

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Características morfológicas, biomecánica y
tonometría comparada en queratoplastia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

Patricia María Toro Utrera

DIRECTORES

Julián García Feijóo
Carmen Dora Méndez Hernández

Madrid, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento De Inmunología, Oftalmología Y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

**Características morfológicas, biomecánica y tonometría
comparada en queratoplastia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Patricia María Toro Utrera

Directores

Julián García Feijóo

Carmen Dora Méndez Hernández

Madrid, 2022

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS, BIOMECÁNICA Y TONOMETRÍA COMPARADA EN QUERATOPLASTIA

Universidad Complutense de Madrid



Memoria presentada por
Patricia María Toro Utrera
para optar al grado de Doctor

Madrid, 2022

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS:

A Julián García Feijóo, director de esta Tesis, por ponerme en el camino de la investigación y haberme dado la oportunidad de crecer al concederme el honor de llevar a cabo esta Tesis.

A Dori, directora de esta Tesis, por haberme animado y acompañado cercanamente en dicho camino con su siempre generosa disposición, su tesón, su inestimable ayuda y por la gran confianza depositada en mí.

A los adjuntos y resto de personal de USIO y GLAUCOMA por su amabilidad y gran ayuda en todo momento en la recolección de datos a pesar de la carga asistencial.

A Eva y Federico, por sus aportaciones y generosidad al aconsejarme en todo momento.

A Cristina, por su valiosa ayuda en el análisis estadístico de este trabajo y su atenta disponibilidad.

A los todos los adjuntos del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico, y a los residentes que me acompañaron y precedieron, por conducir mi paso por el hospital, compartir generosamente conmigo su tiempo y experiencia, y por enseñarme a amar aun más esta profesión.

A todos mis amigos, y en especial a Raquel y Paula, por el apoyo y cariño que me brindan siempre.

A mi familia por apoyarme en todo momento, personal y profesionalmente, y especialmente a mis padres, Carlos y Rafaela, por inculcarme valores como la honestidad y la perseverancia para lograr alcanzar mis sueños.

A Jesús, por el cariño y soporte que me ha dado en todo momento.

A Vincent y Frida, por su leal compañía, a pesar de las horas de juego y atenciones robadas.

ÍNDICE

INDICE:

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	13
ABREVIATURAS	25
ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS	29
HALLAZGOS ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO	33
COMUNICACIONES A CONGRESOS	37
INTRODUCCIÓN.....	41
1. QUERATOPLASTIA o TRASPLANTE CORNEAL:.....	43
1.1 TIPOS DE TRASPLANTE CORNEAL.....	43
1.2 RESEÑA HISTORICA:	44
1.3 DEMOGRAFIA DE LOS TRASPLANTES DE CORNEA:	45
2. HIPERTENSION OCULAR Y GLAUCOMA EN QUERATOPLASTIAS:	46
2.1 FISIOPATOLOGIA DEL GLAUCOMA POSTQUERATOPLASTIA:	46
2.2 DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE GLAUCOMA POSTQUERATOPLASTIA.....	48
2.3 TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA POSTQUERATOPLASTIA	49
3. TONOMETRIA:	51
3.1 TIPOS DE TONOMETRO.	53
3.2 TONOMETRÍA EN PACIENTES CON QUERATOPLASTIA.....	64
4. PAQUIMETRIA	65
5. QUERATOMETRIA Y ASTIGMATISMO:.....	66
6. PARÁMETROS DE CÁMARA ANTERIOR Y PENTACAM:.....	67
7. BIOMECANICA CORNEAL.....	69
7.1. BIOMECANICA CORNEAL EN PACIENTES CON QUERATOPLASTIA.....	70
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	73
JUSTIFICACIÓN:.....	75
HIPÓTESIS	76
OBJETIVOS.....	76
MATERIAL Y MÉTODOS	77
1. MATERIAL Y MÉTODOS.....	80
1.1 TIPO DE ESTUDIO	81
1.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	82
2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	84

3. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LOS DISPOSITIVOS EMPLEADOS	85
4. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA.....	88
5. TECNICA QUIRURGICA.....	91
6. ANALISIS ESTADISTICO:	93
RESULTADOS	95
1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION A ESTUDIO	97
2. CARACTERÍSTICAS SOBRE LA CIRUGIA.....	101
3. ESTUDIO I:	109
3.1 RESULTADOS DE PRESION INTRAOCULAR:	109
3.2 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE VARIABLES DEMOGRAFICAS, QUIRURGICAS Y SOBRE TRATAMIENTO POSTOPERATORIO EN LA MEDICION DE LA PIO.....	112
3.3 GRAFICAS BLAND-ALTMAN	128
3.4 COEFICIENTES CORRELACION INTRACLASE	139
4. ESTUDIO II:.....	141
4.1 RESULTADOS DE PARÁMETROS MORFOLÓGICOS:.....	141
4.2 CORRELACIONES CON PIO DE PARAMETROS MORFOLÓGICOS.....	143
5. ESTUDIO III:.....	148
5.1 RESULTADOS DE PARÁMETROS BIOMECANICOS:.....	148
5.2. CORRELACIONES CON PIO DE PARAMETROS BIOMECANICOS	149
5.3. CORRELACIONES PARAMETROS BIOMECANICOS Y MORFOLÓGICOS.....	151
6. ANALISIS MULTIVARIABLE:.....	155
DISCUSIÓN.....	159
1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	161
1.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION A ESTUDIO:	161
1.2 CIRUGÍA:.....	164
1.3 ESTUDIO I: RESULTADOS DE PRESION INTRAOCULAR	164
1.4 COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS.....	166
1.5 ESTUDIO II: RESULTADOS DE PARÁMETROS MORFOLÓGICOS MEDIDOS CON PENTACAM	181
1.6 ESTUDIO III: RESULTADOS DE PARÁMETROS BIOMECANICOS MEDIDOS CON ORA	188
1.7 COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS.....	190
1.8 ANALISIS MULTIVARIANTE.....	197
1.9 LIMITACIONES.....	199

CONCLUSIONES	201
BIBLIOGRAFIA	205
ANEXOS	

RESUMEN

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN

La queratoplastia es un procedimiento quirúrgico en el cual una cornea enferma de un sujeto se reemplaza por una cornea donante sana con la finalidad de restaurar la integridad y transparencia de la misma. Existen dos tipos de queratoplastia: penetrante (QPP), en la cual se sustituye todo el espesor del tejido, y lamelar, en la que se sustituye solo la capa afecta de la córnea. Dentro de las técnicas lamelares podemos distinguir la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), las queratoplastias endoteliales (DSAEK y DMEK).

Se estima que la incidencia de glaucoma post queratoplastia es del 9 al 31% en el postoperatorio inmediato. Del 18 al 35% de los pacientes trasplantados de córnea lo desarrollarán con posterioridad. La causa por la que se produce un aumento de presión intraocular (PIO) es multifactorial: alteraciones en el ángulo con aparición de sinequias anteriores, inflamación pre y postoperatoria, tratamiento corticoideo prolongado, aspectos relacionados con la técnica quirúrgica (suturas apretadas, trépanos pequeños) con distorsión angular agravadas por el edema y la inflamación, que puede terminar colapsando la función filtrante de la malla trabecular.

La detección precoz del glaucoma en estos pacientes es muy importante, ya que representa la segunda causa de fracaso de trasplante corneal solo superada por el rechazo secundario al fallo endotelial. Su gravedad es proporcional a la duración y la magnitud del aumento de PIO.

Tras una queratoplastia la toma de PIO presenta dificultades derivadas de irregularidad y edema corneal o de altos astigmatismos secundarios a suturas. A ello se añaden problemas para valorar otros signos glaucomatosos principales como la excavación papilar y para obtener campimetrías fiables, lo cual otorga mayor importancia si cabe a la obtención de una medición lo más certera posible de la PIO. Todos estos aspectos pueden hacer que el diagnóstico de glaucoma se retrase en estos pacientes, con el riesgo de pérdida visual irreversible. Así mismo la queratoplastia, en cada una de sus modalidades, conlleva cambios en la biomecánica corneal y por tanto en sus propiedades viscoelásticas que también podrían influir en la determinación de la PIO.

En el momento actual, la tonometría de aplanación de Goldmann constituye el gold estándar para la medición de la PIO, si bien, en las últimas décadas han surgido nuevos dispositivos con la intención de superar los problemas inherentes a esta técnica como son la dependencia del espesor y otras características morfométricas de la córnea. Entre los mismos disponemos de la tonometría de rebote (RBT; ICare Pro, Tiolat Oy, Helsinki, Finlandia), el TonoPen XL (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York, EE.UU.), el tonómetro de contorno dinámico Pascal (DCT; SMT AG, Port, Suiza) y el Analizador de Respuesta Ocular ORA (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York, EE.UU.). Este último dispositivo nos permite además estudiar las características biomecánicas de la córnea mediante los valores de histéresis corneal (CH) y factor de resistencia corneal (CRF).

El presente estudio ha sido diseñado con la finalidad de evaluar el empleo de estos tonómetros en la práctica clínica en comparación con GAT, así como estudiar el efecto de los parámetros morfométricos de la córnea medidos con Pentacam y de los parámetros biomecánicos medidos con ORA en la medición de la PIO.

OBJETIVOS

- 1.- Determinar la presión intraocular en pacientes con queratoplastia penetrante, con queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) y con queratoplastia endotelial con pelado de membrana de Descemet automatizado (DSAEK) mediante Tonometría de aplanación (Goldmann), Tonometria de Rebote (iCare Pro), TonopenXL, Tonometría de contorno dinámico (Pascal) y Tonometría de Aire (ORA).
- 2.- Evaluar la fiabilidad y precisión de los distintos tonómetros en pacientes con trasplante de córnea.
- 3.- Analizar las características morfométricas (queratometría, astigmatismo corneal, paquimetría, volumen, profundidad y ángulo de cámara anterior) determinados mediante Pentacam en pacientes con trasplante corneal y su influencia sobre la medición de la PIO.

4.- Determinar la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal en estos pacientes con queratoplastia y su influencia sobre la medida de la PIO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñaron tres estudios diferentes, cada uno de ellos transversal, unicéntrico y de evaluación clínica. Los tres estudios son realizados sobre la misma muestra de 100 ojos de 87 pacientes con queratoplastia realizada al menos un mes antes de la medición.

ESTUDIO I: Medida de la presión intraocular mediante tonometría de rebote, Tonopen XL, tonometría de contorno dinámico y Analizador de Respuesta Ocular frente a la tonometría de aplanación Goldmann en pacientes con trasplante de córnea.

ESTUDIO II: Descripción de las características morfométricas (queratometría, astigmatismo corneal, paquimetría, volumen, profundidad y ángulo de cámara anterior) determinados mediante Pentacam en pacientes con trasplante corneal y su influencia sobre la medición de la PIO. Se estudió la concordancia y correlación entre los tonómetros alternativos y el tonómetro de referencia GAT.

ESTUDIO III: Estudio de las propiedades biomecánicas (histéresis corneal y factor de resistencia corneal) medidos con ORA en pacientes con queratoplastia y repercusión en la tonometría de rebote, Tonopen XL y tonometría de contorno dinámico frente a la tonometría de aplanación.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los tres estudios se resumen en las siguientes tablas.

ESTUDIO I:

Tabla 1. Promedio de PIO y diferencia de medias GAT – tonómetro para el conjunto de toda la muestra.

Tonómetro	Media (mm Hg)	Desviación Estandar	Rango (mm Hg)	GAT - Tonómetro ± DE	p
TODAS LAS QUERATOPLASTIAS					
GAT	13,22	3,09	7 - 24	-----	-----
iCare	16,11	3,52	8,3 - 28	2,89 ± 3,46	<0,001
Tonopen XL	19,67	5,01	10 - 35	6,45 ± 4,33	<0,001
ORA IOPcc	17,85	4,61	5,4 - 33,7	4,56 ± 4,47	<0,001
ORA IOPg	15,17	4,97	3,6 - 30,6	1,88 ± 4,43	<0,001
DCT	14,76	5,27	2,2 - 32,7	1,66 ± 6,14	0,028

Tabla 2. Promedio de PIO y diferencia de medias GAT – tonómetro para cada subgrupo de queratoplastias.

Tonómetro	Media (mm Hg)	Desviación Estandar	Rango (mm Hg)	GAT - Tonómetro± DE	p
QPP					
GAT	13,37	2,8	8 - 20	-----	-----
iCare	15,83	3,73	8,3 - 27,9	2,45 ± 3,66	<0,001
Tonopen XL	19,86	5,53	10 - 32	6,49 ± 5,08	<0,001
ORA IOPcc	17,9	5,04	5,4 - 33,7	4,48 ± 4,83	<0,001
ORA IOPg	15,09	5,35	3,6 - 30,6	1,66 ± 4,85	0,015
DCT	14,98	4,46	3,2-24	1,6 ± 4,93	0,06
DALK					
GAT	13,56	3,30	9 - 24	-----	-----
iCare	17,02	3,36	13,2 - 28	3,46 ± 2,06	<0,001
Tonopen XL	19,69	4,86	14 - 35	6,13 ± 2,68	<0,001
ORA IOPcc	17,52	4,25	8,7- 30,3	4,02 ± 4,04	<0,001
ORA IOPg	15,76	3,85	8,7- 26,3	2,26 ± 2,85	0,002
DCT	14,42	5,6	3,6 - 21,3	1,04 ± 7,12	0,56
DSAEK					
GAT	12,43	3,57	7 - 23	-----	-----
iCare	15,84	3,05	10,3 - 21,7	3,41 ± 4,06	0,001
Tonopen XL	19,14	3,68	14 - 29	6,71 ± 3,7	<0,0001
ORA IOPcc	18,06	3,83	11 - 27,4	5,37 ± 3,91	<0,0001
ORA IOPg	14,78	5,08	5,4 - 25,2	2,1 ± 4,69	0,06
DCT	14,65	6,47	2,2 - 32,7	2,28 ± 7,4	0,19

ESTUDIO II:

Tabla 3. Resumen de los parámetros corneales para el global de las queratoplastias.

Parámetro corneal	Media	Desviación estándar	Rango
ECC (μ)	566,23	72,11	378 - 788
ECP (μ)	643,1	80,09	467 - 911
ACA (grados)	39,3	10,81	8,6 - 64,9
VCA (mm^3)	169,42	49,45	68 - 318
PCA (mm)	3,41	0,97	1,3 - 5,7
K1 (D)	41,78	3,92	24,4 - 54,3
K2 (D)	46,8	3,84	33,5 - 58,8
KM (D)	44,26	3,35	28,9 - 55,2
AC (D)	5,02	3,9	0,1 - 19,9

Tabla 4. Resumen de los parámetros corneales para las queratoplastias por subgrupos.

Parámetro corneal Media ± DE (rango)	QPP	DALK	DSAEK
ECC (μ)	563,12 ± 71,75 (418 - 788)	549,56 ± 50,26 (434 - 688)	594,1 ± 88,37 (378 - 738)
ECP (μ)	632,19 ± 71,12 (467 - 849)	617,52 ± 60,44 (468 - 727)	703,05 ± 96,35 (547-911)
ACA (grados)	38,99 ± 11,89 (8,6 - 64,9)	41,66 ± 10,54 (23,3 - 55,9)	37,44 ± 7,42 (20,7 - 49,5)
VCA (mm³)	169,69 ± 52,43 (68 - 318)	188,61 ± 48,65 (115 - 283)	146,6 ± 30,34 (82 - 209)
PCA (mm)	3,27 ± 0,93 (1,26 - 5,18)	3,59 ± 1 (2,46 - 5,23)	3,65 ± 1,06 (2,58 - 5,71)
K1 (D)	41,38 ± 4,69 (24,4 - 54,3)	42,73 ± 2,63 (37,3 - 46,9)	41,78 ± 2,37 (37,7- 45,9)
K2 (D)	47,49 ± 4,34 (33,5 - 58,8)	47,56 ± 2,49 (44,3 - 52)	43,98 ± 1,96 (40,5 - 48,6)
KM (D)	44,41 ± 4,02 (2,9 - 55,2)	45,12 ± 1,91 (40,8 - 47,7)	42,8 ± 2 (39,1-47,2)
AC (D)	6,11 ± 4,14 (0,3 - 19,9)	4,85 ± 3,4 (0,5 - 12,6)	2,2 ± 1,85 (0,1 - 8,4)

ESTUDIO III:

Tabla 5. Resumen de los parámetros corneales para el global de las queratoplastias.

Parámetro corneal	Media	Desviación estándar	Rango
CH	8,42	2,01	2,4 - 15,5
CFR	8,62	2,37	2,2 - 16

Tabla 6. Resumen de los parámetros corneales para las queratoplastias por subgrupos.

Parámetro corneal Media \pm DE (rango)	QPP	DALK	DSAEK
CH	8,31 \pm 1,88 (2,4 - 12,4)	9,18 \pm 2,48 (5,8 - 15,5)	7,93 \pm 1,61 (4,4 - 11,2)
CRF	8,5 \pm 2,27 (3,2 - 14,3)	9,45 \pm 2,41 (5,7 - 16)	8,09 \pm 2,52 (2,2 - 14)

CONCLUSIONES

1. La presión intraocular después de un trasplante de córnea puede ser obtenida satisfactoriamente con todos los tonómetros salvo con Pascal.
2. Los tonómetros que presentan mayor acuerdo con Goldmann en pacientes con queratoplastia son la tonometría de contorno dinámico, PIO corregida de Goldmann de ORA (IOPg) e iCare Pro.
3. En los tonómetros con mayor acuerdo pueden existir diferencias en medición de PIO mayores a 3 mm Hg, por lo que no son intercambiables con Goldmann en la práctica clínica.
4. PIO corneal compensada de ORA (IOPcc) y Tonopen muestran muy poco acuerdo con Goldmann en este perfil de pacientes.
5. Los tonómetros iCare Pro y PIO corregida de Goldmann de ORA (IOPg) presentan baja concordancia con GAT en pacientes con queratoplastia. La concordancia para el resto de tonómetros es nula.
6. El tiempo de evolución, la presencia de suturas y la existencia de otros procesos quirúrgicos pueden afectar a la tonometría de contorno dinámico y a ORA.
7. Los parámetros morfológicos influyen de distinto modo según el tipo de trasplante. En QPP la queratometría influye más sobre DCT. En cambio, DCT e iCare Pro no se ven influidos por la curvatura corneal en los pacientes con DALK, mientras que el espesor corneal se muestra más relevante en pacientes con DSAEK, afectando a ORA y DCT.
8. Los valores de parámetros de CA medidos automáticamente con Pentacam se ven limitados en los pacientes con trasplantes corneales en los que no se pueda obtener una buena visualización del ángulo de la cámara anterior.
9. Los factores biomecánicos presentan una mayor influencia que el espesor corneal sobre la medida de PIO en pacientes con queratoplastia.
10. El factor de resistencia corneal presenta una influencia mayor que la histéresis corneal en la medición de la PIO en pacientes con trasplante de córnea.

11. De acuerdo a nuestros resultados, iCare Pro se puede considerar una alternativa adecuada a Goldmann en pacientes con queratoplastia, dada su fiabilidad y una escasa afectación por parámetros morfológicos y biomecánicos.

12. El mejor acuerdo de DCT en medición de la PIO respecto a GAT y su menor afectación por factores biomecánicos se ven contrarrestados por su mayor dependencia de la curvatura corneal y las dificultades técnicas para obtener medidas fiables en pacientes con queratoplastia.

ABSTRACT

ABSTRACT:

INTRODUCTION

Keratoplasty is a surgical procedure in which a diseased cornea of a subject is replaced by a healthy donor cornea in order to restore its integrity and transparency. There are two types of keratoplasty: penetrating (PPK), in which the entire thickness of the tissue is replaced, and lamellar, in which only the affected layer of the cornea is replaced. Within lamellar techniques we can distinguish deep anterior lamellar keratoplasty (DALK), endothelial keratoplasties (DSAEK and DMEK).

The incidence of postkeratoplasty glaucoma is estimated to be 9% to 31% in the immediate postoperative period. From 18 to 35% of corneal transplant patients will develop glaucoma later. The cause for an increase in intraocular pressure (IOP) is multifactorial: alterations in the angle with the appearance of anterior synechiae, pre and postoperative inflammation, prolonged corticosteroid treatment, aspects related to the surgical technique (tight sutures, small trephines) with angular distortion aggravated by edema and inflammation, which can end up collapsing the filtering function of the trabecular meshwork.

The early detection of glaucoma in these patients is very important, since it represents the second cause of corneal transplant failure, second only to rejection secondary to endothelial failure. Its severity is proportional to the duration and magnitude of the IOP increase.

After a keratoplasty, the IOP measurement presents difficulties derived from irregularity and corneal edema or high astigmatism secondary to sutures. Added to this are problems in assessing other main glaucomatous signs such as papillary excavation and in obtaining reliable campimetries, which gives even greater importance to obtaining the most accurate measurement of IOP as possible. All these aspects can delay the diagnosis of glaucoma in these patients, with the risk of irreversible visual loss. Likewise, keratoplasty in each of its modalities involves changes in corneal biomechanics and therefore in its viscoelastic properties that could also influence the determination of IOP.

At the present time, Goldmann applanation tonometry is considered the gold standard for IOP measurement, although in recent decades new devices have emerged with the intention of overcoming the problems inherent in this technique, such as thickness dependence and other morphometric characteristics of the cornea. Among them we have the rebound tonometry (RBT; ICare Pro, Tiolat Oy, Helsinki, Finland), the TonoPen XL (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York, USA), the Pascal dynamic contour tonometer (DCT; SMT AG, Port, Switzerland) and the ORA Ocular Response Analyzer (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York, USA). This last device also allows to study the biomechanical characteristics of the cornea providing the values of corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF).

This study has been designed to evaluate the use of these tonometry devices in clinical practice comparing them to GAT, as well as to study the effect of the morphometric parameters of the cornea measured with Pentacam and the biomechanical parameters measured with ORA in the IOP measurement.

OBJECTIVES

- 1.- To assess intraocular pressure in patients with penetrating keratoplasty, deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) and automated Descemet membrane peeling endothelial keratoplasty (DSAEK) using Applanation Tonometry (Goldmann), Rebound Tonometry (iCare Pro), TonopenXL, Air Tonometry (ORA) and Dynamic Contour Tonometry (Pascal).
- 2.- To evaluate the reliability and precision of the different tonometers in patients with corneal transplant.
- 3.- To analyze the morphometric characteristics (keratometry, corneal astigmatism, pachymetry, volume, depth and anterior chamber angle) determined by Pentacam in patients with corneal transplantation and to study their influence on IOP measurement.
- 4.- To determine the corneal hysteresis and the corneal resistance factor in keratoplasty patients and to study their influence on the IOP measurement.

MATERIAL AND METHODS

Three different studies, all cross-sectional, single-center and clinical evaluation were designed. The three studies are carried out on the same sample of 100 eyes from 87 patients that underwent keratoplasty at least one month before the measurement.

STUDY I: Measurement of intraocular pressure using rebound tonometry, Tonopen XL, Ocular Response Analyzer and dynamic contour tonometry and against Goldmann Applanation Tonometry in Corneal Transplant Patients.

STUDY II: Description of the morphometric characteristics (keratometry, corneal astigmatism, pachymetry, volume, depth and anterior chamber angle) measured by Pentacam in patients with corneal transplantation and assessment of their influence on IOP measurement. Concordance and correlation between every other tonometer and GAT were studied.

STUDY III: Study of the biomechanical properties (corneal hysteresis and corneal resistance factor) measured with ORA in patients with keratoplasty and its effect on rebound tonometry, Tonopen XL and dynamic contour tonometry versus applanation tonometry.

RESULTS

The results obtained in the three studies are summarized in the following tables.

STUDY I:

Table 1. Average IOP and difference of means GAT - tonometer for the entire sample set.

Tonometer	Mean (mm Hg)	Standard Deviation	Range (mm Hg)	GAT – Tonometer ± SD	p
ALL KERATOPLASTY					
GAT	13.22	3.09	7 - 24	-----	-----
iCare	16.11	3.52	8.3 - 28	2.89 ± 3.46	<0.001
Tonopen XL	19.67	5.01	10 - 35	6.45 ± 4.33	<0.001
ORA IOPcc	17.85	4.61	5.4 - 33.7	4.56 ± 4.47	<0.001
ORA IOPg	15.17	4.97	3.6 - 30.6	1.88 ± 4.43	<0.001
DCT	14.76	5.27	2.2 - 32.7	1.66 ± 6.14	0.028

Table 2. Average IOP and mean difference GAT - tonometer for each keratoplasty subgroup.

Tonometer	Mean (mm Hg)	Standard Deviation	Range (mm Hg)	GAT – Tonometer ± SD	p
QPP					
GAT	13.37	2.8	8 - 20	-----	-----
iCare	15.83	3.73	8.3 - 27.9	2.45 ± 3.66	<0.001
Tonopen XL	19.86	5.53	10 - 32	6.49 ± 5.08	<0.001
ORA IOPcc	17.9	5.04	5.4 - 33.7	4.48 ± 4.83	<0.001
ORA IOPg	15.09	5.35	3.6 - 30.6	1.66 ± 4.85	0.015
DCT	14.98	4.46	3.2-24	1.6 ± 4.93	0.06
DALK					
GAT	13.56	3.30	9 - 24	-----	-----
iCare	17.02	3.36	13.2 - 28	3.46 ± 2.06	<0.001
Tonopen XL	19.69	4.86	14 - 35	6.13 ± 2.68	<0.001
ORA IOPcc	17.52	4.25	8.7- 30.3	4.02 ± 4.04	<0.001
ORA IOPg	15.76	3.85	8.7- 26.3	2.26 ± 2.85	0.002
DCT	14.42	5.6	3.6 - 21.3	1.04 ± 7.12	0.56
DSAEK					
GAT	12.43	3.57	7 - 23	-----	-----
iCare	15.84	3.05	10.3 - 21.7	3.41 ± 4.06	0.001
Tonopen XL	19.14	3.68	14 - 29	6.71 ± 3.7	<0.0001
ORA IOPcc	18.06	3.83	11 - 27.4	5.37 ± 3.91	<0.0001
ORA IOPg	14.78	5.08	5.4 - 25.2	2.1 ± 4.69	0.06
DCT	14.65	6.47	2.2 - 32.7	2.28 ± 7.4	0.19

STUDY II:

Table 3. Summary of corneal parameters for global keratoplasties.

Corneal parameter	Mean	Standard Deviation	Rang
CCT (μ)	566.23	72.11	378 - 788
MCT (μ)	643.1	80.09	467 - 911
ACA (grades)	39.3	10.81	8.6 - 64.9
ACV (mm^3)	169.42	49.45	68 - 318
ACD (mm)	3.41	0.97	1.3 - 5.7
K1 (D)	41.78	3.92	24.4 - 54.3
K2 (D)	46.8	3.84	33.5 - 58.8
MK (D)	44.26	3.35	28.9 - 55.2
CA (D)	5.02	3.9	0.1 - 19.9

CCT = corneal central thickness, MCT = mean corneal thickness, ACA = anterior corneal angle, ACV = anterior chamber volume, ACD = anterior chamber depth, K1 = Flatter Keratometry, K2 = More stepped Keratometry, KM = Mean Keratometry, CA = Corneal astigmatism.

Table 4. Summary of corneal parameters for each keratoplasty subgroup.

