras de Vannas, espátula de Mermoud, pinzas de Mermoud, sutura de nylon 8/0.
- Medicación: Mitomicina C, tobramicina, dexametasona, metilprednisolona y cloramfenicol.

MUESTRA Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes incluidos han sido seleccionados de los pacientes derivados de otros hospitales sin Unidad de Glaucoma de la Comunidad Valenciana, así como de los Centros de Especialidades de la ciudad de Valencia en el período comprendido entre diciembre del 2008 y septiembre del 2009, ambos meses inclusive. La muestra a estudio está formada por 77 pacientes; 52 EPNP, 14 Express y 11 trabeculectomías (siendo éstas reconversiones de la EPNP).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con PIO igual o mayor de 21 mmHg con tratamiento máximo tolerado (definido como 3 principios activos antiglaucomatosos en 2 colirios, 1 en combinación fija).
- Pacientes con daño glaucomatoso con evidente progresión independiente de la medida de la PIO.

- Diagnóstico de hipertensión ocular, glaucoma primario de ángulo abierto y entre los secundarios pseudoexfoliativo, pigmentario y corticoideo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cirugía previa de glaucoma.
- Pacientes con glaucoma por cierre angular primario y los siguientes glaucomas secundarios: glaucoma por cierre angular, por aumento de la presión venosa episcleral, glaucoma uveítico, glaucoma congénito y glaucoma neovascular.
- Pacientes con enfermedades que pudieran alterar la cicatrización: diabetes mellitus, pénfigo.
- Pacientes con situaciones o enfermedades que pudieran alterar la medida de la histéresis corneal como el embarazo o las colagenopatías.
- Pacientes con enfermedades corneales que supongan una alteración en la remodelación corneal: queatocono, queratoglobo o distrofia de Fuchs.
- Pacientes con cirugía corneal previa: cirugía refractiva láser, queratotomía radial o queratotomías arcuatas.
- Pacientes que sufrieron complicaciones durante la cirugía como la rotura de la cápsula posterior si la cirugía de glaucoma estaba asociada a cirugía de catarata.
- Pacientes que no cumplieron el tiempo de seguimiento de 1 año.
- Pacientes que durante el tiempo de seguimiento han necesitado medicación antiglaucomatosa o ha sido necesario una manipulación quirúrgica posterior para mantener la presión intraocular en valores normales.

CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

Recogidos en el apartado de Anexos.

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

1. PRESIÓN INTRAOCULAR

La PIO se mide en todas las visitas del paciente con un tonómetro de Goldmann previamente calibrado. Para ello se instila una gota de Fluotest® (fluoresceína sódica 2.5 mg/1ml más oxibuprocaina 4mg/1ml de Alcon) y se aplana la córnea hasta que aparezcan 2 semicírculos. Se gira la rueda calibrada hasta que los bordes internos de los semicírculos coinciden resultando en un valor de presión intraocular. Esta operación se ejecuta hasta 3 veces seguidas estableciendo una media (aproximándola a un número entero inferior si el decimal era inferior a 5 o a un número entero superior si el decimal era igual o superior a 5).

2. ORA

El ORA (Reichert Copr., Buffalo, NY) se realiza en todas las visitas del paciente y son necesarias 3 medidas para poder obtener los valores medios. Los parámetros que se obtienen son el CH o histéresis corneal, CRF o factor de resistencia corneal, el IOPg o tonometría tipo Goldmann y el IOPcc o PIO corregida con el valor de histéresis.

3. PAQUIMETRÍA

En todas las visitas se determina el espesor corneal mediante paquimetría ultrasónica con el paquímetro del ORA. Se realizan 10 medidas con la sonda del paquímetro eliminando aquellas con una desviación mayor de 10 micras. La media aritmética de todas estas

medidas será considerada como el valor de espesor corneal para nuestro estudio.

REALIZACIÓN DE LA CIRUGÍA

1. ESCLERECTOMÍA PROFUNDA NO PERFORANTE

La técnica quirúrgica se realiza bajo anestesia peribulbar. Se utiliza una combinación de lidocaína 2% (Braun, Barcelona) más bupivacaína 0,75% (Braun, Barcelona) más 75 UI de hialuronidasa (Luis Corbi, Valencia) y se pincha en la unión de los 2/3 mediales con el 1/3 externo en la parte inferior y en la unión del 1/3 medial y los 2/3 externos en la región superior. Posteriormente se mantiene una oculopresión constante con el balón de Honan para difundir la anestesia por el espacio orbitario.

Para iniciar la cirugía hay que exponer la región escleral superior. Para ello realizamos una tracción inferior mediante un punto corneal de Vicryl de 7/0. Con unas pinzas sin dientes para no dañar la conjuntiva y unas tijeras de Wescott realizamos una incisión en la conjuntiva del limbo corneal dejando visible la esclera. Con un cuchillete de 45° realizamos un tapete escleral de 5x 5 mm y aplicamos en ese momento la mitomicina C (0,2 mg/ml) durante 2 minutos. Tras un exhaustivo lavado, realizamos una paracentesis y posteriormente el tapete profundo con forma triangular, penetrando 2 mm en córnea clara. Este tapete es posteriormente extirpado para la realización de una membrana trabeculodescemética que permita la percolación del humor acuoso a su través. Acto seguido extraemos el techo del canal de Schlemm y la región yuxtacalicular de la malla trabecular con las pinzas de Mermoud. Realizamos una incisión posterior al canal de Schlem hasta el espacio supracoroideo donde alojaremos el implante Tflux. Posicionamos el tapete superficial sin realizar suturas y procedemos a la sutura del tapete superficial mediante nylon

de 8/0 hasta conseguir una ampolla estanca. Terminamos la cirugía con la inyección de corticoides más antibióticos subconjuntivalmente.

2. TRABECULECTOMÍA

La técnica anestésica es idéntica a la descrita previamente para la esclerectomía profunda no perforante.

En este estudio, si al realizar el tallado de la membrana trabeculodescemética típico de la esclerectomía profunda no perforante se produce una perforación, reconvertimos a trabeculectomía. Tras realizar una paracentesis e inyectar acetilcolina en cámara anterior, hacemos una incisión en la región trabecular con un cuchillito de 15°. Efectuamos una iridectomía de la misma longitud que la incisión trabecular para evitar una herniación posterior del iris por el ostium interno de la trabeculectomía. Con unas tijeras de Vannas extirpamos la trabécula en su espesor completo así como el tapete profundo. Reposicionamos el tapete superficial y se cose con 2 puntos de nylon 10/0 en las esquinas del tapete. Luego se cierra la conjuntiva con nylon 8/0 y se inyectan los corticoides y el antibiótico subconjuntivalmente.

3. EXPRESS

Tanto la técnica anestésica, la tracción corneal, la incisión conjuntival con base fórnix y el tapete escleral se realizan de la misma manera que la trabeculectomía, así como la aplicación de la mitomicina C. El dispositivo de drenaje Express se implanta a través de la trabécula tras haber realizado una vía de 27G con una aguja de insulina. El Express está precargado, así que una vez insertado se presiona lateralmente en el cargador para liberarlo y colocarlo en la posición adecuada. No es necesaria la iridectomía. Una vez posicionado el tapete escleral lo cosemos con nylon de 10/0 y

suturamos la conjuntiva con nylon 8/0 para finalizar con la inyección de corticoides y antibióticos.

RECOGIDA DE DATOS

Los datos de los pacientes quedan recogidos en la historia clínica informatizada de la FOM. Para analizar de manera conjunta a los pacientes y llevar a cabo dicha tesis se realiza una tabla Excel donde se insertan todos los valores que se van a estudiar en el análisis estadístico.

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Hemos realizado un **análisis descriptivo** inicial que contiene los estadísticos básicos de las variables continuas y ordinales de ambos grupos: media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana, así como frecuencias y porcentajes para las categóricas. La muestra disponible es de 77 sujetos y las variables a estudio son:

- PIO medida con tonómetro de Goldmann (GAT).
- Factores derivados del ORA: CH, CRF, IOPcc, IOPg y CCT.

Posteriormente se realizó un **análisis bivariante** que engloba todos los contrastes estadísticos necesarios para comprobar las correlaciones entre parámetros:

- Prueba de Wilcoxon: Se ha utilizado para contrastar la homogeneidad de distribuciones en dos muestras relacionadas.
- Prueba t para muestras relacionadas: compara las medias de dos variables continuas de un solo grupo.
- Coeficiente de correlación de Pearson: Se calcula para medir la relación lineal entre medidas continuas con distribución normal.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DIFERENTES PARÁMETROS BIOMECÁNICOS CORNEALES EN SUJETOS NORMALES, HIPERTENSOS OCULARES Y GLAUCOMATOSOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio epidemiológico transversal no intervencionista de pacientes con hipertensión ocular y glaucoma que son visitados en la FOM. También se analizan los resultados de pacientes visitados en la FOM sin patología ocular o que van a ser intervenidos de cataratas entre diciembre del 2008 y septiembre del 2009. Este estudio fue aprobado por el Comité Científico de la Fundación Oftalmológica del Mediterráneo y se realizó conforme a la Declaración de Helsinki.

Durante el año de estudio:

- Se midieron los valores proporcionados por el Ocular Response Analyzer (ORA) durante las visitas de los pacientes para el control tensional. Estos valores son la CH (histéresis corneal), el CRF (factor de resistencia corneal), la IOPg (PIO de Goldmann) y IOPcc (PIO ajustada con el valor de histéresis corneal).
- Se midió la PIO con el tonómetro de Goldmann para correlacionarlo con los valores del ORA.
- Se realizó una queratometría para establecer la Km (queratometría media).
- Se midió el espesor corneal central mediante el paquímetro ultrasónico que asocia el ORA (Ocular Response Analyzer).
- Se realizó una campimetría para poder clasificar a los pacientes según el grado de severidad determinado por la clasificación de Hodapp y así correlacionar los valores de histéresis con el daño glaucomatoso.

ENTORNO Y RECURSOS UTILIZADOS

Tanto las estancias como el personal son los mismos que para el estudio clínico de la evolución de diferentes parámetros biomecánicos corneales y de presión intraocular tras cirugía de glaucoma.

MATERIAL

- Ocular Response Analyzer.
- Campímetro Humphrey.
- Historia clínica en soporte informático, propia de la FOM para recogida de datos.
- Tonómetro de Goldmann.
- Queratómetro (Topcon, Japón).

MUESTRA Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes incluidos han sido seleccionados de los pacientes derivados de otros hospitales sin Unidad de Glaucoma de la Comunidad Valenciana, así como de los Centros de Especialidades de la ciudad de Valencia en el período comprendido entre diciembre del 2008 y septiembre del 2009, ambos meses inclusive. El tamaño muestral es de 1601 sujetos, aunque se usaron medidas fiables de 1583 pacientes, 1157 con glaucoma, 72 hipertensos oculares y 426 normales.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de hipertensión ocular, glaucoma primario de ángulo abierto y entre los secundarios pseudoexfoliativo, pigmentario y corticoideo.
- Sujetos sin patología ocular excepto catarata en el grupo de normales.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cirugía previa de glaucoma.
- Pacientes con glaucoma por cierre angular primario y los siguientes glaucomas secundarios: glaucoma por cierre angular, por aumento de la presión venosa episcleral, glaucoma uveítico, glaucoma congénito y glaucoma neovascular.
- Pacientes con enfermedades que pudieran alterar la cicatrización: diabetes mellitus, pénfigo.
- Pacientes con situaciones o enfermedades que pudieran alterar la medida de la histéresis corneal como el embarazo o las colagenopatías.
- Pacientes con enfermedades corneales que supongan una alteración en la remodelación corneal: queatocono, queratoglobo o distrofia de Fuchs.
- Pacientes con cirugía corneal previa: cirugía refractiva láser, queratotomía radial o queratotomías arcuatas.
- Pacientes que en el momento de las medidas estuvieran siendo tratado con medicación sistémica que pudiera alterar los valores de la presión intraocular .

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Tanto la tonometría como la paquimetría se realizan del mismo modo que para el estudio clínico de la evolución de diferentes parámetros biomecánicos corneales y de presión intraocular tras cirugía de glaucoma.

CAMPIMETRÍA

El grado de severidad de los pacientes visitados dependía de los resultados obtenidos en la campimetría según la clasificación de Hodapp para aquellos que tenían glaucoma. Tanto los sujetos normales como hipertensos oculares tenían una campimetría normal, diferenciándose únicamente porque los hipertensos tenían valores de PIO mayores de 21 mm Hg.

La campimetría se realizaba con un campímetro Humphrey (Humphrey Field Analyzer II 750; 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) mediante una estrategia SITA standard con una distribución de puntos 24-2 con un estímulo blanco de tamaño III de Goldmann.

CLASIFICACIÓN DE HODAPP

1. Daño glaucomatoso inicial

- $DM < -6$ dB.
- Menos de 19 puntos con una probabilidad $p < 5\%$ de ser normales, con menos de 10 puntos de probabilidad $p < 1\%$.
- Ausencia de sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales.

2. Daño glaucomatoso moderado

- $DM < -12$ dB.
- Menos de 37 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales, con menos de 20 puntos de probabilidad $p < 1\%$.
- Ausencia de defectos absolutos (0 dB) en los 5 grados centrales.
- Tan sólo un hemisferio puede tener sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales.

3. Daño glaucomatoso avanzado

- $DM > -12$ dB.

- Más de 37 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales y/o más de 20 puntos con una $p < 1\%$.
- Defecto absoluto (0 dB) en los 5 grados centrales.
- Sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales de ambos hemicampos.

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Hemos realizado un **análisis descriptivo** inicial que contiene los estadísticos básicos de las variables continuas y ordinales de ambos grupos: media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana, así como frecuencias y porcentajes para las categóricas. La muestra disponible es de 1229 sujetos y las variables a estudio son:

- Edad, defecto medio (DM), desviación estándar (DSM), tonometría Goldmann (GAT) y Km (queratometría media).
- Factores corneales: CH, CRF, IOPcc, IOPg y CCT.
- Tratamientos utilizados.

Posteriormente se realizó un **análisis bivariante** que engloba todos los contrastes estadísticos necesarios para comprobar las correlaciones entre parámetros.

- Prueba de Kolmogorov-Smirnov: Se ha utilizado como prueba de ajuste a una distribución normal de las variables continuas. La aceptación de la normalidad permitirá la aplicación de pruebas de tipo paramétrico; mientras que la no aceptación determinará el uso de no paramétricas.
- Prueba de Mann-Whitney para dos muestras independientes: Se utiliza para contrastar si la distribución de un parámetro, cuando menos ordinal, es o no la misma en dos muestras independientes. Por ejemplo, para analizar si el valor de CH difiere según si se aplica tratamiento o no.

- Prueba de Kruskal-Wallis para varias muestras independientes: Se utiliza para contrastar si la distribución de un parámetro, cuando menos ordinal, es o no la misma en más de dos muestras independientes. Por ejemplo, para analizar si el valor de CH difiere según la edad.
- Correlación de rangos de Spearman: Se ha utilizado para contrastar si existe relación entre dos variables con categorías ordenadas (no se ajustan a una distribución normal). El coeficiente *rho* de Spearman permite cuantificar dicha relación.

El nivel de significatividad empleado en los análisis bivariantes ha sido del 5% ($\alpha=0.05$). El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias). Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0,05 indica ausencia de relación.

En cuanto a la potencia del contraste, ésta se mide por la probabilidad de rechazar H_0 (hipótesis nula) cuando sea falsa, es decir, representa la probabilidad de observar en la muestra una determinada diferencia o efecto, si existe en la población. La potencia de un test es mayor cuanto más grande es la muestra. Suelen ser aceptables potencias entre el 80%-90%, es decir, que la probabilidad de no detectar un efecto o diferencia, cuando éstos existen, está entre el 10% y el 20%.

En esta investigación, para una prueba de M-W que busca diferencias entre 2 grupos, la potencia alcanzada es del 80% suponiendo que ambos grupos tienen el mismo tamaño muestral y con una diferencia mínima de 0.3 unidades a detectar entre grupos. Si la

diferencia a detectar fuera algo mayor, de 0.5, la potencia alcanzaría el 99%. Es decir, la probabilidad de que una diferencia de 0.5 unidades existente en la población no se encontrara en la muestra es sólo del 1% (falso positivo). Así pues, el tamaño muestral amplio de esta investigación permite trabajar con seguridad ya que las potencias alcanzadas son elevadas.

ESTUDIO CLÍNICO DE DIFERENTES PARÁMETROS DEL NERVIÓ ÓPTICO EN RELACIÓN A LA PRESIÓN INTRAOCULAR E HISTÉRESIS CORNEAL

DISEÑO ESTUDIO

Estudio de serie de casos observacional con hipertensión o glaucoma a los que se va a iniciar tratamiento con colirio antiglaucomatoso.

Este estudio fue aprobado por el Comité Científico de la Fundación Oftalmológica del Mediterráneo y se realizó conforme a la Declaración de Helsinki.

Previo al uso de una prostaglandina como tratamiento médico:

- Se midieron los valores proporcionados por el Ocular Response Analyzer como se describe en los estudios previos.
- Se midió la PIO con el tonómetro de Goldmann.
- Se midió la agudeza visual así como se valoraron los defectos refractivos y la paquimetría.
- Se realizó una OCT con la tecnología EDI mediante la OCT Spectralis de Heidelberg.

Tras una semana de tratamiento:

- Se midieron los valores proporcionados por el Ocular Response Analyzer como se describe en estudios previos.
- Se midió la PIO con el tonómetro de Goldmann.
- Se realizó una OCT con la tecnología EDI mediante la OCT Spectralis de Heidelberg con el modo de "follow up".

ENTORNO Y RECURSOS UTILIZADOS

Tanto las estancias como el personal son los mismos que para el estudio clínico de la evolución de diferentes parámetros biomecánicos corneales y de presión intraocular tras cirugía de glaucoma.

MATERIAL

- Ocular Response Analyzer.
- Tonómetro de Goldmann.
- Historia clínica en soporte informático, propia de la FOM para recogida de datos.
- Paquímetro adjunto al ORA.
- Queratómetro (Topcon, Japón).
- OCT Spectralis con tecnología EDI (Enhanced Depth Imaging).
- Colirio de Travosprost (análogo de la prostaglandina para disminuir la PIO).
- Campimetría.

MUESTRA Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes incluidos han sido seleccionados de los pacientes derivados de otros hospitales sin Unidad de Glaucoma de la Comunidad Valenciana, así como de los Centros de Especialidades de la ciudad de Valencia entre abril y junio del 2012. El tamaño muestral es de 33 pacientes, aunque 5 fueron excluidos por la mala calidad de las imágenes, por lo que se utilizaron 28 pacientes para el estudio. El grupo control estaba compuesto de 18 pacientes, de los cuales 2 fueron excluidos por la mala visualización de la lámina cribosa, por lo que finalmente estaba compuesto por 16 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con hipertensión ocular o glaucoma primario de ángulo abierto (definido por daño en la campimetría) que todavía no habían sido tratados.
- Medios transparentes (menos de 3 de opacidad nuclear y 2 de opacidad subcapsular posterior en la Lens Opacities Classification System III).
- Agudeza visual mejor de 0,5.
- Equivalente esférico entre -2 a 2 dioptrías y menos de 2 dioptrías de cilindro.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cirugía previa de glaucoma.
- Pacientes con enfermedades que pudieran alterar la cicatrización: diabetes mellitus, pénfigo.
- Pacientes con situaciones o enfermedades que pudieran alterar la medida de la histéresis corneal como el embarazo o las colagenopatías.
- Pacientes con enfermedades corneales que supongan una alteración en la remodelación corneal: queatocono, queratoglobo o distrofia de Fuchs.
- Pacientes con cirugía corneal previa: cirugía refractiva láser, queratotomía radial o queratotomías arcuatas.
- Enfermedades del nervio óptico que pudieran modificar el resultado de las pruebas.

El grupo control estaba compuesto por pacientes que acudieron a revisión oftalmológica y en la exploración no se observaron hallazgos patológicos. Este grupo no recibió medicación. Ambos grupos estaban

homogeneizados por edad ($63, 25 \pm 16,54$ años en grupo a estudio y $67,38 \pm 12,47$ años en grupo control) y sexo.

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Tanto la medición de la presión intraocular como la paquimetría, el ORA y la campimetría se realizan del mismo modo que para el estudio clínico de la evolución de diferentes parámetros biomecánicos corneales y de presión intraocular tras cirugía de glaucoma. En este caso la campimetría separaba sujetos con enfermedad o no, siendo en los sujetos sanos el campo visual totalmente normal.

OCT SPECTRALIS

Las papilas fueron examinadas usando el OCT Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany). Se obtuvieron imágenes del nervio óptico usando la tecnología EDI (Enhanced Depth Imaging o imágenes con profundidad aumentada). Se realizaron 12 cortes transversales-B a través de pupilas no dilatadas. En cada sección B usamos como referencia la membrana de Bruch y una línea que conectaba ambas terminaciones de la membrana de Bruch cuando llegan a la papila que se ha llamado diámetro de apertura del canal neural (NCO). Para asegurarnos que estábamos realizando las medidas en la misma localización exacta utilizamos el modo *“follow up”* o de seguimiento que permite registrar imágenes seriadas antes y después del tratamiento en los mismos puntos. Con este modo *“follow up”* intentamos disminuir un posible error en la alineación de las imágenes, evitando de este manera el plano de la membrana de Bruch y del diámetro del canal neural como únicas referencias para establecer la comparación. De todas las secciones utilizamos sólo una para el estudio, tanto en la parte nasal como en la temporal.

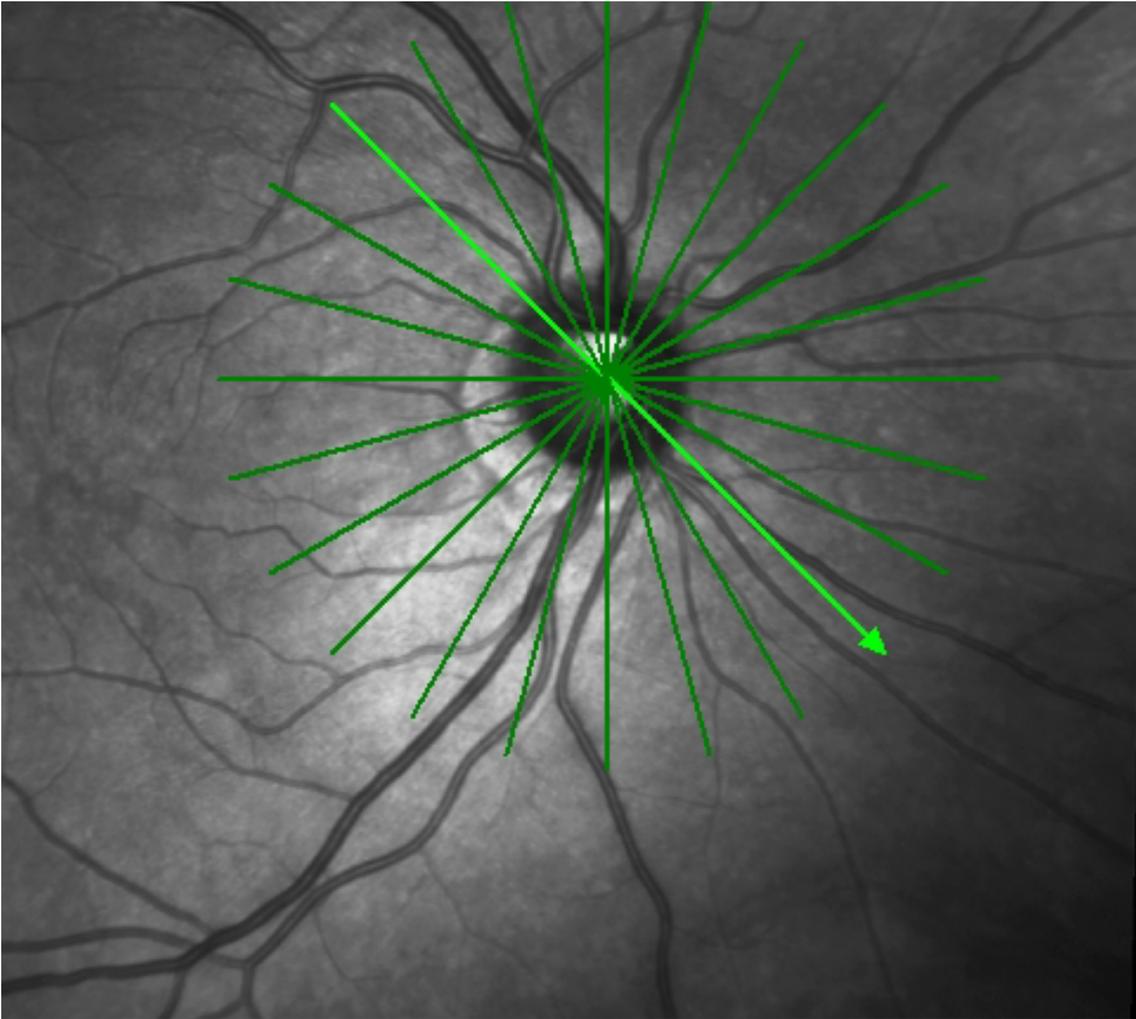


Figura. 87 Sección B transversal del nervio óptico usada para el estudio.

Con Autocad 12.0 (Autodesk Inc, San Rafael, Ca) somos capaces de superponer ambas imágenes, antes y después del tratamiento y realizar medidas con gran precisión. Medimos en primer lugar la distancia entre la membrana de Bruch y la capa más interna de la retina en 3 puntos temporales (T1, T2 y T3) y en 3 puntos nasales (N1, N2 y N3) a ambos lados del canal neural. Así mismo, también medimos los ángulos que existen entre estos puntos y la membrana de Bruch para determinar la pendiente o curvatura del tejido prelaminar (AT1, AT2, AT3, AN1, AN2 y AN3).

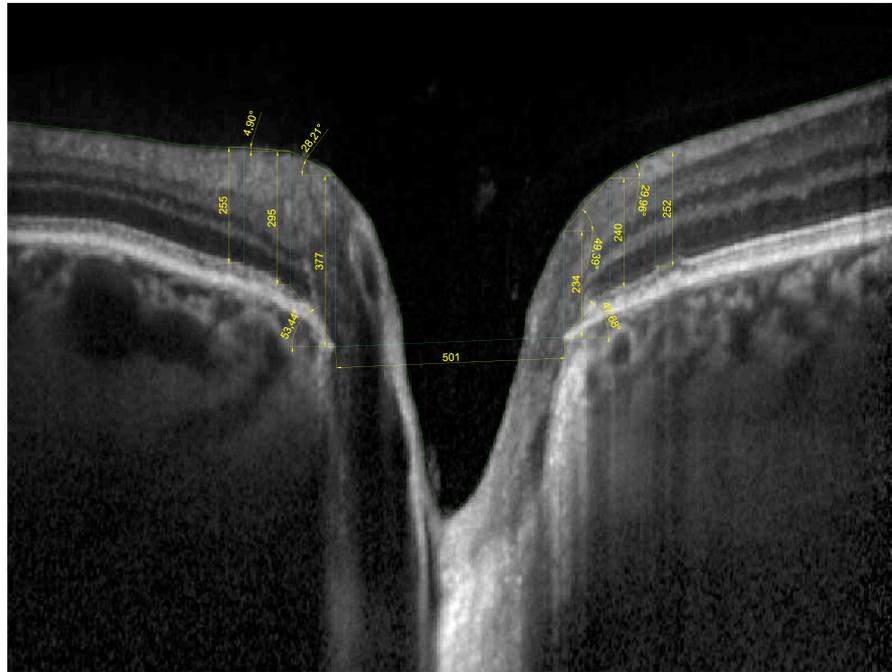


Figura 88. Medición de T1, T2, T3, N1, N2, N3, AT1, AT2, AT3, AN1, AN2, AN3 y NCO antes del tratamiento.