Corneal parameter Mean ± SD (range)	QPP	DALK	DSAEK
CCT (μ)	563.12 ± 71.75 (418 - 788)	549.56 ± 50.26 (434 - 688)	594.1 ± 88.37 (378 - 738)
MCT (μ)	632.19 ± 71.12 (467 - 849)	617.52 ± 60.44 (468 - 727)	703.05 ± 96.35 (547-911)
ACA (grades)	38.99 ± 11.89 (8.6 - 64.9)	41.66 ± 10.54 (23.3 - 55.9)	37.44 ± 7.42 (20.7 - 49.5)
ACV (mm³)	169.69 ± 52.43 (68 - 318)	188.61 ± 48.65 (115 - 283)	146.6 ± 30.34 (82 - 209)
ACD (mm)	3.27 ± 0.93 (1.26 - 5.18)	3.59 ± 1 (2.46 - 5.23)	3.65 ± 1.06 (2.58 - 5.71)
K1 (D)	41.38 ± 4.69 (24.4 - 54.3)	42.73 ± 2.63 (37.3 - 46.9)	41.78 ± 2.37 (37.7- 45.9)
K2 (D)	47.49 ± 4.34 (33.5 - 58.8)	47.56 ± 2.49 (44.3 - 52)	43.98 ± 1.96 (40.5 - 48.6)
MK (D)	44.41 ± 4.02 (2.9 - 55.2)	45.12 ± 1.91 (40.8 - 47.7)	42.8 ± 2 (39.1-47.2)
CA (D)	6.11 ± 4.14 (0.3 - 19.9)	4.85 ± 3.4 (0.5 - 12.6)	2.2 ± 1.85 (0.1 - 8.4)

CCT = corneal central thickness, MCT = mean corneal thickness, ACA = anterior corneal angle, ACV = anterior chamber volume, ACD = anterior chamber depth, K1 = Flatter Keratometry, K2 = More stepped Keratometry, KM = Mean Keratometry, CA = Corneal astigmatism.

STUDY III:

Table 5. Summary of corneal parameters for the whole keratoplasty group

Corneal parameter	Mean	Standard Deviation	Rang
CH	8.42	2.01	2.4 - 15.5
CFR	8.62	2.37	2.2 - 16

Table 6. Summary of corneal parameters for each keratoplasty subgroup.

Corneal parameter Mean \pm SD (range)	QPP	DALK	DSAEK
CH	8.31 \pm 1.88 (2.4 - 12.4)	9.18 \pm 2.48 (5.8 - 15.5)	7.93 \pm 1.61 (4.4 - 11.2)
CRF	8.5 \pm 2.27 (3.2 - 14.3)	9.45 \pm 2.41 (5.7 - 16)	8.09 \pm 2.52 (2.2 - 14)

CONCLUSIONS

1. Intraocular pressure after corneal transplantation can be satisfactorily obtained with all tonometers except Pascal.
2. The tonometers that show the best agreement with Goldmann in patients with keratoplasty are dynamic contour tonometry, ORA Goldmann corrected IOP (IOPg) and iCare Pro.
3. In tonometers with greater agreement, there may be differences in IOP measurement greater than 3 mm Hg, which is why they are not interchangeable with Goldmann in clinical practice.
4. ORA compensated corneal IOP (IOPcc) and Tonopen show very little agreement with Goldmann in this patient profile.
5. The iCare Pro and ORA Goldmann corrected IOP (IOPg) tonometers show low concordance with GAT in patients with keratoplasty. The agreement for the rest of tonometers is null.
6. The time of evolution, the presence of sutures and the existence of other surgical processes can affect the dynamic contour tonometry and ORA.
7. Morphological parameters influence differently depending on the type of transplant. In PPK, keratometry influences DCT more. In contrast, DCT and iCare Pro are not influenced by corneal curvature in patients with DALK, while corneal thickness is more relevant in patients with DSAEK, affecting ORA and DCT.
8. Automatically measured AC parameter values with Pentacam are limited in corneal transplant patients where a good view of the anterior chamber angle cannot be obtained.
9. Biomechanical factors have a greater influence than corneal thickness on IOP measurement in patients with keratoplasty.
10. Corneal resistance factor has a greater influence than corneal hysteresis on IOP measurement in patients with corneal transplantation.
11. According to our results, iCare Pro can be considered an adequate alternative to Goldmann in patients with keratoplasty, given its reliability and little involvement by morphological and biomechanical parameters.

12. DCT better agreement in IOP measurement compared to GAT and its lesser involvement by biomechanical factors are counteracted by its greater dependence on corneal curvature and the technical difficulties to obtain reliable measurements in patients with keratoplasty.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS:

AC	Astigmatismo corneal
ACA	Angulo de la cámara anterior
AS-OCT	Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior
PCA	Profundidad de la cámara anterior
VCA	Volumen de la cámara anterior
BMU	Biomicroscopía ultrasónica
CA	Cámara anterior
CC	Curvatura corneal
CCI	Coficiente de Correlación intraclase
CH	Histéresis corneal
CRF	Factor de resistencia corneal
D	Dioptrías
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
DCT	Dinamic Contour Tonometry
DDG	Dispositivo de drenaje para el glaucoma
DE	Desviacion estándar
DEF	Distrofia endotelial de Fuchs
DMEK	Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty
DSAEK	Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
DSEK	Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty
ECC	Espesor corneal central
ECP	Espesor corneal promedio
EPNP	Esclerectomía profunda no perforante
GAT	Goldmann Aplanation Tonometry
GPK	Glaucoma postqueratoplastia
HTIO	Hipertensión Intraocular
IC 95	Intervalo de confianza al 95%
IOPcc	PIO corneal compensada medida con ORA
IOPg	PIO corregida de Goldmann medida con ORA

LASIK	Laser Assisted in Situ Keratomileusis
LIO	Lente intraocular
MD	Membrana de Descemet
OCT-SA	Tomografía de coherencia optica de segmento anterior
ORA	Ocular Response Analyzer
ORA IOPcc	presión intraocular de ORA corneal corregida
ORA IOPg	Presión intraocular de ORA equivalente a Goldmann
PIO	Presión Intraocular
QC	Queratocono
QBP	Queratopatía bullosa pseudofáquica
QDE	Queratoplastia Desecemeto-Endotelial
QP	Queratoplastia
QPDE	Queratoplastia Pre-Desecemeto-Endotelial
QPP	Queratoplastia penetrante
RBT	Tonometría de rebote
SALK	Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty
SPA	Sinequias periféricas anteriores
USIO	Unidad de Superficie e Inflamación Ocular
WS	Waveform Score

ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS

ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS:

En esta Tesis se distinguen siete partes: Introducción, justificación, hipótesis de trabajo y objetivos, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía.

La introducción comienza realizando una revisión pormenorizada del término queratoplastias, incluyendo definición, reseña histórica y características demográficas. A continuación, se desarrolla la importancia e implicaciones de glaucoma post queratoplastia (GPK), comentando su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. El siguiente apartado describe la tonometría, con una revisión de los tonómetros que se emplean en la clínica en el momento actual, así como de las peculiaridades de la tonometría en pacientes con queratoplastia. De forma sucesiva breves reseñas sobre la paquimetría y la queratometría son mencionados para dar paso en los últimos dos apartados a una descripción más extensa de las mediciones de parámetros morfológicos y biomecánicos que pueden obtenerse mediante Pentacam y ORA respectivamente.

En la segunda parte de esta Tesis se exponen de forma breve y concreta la justificación, la hipótesis y los objetivos de este trabajo, que se pueden resumir en evaluar la fiabilidad y precisión de los distintos tonómetros en pacientes con queratoplastia y estudiar el efecto de los parámetros corneales, tanto morfológicos como biomecánicos, en la medida de la PIO postoperatoria.

La tercera parte consiste en la descripción del material y los métodos empleados para la realización de esta Tesis. La Tesis se divide en tres estudios transversales de evaluación clínica llevados a cabo sobre la misma muestra de sujetos. Sus características, criterios de inclusión y exclusión de son expuestos con detalle. A continuación, repasamos los detalles éticos del estudio, para posteriormente explicar de forma minuciosa cada una de las exploraciones realizadas a los pacientes. En el quinto punto se realiza una descripción de las cirugías y los tratamientos postoperatorios a los que estos pacientes fueron sometidos. Finalmente se mencionan las técnicas estadísticas empleadas en el análisis de las distintas variables.

En la cuarta parte de esta Tesis se analizan los resultados de las observaciones realizadas, ilustrando y soportando su documentación en las tablas y figuras pertinentes a tal efecto.

La quinta parte corresponde a la discusión, y en ella se analizan de forma crítica los resultados obtenidos. La discusión se divide en cuatro partes. En primer lugar, se analizan los resultados de cada uno de los tres estudios incluidos en la tesis doctoral de forma comparada a los resultados obtenidos en publicaciones previas. En segundo lugar, se explican las complicaciones que encontramos en la realización de los estudios, y se detallan las limitaciones de nuestros estudios.

En la sexta parte se enumeran las principales conclusiones del nuestro trabajo.

En la séptima y última parte, bibliografía, se incluyen las referencias de los trabajos científicos consultados para la realización de esta Tesis.

HALLAZGOS ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO

HALLAZGOS ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO:

El Estudio I incluido en esta tesis doctoral supone el primer estudio realizado sobre fiabilidad y precisión de las principales alternativas de tonometría al gold estándar GAT en pacientes con queratoplastia, incluyendo la comparación de 5 tonómetros en este tipo de pacientes. Así mismo no existen hasta la fecha estudios comparativos de 5 tonómetros para queratoplastia penetrante, para DALK o para DSAEK. Así mismo aporta nuevo conocimiento sobre la utilidad del TonoPen XL en pacientes con DALK, ya que no existen publicaciones al respecto hasta la fecha.

El estudio II, además de estudiar el espesor corneal y la queratometría ampliamente explorados en trabajos previos, es el primer estudio que analiza otros parámetros morfológicos de cámara anterior en pacientes trasplantados de córnea, sobre los que apenas existen datos en la bibliografía. Es el primer estudio en relacionar estos parámetros con la medición de la PIO para 5 tonómetros en pacientes con queratoplastia.

El Estudio III es el primer estudio que evalúa la posible relación de los parámetros biomecánicos determinados con ORA con la medición de la PIO para 5 tonómetros en pacientes con queratoplastia.

En su conjunto, esta tesis doctoral estudia la concordancia y precisión de la tonometría de aplanación Goldmann con los tonómetros de rebote iCare Pro, TonoPen XL, Analizador de Respuesta Ocular (ORA) y tonometría de contorno dinámico (DCT) Pascal, así como la influencia que los parámetros morfológicos y biomecánicos medidos con Pentacam y ORA respectivamente pueden ejercer sobre las mediciones de PIO con estos dispositivos en pacientes intervenidos de queratoplastia.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

COMUNICACIONES A CONGRESOS:

- P. Toro Utrera, C. Méndez Hernández, R. Sánchez Dean, J. García Bella, C. López Abad, P. Arriola Villalobos, J.M. Benítez Del Castillo, J. García Feijóo **“Measuring intraocular pressure measurements in postkeratoplasty eyes using five different tonometers.”**

7th World Glaucoma Congress 2017, Helsinki, Julio de 2017

- Patricia Toro Utrera, Carmen Méndez Hernández **“Estudio de la presión intraocular con cinco dispositivos de tonometría en pacientes con trasplante corneal.”**

93 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Zaragoza, Septiembre 2017

- Toro Utrera P, Méndez Hernández C, Sanchez Jean R, Fernandez Perez C , Díaz Valle D, Benitez del Castillo JM, García Feijoo J. **“Influence of morphologic and biomechanic parameters in Goldmann and i-Care Rebound tonometer intraocular pressure measurements in patients with keratoplasty.”**

XXXV congreso de la ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons), Lisboa, Octubre 2017

- Patricia Toro Utrera, Carmen Méndez Hernández, Rubén Sánchez Jean, Cristina Fernández Pérez, Julián García Feijóo **“Biomecánica corneal y tonometría comparada postkeratoplastia lamelar.”**

XIII Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma, Bilbao, Marzo 2018

- Toro Utrera P, Méndez Hernández C, Sánchez Jean R, Fernández Pérez C, Benitez del Castillo JM, García Feijóo J **“Corneal biomechanics and compared tonometry after lamellar keratoplasty.”**

13th European Glaucoma Society Congress, Florence, Mayo 2018

- Patricia Toro Utrera, Carmen Méndez Hernández, Esther Rivera Ruiz, Rubén Sánchez Jean, Cristina Fernández Pérez, Julián García Feijóo **“Estudio morfométrico y biomecánico en queratoplastias.”**

95 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Madrid, Septiembre

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION:

1. QUERATOPLASTIA o TRASPLANTE CORNEAL:

En relación a su origen etimológico el término queratoplastia incluye cualquier tipo de manipulación que podamos hacer sobre la córnea con la finalidad de moldearla, ya sea mediante la sustitución de tejido o trasplantes, mediante cortes o ablaciones, retracción del tejido o adición de distintos materiales que incluyen injertos, prótesis e implantes. La finalidad de estos procedimientos puede ser diversa, incluyendo la restauración de las funciones óptica (transparencia corneal), refractiva (corrección de ametropías no corregibles con medios no invasivos), tectónica (recuperación estructural de la pared del globo ocular) y terapéutica o “en caliente” (eliminación de material purulento en infecciones corneales no controlables con terapia médica). En adelante, al emplear el término queratoplastia (QP) nos referiremos exclusivamente a los trasplantes o injertos corneales, es decir, la sustitución del tejido corneal por otro tejido donante, ya sea en su totalidad o de forma parcial.

1.1 TIPOS DE TRASPLANTE CORNEAL

Los trasplantes corneales se dividen en dos tipos principales de acuerdo a la cantidad de tejido corneal implicado en los mismos.

1.1.1 *QUERATOPLASTIA PENETRANTE (QPP)*: Implica el recambio del tejido corneal receptor dañado en su espesor completo, sustituyéndolo por un fragmento de similar tamaño en forma de botón procedente del donante.

1.1.2 *QUERATOPLASTIA LAMELAR*: Aquella en la que se sustituye por material donante solamente un espesor determinado y nunca completo de la córnea receptora. La queratoplastia lamelar puede ser:

1.1.2.1 ANTERIOR: Implica el reemplazo de capas anteriores hasta el estroma profundo. A su vez ésta puede ser superficial, SALK (acrónimo en inglés de Queratoplastia Laminar Anterior Superficial) o profunda, DALK (acrónimo en inglés de Queratoplastia Laminar Anterior Profunda). El término profundo en este caso implica alcanzar áreas de estroma cercanas a la membrana de Descemet, pero sin una profundidad estándar definida en micras. En un intervalo de profundidad entre ambas podrían situarse las técnicas interlamelares o el novedoso trasplante de capa de Bowman.

1.1.2.2 POSTERIOR: El tejido a reemplazar implica el endotelio con una porción variable de tejido acompañante, lo cual define los distintos subtipos: DSEK, acrónimo inglés de Queratoplastia Endotelial con pelado de Descemet o “descematorrexis”, siendo la variante DSAEK cuando la técnica es automatizada. Variantes que han ido surgiendo con la depuración de las técnicas de separación de capas son la DMEK o queratoplastia endotelial de la membrana de Descemet, la queratoplastia descemeto-endotelial o QDE, y la queratoplastia pre-descemeto-endotelial o QPDE, que han ido reduciendo progresivamente la cantidad de tejido adyacente a la capa endotelial en el donante.

1.2 RESEÑA HISTORICA:

A pesar de que hay referencias a la idea de poder reemplazar el tejido corneal dañado desde finales del siglo XVIII y algunas experiencias piloto en animales a lo largo del siglo XIX, se trata de una técnica relativamente moderna, puesto que no es hasta 1866 cuando Von Hippel realiza el primer trasplante penetrante en un humano empleando la córnea de un conejo sobre un lecho laminar. Es curioso observar que los esfuerzos se centraban más en desarrollar una técnica lamelar, dada la dificultad técnica de hacer trasplantes de espesor completo sin fugas de humor acuoso con sus terribles consecuencias. En 1905 se realizó la primera queratoplastia penetrante viable entre humanos por parte de Eduard Konrad Zirm, y se instauraron muchos de los principios fundamentales que continúan vigentes a día de hoy. El empleo de injertos de cadáver permitió la reproducción de la técnica y tras una serie de más de 800 trasplantes se concluyó que la

queratoplastia penetrante superaba al procedimiento lamelar. El desarrollo de los instrumentos de microcirugía y de fármacos para combatir la infección y el rechazo, así como el mayor conocimiento de la inmunidad ocular, permitió la extensión de esta técnica quirúrgica a lo largo de la segunda mitad del siglo pasado, creando una gran demanda de corneas donantes, lo cual acarrió la creación de bancos de ojos, así como el desarrollo de técnicas de conservación cada vez más depuradas. El perfeccionamiento alcanzado en las técnicas lamelares, especialmente las endoteliales, está mostrando una tendencia a desplazar en los países más desarrollados a la queratoplastia penetrante, que ha sido el “patrón de oro” durante décadas y continúa siendo la técnica de elección general en países en vías de desarrollo.¹

1.3 DEMOGRAFIA DE LOS TRASPLANTES DE CORNEA:

De los más de 215 millones de individuos con daño visual a nivel mundial, se estima que hasta 4,5 millones presentan una discapacidad visual moderada a severa en relación a la pérdida de la transparencia corneal.² La distribución en cuanto a las indicaciones de trasplante corneal es muy variable según las distintas regiones geográficas, tanto por cuestiones inherentes a la propia patología de esta población como por factores socio sanitarios en función del nivel de desarrollo y acceso a los cuidados médicos de las mismas. No disponemos en la actualidad de un registro coordinado de trasplantes de córnea a nivel mundial y, de hecho, la estimación de la incidencia de las distintas patologías, así como de las indicaciones de trasplante corneal se ven en muchas ocasiones inferidas de la literatura científica asociada a cada región cuando no hay otras fuentes. Así como en EEUU se estima que las principales indicaciones de queratoplastias son la distrofia endotelial de Fuchs (DEF) y la queratopatía bullosa pseudofáquica (QBP),³ en el resto del mundo las principales causas son el queratocono y las queratitis infecciosas, siendo que en Asia es esta la primera de todas las indicaciones.⁴ Por otra parte, el grado de desarrollo de la oftalmología en cada región, tanto en recursos técnicos, como humanos, condiciona en gran medida el tipo de trasplante que se realiza.

2. HIPERTENSION OCULAR Y GLAUCOMA EN QUERATOPLASTIAS:

Los avances en las técnicas quirúrgicas, así como un mejor conocimiento del manejo postoperatorio han propiciado un incremento sostenido de los trasplantes corneales.^{5,6} El desarrollo de las técnicas lamelares ha contribuido notablemente a ello.⁷⁻⁹ El aumento de la presión ocular (PIO) o hipertensión ocular (HTIO) puede aparecer entre un 16% y un 48% de los casos tras el trasplante corneal,¹⁰⁻¹¹ mientras que la prevalencia de glaucoma alcanza entre el 9% y el 35% de los casos, suponiendo la principal causa de ceguera por daño irreversible del nervio óptico.¹² Así mismo la HTIO produce un incremento en la pérdida de las células endoteliales, que constituye una seria amenaza para la supervivencia del injerto y aumenta el riesgo de fracaso^{13,14}. Algunos de los factores de riesgo más relevantes para la aparición del glaucoma post queratoplastia (GPK) son la formación de sinequias periféricas anteriores (SPA), la existencia previa de glaucoma, los retrasplantes y los procedimientos combinados con otras cirugías¹⁵⁻¹⁶. Diferencias significativas se observan en relación a la indicación de la cirugía en cuanto al riesgo, de modo que en pacientes con queratocono y distrofias corneales hay menor incidencia de glaucoma, riesgo intermedio en distrofia endotelial de Fuchs e infecciones herpéticas, y un riesgo muy elevado en caso de afaquia, queratopatía bullosa pseudofáquica, traumatismos perforantes, úlceras y síndrome endotelial iridocorneal.¹⁷⁻¹⁸

2.1 FISIOPATOLOGIA DEL GLAUCOMA POSTQUERATOPLASTIA:

Los mecanismos por los cuales se puede desarrollar un GPK son múltiples, coexistiendo en muchos casos varios factores. Por una parte, el mecanismo más frecuentemente implicado es el cierre angular que se origina de forma secundaria a la formación de SPA, que se estiman presente en más de un 80% de los casos¹⁹⁻²⁰ en algunos estudios se ha encontrado una correlación directa entre el grado de cierre angular sinequial y la necesidad de procedimientos quirúrgicos para lograr controlar la PIO tras la KP,¹⁶ por lo que algunos autores proponen tomar medidas para prevenir dicho cierre en ojos de alto riesgo con procedimientos como gonioplastia, iridoplastia, iridectomía y vitrectomía anterior. Otro de los mecanismos de más relevancia es el

colapso de la malla trabecular secundario a los cambios inducidos en el ángulo iridocorneal, puesto que se elimina el mecanismo de tracción que la córnea ejerce normalmente y se produce una tracción anormal generada por las suturas y una deformación del ángulo, además de alterar las propiedades biomecánicas de la córnea; todo ello condiciona que se origine obstrucción al drenaje del humor acuoso. Ya en 1979, Zimmerman^{21,22} intentó estudiar la afaquia como mecanismo aislado de incremento de PIO y descubrió la influencia del tipo de sutura en los cambios angulares, señalando que las suturas discontinuas parecen ayudar a mantener una mejor biomecánica del ángulo. Explicó además cómo la afaquia conllevaba a una pérdida de tensión zonular, con la consecuente disminución del soporte posterior de las estructuras angulares, si cabe hoy con menor relevancia clínica dado el habitual estado de pseudofaquia tras la cirugía de extracción del cristalino.

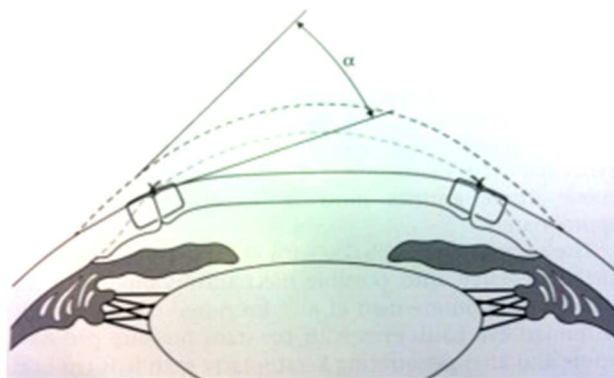


Figura 1. Procedente del estudio de Zimmerman *“The effect of suture depth on outflow facility in penetrating keratoplasty”*. Arch Ophthalmol. 1978.

Para prevenir estos cambios biomecánicos y el consecuente colapso de la malla se propuso emplear un botón donante de tamaño ligeramente mayor al receptor, basándose en los estudios de Olson y Kaufman,²³ que encontraron como principal factor en la inducción de la distorsión angular la compresión de los tejidos. De nuevo surge aquí la influencia de la tensión y posición

de las suturas, que deben ser relativamente cortas y simétricas, manteniendo una longitud similar a ambos lados de la herida que proporcione la adecuada tensión para solo aproximar los bordes, sin que los labios queden montados. Como las suturas aplanan, surgió la idea de que esta tendencia podía compensarse en parte con la aplicación de un botón donante de diámetro 0,5 mm mayor que el receptor.²⁴

Otros factores implicados también en incrementar la PIO en el postoperatorio precoz son la retención de viscoelástico, la reacción inflamatoria y el aumento de PIO secundario al empleo de corticoides para mantener la viabilidad del injerto, la aparición de una hemorragia, el bloqueo pupilar, un componente inducido por la propia lente y, en un menor número de casos, un glaucoma maligno por cambios en la dirección de circulación del humor acuoso.

2.2 DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE GLAUCOMA POSTQUERATOPLASTIA

Debido a la habitual dificultad para valorar el estado del nervio óptico y a la baja fiabilidad de la perimetría en este perfil de pacientes como consecuencia de la opacidad de medios tanto previa como una vez realizada la intervención quirúrgica, la principal herramienta a la que nos podemos aferrar a efectos prácticos para determinar la aparición de un glaucoma es la medición de la PIO. Es por ello que la aparición de una PIO por encima de 21 mm Hg nos llevará inmediatamente al diagnóstico de glaucoma post queratoplastia. De ahí la extraordinaria importancia de una medición exacta y fiable de la PIO en este perfil de pacientes, y por ello, insistimos en la necesidad de un estudio adecuado y completo previo a la cirugía, que debe incluir una exhaustiva anamnesis e historia oftalmológica y tonometría. La exploración física debe incluir gonioscopia o exploración del ángulo camerular y, en su defecto, una medición de la cámara anterior mediante tomografía de coherencia óptica versus biomicroscopia ultrasónica (BMU) si la falta de transparencia no permite la primera, a fin de identificar sinequias y cierre angular secundario a las mismas. Así mismo, se deben obtener fotografías del nervio óptico en la medida de lo posible. En el caso de la existencia de un glaucoma previo se debe revisar la situación antes de la cirugía, valorando el grado de afectación, la terapia necesaria para su adecuado control, así como las

alternativas terapéuticas tras la QPP (las prostaglandinas deben ser evitadas por su efecto proinflamatorio). Es mandatorio el examen pupilar para descartar un defecto pupilar aferente, cuya existencia implicaría un pronóstico ominoso y podría incluso condicionar el rechazo de la indicación quirúrgica.

2.3 TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA POSTQUERATOPLASTIA

El primer escalón terapéutico, como en cualquier otro tipo de glaucoma, será el tratamiento médico, si bien a la hora de elegir el fármaco o la asociación más adecuada de los mismos, habremos de tomar en consideración además de la potencia hipotensora, los riesgos de tolerancia corneal que pueden derivarse en su mayoría a las sustancias conservantes contenidas en los mismos.²⁵ En general los fármacos de primera elección en este tipo de glaucoma son los betabloqueantes y los alfa-2-adrenérgicos, puesto que el beneficio de la potencia de las prostaglandinas se ve contrapuesto con la tendencia pro inflamatoria de las mismas, el riesgo de aparición de edema macular quístico, y la potencial capacidad de reactivación de una queratitis herpética cuando esta es la indicación de la queratoplastia. Los fármacos mióticos, además de presentar un perfil de baja eficacia, tienen como riesgos añadidos, especialmente en el postoperatorio precoz, la rotura de la barrera hematoacuosa y el estrechamiento de la cámara anterior, con el ulterior aumento de la inflamación y el riesgo de formación de SPA. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden precipitar un fracaso en injertos con escasa reserva endotelial por su efecto deletéreo sobre el mismo.

Además de pautar un adecuado tratamiento hipotensor, debe siempre vigilarse la posible aparición de una hipertensión secundaria a cortico-respuesta, en cuyo caso se debe intentar minimizar al máximo la dosis y se debe optar por preparados con menor acción sobre la PIO como la Fluorometolona, siendo una alternativa terapéutica razonable el empleo de Ciclosporina A tópica a concentraciones entre 0,5 y 2% de 2 a 4 veces al día, según la fase del postoperatorio que manejamos.

Con respecto al tratamiento quirúrgico hay que mencionar que en numerosas ocasiones será necesario recurrir a él. Son muchas las alternativas quirúrgicas que se nos plantean, pero muchas de ellas con indicaciones o tasas de éxito muy limitadas, por lo que el procedimiento de elección cuando el tratamiento farmacológico fracasa es el implante de un dispositivo de drenaje para el glaucoma (DDG)²⁶ al ser la técnica con una mayor tasa de éxito en cuanto al control de la PIO, oscilando las cifras entre el 62 y el 96%, si bien la mayoría de los estudios se limitan a un seguimiento menor a 5 años.²⁷ En cuanto a la tasa de fracaso del injerto también aparecen grandes oscilaciones en el resultado (35-74% tras dos años de seguimiento), siendo los principales factores implicados el paso retrógrado de células inflamatorias a la cámara anterior a través del implante, la inflamación crónica, las SPA, múltiples intervenciones previas, y en cuanto a factores relacionados con la propia cirugía del implante son destacables el aplanamiento de la cámara anterior, la iritis y el contacto endotelial del tubo valvular. Una de las mayores controversias es donde colocar el tubo del implante, ya que si bien suele posicionarse en la cámara anterior para permitir el control de su permeabilidad por visión directa en lámpara de hendidura y la desobstrucción con relativa facilidad en caso de ser necesario, algunos estudios han demostrado que al localizarlo en la pars plana se logra una mayor viabilidad del trasplante (en torno a un 83% frente a un 48%) sin que ello suponga un decremento en cuanto a la efectividad del control de la PIO. La colocación del tubo en cámara posterior requiere de una extensa y muy periférica vitrectomía posterior para evitar la oclusión del tubo. No hay un consenso en cuanto al mejor momento para implantar el drenaje. En nuestro centro colocamos habitualmente la Válvula Ahmed, debido a la amplia experiencia acumulada sobre este dispositivo con respecto a otros, que ofrece buenos resultados por su fácil implantación y presenta baja incidencia de hipotonía en el postoperatorio precoz, aunque puede presentar picos hipertensivos entre los meses 1 y 3 post cirugía. La tendencia general parece ser emplear dispositivos valvulados en glaucoma incipiente a moderado y no valvulados en glaucomas muy avanzados.