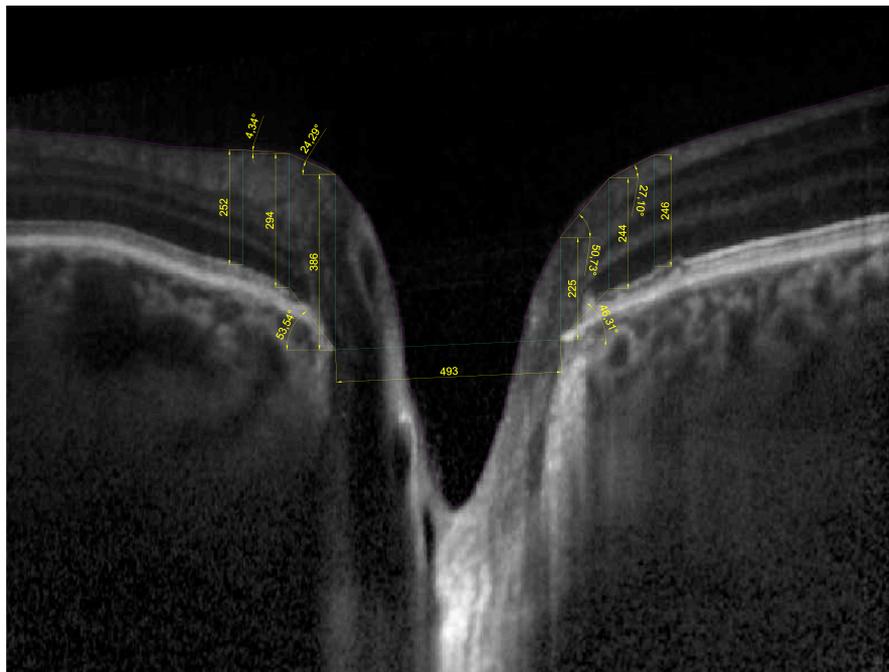
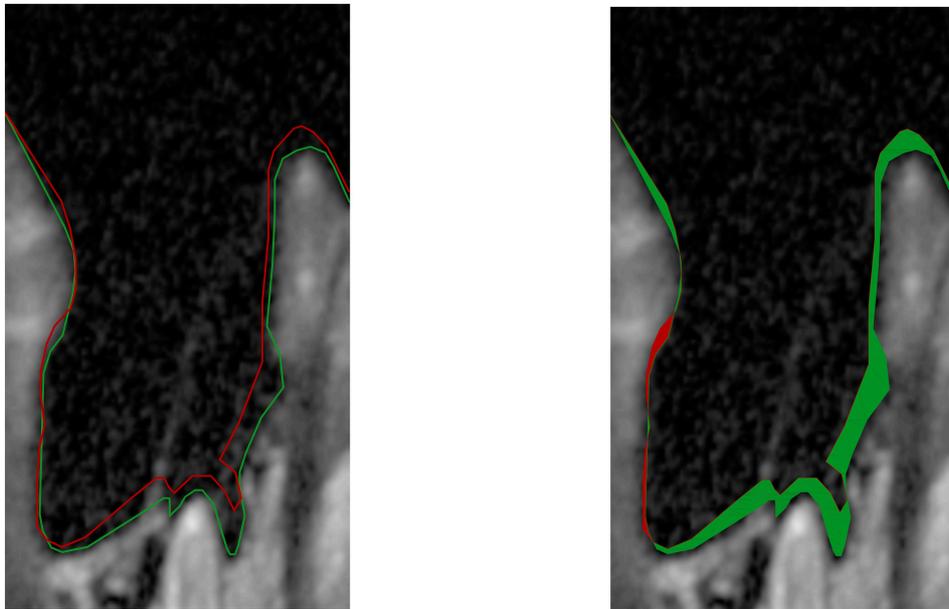


Figura 89. Medición de T1, T2, T3, N1, N2, N3, AT1, AT2, AT3, AN1, AN2, AN3 y NCO tras el tratamiento.

Con el mismo programa también es posible determinar el desplazamiento de la superficie del canal neural, pudiendo éste estar relacionado con el desplazamiento global del nervio óptico. Usando el diámetro del canal neural (NCO) como referencia también comparamos las diferencias existentes entre las imágenes antes y después del tratamiento, midiendo la distancia del NCO a la lámina cribosa en el mismo punto (PLC), la distancia del NCO al tejido prelaminar (TPL), el grosor del tejido prelaminar (TP) y el grosor de la lámina cribosa (LC).



Figuras 90 y 91. Desplazamiento de la superficie del canal neural.

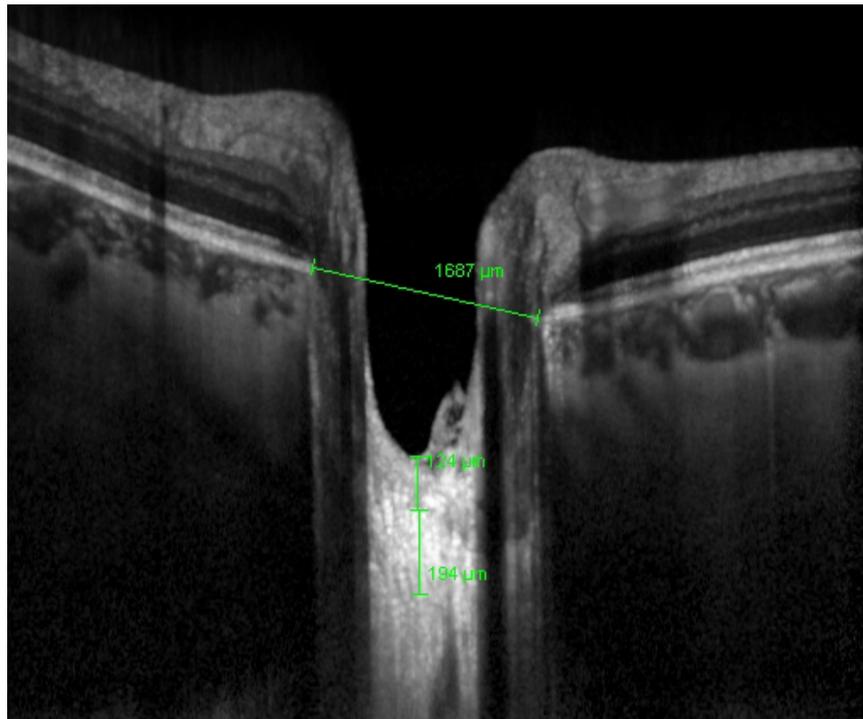


Figura 92. Medición del diámetro de apertura del canal neural (NCO), grosor de lámina cribrosa (LC) y grosor del tejido prelaminar (TP).

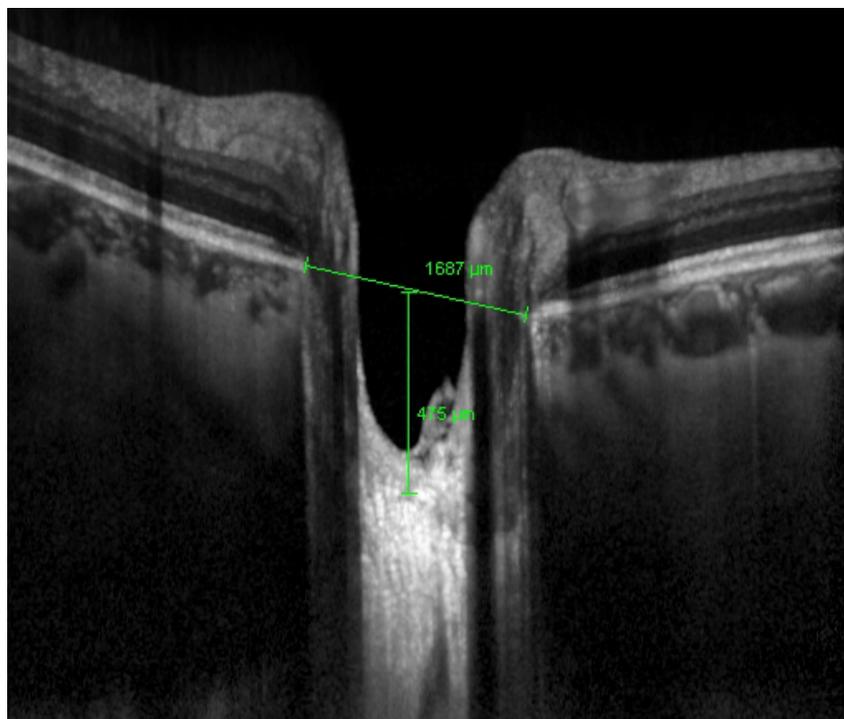


Figura 93. Distancia de de NCO a lámina cribrosa (PLC) y distancia de NCO a tejido prelaminar (TPL).

TRAVOPROST

El colirio utilizado para la disminución de la PIO fue Travatan ® (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, TX), análogo de la prostaglandina con un descenso teórico de presión estimado de 30% sobre PIO basal.

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Hemos realizado un **análisis descriptivo** inicial que contiene los estadísticos básicos de las variables continuas y ordinales de los grupos: media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana; así como frecuencias y porcentajes para las categóricas. La muestra disponible es de 28 pacientes y las variables a estudio son:

- Derivados de la exploración: Edad, equivalente esférico y el DM (derivado de la campimetría).
- Parámetros corneales: CH, CRF, IOPg, IOPcc y CCT.
- Parámetros del nervio óptico: T1, T2, T3, N1, N2, N3, AT1, AT2, AT3, AN1, AN2, AN3, LC, TP, PLC, TPL y NCO.
- Cambios de PIO en % y valor absoluto y el cambio de superficie.

El **análisis bivariante** engloba todos los contrastes estadísticos necesarios para comprobar las correlaciones entre parámetros. Las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilks para contrastar la normalidad de las distribuciones determinarán el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas.

- Prueba de Wilcoxon: Se ha utilizado para contrastar la homogeneidad de distribuciones en dos muestras relacionadas. Por ejemplo, para contrastar si la T1 difiere en un par de momentos característicos del seguimiento (antes y después del tratamiento).
- Prueba t para muestras relacionadas: compara las medias de dos variables continuas de un solo grupo. Por ejemplo, para contrastar

si la variación media de LC difiere en un par de momentos característicos del seguimiento (antes y después del tratamiento).

- Coeficiente de correlación de Pearson: Se calcula para medir la relación lineal entre medidas continuas con distribución normal (si no es normal se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman).
- Correlación de rangos de Spearman: Se ha utilizado para contrastar si existe relación entre dos variables con categorías ordenadas (no se ajustan a una distribución normal). El coeficiente *rho de Spearman* permite cuantificar dicha relación.

El nivel de *significatividad* empleado en los análisis bivariantes ha sido del 5% ($\alpha=0,05$).

En cuanto a la potencia del contraste, ésta se mide por la probabilidad de rechazar H_0 (hipótesis nula) cuando sea falsa, es decir, representa la probabilidad de observar en la muestra una determinada diferencia o efecto, si existe en la población. La potencia de un test es mayor cuanto más grande es la muestra. Suelen ser aceptables potencias entre el 80%-90%, es decir, que la probabilidad de no detectar un efecto o diferencia, cuando éstos existen, está entre el 10% y el 20%.

En esta investigación, para una prueba de Wilcoxon que busca diferencias antes y después del tratamiento y para el parámetro LC, la potencia alcanzada es del 80% con una variación mínima de 20 unidades a detectar entre ambos momentos. Si la variación a detectar fuera algo mayor, de 25 unidades, la potencia alcanzaría el 95%. Es decir, la probabilidad de que una variación entre momentos de 25 unidades en LC existente en la población no se encontrara en la muestra es sólo del 5% (falso positivo). Sin embargo, la probabilidad de no detectar en la muestra una variación existente en la población de 10 unidades es del 65%.

Resumiendo, esta investigación será óptima trabajando con variaciones de LC tras el tratamiento mayores de 20 unidades.

RESULTADOS DEL ESTUDIO CLÍNICO DE LA EVOLUCIÓN DE DIFERENTES PARÁMETROS BIOMECÁNICOS CORNEALES Y DE PRESIÓN INTRAOCULAR TRAS CIRUGÍA DE GLAUCOMA

EVOLUCIÓN CH

Esta primera tabla muestra los p-valores de la prueba de Wilcoxon que contrastan las diferencias de CH entre distintos momentos del tiempo. Un p-valor <0.05 indica que existe una diferencia significativa, resaltados en la tabla. Se utiliza el test de Wilcoxon porque CH no cumple criterios de normalidad.

p-valores de Wilcoxon	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Pre	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000
1 semana		0.049	0.966	0.879	0.422
1 mes			0.006	0.064	0.027
3 meses				0.431	0.841
6 meses					0.141

Tabla 2. Valores p de la prueba de Wilcoxon que compara CH entre sí en diferentes momentos del tiempo.

Los valores de la prueba de Wilcoxon para comparar distribuciones entre distintos momentos del tiempo y la tabla descriptiva indican que se produce un fuerte aumento del CH justo después de la operación. Además, entre la primera semana y el primer mes se produce un ligero descenso de la CH que al tercer mes vuelve a recuperarse para mantenerse estable hasta un año. Para comprender y

visualizar la evolución es preferible trabajar con la mediana ya que elimina posibles valores extremos que en muestras no muy grandes pueden perturbar las medias.

EVOLUCIÓN DE CH TRAS CIRUGÍA GLAUCOMA (mm Hg)

CH	N válido	Media	Desv est	Mínimo	Mediana	Máximo
CH pre	77	7,99	2,41	3,60	7,9	16,2
CH 1sem	77	9,55	2,38	5,10	9,4	15,9
CH 1mes	77	9,11	2,88	4,70	9,0	24,3
CH 3mes	75	9,44	2,32	4,30	9,4	18,2
CH 6mes	72	11,05	10,88	1,40	9,3	80,5
CH 1año	72	9,18	2,32	1,90	9,3	14,5

Tabla 3. Valores medios de CH en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Tras la operación aumenta CH 1,5 y salvo una pequeña variación entre la primera semana y el tercer mes, CH se mantiene estable hasta un año después de la operación. La variación de CH al año es 1,4.

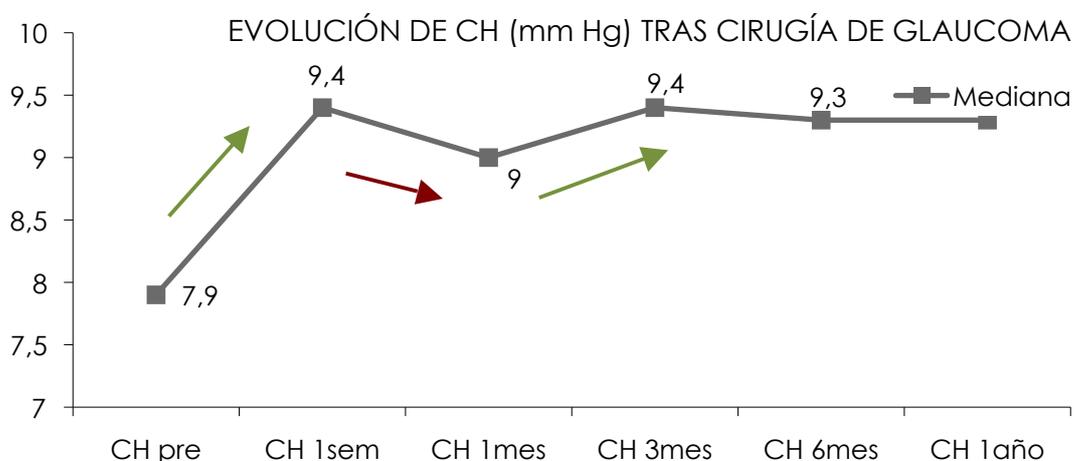


Figura 94. Cambio de CH tras la cirugía y su estabilidad a partir del tercer mes.

EVOLUCIÓN GAT

El mismo análisis realizado con CH es aplicado a GAT. Esta tabla muestra los p-valores de las pruebas que contrastan las diferencias entre distintos momentos del tiempo. Un p-valor <0.05 indica diferencia significativa, apareciendo los valores significativos resaltados en azul.

p-valores de Wilcoxon	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Pre	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1 semana		0.000	0.000	0.000	0.000
1 mes			0.746	0.648	0.080
3 meses				0.494	0.098
6 meses					0.252

Tabla 4. Valores p de la prueba de Wilcoxon que compara GAT entre sí en diferentes momentos del tiempo.

Los valores de la prueba de Wilcoxon para comparar distribuciones entre distintos momentos del tiempo (tablas 4 y 5) indican que se producen dos fuertes variaciones de GAT tras la operación: la primera semana disminuye bruscamente en torno a 11 mm Hg, recuperándose hasta 16 mm Hg al mes de la intervención y manteniéndose estable a partir de entonces. La variación media de GAT al año es de -5 mm Hg, manteniendo la PIO en límites normales tras la intervención consiguiendo el control de la enfermedad.

EVOLUCIÓN DE GAT (mm Hg) TRAS CIRUGÍA GLAUCOMA

GAT	N válido	Media	Desv est	Mínimo	Mediana	Máximo
GAT pre	76	21,82	5,49	10,00	21	41
GAT 1sem	77	10,19	5,06	1,00	10	23
GAT 1mes	77	14,55	4,44	3,00	16	27
GAT 3mes	74	14,43	4,73	4,00	15	22
GAT 6mes	71	15,01	4,72	3,50	15	27
GAT 1año	73	15,76	4,70	5,00	16	28

Tabla 5. Valores medios de GAT en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

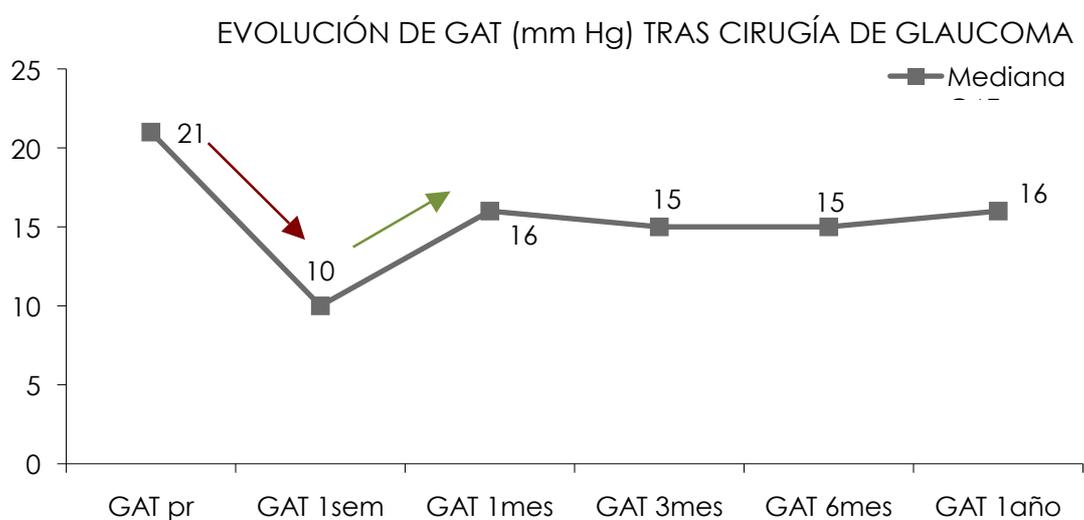


Figura 95. Cambio de GAT tras la cirugía y su estabilidad a partir del mes.

Si comparamos la evolución de ambos parámetros se observa cómo sufren su mayor variación justo después de la operación, principalmente a la semana y una más ligera al mes, pero después se impone la estabilidad hasta el año.

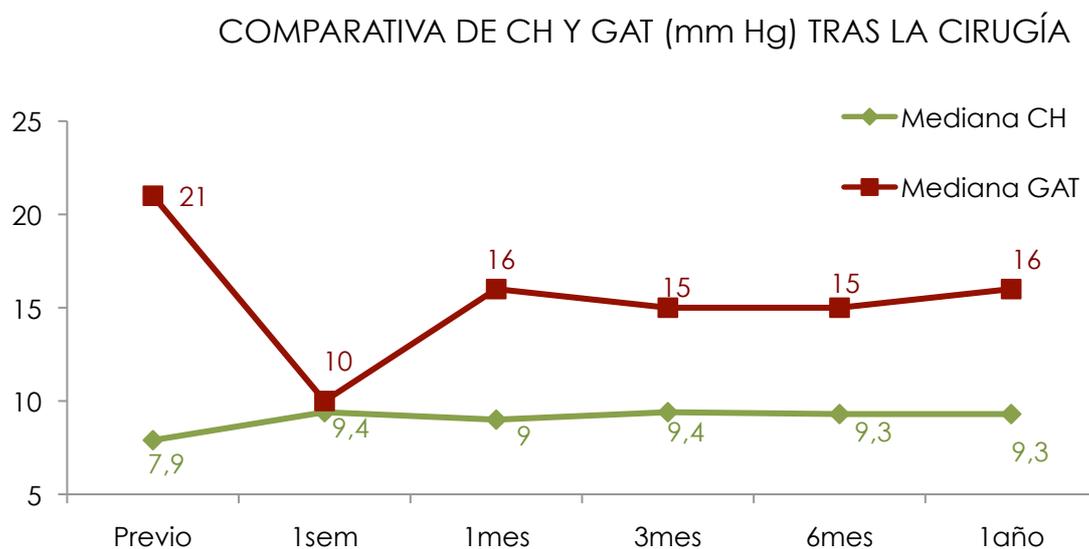


Figura 96. Evolución de GAT y CH tras la cirugía a través de los valores de las medianas.

CORRELACIÓN ENTRE CH Y GAT

	Previo	1 sem	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Correlación entre GAT Y CH	-0.073	-0.211	-0.156	-0.339	-0.281	-0.081

Tabla 6. Valores de correlación inversa pero débil entre GAT y CH a los 3 y 6 meses tras la cirugía.

En general, CH y GAT no están correlacionadas aunque en algunos momentos tras la cirugía (3 y 6 meses) se observa una correlación inversa pero débil, a más CH menos GAT y al revés (-0,339 y -0,281). De hecho, existe una dispersión de puntos entre CH y GAT a la semana que es justo cuando se producen las variaciones más fuertes.

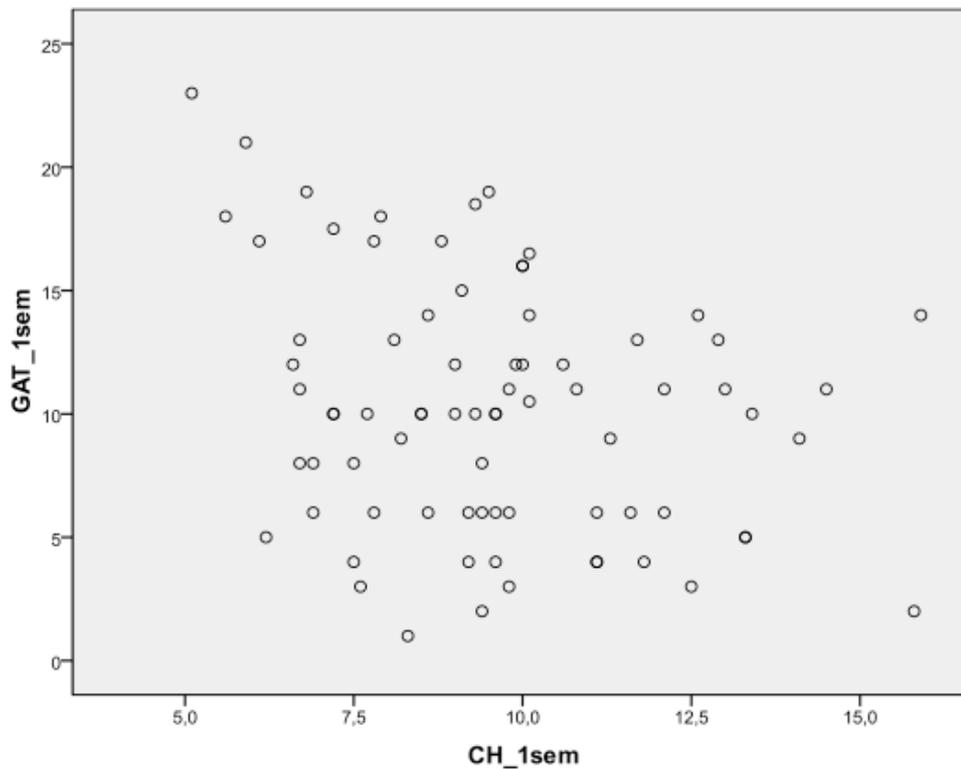


Figura 97. Gráfico de correlación de medidas a la semana tras la cirugía de GAT y CH con una gran dispersión de los puntos.

EVOLUCIÓN CRF

También hemos analizado los p-valores de la t de student para muestras relacionadas para el estudio de CRF. En este caso CRF se comporta como una variable normal por lo que se utiliza un test paramétrico. Un p-valor <0.05 indica diferencia significativa y también viene resaltada en la tabla. Los valores de la prueba de t student para comprobar medias entre distintos momentos del tiempo (tabla 7) y la tabla descriptiva (tabla 8) indican que CRF desciende 1.7 puntos a la semana de la intervención, recuperándose paulatinamente al mes (8.8) y recuperando valores previos a los 6 meses tras la intervención.

p-valores t student	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Pre	0.000	0.091	0.033	0.307	0.451
1 semana		0.001	0.000	0.034	0.000
1 mes			0.965	0.136	0.158
3 meses				0.150	0.122
6 meses					0.449

Tabla 7. Valores de t de student para muestras apareadas para CRF, resaltándose los valores significativos.

EVOLUCIÓN DEL CRF (mm Hg) TRAS CIRUGÍA GLAUCOMA

CRF	N	Media	Desv est	Mínimo	Mediana	Máximo
CRF pre	77	9,89	2,48	5,40	9,6	19
CRF 1sem	77	7,98	2,37	3,50	7,9	15,7
CRF 1mes	77	9,21	3,35	4,50	8,8	27,0
CRF 3mes	75	9,21	2,29	5,60	9,0	18,7
CRF 6mes	72	11,72	14,58	5,50	9,6	97,0
CRF 1año	72	9,67	2,41	5,10	9,1	18,4

Tabla 8. Valores medios de CRF en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Como en los casos anteriores, en este caso el uso de las medianas es más útil para evitar las medidas extremas.

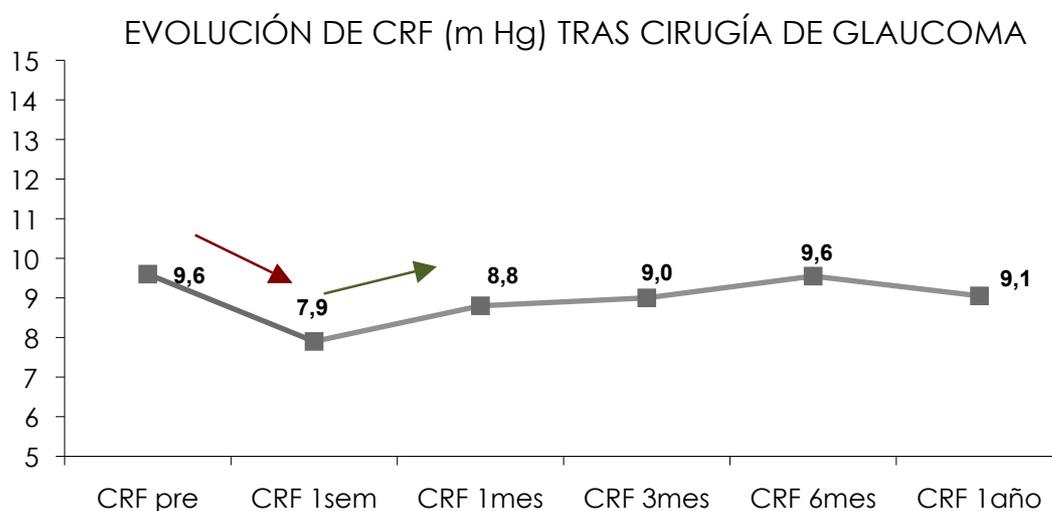


Figura 98. Cambio de CRF tras la cirugía y su estabilidad a partir del mes.

EVOLUCIÓN CCT

Esta tabla muestra los p-valores de las pruebas que contrastan las diferencias entre distintos momentos del tiempo. Un p-valor <0.05 indica diferencia significativa y aparece resaltado en azul.

p-valores de Wilcoxon	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Pre	0.001	0.058	0.504	0.021	0.006
1 semana		0.000	0.000	0.102	0.040
1 mes			0.188	0.000	0.000
3 meses				0.001	0.000
6 meses					0.269

Tabla 9. Valores de la prueba de Wilcoxon para CCT, resaltándose los valores significativos.

CCT (μm)	N válido	Media	Desv est	Mínimo	Mediana	Máximo
Preop	76	514,53	91,92	,00	526	608
1 semana	72	528,60	81,08	,00	538	653
1 mes	69	488,10	141,81	,00	514	614
3 meses	66	510,88	99,96	,00	516	681
6 meses	68	533,22	36,50	459,00	528	617
1 año	67	532,33	34,70	458,00	530	616

Tabla 10. Valores medios de CCT en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Los valores de la prueba de Wilcoxon para comparar distribuciones entre distintos momentos del tiempo (tablas 9 y 10) indican que se produce un aumento de 12 micras de CCT a la primera semana, al mes se reduce hasta 514 micras y a los 6 meses y año CCT recupera valores previos (528 y 530 micras).

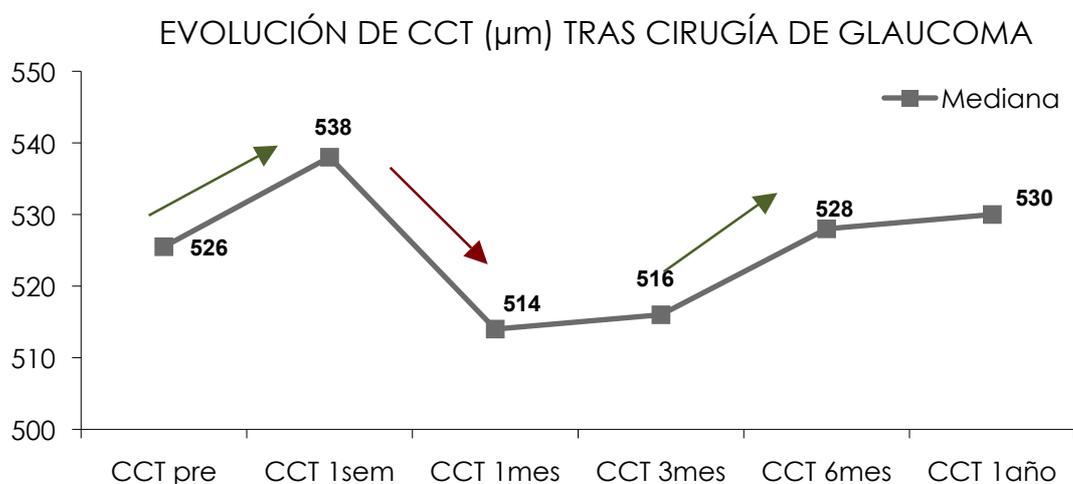


Figura 99. Cambio de CCT tras la cirugía y recuperación de valores iniciales a partir de los 6 meses.