Repasaremos algunas consideraciones sobre el resto de procedimientos quirúrgicos:

Respecto al empleo de técnicas laser la iridotomía con láser (Nd:Yag) se reserva para los casos de bloqueo pupilar, mientras que la trabeculoplastia láser, además de presentar limitaciones en cuanto a su realización por la dificultad para visualizar adecuadamente las estructuras del ángulo

debido a la presencia de SPA y la frecuente falta de transparencia en el botón receptor, añade el inconveniente de comprometer la viabilidad del injerto por picos hipertensivos y aumento de actividad inflamatoria post-láser.

La trabeculectomía y la esclerectomía profunda no perforante (EPNP), con unos niveles de eficacia similares según estudios, se ven desplazadas por empleo de DDG debido a los altos niveles de fracaso atribuibles a las alteraciones limbares y al alto potencial de fibrosis conjuntival en un ojo previamente sometido a una queratoplastia, que en muchas ocasiones ha requerido tratamientos crónicos y múltiples cirugías. Si bien el empleo de antimetabolitos mejora el control de la PIO, estos pacientes suelen requerir del empleo coadyuvante de fármacos hipotensores, y muchos de ellos precisarán otros procedimientos quirúrgicos posteriores. Específicamente la EPNP presenta muchas limitaciones en su indicación por la existencia de SPA y por lo difícil de realizar una goniopuntura si fuera precisa en el control postoperatorio de la PIO a través de una córnea receptora poco transparente.

Los procedimientos ciclodestructivos se basa en ablacionar el cuerpo ciliar para frenar la producción de humor acuoso, de forma directa mediante endoscopia o bien mediante el empleo transescleral de laser o crioterapia. Se estima una tasa de éxito entre el 63 y 97% en una sola sesión, siendo en ocasiones necesaria más de una aplicación. Su previsibilidad es muy limitada, pudiendo tanto producir una hipotonía excesiva que puede conducir a la *Ptisis Bulbi*, como incrementar la tasa de rechazos.

3. TONOMETRIA:

La tonometría es el examen ocular mediante el cual se determina la presión intraocular (PIO). Aunque posiblemente la medición directa de este parámetro en el ojo humano vivo mediante técnicas manométricas o de columna de fluidos con transducción de presión mediante membranas filtrantes es el método más exacto²⁸ la imposibilidad de su empleo nos obliga a realizar la toma de PIO mediante técnicas indirectas que se basan en la respuesta del ojo a la aplicación de una fuerza. El desarrollo de dispositivos capaces de determinar de modo fiable y reproducible este parámetro es relativamente moderno. Hace menos de dos siglos la única

técnica disponible era la PIO digital o manual mediante palpación directa del globo ocular, pero debido a lo impreciso del procedimiento debe reservarse a casos en los que no dispongamos de otras posibilidades. Los tonómetros han sido divididos clásicamente en dos grandes categorías, instrumentos de aplanación, basados en la medida de la fuerza necesaria para aplanar una superficie conocida de la córnea, e instrumentos de indentación, que miden la cantidad de deformación o indentación del globo ocular en respuesta a un peso conocido aplicado sobre la córnea. El primer instrumento desarrollado para medir la presión por Von Graeffe en 1885 no gozó de gran difusión, siendo que el tonómetro de aplanación diseñado por Maklakoff a finales del s. XIX tuvo popularidad en Europa del este. El tonómetro por excelencia empleado mundialmente durante la primera mitad del siglo XX fue el de indentación ingeniado por Schiötz, que solo fue desplazado tras la aparición de la Tonometría de Aplanación Goldmann (GAT) en 1950, el tonómetro considerado más fiable desde entonces²⁹ y que continúa siendo el *gold estándar* o referencia internacional para la medida de la PIO en los estudios clínicos y experimentales.³⁰ En las últimas décadas se ha desarrollado una pléyade de nuevos dispositivos para medir la PIO de diversas formas, basados en mejoras de los anteriores, o en principios diferentes tratando de superar las limitaciones que la tonometría Goldmann presenta.

A continuación, exponemos una reseña de los principios y características de los principales dispositivos, desarrollando con mayor extensión los que se emplean en nuestro estudio, y dando unas breves indicaciones de los demás.

3.1 TIPOS DE TONOMETRO.

3.1.1 INSTRUMENTOS DE APLANACION:

TONOMETRÍA DE APLANACIÓN GOLDMANN O GAT

Descrita en 1954 por Goldmann y Schimdt,³¹ se basa en determinar la fuerza necesaria para aplanar un área de la córnea o en la ley de Imbert-Flick, en la cual se establece que la presión (P) existente dentro de una esfera es igual a la fuerza (F) externa que se necesita para aplanar una porción de la misma dividida por el área (A) de aplanación ($P=F/A$). En este dispositivo determinaron un diámetro de aplanación de 3,06 mm, de tal modo que cada gramo de fuerza necesario para aplanar la córnea equivale a 10 mm Hg de presión. En una córnea de espesor estándar, la fuerza requerida para producir esta aplanación neutraliza la fuerza de atracción capilar de la película lagrimal por la cabeza del tonómetro. En ese momento la fuerza suministrada a través de un resorte enrollado o un peso produce un contra balance y proporciona una medida de la PIO. Los cambios en la PIO producidos por el desplazamiento del humor acuoso al aplicar el instrumento son despreciables. El grado de aplanación se observa a través de un cono truncado terminado en un biprisma que se coloca en el extremo y hace contacto con la superficie ocular, a la cual se aplica una gota de fluoresceína para la mejor visualización y se ilumina con una luz azul cobalto. Al contactar las dos superficies, el clínico observará un círculo central azul, que es el área de córnea aplanada, rodeado de dos semicírculos amarillo verdosos. Se debe mover la rueda que aleja y aproxima la punta del tonómetro a la córnea de tal modo que se logren observar los márgenes internos de dichos semicírculos alineados en forma de S. La lectura obtenida en gramos se multiplica por 10 para obtener el valor de la PIO en milímetros de mercurio. Se deben repetir las tomas y si hay gran variabilidad con el ciclo cardíaco tomar el valor medio. Los niveles de reproducibilidad son buenos^{32,33} si se emplea una adecuada técnica, con una variabilidad inter observador entre 0 y 3 mm Hg, valores inferiores a la fluctuación diurna estimada en la PIO. Presenta el inconveniente de necesitar que el paciente esté sentado y correctamente colocado en la lámpara de hendidura además de la aplicación de anestésicos tópicos para realizar la medición. La cabeza del tonómetro debe ser limpiada con soluciones

esterilizantes para evitar transmisión de enfermedades bacterianas, víricas, incluidos queratoconjuntivitis epidémica, hepatitis B, inmunodeficiencia humana, o enfermedades por priones. Todo resto de dichas soluciones debe ser eliminado para evitar irritación y toxicidad corneal. Como alternativa se pueden emplear cubiertas estériles desechables para la punta de la cabeza del tonómetro. En pacientes con más de 3 dioptrías de astigmatismo corneal se aconseja rotar el prisma unos 45° desde el eje mayor de la elipse³⁴ o realizar mediciones con el prisma a 0° y 90° y estimar la media.

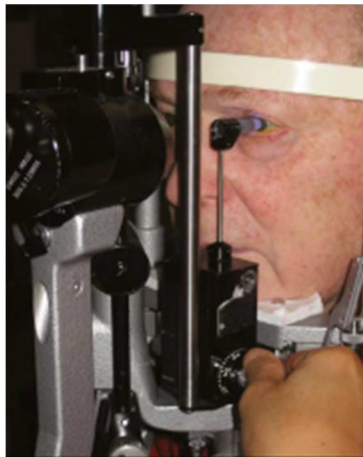


Figura 2. Tonómetro de aplanación Goldmann. Procedente del libro "*Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*". Elsevier. 2009.

Aunque se trata de una herramienta fiable y exacta en un amplio rango de PIO, sus principales limitaciones son:

- Dependencia del espesor corneal central (ECC), de tal modo que tiende a subestimar en córneas delgadas y a sobreestimar en las gruesas
- Artefacto en la medición para astigmatismos superiores a 3 D
- Irregularidades en la superficie corneal puede dificultar mucho una medición precisa
- Variaciones según la cantidad de aplicación o retención de la fluoresceína

- Sobreestimación en elevación de la mirada por encima de 15°
- Efecto tonográfico o reducción de la PIO en mediciones posteriores debido a la repetición de la prueba^{35,36}
- Presión inducida por parte del clínico sobre los párpados o el globo ocular, o por el propio paciente al apretar los párpados, con consecuente aumento de la PIO
- Precisa frecuentes calibrados
- Sesgo del observador que maneja una rueda con escala numérica

El tonómetro **Perkins** es una versión portátil de GAT, con el mismo mecanismo de funcionamiento y cuyas mediciones por tanto son equiparables en exactitud.³⁷Añade la ventaja de que al no ser estático se puede emplear en distintas posiciones y permite valorar pacientes encamados, en quirófano o en silla de rueda, que no pueden acceder a la lámpara de hendidura.



Figura 3. Tonómetro Perkins.

El tonómetro *Draeger* es muy similar a los anteriores, solo que emplea un biprisma distinto y la fuerza para aplanar es generada por un motor eléctrico.

TONÓMETRO TONOPEN:

En la segunda mitad de los años noventa se desarrolló un tonómetro con un mecanismo mixto de aplanación e indentación, el *tonómetro McKay-Marg*, en el cual un pequeño émbolo de 1,5 mm indenta la córnea hasta que la plataforma toma la tensión del émbolo en un punto, llamado de aplanación, en el cual la fuerza gradualmente creciente generada por el émbolo leída por un medidor de tensión muestra un aplanamiento o reducción momentánea. Este punto de aplanación representa la fuerza necesaria para aplanar la córnea, que dividida por el área de aplanación nos da un valor de PIO como en el principio de GAT, pero a diferencia de éste se determina electrónicamente y no de forma óptica, reduciendo teóricamente sesgos del operador. Este dispositivo de tamaño considerable y complejo mecanismo hacía muy complejo su empleo en la clínica y estaba reducido a entornos experimentales y de laboratorio. El **Tonopen XL** es una versión portátil del dispositivo previamente descrito cuyo tamaño y portabilidad, así como el poder emplearlo en cualquier posición, aportan la ventaja de poder ser usados en pacientes encamados o en silla de ruedas. Funciona mediante un chip inteligente que calcula la desviación estándar de varias lecturas, proporcionando una indicación de la calidad de la medición que se presenta en una pantalla de cristal líquido junto al resultado. Su principal inconveniente consiste en tener que aplicar un capuchón de látex para cada paciente a fin de evitar el riesgo de infecciones cruzadas, con la limitación inherente de su uso en pacientes alérgicos al mismo además de requerir un calibrado con dicho capuchón al iniciar cada nuevo uso. El Tonopen XL proporciona valores de PIO similares a los obtenidos con GAT en valores centrales, disminuyendo la precisión en valores más extremos. Se muestra bastante fiable en situaciones clínicas habituales, pero no tanto al salir del rango fisiológico,^{38,39} por lo que se limita su empleo como herramienta de screening y monitorización en situaciones como el glaucoma congénito.⁴⁰ Al depender más de una medición electrónica que de una medición óptica para obtener un resultado y requerir menor área corneal para realizar la aplanación, este tonómetro sería teóricamente más exacto en córneas irregulares, sin embargo en estudios sobre queratopatía en banda se ha observado una sobrestimación de los resultados.⁴¹ Este instrumento permite medir la PIO a través de lentes de contacto y de parches de membrana amniótica.



Figura 4. Tonómetro Tonopen XL. Procedente del libro “*Becker-Shaffer’s Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*”. Elsevier. 2009.

OTROS TONÓMETROS BASADOS EN LA APLANACIÓN CORNEAL:

- **TONÓMETRO NEUMÁTICO:** tiene un sensor que consiste en una cámara de gas cubierta mediante un diafragma de polímero de silicona. Un transductor convierte la presión del gas en una señal eléctrica. El gas pasa a través de una estrecha rejilla entre el diafragma y boquilla de la cabeza. Cuando el diafragma toca la córnea disminuye la cantidad de gas y la presión en la cámara aumenta. Los últimos modelos desarrollados tienen también algunas características de la tonometría de indentación. Estos tonómetros pueden ser útiles en córneas irregulares, leucomatosas o edematosas, aunque se sabe que tienden a ser menos útiles en mediciones en los extremos del rango, ya que sobrestiman las presiones bajas mientras que infraestiman las presiones altas. Parece depender ligeramente menos del espesor corneal que GAT.
- **TONÓMETROS DE NO CONTACTO:** Aplanan la córnea mediante un chorro de aire, lo cual presenta la teórica ventaja de no poder transmitir enfermedades infecciosas, si bien se ha estudiado que los microaerosoles creados a partir de la lágrima pueden contener partículas infectivas. Una luz se emite sobre la córnea y su reflejo es captado por un sensor. Cuando se aplanan un área de 3,6 mm de diámetro, la luz reflejada es máxima. El tiempo que se requiere, directamente proporcional a la fuerza del chorro de aire, se contrabalancea obteniendo un valor de PIO. En principio parecen instrumentos ideales para programas de cribado, al poder ser empleados por personal sanitario no facultativo, no requerir anestesia y no producir contacto directo con la córnea. Aunque parece haber una correlación aceptable

con la GAT se observa una sobreestimación con rangos de PIO superior a 20mmHg. Otros estudios no muestran buena correlación, y en cuanto a los estados post queratoplastia los resultados parecen muy cuestionables.⁴² Una de las más recientes herramientas ingenieras bajo este supuesto es el **Ocular Response Analyzer (ORA)** o Analizador de Respuesta Ocular, que desarrollaremos en un apartado propio por ser uno de los tonómetros empleados en nuestro estudio y por la característica especial de que, además de proporcionar una medición de la PIO, aporta información sobre las características biomecánicas de la córnea.

- **TONÓMETRO OCUTON:** Se trata de un aparato que se está postulando como el tonómetro “a domicilio” debido a su pequeño tamaño, fácil uso, y a que no necesita anestesia, pues emplea una sonda extremadamente fina y ligera para realizar la aplanación. Su aplicación real aún está por determinar, pero podría ser una opción para estudiar la variación diurna de la PIO en los sujetos que lo precisen.
- **TONÓMETRO MAKLAKOV:** Se trata de aplicar una fuerza constante para aplanar la córnea sobre un sujeto en decúbito supino bajo anestesia que teñirá una determinada área de la córnea y mediante una inferencia matemática a través de una formulación, $P_t = W/\pi (d/2)^2$, se obtiene una presión en gramos por centímetro cuadrado que se convertirá en mm Hg dividiendo por 1,36. Mientras que ha gozado de gran popularidad en Rusia y China, en Europa Oriental y EEUU apenas ha sido empleado.

3.1.2 INSTRUMENTOS DE INDENTACIÓN:

Se basan en la colocación de un peso conocido sobre la córnea, de tal forma que la PIO es estimada midiendo la deformación o indentación que se produce sobre el globo ocular.

TONÓMETRO SCHIØTZ:

Consiste en un émbolo que se desliza a través de un agujero en un soporte de metal cóncavo y que sostiene un brazo conectado a una aguja que marca sobre una escala. Cuanto más indenta el émbolo sobre la córnea se lee un valor más alto en la escala, que corresponde de forma inversa a un valor más bajo de PIO. La medición con este tonómetro se realiza con el paciente en decúbito supino mirando a un punto en frente de sus ojos, bajo anestesia tópica, colocando el aparato perpendicular a la córnea, poniéndolo en contacto y sin empujar el mismo sobre el globo ocular. La medida anotada será la más cercana a 0,25 unidades de escala, eligiendo el punto central si se produce un rango de variación alto durante las variaciones del ciclo cardiaco. Si marca por debajo de 3 en la escala de lectura se deben añadir pesos adicionales al émbolo. Se repiten las mediciones hasta obtener 3 con un margen de error menor de 0,5 en la escala. La media de las mismas se convierte a PIO mediante unas tablas de conversión. Existe también una versión electrónica de este tonómetro.

TONOMETRÍA DE REBOTE (RBT):

Se basa en dispositivos con una sonda muy ligera, desechable y estéril que es lanzada contra la superficie corneal por la fuerza magnética creada mediante una corriente por un solenoide. La duración de las secuencias de deceleración y tiempo de contacto son grabados y analizados mediante un algoritmo y un software que interpretan dichos datos, de tal modo que estos parámetros se ven modificados en función de la PIO, siendo que el lapso de tiempo que tarda la sonda en volver a su posición de reposo es mayor en ojos con menor PIO y más menor en ojos con PIO más elevada. Una versión portátil basada en este principio es el tonómetro **iCare**. Sus principales ventajas residen en ser portátil, no precisar calibración, fácil cambio de la sonda por parte del explorador y no precisar de anestesia en su aplicación, lo cual lo hace especialmente útil en exploración de pacientes poco colaboradores y niños. Su reproducibilidad y correlación con GAT son altas⁴³ y no se observa influencia de la curvatura corneal o la longitud axial en sus mediciones. Entre sus limitaciones encontramos la influencia del ECC^{44,45} al igual que para GAT, y una alta sensibilidad a cambios en las mediciones si estas no se realizan en el centro de la córnea o si hay alteraciones como cicatrices en dicha o adyacente área.⁴⁶ La versión posterior **iCare Pro**, empleada en nuestro estudio, ha sido perfeccionada con la incorporación

de un sensor de inclinación que permite mediciones en decúbito supino, mejoras en su algoritmo de medición incluyendo mayor número de registro, una memoria capaz de registrar 1000 resultados, una pantalla a color para que cada lectura sea clara y fácil de percibir, mejoras a nivel de la sonda y una conexión USB para la transferencia de datos y carga de la batería.



Figura 5 y 6. Tonómetros iCare e iCare Pro.

Procedente de www.medicalexpo.com

OTROS TONÓMETROS BASADOS EN EL PRINCIPIO DE REBOTE:

- El *IOPEN* es un dispositivo muy parecido, basado en el mismo fundamento y que comparte las mismas características que iCare.
- El *TONÓMETRO TRANSPALPEBRAL* es un aparato que busca las ventajas de obviar el empleo de anestésico y el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, pero que añade a los inconvenientes de los demás dispositivos una serie de factores extra que pueden modificar la estimación de la PIO, como son el grosor de los párpados, el tono de la musculatura orbicular y los cambios cicatriciales en el interior del párpado. Entre los intentos más recientes de lograr dispositivos de medición transpalpebral se encuentra el TGDc-10, un aparato basado en la aplicación de un peso dentro del instrumento cayendo hacia el ojo cerrado del paciente, pero tanto su reproducibilidad como su fiabilidad han sido cuestionadas. Otro dispositivo basado en la producción de fosfenos al aplicar presión sobre el párpado y la correlación de la misma con la PIO, el Proview, parece mostrar cierta

correlación con Goldmann, pero mientras que inicialmente parecía prometedor para el uso domiciliario de pacientes, estudios posteriores lo han desacreditado.

3.1.3 TONOMETRIA DE CONTORNO DINAMICO

Inventado por Kannigiesser el tonómetro de contorno dinámico **(DCT)** o **Pascal** supone una revolución en la medición de la PIO al basarse en un principio totalmente independiente de la indentación y la aplanación, en el cual se considera que igualando el contorno de una esfera la presión aplicada en el exterior de la misma es igual a la presión dentro de dicha esfera,⁴⁷ de tal modo que al aplicar su capuchón curvo con superficie cóncava sobre la córnea e igualar su contorno obtenemos el valor de PIO de forma directa y continua (dinámica). El aparato “fuerza” la zona central de la córnea para que se adapte al contorno del terminal, y en estas condiciones de igualdad de contornos (el del instrumento y el de la córnea examinada) las presiones en ambos lados de la córnea son iguales, por lo cual la medida es teóricamente transcorneal. La cifra de presión suministrada es la presión media obtenida durante la diástole mientras el terminal está en contacto con la córnea. Al realizar un registro continuo en tiempo real se obtiene una curva pulsada y permite determinar la amplitud de pulso ocular, variación con el ciclo cardiaco que provoca un desplazamiento del volumen coroideo y un cambio de presión intraocular.⁴⁸ El sistema se monta en una lámpara de hendidura de un modo similar al tonómetro de Goldmann. Como principal ventaja parece demostrar una menor influencia del espesor corneal sobre la medida de la PIO.⁴⁹⁻⁵⁰ Presenta buena correlación con GAT,⁵¹ aunque como el dispositivo interpreta la PIO como el nivel más bajo de la curva, suele proporcionar valores más bajos que GAT. Como ventaja presenta una teórica menor afectación por el grosor corneal^{52,53} y por tanto mayor fiabilidad en córneas adelgazadas por cirugía o ectasias y menor afectación por la película lagrimal⁴⁶. Sin embargo, presenta dificultad para obtener medidas en corneas patológicas con suturas, cicatrices e irregularidades que dificultan el adecuado acoplamiento de las superficies.^{54,55}



Figura 7. Tonómetro de Contorno Dinámico (DCT) o Pascal. Procedente del libro “*Becker-Shaffer’s Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*”. Elsevier. 2009. (Courtesy of Swiss Microtechnology (Zeimer), Zurich, Switzerland.)

3.1.4 OCULAR RESPONSE ANALYZER

El **Ocular Response Analyzer (ORA)** o analizador de respuesta ocular es un dispositivo con dos vertientes exploratorias del ojo. Por una parte, se trata de un tonómetro de aire o no contacto, que utiliza un sistema de jet aéreo sobre la superficie corneal para producir su aplanación, y mediante un sistema electroóptico registra la deformación producida en los 3 mm centrales.



Figura 8. Ocular Response Analyzer (ORA).

Procedente de www.reichert.com/products

Así mismo es capaz de analizar y registrar las características biomecánicas de deformación de la curvatura corneal al ser sometida a este rápido y preciso impulso de aire de 0,02 seg.⁵⁶ La secuencia de dicho cambio sobre la córnea es un movimiento de ésta hacia dentro hasta lograr un punto de aplanamiento y finalmente una ligera concavidad, seguido tras el cese del jet de la secuencia contraria hasta la vuelta a la configuración original, pasando por un segundo punto de aplanamiento en dicho proceso. Un receptor registra los dos momentos de aplanación y los respectivos valores de presión obtenidos en mm de Hg, que según la ley de Imber Fick corresponden a la presión. Dadas la naturaleza dinámica del jet de aire y la capacidad de amortiguación de la córnea por su viscosidad, se produce un retardo entre la primera y segunda presión de aplanamiento corneal, lo cual resulta en dos valores de presión distintos y no coincidentes.

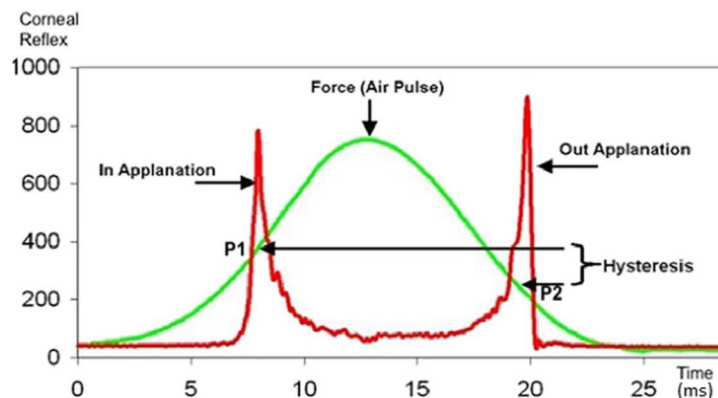


Figura 9. Picos de presión de aplanación de ORA P1 y P2.

Procedente de *Esporcatte et al. Biomechanical diagnostics of the cornea. Eye Vis (Lond). 2020*

El promedio entre ambos se considera un valor reproducible y equivalente a la presión intraocular obtenida con tonómetro de Goldmann (IOPg). El instrumento arroja un segundo valor denominado presión intraocular corneal corregida (IOPcc), que se obtiene mediante una fórmula matemática, $P2 = K \times P1$, donde P1 y P2 reflejan, respectivamente, la primera y segunda presión de cada uno de los puntos de aplanación, siendo K una constante de valor 0,43. Sobre esta base teórica el valor IOPcc no se vería influenciado por la resistencia de la córnea al fenómeno de aplanamiento, siendo una medición de presión independiente de las propiedades corneales. Los estudios muestran escasa correlación entre IOPcc y ECC (espesor corneal central) en ojos normales.⁵⁷⁻⁵⁹ IOPg e IOPcc pueden diferir hasta en 3mmHg, y la principal ventaja que aporta la

segunda PIO sería la no afectación por el grosor⁶⁰ ni por el grado de rigidez corneal,⁶¹ lo cual otorgaría en teoría valores más fiables en pacientes con corneas alteradas por queratocono,⁶² cirugía refractiva corneal⁶³ o distrofia de Fuchs.⁶⁴ En cambio la tonometría por ORA sí parece afectarse por la curvatura corneal.⁶⁰

Las principales limitaciones del ORA son un rango amplio de variabilidad en las mediciones consecutivas de un mismo sujeto, gran sensibilidad al posicionamiento inadecuado de la cabeza del paciente dado que no hay mentonera y el paciente se apoya solo en la frente, y la ausencia de una base de datos poblacional que condiciona un rango de normalidad muy alto.

En un apartado específico analizaremos el estudio de la biomecánica corneal mediante ORA.

3.2 TONOMETRÍA EN PACIENTES CON QUERATOPLASTIA

La tonometría Goldmann continúa siendo el paradigma en la medida de la PIO en estudios y ensayos clínicos en oftalmología, a pesar de que son bien conocidos los efectos del espesor y la curvatura corneal sobre sus mediciones,⁴⁵ así como sus limitaciones en córneas patológicas (QC, distrofias corneales)^{44,65} y modificadas por cirugía refractiva.^{66,67} Respecto a los trasplantes de córnea la literatura es extensa. Haremos un breve resumen en este punto para extendernos con amplitud en la discusión de nuestros resultados. La mayoría de los estudios al respecto se han basado en la QPP, siendo los más antiguos los que comparaban GAT y Tonopen y posteriormente GAT y DCT, por tratarse de la tecnología disponible en ese momento. A partir de 2009 se encuentra un número comparable de estudios realizados en DSAEK, técnica muy extendida desde entonces, mientras que la profusión de DALK ha sido menor a pesar de su anterior desarrollo, siendo escasas las publicaciones sobre tonometría en este subgrupo de trasplantes corneales.

La mayoría de los estudios sobre QPP concluyen que Tonopen sobreestima la PIO respecto a GAT en un rango variable, y que la influencia del ECC sobre PIO GAT observada en corneas normales no se cumple cuando se trata de trasplantes corneales de espesor completo. La

literatura sobre DCT muestra resultados contradictorios, y si bien en general se observa una tendencia a la sobreestimación respecto a GAT, Ismail et al. reportan una buena correlación entre ambos dispositivos.⁶⁸ Desde que Kniestedt publicase sus resultados comparando DCT y GAT con la medición manométrica sobre ojos de cadáver⁶⁹ muchos autores infieren que DCT podría ser más cercano a la PIO intraocular real también en pacientes con queratoplastia siendo que GAT podría infraestimar la medición en estos casos. Mientras que algunos autores preconizan como hipotéticas ventajas de DCT una menor influencia del ECC sobre la PIO también en pacientes con QPP⁵² y DALK⁷⁰ otros encuentran dificultad y limitaciones en la medición para estas cohortes de pacientes,⁷¹ además de no confirmar esa supuesta ventaja respecto a la dependencia de las propiedades corneales.⁷² En relación a la tonometría de rebote los estudios son menos numerosos, se encuentra un mejor acuerdo con GAT que con otros tonómetros en QPP y DSAEK,^{73,74} aunque en ningún caso se considera que puedan ser intercambiables en su uso clínico en pacientes trasplantados,⁷⁵ y tiende a observarse que iCare infraestima respecto a GAT en la mayoría de ellos. Con respecto a ORA se observa una tendencia a sobreestimar las mediciones de GAT, y se constata una mayor influencia de los parámetros biomecánicos que del ECC en los tres subgrupos de trasplante.

4. PAQUIMETRIA

El espesor corneal o paquimetría es un parámetro muy relevante en el estudio de las queratoplastias por varias facetas. Las técnicas lamelares implican en sí mismas cambios en este valor por la resultante final de la adición o sustracción de los tejidos según cada técnica. Así mismo el edema puede ser un indicativo junto a otros signos clínicos de rechazo y, especialmente, de fracaso del injerto en cualquiera de las modalidades quirúrgicas. Finalmente, la influencia del grosor corneal en la medición de la PIO con los distintos tipos de tonómetros ha sido ampliamente estudiada por su importancia e implicación a la hora de interpretar los valores. En un metaanálisis sobre el impacto de ECC sobre la PIO⁷⁶ se concluye que, si bien variaciones en el grosor corneal en corneas sanas, exceptuando valores muy alejados de los rangos habituales, presentan escaso impacto en la medición de la PIO, en corneas patológicas, cambios

menores al 10% en el ECC pueden tener un impacto muy importante sobre la exactitud en los valores de PIO.

El Pentacam es un completo analizador de segmento anterior que, basado en el empleo de una cámara rotacional y el principio de Sheimpflug, permite obtener topografías de cara anterior y posterior, paquimetría y además, permite medir otros parámetros de la cámara anterior como desarrollaremos en el punto 1.6. Como paquímetro ha mostrado mayor acuerdo con la topografía ultrasónica que otros dispositivos topográficos en corneas sanas⁷⁷ y un adecuado valor de repetibilidad.^{78,79} En QPP se han observado mediciones del ECC con Pentacam comparables, aunque ligeramente menores, a la paquimetría ultrasónica, observándose niveles de reproducibilidad y repetibilidad solo ligeramente más bajos que en las córneas normales.^{80,81}

5. QUERATOMETRIA Y ASTIGMATISMO:

El seguimiento de los cambios en la curvatura corneal (CC) y el astigmatismo corneal (AC) son cruciales para monitorizar la evolución refractiva tras un trasplante de córnea. La determinación del astigmatismo comenzará a ser fiable a partir del segundo mes tras la queratoplastia penetrante. Los mecanismos de cicatrización en la interfase deben estar garantizados antes del inicio de la retirada de suturas, la cual permitirá reducir el astigmatismo y mejorar progresivamente la agudeza visual del paciente. La topografía es una herramienta indispensable para la determinación de los tiempos y la secuencia de retirada o modificación de las suturas discontinuas, según la localización de las áreas de más curvatura inducida. Finalmente, una vez completado el tratamiento postoperatorio y la retirada de suturas, es pertinente comprobar la estabilidad refractiva antes de indicar cualquier procedimiento para corregir defecto refractivo residual definitivo post queratoplastia. La mayoría de los estudios en trasplante corneal están referenciados a Orbscan y otros topógrafos anteriores al desarrollo del Pentacam, el cual además de haber mostrado mejores niveles de repetibilidad y la reproducibilidad⁸², proporciona la ventaja de poder valorar la elevación de la córnea tanto en la cara anterior como en la posterior, permitiendo así conocer de un modo más global mediante la sustracción de ambos parámetros el poder dióptrico total de la córnea. Mientras que en QPP solo hallamos un estudio sobre

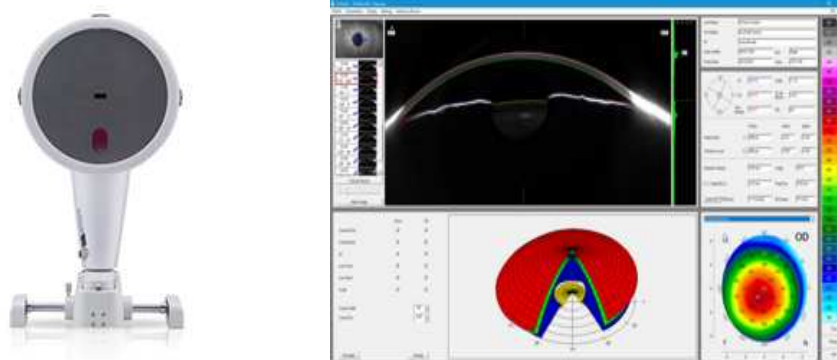
astigmatismo y queratometría medidos con Pentacam con cierta desventaja frente a OCT-SA en cuanto a en repetibilidad,⁸³ no encontramos publicaciones al respecto en DALK. Esta tecnología se ha mostrado útil en mediciones en técnicas endoteliales, demostrando que en DSAEK se produce una reducción de la potencia global corneal a expensas de un aumento en la curvatura posterior^{84,85} y un desplazamiento en la cara posterior en DMEK sin que apenas se alteren la queratometría anterior o el astigmatismo.⁸⁶

6. PARÁMETROS DE CÁMARA ANTERIOR Y PENTACAM:

La evaluación de los parámetros de cámara anterior (CA) como son el ángulo (ACA), la profundidad (PCA) y el volumen (VCA) son muy importantes en los pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma, especialmente cuando existe un componente de ángulo estrecho. Se han realizado estudios en pacientes intervenidos de catarata, encontrando correlación entre el valor de estos parámetros y la medida de PIO post cirugía.⁸⁷ La gonioscopia, aún vigente como gold estándar para evaluar el ACA, presenta dificultades técnicas y requiere de entrenamiento del explorador y colaboración por parte del paciente para su adecuada realización. Así mismo se constata un importante componente de subjetividad y una baja reproducibilidad tanto intra como inter observador,⁸⁸ puesto que factores como el grado de luz o la presión ejercida sobre el ojo durante la exploración modifican sensiblemente las mediciones. Con la finalidad de superar estas limitaciones se han desarrollado tecnologías para el estudio del ACA, como son la biomicroscopia ultrasónica (BMU), el Pentacam y la tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA), la cual surgió de la implementación de dispositivos OCT de segmento posterior mediante lentes especiales y hoy en día cuenta con la existencia de dispositivos creados *ad hoc*, como por ejemplo el Visante. Tanto la BMU como la OCT-SA permiten una visualización directa de las estructuras del ángulo, con mayor capacidad de penetración en los tejidos y resolución por parte de la BMU.

El Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany) es un dispositivo que posibilita la obtención de imágenes del segmento anterior mediante una cámara rotatoria que funciona en base al principio de Scheimpflug, desarrollado por Theodor Scheimpflug, pionero de la fotografía aérea. Establece

que en un sistema óptico como una cámara de gran formato se logra magnificar la profundidad de campo en el plano del motivo cuando las prolongaciones imaginarias de estos tres planos, el del motivo, el del objetivo y el de la imagen, coinciden en un punto común, proporcionando imágenes con mucha mayor nitidez. Empleando tan sólo unos dos segundos para realizar la toma, es capaz de generar una imagen completa del segmento anterior del ojo mediante la creación de un modelo tridimensional con unos 25.000 puntos de elevación verdaderos⁸⁹ que proporciona valores sobre paquimetría, topografía y curvatura corneal anterior y posterior, mediciones en la cámara anterior (volumen, profundidad, ángulo), entre otros parámetros más complejos que no ocupan este análisis. Una segunda cámara detecta y corrige cualquier pequeño movimiento para optimizar la calidad de las mediciones.⁹⁰



Figuras 10 y 11. Pentacam. Procedente de www.oculus.de/es/productos/analisis-del-segmento-anterior/

Varios estudios han explorado estos parámetros de AC en pacientes sanos,^{91,92} en ángulos abiertos y cerrados,⁹³ en pacientes con queratocono⁹⁴ y tras cirugía de catarata⁹⁵⁻⁹⁷ y Pterigium.⁹⁸ Pentacam ha demostrado ser un dispositivo rápido, fiable y seguro al no precisar anestesia ni contacto, pero presenta limitaciones en los pacientes que no son capaces de mantener una fijación mínima como son ancianos, niños y pacientes afectos de nistagmo. El hecho de inferir las mediciones de forma indirecta por generación de mapas de imagen puede restar exactitud

en la medida de ciertos parámetros. De hecho, ha demostrado ser mucho más fiable en la medición de ángulos abiertos que cerrados.⁹³ La medida se presenta de forma automática en el eje horizontal (0-180°) donde existe menor interferencia palpebral. Se han reportado niveles de concordancia con OCT-SA aceptables y una buena reproducibilidad. Hay pocos estudios sobre parámetros de cámara anterior con Pentacam en queratoplastia,⁹⁹ a pesar de tratarse de un dispositivo que nos puede aportar en un único examen múltiples valores, algunos cruciales en el seguimiento clínico de las queratoplastias, como son el ECC y la queratometría.

7. BIOMECANICA CORNEAL

La aparición de patología iatrogénica tras la manipulación de la córnea, como en el caso de las ectasias post cirugía refractiva, ha conducido a la necesidad de estudiar y llegar a conocer mejor la naturaleza biomecánica de la córnea, a fin de detectar corneas biomecánicamente alteradas y formas frustre de queratocono, más susceptibles a dichos cambios patológicos tras LASIK (Laser Assisted in Situ Keratomileusis). El ORA es el principal dispositivo que ha permitido profundizar en dicho conocimiento y en el que se basan la mayoría de los estudios hasta la fecha, aunque aún nos falta mucho camino para poder comprender el comportamiento biomecánico corneal y su interacción tanto con la estructura como con la PIO. Los dos parámetros con los que nos aproximamos a la valoración biomecánica mediante el ORA son la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CFR).

- La histéresis corneal es una medida de las propiedades viscoelásticas de la córnea, es decir, un indicador de su capacidad para absorber y disipar la energía. Se define como la diferencia entre los valores de presión en ambos momentos de aplanación (CH: $P1 - P2$) y se mide en mm de Hg.
- El factor de resistencia corneal (CRF), se obtiene también mediante una fórmula ($P1 - 0,7 \times P2$) y se mide en mm de Hg. Representa la resistencia mecánica total de la córnea, es decir, propiedades tanto de viscosidad como de elasticidad de los tejidos corneales, que confieren resistencia estática a la deformación.

La diferencia entre CH y CRF radica principalmente en que la CH representa la capacidad de los tejidos corneales de absorber energía cuando se aplica a estos una fuerza, mientras que el CRF abarca toda la respuesta de la córnea frente a la misma fuerza aplicada, incluyendo por lo tanto la resistencia elástica. La CH no se correlaciona fuertemente con la IOPg, sin embargo, el CRF se relaciona significativamente con ésta y con el ECC. Una córnea con una CH baja sería teóricamente una cornea con menos capacidad de amortiguar la energía del pulso de aire. Una córnea con una CRF baja indicaría que su rigidez total (o resistencia) es menor. De ello se infiere la hipótesis de que un paciente con ojos por lo demás normales, pero con CH o CRF bajas podría tener más riesgo de desarrollar una enfermedad corneal.

Se han observado valores anormalmente bajos de CH y/o CRF en altos miopes, pacientes intervenidos de cirugía refractiva, ectasias postquirúrgicas y queratocono, incluso en formas subclínicas, distrofias del endotelio, queratoplastias y glaucoma de tensión normal.¹⁰⁰

7.1. BIOMECANICA CORNEAL EN PACIENTES CON QUERATOPLASTIA

Con el desarrollo del ORA y su aplicación a los trasplantes corneales han proliferado en la última década los estudios sobre las alteraciones biomecánicas que los mismos producen sobre la córnea. En mayor o menor medida se ha demostrado que cualquiera de las técnicas de trasplante disminuye los valores biomecánicos CH y CRF respecto a la población sana,^{101,102} siendo similar el impacto en QPP y DALK¹⁰³ y posiblemente mayor en DSAEK.¹⁰⁴ Es importante tener en cuenta también la patología subyacente que condiciona la indicación del trasplante, pues tanto en ectasias corneales, especialmente estudiado el caso del queratocono al tratarse de la ectasia más prevalente, como en la queratopatía bullosa pseudofáquica (QBP), la propia patología implica partir de unos valores biomecánicos corneales previos a la cirugía muy reducidos respecto a la normalidad. A pesar de que los trasplantes muestran valores biomecánicos inferiores a la normalidad, su capacidad para restaurar de forma parcial o total la biomecánica corneal recuperándolos. Así pues, en el queratocono la QPP induce una mejora en la biomecánica¹⁰⁵ con una restauración casi completa a los 15 meses del trasplante.¹⁰⁶ En estudios

comparativos de QPP y DALK, la segunda técnica ha mostrado una capacidad de mejorar CH y CRF aún mayor y en un menor lapso de tiempo tanto en Queratocono¹⁰⁷ como en otras indicaciones de trasplante.^{108,109}

En el caso de la QBP algunos estudios dictaminan que la DSAEK puede llegar a normalizar los valores biomecánicos en 6 meses,¹¹⁰ mientras que la QPP puede de mejorarlos, pero no es capaz de normalizarlos totalmente aún pasados 5 años del trasplante.¹¹¹

La influencia de los parámetros biomecánicos corneales sobre la medición de la PIO parece ser mucho más determinante que el ECC, y los estudios sugieren que estos cambios en el comportamiento viscoelástico y las capacidades de deformación de las córneas trasplantadas en cualquiera de los tres subtipos de queratoplastia minimizan en gran medida la influencia del ECC que se observaría sobre una cornea virgen.¹¹²⁻¹¹⁴

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

JUSTIFICACIÓN:

La tonometría de aplanación Goldmann (GAT) continúa vigente en la actualidad como *gold estándar* para la medición la PIO, aunque es conocido que ciertos parámetros corneales, tanto morfológicos (ECC, CC y AC) como biomecánicos (CH y CRF) pueden influir en las mediciones obtenidas.

Los pacientes trasplantados de córnea, en sus diversas modalidades, presentan cambios en dichos parámetros que pueden influir en el resultado de la PIO medida. Así mismo pueden presentar características propias de la cirugía y alteraciones de la superficie ocular que dificulten la correcta alineación de las miras, como en los casos de alto astigmatismo, irregularidades corneales, presencia de suturas o edema corneal, que pueden comprometer tanto la exactitud como la reproducibilidad de la medición PIO con Goldmann. Por todas estas consideraciones resulta conveniente el estudio de posibles alternativas de medición de PIO en este tipo de pacientes.

La prevalencia del glaucoma post queratoplastia es importante, se estima que entre aproximadamente un 10% y un 35% de los pacientes con trasplante de córnea desarrollarán glaucoma secundario ya sea en el postoperatoria precoz o tardío^{12,15}. La complejidad en la detección y seguimiento del glaucoma en estos pacientes, asociada por una parte a las dificultades en la toma de PIO con Goldmann, y por otra al difícil seguimiento mediante campo visual y herramientas de diagnóstico estructural debido a factores como la mala agudeza visual en el postoperatorio inmediato, los altos cambios refractivos y la opacidad de medios, otorgan un papel especialmente relevante a la tonometría como método de despistaje y monitorización en estos casos. Todas estas consideraciones pueden implicar un retraso en el diagnóstico de glaucoma con el consecuente potencial riesgo de pérdida visual irreversible y el alto riesgo de fracaso de la propia cirugía.

En los últimos años se han desarrollado nuevos dispositivos con la intención de superar las ya conocidas limitaciones de la tonometría de aplanación respecto al EEC y otras propiedades morfológicas de la córnea.^{115,116} Estos estudios se han extendido a los trasplantes corneales, que

presentan un impacto adicional en distinto grado sobre las características morfológicas corneales.

HIPÓTESIS

La tonometría de aplanación de Goldmann puede presentar limitaciones en la obtención de la medición de la presión intraocular con exactitud en los pacientes que han sido sometidos a un trasplante corneal. La medida de la presión puede verse influenciada por las alteraciones particulares en los parámetros morfométricos y biomecánicos corneales que presentan estos pacientes.

OBJETIVOS

1.- Determinar la presión intraocular en pacientes intervenidos de queratoplastia (QPP, DALK y DSAEK) mediante Tonometría de aplanación (Goldmann), Tonometría de Rebote (iCare-Pro), TonopenXL, Tonometría de contorno dinámico (Pascal) y tonometría de no contacto con Ocular Response Analyzer (ORA).

2.- Evaluar la concordancia de los distintos tonómetros en pacientes con QPP, DALK y DSAEK respecto a GAT.

3.- Analizar los parámetros morfométricos corneales (queratometría, astigmatismo y espesor corneal) y los parámetros de cámara anterior (ángulo, volumen y profundidad de cámara anterior) determinados mediante Pentacam y su influencia sobre las mediciones de PIO con los distintos tonómetros usados en este estudio.

4.- Analizar las características biomecánicas corneales (CH y FRC) estudiadas con ORA en los pacientes con QPP, DALK y DASEK y su influencia sobre las mediciones de PIO con los distintos tonómetros empleados en este estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se describen a continuación los tres estudios desarrollados en esta Tesis Doctoral:

ESTUDIO I: Medida de la presión intraocular mediante tonometría de rebote iCare Pro, Tonopen XL, tonometría de contorno dinámico (DCT) y Analizador de Respuesta Ocular (ORA) frente a la tonometría de aplanación GAT en pacientes con trasplante de córnea.

ESTUDIO II: Estudio de las características morfométricas (queratometría, astigmatismo corneal, espesor corneal central) y los parámetros de cámara anterior (volumen de cámara anterior, profundidad y ángulo) determinados mediante Pentacam en los pacientes trasplantados de córnea y de su influencia sobre las mediciones de PIO con los distintos tonómetros del estudio I.

ESTUDIO III: Estudio de las propiedades biomecánicas de la córnea, histéresis corneal (CH) y factor de resistencia corneal (CRF), así como de la repercusión de las mismas sobre las mediciones de PIO con los distintos tonómetros del estudio I.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

ESTUDIO I: En el primer estudio se realiza medida de la PIO mediante Tonometría de rebote (RBT) iCare Pro (Icare Finland Oy, Helsinki, Finlandia), TonoPen XL (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York), Analizador de Respuesta Ocular (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York) y tonometría de contorno dinámico (DCT) Pascal (SMT Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland), frente a la tonometría de Aplanación Goldmann (GAT) Haag-Streit USA) en pacientes trasplantados de córnea. Así mismo se analiza la influencia de los parámetros corneales y de cámara anterior estudiados mediante Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany) y de la resistencia e histéresis corneal medidas con ORA en los valores de medición de PIO obtenidos con cada uno de los tonómetros empleados.

ESTUDIO II: En el segundo estudio se realiza medida de los valores de paquimetría (central y promedio), queratometría y astigmatismo corneal, y los parámetros de cámara anterior ángulo, volumen y profundidad (ACA, VCA, PCA) estudiados mediante Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany) en pacientes con trasplante de córnea y se analiza la influencia de los mismos sobre los valores de PIO obtenidos con cada uno de los dispositivos de tonometría del estudio I.

ESTUDIO III: En el tercer estudio se realiza un estudio de la biomecánica corneal mediante los valores de CH y CFR obtenidos con ORA (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York) en pacientes con trasplante de córnea y se analiza la influencia de los mismos sobre los valores de las mediciones de PIO obtenidos con cada uno de los sistemas de tonometría del estudio I.

1.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio I: Medida de la presión intraocular mediante tonometría de rebote, Tonopen XL, tonometría de contorno dinámico y ORA frente a la tonometría de aplanación en pacientes con trasplante de córnea.

Estudio transversal realizado sobre 100 ojos de 78 pacientes que cumplen los criterios de inclusión a los que se ha realizado una queratoplastia al menos 5 semanas antes del inicio del mismo. La finalidad es valorar la concordancia y correlación entre iCare Pro, TonoPen XL, DCT y ORA con la tonometría de Aplanación Goldmann.

Estudio II: Medida de los valores de paquimetría, queratometría, astigmatismo corneal, y parámetros morfométricos de cámara anterior determinados con Pentacam en pacientes que han sido trasplantados de córnea.

Estudio transversal realizado sobre 100 ojos de 78 pacientes que cumplen los criterios de inclusión a los que se ha realizado una queratoplastia al menos 5 semanas antes del inicio del mismo. La finalidad es valorar las características morfométricas de este grupo poblacional y analizar la influencia de cada una de ellas sobre los valores de PIO obtenidos con cada uno de los dispositivos de tonometría del estudio I.

Estudio III: Medida de los valores biomecánicos CH y CRF determinados con ORA en corneas con trasplante de espesor completo o lamelar.

Estudio transversal realizado sobre 100 ojos de 78 pacientes que cumplen los criterios de inclusión a los que se ha realizado una queratoplastia al menos 5 semanas antes del inicio del mismo. La finalidad es valorar las características biomecánicas de esta cohorte, así como analizar la influencia de las mismas sobre los valores de PIO obtenidos con cada uno de los sistemas empleados para determinar la PIO del estudio I.

1.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El reclutamiento se realiza en la Unidad de superficie e inflamación ocular (USIO) del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, incluyendo pacientes a los que se le ha realizado una queratoplastia tipo QPP, DSAEK o DALK cuando éstos acuden para revisión y cumplen los criterios de inclusión, no presentan ninguno de los criterios de exclusión, son mayores de edad y tienen capacidad plena para dar su consentimiento informado.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital (Anexo I) y cada uno de los participantes firma necesariamente un consentimiento informado en que de forma detallada y por escrito se especifican a cada sujeto los objetivos del estudio y las pruebas incluidas en el protocolo de exploración. Así mismo, los pacientes son notificados de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento en que lo deseen sin necesidad de alegar razón alguna y sin que ello pueda suponer bajo ningún concepto un menoscabo en la atención clínica recibida.

Los sujetos son seleccionados en el periodo comprendido entre Junio de 2016 y Enero de 2017.

- Criterios de inclusión
 - Personas a las que se ha realizado un trasplante de córnea de tipo QPP, DALK, DSAEK en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.
 - Edad mayor de 18 años.
 - Capacidad de comprender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento informado.

- Criterios de Exclusión:
 - Antecedentes de cirugía de glaucoma o de retina tipo cerclaje previo a la queratoplastia que pudieran influir de forma reseñable en la biomecánica del globo ocular.
 - Aumento de PIO post queratoplastia no controlada medicamente que requiera cirugía antiglaucomatosa.
 - Rechazo corneal agudo en tratamiento no controlado en el momento de la valoración.

- Variaciones postquirúrgicas que puedan alterar las mediciones por sí mismas (edema corneal detectable por exploración física, injerto fracasado, queratopatía en banda, recidiva de distrofia corneal cuando ha sido el motivo del trasplante) o condiciones que puedan implicar un aumento del riesgo de complicaciones derivadas de la toma seriada de PIO (defecto epitelial persistente, queratitis significativa o manipulación exploratoria invasiva previa o inminente como la retirada de un punto).
- Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.

De cada uno de los sujetos se obtiene una historia médica y ocular donde se incluyen datos demográficos, sobre la patología corneal que precisó el trasplante de córnea y los datos referentes a la cirugía y postoperatorio de los pacientes seleccionados. Así mismo cada individuo es sometido al siguiente protocolo de exploraciones:

- Refracción objetiva, subjetiva y queratometría.
- Agudeza visual corregida obtenida con un optotipo de Snellen situado a seis metros de distancia
- Biomicroscopía de cámara anterior incluyendo la evaluación de los párpados, conjuntiva, limbo, cornea, cámara anterior.
- Oftalmoscopia directa e indirecta con lente de 90D y 20D para valorar el polo posterior, mácula y papila.
- Medida de los parámetros corneales: mediante Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany) se registró el valor de la paquimetría tanto a nivel central (ECC), como en los meridianos cardinales (a las 12h, 3h, 6h y 9h) en una zona óptica de diámetro 5 mm, y se registró el espesor corneal promedio (ECP) que se calculó como promedio de estas mediciones. Así

mismo se registraron los parámetros de CA (ACA, VCA y PCA), y los valores de queratometría (K1, K2, KM) y astigmatismo corneal (AC).

- PIO medida con:
 - Tonometría de aplanación Goldmann
 - Tonometría de rebote ICare Pro
 - TonoPen XL (Reichert Inc)
 - Analizador de Respuesta Ocular (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York) mediante el cual se registraron tanto IOPcc e IOPg, como los parámetros de biomecánica corneal CH y CRF.

 - Tonometría de contorno dinámico (DCT) Pascal, (SMT Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland)

El orden del uso de los tonómetros se determina mediante una lista de randomización obtenida en www.randomization.com para minimizar el impacto de la influencia del uso de un determinado tonómetro sobre los se usarán posteriormente. Para evitar factores de confusión como la variación diurna de la PIO, todas las visitas son realizadas en horario de mañana. Se establece un periodo de descanso entre distintos tonómetros de 5 minutos para eliminar el posible efecto de las medidas repetidas sobre la córnea o las modificaciones que se pudiesen derivar de la presión sobre los párpados del paciente. Las tomas de PIO serán tomadas por el mismo investigador correctamente familiarizado con el uso de todos los tonómetros (PTU).

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

A cada uno de los participantes se les solicitó permiso para ser incluido en el estudio mediante un consentimiento informado (Anexo II), junto al cual se proporcionaba al paciente una hoja de Información (Anexo III) que era explicada por un facultativo al ser entregada al paciente para resolver cualquier posible duda. La hoja de información describe los objetivos del estudio, así como las pruebas complementarias a las que el paciente ha de someterse para completar el

estudio y los posibles eventos adversos que puedan derivarse de las. Una vez informado de todos los aspectos del estudio, se le daba la posibilidad al paciente de confirmar su participación en el estudio por escrito rellenando el formulario de Consentimiento Informado y tras su firma se consideraba al sujeto incluido en el estudio. Se comunicaba a los participantes la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento y sin necesidad de justificación, sin perjuicio de la atención médica que el sujeto recibía. Los posibles efectos adversos derivados de las exploraciones a las que los pacientes eran sometidos se registraban, de aparecer, en una hoja de Notificación de Acontecimientos Adversos (ANEXO IV). Todos estos documentos, Consentimiento Informado, Hoja de Información y Notificación de Acontecimientos Adversos, fueron sometidos a valoración y aprobación previa por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos y se ajustaron en su elaboración a los principios éticos incluidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki, en relación a la investigación médica en seres humanos, con garantía del respeto a todos los seres humanos, la protección de su salud y sus derechos individuales y con conocimiento de los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos.

3. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LOS DISPOSITIVOS EMPLEADOS

3.1 TONOMETRIA GOLDMANN (PERKINS).

En nuestro estudio emplearemos una versión portátil de GAT, el Tonómetro Perkins modelo Clement Clarke MK2 (Harlow, England), que combina la tecnología probada con la flexibilidad de un instrumento de mano y ha mostrado en estudios su equivalencia con GAT. Tamaño (con estuche) 30 x 23,5 x 9 cm y peso de 1,125 kg. Intensidad de luz de 2 x 2,5 V con filtro azul. Baterías recambiables (4 x AA). Área de aplanación 7,35 mm² con un diámetro de 3,06 mm. Permite un rango de medición de 0 a 50 mm de Hg. Precisión de 0.05 g o 1,5%.

3.2 TONOMETRIA DE REBOTE ICARE PRO (Icare Finland Oy).

El tonómetro de rebote iCare Pro® (Tiolat Oy, Helsinki, Finlandia) supone una versión mejorada del tonómetro de rebote iCare. Se fundamenta en el lanzamiento horizontal de una pequeña sonda de acero inoxidable (longitud de 50 mm y diámetro de 1,4/1,0 mm) que golpea suavemente la córnea empleando para ello un sistema de 2 imanes coaxiales. La sonda, al rebotar, induce una tensión en el solenoide que se transforma en una señal digital. El iCare Pro presenta varias mejoras respecto a su predecesor. Un sensor de inclinación integrado permite la realización de mediciones tanto en posición vertical como en posición horizontal con el paciente colocado en decúbito supino. Así mismo dispone de una ayuda al apoyo para la frente mediante una rueda que permite ajustar de forma manual la distancia final deseada desde la punta de la sonda hasta la superficie de la córnea entre 3 y 7 milímetros. La fiabilidad se presenta de forma automática y digital bajo del resultado de la PIO con un valor numérico de desviación estándar junto a un código de colores en función del nivel de fiabilidad. Si la variación entre las mediciones está dentro de los límites normales aparece en color verde, amarillo para una variación ligeramente alta, mientras que una variación alta se muestra en color rojo, caso en el que además el dispositivo emite un mensaje en el que recomienda repetir la medición. Sus pequeñas dimensiones (23 cm x 6 cm x 10 cm) y su batería recargable ofrecen gran comodidad en su uso. Permite un rango de medición entre 5 y 50 mm Hg con un margen de exactitud de 0,1 mm de Hg. En adelante al referirnos a iCare aludimos al modelo iCare Pro, que es el que hemos empleado en este estudio.