EVOLUCIÓN IOPg

La tabla muestra los p-valores de las pruebas que contrastan las diferencias entre distintos momentos del tiempo. Un p-valor <0.05 indica diferencia significativa y aparecen resaltados en azul.

p-valores de t student para muestras relacionadas	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Pre	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1 semana		0.000	0.000	0.000	0.000
1 mes			0.246	0.918	0.250
3 meses				0.554	0.109
6 meses					0.038

Tabla 11. Valores de t de student para muestras apareadas para IOPg resaltándose los valores significativos.

Los valores de la prueba de t student para comprobar medias entre distintos momentos del tiempo y la tabla descriptiva indican que se producen 2 fuertes variaciones: una fuerte disminución de la IOPg a la semana de la intervención de 10 mm Hg y una fuerte subida de 5 mm Hg al mes, con lo que la disminución global de IOPg es de 5 mm Hg al año, lo que significa control del glaucoma con ausencia de medicación tópica.

EVOLUCIÓN DE LA IOPg (mm Hg) TRAS LA CIRUGÍA DE GLAUCOMA

IOPg	N válido	Media	Desv est	Mínimo	Mediana	Máximo
Preop	77	20,41	6,38	6,40	19,6	36,7
1 semana	77	9,79	6,04	,10	9,6	24,9
1 mes	77	14,89	5,52	4,20	15,0	31,5
3 meses	75	14,27	5,33	3,60	16	27
6 meses	72	14,71	5,57	3,20	15	32
1 año	72	15,83	6,67	1,10	15,5	42,2

Tabla 12. Valores medios de IOPg en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Utilizando las medianas podemos apreciar en el siguiente gráfico la evolución de IOPg tras la intervención.

EVOLUCIÓN DE IOPg (mm Hg) TRAS CIRUGÍA DE GLAUCOMA

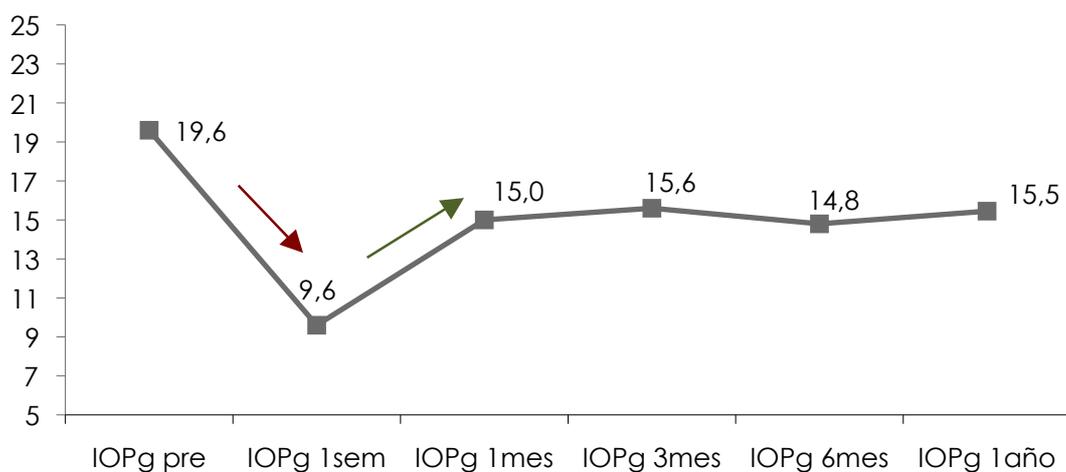


Figura 100. Reducción de la IOPg a la semana tras la cirugía y cómo se recupera parcialmente, manteniendo valores de normalidad incluso al año de seguimiento.

EVOLUCIÓN IOPcc

Esta tabla muestra los p-valores de las pruebas en el tiempo. Un p-valor <0.05 indica diferencia significativa, resaltado en azul.

p-valores de t student para muestras relacionadas	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Pre	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1 semana		0.000	0.000	0.000	0.000
1 mes			0.118	0.834	0.347
3 meses				0.403	0.064
6 meses					0.024

Tabla 13. Valores de t de student para muestras apareadas para IOPcc, resaltándose los valores significativos.

EVOLUCIÓN DE LA IOPcc (mm Hg) TRAS CIRUGÍA DE GLAUCOMA

IOPcc	N válido	Media	Desv est	Mínimo	Mediana	Máximo
Preop	77	23,00	6,27	13,50	21,7	40,2
1 semana	77	12,04	6,27	,00	11,8	29,9
1 mes	77	16,85	5,21	4,10	16,5	31,7
3 meses	75	15,96	5,64	3,40	17	29
6 meses	72	16,66	5,62	3,90	17	33
1 año	71	17,68	6,40	6,50	17,1	39,1

Tabla 14. Valores medios de IOPcc en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Los valores de la prueba de t student para comprobar medias entre distintos momentos del tiempo y la tabla descriptiva indican que se producen 2 fuertes variaciones: una fuerte disminución de la IOPcc a la semana de la operación de 9-10 mm Hg y una fuerte subida de 5 mm Hg al mes. Entre el sexto mes y el año se produce una ligera subida de 1 mmHg, bastante estable en general. Esto supone una reducción global al año de 4,6 mmHg.

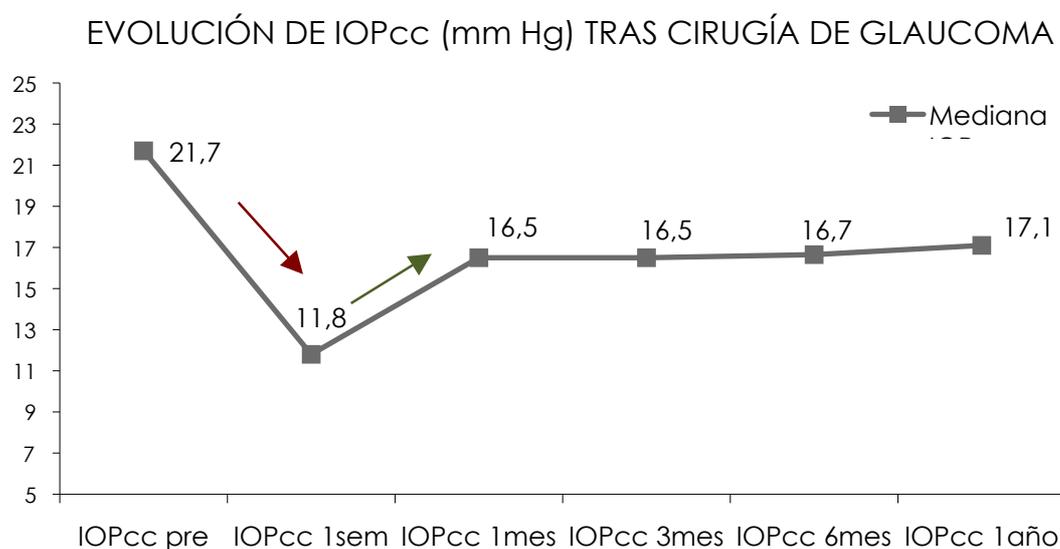


Figura 101. Reducción de la IOPcc a la semana tras la cirugía y cómo se recupera parcialmente, manteniendo valores de normalidad incluso al año de seguimiento.

COMPARATIVA DE LA EVOLUCIÓN DE LA PIO CON LOS DIFERENTES SISTEMAS DE MEDICIÓN

En la siguiente gráfica podemos observar cuál ha sido la evolución tras la cirugía de glaucoma de 3 parámetros relacionados con la PIO evaluados como son GAT y las 2 medidas que aporta el ORA, IOPcc y IOPg.

Las pruebas de Wilcoxon revelan que la GAT no difiere significativamente de la IOPg en ningún momento, sin embargo, respecto a IOPcc, la GAT está infraestimada.

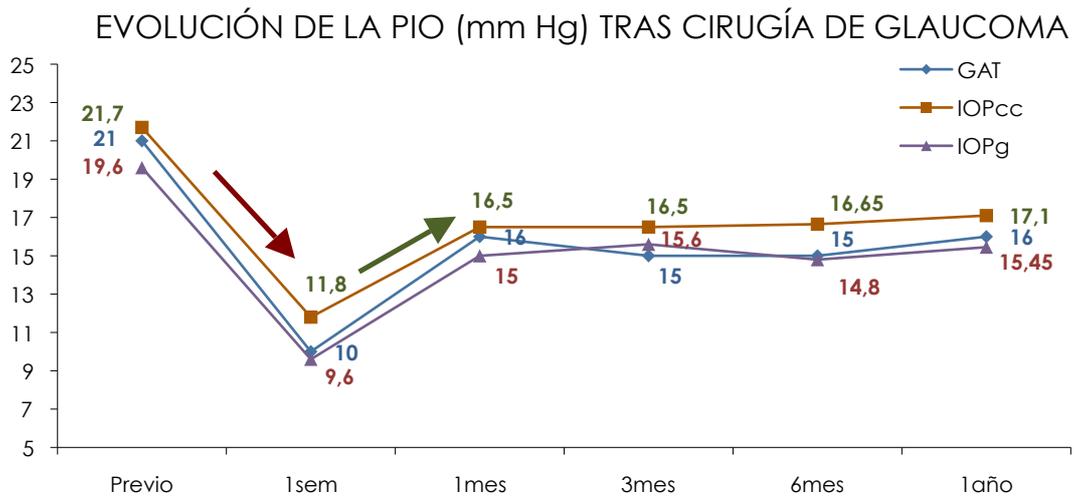


Figura 102. Evolución de todos los parámetros que miden la PIO tras la cirugía de glaucoma.

GRÁFICO RESUMEN DE LA EVOLUCIÓN DE TODOS LOS PARÁMETROS

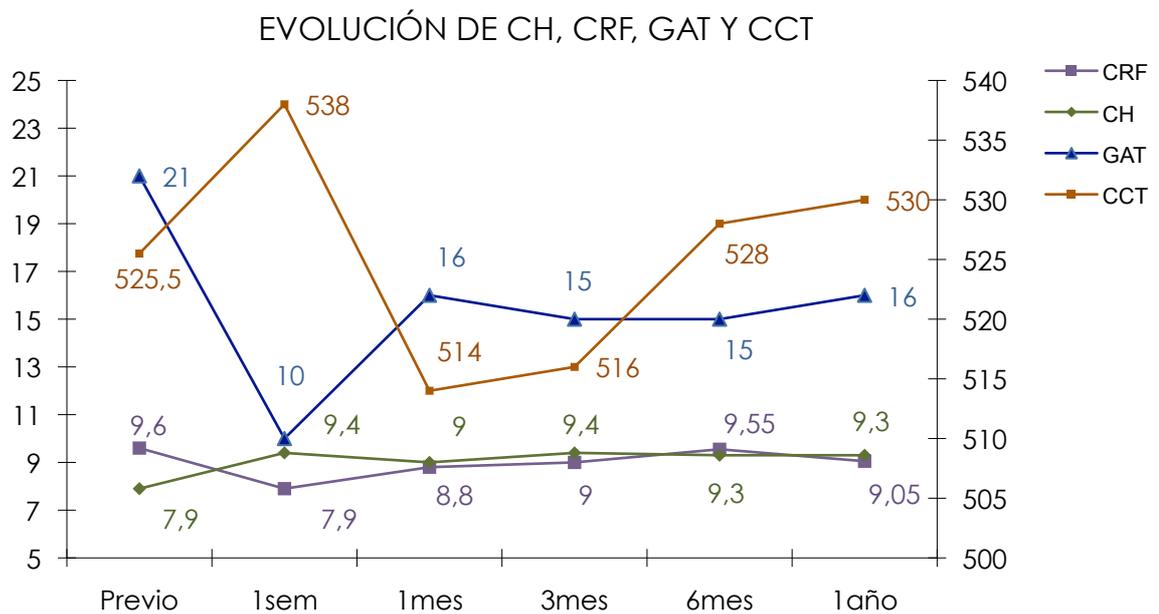


Figura 103. Evolución de todos los parámetros que miden la PIO tras la cirugía de glaucoma.

Éste es un gráfico resumen de la evolución hasta el año de seguimiento de todos los parámetros estudiados antes y después de la cirugía de glaucoma. CRF, CH y GAT se leen en el eje de la izquierda y

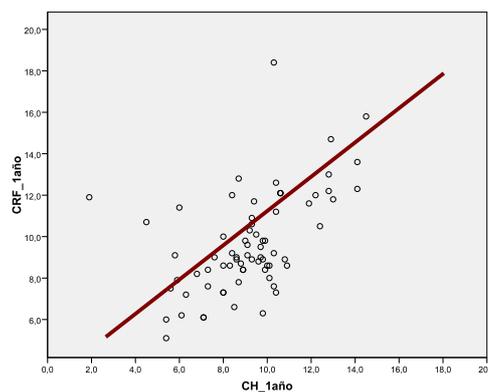
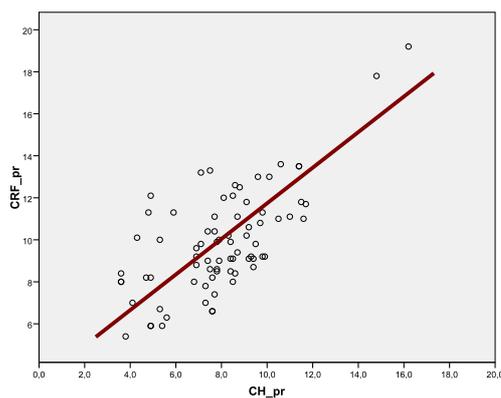
CCT en la derecha. Se puede observar que tras la cirugía de glaucoma existe un descenso de la PIO GAT ya a la semana así como un movimiento inverso de CH para estabilizarse después. Sin embargo, la correlación entre ambos parámetros es débil.

RELACIÓN ENTRE CCT, CH Y CRF

	Previo	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
CCT vs. CH	--	--	--	--	--	--
CCT vs. CRF	--	--	--	--	--	0.357
CH vs. CRF	0.687	0.671	0.806	0.730	--	0.530

Tabla 15. Relación existente entre CCT con CH y de CCT con CRF, así como entre CH y CRF.

En estas gráficas se presentan los coeficientes de correlación de Pearson que son significativos al comparar CCT, CH y CRF. Durante casi todo el proceso, CH y CRF están altamente correlacionados de manera directa: a mayor CH, mayor CRF.



Figuras 104 y 105. Gráfico de dispersión de medidas donde se ve la alta correlación entre ambos parámetros previos a la cirugía y 1 año después.

COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE CIRUGÍA

Otro aspecto importante a comparar es si existen diferencias entre las cirugías de glaucoma, ya que cada una de ellas incide de manera diferente en la córnea. Estas cirugías son la esclerectomía profunda no perforante (EPNP), trabeculectomía y el implante Express. El p-valor 0.817 ($>0,05$) de la prueba de K-W de comparación de distribuciones entre grupos independientes indica que no existen diferencias significativas en los valores de CH entre los distintos grupos de cirugías.

		CH				
		1 sem	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
CIRUGÍA	EPNP	9,3	9	9,4	9,3	9,4
	Trabeculectomía	9,5	9,1	9,3	9,6	9,5
	Express	9,4	9	9,3	9,4	9,4

Tabla 16. Valores de CH tras 1 año de seguimiento tras EPNP, trabeculectomía y dispositivo Express.

RESULTADOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DIFERENTES PARÁMETROS BIOMECÁNICOS CORNEALES EN SUJETOS NORMALES, HIPERTENSOS OCULARES Y GLAUCOMATOSOS

Previamente al análisis del estudio epidemiológico se comprobó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En la siguiente tabla queda reflejada que todos los p-valores son menores de 0,05, por lo que queda descartada la normalidad de las variables. Por tanto se aplicaron pruebas no paramétricas.

Pruebas de Kolmogorov-Smirnov	p-valor
DM	,000
DSM	,000
GAT	,000
IOPCC	,000
IOPG	,004
CRF	,004
CH	,041
CCT	,000
K1	,000
K2	,000
KM	,000

Tabla 17. Valores p de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para establecer la normalidad de las variables.

RELACIÓN DE GAT CON IOPcc Y IOPg

Los coeficientes Rho de Spearman miden la correlación entre variables distribuidas no normalmente y se aplican al estudio entre GAT,

IOPcc y IOPg. Estos valores se muestran en la tabla siguiente, considerándose que existe correlación cuando el p-valor es menor de 0,05.

		IOPCC	IOPG
Rho de Spearman GAT	Coefficiente de correlación	,470	,563
	Sig. (bilateral)	,000	,000
	N	1228	1227

Tabla 18. Coeficientes Rho de Spearman relacionando GAT con IOPcc y IOPg, mostrándose resaltados los significativos. La correlación es significativa al nivel 0,01.

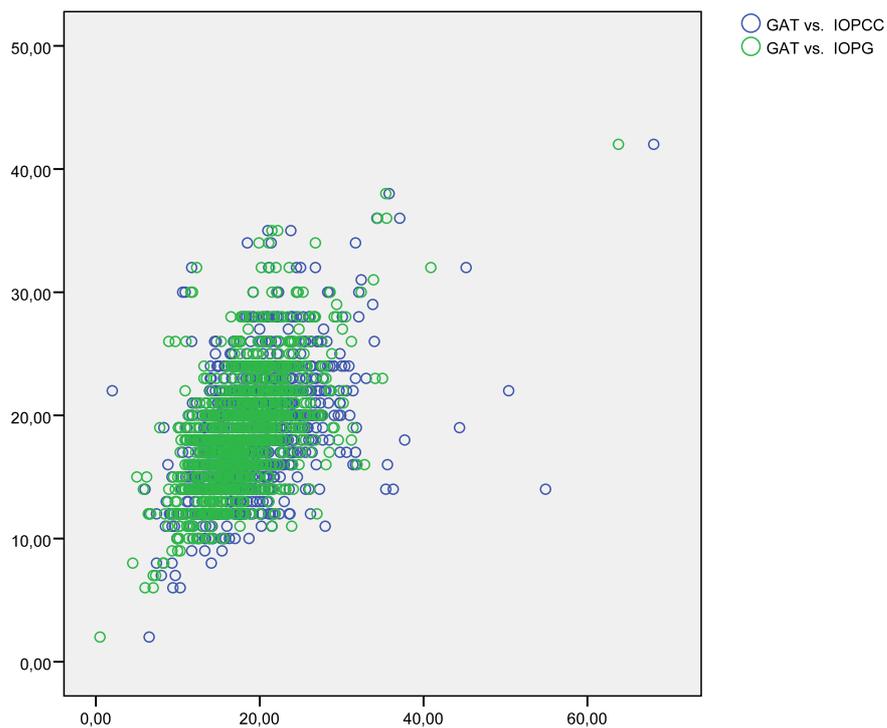


Figura 106. Gráfico de dispersión de medidas en la comparación entre GAT y IOPcc y de GAT con IOPg, existiendo una relación positiva y estadísticamente significativas.

Las correlaciones tanto entre GAT y IOPcc como entre GAT y IOPg son positivas y estadísticamente significativas como se aprecia

claramente en el gráfico de dispersión (figura 106). Cuando aumenta IOPcc o IOPg, aumenta también GAT como se aprecia con las nubes de puntos bastante homogéneas alrededor de una diagonal ascendente.

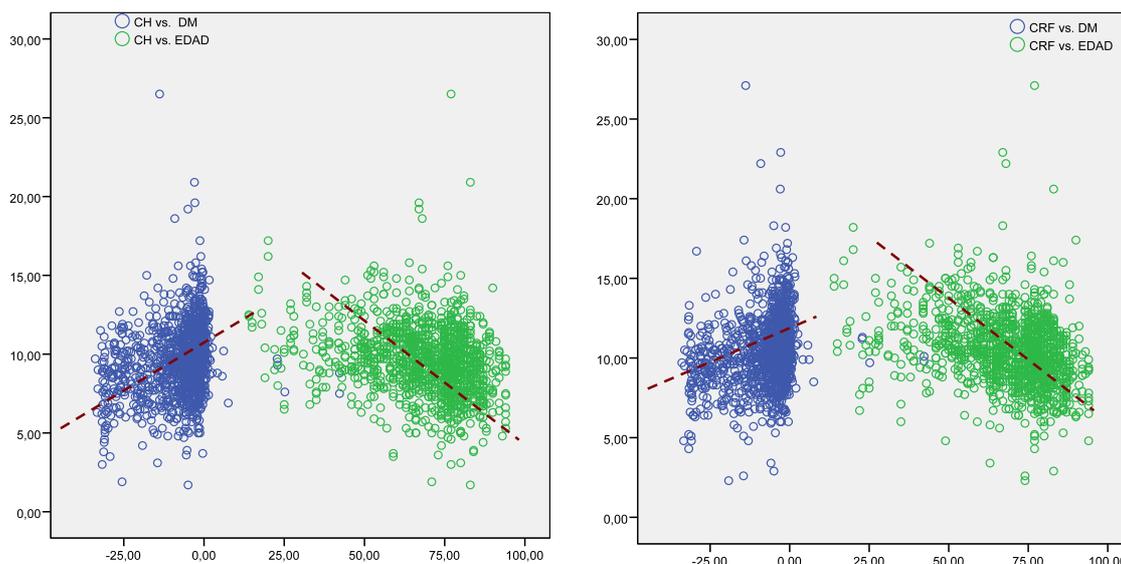
RELACIÓN ENTRE CH/CRF CON DM Y EDAD

Los coeficientes Rho de Spearman entre DM, EDAD y CH/ CRF se muestran en la tabla siguiente:

			DM	EDAD
Rho de Spearman	CH	Coeficiente de correlación	,250	-,274
		Sig. (bilateral)	,000	,000
		N	1229	1229
	CRF	Coeficiente de correlación	,274	-,325
		Sig. (bilateral)	,000	,000
		N	1229	1229

Tabla 19. Coeficientes Rho de Spearman relacionando GAT con IOPcc y IOPg, mostrándose resaltados los significativos. La correlación es significativa al nivel 0,01.

Las correlaciones entre CH/CRF-DM y CH/CRF-EDAD son estadísticamente significativas, positivas en el caso de DM y negativas en el caso de la edad, pero no muy fuertes. Expresado de otra manera, cuanto mayor es el defecto o a mayor edad menor es el valor tanto de CH como de CRF.



Figuras 107 y 108. Gráficos de dispersión de la correlación de CH con DM y edad y de CRF con DM y edad.

Basándonos en la clasificación de Hodapp nos encontramos los siguientes valores de distribución de la muestra según el grado de severidad.

GRADO EN EL DM	N	%
≤-12dB: Glaucoma avanzado	280	22,8%
-12dB a -6dB: Glaucoma moderado	223	18,1%
≥-6dB: Glaucoma incipiente	654	53,2%
Hipertensión ocular	72	5,9%
Total	1229	100,0%

Tabla 20. Distribución de la muestra según grado de severidad del daño glaucomatoso.

Los valores de CH/CRF según esta clasificación aparecen en la figura siendo el promedio de CH/CRF es significativamente mayor (p-valor Kruskal-Wallis <0.001) cuanto el DM es menor, es decir, cuanto

menos avanzado está el glaucoma los valores de CH y CRF son más elevados.

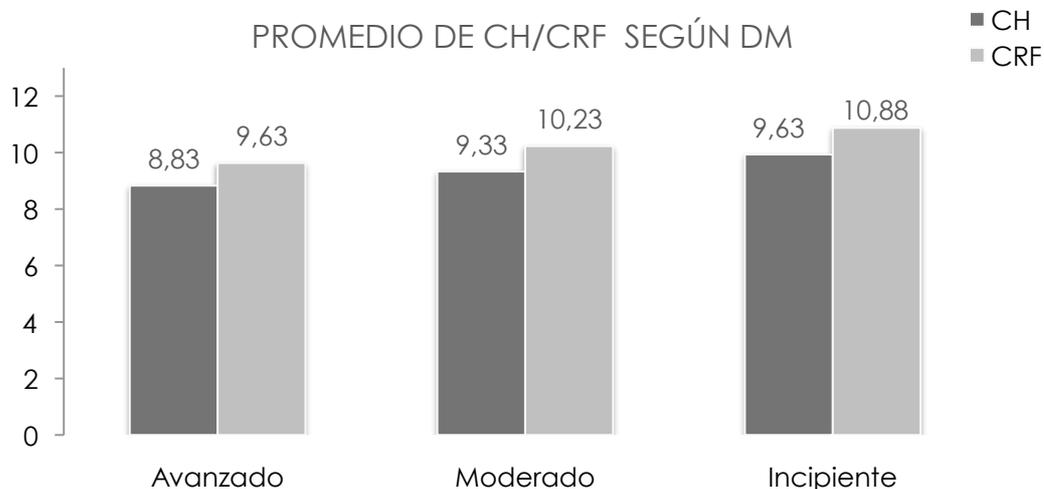


Figura 109. Valores promedio de CH/CRF según el DM

		GRADO de DM			
		Total	<=-12dB	-12dB a -6dB	-6dB a 0dB
CH	Media	9,59	8,83	9,33	9,63
	Desv. típica	2,21	2,37	2,00	2,17
CRF	Media	10,47	9,63	10,23	10,53
	Desv. típica	2,25	2,39	1,98	2,20

Tabla 21. Valores promedios de CH y CRF según el DM con las desviaciones estándar.

Si analizamos cómo varía la CH/CRF en los glaucomas incipientes respecto a los sujetos normales, el resultado es que la CH/CRF es mayor en los sujetos normales que en los glaucomas incipientes (p-valor Mann-Whitney <0,001). Si comparamos los valores de pacientes hipertensos oculares respecto a los normales, encontramos que aunque el valor de CH es menor (9,93) de hipertensos oculares respecto a los normales (10,39), no existe diferencia significativa (p-valor M-W < 0,001). Lo mismo

ocurre con CRF (11,02) de hipertensos oculares respecto a los normales (11,24).

		Sin enfermedad	Glaucomas incipientes
CH	Media	10,39	9,63
	Desviación típica	2,22	2,07
CRF	Media	11,24	10,53
	Desviación típica	2,36	2,03

Tabla 22. Valores promedios de CH y CRF entre sujetos normales y glaucomas incipientes.

RELACIÓN ENTRE CH/CRF CON LA EDAD Y ENFERMEDAD

En los resultados previamente expuestos se evidenció la correlación con la edad. Se intentó establecer posteriormente si se podía subclasificar según grupos de edad dentro de los sujetos enfermos o normales.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<=60	339	23,7
61-75	533	35,2
76-85	614	33,2
>85	97	7,9
Total	1583	100,0

Tabla 23. Distribución por edad de la muestra.

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
No	426	26,9
Sí	1157	73,1
Total	1583	100,0

Tabla 24. Distribución de sujetos con enfermedad y normales.

Para comprobar si existen diferencias significativas en los valores de CH y CRF según edad y enfermedad se aplican pruebas no paramétricas de comparación de distribuciones de Kruskal-Wallis (K-W) y U de Mann-Whitney (M-W). Los 4 p-valores son menores de 0,05, lo que indica relación entre CH/CRF y la edad y el tratamiento.

p-valor (prueba)	Edad	Enfermedad
CH	,000 (K-W)	,000 (M-W)
CRF	,000 (K-W)	,000 (M-W)

Tabla 25. Valores p de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney para CH y CRF.

El siguiente gráfico confirma las correlaciones negativas que se obtuvieron en el apartado anterior:

- A mayor edad, menor CH/CRF.
- Es menor el promedio de CH/CRF en los sujetos enfermos glaucomatosos respecto a los sanos.

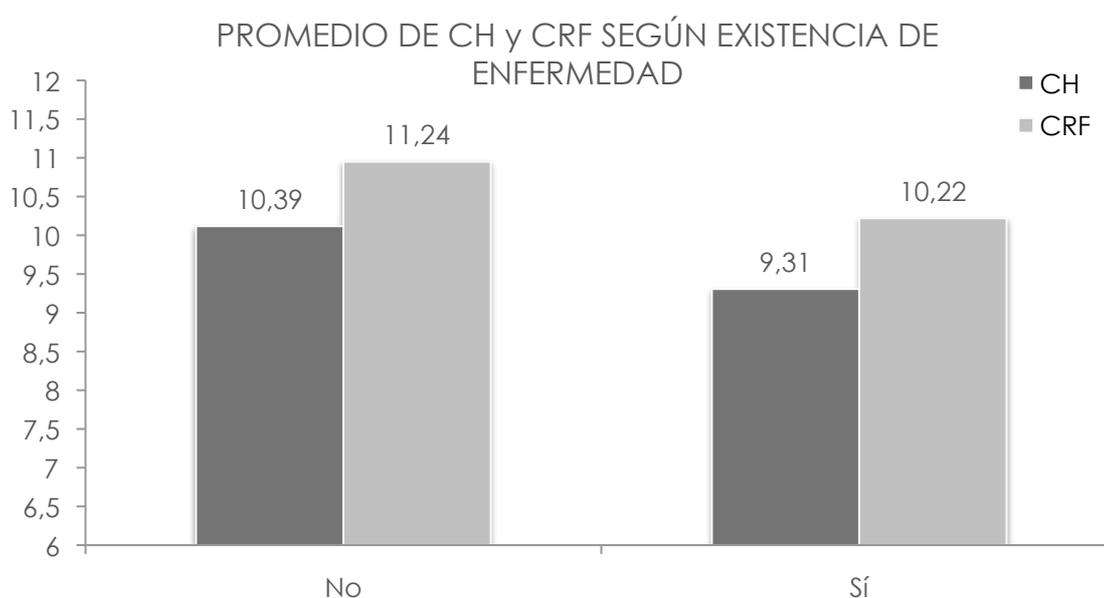


Figura 110. Valores promedio de CH/CRF según existencia o no de enfermedad glaucomatosa.