3.3 TONOMETRÍA MEDIANTE TONO-PEN XL ® (Reichert Inc).

Se trata de un dispositivo muy pequeño (23 cm x 6 cm x 10 cm) y ligero (59,4 gramos) con un transductor de 1 mm en su extremo que se activa pulsando un botón y se aplica sobre la córnea de forma perpendicular. Su sofisticado microprocesador está programado para que las medidas sean registradas en el momento exacto de aplanación, de tal modo que cada medición es almacenada e interpretada hasta recoger las suficientes medidas para proporcionar una medición de PIO estadísticamente válida, momento en el que el instrumento emite un pitido prolongado. En su pantalla de cristal líquido se muestra el promedio de dichas mediciones junto

a un índice de confianza estadística que garantiza resultados precisos, repetibles y fiables. Es preciso recubrir el extremo que contacta con la córnea con una capucha desechable de látex para evitar contagios infecciosos. También emplea batería recargable. Su rango de medición se encuentra entre 5 y 50 mm de Hg con una exactitud de 0,1 mm de Hg.

3.4 TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO (DCT) PASCAL® (SMT Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland).

Consiste en un dispositivo digital que posee un terminal en forma de cono cuya superficie cóncava, con un diámetro de 7 mm, se adapta al contorno de la córnea, y que integra un sensor de presión digital que permite la medida directa de la PIO transcorneal. El terminal se acopla a la superficie de la córnea ejerciendo mínima distorsión y sin necesidad de aplanar la misma para determinar la PIO, lo cual en teoría proporciona una medida más independiente de las características corneales. El dispositivo puede ser montado en cualquier lámpara de hendidura y posee una pantalla de cristal líquido en la que tras cada una de las mediciones se muestra la presión intraocular en mm de Hg, la amplitud de pulso ocular, es decir, la diferencia de presión intraocular entre la sístole y la diástole, una medición indirecta del flujo sanguíneo ocular, y la fiabilidad de cada medición mediante un índice de calidad Q, con un rango numérico entre 1 y 5, siendo considerados los valores de Q 1 a 2 fiables, Q = 3 aceptable, y Q 4 a 5 no aceptables. Sus dimensiones son 17 cm x 8,8 cm x 4 cm con un peso de 210 gr. Se alimenta por una batería recargable y dispone de un sistema de calibración automática. Proporciona un rango de medición de 5 a 80 mm Hg con una exactitud de $\pm 0,2$ mm Hg.

3.5 OCULAR RESPONSE ANALYZER, Analizador de Respuesta Ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York).

Se trata de un dispositivo que mediante la emisión de un jet de aire sobre la córnea proporciona mediciones de la PIO y las características biomecánicas de la córnea. La versión 2.0 de ORA tiene un software mejorado capaz de identificar la mejor señal medida y mostrarla de forma automática aparece en la pantalla tras la exploración. Dimensiones: 26.7 ancho x 50.2 alto x 35.6

cm fondo. Peso: 10.4 kg. Se alimenta por corriente eléctrica y emplea una frecuencia de luz de 50/60 Hz. Proporciona un rango de medición de 7 - 60 mmHg. Para asegurar la fiabilidad de las medidas se emplea el Waveform Score (WS), que se presenta en una escala de cero (0) a diez (10), siendo la fiabilidad mayor cuanto mayor es el valor obtenido. En nuestro estudio empleamos la versión de software 2.0.

3.6 PENTACAM (Oculus, Wetzlar, Alemania): incluye versión software

Para descripción más extensa ver el apartado previo (página 68). Especificaciones de la calidad de la imagen: La calidad de la imagen (QS) es descrita teniendo en cuenta una serie de factores e índices que el aparato analiza durante la medición. Si los comentarios son mostrados en amarillo existen algunos errores en la medición y los resultados deben ser comprobados con cuidado. Si los comentarios aparecen en rojo ha sucedido una cuantía importante de errores durante el examen y los cálculos y se aconseja repetir nuevamente la medida. En nuestro estudio empleamos la versión de software 1.20 r 101.

4. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

El protocolo realizado a cada uno de los sujetos incluidos en el estudio incluye los siguientes pasos:

4.1 HISTORIA CLÍNICA

Se cumplimenta una anamnesis minuciosa previa a la exploración en la que se recogen:

Datos epidemiológicos: edad, sexo, raza.

Antecedentes personales oftalmológicos:

- Historia ocular previa a fin de descartar:

- cirugías previas con grandes cambios en la biomecánica corneal: vitrectomía, cirugía filtrante o con dispositivos de drenaje para glaucoma, traumatismos con desestructuración importante del globo ocular, cirugía de catarata con abordaje extracapsular.

- Se admitieron pacientes intervenidos de catarata de forma previa, secuencial o simultánea al trasplante corneal y pacientes reintervenidos de trasplante corneal en el que se realizase un reemplazo del injerto previo.

- Tratamientos tópicos oftálmicos:

- Corticoesteroides: Principio activo y posología
- Hipotensores: Principio activo y posología
- Patologías sistémicas que pudieran influir en la exploración oftalmológica, como hipertensión arterial, diabetes mellitus (concretando tipo, tiempo de evolución y tratamiento), enfermedades cardiovasculares, respiratorias, etc., así como tratamientos generales actuales y previos.

4.2 EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

La exploración oftalmológica realizada a los sujetos incluidos comprendía:

4.3 MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA PARA VISIÓN LEJANA:

Se realizó con el optotipo TAKAGI (optotipo TAKAGI modelo MT356, Takagi Seiko, Japón) y proyección de optotipos E de Snellen. El examen siempre se realizaba en la misma habitación y con condiciones lumínicas similares.

4.4 EXAMEN CON LÁMPARA DE HENDIDURA (HAAG-STREIT 900, BERN, SUIZA): Mediante el cual se valoró el estado del ojo y del injerto en el momento de realizar el estudio, a fin de detectar cualquier situación que pudiese constituir criterio de exclusión para la realización de este estudio (presencia de rechazo agudo del injerto, edema corneal, recidiva de distrofia corneal previa en el nuevo injerto) o que pudiese implicar un riesgo excesivo de producción o agravamiento de lesiones o infección al realizar las pruebas posteriores (presencia de defectos epiteliales, queratitis moderada o importante y o previsión de manipulación de suturas corneales en la misma sesión).

4.5 FONDO DE OJO:

Se exploró empleando oftalmoscopia indirecta y una lente de +90 D (Volk SF. Ocular Instruments Bellevue, Wa.USA), previa dilatación pupilar con colirio de tropicamida 10 mg/ml (Tropicamida colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España). Se realizó un examen exhaustivo de la mácula y especialmente de la morfología de la papila óptica valorando las características de la excavación, el anillo neuroretiniano y cualquier posible signo de glaucoma.

4.6 EXPLORACIÓN CON PENTACAM:

Se tomaron los datos de la mejor medición de tres, obtenidas con intervalo de más de un minuto. Sólo fueron aceptadas exploraciones con indicativo de calidad QS adecuado.

4.7 DETERMINACIÓN DE LA PIO:

Previo a la medición de PIO con los diferentes tonómetros se realizó la instilación de una gota de fluoresceína sódica 2.5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España). El orden de uso de los diferentes dispositivos de medición fue determinado mediante el empleo de una lista de aleatorización obtenida en www.randomization.com. Se realizaron medidas con cada uno de los tonómetros que arroja un valor directo hasta conseguir una medida válida, y de no alcanzar dichos estándares se repitió el proceso hasta en tres ocasiones como máximo, a fin de minimizar el traumatismo repetido sobre el epitelio corneal con múltiples dispositivos y el riesgo que ello pudiese implicar. En el caso de no obtener mínimos criterios de fiabilidad en ninguno de los tres intentos no se incluyó dicho paciente en el análisis estadístico.

- Tonometría de Aplanación Goldmann: Se obtiene tres medidas consecutivas y se calcula la media aritmética entre ellas. En el caso de miras irregulares se realizaba cada medición colocando la línea de fractura del biprisma en los meridianos 0° y 90° y haciendo una media de las mismas.
- Tonometría de Rebote iCare Pro: Fueron aceptadas solo medidas con la señal de fiabilidad con una variación dentro de los límites normales (error ≤5%), es decir, con el display en color verde.

- Tonometría mediante TonoPen XL (Reichert Inc): Sólo se tomaron como válidas medidas con un índice de confianza estadística del 95%.
- Analizador de Respuesta Ocular (ORA): El aparato registra de forma automática tres medidas y la media de las mismas. Se excluyeron los valores fuera de rango y solo se tomaron en consideración las medidas con WS \geq 5.
- Tonometría de contorno dinámico (DCT) Pascal®, (SMT Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland): Se consideraron 3 medidas con una fiabilidad mínima de Q=3.

5. TECNICA QUIRURGICA

Las cirugías fueron realizadas por los distintos miembros de la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular (USIO) a lo largo de los últimos 20 años por lo que pueden existir variaciones individuales en cuanto a su ejecución, especialmente en el caso de las QPP. Todas las cirugías se realizaron bajo anestesia general o anestesia local subtenoniana con sedación, comenzando con la preparación del campo quirúrgico mediante el lavado de la piel periocular con solución cutánea de povidona yodada, seguida de la aplicación en fondos de saco de povidona yodada diluida al 50% en BSS (Alcon Cusi, Barcelona, España) y la colocación de un paño quirúrgico oftálmico. Al finalizar cada cirugía se aplica povidona yodada diluida al 50%, colirio antibiótico.

5.1 QPP

Primero se prepara con cuidado de conservar el epitelio y proteger el endotelio con viscoelástico la córnea donante, habitualmente preservada en Optisol (Chiron Vison). Se marca en el centro y se procede a la trepanación en la posición más perpendicular posible mediante un sistema de trépanos Hessburg-Barron con un punch conectado a un sistema de vacío, remitiendo el rodete esclerocorneal sobrante para estudio microbiológico. La córnea receptora se procesa mediante un trépano fijado a la periferia corneal con una cámara de succión que posee un sistema de corte rotacional manual (avance 250 μ /360° o bien 60 μ / ¼ de vuelta) además de 16 marcas para orientar las suturas. Normalmente se emplea un injerto 0.5 mm mayor al tamaño de la ventana.

Se completa el corte con tijeras de rama derecha – izquierda, se rellena la CA con viscoelástico y se procede a la sutura corneal con 16 puntos sueltos de nylon 10-0 cuya sutura se inicia en los cuatro puntos cardinales para facilitar la sujeción y mejor distribución de tensión de las suturas posteriores. Se debe comprobar la estanquidad de la CA una vez completada la sutura.

5.2 DALK

Se inicia realizando la trepanación del botón donante tras un correcto centrado y secado, con cuidado de realizar el corte lo más perpendicular posible. No se debe pelar la membrana de Descemet (MD) hasta lograr una correcta disección de la córnea receptora, por si fuese necesario reconvertir a QPP. Para la trepanación de la córnea receptora, del mismo modo que en la QPP, tras marcar y centrar adecuadamente, procedemos a rotar aproximadamente 3 cuartos de vuelta según la paquimetría previa, para alcanzar un 90% de profundidad en el espesor corneal. Para llevar a cabo la técnica de la gran burbuja es necesario descartar cicatrices estromales profundas que puedan comprometer la MD en más de un cuarto de la superficie por el alto riesgo de macroperforación, casos en los que es preferible realizar una disección manual. Se realiza la disección de la lamela superficial con cuchillito de Crescent para facilitar la disección posterior con la burbuja de aire. A continuación, se inserta una aguja de 30G con el bisel hacia abajo conectada a una jeringa con 2 ml de aire, y se va disecando capa a capa hasta alcanzar el plano pre-descemético. Se crean flaps de estroma posterior hasta la periferia que se retiran por completo. Seguidamente se retira la MD del botón donante y tras el adecuado posicionamiento en el lecho receptor se procede a la sutura mediante 4 puntos cardinales completando 16 puntos sueltos de sutura.

5.3 DSAEK

Inicialmente se debe proceder al tallado de un lentículo donante mediante la colocación en una cámara artificial que proporciona la sujeción y presión adecuadas para poder realizar el corte con un sistema de microqueratomo. Posteriormente se debe proceder a la trepanación de modo similar a lo descrito en el anterior apartado y se protege con viscoelástico. Para la

descematorrexis o pelado de la MD se coloca un mantenedor de cámara anterior, puesto que no podemos emplear viscoelástico en la cámara anterior a fin de facilitar la adhesión del injerto a la cara posterior de la córnea receptora, y a través de una incisión de 1,5 mm se realiza el corte periférico con un gancho de Sinsky invertido fino para posteriormente con un gancho más ancho completar la disección hasta la periferia. Se amplía la incisión principal a 4,5 mm y con el deslizador de Busin se presenta el lentículo en la incisión principal, que se introduce en la CA cuidadosamente con una pinza de retina, ajustando el tono del ojo con suero y aire mientras se asegura el correcto centrado del injerto. Se deja una burbuja de aire y se sutura la incisión principal, tras lo cual el paciente debe permanecer una hora en decúbito supino, tras lo cual es aconsejable comprobar en la lámpara de hendidura el correcto posicionamiento y la adecuada adhesión de lentículo.

5.4 TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO

El protocolo habitual incluye la administración de antibiótico y corticoide tópico en un régimen de cada 2-4 horas el primer mes con una reducción muy lenta hasta completar los 2 primeros meses, pasando a régimen de corticoide tópico con un descenso lento, cada 2 meses y manteniendo el tratamiento entre 1 y 3 años, con bajas dosis.

6. ANALISIS ESTADISTICO:

Para el desarrollo de esta tesis se diseñó una base de datos con el programa informático Microsoft Excel 2011 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), en la que se registraron todas las variables a estudio. Dicha información se importó posteriormente al programa informático SPSS 22.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) mediante el cual se llevaron a cabo todos los análisis estadísticos. Para el tratamiento de textos se empleó el programa informático con Microsoft Word 2011 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias.

Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico en caso de asimetría.

La normalidad de las variables cuantitativas del estudio se verificó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

El acuerdo o concordancia entre GAT y el resto de tonómetros se estudió mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (CCI) para acuerdo absoluto. Así mismo se determinó la diferencia de media entre ambos sistemas de tonometría con su intervalo de confianza (IC) correspondiente al 95%.

Para estudiar la relación entre cada tonómetro respecto a GAT se empleó el método de Bland-Altman.

La relación entre las variables demográficas, las características quirúrgicas y de tratamiento, y de las características corneales morfológicas y biomecánicas corneales y la medida de PIO con cada tonómetro se exploraron mediante ANOVA con corrección de Bonferroni en caso de comparaciones múltiples, y los coeficientes de correlación de Pearson o Rho de Spearman según correspondiese.

La influencia de las características corneales sobre cada tonómetro se estableció mediante análisis de regresión lineal multivariable; a este efecto, se construyeron modelos de regresión lineal para cada sistema de tonometría. En cada modelo las variables independientes (predictoras) son las mismas, pero cambia la variable dependiente, siendo, en cada caso, cada uno de los tonómetros estudiados. El nivel de significación exigido fue $p < 0,05$.

La variable dependiente fue la PIO expresada en mmHg;

Las variables independientes fueron las mismas en los dos modelos de regresión lineal propuestos:

- Espesor corneal promedio determinado mediante Pentacam y expresado en μm .
- Profundidad de cámara anterior determinada mediante Pentacam y expresada en μm .
- Queratometría media determinada mediante Pentacam y expresada en dioptrías.
- Histéresis corneal determinada mediante ORA y expresada en mm Hg.
- Factor de resistencia corneal de determinado mediante ORA y expresado en mm Hg.

Para la depuración de las variables independientes, se utilizó como criterio el coeficiente de determinación ajustado (R^2 -ajustado).

RESULTADOS

RESULTADOS:

Inicialmente se presentan los resultados comunes de los tres estudios que comprenden las características de la muestra poblacional y los datos sobre las cirugías de los sujetos incluidos en esta Tesis Doctoral, para después desarrollar los datos de cada uno de los estudios por separado.

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION A ESTUDIO

En esta tesis se incluyeron 100 ojos de 87 pacientes a los que se les había realizado un trasplante de córnea en los últimos 20 años (rango 1,1 – 231,3 meses). Tras la comprobación de que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterio de exclusión alguno todos ellos firmaron el consentimiento informado elaborado para este estudio (Anexo II). La tabla 1 resume las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. 44 de los pacientes eran hombres (50,6%) y 43 mujeres (49,4%). La edad media de los pacientes era de $59,31 \pm 17,47$ años. Los trasplantes realizados según la técnica empleada se distribuyeron en 56 QPP, 23 DALK y 21 DSAEK.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en esta tesis doctoral comunes a los tres estudios.

Número de ojos	100
Número de pacientes	87
Edad Media ± DE años	60,11 ± 16,85
Sexo	
Hombre	44 (50,6%)
Mujer	43 (49,4%)
Ojo	
Derecho	45 (45%)
Izquierdo	55 (55%)
Tiempo desde QP (meses)	
< 1 año	30 (30%)
> 1 año	70 (70%)
Tipo de queratoplastia	
QPP	56
DALK	23
DSAEK	21

En las tablas 2, 3 y 4 se describen las características demográficas según el tipo de queratoplastia.

Tabla 2. Características demográficas del grupo de pacientes con QPP (queratoplastia penetrante).

Número de ojos	56
Número de pacientes	47
Edad Media ± DE años	59,34 ± 16,68
Sexo	
Hombre	27 (57,4%)
Mujer	20 (42,6%)
Ojo	
Derecho	30 (53,6%)
Izquierdo	26 (46,4%)
Tiempo desde QP (meses)	56,68 ± 55,73
< 1 año	14 (25%)
> 1 año	42 (75%)

Tabla 3. Características demográficas del grupo de pacientes con DALK (queratoplastia lamelar anterior profunda).

Número de ojos	23
Número de pacientes	20
Edad Media ± DE años	53,22 ± 18,86
Sexo	
Hombre	9 (45%)
Mujer	11 (55%)
Ojo	
Derecho	6 (26,1%)
Izquierdo	17 (73,9%)
Tiempo desde QP (meses)	63,24 ± 69,13
< 1 año	6 (26,1%)
> 1 año	17 (73,9%)

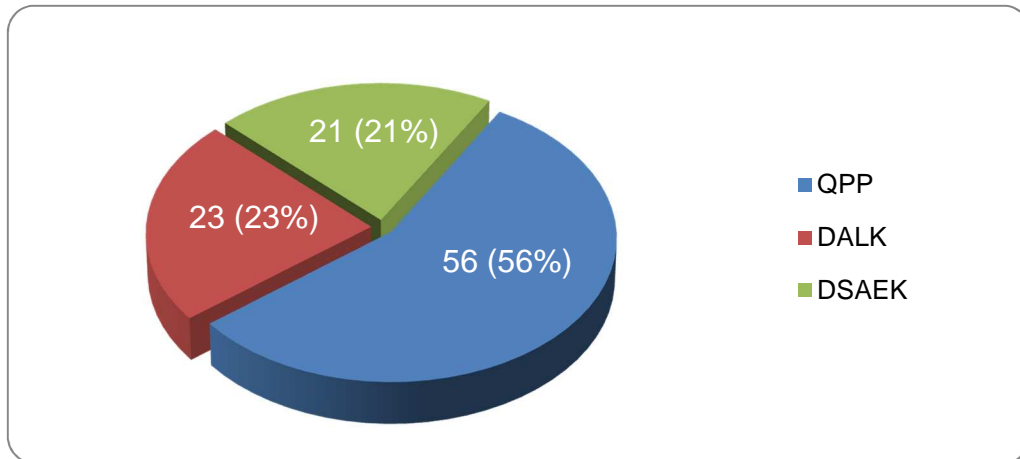
Tabla 4. Características demográficas del grupo de pacientes con DSAEK (queratoplastia endotelial con pelado de Descemet).

Número de ojos	21
Número de pacientes	20
Edad Media ± DE años	69,72 ± 9,77
Sexo	
Hombre	8 (40%)
Mujer	12 (60%)
Ojo	
Derecho	9 (42,9%)
Izquierdo	12 (57,1%)
Tiempo desde QP (meses)	18,72 ± 17,21
< 1 año	10 (47,6%)
> 1 año	11 (52,4%)

2. CARACTERÍSTICAS SOBRE LA CIRUGIA.

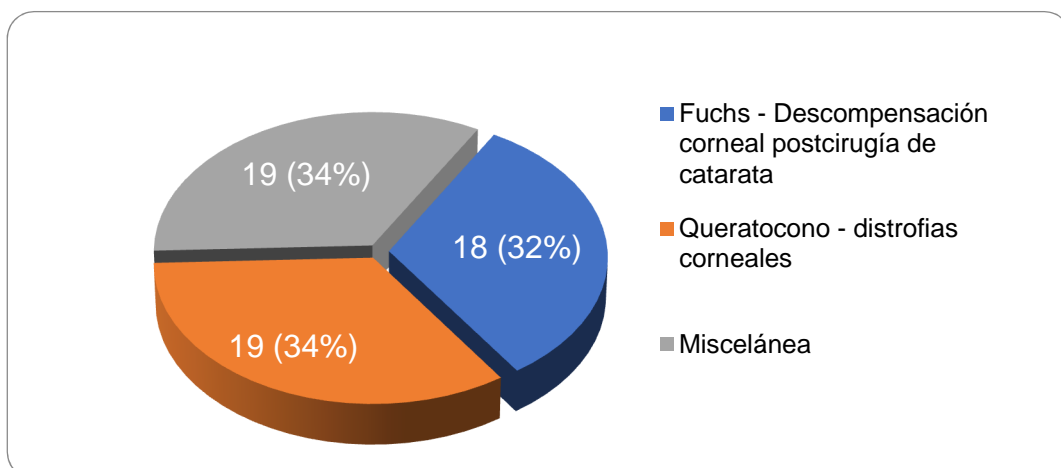
En el gráfico 1 se presenta el porcentaje de la distribución de la muestra según el tipo de queratoplastia, datos expresados en número y porcentaje.

Gráfico 1. Tipos de queratoplastia.



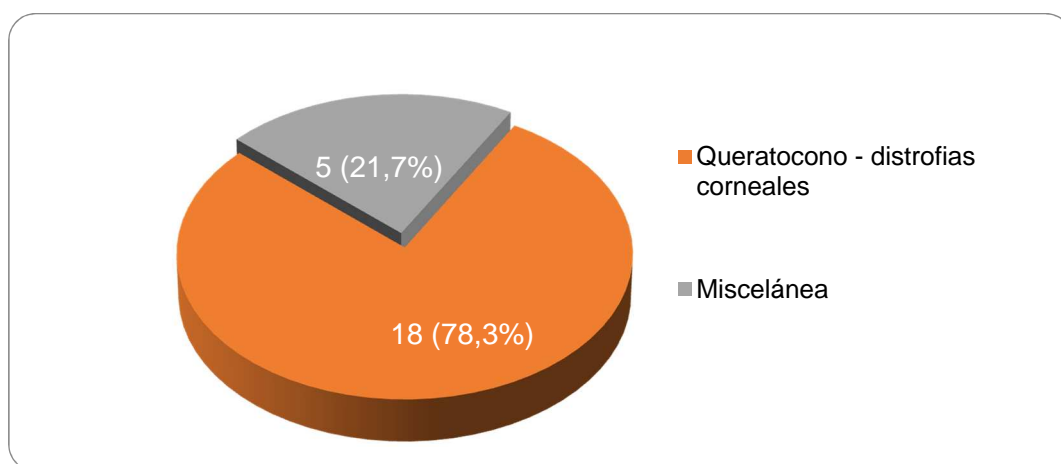
En los gráficos 2, 3 y 4 se presentan las patologías corneales por las que se indicó la queratoplastia para cada uno de los subtipos de queratoplastia, queratoplastia penetrante en el gráfico 2, DALK en el gráfico 3 y DSAEK en el gráfico 4, datos expresados en número y porcentaje.

Gráfico 2. enfermedades corneales por las que se indicó la QPP.



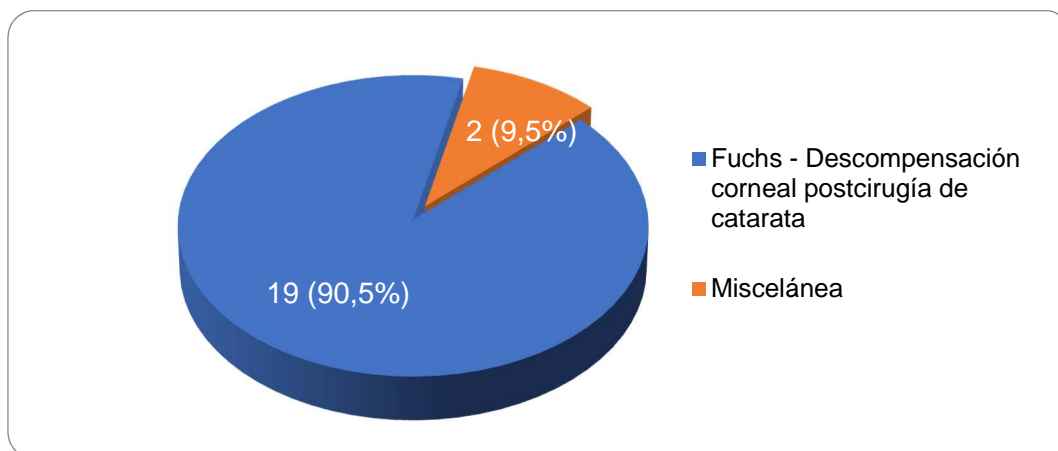
De los 56 pacientes con queratoplastia penetrante 18 presentaban queratopatía bullosa, 12 queratocono y 7 distrofia corneal. El grupo miscelánea estaba constituido por 10 casos de leucoma secundario a herpes, 1 degeneración lipoidea, 2 causticaciones, 2 perforaciones corneales, 1 traumatismo no penetrante, 2 leucomas de origen no herpético y 1 fracaso de una queratoplastia previa. En el caso de los traumatismos solo se admitieron los casos de perforación aislada de la cornea resuelta de forma precoz y favorable sin complicación alguna asociada.

Gráfico 3: enfermedades corneales por las que se indicó DALK.



En el grupo de los 23 pacientes con DALK 8 presentaban queratocono y 10 distrofia corneal. En el grupo miscelánea 2 pacientes presentaban leucoma secundario a herpes y 3 pacientes leucoma de origen no herpético.

Gráfico 4: enfermedades corneales por las que se indicó DSAEK.



En el grupo de los 21 pacientes con DSAEK 19 presentaban queratopatía bullosa. En el grupo miscelánea un paciente presentaba un leucoma secundario a endotelitis herpética y otro fracaso endotelial del trasplante previo.

El 36% de los ojos presentaba sutura corneal cuando se realizó la visita y toma de PIO, en un 15% de los casos se asoció cirugía de catarata en el mismo procedimiento quirúrgico del trasplante y en un 66% de los casos se asociaron otras cirugías en distinto momento, ya fuese facoemulsificación de catarata de forma previa o posteriormente al trasplante (35%) y/o trasplante previo, de tal forma que un 29% de los casos habían sufrido retrasplante. Del total de los pacientes, el 14% había presentado rechazo corneal. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó rechazo agudo. La tabla 5 resume estos datos para el conjunto de todas las queratoplastias y para los distintos tipos de queratoplastia, datos expresados en número y (porcentaje).

Tabla 5. Datos respecto a presencia o no de sutura corneal, antecedentes de rechazo corneal o retrasplante de toda la muestra y divididos por tipo de trasplante corneal.

N (%)	TOTAL	QPP	DALK	DSAEK
Presencia suturas				
si	36 (36%)	24 (42,9%)	7 (30,4%)	5 (23,8%)
no	64 (64%)	32 (57,1%)	16 (69,6%)	16 (76,2%)
Retrasplante				
si	29 (29%)	23 (41,1%)	3 (13%)	3 (14,3%)
no	71 (71%)	33 (58,9%)	20 (87%)	18 (85,7%)
Historia rechazo				
si	14 (14%)	13 (23,2%)	1 (4,3%)	-
no	86 (86%)	43 (76,8%)	22 (95,7%)	21(100%)

En la tabla 6 se muestran los datos sobre facoemulsificación de catarata e implante de lente intraocular (LIO) como procedimiento combinado en un mismo acto quirúrgico y sobre otros procedimientos quirúrgicos previos o posteriores al momento del trasplante, para toda la muestra y divididos por tipo de trasplante corneal, datos expresados en número y (porcentaje).

Tabla 6. Datos respecto a la asociación de cirugía en el mismo procedimiento o en otro momento para toda la muestra y por tipo de trasplante corneal.

N (%)	TOTAL	QPP	DALK	DSAEK
Procedimiento				
aislado	85 (85%)	49 (87,5%)	23 (100%)	13 (61,9%)
combinado	15 (15%)	7 (12,5%)	--	8 (38,1%)
Otras cirugías no simultaneas				
si	66 (66%)	39 (69,6%)	15 (65,2%)	12 (57,1%)
no	34 (34%)	17 (30,4%)	8 (34,8%)	9 (42,9%)
Cirugias				
catarata	35 (35%)	16 (28,6%)	10 (43,5%)	9 (42,9%)
qpp	9 (9%)	8 (14,3%)	--	1 (4,8%)
Qp lamelar	4 (4%)	3 (5,4%)	1 (4,3%)	--
facoqpp	5 (5%)	5 (8,9%)	--	--
Faco qp lamelar	11 (11%)	7 (12,5%)	2 (8,7%)	2 (9,5%)
otras	2 (2%)	--	2 (8,7%)	--
NO	34 (34%)	17 (30,4%)	8 (34,8%)	9 (42,9%)

De los 100 pacientes incluidos en este estudio, el 73% estaban recibiendo aún tratamiento corticoideo tópico postoperatorio o de forma crónica por el riesgo de rechazo corneal, mientras que un 24% se encontraba con tratamiento hipotensor ocular por haber presentado aumento de PIO en el postoperatorio. Si bien se habían incluido en los criterios de exclusión historia de glaucoma previa a la realización del trasplante corneal no se excluyeron los pacientes con glaucoma secundario a dicho trasplante, considerándose como tal los pacientes con aumento de PIO por encima de 21 mm Hg en el postoperatorio, independientemente o no de la detección de lesión del nervio óptico. Los datos sobre tratamiento tópico corticoideo e hipotensor se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Tratamiento con fármacos tópicos (corticoesteroides e hipotensores oculares) de la muestra global y por subgrupos según el tipo de queratoplastia.

N (%)	TOTAL	QPP	DALK	DSAEK
Corticoesteroides				
si	73 (73%)	43 (76,8%)	12 (52,2%)	18 (85,7%)
no	27 (27%)	13 (23,2%)	11 (47,8%)	3 (14,3%)
Hipotensores				
si	24 (24%)	12 (21,4%)	4 (17,4%)	8 (38,1%)
no	76 (76%)	44 (78,6%)	19 (82,6%)	13 (61,9%)

A continuación, se presentan los
resultados obtenidos en los tres
estudios

3. ESTUDIO I:

3.1 RESULTADOS DE PRESION INTRAOCULAR:

ESTUDIO I: Medida de la presión intraocular mediante tonometría de rebote iCare Pro, Tonopen XL, tonometría de contorno dinámico (DCT) y Analizador de Respuesta Ocular (ORA) frente a la tonometría de aplanación GAT en pacientes con trasplante de córnea.

En el 100% de los casos se obtuvo una medida de PIO fiable al emplear los tonómetros GAT, iCare Pro y Tonopen XL. En un total de siete ojos no fue posible la medida de PIO con ORA; en tres ojos dicha imposibilidad fue debida a dificultades en la fijación, mientras que en los cuatro restantes no hubo disponibilidad del tonómetro por encontrarse este en reparación en la fecha en la que los pacientes fueron citados. Respecto al tonómetro DCT, no fue posible obtener mediciones validas en 31 de los 100 ojos. Los pacientes en los que no fue posible obtener mediciones satisfactorias con alguno de los tonómetros fueron excluidos del análisis estadístico para dicho tonómetro.

Respecto a la fiabilidad de los tonómetros, para GAT se obtuvieron medidas fiables en todos los casos a pesar de que tres pacientes presentaron miras irregulares, coincidiendo con casos con presencia de suturas y astigmatismo alto. En dichos casos para la obtención cada una de las mediciones se midió colocando la línea del biprisma en los ejes 0° y 90° y realizando un promedio de ambas mediciones. En todos los casos se obtuvieron resultados iCare Pro y Tonopen XL con un índice de confianza estadística del 95%. Se aceptó una fiabilidad de ORA con un nivel WS \geq 5. De los 93 pacientes en los cuales pudimos obtener mediciones aceptables de ORA en 31/93 (33,3%) se obtuvieron valores WS 5-7 mientras que en 62/93 (66%) se obtuvieron valores >7 . En el caso de Pascal (DCT) se obtuvieron valores Q 1-2 en 30/69 (44%) y Q = 3 en 39/69 (56%) de los pacientes.

La PIO media con GAT en toda la muestra incluida en este estudio fue de $13,22 \pm 3,1$ mm Hg. Todos los tonómetros sobreestimaron la PIO respecto a GAT, siguiendo las diferencias de medias el siguiente orden creciente $DCT = 1,66$ mm Hg < $ORA IOPg = 1,88$ mm Hg < $iCare Pro = 2,89$ mm Hg < $ORA IOPcc = 4,56$ mm Hg < $Tonopen XL = 6,45$ mm Hg, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en todos los casos. La tabla 7 muestra los valores promedio de PIO obtenidos con cada tonómetro y la diferencia de medias de cada tonómetro con GAT para el conjunto de toda la muestra.

Tabla 8. Promedio de PIO y diferencia de medias GAT – tonómetro para el conjunto de toda la muestra.

Tonómetro	Media (mm Hg)	Desviación Estandar	Rango (mm Hg)	GAT - Tonómetro ± DE	p
GAT	13,22	3,09	7 - 24	-----	-----
iCare	16,11	3,52	8,3 - 28	$2,89 \pm 3,46$	<0,001
Tonopen XL	19,67	5,01	10 - 35	$6,45 \pm 4,33$	<0,001
ORA IOPcc	17,85	4,61	5,4 - 33,7	$4,56 \pm 4,47$	<0,001
ORA IOPg	15,17	4,97	3,6 - 30,6	$1,88 \pm 4,43$	<0,001
DCT	14,76	5,27	2,2 - 32,7	$1,66 \pm 6,14$	0,028

Al realizar el análisis por separado para cada uno de los subtipos de queratoplastias se observa un comportamiento muy similar tanto para QPP como para DALK, manteniéndose el mismo orden en la diferencia de tonómetros, pero alcanzando GAT - DCT y GAT - ORA IOPg valores muy próximos (1,6 mm Hg y 1,66 mm Hg respectivamente) en el grupo de las QPP. Este orden se invierte (GAT - DCT y GAT – ORA IOPg 2,28 mm Hg y 2,1 mm Hg respectivamente) en el grupo DSAEK.

Las tablas 9 - 11 muestran el promedio de PIO y la diferencia de medias GAT – tonómetro para cada uno de los subtipos de queratoplastia.

En el subgrupo de pacientes con QPP, la menor diferencia de PIO medida con GAT se encontró con el tonómetro DCT seguido de ORA IOPg e iCae Pro. La diferencia de medias GAT-Tonopen XL es superior a 6 mm Hg.

Tabla 9. Promedio de PIO y la diferencia de medias GAT – tonómetro en el subgrupo de pacientes con QPP.

Tonómetro	Media (mm Hg)	Desviación Estandar	Rango (mm Hg)	GAT - Tonómetro± DE	p
GAT	13,37	2,8	8 - 20	-----	-----
iCare	15,83	3,73	8,3 - 27,9	2,45 ± 3,66	<0,001
Tonopen XL	19,86	5,53	10 - 32	6,49 ± 5,08	<0,001
ORA IOPcc	17,9	5,04	5,4 - 33,7	4,48 ± 4,83	<0,001
ORA IOPg	15,09	5,35	3,6 - 30,6	1,66 ± 4,85	0,015
DCT	14,98	4,46	3,2-24	1,6 ±4,93	0,06

En el subgrupo de pacientes con DALK, la menor diferencia de PIO medida con GAT se encontró con el tonómetro DCT seguido de ORA IOPg e iCae Pro. La diferencia de medias GAT-TonopenXL es superior a 6 mmHg.

Tabla 10. Promedio de PIO y la diferencia de medias GAT – tonómetro en el subgrupo de pacientes con DALK.

Tonómetro	Media (mm Hg)	Desviación Estandar	Rango (mm Hg)	GAT - Tonómetro± DE	p
GAT	13,56	3,30	9 - 24	-----	-----
iCare	17,02	3,36	13,2 - 28	3,46 ± 2,06	<0,001
Tonopen XL	19,69	4,86	14 - 35	6,13 ± 2,68	<0,001
ORA IOPcc	17,52	4,25	8,7- 30,3	4,02 ± 4,04	<0,001
ORA IOPg	15,76	3,85	8,7- 26,3	2,26 ± 2,85	0,002
DCT	14,42	5,6	3,6 - 21,3	1,04 ± 7,12	0,56

En el subgrupo de pacientes con DSAEK, la menor diferencia de PIO medida con GAT se encontró con el tonómetro ORA IOPg seguido de DCT e iCare Pro. La diferencia de medias GAT-TonopenXL es superior a 6 mmHg.

Tabla 11. Promedio de PIO y la diferencia de medias GAT – tonómetro en el subgrupo de pacientes con DSAEK.

Tonómetro	Media (mm Hg)	Desviación Estandar	Rango (mm Hg)	GAT - Tonómetro± DE	p
GAT	12,43	3,57	7 - 23	-----	-----
iCare	15,84	3,05	10,3 - 21,7	3,41 ± 4,06	0,001
Tonopen XL	19,14	3,68	14 - 29	6,71 ± 3,7	<0,001
ORA IOPcc	18,06	3,83	11 - 27,4	5,37 ± 3,91	<0,001
ORA IOPg	14,78	5,08	5,4 - 25,2	2,1 ± 4,69	0,06
DCT	14,65	6,47	2,2 - 32,7	2,28 ± 7,4	0,19

3.2 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE VARIABLES DEMOGRAFICAS, QUIRURGICAS Y SOBRE TRATAMIENTO POSTOPERATORIO EN LA MEDICION DE LA PIO.

A continuación se exponen las tablas que resumen los resultados del análisis de la varianza (ANOVA) mediante el cual se estudió la posible influencia de las variables cualitativas sexo, lateralidad del ojo, tiempo superior o inferior a un año desde el trasplante, patología causa de la indicación del trasplante, queratoplastia penetrante o lamelar, tipo de trasplante categorizado en QPP, DALK o DSAEK, presencia de suturas, cirugía combinada con catarata, existencia de cirugía no simultánea (previa o posterior), tipo de cirugía no simultánea, retrasplante, historia de rechazo previo, tratamiento corticoideo y tratamiento hipotensor asociados sobre las medidas de PIO obtenidas con cada uno de los tonómetros. Para el análisis de comparaciones múltiples se empleó el test de Bonferroni.

En el grupo del total de los trasplantes el tiempo mayor o menor a un año influyó sobre ORA IOPcc de tal modo que la PIO fue mayor en los pacientes que estaban trasplantados hace menos de un año. Al analizar patología por la que se indicó el trasplante encontramos una influencia sobre ORA IOPcc casi estadísticamente significativa ($p = 0.055$), resultando ORA IOPcc 2,97 mmHg más alta ($p = 0,049$) en el grupo de Fuchs/bullas post cirugía de catarata frente a otras causas (miscelánea). Los resultados se muestran en las tablas 12 - 15.

Tabla 12. ANOVA influencia variables demográficas sobre la PIO en el conjunto de toda la muestra.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
SEXO	GAT	0,417	0,520*
	iCare Pro	2,454	0,120
	Tonopen XL	0,475	0,492
	ORA IOPcc	0,145	0,704
	ORA IOPg	3,420	0,068
	Pascal	0,056	0,814
LATERALIDAD OJO	GAT	1,869	0,175
	iCare Pro	0,443	0,507
	Tonopen XL	0,98	0,325
	ORA IOPcc	0,000	0,983
	ORA IOPg	0,791	0,376
	Pascal	1,902	0,175
TIEMPO MENOR O MAYOR A UN AÑO	GAT	0,647	0,423*
	iCare Pro	0,688	0,409
	Tonopen XL	2,524	0,115
	ORA IOPcc	6,083	0,016*
	ORA IOPg	3,438	0,067
	Pascal	0,029	0,865*
CAUSA DE TRASPLANTE	GAT	0,138	0,872
	iCare Pro	1,135	0,326
	Tonopen XL	1,184	0,310
	ORA IOPcc	2,991	0,055***
	ORA IOPg	1,446	0,241
	Pascal	0,099	0,906

Tabla 13. ANOVA influencia variables tipo de trasplante sobre la PIO en el conjunto de toda la muestra.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
TIPO DE TRASPLANTE 3 CATEGORIAS	GAT	0,903	0,409
	iCare Pro	1,020	0,364
	Tonopen XL	0,156	0,856
	ORA IOPcc	0,072	0,930
	ORA IOPg	0,202	0,818
	Pascal	0,067	0,935
LATERALIDAD OJO	GAT	0,319	0,574
	iCare Pro	0,796	0,375
	Tonopen XL	0,182	0,670*
	ORA IOPcc	0,015	0,902
	ORA IOPg	0,035	0,851
	Pascal	0,120	0,730

Tabla 14. ANOVA influencia variables quirúrgicas sobre la PIO en el conjunto de toda la muestra.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
PRESENCIA SUTURAS	GAT	0,557	0,457
	iCare Pro	0,858	0,357
	Tonopen XL	2,840	0,095
	ORA IOPcc	2,515	0,116
	ORA IOPg	1,876	0,174
	Pascal	1,686	0,199*
CIRUGIA COMBINADA	GAT	1,332	0,251
	iCare Pro	0,095	0,758
	Tonopen XL	0,369	0,545
	ORA IOPcc	0,457	0,501
	ORA IOPg	0,379	0,540
	Pascal	0,345	0,559
OTRAS CIRUGIAS ASOCIADAS	GAT	0,028	0,866
	iCare Pro	0,005	0,945
	Tonopen XL	0,000	0,984
	ORA IOPcc	2,287	0,134
	ORA IOPg	1,512	0,222
	Pascal	2,935	0,091
OTRAS CIRUGIAS CATEG	GAT	1,094	0,372
	iCare Pro	1,535	0,175
	Tonopen XL	0,368	0,897
	ORA IOPcc	0,822	0,556
	ORA IOPg	0,463	0,834
	Pascal	2,289	0,046
RETRASPLANTE	GAT	0,160	0,690
	iCare Pro	0,006	0,940
	Tonopen XL	0,000	0,984
	ORA IOPcc	0,032	0,859
	ORA IOPg	0,006	0,941
	Pascal	0,631	0,430

Tabla 15. ANOVA influencia variables historia de rechazo y tratamientos tópicos sobre la PIO en el conjunto de toda la muestra.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
RECHAZO	GAT	0,415	0,521
	iCare Pro	0,767	0,383
	Tonopen XL	0,908	0,343
	ORA IOPcc	0,849	0,359
	ORA IOPg	0,843	0,361
	Pascal	0,003	0,960
TTO CORTICOIDEO	GAT	3,117	0,081
	iCare Pro	0,118	0,732
	Tonopen XL	2,852	0,094
	ORA IOPcc	0,659	0,419
	ORA IOPg	0,341	0,561
	Pascal	1,739	0,192
TTO HIPOTENSOR	GAT	1,084	0,300
	iCare Pro	0,922	0,339
	Tonopen XL	0,858	0,357
	ORA IOPcc	1,232	0,270
	ORA IOPg	1,152	0,286
	Pascal	1,636	0,205

En el grupo de QPP el sexo mostró influencia sobre Icare Pro, resultando la PIO fue más alta en mujeres. Así mismo para Pascal se observó una PIO más alta en los trasplantes mayores a un año y en los trasplantes sin suturas. La PIO fue más alta en el grupo con cirugía de catarata para GAT. Los datos se muestran en las tablas 16 - 18.

Tabla 16. ANOVA influencia variables demográficas y causa de trasplante sobre la PIO en el grupo de QPP.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
SEXO	GAT	0,001	0,972
	iCare Pro	5,738	0,020*
	Tonopen XL	1,535	0,221
	ORA IOPcc	0,918	0,343
	ORA IOPg	3,793	0,057
	Pascal	0,044	0,835
LATERALIDAD OJO	GAT	0,005	0,944
	iCare Pro	1,140	0,290
	Tonopen XL	1,740	0,193
	ORA IOPcc	0,311	0,579
	ORA IOPg	1,793	0,186
	Pascal	2,211	0,147
TIEMPO MENOR O MAYOR A UN AÑO	GAT	0,001	0,978
	iCare Pro	0,003	0,954
	Tonopen XL	1,161	0,286
	ORA IOPcc	2,389	0,128
	ORA IOPg	1,778	0,188
	Pascal	6,280	0,017*
CAUSA DE TRASPLANTE	GAT	0,009	0,991
	iCare Pro	0,963	0,388
	Tonopen XL	1,236	0,299
	ORA IOPcc	2,295	0,111
	ORA IOPg	1,086	0,345
	Pascal	0,216	0,807

Tabla 17. ANOVA influencia variables quirúrgicas sobre la PIO en el grupo de QPP.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
PRESENCIA SUTURAS	GAT	0,082	0,775
	iCare Pro	0,011	0,915
	Tonopen XL	0,439	0,510
	ORA IOPcc	0,583	0,449
	ORA IOPg	1,301	0,259
	Pascal	13,418	0,001*
CIRUGIA COMBINADA	GAT	6,970	0,011*
	iCare Pro	1,597	0,212
	Tonopen XL	1,195	0,279
	ORA IOPcc	0,049	0,827
	ORA IOPg	0,433	0,514
	Pascal	0,108	0,744
OTRAS CIRUGIAS ASOCIADAS	GAT	0,121	0,730
	iCare Pro	0,004	0,952
	Tonopen XL	0,107	0,744
	ORA IOPcc	1,001	0,322
	ORA IOPg	0,799	0,375
	Pascal	1,751	0,195
OTRAS CIRUGIAS CATEG	GAT	0,875	0,505
	iCare Pro	0,805	0,551
	Tonopen XL	0,392	0,852
	ORA IOPcc	0,500	0,775
	ORA IOPg	0,277	0,924
	Pascal	1,789	0,148*
RETRASPLANTE	GAT	0,507	0,479
	iCare Pro	0,144	0,706
	Tonopen XL	0,002	0,966
	ORA IOPcc	0,217	0,644
	ORA IOPg	0,003	0,956
	Pascal	0,140	0,710

Tabla 18. ANOVA influencia variables historia de rechazo y tratamientos tópicos sobre la PIO en el grupo de QPP.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
RECHAZO	GAT	0,475	0,494
	iCare Pro	1,761	0,190
	Tonopen XL	0,448	0,506
	ORA IOPcc	0,560	0,458
	ORA IOPg	0,703	0,406
	Pascal	0,239	0,628
TTO CORTICOIDEO	GAT	2,163	0,147
	iCare Pro	0,383	0,539
	Tonopen XL	0,034	0,855
	ORA IOPcc	0,005	0,945
	ORA IOPg	0,080	0,779
	Pascal	1,178	0,286
TTO HIPOTENSOR	GAT	0,977	0,327
	iCare Pro	0,664	0,419
	Tonopen XL	0,737	0,394
	ORA IOPcc	0,640	0,427
	ORA IOPg	1,245	0,270
	Pascal	1,533	0,225

En el grupo de DALK los trasplantes de menos de un año presentaron ORA IOPg más alta (18,550 frente a 14,564, $p = 0,03$), aquellos con presencia de suturas mostraron ORA IOPcc más alta (20,583 frente a 16,207 $p = 0,031$) y la PIO con Tonopen resultó más alta en los pacientes tratados con corticoides (21,750 frente a 17,454 $p = 0,03$). Los datos se muestran en las tablas 19 - 21.

Tabla 19. ANOVA influencia variables demográficas y causa de trasplante sobre la PIO en el grupo de DALK.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
SEXO	GAT	0,453	0,508*
	iCare Pro	3,154	0,090*
	Tonopen XL	0,265	0,612
	ORA IOPcc	1,705	0,208
	ORA IOPg	0,008	0,929
	Pascal	0,045	0,836
LATERALIDAD OJO	GAT	1,900	0,183
	iCare Pro	0,258	0,617
	Tonopen XL	0,092	0,764
	ORA IOPcc	0,571	0,459
	ORA IOPg	0,098	0,757
	Pascal	1,910	0,189*
TIEMPO MENOR O MAYOR A UN AÑO	GAT	2,487	0,130*
	iCare Pro	1,144	0,297*
	Tonopen XL	3,823	0,064*
	ORA IOPcc	3,784	0,069
	ORA IOPg	5,571	0,030*
	Pascal	0,005	0,943
CAUSA DE TRASPLANTE	GAT	0,001	0,979
	iCare Pro	0,058	0,813
	Tonopen XL	0,023	0,882
	ORA IOPcc	0,418	0,526
	ORA IOPg	0,290	0,597
	Pascal	0,002	0,966

Tabla 20. ANOVA influencia variables quirúrgicas sobre la PIO en el grupo de DALK.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
PRESENCIA SUTURAS	GAT	2,451	0,132*
	iCare Pro	1,587	0,222
	Tonopen XL	3,141	0,091
	ORA IOPcc	5,493	0,031*
	ORA IOPg	1,601	0,222
	Pascal	0,626	0,442
CIRUGIA COMBINADA	GAT	2,022	0,170
	iCare Pro	3,737	0,067
	Tonopen XL	3,405	0,079
	ORA IOPcc	0,324	0,576
	ORA IOPg	2,966	0,102
	Pascal	0,237	0,634
OTRAS CIRUGIAS ASOCIADAS	GAT	1,649	0,205
	iCare Pro	1,886	0,157
	Tonopen XL	1,247	0,327
	ORA IOPcc	1,810	0,180*
	ORA IOPg	1,832	0,175*
	Pascal	2,539	0,100
OTRAS CIRUGIAS CATEG	GAT	1,622	0,217
	iCare Pro	1,654	0,212
	Tonopen XL	0,068	0,797
	ORA IOPcc	0,276	0,606
	ORA IOPg	0,000	0,998
	Pascal	2,805	0,116
RETRASPLANTE	GAT	2,451	0,132*
	iCare Pro	1,587	0,222
	Tonopen XL	3,141	0,091
	ORA IOPcc	5,493	0,031*
	ORA IOPg	1,601	0,222
	Pascal	0,626	0,442

Tabla 21. ANOVA influencia variables historia de rechazo y tratamientos tópicos sobre la PIO en el grupo de DALK.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
RECHAZO	GAT	0,227	0,639
	iCare Pro	0,407	0,530
	Tonopen XL	0,227	0,639
	ORA IOPcc	0,318	0,580
	ORA IOPg	0,256	0,619
	Pascal	0,699	0,417
TTO CORTICOIDEO	GAT	3,618	0,071
	iCare Pro	1,322	0,263
	Tonopen XL	5,385	0,030*
	ORA IOPcc	1,012	0,328
	ORA IOPg	1,693	0,210
	Pascal	0,028	0,869
TTO HIPOTENSOR	GAT	0,761	0,393
	iCare Pro	0,338	0,567
	Tonopen XL	0,418	0,525
	ORA IOPcc	1,117	0,304
	ORA IOPg	1,652	0,215
	Pascal	0,224	0,643

En el grupo de DSAEK la única variable que mostró influencia estadísticamente significativa fue la existencia de cirugía asociada no simultánea sobre ORA, de tal modo que tanto ORA IOPcc como ORA IOPg presentaron PIO más altas en el grupo en que se asociaban otras cirugías (19,683 frente a 15,271 y 16,867 frente a 11,214 con $p = 0,011$ y $p = 0,014$ respectivamente). Bonferroni no aplica en otras cirugías asociadas por categorías porque hay grupos con menos de 2 casos. No se pudo estudiar la influencia de la variable rechazo porque no existían casos con rechazo previo en el grupo de DSAEK. Los datos se muestran en las tablas 22 - 24.

Tabla 22. ANOVA influencia variables demográficas y causa de trasplante sobre la PIO en el grupo de DSAEK.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
SEXO	GAT	0,144	0,708
	iCare Pro	1,081	0,311
	Tonopen XL	0,007	0,934
	ORA IOPcc	0,107	0,747
	ORA IOPg	0,574	0,459
	Pascal	0,011	0,919
LATERALIDAD OJO	GAT	2,280	0,147
	iCare Pro	0,670	0,423
	Tonopen XL	0,001	0,974
	ORA IOPcc	0,364	0,555
	ORA IOPg	0,001	0,977
	Pascal	0,082	0,779
TIEMPO MENOR O MAYOR A UN AÑO	GAT	0,321	0,577
	iCare Pro	1,185	0,290
	Tonopen XL	0,004	0,948
	ORA IOPcc	1,126	0,303
	ORA IOPg	0,073	0,791
	Pascal	2,762	0,115
CAUSA DE TRASPLANTE	GAT	1,525	0,232
	iCare Pro	0,006	0,941*
	Tonopen XL	1,150	0,297
	ORA IOPcc	1,037	0,323
	ORA IOPg	1,563	0,228
	Pascal	0,010	0,921

Tabla 23. ANOVA influencia variables quirúrgicas sobre la PIO en el grupo de DSAEK.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
PRESENCIA SUTURAS	GAT	0,014	0,906
	iCare Pro	2,756	0,113
	Tonopen XL	0,757	0,395
	ORA IOPcc	0,018	0,895
	ORA IOPg	0,001	0,975
	Pascal	2,852	0,109
CIRUGIA COMBINADA	GAT	0,005	0,945
	iCare Pro	0,277	0,605
	Tonopen XL	0,019	0,893
	ORA IOPcc	3,911	0,064
	ORA IOPg	2,379	0,141
	Pascal	0,920	0,351
OTRAS CIRUGIAS ASOCIADAS	GAT	0,938	0,345
	iCare Pro	3,550	0,075
	Tonopen XL	1,914	0,183
	ORA IOPcc	8,204	0,011*
	ORA IOPg	7,422	0,014*
	Pascal	1,008	0,330
OTRAS CIRUGIAS CATEG	GAT	0,352	0,788
	iCare Pro	2,538	0,091
	Tonopen XL	0,633	0,604
	ORA IOPcc	2,869	0,071
	ORA IOPg	2,395	0,109
	Pascal	0,321	0,810
RETRASPLANTE	GAT	0,216	0,648
	iCare Pro	0,990	0,332
	Tonopen XL	0,009	0,926
	ORA IOPcc	0,007	0,934
	ORA IOPg	0,044	0,836
	Pascal	0,214	0,650

Tabla 24. ANOVA influencia variables historia de rechazo y tratamientos tópicos sobre la PIO en el grupo de DSAEK.

VARIABLE	TONOMETRO	F	p
TTO CORTICOIDEO	GAT	0,002	0,962
	iCare Pro	4,105	0,057
	Tonopen XL	3,520	0,076
	ORA IOPcc	0,768	0,393
	ORA IOPg	1,819	0,195
	Pascal	2,892	0,107
TTO HIPOTENSOR	GAT	3,242	0,088
	iCare Pro	2,553	0,127
	Tonopen XL	2,674	0,118
	ORA IOPcc	3,787	0,068
	ORA IOPg	1,764	0,202
	Pascal	1,108	0,307

La posible relación entre las variables cuantitativas edad y tiempo de evolución y la PIO obtenida con cada tonómetro se estudió mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman al no cumplir las dos primeras el criterio de normalidad. Los datos se muestran en la tabla 25 para el conjunto de toda la muestra.

En el conjunto de toda la muestra de queratoplastias se encontró una correlación débil negativa entre la edad y PIO GAT con significación estadística ($r = -0,213$ $p = 0,021$ / $R_s = -0,221$ $p = 0,027$).

Tabla 25. Correlación entre los tonómetros y los parámetros demográficos edad y tiempo de seguimiento del trasplante para el global de las queratoplastias.