Si analizamos la relación entre CH/CRF y edad en los sujetos normales, el patrón es el mismo: a más edad menor CH/CRF (p-valores $K-W < 0.001$), pero tal y como se comprobó anteriormente siempre con valores de CH/CRF significativamente superiores a los pacientes con glaucoma incipiente.

Se observa que las diferencias en los promedios de CH y CRF entre sujetos normales y glaucomas incipientes se agudizan cuanto más joven es el paciente y se igualan cuanto más avanzada es la edad.

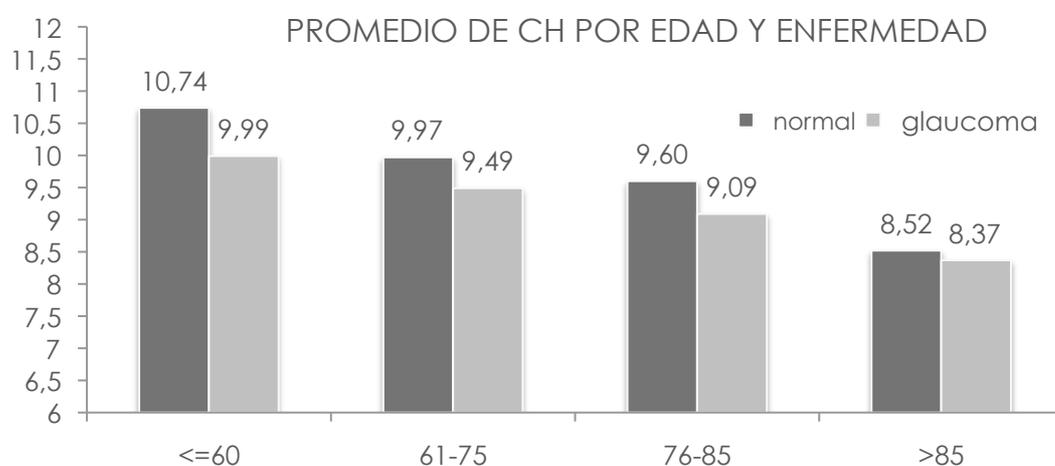


Figura 111. Valores promedio de CH por edad según existencia o no de enfermedad glaucomatosa.

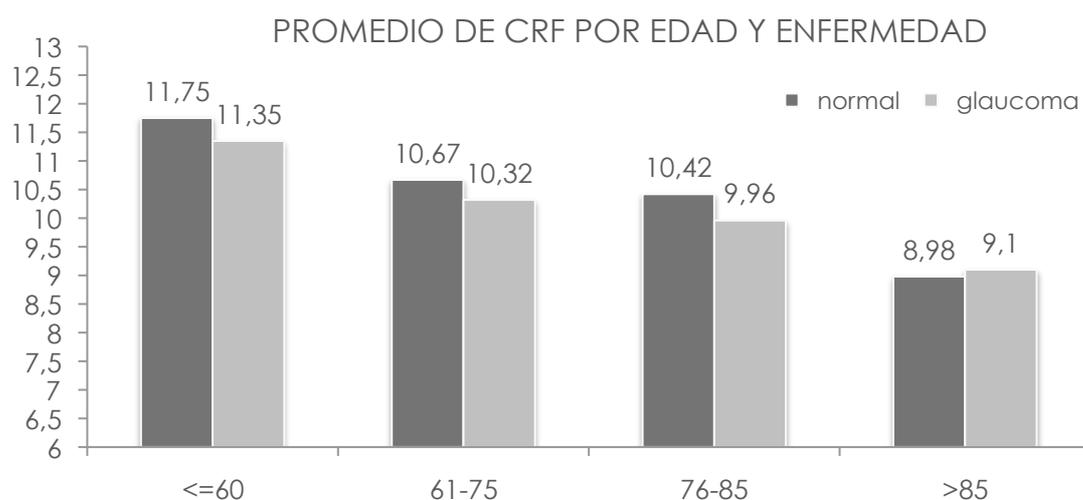


Figura 112. Valores promedio de CRF por edad según existencia o no de enfermedad glaucomatosa.

RELACIÓN ENTRE Km, GAT, CH, IOPcc Y IOPg

La tabla de correlaciones entre Km y GAT, CH, IOPcc y IOPg apunta que sólo resultan correlacionados significativamente Km con IOPcc y CH, pero con una correlación prácticamente nula, por lo que se puede considerar que no existe relación, aunque se aprecia una leve tendencia negativa de Km respecto a IOPcc y leve tendencia positiva de Km respecto a CH.

		GAT	IOPcc	IOPg	CH	
Rho de Spearman	Km	Coeficiente de correlación	,013	-,072	-,043	,074
		Sig. (bilateral)	,646	,012	,130	,010
		N	1224	1223	1222	1224

Tabla 26. Valores de correlación Rho de Spearman entre Km y GAT, IOPcc, IOPg y CH.

CH SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO

El p-valor 0,903 ($>0,05$) de la prueba de K-W de comparación de distribuciones entre grupos independientes indica que no existen diferencias significativas en los valores de CH entre los distintos grupos de tratamientos. Tanto en la tabla descriptiva como en el diagrama de cajas se visualiza esta igualdad. En el diagrama de cajas las distribuciones de los valores de CH de los 4 grupos son análogos tanto en la amplitud, altura como en las líneas centrales (medianas) que están a la misma altura. Las cajas están limitadas por el primer y tercer cuartil.

		CH			
		N válido	Media	Desviación típica	Mediana
TRATAMIENTO: grupos de combinaciones	Travatan, Lumigan o Xalatan	522	9,34	2,24	9,30
	Duotrav, Ganfort, Xalacom	207	9,27	2,09	9,10
	Mikelan, Timoftol, Cusimolol	23	9,25	1,48	9,30
	Resto	51	9,14	2,17	9,50

Tabla 27. Valores de CH según diferentes grupos de tratamiento.

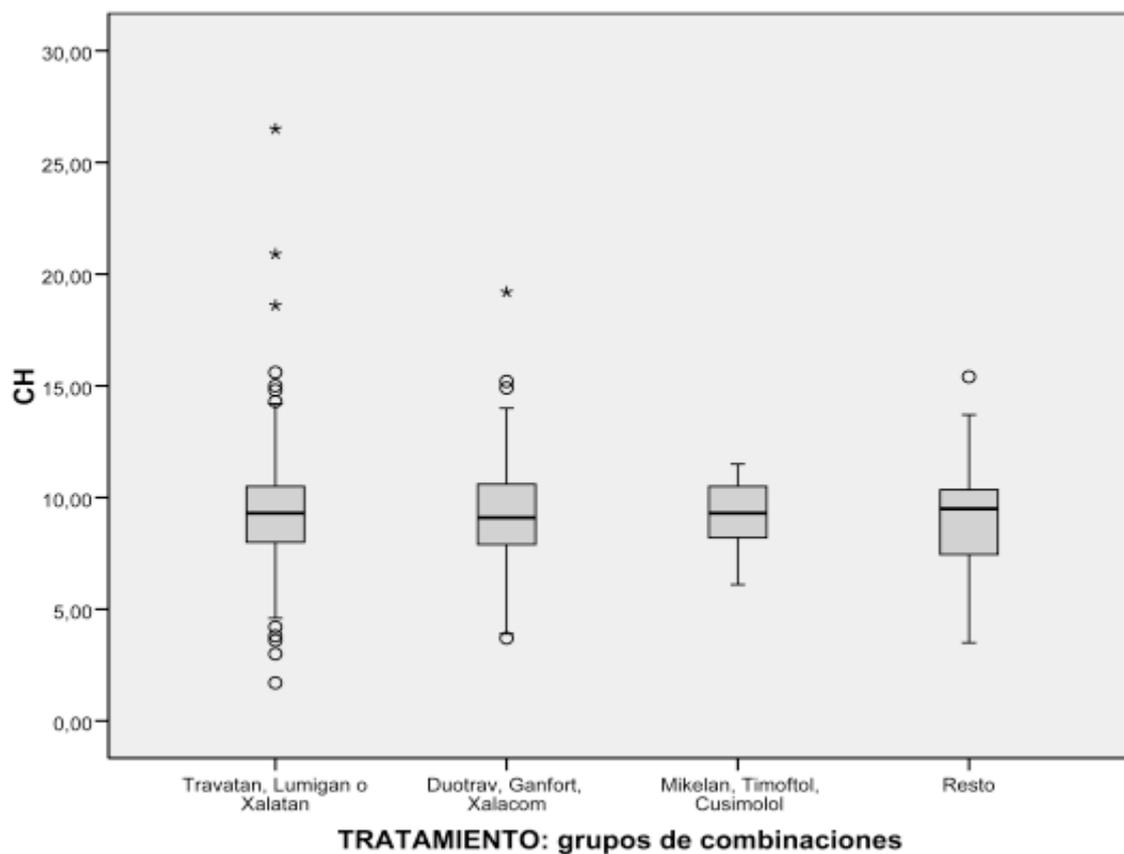


Figura 113 . Diagrama de cajas comparando CH según el tratamiento.

RESULTADOS DEL ESTUDIO CLÍNICO DE DIFERENTES PARÁMETROS DEL NERVIO ÓPTICO EN RELACIÓN A LA PRESIÓN INTRAOCULAR E HISTÉRESIS CORNEAL

VARIABLES T1, T2, T3, N1, N2, N3, LC, TP, PLC, TPL Y NCO

Previamente al análisis se comprobó la normalidad de las variables a utilizar. Para usar pruebas paramétricas han de ser normales ($p\text{-valor} > 0,05$) antes y después del tratamiento. Sólo T3 y TP no lo son. Por tanto, se usarán pruebas t-student para muestras pareadas para todas las variables excepto para T3 y TP (donde usarán pruebas no paramétricas de Wilcoxon). Para verificar la normalidad se ha usado la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S) y de Saphiro-Wilk (S-W).

	p-valor		p-valor
T1pre	,469 (S-W)	T1post	,226 (S-W)
T2pre	,512 (S-W)	T2post	,581 (S-W)
T3pre	,029 (S-W)	T3post	,022 (S-W)
N1pre	,258 (S-W)	N1post	,717 (S-W)
N2pre	,090 (S-W)	N2post	,923 (S-W)
N3pre	,417 (S-W)	N3post	,475 (S-W)
TPpre	,012 (S-W)	TPpost	,027 (S-W)
PLCpre	,533 (S-W)	PLCpost	,495 (S-W)
LCpre	,990 (K-S)	LCpost	,954 (K-S)
TPLpre	,527 (S-W)	TPLpost	,482 (S-W)
NCOpre	,952 (K-S)	NCOpost	,943 (K-S)

Tabla 28. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para establecer normalidad de las variables T1, T2, T3, N1, N2, N3, TP, PLC, LC, TPL y NCO.

En la siguiente tabla figuran los p-valores asociados a la prueba de Wilcoxon/t-student para comprobar si se producen variaciones significativas tras el tratamiento.

Prueba de Wilcoxon/t de student	p-valor (prueba)
T1post - T1pre	,176 (t-student)
T2post - T2pre	,843 (t-student)
N1post - N1pre	,897 (t-student)
N2post - N2pre	,394 (t-student)
N3post - N3pre	,520 (t-student)
LCpost - LCpre	,000 (t-student)
PLCpost - PLCpre	,016 (t-student)
T3pre - T3post	,458 (Wilcoxon)
TPpre - TPpost	,243 (Wilcoxon)
NCOpre - NCOpost	,218 (t-student)
TPLpre - PLCpost	,000 (t-student)

Tabla 29. Pruebas de Wilcoxon y t de student para muestras apareadas de las variables del nervio óptico.

Estos son los estadísticos descriptivos de todas las variables a estudio:

T1	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
T1 pre	28	90	471	245,90	99,847
T1 post	28	83	493	250,71	106,267
Variación T1	28	-27,00	29,00	4,8095	15,69273

Tabla 30. Estadístico descriptivo de T1.

T2	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
T2 pre	28	121	375	264,71	65,500
T2 post	28	126	400	265,14	65,725
Variación T2	28	-21,00	25,00	,4286	9,81617

Tabla 31. Estadístico descriptivo de T2.

T3	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
T3 pre	28	65	356	258,81	62,632
T23post	28	65	351	262,10	62,259
Variación T3	28	-19,00	51,00	3,2857	13,50608

Tabla 32. Estadístico descriptivo de T3.

N1	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
N1 pre	28	138	636	320,43	130,106
N1 post	28	113	537	321,48	118,719
Variación N1	28	-99,00	42,00	1,0476	36,74435

Tabla 33. Estadístico descriptivo de N1.

N2	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
N2 pre	28	186	475	286,00	82,197
N2 post	28	37	467	274,33	98,432
Variación N2	28	-271,00	39,00	-11,6667	61,41281

Tabla 34. Estadístico descriptivo de N2.

N3	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
N3 pre	28	156	359	264,19	58,878
N3 post	28	156	359	261,14	55,082
Variación N3	28	-85,00	28,00	-3,0476	21,32012

Tabla 35. Estadístico descriptivo de N3.

NCO	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
NCO pre	28	337	542	453,05	56,030
NCO post	28	328	555	457,95	61,103
Variación NCO	28	-12,00	41,00	5,0500	11,53245

Tabla 36. Estadístico descriptivo de NCO.

TP	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
TP pre	28	33	678	227,00	141,191
TP post	28	30	648	235,14	135,327
Variación TP	28	-444,00	281,00	8,1429	125,55847

Tabla 37. Estadístico descriptivo de TP.

Sólo la LC, PLC y TPL sufren variaciones estadísticamente significativas (p-valor <0,05):

- Un aumento significativo tras el tratamiento de 27.5 micras en promedio (un 21% de aumento en promedio) para LC.

LC	Media	Desviación típica	Máximo	Mediana	Mínimo
LCpre	132,56	34,70	198,00	130,50	64,00
LCpost	160,09	41,13	251,00	158,50	71,00
Variación	27,53	30,33	100,00	17,50	-46,00

Tabla 38. Estadístico descriptivo de LC.

- Una disminución significativa tras el tratamiento de 18,95 micras en promedio (un 7% de disminución en promedio) para PLC.

PLC	Media	Desviación típica	Máximo	Mediana	Mínimo
PLCpre	258,81	145	528	270	20
PLCpost	239,86	135	511	231	37
Variación	-18,95	32,91	20,00	-7,00	-113,00

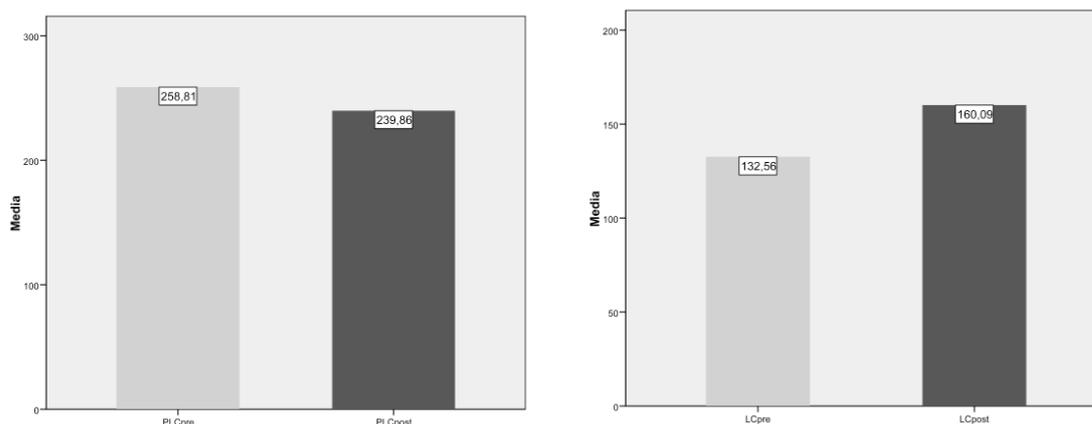
Tabla 39. Estadístico descriptivo de PLC.

- Una disminución significativa tras el tratamiento de 14.35 micras en promedio (un 5% de disminución en promedio) para TPL.

TPL	Media	Desviación típica	Máximo	Mediana	Mínimo
TPLpre	172,31	121	488	191	12
TPLpost	157,96	109	403	134	11
Variación	-14,35	15,28	75,00	-37,00	-102,00

Tabla 40. Estadístico descriptivo de TPL.

Lo anteriormente expuesto en las tablas sobre PLC y LC puede ser representado en las siguientes gráficas.



Figuras 114 y 115. Cambio de espesor de LC y PLC tras la disminución de la PIO.

VARIABLES AT1, AT2, AT3, AN1, AN2, AN3

Previamente al análisis, se comprobará la normalidad de las variables a utilizar: para usar pruebas paramétricas, han de ser normales ($p\text{-valor} > 0,05$) las variables antes y después del tratamiento. Sólo AN3 no lo es. Por tanto, se usarán pruebas t-student para muestras pareadas para todas las variables excepto para AN3 (no paramétricas de Wilcoxon).

	p-valor		p-valor
AT1pre	,612 (S-W)	AT1post	,955 (S-W)
AT2pre	,215 (S-W)	AT2post	,085 (S-W)
AT3pre	,469 (S-W)	AT3post	,335 (S-W)
AN1pre	,556 (S-W)	AN1post	,755 (S-W)
AN2pre	,220 (S-W)	AN2post	,267 (S-W)
AN3pre	,041 (S-W)	AN3post	,042 (S-W)

Tabla 41. Prueba de Saphiro-Wilk para establecer normalidad de las variables AT1, AT2, AT3, AN1, AN2 y AN3.

En la siguiente tabla figuran los p-valores asociados a la prueba de Wilcoxon/t-student para comprobar si se producen variaciones significativas tras el tratamiento.

	p-valor (prueba)
AN3post - AN3pre	,244 (Wilcoxon)
AT1pre - AT1post	,016 (t-student)
AT2pre - AT2post	,400 (t-student)
AT3pre - AT3post	,811 (t-student)
AN1pre - AN1post	,362 (t-student)
AN2pre - AN2post	,534 (t-student)

Tabla 42. Pruebas de Wilcoxon y t de student para muestras apareadas de las variables AN1, AN2, AN3, AT1, AT2 y AT3.

Estos son los estadísticos descriptivos de las variables:

AT2	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tıp.
AT2 pre	28	2,76	61,97	38,5857	17,63974
AT12 post	28	3,32	59,95	39,2848	17,22637
Variación AT1	28	-9,48	8,88	,6990	3,72311

Tabla 43. Estadístico descriptivo de AT2.

AT3	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tıp.
AT3 pre	28	,69	41,41	21,6295	12,44652
AT3 post	28	1,25	43,23	21,3752	13,33842
Variación AT3	28	-20,15	5,00	-,2543	4,82141

Tabla 44. Estadístico descriptivo de AT3.

AN1	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tıp.
AN1 pre	28	13,45	61,75	39,4625	13,36824
AN1 post	28	8,78	64,61	37,9124	14,37894
Variación AN1	28	-29,30	5,89	-1,5501	7,61059

Tabla 45. Estadístico descriptivo de AN1.

AN2	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tıp.
AN2 pre	28	1,60	70,63	28,2667	18,47455
AN2 post	28	,47	69,90	27,6752	19,94183
Variación AN2	28	-8,11	7,73	-,5914	4,27829

Tabla 45. Estadístico descriptivo de AN2.

AN3	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tıp.
AN3 pre	28	2,80	36,90	17,0938	11,15481
AN3 post	28	2,78	46,30	17,9338	12,97987
Variación AN3	28	-9,33	14,48	,8400	4,69019

Tabla 46. Estadístico descriptivo de AN3.

Sólo la AT1 sufre una variación significativa (p -valor $<0,05$) ya que aumenta tras el tratamiento de 2,4 grados en promedio (un 7% de aumento promedio).

AT1	Media	Desviación típica	Máximo	Mediana	Mínimo
AT1pre	32,36	10,86	50,60	29,59	8,47
AT1post	34,74	10,11	54,33	35,63	15,43
Variación	2,37	4,14	9,92	2,20	-7,51

Tabla 47. Estadístico descriptivo de AT1.

En el gráfico de medias se observa el leve pero significativo aumento sufrido en promedio por los valores de AT1 tras el tratamiento.

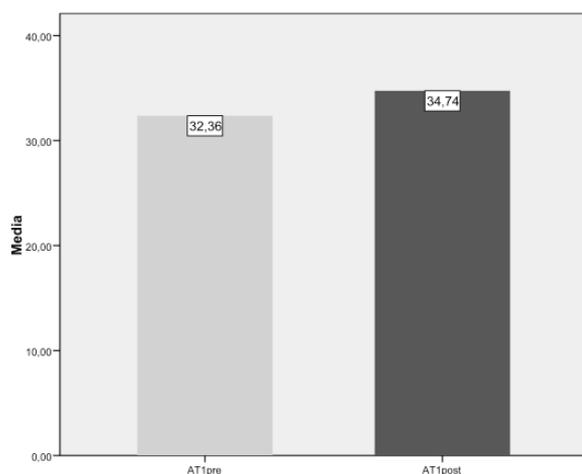


Figura 116. Cambio de AT1 tras el descenso de la PIO.

RELACIÓN ENTRE CH Y LAS VARIABLES DEL MOVIMIENTO OCULAR

La CH media fue de $8,47 \pm 1,76$ mm Hg y se relacionó con las variables del movimiento ocular que resultaron significativas.

La CH está correlacionada únicamente con el cambio de % en superficie:

		Variación LC	Variación AT1	Variación LC %	Variación AT1 %	Csupf%
CH	Correlación	,207 (Pearson)	-,038 (Pearson)	,228 (Pearson)	,247 (Rho de Spearman)	,479(**) (Pearson)
	p-valor	,255	,835	,320	,281	,003
	N	28	28	28	28	28

Tabla 48. Correlación entre LC, AT1 en valores absolutos y porcentajes así como el cambio de superficie en % con CH.

		Variación PLC	Variación PLC %	Variación TPL	Variación TPL %
CH	Pearson	-,168	-,056	-,197	-,197
	p-valor	,467	,810	,467	,520
	N	28	28	28	28

Tabla 49. Correlación entre PLC y TPL en valores absolutos y porcentajes con CH.

RELACIÓN ENTRE LA PIO Y LAS VARIABLES DEL MOVIMIENTO OCULAR

La PIO media antes del tratamiento era $25,67 \pm 12,56$ mm Hg y la reducción media tras el tratamiento fue $4,76 \pm 6,73$ mm Hg.

Si se calculan las correlaciones entre el cambio de PIO en valor absoluto (CPIO) y en % (CPIO%) con las variaciones significativas producidas tras el tratamiento en CSup, LC, PLC, TPL y AT1 (las dos últimas, también en valor absoluto y %), el resultado es que el cambio de PIO no está correlacionado con estas variaciones.

Para las variables CPIO y la variación en % de AT1 se aplicará la correlación de Spearman pues no son normales (p-valor de K-S < 0,05). La correlación entre CH y CPIO% es de -0.441.

		Variación LC	Variación AT1	Csupf%	Variación PLC	Variación TPL
CPIO	Rho de Spearman	,099	-,077	,299	,083	-,101
	Sig. (bilateral)	,591	,738	,096	,603	,804
	N	28	28	28	28	28

Tabla 50. Correlación entre LC, AT1, PLC y TPL en valores absolutos con el cambio de la PIO (CPIO) en valor absoluto.

		Variación LC	Variación AT1	Csupf%	Variación PLC	Variación TPL
CPIO%	Correlación	,172	-,084	,235	,203	-,156
	Sig. (bilateral)	,346	,717	,195	,483	,685
	N	28	28	28	28	28

Tabla 51. Correlación entre LC, AT1, PLC y TPL en valores absolutos con el cambio de la PIO (CPIO) en %.

RELACIÓN ENTRE EL DESPLAZAMIENTO Y OTRAS VARIABLES

La regresión lineal demostró una correlación de Pearson de 0,452 entre la edad y el desplazamiento de la superficie papilar, lo que demuestra que a menor edad el desplazamiento es mayor.

No existía relación entre el desplazamiento y otros parámetros estudiados como el sexo, la PIO basal antes del tratamiento, el grosor laminar y del tejido prelaminar basal y el espesor corneal central.

GRUPO CONTROL

Cuando se analizan todos los parámetros del nervio óptico descritos en la tabla 29 para el grupo control se encuentra que no existen diferencias significativas en las medidas previas y a la semana de estudio, en este caso sin tratamiento. El cambio de PIO era de $18,25 \pm 4,5$ mm Hg a $19,15 \pm 5,1$ mm Hg.

Prueba de Wilcoxon/t de student	p-valor (prueba)
T1post - T1pre	,455 (t-student)
T2post - T2pre	,877 (t-student)
N1post - N1pre	,923 (t-student)
N2post - N2pre	,435 (t-student)
N3post - N3pre	,718 (t-student)
LCpost - LCpre	,567 (t-student)
PLCpost - PLCpre	,638 (t-student)
T3pre - T3post	,396 (Wilcoxon)
TPpre - TPpost	,358 (Wilcoxon)
NCOpre - NCOpost	,297 (t-student)
TPLpre - PLCpost	,325 (t-student)

Tabla 52. Pruebas de Wilcoxon y t de student para muestras apareadas de las variables del nervio óptico en el grupo control.

ESTUDIO CLÍNICO DE LA EVOLUCIÓN DE DIFERENTES PARÁMETROS BIOMECÁNICOS CORNEALES Y DE PRESIÓN INTRAOCULAR TRAS CIRUGÍA DE GLAUCOMA

CAMBIOS DE HISTÉRESIS CORNEAL TRAS CIRUGÍA DE GLAUCOMA EN UN AÑO DE SEGUIMIENTO

El objetivo de la cirugía de glaucoma es únicamente descender la PIO como factor de riesgo del daño glaucomatoso. Si la cirugía de glaucoma es capaz de modificar en mayor o menor medida la arquitectura corneal y por consiguiente su histéresis, podríamos encontrarnos en el seguimiento de los pacientes intervenidos que la PIO GAT, elemento clave para definir el éxito quirúrgico, no era realmente la que pensábamos. Se partía de la premisa que a diferencia del espesor o la curvatura corneal, mínimos cambios en la histéresis corneal podrían significar grandes cambios en la tonometría ya que supone uno de los mayores inductores de error tonométrico. La infraestimación de la PIO GAT podría explicar por ejemplo aquellos casos de pacientes intervenidos que mantienen presiones dentro de la normalidad y a pesar de todo siguen progresando. La sobreestimación estaría relacionada con sujetos con cirugías en apariencia funcionantes y que sin embargo tienen un valor de presión más alto de lo que consideraríamos un buen resultado.

A priori podría parecer que esta diferencia en la estimación es demasiado importante como para que pueda suceder en la realidad, pero realmente no es así. Liu y Roberts publicaron en 2005 un artículo realmente revelador a este respecto, con un modelo matemático que intenta traducir la influencia real de los parámetros corneales en la tonometría, refiriéndose a la curvatura corneal, la paquimetría y la histéresis. En este modelo, si disminuía un 10% el radio corneal, la PIO GAT aumentaba 0,97 mm Hg. Un 10% de descenso en el espesor corneal

significaba un descenso en la medición de la PIO GAT de 0,79 mm Hg. Un 10% de incremento en el espesor suponía un aumento de la PIO GAT de 0,87 mm Hg. Esta relación no es lineal, por lo que no es conveniente aplicar normas de conversión ajustadas a la paquimetría como ha sido confirmado posteriormente por otros autores (137, 138). La paquimetría, fuente de error tonométrico más estudiado hasta ese momento en la literatura supondría cambios realmente despreciables en el control quirúrgico de los pacientes glaucomatosos. En el estudio de Liu y Roberts, para estudiar la influencia de CCT en la tonometría el módulo de Young de elasticidad aplicado era de 0,19 Mpa, que es el que se considera normal para la córnea. Sin embargo, si el módulo de Young fuera de 0,58 Mpa por ejemplo, un incremento del 10% del espesor corneal supondría un cambio de 2,63 mm Hg. Por tanto, las propiedades biomecánicas corneales introducen un error tonométrico importante para un mismo incremento del espesor corneal. Si lo miramos desde el punto de vista de una PIO manométrica real de 15 mm Hg, la estimación de la PIO podría variar desde 13 a 30.26 mm Hg si el módulo de Young cambiara de 0,1 a 0,9 Mpa (137). Para hacernos una idea de lo que suponen estas cifras, está descrito en la literatura que el módulo de Young corneal puede variar desde 0,01 a incluso 10 Mpa (Fuchs o queratotomías radiales), mucho mayor que lo estudiado en el artículo de Liu y Roberts. Esto supondría un error tonométrico realmente considerable. Está bien documentado que pueden existir además cambios importantes en las propiedades mecánicas de los tejidos cuando existe una patología (169-171). Para estos autores por tanto, las propiedades biomecánicas corneales son las que estarían más relacionadas con los errores tonométricos, mientras que el espesor o la curvatura corneal tendrían un impacto menor (137).

Sabiendo la importancia que supondría un cambio esencial en la histéresis para la tonometría, parecía importante saber si la cirugía

glaucomatosa producía un cambio significativo como ocurría en otras cirugías en la literatura.

En nuestro estudio, tras la cirugía de glaucoma existe un aumento de CH ya a la primera semana tras la intervención quirúrgica que se mantiene al mes, 3 meses, 6 meses y al año de seguimiento. Existe un descenso de la PIO GAT tras la semana de cirugía, elevándose ligeramente al mes y manteniéndose estable a los 3 meses, 6 meses y al año de seguimiento. Sin embargo, la relación entre CH y PIO GAT es débil. De manera global, la histéresis aumenta mínimamente tras la cirugía por lo que PIO GAT estaría sobreestimada en las visitas de control del postoperatorio. Esta diferencia es mínima al año (0.4 mmHg de media) y sin relevancia para la evaluación clínica diaria.

Los valores de CH previos a la intervención quirúrgica de pacientes glaucomatosos en nuestro estudio son muy parecidos a otros que ya están publicados previamente, bastante inferiores a la media poblacional como evidenciaron Luce y Taylor (172).

Iordanidou et al realizaron un estudio muy similar en 30 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto donde evaluaban cambios en diversos factores como CH tras ser intervenidos mediante esclerectomía profunda no perforante. La técnica quirúrgica utilizada era muy similar a la de esta tesis. Primero se creaba un flap conjuntival con base limbo, un tapete superficial de 5 x 5 mm penetrando 1 mm en córnea clara a diferencia nuestra donde la disección en córnea clara era de aproximadamente 2 mm. Se tallaba posteriormente el tapete profundo que se extraía posteriormente y se tallaba la membrana trabeculodescemética hasta que existía la percolación del humor acuoso. Posteriormente se utilizaba un implante de colágeno que era suturado con nylon de 10/0, mientras nosotros no lo suturamos para colocarlo en un bolsillo supracoroideo. Tampoco nosotros suturamos el tapete superficial a diferencia de este estudio donde utilizan 2 pts de nylon de 10/0, uno en cada esquina (173).

Las mediciones en este estudio se realizaban con el ORA en el día 1, día 8 y al mes. Mientras que CH aumentaba significativamente al día siguiente de la intervención desde $7,51 \pm 1,56$ mm Hg hasta $9,38 \pm 1,77$ mm Hg y se mantenía en el día 8 con un valor de $9,20 \pm 1,57$ mm Hg, decrecía hasta la cifra de $8,41 \pm 1,72$ mm Hg en el mes tras la intervención. GAT IOP tenía un valor medio preoperatorio de $19,57 \pm 6,32$ mm Hg, descendiendo drásticamente por la intervención hasta un valor de $5,20 \pm 3,49$ mmHg al día siguiente. Posteriormente va ascendiendo paulatinamente alcanzando $8,32 \pm 5,37$ mmHg en el día 8 de la intervención y $12,71 \pm 7,43$ mmHg al mes tras la cirugía. Cuando analizan la GAT y CH conjuntamente encuentran que existe una débil relación entre ambos previamente a la cirugía, no existe relación ni en el día 1 ni en el 8 y finalmente una relación negativa al mes de la intervención.

En nuestro estudio sin embargo las mediciones con el ORA no se realizaron al día siguiente de la intervención aunque sí a la semana y al mes. El período de seguimiento se prolongó en nuestro caso al mes 3, mes 6 y 1 año tras la cirugía. Otra de las diferencias existentes entre ambos estudios es que aunque nuestra muestra era de 77 pacientes preferimos trabajar con las medianas, ya que en muestras no muy importantes los valores extremos pueden condicionar los resultados cuando se trabajan con las medias. En nuestro caso CH también sufre un importante incremento tras la cirugía ya a la semana siendo $9,4 \pm 2,41$ mm Hg. Aunque decrece mínimamente a $9 \pm 2,38$ mm Hg al mes como ocurre con el estudio de lordanou et al, asciende a los 3 meses a $9,4 \pm 2,88$ mm Hg y se mantiene estable prácticamente hasta el final del estudio con un valor de $9,3 \pm 10,88$ mm Hg a los 6 meses y de $9,3 \pm 2,32$ mm Hg al año de seguimiento, mientras que el estudio de lordanou et al desciende acercándose a valores preoperatorios, constituyendo una de las principales diferencias.

La PIO GAT desciende a la semana de cirugía hasta un valor de $10,19 \pm 5,06$ mmHg y se va estabilizando posteriormente al mes de la

cirugía siendo los valores de $14,55 \pm 4,44$ mmHg, $14,43 \pm 4,73$ mm Hg a los 3 meses, $15,01 \pm 4,72$ mm Hg a los 6 meses y $15,76 \pm 4,70$ mm Hg al año. Por tanto se puede extraer que en nuestro caso la PIO GAT no está tan baja al mes de la cirugía pero sí que se mantiene muy estable durante el año de seguimiento.

Como hemos expuesto anteriormente preferimos trabajar con la mediana para evitar posibles fuentes de error derivados de la utilización de las medias, siendo los valores de 10 mm Hg a la semana e incrementándose hasta 16 mm Hg al mes, 15 mm Hg a los 3 y 6 meses y 14 mm Hg al año. Cuando comparamos PIO GAT con CH no encontramos correlación prácticamente en ninguna de las visitas excepto una débil relación inversa a los 3 y 6 meses.

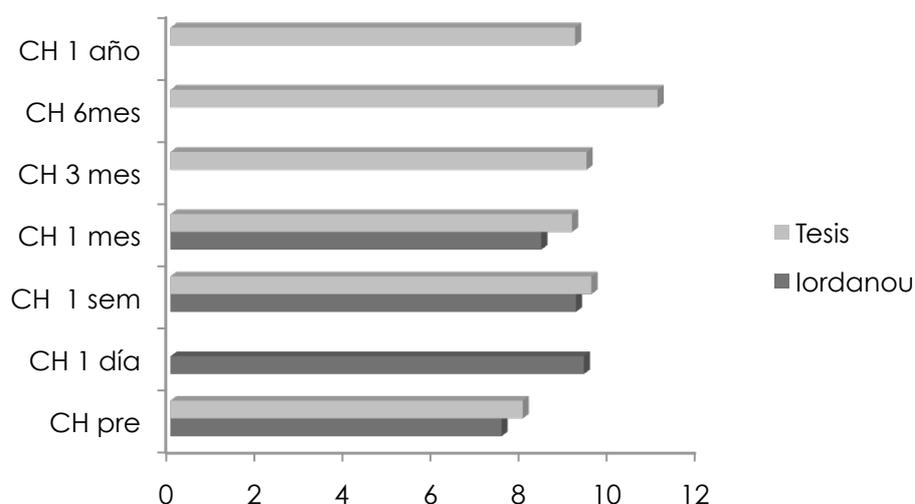


Figura 117. Modificación de CH tras la cirugía de glaucoma en nuestro estudio y en el de Iordanou et al. Se puede apreciar que aunque las mediciones no se realizan en el mismo momento siguen un curso similar.

En un principio, la hipótesis más obvia sobre el cambio que se produce en la histéresis tras la cirugía sería atribuirlo al que se produce por el descenso de la PIO, que modificaría las propiedades biomecánicas de la córnea. Sin embargo, no existe correlación entre

ambos parámetros ni antes de la cirugía ni durante todo el período de seguimiento, al igual que en el estudio de Iordanidou et al. Ellos hipotetizan que se producen cambios en las propiedades viscoelásticas de la córnea más allá de los cambios existentes en la PIO y que se debe probablemente a fenómenos de remodelado corneal independientes de la presión como ha sido referenciado en la literatura (173).

Existen varios estudios que intentan relacionar cambios en la PIO con cambios en la histéresis corneal. Kida et al encontraron en un estudio realizado en 15 pacientes sanos que no existían cambios durante las 24 horas en la histéresis corneal, a pesar de que sí existía un pequeño aumento de la paquimetría (9-84 μm) y de la presión intraocular por la noche (174).

En un estudio interno realizado por Reichert en 30 pacientes, midieron la histéresis mediante el ORA con un rango de presiones que aplicaban mediante un oftalmodinamómetro. Todas las medidas se hacían con minutos de diferencia para minimizar posibles cambios diurnos en la histéresis, ya que en este estudio a diferencia del de Kida et al, sí que encuentran pequeñas variaciones a lo largo de las 24 horas en las propiedades biomecánicas. La histéresis corneal media en la muestra de sujetos normales era de 9,6 mmHg. A pesar de las pequeñas variaciones diurnas, ellos no encuentran que los cambios en la PIO produzcan cambios en la histéresis y por eso concluyen que es una propiedad intrínseca de la materia, en este caso de la córnea. Sí que encuentran cambios cuando miden la histéresis en otros sujetos con queratocono, en este caso con una CH disminuida con una media de 8.1 mm Hg. También ocurre en los intervenidos de LASIK, alcanzándose los valores más bajos en la distrofia de Fuchs (172).

Martinez de la Casa et al también investigaron la posible relación entre la histéresis corneal y la PIO. En un estudio realizado en el Hospital Clínico de Madrid reclutaron 48 pacientes con diagnóstico de glaucoma y determinaron la paquimetría corneal y la histéresis.

Encuentran que a mayor espesor corneal mayor es el factor de resistencia corneal, resultado totalmente esperable si tenemos en cuenta que el factor de resistencia corneal queda determinado cuando la histéresis corneal se relaciona más con la paquimetría. También observan una sobreestimación de la IOPcc sobre el Goldmann con diferencias entre las medias de 1 mm Hg aproximadamente. Uno de los principales hallazgos de este artículo es que no encuentran relación entre la PIO y la histéresis corneal, resultados muy parecidos a los publicados por Luce para el diseño del ORA y también con nuestro estudio donde la relación es débil y temporal (175).

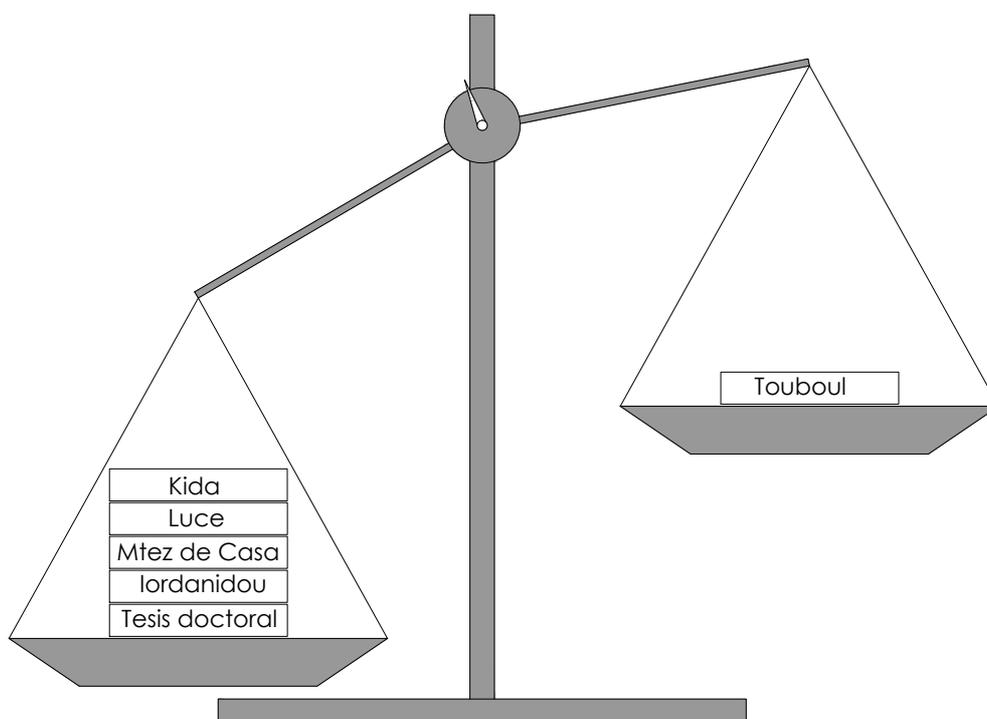


Figura 118. La mayoría de lo estudios coinciden con el nuestro en que no existe relación entre CH y PIO GAT o esta relación es muy débil.

Touboul et al midieron la histéresis corneal en 498 ojos de 258 pacientes, dividiendo los resultados en 5 grupos de estudio: glaucoma, LASIK, queratocono, queratomía fotorrefractiva y normales. Acordado al resto de las publicaciones también encuentran una sobreestimación

de la PIO con el ORA sobre el Goldmann con una diferencia entre las medias de 10.3 mm Hg y 9 mm Hg en los sujetos normales. Sin embargo, ellos sí que encuentran una relación débil entre la histéresis corneal y la PIO medida con Goldmann, aunque menor de lo esperado. Todos los grupos de estudio tenían valores de histéresis menores que en la población normal.

CAMBIOS DE CRF Y CCT TRAS CIRUGÍA DE GLAUCOMA EN UN AÑO DE SEGUIMIENTO

Intentar explicar las diferencias existentes entre los conceptos de CH y CRF en la literatura es realmente complicado. De una manera simple para una primera aproximación a los términos y sus implicaciones, podríamos hacer un paralelismo con lo que le sucede a un coche cuando sufre un impacto. CH sería la capacidad que tiene la carrocería del coche para absorber esa energía, disiparla por las paredes y evitar así que se transmita al habitáculo. Depende totalmente del material y la arquitectura de esa carrocería. En el caso del ojo, dependería de las características de la córnea, esclera y lámina cribosa tanto por la composición como distribución del colágeno (componente elástico) y de la matriz extracelular (componente viscoso). CRF traduciría la resistencia global de la carrocería del coche ante el impacto y dependería de otros muchos factores como por ejemplo el grosor de las paredes o qué existe en el interior del coche. Si el interior del coche está completamente relleno de acero cabría esperar una gran resistencia global al impacto, mientras que si está lleno de aire la resistencia será menor. En el ojo ese ejemplo sería la presión del líquido intraocular en las paredes del ojo, a mayor presión desde el interior mayor será la resistencia. Lo mismo ocurre con el grosor de las tunicas oculares. Por tanto, CRF está más influenciada por la PIO y el espesor corneal (CCT). Cuando entramos de lleno en las publicaciones tras esta

licencia personal explicativa, las diferencias entre CH y CRF y la relación entre estos parámetros y las propiedades elásticas y viscosas no están bien dilucidados. Tanto CH como CRF están influenciados por los componentes biomecánicos corneales, ya que ambos derivan de la diferencia entre el pico de aplanación 1 y el 2 en el ciclo del ORA. Una CH baja podría por ejemplo estar relacionada tanto con un módulo de Young alto o bajo dependiendo de la viscosidad asociada, ya que CH engloba tanto características elásticas como viscosas. Esto conlleva todavía a una confusión mayor que la que ya existe en la literatura con todos estos términos. El CRF está sin embargo más íntimamente relacionado con la elasticidad y con la paquimetría, factor que influye de manera profunda en la elasticidad. Ahondando más en este concepto, CH describe la capacidad amortiguadora y de disipación de la energía de la córnea mientras que CRF se relaciona con una resistencia más global de la córnea ante una fuerza exterior aplicada. CH no está por tanto muy relacionado con la PIO a diferencia de la CRF que sí que se halla influenciada en gran manera por la PIO, la elasticidad y la paquimetría (176).

Existen numerosas publicaciones sobre la influencia del espesor corneal en la histéresis. Lam et al estudiaron 120 pacientes normales en China. Se les medía el espesor corneal mediante un paquímetro ultrasónico y se obtenían los valores convencionales con el ORA. Encontraron una relación positiva entre CCT y CH, CRF y PIO GAT mientras no existía ninguna asociación con IOPcc (177). Esto significaría que la PIO corregida obtenida con el ORA sería independiente de CCT, a diferencia de la tonometría GAT convencional mucho más dependiente de este parámetro como ha sido ya ampliamente demostrado en la literatura científica. Broman et al llevaron a cabo un estudio similar en 230 pacientes con glaucoma comparando diversos tonómetros y obteniendo también el valor de la histéresis corneal. Sorprendentemente encuentran que la PIO GAT es la menos afectada

por el espesor corneal y además encuentran que el valor de IOPcc obtenido con el ORA es también muy dependiente de CCT, lo que contrasta fuertemente con el artículo anteriormente mencionado y con lo aceptado generalmente en la comunidad médica. También encuentran una relación entre CCT y la histéresis corneal, aunque de carácter más débil (178). Kamiya et al también apuntaban en la dirección de que ambos factores estaban relacionados y ahondaban otros factores que podrían influir en la histéresis corneal (179).

Touboul et al cuando investigaron CCT y CH encontraron que la relación era bastante modesta, aunque sí habría que tenerlo en cuenta cuando se estudia el comportamiento biomecánico de la córnea (176).

Son Kotecha et al los que caracterizan toda esta amalgama de conceptos de manera más rigurosa y objetiva. Explican que el ORA mide la histéresis corneal valorando la diferencia entre la primera presión de aplanación y la presión de relajación según la ecuación CH: $p_1 - kp_2$, donde k es igual a 1, por tanto CH es igual a $p_1 - p_2$.

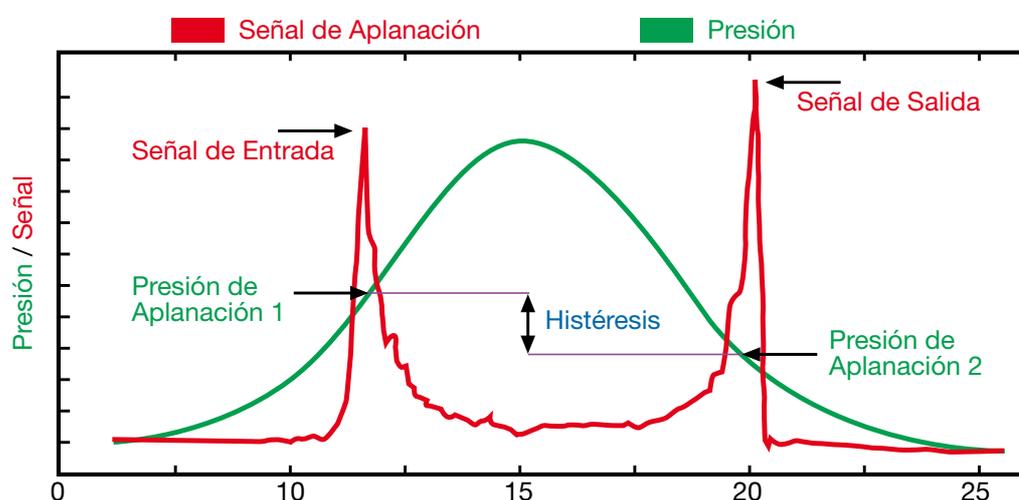


Figura 119. Gráfico del ORA, donde la histéresis viene determinada por la diferencia entre p_1 y p_2 .

Estudiando la correlación entre la histéresis y otros parámetros como la PIO o CCT, los autores se dan cuenta que cuando k es 0,79 la

CH es independiente totalmente de la PIO GAT, lo que ellos denominan CCF (corneal constant factor). También observan que la relación entre CCT y CH es máxima cuando k es 0,68 y este valor es CRF. Parece obvio pensar que por tanto CRF y CCF dependen de CH. Por el diseño del ORA y cómo se transmite la señal para parar el pulso de aire, $p1$ se ve influenciado si la PIO basal está muy elevada o la CCT muy aumentada. CH depende de $p1$ como hemos mencionado anteriormente, por lo que parece que córneas muy gruesas podrían parecer tener mayores propiedades amortiguadoras. Hay que tener en cuenta que esta influencia es mínima y CH depende mucho más de las características del tejido. Por ejemplo, una distrofia de Fuchs con una paquimetría elevada tendría normalmente una CH baja. CRF siempre se relaciona más con la paquimetría que CH porque traduce el valor numérico donde la influencia de CH y CCT es máxima (180).

En esta tesis aunque existen diferencias estadísticamente significativas de CCT en los diferentes momentos tras la cirugía, no parecen ir más allá de los valores de variabilidad de la paquimetría ultrasónica que están publicados, por lo que es difícil aplicarles una consecuencia clínica relevante. Lo que no parece extraerse de los resultados es que exista una relación clara entre CH y CCT. Esto puede deberse a que realmente en nuestro estudio la paquimetría se mueve dentro de valores de la normalidad, por lo que probablemente $p1$ no se ve modificada en gran manera y no influye tanto en el resultado final de CH.

COMPARAR LOS CAMBIOS PRODUCIDOS EN LA HISTÉRESIS CORNEAL EN LOS DIFERENTES TIPOS DE CIRUGÍA DE GLAUCOMA

En nuestro estudio no existen diferencias significativas entre la esclerectomía profunda no perforante, la trabeculectomía y los dispositivos Express.

En cuanto a la trabeculectomía Sun et al publicaron que existía un aumento significativo de CH desde $6,83 \pm 2,08$ mm Hg a $9,22 \pm 1,80$ mm Hg a las 2 semanas de la intervención, sin cambios posteriores tras 1 mes de seguimiento. A pesar de todo, CH permanecía inferior a los valores de normalidad. La PIO descendía de $31,55 \pm 10,48$ a $11,47 \pm 4,71$ mm Hg y aunque existía una relación negativa entre CH y la PIO GAT, esta correlación era débil (181). Los autores apuntan a que esa débil relación podría estar relacionado con fenómenos de remodelación corneal como ha sido mencionado anteriormente, si bien es que verdad que otros autores defienden que el ORA comete un error con la medición de presiones altas que podría justificarlo (182, 183).

No existe literatura respecto a la histéresis y los dispositivos Express.

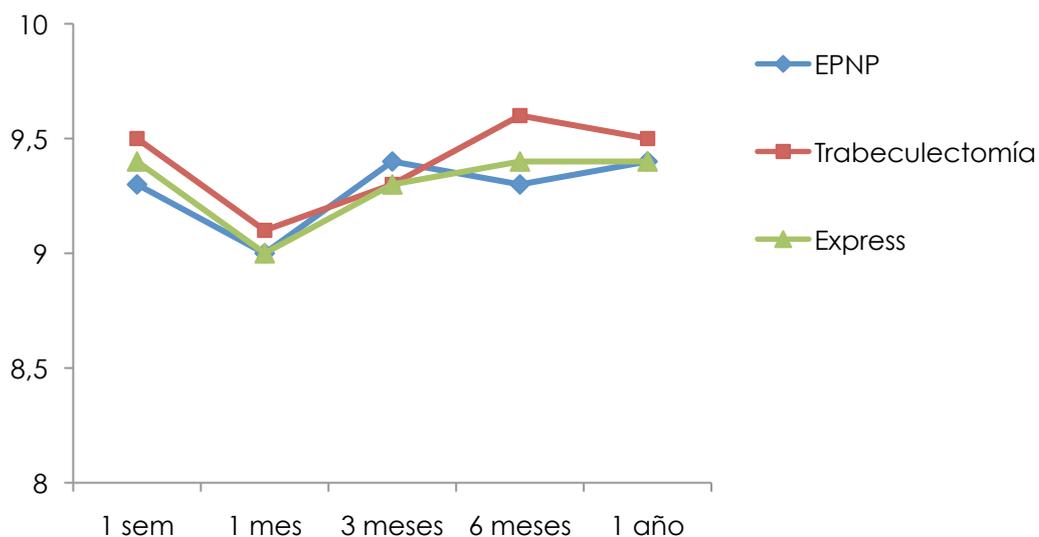


Figura 120. Valores de las medianas de CH tras las diferentes cirugías de glaucoma. No existen diferencias significativas.

No parece existir ninguna duda respecto a que la cirugía corneal induce cambios en las propiedades biomecánicas corneales. Tanto es así que en los estudios preliminares del ORA las pruebas se realizaban con sujetos intervenidos de LASIK para obtener las diferentes constantes que componen los parámetros obtenidos por el ORA (172). Pepose et al

analizaron en 66 pacientes intervenidos de LASIK diferencias tonométricas antes y después de la intervención mediante el tonómetro de Pascal, ORA y tonómetro de Goldman. En este estudio el tonómetro que se ve menos afectado es el Pascal, relativamente inmune a los cambios en las propiedades biomecánicas corneales y la paquimetría. Tanto CRF como CH decrecían un 28,6% y 16,2% respectivamente, lo que suponía una infraestimación en la PIO medido con Goldman y ORA (184). El queratono es una patología que produce también una disminución importante de la histéresis corneal. Se ha visto que estos pacientes mejoran sus propiedades biomecánicas corneales cuando son intervenidos con queratoplastia. Yenerel realizó un estudio retrospectivo en 169 ojos, 36 con queratocono que se iban a someter a una queratoplastia, 36 que no se meterían a cirugía y 63 controles. Tras la queratoplastia, los valores de CH y CRF se incrementan asemejándose prácticamente a los de los sujetos normales (185). Hosny aborda una cuestión similar en un estudio prospectivo donde compara la queratoplastia penetrante y la queratoplastia lamelar anterior, obteniendo resultados más similares a la normalidad con la queratoplastia lamelar anterior (186). Otra de las cirugías que comúnmente se relaciona con el queratocono son los anillos intracorneales. Piñero et al examinaron retrospectivamente 45 ojos con queratonoco con implante de KeraRing sin encontrar cambios en las propiedades biomecánicas corneales al mes de la intervención, siendo significativos a partir del tercer mes (187).

No sólo existe literatura referida a cirugía corneal, también la cirugía retiniana ha sido motivo de estudio. Ruiz de Copegui et al examinaron prospectivamente 12 ojos con hemovítreo que iban a ser sometidos a una vitrectomía y 15 con desprendimiento de retina con cerclaje escleral más vitrectomía. Encuentran una disminución significativa de la CH desde $10.2 \pm 1,7$ mmHg a $7.6 \pm 1,1$ mmHg tras 1 mes del cerclaje, pero no cuando se realizaba sólo la vitrectomía. Este

cambio en la histéresis podría relacionarse con una infraestimación de la PIO en los casos de banda más vitrectomía, por lo que hay que estar particularmente atento a este respecto (188). Seymenoglu et al ahondan en esta discusión mediante un estudio realizado en 29 ojos sometidos a vitrectomía de 23G. Encuentran una leve disminución de CH tras la cirugía, recuperando la normalidad a los 3 meses, abogando por la poca invasividad de esta técnica quirúrgica (189).

Hager et al realizaron un estudio en 101 ojos de pacientes consecutivos que se iban a operar de cataratas y determinaron los valores obtenidos con el ORA sólo al día siguiente de la intervención. Cuando analizaron los valores de CCT encontraron un incremento significativo de $556,82 \pm 32,5$ a $580,26 \pm 45,5$ μm , probablemente debido al edema corneal. CH sin embargo disminuyó significativamente de $10,35 \pm 2,5$ mm Hg a $9,20 \pm 1,9$ mm Hg en el día 1 tras la intervención. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre la PIO medida con Goldmann antes y después de la cirugía a pesar de la pequeña diferencia existente en la paquimetría, probablemente debido a que sea indetectable con el Goldmann. Concluyeron que la disminución de la histéresis se debía al edema corneal (190).

Kucumen et al evaluaron los mismos parámetros en 51 ojos de pacientes programados para facoemulsificación + lente intraocular. En este caso las medidas se tomaron a la semana, al mes y a los 3 meses. No se produjeron cambios significativos en CCT durante las medidas antes y después de la intervención, mientras que CH descendía de un valor previo de $10,36 \pm 1,48$ mm Hg a $9,64 \pm 1,26$ mm Hg para recuperarse al mes $10,20 \pm 1,70$ mm Hg y 3 meses $10,74 \pm 1,54$ mm Hg, pero no lo compararon con la PIO GAT (191).

Kamiya et al intentan secuenciar más detalladamente que en los anteriores artículos todos los cambios producidos tras la cirugía de cataratas. Examinan 54 ojos de 33 pacientes consecutivos que iban a ser intervenidos de cataratas con medidas al día 1, 1 semana, 1 mes y 3

meses. Muy similar a los resultados anteriores, tanto CH como CRF descienden al día siguiente de la intervención para volver a recuperar niveles normales al mes de la cirugía. Creen también que temporalmente se reduce la capacidad de absorber energía por parte de la córnea y su resistencia, aunque señalan como novedad que la rápida recuperación en estos sujetos no limitaría desde el punto de vista biomecánico la realización de cirugía corneal refractiva para corregir errores residuales. Esta reducción de la histéresis también la explicarían por el edema corneal. Tampoco estos autores lo relacionan con la PIO GAT, por lo que si ésta tuviera alguna influencia sobre la histéresis queda sin esclarecer (192).

Entre las limitaciones de este estudio se pueden destacar:

Primero, la trabeculectomía nunca fue una técnica primaria de cirugía porque normalmente no la realizamos en nuestro hospital y sólo entra a formar parte del estudio secundario a la rotura de la membrana trabeculodescemética de la EPNP y posterior reconversión.

Segundo, nuestra técnica de elección en la cirugía de glaucoma es la EPNP y de ahí deriva que exista una desproporción en las muestras de cada procedimiento antiglaucomatoso que podría alterar los resultados, si bien es verdad que no hemos encontrado diferencias entre las técnicas.