Rho Spearman (ρ)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
Edad	-0,221*	-0,118	-0,053	0,142	-0,016	0,152
(años)	0,027	0,244	0,603	0,174	0,881	0,211
Tiempo	-0,029	-0,072	-0,108	-0,142	-0,104	0,085
(meses)	0,772	0,479	0,2.85	0,175	0,320	0,487

Al realizar el análisis por subgrupos solo se encontraron valores significativos en el grupo de DALK, que mostró una correlación moderada negativa con la edad para todos los tonómetros excepto DCT. Los datos se resumen en las tablas 26 - 28 para cada subgrupo de queratoplastias.

Tabla 26. Correlación entre los tonómetros y los parámetros demográficos edad y T^o del trasplante para QPP.

Rho Spearman (ρ)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
Edad	-0,169	-0,038	0,050	0,245	0,058	0,154
(años)	0,212	0,779	0,715	0,074	0,679	0,386
Tiempo	-0,099	-0,016	-0,124	0,098	-0,092	0,299
(meses)	0,469	0,905	0,363	0,479	0,507	0,086

Tabla 27. Correlación entre los tonómetros y los parámetros demográficos edad y T⁰ del trasplante para DALK.

Rho Spearman (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
Edad (años)	-0,486* 0,019	-0,561** 0,005	-0,510* 0,013	-0,383 0,096	-0,499* 0,025	0,292 0,273
Tiempo (meses)	-0,143 0,515	-0,076 0,730	-0,169 0,440	-0,192 0,417	-0,144 0,543	-0,026 0,922

Tabla 28. Correlación entre los tonómetros y los parámetros demográficos edad y T⁰ del trasplante para DSAEK.

Rho Spearman (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
Edad (años)	0,124 0,593	0,311 0,170	0,270 0,236	0,377 0,112	0,361 0,129	-0,075 0,760
Tiempo (meses)	0,065 0,779	-0,361 0,108	0,008 0,974	-0,134 0,584	-0,56 0,813	-0,170 0,486

3.3 GRAFICAS BLAND-ALTMAN

Las gráficas de Bland-Altman se muestran en las Figuras 12 a 31:

Para cada uno de los tonómetros tomando el conjunto de todas las queratoplastias en las figuras 12 a 16.

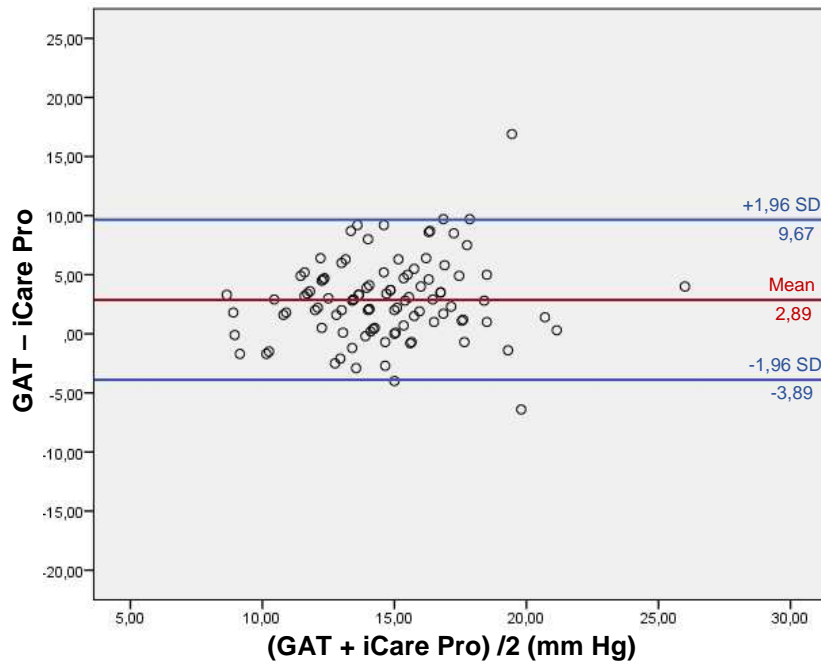


Figura 12. Gráfica de Bland-Altman GAT - iCare Pro para toda a muestra.

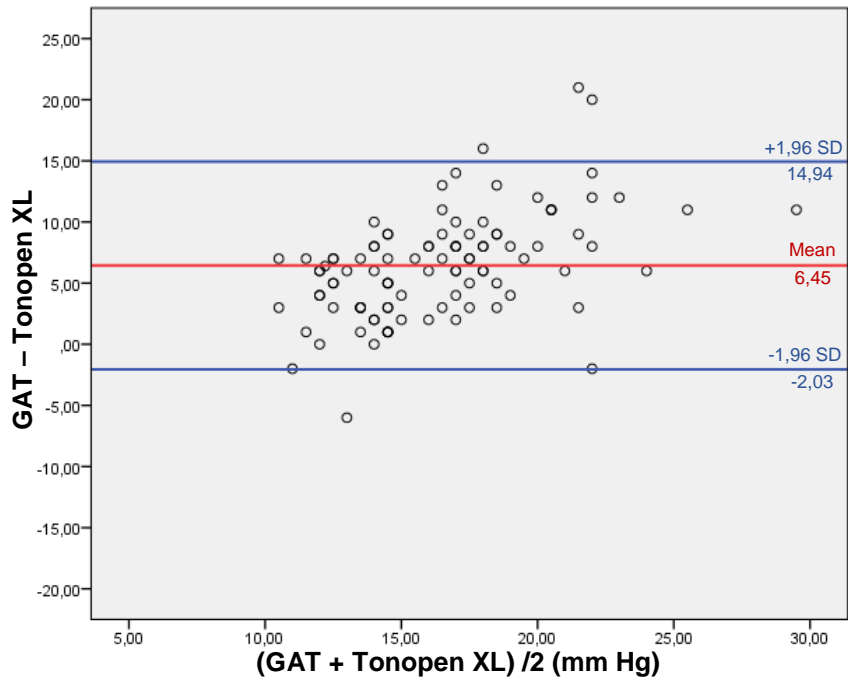


Figura 13. Gráfica de Bland-Altman GAT – Tonopen XL para toda la muestra

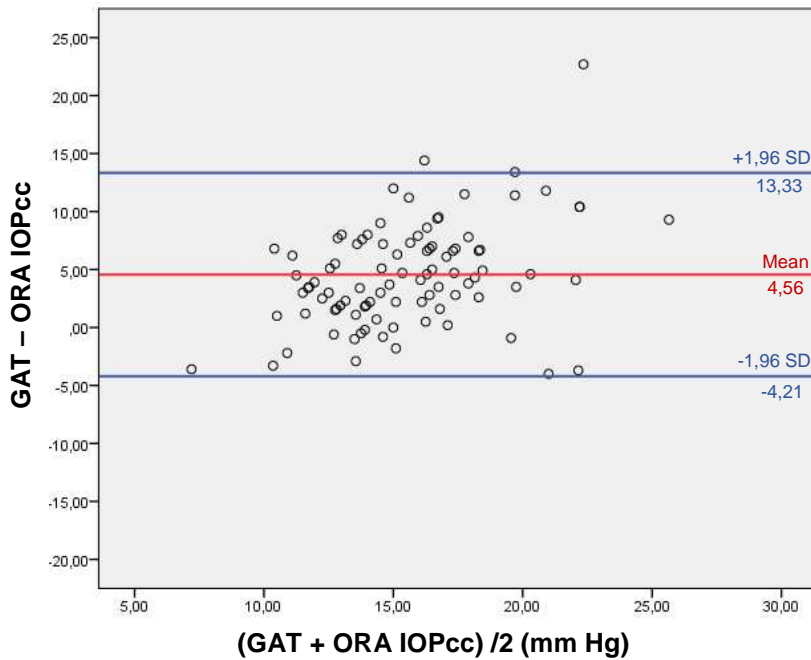


Figura 14. Gráfica de Bland-Altman GAT – ORA IOPcc para toda la muestra

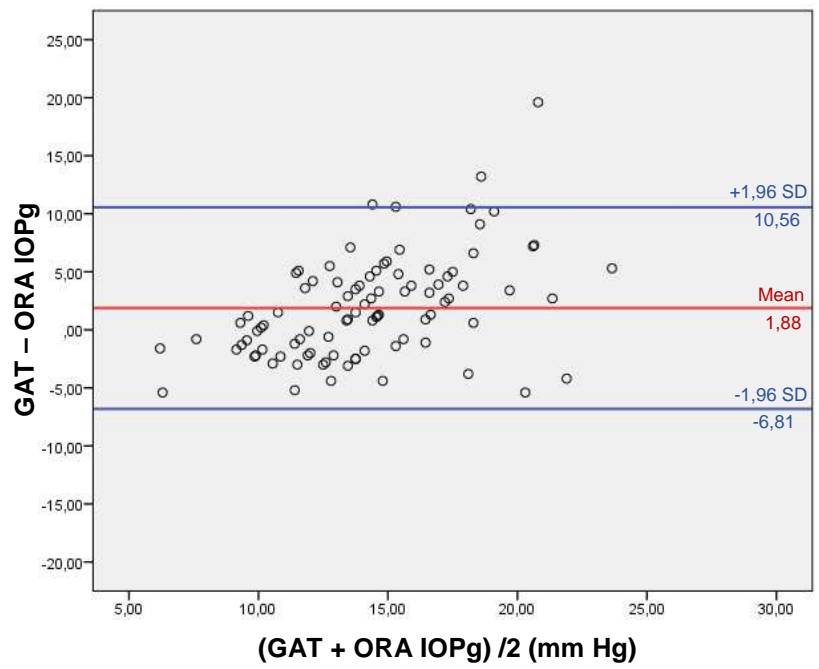


Figura 15. Gráfica de Bland-Altman GAT – ORA IOPg para toda la muestra

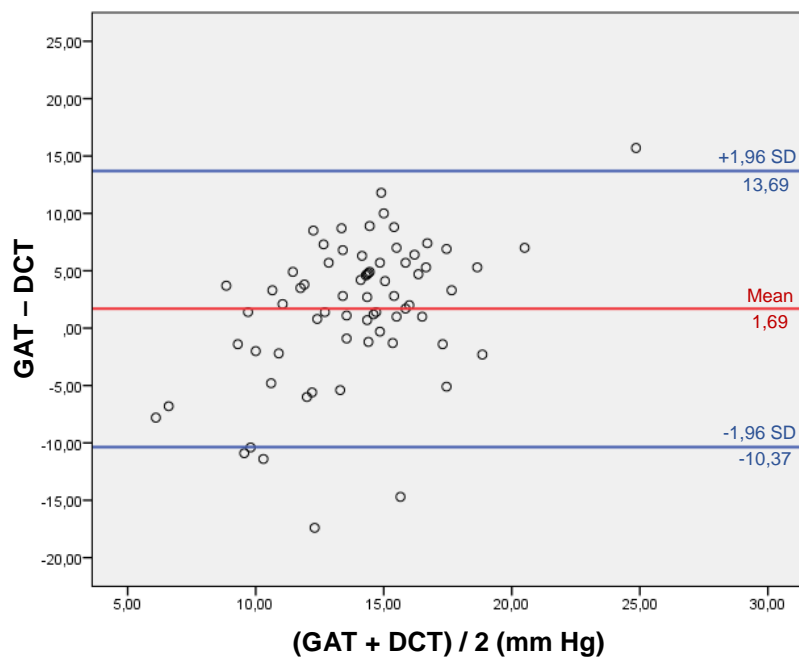


Figura 16. Gráfica de Bland-Altman GAT – DCT para toda la muestra

Para cada uno de los tonómetros tomando el conjunto de las queratoplastias penetrantes (QPP) en las figuras 17 a 21.

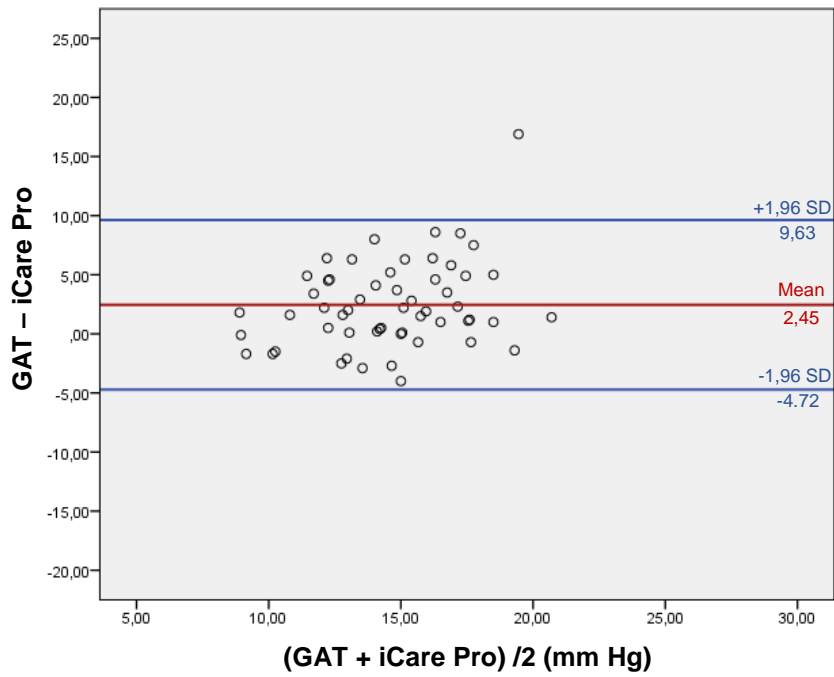


Figura 17. Gráfica de Bland-Altman de GAT - iCare Pro para QPP

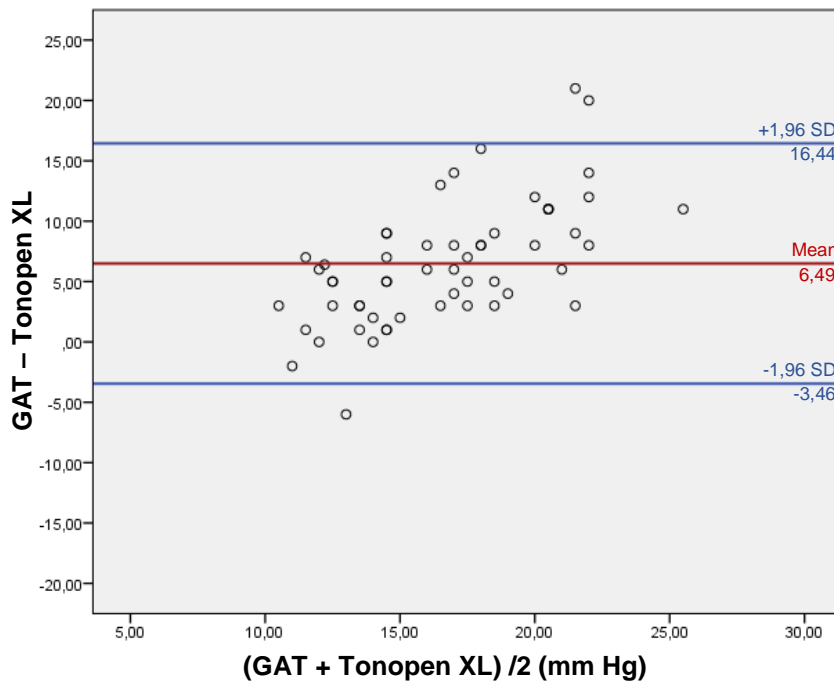


Figura 18. Gráfica de Bland-Altman GAT - Tonopen XL para QPP

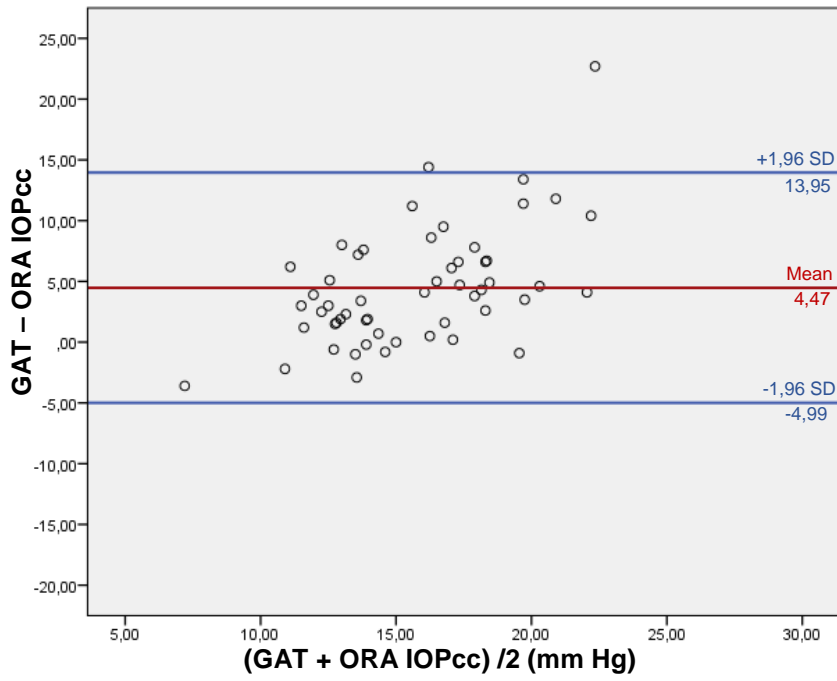


Figura 19. Gráfica de Bland-Altman GAT – ORA IOPcc para QPP.

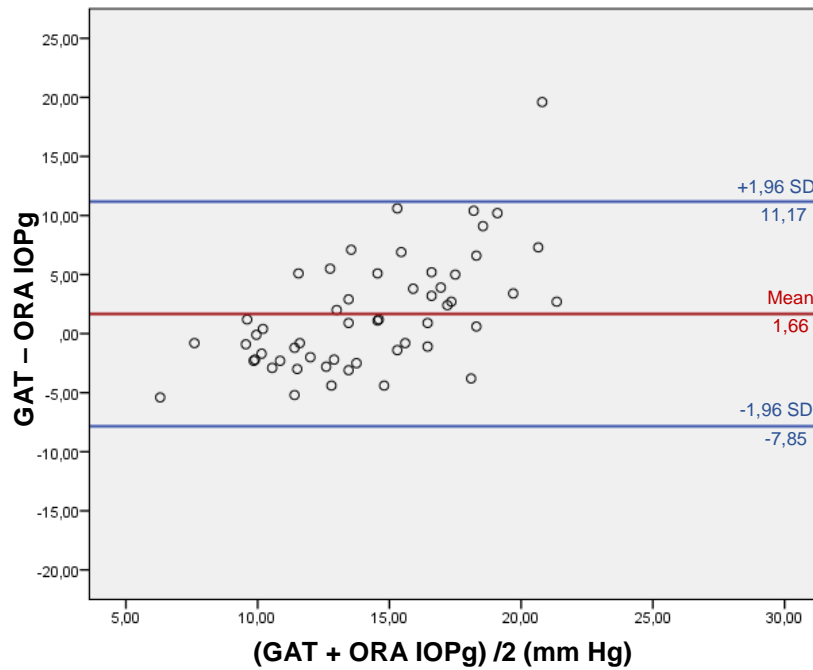


Figura 20. Gráfica de Bland-Altman GAT – ORA IOPg para QPP

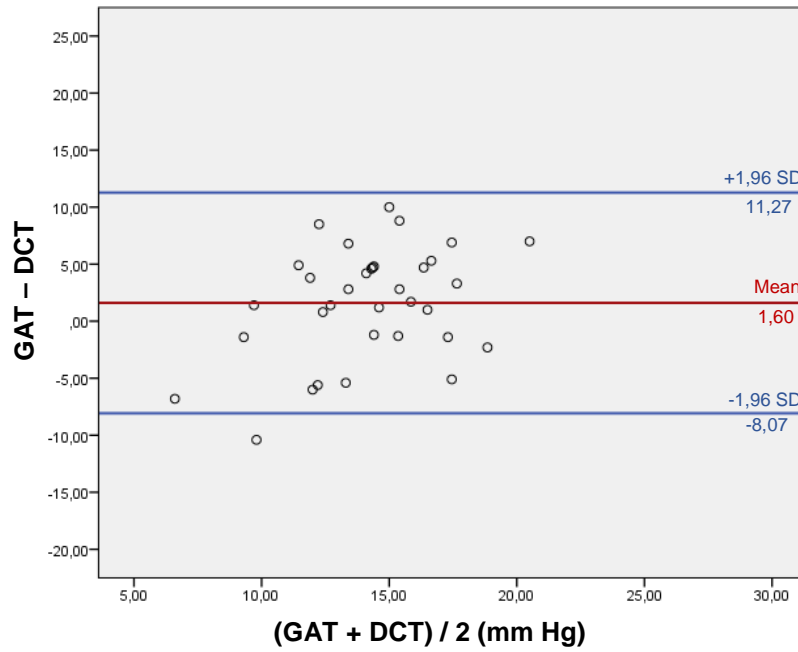


Figura 21. Gráfica de Bland-Altman GAT – DCT para QPP

Para cada uno de los tonómetros tomando el conjunto de las queratoplastias lamelares anteriores (DALK) en las figuras 22 a 26.

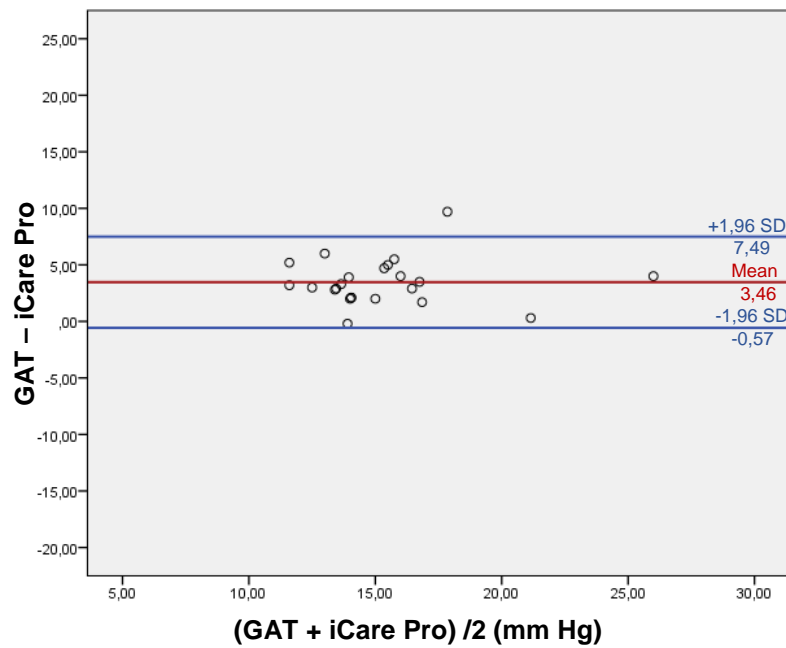


Figura 22. Gráfica de Bland-Altman de GAT e iCare para DALK

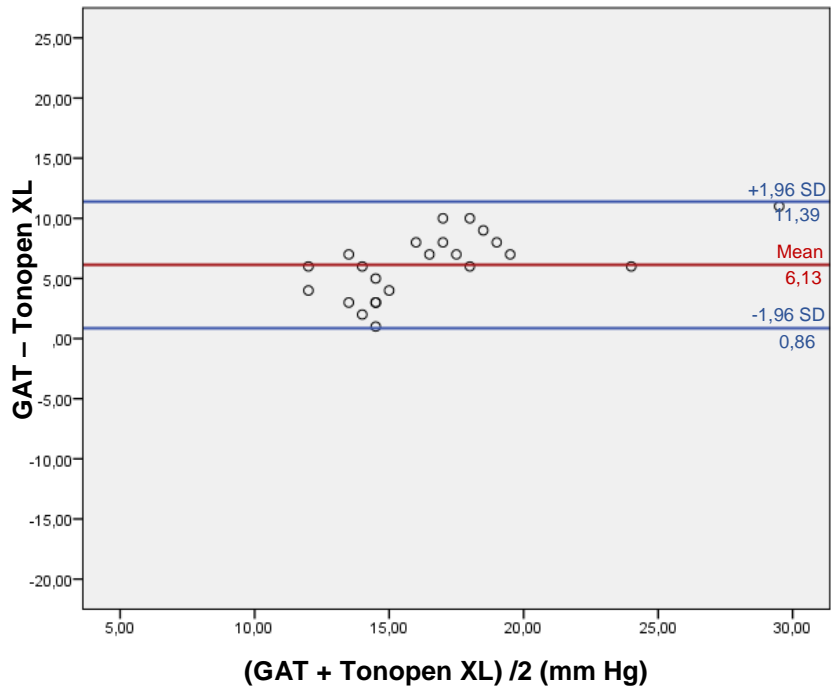


Figura 23. Gráfica de Bland-Altman GAT – Tonopen XL para DALK

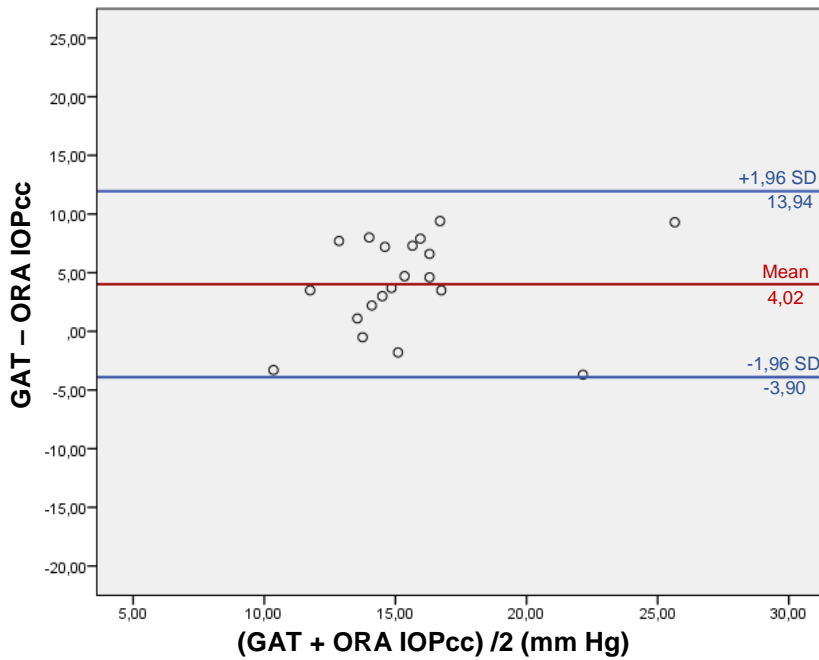


Figura 24. Gráfica de Bland-Altman GAT – ORA IOPcc para DALK

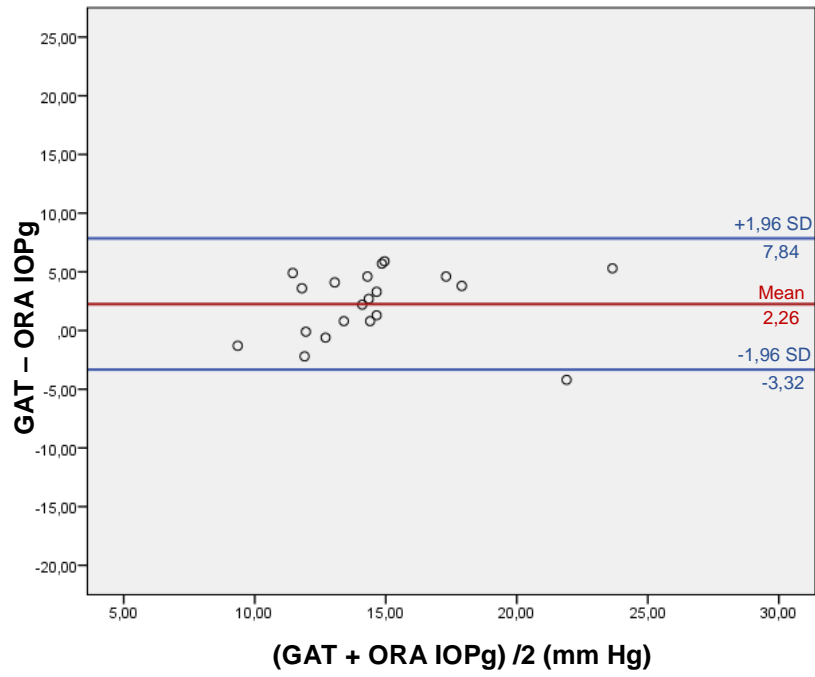


Figura 25. Gráfica de Bland-Altman GAT – ORA IOPg para DALK

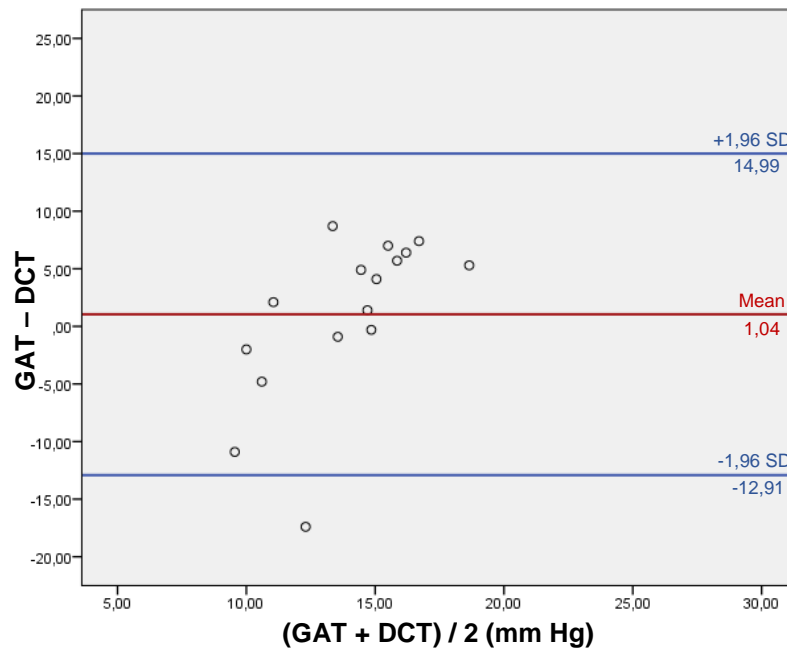


Figura 26. Gráfica de Bland-Altman GAT – DCT para DALK

Para cada uno de los tonómetros tomando el conjunto de las queratoplastias endoteliales (DESAEK) en las figuras 27 a 31.