Tercero, no hemos realizado medidas al día siguiente de la operación como en otros estudios ya que no lo consideramos inicialmente en el diseño de esta tesis.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE DIFERENTES PARÁMETROS BIOMECÁNICOS CORNEALES EN SUJETOS NORMALES, HIPERTENSOS OCULARES Y GLAUCOMATOSOS

En esta tesis se analiza la relación entre CH y el DM no sólo de forma genérica, sino subdividiendo el daño glaucomatoso basándonos de manera parcial en la clasificación de Hodapp en cuanto al DM se refiere, obviando otros parámetros no estudiados en este caso. Hemos subdividido a los pacientes en 5 grupos:

1. Glaucoma avanzado: \leq de -12 dB.
2. Glaucoma moderado: entre -6dB y -12 dB.
3. Glaucoma incipiente: \geq -6dB.
4. Hipertensos oculares: PIO alta sin daño glaucomatoso.
5. Normales: PIO normal sin daño glaucomatoso.

Lo que se observa es que en los sujetos normales la histéresis tiene un valor medio de $10,39 \pm 2,22$, en los hipertensos oculares es de $9,93 \pm 2,07$ mm Hg, en los glaucomas incipientes es $9,63 \pm 2,17$ mm Hg, en los glaucomas moderados es $9,33 \pm 2,01$ mm Hg y en los avanzados $8,83 \pm 2,37$ mm Hg. Cuando se analiza si existen diferencias significativas entre los grupos mediante el test de Kruskal Wallis se observa que existen diferencias entre los grupos a medida que el defecto es mayor, excepto entre los hipertensos y los normales.

Kaushik et al examinaron en 323 sujetos los valores de histéresis corneal. Se subdividían en los siguientes grupos: 71 normales, 101 sospechosos de glaucoma, 38 hipertensos oculares, 18 con glaucoma normotensivo y 95 pacientes con glaucoma de ángulo abierto y cerrado. La histéresis corneal era significativamente menor en los sujetos con glaucoma, tanto de ángulo abierto y cerrado como normotensivo. No encuentran diferencias entre los normales y los hipertensos oculares

(193). Estos resultados concuerdan con otros publicados previamente (194, 195) y son bastante similares a los de esta tesis excepto en el grupo de los hipertensos, que se asemejan más a los sujetos normales en el estudio de Kaushik y a los glaucomas iniciales en la tesis. También hay que señalar que nosotros habíamos subdividido los glaucomas en 3 grupos, por lo que es más fácil que existan menos diferencias entre los glaucomas incipientes y los hipertensos en la tesis que si comparamos los hipertensos con una amalgama de glaucomatosos, donde pueden existir glaucomas avanzados con una histéresis mucho más disminuida. Streho et al en un estudio prospectivo realizado en 329 pacientes encuentran como nosotros diferencias entre los sujetos normales y los hipertensos pero en nuestro caso no son significativas, como en el estudio de Kaushik (196).

Existe también una relación clara e inversa entre el defecto medio y la histéresis, de manera que cuanto el defecto medio es mayor o el daño está más avanzado la histéresis es menor. De Moraes et al realizan un estudio en 153 pacientes intentando relacionar la histéresis con la campimetría. Encuentran que la histéresis es el parámetro corneal más relacionado con la progresión del campo visual. Por cada mm de Hg de incremento en la histéresis corneal existe un descenso en la asociación con la progresión del 20%. Es muy difícil en cualquier caso determinar si la histéresis influye en la progresión o no es más que una consecuencia del glaucoma avanzado, aunque para este estudio CH supone un factor de riesgo independiente de cuál fuera el defecto inicial o estadio del glaucoma. Una histéresis disminuida podría ser un marcador de la susceptibilidad al daño del nervio óptico o ser resultante del propio daño. Leite et al resaltaron que en sujetos sanos de origen africano la histéresis era menor que en los caucásicos, siendo el grupo de raza africana como se ha evidenciado un grupo particularmente susceptible al daño glaucomatoso (197). Anand et al demostraron entre pacientes que tenían un daño glaucomatoso asimétrico que el daño

era mayor en aquellos ojos con una CH menor, independientemente del grado de PIO. Además, evidenciaron que los ojos glaucomatosos con baja histéresis no sólo tenían una mayor progresión en el análisis campimétrico por eventos sino que progresaban más rápidamente en el análisis de tendencias. Como CH no es un factor modificable, en estos casos podría ser interesante disminuir más la PIO para prevenir un avance más rápido del daño glaucomatoso (198).

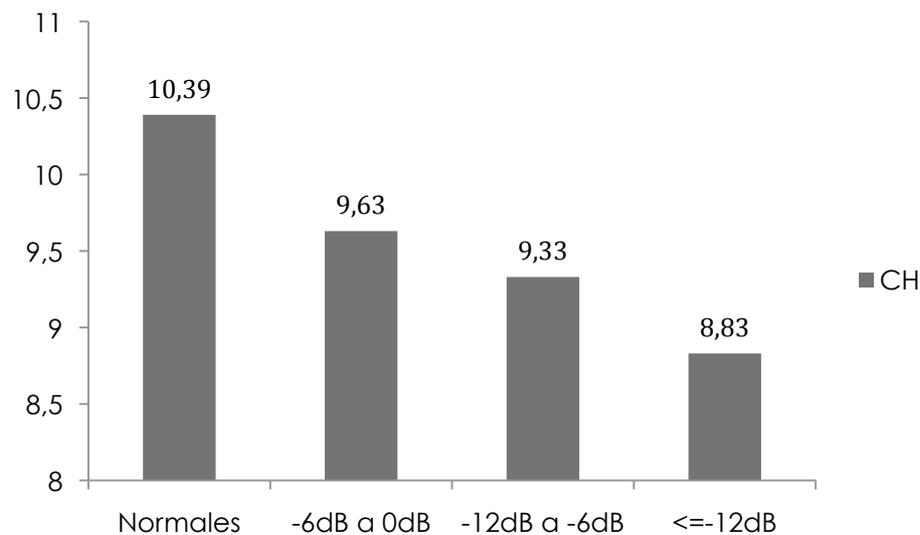


Figura 121. Valor medio de CH según la severidad del campo visual.

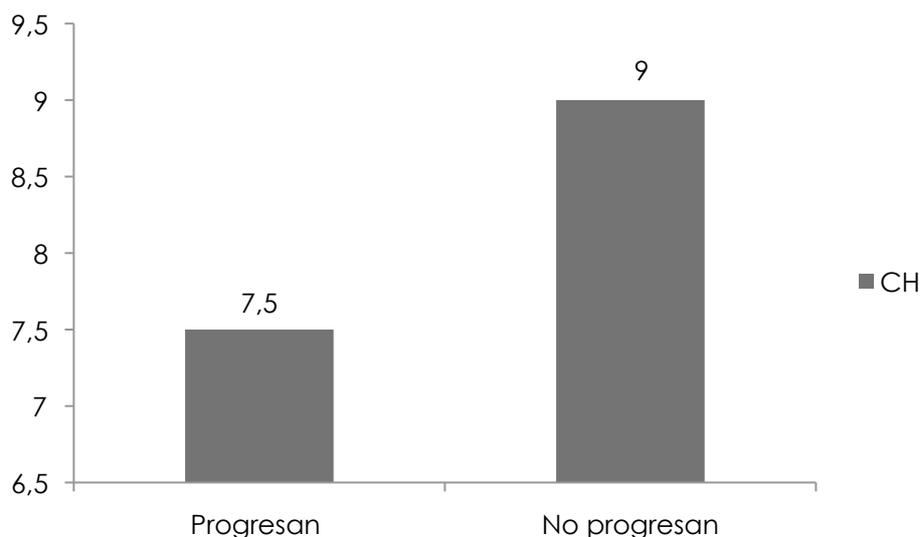


Figura 122. Valor medio de histéresis si existía o no progresión en el estudio de De Moraes et al.

También hemos evaluado la relación entre los diferentes parámetros corneales, la PIO, la edad y la paquimetría.

Existe una correlación positiva entre GAT y IOPcc así como entre GAT y IOPg, con una distribución de puntos bastante homogénea. Las pruebas de Wilcoxon revelan que GAT y IOPg no difieren significativamente, mientras que respecto a IOPcc, la GAT está infraestimada. Esto coincide con lo previamente publicado. Martínez de la Casa et al encuentran que mientras que la PIO GAT en sujetos glaucomatosos tenía un valor medio de $7,2 \pm 3,5$ mm Hg, la IOPcc era de $8,3 \pm 4$ mm Hg. Bayoumi et al encuentran también una infraestimación de $1,33 \pm 2,38$ mm Hg de PIO GAT respecto a IOPcc (199).

También existen publicaciones que relacionan la edad con CH. En este estudio existe una relación negativa entre ambos parámetros, a mayor edad menor histéresis. Kotecha et al realizaron un estudio en 105 sujetos sin tratamiento (45 hipertensos y 60 sin enfermedad) con un rango de edad entre 26 y 82 años. Encuentran también una disminución de la histéresis con la edad. Ellos exploran esta relación a través de CCF, observando una disminución de 0,28 mm Hg por década. El CCF es una medida tanto de la rigidez como de la viscoelasticidad. Estos resultados podrían traducir un incremento del cross-linking de las fibras de colágeno corneales con la edad, convirtiendo a la córnea en una estructura más rígida y menos viscoelástica. En este estudio interpretan los resultados con cuidado, ya que la cohorte elegida son pacientes con hipertensión ocular y los resultados podrían estar alterados (180).

Esta relación entre la histéresis y la edad ya había sido investigada ex vivo en la lámina cribosa por Albon et al. Analizando el volumen y la deformabilidad encontraron que efectivamente existe un aumento de la rigidez con la edad cuando se estudia en cadáveres. La capacidad de la lámina cribosa de deformarse y de recuperar su forma original una vez que disminuye la presión ejercida disminuye con la edad, así como

la absorción de energía para disiparla. Esto podría conducir a un menor estrés en los axones que atraviesan la lámina cribosa. Para estos autores esto también podría explicar la reversibilidad de la excavación que ocurre en los niños y adultos jóvenes cuando se disminuye la presión intraocular. También explicaría para ellos como la compresión en los axones que se produce en un adulto joven es mucho menor que con uno de mayor edad, donde la limitada capacidad de movimiento se traduce en una mayor compresión. Este cambio parece más marcado a partir de los 40-50 años, edad a la que aumenta también la incidencia de glaucoma (200). Este aumento de la rigidez parece estar relacionado con un aumento de la elastina y un descenso de la fibronectina y de la proteína ácida fibrilar glial en la matriz extracelular de la lámina cribosa (201).

Aihara et al fueron capaces de desarrollar un modelo experimental de glaucoma provocando una mutación en el colágeno tipo I, por lo que podría existir una relación entre la PIO y el *turnover* de las fibras de colágeno. De esta manera, una alteración de la matriz extracelular haría que el nervio fuera más susceptible al daño glaucomatoso (202).

Congdon et al realizaron un estudio en 230 pacientes para valorar la relación entre la paquimetría y la histéresis con el daño glaucomatoso. Encuentran que una baja histéresis corneal y no la paquimetría están asociados con la progresión campimétrica, aunque cuando se incluye la longitud axial la histéresis corneal no guarda ya una relación significativa. Esto no concuerda con otros estudios previos donde sí hallaban relación entre CCT y la pérdida campimétrica (203). No encuentran tampoco relación entre CCT o CH con DM (147). En esta tesis no se ha estudiado la relación con la progresión glaucomatosa, pero sí con el daño glaucomatoso expresado con el defecto medio encontrando una relación significativa a diferencia del estudio de Congdon et al.

No existe relación entre Km y IOPcc y CH, sólo una leve tendencia. Estos hallazgos son consistentes con los de Piñero et al respecto a CH en ojos con queratocono, aunque ellos sí que encuentran que existe una influencia entre CRF y Km. En nuestro caso esta relación no pudo ser demostrada, aunque probablemente los valores de Km serían más extremos en el caso de este estudio que en nuestros pacientes que no sufrían una enfermedad corneal (204). Otros muchos estudios han apuntado en la misma dirección (132) (205).

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre CH y los diferentes tratamientos utilizados. La relación entre la histéresis y los análogos de las prostaglandinas siempre ha sido un tema controvertido, ya que estos fármacos actúan sobre las metaloproteinasas degradando la matriz extracelular. Esto ha podido ser demostrado en las metaloproteinasas del cuerpo ciliar y de la conjuntiva, pero no de la córnea (206) (207). El estudio con mayor relevancia realizado por Agarwal no encuentra relación entre CH y el uso de los análogos de las prostaglandinas (208).

Entre las limitaciones del estudio destacaríamos:

Primero, el número de pacientes es más reducido en el grupo de menores de 60 años, ya que normalmente acuden en menor proporción a revisiones oftalmológicas. Esto tiene influencia porque la edad es uno de los parámetros que más afecta a la histéresis. A pesar de ello, el número de pacientes conseguidos (n=339) es bastante alto para conseguir resultados muy fiables en el estudio epidemiológico.

Los pacientes con glaucoma estaban todos sometidos a tratamiento con colirios que podrían alterar hipotéticamente la histéresis. Sin embargo esto no se ha podido demostrar en la literatura ni siquiera para las prostaglandinas por su acción sobre las metaloproteinasas corneales(209).

ESTUDIO CLÍNICO DE DIFERENTES PARÁMETROS DEL NERVIÓ ÓPTICO EN RELACIÓN A LA PRESIÓN INTRAOCULAR E HISTÉRESIS CORNEAL

Este estudio demuestra no sólo el movimiento anterior de la lámina cribosa sino que aquellos ojos con una histéresis baja tienen un menor desplazamiento de la lámina cribosa que aquellos con una histéresis corneal alta.

Hay diversos estudios publicados que describen los cambios en la topografía del nervio óptico cuando se produce una disminución de la PIO. En estos estudios se observa una disminución del área, el volumen y la profundidad de la copa, la excavación e incluso del área del anillo después de la cirugía de glaucoma o tras tratamiento médico.

Dos estudios han utilizado la OCT de dominio espectral para visualizar el desplazamiento del tejido laminar. Agoumi et al y Lee et al observaron un movimiento anterior del tejido prelaminar y laminar debido a la reducción de la PIO tras la trabeculectomía. Existen sin embargo diferencias entre ambos estudios que Lee et al piensan que reside en la metodología (210-212). Agoumi et al aumentan la PIO durante un período corto de tiempo de 2 minutos pero este incremento de PIO es bastante menor (12,4 mmHg) que el descenso que se produce tras la cirugía a la que someten a los pacientes Lee et al en su estudio (17,5 mmHg). En el artículo de Lee et al se examina el cambio de PIO a los 6 meses de cirugía en vez de a los 2 min como Agoumi con lo que hay también una disparidad en el seguimiento. Tampoco se conocen realmente si los mecanismos de adaptación para la lámina cribosa son los mismos en el aumento como en el descenso de la PIO.

En esta tesis se analizan los cambios en la lámina cribosa tras la reducción de la PIO pero con algunas diferencias respecto a estos estudios. Lee et al evidencian una serie de limitaciones en su estudio

derivadas de que no usan el modo “follow up” de la OCT Spectralis. Aunque ellos obtienen numerosos scans muy cercanos entre sí para minimizar la posible falta de alineación entre las sucesivas visitas, existe todavía una posibilidad de error en las medidas. Como no están completamente seguros de estar realizando las medidas en el mismo punto utilizan un plano de referencia que va desde un extremo de la membrana de Bruch al otro a ambos lados del canal óptico y lo denominan apertura de la membrana de Bruch. Sin embargo, en nuestro estudio observamos un pequeño cambio en la pendiente de la membrana de Bruch tras la reducción de la PIO. Por esta razón preferimos utilizar el modo “follow up” para realizar las medidas de seguimiento porque existe una variabilidad de sólo 1 micra según la literatura lo que le confiere una gran precisión. De esta manera evitamos un plano de referencia que en nuestro estudio demostró ser menos preciso. Con este modo obtuvimos 2 imágenes exactamente en la misma zona, una de antes y otra de después del tratamiento que pudimos comparar mediante Autocad de manera superpuesta, reduciendo así al máximo el error en la medida (212).

Otra de las diferencias existentes radican en la forma y amplitud de la reducción de la PIO. En esta tesis incluimos pacientes donde se redujo médicamente la PIO, por lo que muchos de estos pacientes sufren un mínimo descenso de la misma. A pesar de eso, evidenciamos un cambio en la lámina cribosa. Con el descenso de la PIO existe un desplazamiento anterior de la lámina cribosa y un engrosamiento significativo de la misma, así como una anteriorización del tejido prelaminar. Sin embargo, no encontramos un engrosamiento del tejido prelaminar. Así como en estudios previos existe una relación entre la reducción de la PIO en porcentaje y en valores absolutos y el desplazamiento de la lámina cribosa, en esta tesis no se ha observado esta relación. Esto podría ser explicado porque la reducción de la PIO en nuestro caso es bastante menor comparada con la de Lee et al,

donde se realiza una trabeculectomía. Aunque nosotros observamos en aquellos casos donde se produce una reducción mayor de la PIO que existe un mayor desplazamiento, no hemos sido capaces de demostrarlo estadísticamente porque suponen sólo unos pocos casos dentro de la muestra y además existen factores de confusión que dificultan un análisis fiable. Tampoco observamos una relación entre el desplazamiento de la lámina cribosa y la longitud axial como podríamos haber intuido, si bien es verdad que los criterios de inclusión eran muy restrictivos con los errores de refracción siendo la longitud axial entre los pacientes muy similares.

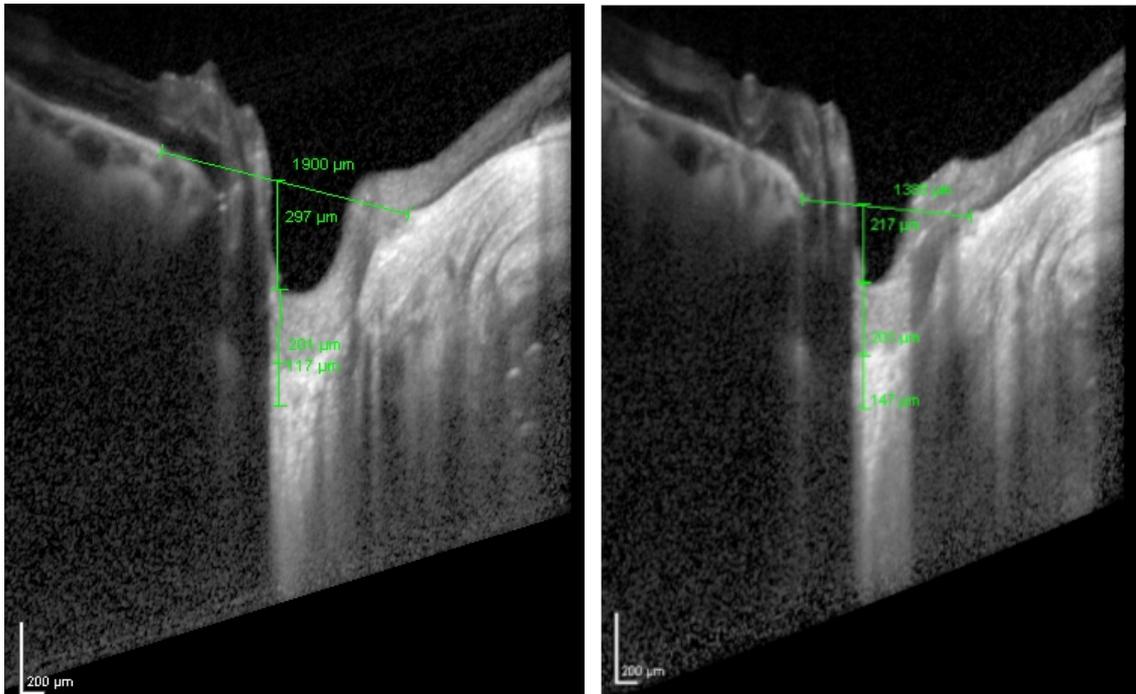


Figura 123. Desplazamiento anterior de la lámina cribosa y engrosamiento de la misma en un paciente del estudio.

El aspecto más original de este estudio es la relación entre la histéresis corneal y el desplazamiento anterior de la lámina cribosa, que en nuestro conocimiento no ha sido estudiado hasta ahora. Nosotros hemos observado que existe una correlación positiva entre ambos factores, cuanto mayor es la histéresis corneal mayor es el desplazamiento. Cuando reducimos la presión intraocular, los ojos que tienen una histéresis más elevada son capaces de recobrar la posición original de la lámina cribosa (153, 213-216). Éste no es un concepto nuevo. En un interesante artículo, Sigal et al estudiaron un modelo de elementos finitos para caracterizar la biomecánica del nervio óptico (148, 217-220). Ellos observan que cuando la presión intracular se eleva existe una rotación de la esclera que nosotros no hemos sido capaces de medir en esta tesis. Bajo presión, el tejido prelaminar y la lámina cribosa se desplazan posteriormente y se comprimen adelgazando el espesor laminar. Curiosamente, la deformación de la lámina cribosa ocurre en el centro de la copa. Sin embargo, el tejido prelaminar se desplaza no sólo posteriormente sino lateralmente, por lo que la máxima deformación no ocurre en el centro de la copa, sino en los laterales. Esto podría explicar porqué nosotros no hemos encontrado un aumento significativo del tejido prelaminar, ya que nuestras medidas la hemos realizado en el centro de la excavación. Sigal et al concluyen que la deformación laminar está principalmente afectada por la deformabilidad escleral y que diferentes niveles de deformación biológica afectan las funciones celulares que conducen a la neuropatía glaucomatosa.

Obviamente nosotros actualmente no somos capaces de medir la deformabilidad escleral y laminar, pero podemos basarnos en 2 premisas que podrían ser útiles.

La primera es la actual creencia que una histéresis corneal baja es un signo de daño glaucomatoso. Congdon et al observaron que una histéresis corneal baja era un factor predictivo de progresión del campo

visual (147). La córnea, la esclera y el nervio óptico no tienen un origen embriológico común. Sin embargo, la matriz extracelular de estos tejidos sí que tienen componentes equivalentes y podrían tener comportamientos similares (200, 201, 221-223). Woo et al analizaron las características de presión y deformación de secciones de diferentes regiones de los globos oculares usando modelos de elementos finitos y observaron que las características biomecánicas del segmento anterior ocular se aproximaba a la del ojo completo (224). Wells et al encontraron una asociación entre la histéresis corneal y la deformabilidad de la superficie del nervio óptico de manera que una córnea más flexible se asociaría con una lamina cribosa y tejido conectivo peripapilar también más flexible (154). Si estamos de acuerdo con esta hipótesis, la baja histéresis observada en nuestro estudio podría estar relacionado con una rigidez de la esclera peripapilar. La reducida capacidad de desplazamiento y de absorción y de dispersión de la energía incrementarían la deformación patológica de la lámina cribosa y favorecerían el daño glaucomatoso (154). Lee et al hipotetizaron en su estudio que la descompresión del tejido laminar está relacionado con la rigidez del tejido. Ellos observaron que los ojos jóvenes son los que sufrían un mayor desplazamiento de la lámina cribosa así como del aumento de espesor, lo que es consistente con varios estudios experimentales donde se demuestra que la lámina cribosa es más rígida en nervios ópticos de personas de edad avanzada (212). Nuestros resultados son muy similares. Nosotros pensamos que la histéresis corneal podría ser un indicador de la rigidez de la lámina cribosa y que una histéresis baja estaría relacionada con un menor desplazamiento. Está demostrado que la histéresis corneal está disminuida con la edad y se ha postulado que esto podría explicar por qué se aumenta la susceptibilidad del nervio óptico al daño glaucomatoso con la edad (200, 225, 226). Todo parece apuntar en esta dirección, donde la edad avanzada se relacionaría con un menor desplazamiento adaptativo del

nervio óptico a los cambios de presión que podría deducirse a través de una histéresis disminuida y sería indicativo de una mayor susceptibilidad al daño axonal por estos cambios de presión.

La segunda premisa es que en nuestro estudio la deformación del tejido neural peripapilar sólo sucede en la membrana de Bruch más cercana al canal óptico en la región temporal superior. La razón es desconocida para nosotros, aunque esa deformación podría estar relacionado con cambios en la posición de la esclera subyacente que no podemos medir directamente y podrían concordar con la rotación escleral anterior postulada por Sigal con los cambios de presión intraocular en los modelos de elementos finitos. Nosotros no hemos sido capaces de demostrar esa teoría. Además no hemos estudiado lo que ocurre en los ángulos de todos los *scans*, ya que lo hicimos sólo en uno específico para homogeneizar las medidas. Sí que podemos aseverar sin embargo que ese cambio de la posición de nuestro *scan* ocurre en la región temporal superior y no en la nasal inferior, perfectamente compatible con la patogenia del daño glaucomatoso. Sería interesante analizar todos los *scans* para compararlos con los patrones típicos del daño glaucomatoso o verificarlo con la localización del defecto en el campo visual en caso de que éste ya exista.

Existen varias limitaciones de este estudio:

Primero, nosotros sólo obtuvimos una medida tras el tratamiento. Hubiera sido interesante estudiar qué estaba ocurriendo mientras la presión estaba descendiendo y observar si esos cambios se mantenían tras un período mayor de seguimiento.

Segundo, nosotros no habíamos comprobado previamente la precisión de la OCT Spectralis. Sin embargo, hay varias publicaciones explicando la alta reproducibilidad y repetibilidad de las medidas con este dispositivo. El *eye tracker* del Spectralis no sólo controla la posición del *scan* dentro de un volumen estudiado, sino que también verifica en

los exámenes del modo “follow up” que los *scans* están ubicados en idénticas localizaciones proporcionando una alta reproducibilidad (227, 228).

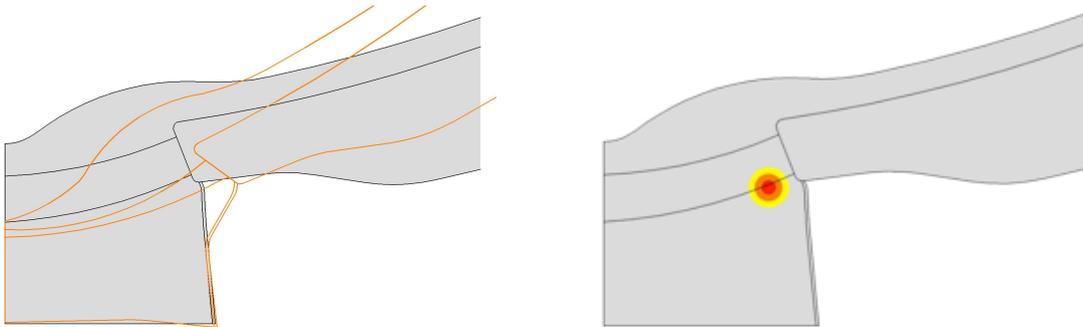
Tercero, no hemos realizado el análisis en todos los *B scans*, utilizamos uno en concreto para hacer más fácil la comparación. En vista de los resultados obtenidos es planteable el análisis de todos los *B-scans* para saber si todas las regiones del tejido neural peripapilar se comportan como el *scan* estudiado.

En cuarto lugar, sólo medimos los cambios de la lámina cribosa y del tejido prelaminar en el punto central para facilitar el análisis. Es suficiente para evaluar los cambios de manera efectiva, pero se podría haber caracterizado mejor el cambio si lo hubiéramos medido en diferentes puntos a lo largo de la lámina cribosa, sobre todo para el análisis del tejido prelaminar.

En quinto lugar, el tamaño muestral es demasiado pequeño para realizar un análisis multivariante de algunos de los factores y llegar a una conclusión fiable estadísticamente. Nosotros queríamos saber si para una misma variación de la presión intraocular existía un mayor desplazamiento debido a una histéresis mayor. No obtuvimos resultados fiables como esperábamos porque con ese tamaño muestral habría que establecer límites y rangos muy reconocibles para la comunidad científica, lo que resulta extremadamente complejo para la histéresis corneal.

Como línea futura de trabajo se podría analizar todas las medidas realizadas y ver si existen modificaciones en el desplazamiento en cada punto a lo largo del tiempo, que podría justificar la particular afectación de las regiones superior e inferior típicas de la patogenia del glaucoma. También sería interesante ver si algo parecido e inverso ocurre en la lámina cribosa en patologías donde aumenta la presión intracraneal como por ejemplo en la hipertensión craneal benigna.

Por tanto demostramos que existe un desplazamiento anterior de la lámina cribosa tras la reducción de la presión intraocular y relacionado con esto un aumento del espesor de la lámina cribosa. El más importante aspecto de nuestro estudio es que el factor más relacionado con ese movimiento es la histéresis corneal y no la presión intraocular. Esto podría confirmar la hipótesis que la histéresis corneal es un indicador de la rigidez de la lámina cribosa, donde una histéresis corneal disminuida traduciría un menor desplazamiento de la lámina cribosa.



Figuras 124 y 125. Cuando la histéresis está disminuida o con la edad avanzada, existe un desplazamiento menor de la lámina cribosa. En la teoría biomecánica de la etiología de glaucoma esta situación produciría una mayor transmisión del daño a los axones.