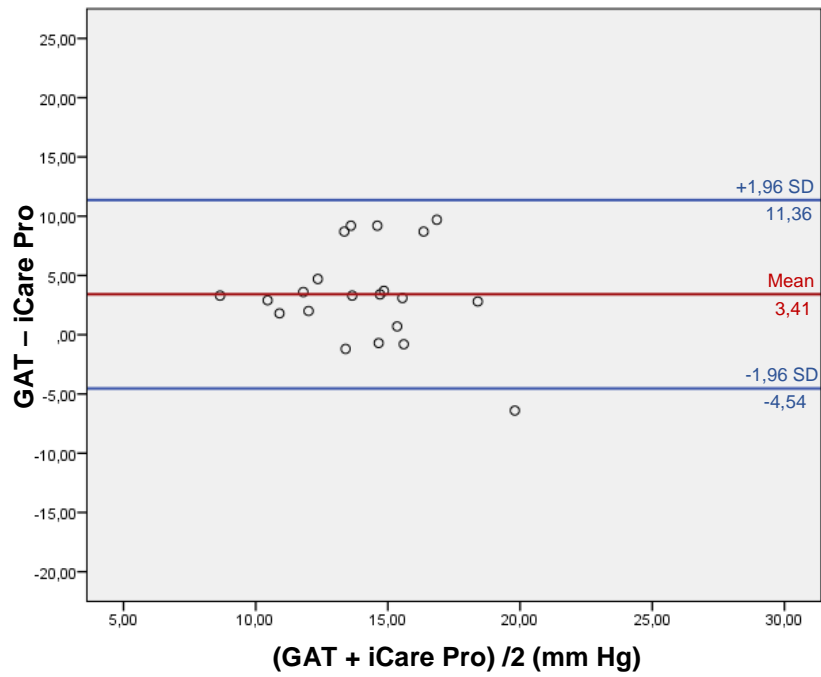


Figura 27. Gráfica de Bland-Altman de GAT e iCare para DSAEK

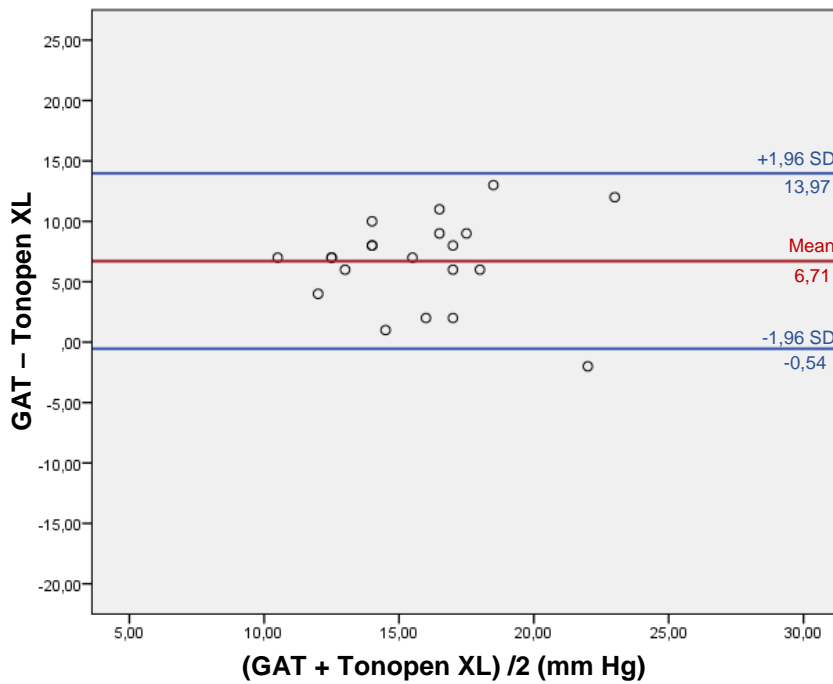


Figura 28. Gráfica de Bland-Altman GAT - Tonopen XL para DSAEK

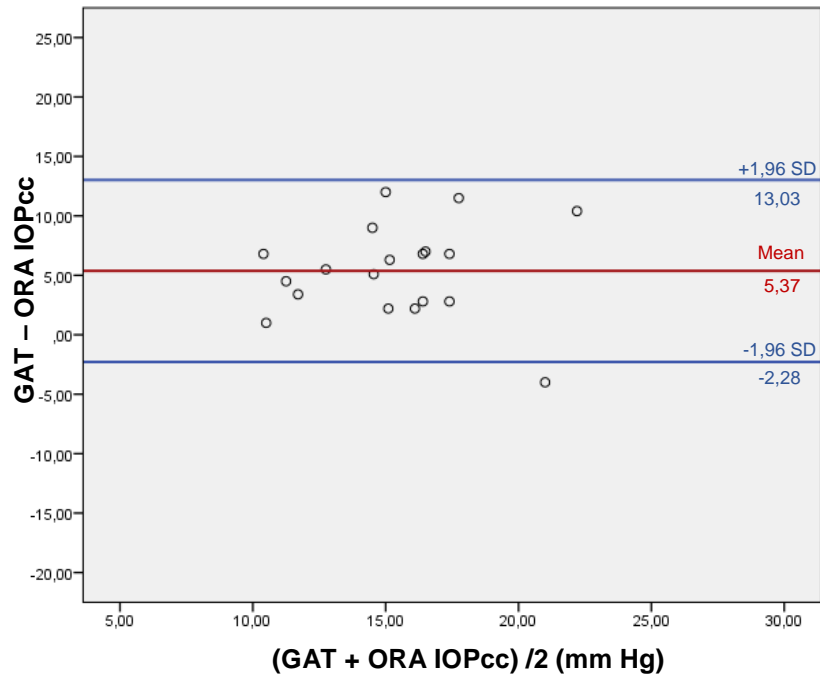


Figura 29. Gráfica de Bland-Altman GAT – ORA IOPcc para DSAEK

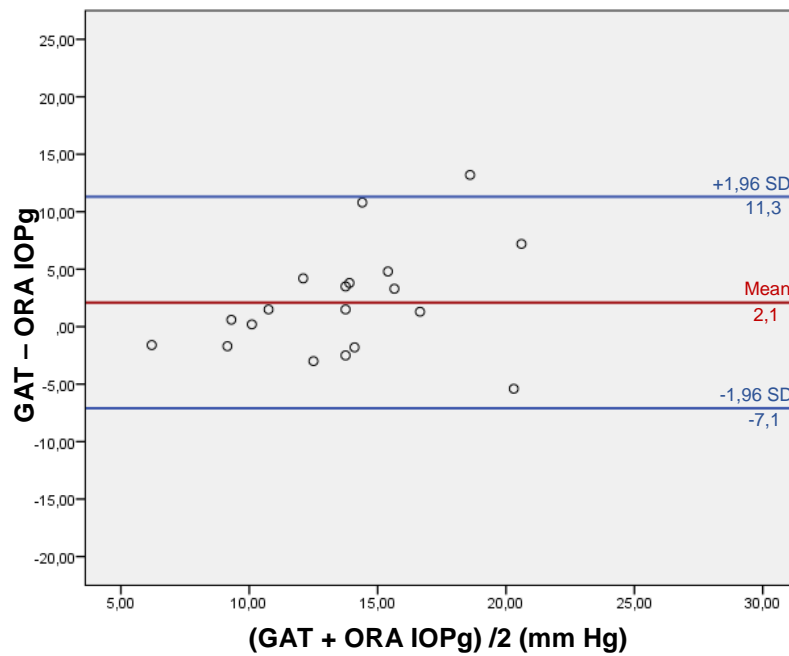


Figura 30. Gráfica de Bland-Altman GAT – ORA IOPg para DSAEK

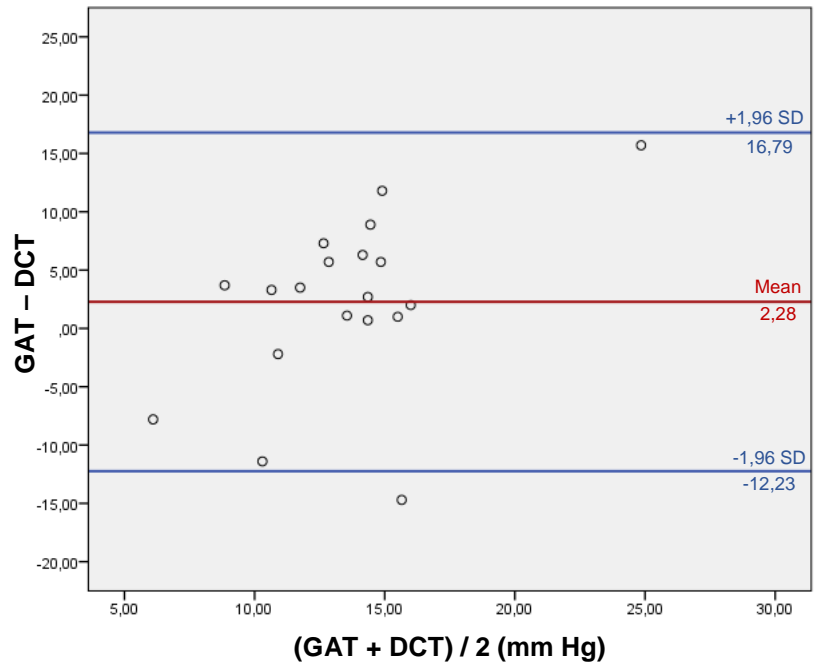


Figura 31. Gráfica de Bland-Altman GAT – DCT para DSAEK

3.4 COEFICIENTES CORRELACION INTRACLASE

Según el análisis mediante el coeficiente de correlación intraclassa (CCI), tan sólo ORA IOPg e iCare Pro muestran una concordancia baja con GAT en el análisis global. Al analizar los datos según el tipo de queratoplastia, se mantiene muy similar en el grupo QPP, aumentando el nivel de concordancia a un valor moderado en el caso de IOP GATg para el grupo DALK. La relación en cambio es más pobre en el grupo DSAEK. Para el resto de los tonómetros el nivel de concordancia mediante CCI se muestra malo o nulo tanto en el análisis global como por subgrupos.

A continuación, se resumen los CCI con su intervalo de confianza al 95% para cada uno de los tonómetros en el conjunto de todas las QP (tabla 29) y en cada subgrupo de trasplante (tablas 30 - 32).

Tabla 29. CCI para el global de todas las QP.

GAT - Tonómetro	CCI	IC 95%		p	N
		Min	Max		
iCare	0,22	0,03	0,4	0,012	100
Tonopen XL	-0,08	-0,28	0,11	0,8	100
ORA IOPcc	0,02	-0,18	0,22	0,42	93
ORA IOPg	0,36	0,18	0,53	<0,001	93
DCT	-0,02	0,26	0,21	0,58	69

Tabla 30. CCI para QPP.

GAT - Tonómetro	CCI	IC 95%		p	N
		Min	Max		
iCare	0,22	-0,04	0,4	0,05	56
Tonopen XL	-0,14	-0,38	0,13	0,846	56
ORA IOPcc	0,004	-0,26	0,26	0,48	54
ORA IOPg	0,31	0,06	0,53	0,009	54
DCT	0,13	-0,21	0,44	0,222	34

Tabla 31. CCI para DALK.

GAT - Tonómetro	CCI	IC 95%		p	N
		Min	Max		
iCare	0,42	0,04	0,7	0,017	23
Tonopen XL	0,16	-0,25	0,53	0,22	23
ORA IOPcc	0,17	-0,27	0,56	0,22	20
ORA IOPg	0,57	0,18	0,8	0,003	20
DCT	-0,28	-0,67	0,22	0,869	16

Tabla 32. CCI para DSAEK.

GAT - Tonómetro	CCI	IC 95%		p	N
		Min	Max		
iCare	0,01	-0,41	0,43	0,48	21
Tonopen XL	-0,2	-0,57	0,24	0,814	21
ORA IOPcc	-0,03	-0,46	0,41	0,55	19
ORA IOPg	0,38	-0,07	0,7	0,046	19
DCT	-0,002	-0,43	0,44	0,502	19

4. ESTUDIO II:

4.1 RESULTADOS DE PARÁMETROS MORFOLÓGICOS:

Los valores de los parámetros corneales estudiados se muestran en las tablas 33 y 34.

Tabla 33. Resumen de los parámetros corneales para el global de las queratoplastias.

Parámetro corneal	Media	Desviación estándar	Rango
ECC (μ)	566,23	72,11	378 - 788
ECP (μ)	643,1	80,09	467 - 911
ACA (grados)	39,3	10,81	8,6 - 64,9
VCA (mm^3)	169,42	49,45	68 - 318
PCA (mm)	3,41	0,97	1,3 - 5,7
K1 (D)	41,78	3,92	24,4 - 54,3
K2 (D)	46,8	3,84	33,5 - 58,8
KM (D)	44,26	3,35	28,9 - 55,2
AC (D)	5,02	3,9	0,1 - 19,9

Tabla 34. Resumen de los parámetros corneales para las queratoplastias por subgrupos.

Parámetro corneal Media ± DE (rango)	QPP	DALK	DSAEK
ECC (μ)	563,12 ± 71,75 (418 - 788)	549,56 ± 50,26 (434 - 688)	594,1 ± 88,37 (378 - 738)
ECP (μ)	632,19 ± 71,12 (467 - 849)	617,52 ± 60,44 (468 - 727)	703,05 ± 96,35 (547-911)
ACA (grados)	38,99 ± 11,89 (8,6 - 64,9)	41,66 ± 10,54 (23,3 - 55,9)	37,44 ± 7,42 (20,7 - 49,5)
VCA (mm³)	169,69 ± 52,43 (68 - 318)	188,61 ± 48,65 (115 - 283)	146,6 ± 30,34 (82 - 209)
PCA (mm)	3,27 ± 0,93 (1,26 - 5,18)	3,59 ± 1 (2,46 - 5,23)	3,65 ± 1,06 (2,58 - 5,71)
K1 (D)	41,38 ± 4,69 (24,4 - 54,3)	42,73 ± 2,63 (37,3 - 46,9)	41,78 ± 2,37 (37,7- 45,9)
K2 (D)	47,49 ± 4,34 (33,5 - 58,8)	47,56 ± 2,49 (44,3 - 52)	43,98 ± 1,96 (40,5 - 48,6)
KM (D)	44,41 ± 4,02 (28,9 - 55,2)	45,12 ± 1,91 (40,8 - 47,7)	42,8 ± 2 (39,1-47,2)
AC (D)	6,11 ± 4,14 (0,3 - 19,9)	4,85 ± 3,4 (0,5 - 12,6)	2,2 ± 1,85 (0,1 - 8,4)

4.2 CORRELACIONES CON PIO DE PARAMETROS MORFOLÓGICOS

La relación entre las mediciones de PIO con los distintos tonómetros y las variables paquimétricas, queratométricas y morfológicas obtenidas mediante Pentacam se estudiaron mediante el coeficiente de regresión de Pearson en los casos en que cumplían criterios de normalidad (ECC, ACA, VCA, K1, K2 y KM) y mediante el coeficiente Rho de Spearman en el caso de no cumplir dicho criterio (ECP, PCA y AC).

Las tablas 35 y 36 - 38 muestran las correlaciones de la PIO medida con cada tonómetro con los distintos parámetros estudiados mediante Pentacam para el global de los trasplantes y para cada uno de los subtipos de queratoplastia respectivamente.

** Correlación significativa al nivel $p < 0,01$.

* Correlación significativa al nivel $p < 0,05$.

En el conjunto global de los trasplantes se observó correlación que la queratometría influyó sobre DCT y en menor medida sobre ORA IOPcc. Así mismo se observó una relación negativa entre el ángulo de CA y la PIO medida con Tonopen XL y ORA (IOPg). GAT e iCare Pro no mostraron correlación con ninguno de los parámetros.

Tabla 35. Correlación entre los tonómetros y los parámetros de Pentacam para el global de las queratoplastias.

r Pearson (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
ECC (μ)	-0,076	0,154	-0,037	-0,012	0,037	-0,227
	0,455	0,128	0,720	0,908	0,728	0,062
ACA (grados)	-0,168	-0,175	-0,297**	-0,201	-0,242*	0,029
	0,096	0,083	0,003	0,054	0,020	0,812
VCA (mm3)	0,018	-0,058	-0,083	-0,167	-0,169	0,009
	0,861	0,566	0,414	0,111	0,108	0,942
K1 (D)	-0,051	-0,159	-0,177	-0,218*	-0,202	0,321**
	0,618	0,117	0,079	0,037	0,053	0,008
K2 (D)	0,097	-0,041	0,079	-0,062	-0,003	0,163
	0,339	0,689	0,437	0,556	0,979	0,184
KM (D)	0,027	-0,115	-0,058	-0,164	-0,121	0,278*
	0,793	0,256	0,571	0,118	0,249	0,022
Rho Spearman (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
ECP (μ)	-0,163	0,178	0,076	0,173	0,190	-0,136
	0,106	0,078	0,453	0,100	0,070	0,268
PCA (mm)	0,025	-0,041	-0,126	-0,245	-0,189	0,101
	0,839	0,737	0,304	0,051	0,136	0,516
AC (D)	0,172	0,070	0,158	0,083	0,142	-0,030
	0,089	0,491	0,119	0,430	0,177	0,805

Al analizar el subgrupo de las QPP se observó que el ECP influyó sobre iCare Pro y además en ambas PIO medidas con ORA (tanto en IOPcc como en IOPg). Se observó así mismo una correlación moderada entre la queratometría y la medida de PIO con DCT. Se constató relación entre la medida del ángulo de CA y la medida de PIO con Tonopen XL.

Tabla 36. Correlación entre los tonómetros y los parámetros de Pentacam para el grupo de QPP.

r Pearson (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
ECC (μ)	-0,064 0,642	0,235 0,081	0,023 0,864	0,191 0,166	0,212 0,124	-0,101 0,568
ACA (grados)	-0,144 0,289	-0,189 0,162	-0,321* 0,016	-0,204 0,140	-0,267 0,051	0,093 0,601
VCA (mm3)	0,119 0,382	-0,128 0,347	-0,070 0,607	-0,174 0,209	-0,175 0,206	0,142 0,423
K1 (D)	0,074 0,588	-0,148 0,275	-0,166 0,221	-0,203 0,141	-0,206 0,134	0,585** 0,000
K2 (D)	0,102 0,457	-0,036 0,792	0,089 0,512	-0,067 0,628	-0,005 0,971	0,407* 0,017
KM (D)	0,100 0,465	-0,104 0,445	-0,048 0,727	-0,158 0,255	-0,126 0,363	0,558** 0,001
Rho Spearman (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
ECP (μ)	-0,106 0,436	0,354** 0,007	0,205 0,129	0,374** 0,005	0,334* 0,013	-0,002 0,990
PCA (mm)	0,247 0,125	0,004 0,978	-0,037 0,819	-0,163 0,327	-0,132 0,428	0,210 0,324
AC (D)	0,057 0,677	0,098 0,471	0,195 0,149	0,098 0,482	0,197 0,154	-0,069 0,700

En relación al grupo de DALK no se observa esa influencia del espesor corneal, en cambio se observa mayor influencia de la queratometría y el astigmatismo, de tal modo que se encontró correlación entre K1 y la PIO medida con GAT, Tonopen y ORA y el astigmatismo corneal y Tonopen. La profundidad de CA mostró correlación con GAT.

Tabla 37. Correlación entre los tonómetros y los parámetros de Pentacam para el grupo de DALK.

r Pearson (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
ECC (μ)	0,053 0,809	0,069 0,753	0,012 0,955	-0,213 0,368	-0,024 0,920	-0,301 0,258
ACA (grados)	-0,222 0,309	-0,328 0,127	-0,251 0,249	-0,087 0,716	-0,208 0,378	0,152 0,573
VCA (mm³)	-0,151 0,490	0,000 0,999	-0,101 0,647	-0,012 0,958	-0,138 0,563	0,006 0,983
K1 (D)	-0,414* 0,050	-0,380 0,074	-0,438* 0,037	-0,503* 0,024	-0,563* 0,010	0,113 0,677
K2 (D)	0,167 0,446	-0,008 0,970	0,097 0,661	0,042 0,859	0,115 0,628	-0,051 0,851
KM (D)	-0,179 0,415	-0,261 0,229	-0,240 0,270	-0,329 0,157	-0,327 0,159	0,040 0,882
Rho Spearman (p)						
Rho Spearman (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
ECP (μ)	-0,078 0,725	-0,120 0,586	-0,051 0,818	0,019 0,936	0,199 0,401	-0,040 0,884
PCA (mm)	-0,490* 0,039	-0,324 0,189	-0,193 0,443	-0,487 0,055	-0,443 0,086	0,127 0,695
AC (D)	0,344 0,107	0,171 0,435	0,484* 0,019	0,114 0,633	0,390 0,089	-0,141 0,602

La influencia de los parámetros corneales hallada en el grupo de DSAEK fue muy inferior, reduciéndose a una correlación entre ECC y la PIO medida con DCT y ORA (IOPcc).

Tabla 38. Correlación entre los tonómetros y los parámetros de Pentacam para el grupo de DSAEK.

r Pearson (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
ECC (μ)	-0,117 0,624	0,077 0,748	-0,279 0,234	-0,578* 0,012	-0,404 0,096	-0,604** 0,008
ACA (grados)	-0,295 0,206	0,041 0,864	-0,278 0,235	-0,323 0,191	-0,199 0,428	-0,183 0,467
VCA (mm3)	-0,281 0,230	-0,003 0,988	-0,244 0,299	-0,339 0,168	-0,301 0,224	-0,259 0,300
K1 (D)	-0,243 0,302	-0,168 0,478	0,154 0,517	0,087 0,730	0,121 0,631	0,091 0,721
K2 (D)	-0,222 0,348	-0,257 0,273	-0,138 0,561	-0,066 0,796	-0,077 0,760	-0,003 0,992
KM (D)	-0,258 0,272	-0,231 0,327	0,020 0,933	0,018 0,945	0,031 0,903	0,055 0,830
Rho Spearman (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
ECP (μ)	-0,094 0,694	0,203 0,391	0,020 0,934	-0,325 0,188	-0,101 0,690	-0,411 0,090
PCA (mm)	0,113 0,755	0,000 1,000	-0,206 0,569	-0,177 0,625	0,055 0,881	0,000 1,000
AC (D)	0,040 0,866	-0,050 0,835	-0,374 0,104	-0,254 0,309	-0,269 0,280	-0,094 0,712

5. ESTUDIO III:

5.1 RESULTADOS DE PARÁMETROS BIOMECANICOS:

Los valores de los parámetros corneales estudiados se muestran en las tablas 39 y 40.

Tabla 39. Resumen de los parámetros corneales para el global de las queratoplastias.

Parámetro corneal	Media	Desviación estándar	Rango
CH	8,42	2,01	2,4 - 15,5
CFR	8,62	2,37	2,2 - 16

Tabla 40. Resumen de los parámetros corneales para las queratoplastias por subgrupos.

Parámetro corneal Media ± DE (rango)	QPP	DALK	DSAEK
CH	8,31 ± 1,88 (2,4 - 12,4)	9,18 ± 2,48 (5,8 - 15,5)	7,93 ± 1,61 (4,4 - 11,2)
CRF	8,5 ± 2,27 (3,2 - 14,3)	9,45 ± 2,41 (5,7 - 16)	8,09 ± 2,52 (2,2 - 14)

5.2. CORRELACIONES CON PIO DE PARAMETROS BIOMECAVICOS

La tabla 41 muestra las correlaciones de cada tonómetro con los distintos parámetros biomecánicos estudiados mediante ORA.

** Correlación significativa al nivel $p < 0,01$.

* Correlación significativa al nivel $p < 0,05$.

En el conjunto de todos los trasplantes se observa un efecto mucho mayor de CRF sobre las medidas de PIO que de CH, de tal modo que CH solo infuyó sobre ORA IOPcc, mientras que el CRF influyó en mayor o menor medida en todos los tonómetros salvo en Pascal.

Tabla 40. Correlación entre los tonómetros y los parámetros biomecánicos corneales para el global de las queratoplastias.

Coef. Pearson (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
CH	0,137	0,143	0,017	-0,382**	0,093	0,095
	0,191	0,172	0,873	0,000	0,378	0,454
CRF	0,398**	0,518**	0,481**	0,279**	0,694**	0,182
	<0,001	<0,001	<0,001	0,007	<0,001	0,147

En las tablas 41 - 43 se muestra la correlación entre los valores de PIO medidos por cada dispositivo y los parámetros biomecánicos estudiados mediante ORA.

En el análisis por subgrupos se observa un comportamiento muy parecido en CRF en el grupo de QPP, siendo menor la influencia en DALK, puesto que solo influyó sobre Tonopen XL y ORA, e intermedia en el grupo DSAEK, donde no influyó en GAT ni en DCT. CH influyó en ORA IOPcc en todos los grupos salvo para DSAEK, donde únicamente se mostró correlación con la PIO medida por iCare Pro.

Tabla 41. Correlación entre los tonómetros y los parámetros biomecánicos para QPP.

Coef. Pearson (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
CH	0,118	0,051	-0,074	-0,407	-0,002	0,191
	0,397	0,715	0,594	0,002**	0,987	0,288
CRF	0,387**	0,550**	0,489**	0,357**	0,705**	0,258
	0,004	<0,001	<0,001	0,008	<0,001	0,146

Tabla 42. Correlación entre los tonómetros y los parámetros biomecánicos para DALK.

Coef. Pearson (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA IOPcc	ORA IOPg	DCT
CH	0,120	0,039	0,123	-0,624**	0,009	0,293
	0,614	0,871	0,605	0,003	0,970	0,288
CRF	0,443	0,216	0,463*	-0,176	0,484**	0,116
	0,050	0,267	0,04	0,459	0,03	0,681

Tabla 43. Correlación entre los tonómetros y los parámetros biomecánicos para DSAEK.

Coef. Pearson (p)	GAT	iCare Pro	Tonopen XL	ORA	ORA	DCT
				IOPcc	IOPg	
CH	0,153	0,630**	0,277	0,108	0,490*	-0,294
	0,533	0,004	0,250	0,661	0,033	0,253
CRF	0,363	0,713**	0,601**	0,611**	0,873**	0,171
	0,127	0,001	0,007	0,005	<0,001	0,513

5.3. CORRELACIONES PARAMETROS BIOMECANICOS Y MORFOLÓGICOS

Al estudiar si existe correlación entre parámetros los