CONCLUSIONES

1. Tras la cirugía de glaucoma existe un aumento de CH a la primera semana tras la intervención quirúrgica que se mantiene al mes, 3 meses, 6 meses y al año de seguimiento. Existe un descenso de la PIO GAT tras la semana de cirugía, elevándose ligeramente al mes y manteniéndose estable a los 3 meses, 6 meses y al año de seguimiento. Sin embargo, la relación entre CH y PIO GAT es débil.
2. Mientras que no existen cambios significativos en el espesor corneal, el CRF desciende a la semana de la intervención, recuperándose paulatinamente al mes y alcanzando los valores previos a la cirugía a los 6 meses.
3. Si comparamos los diferentes tipos de cirugías encontramos que no existen diferencias significativas entre la esclerectomía profunda no perforante, la trabeculectomía y el implante Express.
4. El valor de normalidad de la histéresis corneal en nuestro estudio es de $10,39 \pm 2,22$ mm Hg, en los hipertensos oculares es $9,93 \pm 2,07$ mm Hg, en los glaucomas incipientes es $9,63 \pm 2,17$ mm Hg, en los glaucomas moderados es $9,33 \pm 2,01$ mm Hg y en los avanzados $8,83 \pm 2,37$ mm Hg. No existen diferencias significativas entre los normales e hipertensos oculares, pero sí entre los normales y los glaucomas incipientes.
5. Existe un desplazamiento anterior de la lámina cribosa tras la reducción de la presión intraocular así como un aumento de su espesor.

6. El factor más relacionado con ese movimiento es la histéresis corneal y no la magnitud del descenso de la presión intraocular.

1. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990 Oct 1;300(1):5-25.
2. Ogden TE. Nerve fiber layer of the macaque retina: retinotopic organization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983 Jan;24(1):85-98.
3. Minckler DS. Histology of optic nerve damage in ocular hypertension and early glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1989 Apr;33 Suppl:401-2; discussion 9-11.
4. FitzGibbon T. The human fetal retinal nerve fiber layer and optic nerve head: a Dil and DiA tracing study. *Vis Neurosci*. 1997 May-Jun;14(3):433-47.
5. Fitzgibbon T, Taylor SF. Retinotopy of the human retinal nerve fibre layer and optic nerve head. *J Comp Neurol*. 1996 Nov;375(2):238-51.
6. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology*. 1989 Sep;96(9):1325-8.
7. Mikelberg FS, Yidegiligne HM, White VA, Schulzer M. Relation between optic nerve axon number and axon diameter to scleral canal area. *Ophthalmology*. 1991 Jan;98(1):60-3.
8. Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1984 Jun;97(6):760-6.
9. Harman A, Abrahams B, Moore S, Hoskins R. Neuronal density in the human retinal ganglion cell layer from 16-77 years. *Anat Rec*. 2000 Oct;260(2):124-31.
10. Jeffery G, Evans A, Albon J, Duance V, Neal J, Dawidek G. The human optic nerve: fascicular organisation and connective tissue types along the extra-fascicular matrix. *Anat Embryol (Berl)*. 1995 Jun;191(6):491-502.

11. Wender R, Brown AM, Fern R, Swanson RA, Farrell K, Ransom BR. Astrocytic glycogen influences axon function and survival during glucose deprivation in central white matter. *J Neurosci*. 2000 Sep;20(18):6804-10.
12. Butt AM, Kirvell S. Glial cells in transected optic nerves of immature rats. II. An immunohistochemical study. *J Neurocytol*. 1996 Jun;25(6):381-92.
13. Sturrock RR. An electron microscopic study of macrophages in the meninges of the human embryonic optic nerve. *J Anat*. 1988 Apr;157:145-51.
14. Munari PF, De Caro R, Colletti D. Anatomy of the optic nerve in elderly men. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol*. 1989;12(1-3):13-6.
15. Liu D, Michon J. Measurement of the subarachnoid pressure of the optic nerve in human subjects. *Am J Ophthalmol*. 1995 Jan;119(1):81-5.
16. Cohen.
Retina. In: WM H, editor. *Fisiología del ojo de Adler*. Madrid: Elsevier; 1992.
17. Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jun;41(7):1774-82.
18. Kolb H, Nelson R, Mariani A. Amacrine cells, bipolar cells and ganglion cells of the cat retina: a Golgi study. *Vision Res*. 1981;21(7):1081-114.
19. Leventhal AG, Rodieck RW, Dreher B. Retinal ganglion cell classes in the Old World monkey: morphology and central projections. *Science*. 1981 Sep 4;213(4512):1139-42.
20. Perry VH, Oehler R, Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*. 1984 Aug;12(4):1101-23.
21. Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Apr;83(8):2755-7.

22. Wiesel TN, Hubel DH. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. *J Neurophysiol.* 1966 Nov;29(6):1115-56.
23. Sample PA, Madrid ME, Weinreb RN. Evidence for a variety of functional defects in glaucoma-suspect eyes. *J Glaucoma.* 1994 Summer;3 Suppl 1:S5-18.
24. Lachica EA, Casagrande VA. Direct W-like geniculate projections to the cytochrome oxidase (CO) blobs in primate visual cortex: axon morphology. *J Comp Neurol.* 1992 May 1;319(1):141-58.
25. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology.* 1988 Mar;95(3):357-63.
26. Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, Baginski TA. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987 Jun;28(6):913-20.
27. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 May;41(6):1370-9.
28. Millar. Aqueous humor: secretion and dynamics. In: W T, Ea J, editors. *Duane's foundations of clinical ophthalmology.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995.
29. Pederson JE, Gaasterland DE, MacLellan HM. Uveoscleral aqueous outflow in the rhesus monkey: importance of uveal reabsorption. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977 Nov;16(11):1008-7.
30. Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res.* 1971 Nov;12(3):275-81.
31. Crosson CE, Heath AR, DeVries GW, Potter DE. Pharmacological evidence for heterogeneity of ocular alpha 2 adrenoceptors. *Curr Eye Res.* 1992 Oct;11(10):963-70.
32. Novack GD. Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv Ophthalmol.* 1987 Mar-Apr;31(5):307-27.

33. Wilson WS, Shahidullah M, Millar C. The bovine arterially-perfused eye: an in vitro method for the study of drug mechanisms on IOP, aqueous humour formation and uveal vasculature. *Curr Eye Res.* 1993 Jul;12(7):609-20.
34. DiMattio J. Active transport of ascorbic acid into lens epithelium of the rat. *Exp Eye Res.* 1989 Nov;49(5):873-85.
35. Mondino BJ, Rao H. Complement levels in normal and inflamed aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983 Mar;24(3):380-4.
36. Smith RS. Ultrastructural studies of the blood-aqueous barrier. I. Transport of an electron-dense tracer in the iris and ciliary body of the mouse. *Am J Ophthalmol.* 1971 May;71(5):1066-77.
37. Uusitalo R, Stjernschantz J, Palkama A. Studies on the ultrastructure of the blood-aqueous barrier in the rabbit. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1974;123:61-8.
38. Bill A. The effect of ocular hypertension caused by red cells on the rate of formation of aqueous humor. *Invest Ophthalmol.* 1968 Apr;7(2):162-8.
39. Bill A. Early effects of epinephrine on aqueous humor dynamics in vervet monkeys (*Cercopithecus ethiops*). *Exp Eye Res.* 1969 Jan;8(1):35-43.
40. Kaufman PL. Pressure-dependent outflow. In: Ritch R, Shields MB, T K, editors. *The glaucomas.* St Louis: Mosby; 1996.
41. Bryson JM, Wolter JR, O'Keefe NT. Ganglion cells in the human ciliary body. *Arch Ophthalmol.* 1966 Jan;75(1):57-60.
42. Gabelt BT, Robinson JC, Gange SJ, Kaufman PL. Superior cervical ganglionectomy in monkeys: aqueous humor dynamics and their responses to drugs. *Exp Eye Res.* 1995 May;60(5):575-84.
43. Larson RS, Brubaker RF. Isoproterenol stimulates aqueous flow in humans with Horner's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988 Apr;29(4):621-5.

44. Shabo AL, Maxwell DS, Kreiger AE. Structural alterations in the ciliary process and the blood-aqueous barrier of the monkey after systemic urea injections. *Am J Ophthalmol*. 1976 Feb;81(2):162-72.
45. Nomura T, Smelser GK. The identification of adrenergic and cholinergic nerve endings in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol*. 1974 Jul;13(7):525-32.
46. Barany EH. The mode of action of miotics on outflow resistance. A study of pilocarpine in the vervet monkey *Cercopithecus ethiops*. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1966;86:539-78.
47. Townsend DJ, Brubaker RF. Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 Mar;19(3):256-66.
48. Vuori ML, Kaila T, Iisalo E, Saari KM. Concentrations and antagonist activity of topically applied betaxolol in aqueous humour. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993 Oct;71(5):677-81.
49. Kaufman PL, Gabelt B. α_2 Adrenergic Agonist Effects on Aqueous Humor Dynamics. *J Glaucoma*. 1995 Feb;4 Suppl 1:S8-S14.
50. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429-40.
51. Sommer A. Doyne Lecture. Glaucoma: facts and fancies. *Eye (Lond)*. 1996;10 (Pt 3):295-301.
52. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1090-5.
53. Kaufman PL, Bill A, Barany EH. Formation and drainage of aqueous humor following total iris removal and ciliary muscle disinsertion in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977 Mar;16(3):226-9.

54. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol.* 1999 Apr;127(4):407-12.
55. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol.* 1961 May;65:695-8.
56. Edelhauser H, Ubels J. Córnea y esclerótica. In: Cohen, editor. *Fisiología del ojo de Adler.* Madrid: Elsevier; 1992.
57. Bogan SJ, Waring GO, 3rd, Ibrahim O, Drews C, Curtis L. Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. *Arch Ophthalmol.* 1990 Jul;108(7):945-9.
58. Muller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol.* 2001 Apr;85(4):437-43.
59. Newton RH, Meek KM. The integration of the corneal and limbal fibrils in the human eye. *Biophys J.* 1998 Nov;75(5):2508-12.
60. Adler FH, Kaufman PL, Alm A. *Adler fisiología del ojo : aplicación clínica.* 10a ed ed. Madrid [etc.]: Elsevier; 2004.
61. Shaarawy TM. *Glaucoma. Vol. II, Surgical management.* [Edinburgh]: Saunders; 2009.
62. Spaeth GL. The normal development of the human anterior chamber angle: a new system of descriptive grading. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1971;91:709-39.
63. Browning DJ, Scott AQ, Peterson CB, Warnock J, Zhang Z. The risk of missing angle neovascularization by omitting screening gonioscopy in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1998 May;105(5):776-84.
64. Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, LeBlanc RP. Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Mar;41(3):775-82.

65. Mohammadi K, Bowd C, Weinreb RN, Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM. Retinal nerve fiber layer thickness measurements with scanning laser polarimetry predict glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol*. 2004 Oct;138(4):592-601.
66. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Hao J, Chan K, Lee TW, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Jul;45(7):2255-62.
67. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jun;122(6):827-37.
68. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mohammadi K, Weinreb RN. Comparison of scanning laser polarimetry using variable corneal compensation and retinal nerve fiber layer photography for detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004 May;122(5):698-704.
69. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Wollstein G, Viswanathan A, Kamal D, Fontana L, et al. Inter- and intraobserver variation in the analysis of optic disc images: comparison of the Heidelberg retina tomograph and computer assisted planimetry. *Br J Ophthalmol*. 1999 Jun;83(6):664-9.
70. Muñoz Negrete FJ, Rebolleda Fernández G, Díaz Llopis M. Tomografía de coherencia optica. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología. 2011: 615-681.
71. Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. Visualization of localized retinal nerve fiber layer defects with the GDx with individualized and with fixed compensation of anterior segment birefringence. *Ophthalmology*. 2003 Aug;110(8):1512-6.

72. Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Retinal nerve fiber layer measurement repeatability in scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *J Glaucoma*. 2008 Jun-Jul;17(4):269-74.
73. Lemij HG, Reus NJ. New developments in scanning laser polarimetry for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Mar;19(2):136-40.
74. Reus NJ, Zhou Q, Lemij HG. Enhanced imaging algorithm for scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Sep;47(9):3870-7.
75. Reus NJ, Lemij HG. Relationships between standard automated perimetry, HRT confocal scanning laser ophthalmoscopy, and GDx VCC scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Nov;46(11):4182-8.
76. Reus NJ, Lemij HG. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer in perimetrically unaffected eyes of glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2004 Dec;111(12):2199-203.
77. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol*. 2003 Dec;121(12):1711-5.
78. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol*. 2000 Nov;130(5):597-605.
79. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30.
80. Feuer WJ, Parrish RK, 2nd, Schiffman JC, Anderson DR, Budenz DL, Wells MC, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: reproducibility of cup/disk ratio measurements over time at an optic disc reading center. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jan;133(1):19-28.

81. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001 Oct;108(10):1779-88.
82. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish RK, 2nd, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2137-43.
83. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, et al. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):1954-65.
84. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):1943-53.
85. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients : The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2001 May;108(5):887-97; discussion 98.
86. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Janz NK, Wren PA, Rockwood EJ, et al. Cataract extraction in the collaborative initial glaucoma treatment study: incidence, risk factors, and the effect of cataract progression and extraction on clinical and quality-of-life outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2006 Dec;124(12):1694-700.
87. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998 Oct;126(4):498-505.
88. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998 Oct;126(4):487-97.

89. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003 Nov;136(5):820-9.
90. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002 Oct;134(4):499-512.
91. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2002 Oct;134(4):481-98.
92. Gaasterland DE, Blackwell B, Dally LG, Caprioli J, Katz LJ, Ederer F. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 10. Variability among academic glaucoma subspecialists in assessing optic disc notching. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2001;99:177-84; discussion 84-5.
93. The Advanced Glaucoma Intervention Study: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol.* 2001 Dec;119(12):1771-9.
94. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 9. Comparison of glaucoma outcomes in black and white patients within treatment groups. *Am J Ophthalmol.* 2001 Sep;132(3):311-20.
95. The advanced glaucoma intervention study, 6: effect of cataract on visual field and visual acuity. The AGIS Investigators. *Arch Ophthalmol.* 2000 Dec;118(12):1639-52.
96. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology.* 1998 Jul;105(7):1146-64.
97. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 3. Baseline characteristics of black and white patients. *Ophthalmology.* 1998 Jul;105(7):1137-45.
98. Kim J, Dally LG, Ederer F, Gaasterland DE, VanVeldhuisen PC, Blackwell B, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS):

14. Distinguishing progression of glaucoma from visual field fluctuations. *Ophthalmology*. 2004 Nov;111(11):2109-16.
99. Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG, Kim J, VanVeldhuisen PC, Blackwell B, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):651-64.
100. Johnson CA, Sample PA. Perimetría y exploración del campo visual. In: Kaufman PL, editor. *Fisiología del ojo de Adler*. Madrid: Elsevier; 2004.
101. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989 May 15;107(5):453-64.
102. Kaiser H, Flammer J. *Visual field atlas*. Basel: Buser Printing Company; 1984.
103. Gonzalez de la Rosa M. *La exploración automática del campo visual*. Madrid: Nilo Industria Gráfica; 1989.
104. Flammer J, Drance SM, Zulauf M. Differential light threshold. Short- and long-term fluctuation in patients with glaucoma, normal controls, and patients with suspected glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1984 May;102(5):704-6.
105. Traquair H. *An introduction to clinical perimetry*. HM Traquair & NM Dott ed. London: Henry Kimpton; 1942.
106. Weijland A, Fankhauser F, Bebie H, Flammer J. *Automated perimetry*: Haag Streit; 2004.
107. Gonzalez de la Rosa M. *El campo visual. Diagnóstico precoz del glaucoma LXXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología*. Madrid: Talleres gráficos Edelvives; 1997.
108. Heijl A, Krakau CE. An automatic perimeter for glaucoma visual field screening and control. Construction and clinical cases. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1975 Oct 17;197(1):13-23.

109. Diestelhorst M. The follow-up of glaucoma with a reduced set of test points. In: Wild WM, editor. *Perimetry update*. Amsterdam: Kugler Publ; 1993. p. 147-8.
110. Flanagan JG, Moss ID, Wild JM, Hudson C, Prokopich L, Whitaker D, et al. Evaluation of FASTPAC: a new strategy for threshold estimation with the Humphrey Field Analyser. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993 Aug;231(8):465-9.
111. Bengtsson B, Heijl A. SITA Fast, a new rapid perimetric threshold test. Description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Aug;76(4):431-7.
112. Wild JM, Pacey IE, Hancock SA, Cunliffe IA. Between-algorithm, between-individual differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC, and SITA. Swedish Interactive Threshold algorithm. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 May;40(6):1152-61.
113. Wall M, Punke SG, Stickney TL, Brito CF, Withrow KR, Kardon RH. SITA standard in optic neuropathies and hemianopias: a comparison with full threshold testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Feb;42(2):528-37.
114. Sharma AK, Goldberg I, Graham SL, Mohsin M. Comparison of the Humphrey swedish interactive thresholding algorithm (SITA) and full threshold strategies. *J Glaucoma*. 2000 Feb;9(1):20-7.
115. Strasburger H, Rentschler I. Contrast-dependent dissociation of visual recognition and detection fields. *Eur J Neurosci*. 1996 Aug;8(8):1787-91.
116. Wild JM, Dengler-Harles M, Searle AE, O'Neill EC, Crews SJ. The influence of the learning effect on automated perimetry in patients with suspected glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989 Oct;67(5):537-45.
117. Kulze JC, Stewart WC, Sutherland SE. Factors associated with a learning effect in glaucoma patients using automated perimetry. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1990 Dec;68(6):681-6.

118. Fankhauser F. Problems related to the design of automatic perimeters. *Doc Ophthalmol*. 1979 Sep 17;47(1):89-139.
119. Fujimoto N, Adachi-Usami E. Effect of number of test points in automated perimetry. *Am J Ophthalmol*. 1992 Mar 15;113(3):317-20.
120. Hudson C, Wild JM, O'Neill EC. Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Jan;35(1):268-80.
121. Johnson CA. Perimetry and visual field testing. In: Zadnik K, editor. *The optometric examinations: measurements and findings*. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
122. Bergea B, Bodin L, Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1999 May;106(5):997-1004; discussion -5.
123. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug;144(2):266-75.
124. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):205-9.
125. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol*. 1993 Jul-Aug;38(1):1-30.
126. De Venecia G, Davis MD. Diurnal variation of intraocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol*. 1963 Jun;69:752-7.
127. Katavisto M. The Diurnal Variations of Ocular Tension in Glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1964:SUPPL 78:1-130.
128. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1975 Apr;79(4):557-66.
129. Yamagami J, Araie M, Aihara M, Yamamoto S. Diurnal variation in intraocular pressure of normal-tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 1993 May;100(5):643-50.

130. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975 Mar;53(1):34-43.
131. Ehlers N, Bramsen T. Importance of corneal thickness in applanation tonometry [proceedings]. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1975(125):32.
132. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jul;48(7):3026-31.
133. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000 Mar-Apr;44(5):367-408.
134. Oliveira C, Tello C, Liebmann J, Ritch R. Central corneal thickness is not related to anterior scleral thickness or axial length. *J Glaucoma*. 2006 Jun;15(3):190-4.
135. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
136. Johnson CA, Keltner JL, Cello KE, Edwards M, Kass MA, Gordon MO, et al. Baseline visual field characteristics in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2002 Mar;109(3):432-7.
137. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):146-55.
138. Brandt JD, Gordon MO, Gao F, Beiser JA, Miller JP, Kass MA. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):437-42.

139. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma*. 2005 Oct;14(5):344-50.
140. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Sep;45(9):3118-21.
141. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Accuracy of dynamic contour tonometry compared with applanation tonometry in human cadaver eyes of different hydration states. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Apr;243(4):359-66.
142. Garcia-Resua C, Gonzalez-Meijome JM, Gilino J, Yebra-Pimentel E. Accuracy of the new ICare rebound tonometer vs. other portable tonometers in healthy eyes. *Optom Vis Sci*. 2006 Feb;83(2):102-7.
143. Fresco BB. A new tonometer--the pressure phosphene tonometer: clinical comparison with Goldman tonometry. *Ophthalmology*. 1998 Nov;105(11):2123-6.
144. Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech*. 1996 Jul;29(7):931-42.
145. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. Strip extensometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng*. 1992 May;114(2):202-15.
146. Hjortdal JO. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1998(225):1-23.
147. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):868-75.
148. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Finite element modeling of optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Dec;45(12):4378-87.

149. Jafari SS, Maxwell WL, Neilson M, Graham DI. Axonal cytoskeletal changes after non-disruptive axonal injury. *J Neurocytol.* 1997 Apr;26(4):207-21.
150. Ellis EF, McKinney JS, Willoughby KA, Liang S, Povlishock JT. A new model for rapid stretch-induced injury of cells in culture: characterization of the model using astrocytes. *J Neurotrauma.* 1995 Jun;12(3):325-39.
151. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res.* 2000 May;19(3):297-321.
152. Downs JC, Blidner RA, Bellezza AJ, Thompson HW, Hart RT, Burgoyne CF. Peripapillary scleral thickness in perfusion-fixed normal monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Jul;43(7):2229-35.
153. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, Downs JC, Hart RT, Burgoyne CF. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Feb;44(2):623-37.
154. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Aug;49(8):3262-8.
155. Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye (Lond).* 2002 May;16(3):297-303.
156. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy study after one year of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):9-22.
157. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, Feuer WJ, Schiffman JC. Surgical complications in the Tube Versus Trabeculectomy Study during the first year of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):23-31.
158. Jampel HD, Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Wright MM, Guire KE. Perioperative complications of trabeculectomy in the collaborative

initial glaucoma treatment study (CIGTS). *Am J Ophthalmol*. 2005 Jul;140(1):16-22.

159. Shaarawy T, Karlen M, Schnyder C, Achache F, Sanchez E, Mermoud A. Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Nov;27(11):1770-8.

160. Hamel M, Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy with collagen implant in patients with glaucoma and high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Sep;27(9):1410-7.

161. Shaarawy T, Mansouri K, Schnyder C, Ravinet E, Achache F, Mermoud A. Long-term results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Jun;30(6):1225-31.

162. Shaarawy T, Nguyen C, Schnyder C, Mermoud A. Comparative study between deep sclerectomy with and without collagen implant: long term follow up. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jan;88(1):95-8.

163. Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ. Deep sclerectomy with mitomycin C in failed trabeculectomy. *Eye (Lond)*. 2007 Jan;21(1):23-8.

164. Mermoud A, Karlen ME, Schnyder CC, Sickenberg M, Chiou AG, Hediguer SE, et al. Nd:Yag goniopuncture after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999 Feb;30(2):120-5.

165. Dahan E, Carmichael TR. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma*. 2005 Apr;14(2):98-102.

166. Maris PJ, Jr., Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma*. 2007 Jan;16(1):14-9.

167. Nyska A, Glovinsky Y, Belkin M, Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant. *J Glaucoma*. 2003 Jun;12(3):275-80.

168. De Moraes CV, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *Journal of Glaucoma*. 2012: 209-213

169. Gao L, Parker KJ, Lerner RM, Levinson SF. Imaging of the elastic properties of tissue--a review. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(8):959-77.
170. Ophir J, Alam SK, Garra B, Kallel F, Konofagou E, Krouskop T, et al. Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proc Inst Mech Eng H*. 1999;213(3):203-33.
171. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrasound Imaging*. 1998 Oct;20(4):260-74.
172. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):156-62.
173. Iordanidou V, Hamard P, Gendron G, Labbe A, Raphael M, Baudouin C. Modifications in Corneal Biomechanics and Intraocular Pressure After Deep Sclerectomy. *J Glaucoma*. 2009 Aug 5.
174. Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effect of 24-hour corneal biomechanical changes on intraocular pressure measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Oct;47(10):4422-6.
175. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Garcia-Sanchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Oct;47(10):4410-4.
176. Touboul D, Roberts C, Kerautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Apr;34(4):616-22.
177. Lam A, Chen D, Chiu R, Chui WS. Comparison of IOP measurements between ORA and GAT in normal Chinese. *Optom Vis Sci*. 2007 Sep;84(9):909-14.
178. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, Quigley HA. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular

parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2007 Oct-Nov;16(7):581-8.

179. Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Oct;246(10):1491-4.

180. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Dec;47(12):5337-47.

181. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun;147(6):1061-6, 6 e1-2.

182. Poostchi A, Nicholas S, Wells AP. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 20120 Mar;149(3):524-5; author reply 5.

183. Shimmyo M. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2009 Oct;148(4):623; author reply

184. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jan;143(1):39-47.

185. Yenerel NM, Kucumen RB, Gorgun E. Changes in corneal biomechanics in patients with keratoconus after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2010 Nov;29(11):1247-51.

186. Hosny M, Hassaballa MA, Shalaby A. Changes in corneal biomechanics following different keratoplasty techniques. *Clin Ophthalmol*. 2011 Jun;767-70.

187. Pinero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R. Corneal biomechanical changes after intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Cornea*. 2012 May;31(5):491-9.
188. Ruiz-De-Gopegui E, Ascaso FJ, Del Buey MA, Cristobal JA. [Effects of encircling scleral buckling on the morphology and biomechanical properties of the cornea]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. Nov;86(11):363-7.
189. Seymenoglu G, Uzun O, Baser E. Surgically Induced Changes in Corneal Viscoelastic Properties After 23-Gauge Pars Plana Vitrectomy Using Ocular Response Analyzer. 2013 *Curr Eye Res*. Jul 16.
190. Hager A, Loge K, Fullhas MO, Schroeder B, Grossherr M, Wiegand W. Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2007 Sep;144(3):341-6.
191. Kucumen RB, Yenerel NM, Gorgun E, Kulacoglu DN, Oncel B, Kohen MC, et al. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Dec;34(12):2096-8.
192. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F, Amano R. Time course of corneal biomechanical parameters after phacoemulsification with intraocular lens implantation. *Cornea*. Nov;29(11):1256-60.
193. Kaushik S, Pandav SS, Banger A, Aggarwal K, Gupta A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012 May;153(5):840-9 e2.
194. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol*. 2010 Feb;88(1):116-9.
195. Sullivan-Mee M, Billingsley SC, Patel AD, Halverson KD, Alldredge BR, Qualls C. Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2008 Jun;85(6):463-70.
196. Strehlo M, Dariel R, Giraud JM, Verret C, Fenolland JR, Crochelet O, et al. [Evaluation of the Ocular Response Analyzer in ocular hypertension,

glaucoma, and normal populations. Prospective study on 329 eyes]. *J Fr Ophthalmol*. 2008 Dec;31(10):953-60.

197. Leite MT, Alencar LM, Gore C, Weinreb RN, Sample PA, Zangwill LM, et al. Comparison of corneal biomechanical properties between healthy blacks and whites using the Ocular Response Analyzer. *Am J Ophthalmol*. 2010 Aug;150(2):163-8 e1.

198. Anand A, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6514-8.

199. Bayoumi NH, Bessa AS, El Massry AA. Ocular response analyzer and goldmann applanation tonometry: a comparative study of findings. *J Glaucoma*. 2010 Dec;19(9):627-31.

200. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol*. 2000 Mar;84(3):318-23.

201. Albon J, Karwatowski WS, Easty DL, Sims TJ, Duance VC. Age related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*. 2000 Mar;84(3):311-7.

202. Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Apr;44(4):1581-5.

203. Rogers DL, Cantor RN, Catoira Y, Cantor LB, WuDunn D. Central corneal thickness and visual field loss in fellow eyes of patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jan;143(1):159-61.

204. Pinero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R, Jimenez R. Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr;51(4):1948-55.

205. Moreno-Montanes J, Maldonado MJ, Garcia N, Mendiluce L, Garcia-Gomez PJ, Segui-Gomez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal

- biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Mar;49(3):968-74.
206. Shima I, Katsuda S, Ueda Y, Takahashi N, Sasaki H. Expression of matrix metalloproteinases in wound healing after glaucoma filtration surgery in rabbits. *Ophthalmic Res*. 2007;39(6):315-24.
207. Wong TT, Mead AL, Khaw PT. Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Mar;44(3):1097-103.
208. Agarwal DR, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM. The relationship between corneal hysteresis and the magnitude of intraocular pressure reduction with topical prostaglandin therapy. *Br J Ophthalmol*. 2012 Feb;96(2):254-7.
209. Detry-Morel M, Jamart J, Pourjavan S. Evaluation of corneal biomechanical properties with the Reichert Ocular Response Analyzer. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Mar-Apr;21(2):138-48.
210. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jul;152(1):87-95 e1.
211. Agoumi Y, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicoleta MT, Artes PH, Chauhan BC. Lamellar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):52-9.
212. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology*. 2013 Jul;119(7):1359-66.
213. Bellezza AJ, Hart RT, Burgoyne CF. The optic nerve head as a biomechanical structure: initial finite element modeling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Sep;41(10):2991-3000.

214. Burgoyne CF, Downs JC. Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma*. 2008 Jun-Jul;17(4):318-28.
215. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Hart RT. Three-dimensional reconstruction of normal and early glaucoma monkey optic nerve head connective tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Dec;45(12):4388-99.
216. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Jan;24(1):39-73.
217. Sigal IA, Ethier CR. Biomechanics of the optic nerve head. *Exp Eye Res*. 2009 Apr;88(4):799-807.
218. Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Nov;46(11):4189-99.
219. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry. *Biomech Model Mechanobiol*. 2009 Apr;8(2):85-98.
220. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part II: influence of material properties. *Biomech Model Mechanobiol*. 2009 Apr;8(2):99-109.
221. Albon J, Farrant S, Akhtar S, Young R, Boulton ME, Smith G, et al. Connective tissue structure of the tree shrew optic nerve and associated ageing changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 May;48(5):2134-44.
222. Albon J, Karwatowski WS, Avery N, Easty DL, Duance VC. Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*. 1995 Apr;79(4):368-75.
223. Hernandez MR, Luo XX, Andrzejewska W, Neufeld AH. Age-related changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am J Ophthalmol*. 1989 May 15;107(5):476-84.

224. Woo SL, Kobayashi AS, Schlegel WA, Lawrence C. Nonlinear material properties of intact cornea and sclera. *Exp Eye Res.* 1972 Jul;14(1):29-39.
225. Brown KE, Congdon NG. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006 Aug;17(4):338-43.
226. Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Mar;39(3):644-8.
227. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Improved Reproducibility in Measuring the Lamellar Thickness on Enhanced Depth Imaging SD-OCT Images Using Maximum Intensity Projection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 53(12):7576-82.
228. Lammer J, Scholda C, Prunte C, Benesch T, Schmidt-Erfurth U, Bolz M. Retinal thickness and volume measurements in diabetic macular edema: a comparison of four optical coherence tomography systems. *Retina.* 2011 Jan;31(1):48-55.

LISTA DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

ANATOMOFISIOLOGÍA DEL NERVIO ÓPTICO

Figuras 1 y 2. Organización de las fibras nerviosas en la retina.

Figura 3. Trayecto de los axones de las células ganglionares desde la retina hasta el cuerpo geniculado lateral y centros superiores. Se puede observar la decusación de las fibras nasales en el quiasma.

Figura 4. Célula ganglionar (en gris) junto con oligodendrocitos formando mielina (en azul) y astrocitos (en rojo) como células de sostén.

FISIOLOGÍA DEL NERVIO ÓPTICO

Figura 5. Esquema del cuerpo ciliar y su circulación para la producción del humor acuoso y de la vía de drenaje a través de la trabécula.

ARQUITECTURA CORNEAL

Figura 6. Muestra histológica corneal donde se pueden apreciar las 3 capas: el epitelio, el estroma y el endotelio.

Figura 7. Representación esquemática de la córnea dividiendo el estroma en una región lamelar anterior y una región lamelar posterior.

Figura 8. Distribución de las lamelas corneales en la región estromal posterior con un mayor predominio vertical, horizontal y circular.

FUNDAMENTOS EN GLAUCOMA

Figuras 9 y 10. Excavación fisiológica en la primera imagen y patológica glaucomatosa en la segunda.

Figura 11. Gran excavación del nervio óptico con estrechamiento arteriolar y cambio de dirección de los mismos.

Figura 12. Hemorragia en astilla peripapilar, que traduce una lesión focal en la capa de fibras.

Figuras 13,14,15 y 16. Diversas imágenes de gonioscopia de diferentes patologías. En la página anterior a la izquierda se aprecian los neovasos de un glaucoma neovascular, mientras que a la derecha se aprecia un embriotoxon posterior en un Sd de Alagille. A la izquierda superior de esta página se aprecian goniosinequias tras una goniotomía en un glaucoma congénito y a la derecha, una trabécula muy pigmentada en un glaucoma pigmentado.

Figura 17. Informe GPS del HRT, que no necesita establecer el contorno.

Figura 18. Informe del HRT donde se aprecia el contorno de la papila (que se realiza de manera manual), el análisis de regresión de Moorfields etiquetando los valores del anillo en cada sector papilar como normales, en el límite o fuera de lo normal y los parámetros numéricos del análisis del nervio óptico e indirectamente de la capa de fibras.

Figuras 19 y 20. Mapa de desviación del espesor de la CFNR.

Figuras 21 y 22. Análisis por sectores horarios en el primer dibujo y por cuadrantes en el segundo de la capa de fibras nerviosas.

Figura 23. En la primera imagen el corte de la sección no está centrado en la papila, por lo que la región inferior está más alejada de lo normal traduciéndose en un defecto inferior de la CFNR. En la segunda imagen, la sección se realiza en un artefacto por lo que también aparece un defecto inferior de la CFNR que no es real.

Figura 24. Informe del Gdx ECC (compensación corneal mejorada) donde se aprecia tanto en el mapa de fibras como en los valores numéricos que existe un defecto de fibras tanto en la parte superior como inferior del OD. El OI es aparentemente normal.

CAMPIMETRÍA

Figura 25. Umbral diferencial del estímulo luminoso.

Figura 26. Representación en dB del umbral diferencial según la excentricidad y la fluctuación.

Figura 27. Representación en dB del umbral diferencial según la excentricidad y la fluctuación. Isla de Traquair.

Figuras 28 y 29. Relación entre los puntos del campo visual marcados con una cruz con los puntos vecinos. El azul más claro representa gran relación mientras que el azul oscuro traduce ausencia de relación. A pesar de la proximidad espacial, la línea media horizontal impide la relación entre los puntos vecinos.

Figuras 30 y 31. Distribución de los puntos estudiados en el Humphrey: el primer esquema representa un 24-2 y el segundo esquema un 30-2.

Figuras 32, 33, 34 y 35. Matrices utilizadas por TOP para alcanzar la sensibilidad en dB de los diferentes puntos del campo visual.

Figuras 36, 37, 38 y 39. Evolución del DM según va empeorando el campo visual.

Figuras 40, 41 y 42. La DSM o desviación estándar del modelo traduce la irregularidad del campo visual. El primer campo visual (glaucoma incipiente) y el último (glaucoma avanzado) pueden tener DSM similares por estar los campos uniformemente bien o mal respectivamente. El segundo campo visual, a pesar de tener un pequeño escotoma, tiene una DSM mayor.

Figura 43. Glaucoma hemifield test. Las zonas señaladas en el hemicampo superior son comparadas con sus homólogas en el hemicampo inferior.

TONOMETRÍA Y ERRORES TONOMÉTRICOS

Figura 44. Tonometría de aplanación de Goldmann donde se observan los 2 meniscos de fluoresceína que formarán los semicírculos.

Figuras 45 y 46. Cabezal del tonómetro de Goldmann y su contacto con la córnea para poder producir la aplanación.

Figura 47. Existen diversos factores que dificultan que el cabezal del tonómetro consiga la aplanación como el espesor corneal aumentado, resistencia mayor del tejido y una curvatura más pronunciada.

Figura 48. El primer dibujo es una tonometría correcta, el segundo ajustada al astigmatismo, el tercero no bien alineada, el cuarto con exceso de lágrima y el quinto con defecto de la misma.

HISTÉRESIS CORNEAL

Figura 49. Módulo de elasticidad de Young para materiales elásticos.

Figura 50. Comportamiento de los materiales viscosos cuando se les aplica una fuerza exterior.

Figura 51. Comportamiento de los materiales viscoelásticos cuando se aplica una fuerza exterior.

Figura 52 . Primer modelo finito donde se representa la lámina cribosa, el tejido neural prelaminar, tejido neural postlaminar y la esclera.

Figura 53. Segundo modelo finito donde se representa la lámina cribosa, el tejido neural prelaminar, tejido neural postlaminar, la esclera y la arteria central de la retina.

Figura 54. Tercer modelo finito donde se representa la lámina cribosa, el tejido neural prelaminar, tejido neural postlaminar, la piamadre y una esclera peripapilar más fina.

Figuras 55, 56 y 57. Rotación anterior de la esclera, estiramiento lateral y compresión de la lámina cribosa que se produce cuando aumenta la

PIO, siendo máxima cuando el canal neural es mayor y la esclera peripapilar más fina como ocurre en el modelo 3.

ANALIZADOR DE RESPUESTA OCULAR

Figuras 58, 59, 60, 61 y 62. Ciclo de aplanación de la córnea que se produce tras el pulso de aire en el ORA.

Figura 63. Gráfica de la histéresis, representada por las diferencias entre picos aplanación.

Figura 64. Gráfica de la histéresis superpuesta al desplazamiento corneal donde observa que los picos de señal coinciden con la aplanación corneal.

Figura 65. Presión de aplanación se determina por el corte entre el pico de aplanación y la curva de aire ejercida por el ORA.

CIRUGÍA DE GLAUCOMA

Figura 66. Trabeculectomía en OCT de segmento anterior donde se aprecia el ostium interno de la trabécula y la iridectomía.

Figura 67. Hipotonía macular tras trabeculectomía, una de las complicaciones más comunes de la cirugía penetrante.

Figuras 68 y 69. Eliminación de la malla yuxtacanalicular en la EPNP para aumenar drenaje.

Figuras 70 y 71. Tapete superficial durante la EPNP y en la OCT de segmento anterior.

Figuras 72 y 73. Visualización de la membrana trabeculodescemética durante la EPNP y en la OCT de segmento anterior.

Figuras 74 y 75. Lago escleral que se advierte principalmente en la OCT de segmento anterior, con una ampolla conjuntival difusa y plana.

Figuras 76 y 77. Quistes conjutivales, signo de buen pronóstico .

Figuras 78 y 79. En el Visante de segmento anterior se visualiza el drenaje supracoroideo que se produce en la EPNP debido a la colocación del implante en el espacio supracoroideo.

Figuras 80 y 81. Implante de Tflux para evitar el colapso del lago escleral.

Figura 82. Visualización del Tflux en la gonioscopia.

Figura 83. Goniopunción YAG en la gonioscopia.

Figura 84. Paciente con 2 válvulas de Ahmed por glaucoma neovascular avanzado, una temporal superior que es la localización más común y otra nasal inferior, segunda localización con menos complicaciones. Se puede apreciar la fascia lata que protege el tubo de la extrusión.

Figura 85. Implante del dispositivo Express en la zona trabecular.

Figura 86. Visión del implante Express en la gonioscopia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Figura 87. Sección B transversal del nervio óptico usada para el estudio.

Figura 88. Medición de T1, T2, T3, N1, N2, N3, AT1, AT2, AT3, AN1, AN2, AN3 y NCO antes del tratamiento.

Figura 89. Medición de T1, T2, T3, N1, N2, N3, AT1, AT2, AT3, AN1, AN2, AN3 y NCO tras el tratamiento.

Figuras 90 y 91. Desplazamiento de la superficie del canal neural.

Figura 92. Medición del diámetro de apertura del canal neural (NCO), grosor de lámina cribosa (LC) y grosor del tejido prelaminar (TP).

Figura 93. Distancia de de NCO a lámina cribosa (PLC) y distancia de NCO a tejido prelaminar (TPL).

RESULTADOS

Figura 94. Cambio de CH tras la cirugía y su estabilidad a partir del tercer mes.

Figura 95. Cambio de GAT tras la cirugía y su estabilidad a partir del mes.

Figura 96. Evolución de GAT y CH tras la cirugía a través de los valores de las medianas.

Figura 97. Gráfico de correlación de medidas a la semana tras la cirugía de GAT y CH con una gran dispersión de los puntos.

Figura 98. Cambio de CRF tras la cirugía y su estabilidad a partir del mes.

Figura 99. Cambio de CCT tras la cirugía y recuperación de valores iniciales a partir de los 6 meses.

Figura 100. Reducción de la IOPg a la semana tras la cirugía y cómo se recupera parcialmente, manteniendo valores de normalidad incluso al año de seguimiento.

Figura 101. Reducción de la IOPcc a la semana tras la cirugía y cómo se recupera parcialmente, manteniendo valores de normalidad incluso al año de seguimiento.

Figura 102. Evolución de todos los parámetros que miden la PIO tras la cirugía de glaucoma.

Figura 103. Evolución de todos los parámetros que miden la PIO tras la cirugía de glaucoma.

Figuras 104 y 105. Gráfico de dispersión de medidas donde se ve la alta correlación entre ambos parámetros previos a la cirugía y 1 año después.

Figura 106. Gráfico de dispersión de medidas en la comparación entre GAT y IOPcc y de GAT con IOPg, existiendo una relación positiva y estadísticamente significativas.

Figuras 106 y 107. Gráficos de dispersión de la correlación de CH con DM y edad y de CRF con DM y edad.

Figuras 107 y 108. Gráficos de dispersión de la correlación de CH con DM y edad y de CRF con DM y edad.

Figura 109. Valores promedio de CH/CRF según el DM

Figura 110. Valores promedio de CH/CRF según existencia o no de enfermedad glaucomatosa.

Figura 111. Valores promedio de CH por edad según existencia o no de enfermedad glaucomatosa.

Figura 112. Valores promedio de CRF por edad según existencia o no de enfermedad glaucomatosa.

Figura 113 . Diagrama de cajas comparando CH según el tratamiento.

Figuras 114 y 115. Cambio de espesor de LC y PLC tras la disminución de la PIO.

Figura 116. Cambio de AT1 tras el descenso de la PIO.

DISCUSIÓN

Figura 117. Modificación de CH tras la cirugía de glaucoma en nuestro estudio y en el de Iordanidou et al. Se puede apreciar que aunque las mediciones no se realizan en el mismo momento siguen un curso similar.

Figura 118. La mayoría de los estudios coinciden con el nuestro en que no existe relación entre CH y PIO GAT o esta relación es muy débil.

Figura 119. Gráfico del ORA, donde la histéresis viene determinada por la diferencia entre p_1 y p_2 .

Figura 120. Valores de las medianas de CH tras las diferentes cirugías de glaucoma. No existen diferencias significativas.

Figura 121. Valor medio de CH según la severidad del campo visual.

Figura 122. Valor medio de histéresis si existía o no progresión en el estudio de De Moraes et al.

Figura 123. Desplazamiento anterior de la lámina cribosa y engrosamiento de la misma en un paciente del estudio.

Figuras 124 y 125. Cuando la histéresis está disminuida o con la edad avanzada, existe un desplazamiento menor de la lámina cribosa. En la teoría biomecánica de la etiología de glaucoma esta situación produciría una mayor transmisión del daño a los axones.

LISTA DE TABLAS

INTRODUCCIÓN

FUNDAMENTOS EN GLAUCOMA

Tabla 1. Relación entre el estado corneal y el valor de la PIO medido con el tonómetro de Goldmann.

RESULTADOS

Tabla 2. Valores p de la prueba de Wilcoxon que compara CH entre sí en diferentes momentos del tiempo.

Tabla 3. Valores medios de CH en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Tabla 4. Valores p de la prueba de Wilcoxon que compara GAT entre sí en diferentes momentos del tiempo.

Tabla 5. Valores medios de GAT en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Tabla 6. Valores de correlación inversa pero débil entre GAT y CH a los 3 y 6 meses tras la cirugía.

Tabla 7. Valores de t de student para muestras apareadas para CRF, resaltándose los valores significativos.

Tabla 8. Valores medios de CRF en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Tabla 9. Valores de la prueba de Wilcoxon para CCT, resaltándose los valores significativos.

Tabla 10. Valores medios de CCT en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Tabla 11. Valores de t de student para muestras apareadas para IOPg resaltándose los valores significativos.

Tabla 12. Valores medios de IOPg en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Tabla 13. Valores de t de student para muestras apareadas para IOPcc, resaltándose los valores significativos.

Tabla 14. Valores medios de IOPcc en los diferentes momentos del estudio con la desviación estándar, así como las medianas que serán usadas para comparación.

Tabla 15. Relación existente entre CCT con CH y de CCT con CRF, así como entre CH y CRF,

Tabla 16. Valores de CH tras 1 año de seguimiento tras EPNP, trabeculectomía y dispositivo Express.

Tabla 17. Valores p de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para establecer la normalidad de las variables.

Tabla 18. Coeficientes Rho de Spearman relacionando GAT con IOPcc y IOPg, mostrándose resaltados los significativos. La correlación es significativa al nivel 0,01.

Tabla 19. Coeficientes Rho de Spearman relacionando GAT con IOPcc y IOPg, mostrándose resaltados los significativos. La correlación es significativa al nivel 0,01.

Tabla 20. Distribución de la muestra según grado de severidad del daño glaucomatoso.

Tabla 21. Valores promedios de CH y CRF según el DM con las desviaciones estándar.

Tabla 22. Valores promedios de CH y CRF entre sujetos normales y glaucomas incipientes.

Tabla 23. Distribución por edad de la muestra.

Tabla 24. Distribución de sujetos con enfermedad y normales.

Tabla 25. Valores p de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney para CH y CRF.

Tabla 26. Valores de correlación Rho de Spearman entre Km y GAT, IOPcc, IOPg y CH.

Tabla 27. Valores de CH según diferentes grupos de tratamiento.

Tabla 28. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para establecer normalidad de las variables T1, T2, T3, N1, N2, N3, TP, PLC, LC, TPL y NCO.

Tabla 29. Pruebas de Wilcoxon y t de student para muestras apareadas de las variables del nervio óptico.

Tabla 30. Estadístico descriptivo de T1.

Tabla 31. Estadístico descriptivo de T2.

Tabla 32. Estadístico descriptivo de T3.

Tabla 33. Estadístico descriptivo de N1.

Tabla 34. Estadístico descriptivo de N2.

Tabla 35. Estadístico descriptivo de N3.

Tabla 36. Estadístico descriptivo de NCO.

Tabla 37. Estadístico descriptivo de TP.

Tabla 38. Estadístico descriptivo de LC.

Tabla 39. Estadístico descriptivo de PLC.

Tabla 40. Estadístico descriptivo de TPL.

Tabla 41. Prueba de Saphiro-Wilk para establecer normalidad de las variables AT1, AT2, AT3, AN1, AN2 y AN3.

Tabla 42. Pruebas de Wilcoxon y t de student para muestras apareadas de las variables AN1, AN2, AN3, AT1, AT2 y AT3.

Tabla 43. Estadístico descriptivo de AT2.

Tabla 44. Estadístico descriptivo de AT3.

Tabla 45. Estadístico descriptivo de AN1.

Tabla 46. Estadístico descriptivo de AN3.

Tabla 47. Estadístico descriptivo de AT1.

Tabla 48. Correlación entre LC, AT1 en valores absolutos y porcentajes así como el cambio de superficie en % con CH.

Tabla 49. Correlación entre PLC y TPL en valores absolutos y porcentajes con CH.

Tabla 50. Correlación entre LC, AT1, PLC y TPL en valores absolutos con el cambio de la PIO (CPIO) en valor absoluto.

Tabla 51. Correlación entre LC, AT1, PLC y TPL en valores absolutos con el cambio de la PIO (CPIO) en %.

Tabla 52. Pruebas de Wilcoxon y t de student para muestras apareadas de las variables del nervio óptico en el grupo control.

LISTA DE ABREVIATURAS

asb: Apostilbio.

AGIS: Estudio del glaucoma avanzado.

ATP: Adenosín trifosfato.

CCF: Factor constante corneal.

CCT: Espesor corneal central.

CH: Histéresis corneal.

CIGTS: Estudio del tratamiento inicial del glaucoma.

CNTG: Estudio de glaucoma de tensión normal.

CO₂: Dióxido de carbono-

CRF: Factor de resistencia corneal.

dB: Decibelio.

DM: Defecto medio.

DSM: Desviación estándar de la media.

ECC: Compensación corneal aumentada.

EDI: Imagen de profundidad aumentada.

EMGT: Estudio del tratamiento del glaucoma incipiente..

EPNP: Esclerectomía profunda no perforante.

GHT: Glaucoma hemifield test.

H₂O: Agua.

IOPcc: Presión intraocular corregida por la histéresis corneal.

IOPg: Presión intraocular de aire tipo Goldmann del ORA.

K: Potasio.

K-W: Kruskal-Wallis.

mm Hg: Milímetros de mercurio.

µm: Micrómetros.

MTD: Membrana trabeculodescemética.

M-W: Mann-Whitney.

Na: Sodio.

NFI: Índice de fibras nerviosas.

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

OHTS: Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular..

OPA: Amplitud de pulso ocular.

ORA: Ocular Response Analyzer (analizador de respuesta ocular).

PIO: Presión intraocular.

S-W: Saphiro Wilk.

SITA: Algoritmo de umbral interactivo sueco.

TOP: Perimetría orientada por tendencias.

VCC: Compensación corneal variable.

En cumplimiento de las leyes 41/2002 de Sanidad y 1/2003 del 28 enero de la Generalitat, de Derechos e Información al paciente de la Comunidad Valenciana

Consentimiento informado a pacientes de:

CIRUGÍA DE GLAUCOMA

El glaucoma es una enfermedad crónica del nervio óptico que conduce a una pérdida del campo visual de manera progresiva. Uno de los principales factores de riesgo es el aumento de la presión intraocular.

Existe en situación normal un equilibrio de los líquidos oculares. Cuando la circulación de este líquido se altera por cualquier causa, se produce una acumulación excesiva del mismo conllevando una aumento de la presión intraocular. Esta hipertensión ocular puede generar un daño del nervio óptico, con la pérdida del campo visual e incluso de la visión de manera irreversible.

El mayor problema radica en que la hipertensión ocular cursa normalmente sin síntomas y sólo se da cuenta el paciente cuando la situación está muy avanzada, y la recuperación del campo visual y de la función del nervio óptico no son posibles. Por eso el diagnóstico y el tratamiento precoz son fundamentales para evitar el avance de la enfermedad. El tratamiento normalmente se realiza con fármacos que disminuyan la tensión ocular (gotas, pastillas, medicación intravenosa o láser).

Cuando el glaucoma avanza a pesar del tratamiento farmacológico o se encuentra ya muy avanzado, se recurre normalmente a una intervención quirúrgica cuyo fin es el descenso de la presión intraocular.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Consiste en conseguir una mejor circulación del líquido intraocular o en la destrucción parcial o total de las estructuras que producen ese líquido.

Para conseguir una mejor circulación del líquido intraocular se realiza una filtración (una salida alternativa) con diversas técnicas quirúrgicas, e incluso a veces es necesario colocar un dispositivo de drenaje que ayude a la salida del líquido para disminuir su cantidad dentro del ojo y consecuentemente la presión intraocular.

En otras ocasiones, hay que lesionar la estructura que produce el líquido intraocular para reducir su producción mediante frío u otros procesos térmicos.

Cabe la posibilidad de que por hallazgos intraoperatorios haya que realizar modificaciones del procedimiento para proporcionar el tratamiento más adecuado.

RESULTADOS

Las posibilidades quirúrgicas de éxito son muy elevadas (entre el 80 y el 90%) y normalmente se consigue la reducción de la presión intraocular. El éxito también depende del alcance de la lesión previa a la intervención o del tipo de glaucoma, ya que hay glaucomas con peor pronóstico (ángulo estrecho, neovascular, pseudoexfoliativo, maligno, inflamatorio, traumático, pigmentario, congénito...)

Hay que tener en cuenta que con esta cirugía se pretende disminuir la presión intraocular y evitar la progresión de la enfermedad, pero no es posible prácticamente el restablecimiento del campo visual dañado, de la visión perdida o de la función del nervio óptico.

Tras la cirugía será necesaria la utilización de tratamiento bien con

pastillas, gotas o pomadas para disminuir el trauma quirúrgico; y a veces la utilización de tratamiento antiglaucomatoso de nuevo si la reducción de la presión no es la adecuada, bien de manera temporal o permanente.

POSIBLES COMPLICACIONES

Aunque lo normal es que la intervención transcurra sin complicaciones, toda cirugía conlleva unos riesgos, por lo que no se pueden garantizar los resultados con seguridad. Las complicaciones más frecuentes son las siguientes:

Las derivadas de la anestesia local o general.

Durante la intervención:

- Hemorragia o acumulación de sangre dentro del ojo y/o perforación ocular.
- Rotura o disfunción del mecanismo filtrante.
- Salida parcial de estructuras oculares a través de la estructura filtrante como el iris o el vítreo (gel intraocular)
- Muy infrecuente es el aumento durante la intervención de la presión intraocular de manera brusca que produciría una salida de los elementos intraoculares. Puede ocasionar la pérdida de la visión e incluso del propio ojo.

Tras la intervención:

- Inflamación ocular, formación de cataratas, caída del párpado superior, trombosis de vasos oculares, atrofia del nervio óptico, formación de vasos anormales, formación de desgarros o agujeros retinianos que conduzcan a un desprendimiento de retina, problemas de refracción ocular o salida de estructuras oculares.
- Subida de la presión intraocular o bajada excesiva de la misma, que

pueden conducir a mayor pérdida visual (transitoria o definitiva) e incluso a requerir una nueva intervención quirúrgica.

- Infección de la estructura filtrante o de todo el ojo, complicación muy infrecuente pero de extrema gravedad que puede conducir a la ceguera y la pérdida del propio ojo.

Pueden ser necesarias otras intervenciones posteriormente como la reparación de la estructura filtrante, inyecciones de sustancias para mantener la integridad ocular, láser, intervención de catarata, glaucoma e incluso enucleación.

RIESGO PERSONALIZADO.....

CONSENTIMIENTO

He sido informado por el Dr./Dra..... y comprendo y doy mi consentimiento y autorización para que se me realice la operación descrita arriba y los procedimientos concurrentes a la misma. Doy mi consentimiento para que se tomen fotografías o videos de los ojos con fines promocionales, divulgativos, docentes o para publicaciones de la Fundación, asimismo pueden ser utilizadas por profesionales y presentadas en congresos, seminarios o sesiones clínicas siempre sin emplear mi nombre ni el de mi familia. Al firmar el consentimiento informado certifico que he leído la información precedente y he entendido su contenido. Autorizo a resolver los imprevistos que puedan surgir con los medios y técnicas adecuadas para cada caso. Cualquier duda ha sido contestada satisfactoriamente por el cirujano o por su equipo y mi decisión para operarme ha sido tomada voluntaria y libremente. También comprendo que, en cualquier

CONSENTIMIENTO INFORMADO ANESTESIA:

TÓPICA

REGIONAL

SEDACION

CONSIDERACIONES GENERALES

La anestesia es el procedimiento médico que permite realizar intervenciones quirúrgicas sin dolor. La administración y supervisión de la misma, corre a cargo del anestesiólogo que está encargado de controlar el proceso en todo momento, así como de tratar todas las complicaciones que de ella pudieran derivarse.

TIPOS DE ANESTESIA

TOPICA: consiste en la aplicación de gotas de anestésico en el ojo. Durante este tipo de anestesia usted permanecerá despierto/a.

REGIONAL: la anestesia se le administra mediante inyección en la zona donde se le va a intervenir o cerca de los nervios correspondientes. Durante este tipo de anestesia usted permanecerá despierto/a.

Tanto la anestesia tópica, como la regional, pueden ir apoyadas de una técnica de **SEDACION**. Esta consiste en la administración, a través de una bránula (tubito) introducido en una vena, de medicamentos (fármacos) anestésicos, analgésicos y tranquilizantes administrados en la proporción y dosis adecuadas para cada paciente, según sea el procedimiento a realizar, las características personales de paciente, su sensibilidad a los fármacos y su estado clínico, proporcionando un estado consciente, relajado confortable y sin dolor,

en el que el paciente, gracias a la conservación de la conciencia, puede prestar colaboración activa.

RIESGOS DERIVADOS DE LA ANESTESIA

Existen riesgos derivados de la anestesia regional, como la hemorragia retrobulbar, oclusión de la arteria central de la retina, lesión del nervio óptico, perforación ocular, depresión cardiovascular y pulmonar, reacción tóxico-alérgica, infecciones intraoculares. Complicaciones que aunque poco frecuentes pueden implicar la pérdida de visión o del propio ojo.

Tras la sedación pueden aparecer diferentes síntomas, como descenso de la tensión arterial, aumento de las pulsaciones, dificultad respiratoria, agitación, mareo, náuseas, vómitos, temblores, que en general son considerados como molestias llegando, en muy pocos casos, a ser complicaciones.

No siempre es posible, predecir el punto de transición entre la sedación consciente y la inconsciente. Entre los riesgos potenciales se encuentran la sedación excesiva, con hipotensión y depresión respiratoria.

La administración de sueros y medicación puede producir reacciones alérgicas que son excepcionales. La práctica sistemática de pruebas alérgicas a los fármacos que pueden emplearse durante la anestesia está totalmente desaconsejada, pues estas pruebas no están libres de riesgos y además, aun siendo su resultado negativo, no significa que no pudieran producir reacciones adversas cuando las empleamos durante la anestesia.

RIESGOS DERIVADOS DE LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

Todo acto quirúrgico lleva implícitas una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos. Dependiendo de la situación vital del paciente, (existencia de situaciones como diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, obesidad, etc.) puede aumentar tanto el riesgo anestésico como la aparición de complicaciones clínicas relacionadas con su patología.

PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL

Le informamos que de conformidad con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, sus datos formarán parte de un fichero cuyo responsable es la **FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA DEL MEDITERRANEO**. A su vez le informamos que otorga su consentimiento expreso, para el tratamiento de sus datos sanitarios, cuya finalidad es exclusivamente la referida intervención.

Igualmente le informamos que cuenta con los derechos de acceso, rectificación y cancelación, pudiéndolos ejercitar por escrito a través de correo físico a la siguiente dirección:

Bifurcación Pío Baroja – General Avilés, s/n

46015 VALENCIA

En la petición, deberá adjuntar la siguiente información: Nombre, apellidos, dirección, derecho que desea solicitar y contenido de su petición. La información le será entregada en mano en la propia Fundación, para evitar accesos fraudulentos.

DECLARO:

Que yo,, he sido informado y además he comprendido las ventajas e inconvenientes de la anestesia y/o sedación, así como que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y tener una copia del mismo.

Autorizo a resolver los imprevistos que puedan surgir con los medios y técnicas adecuadas para cada caso En consecuencia doy mi consentimiento para ser anestesiado/sedado.

En Valencia a de de

.....

Firma del paciente o representante legal
médico

D.N.I.

Firma de

Nº col: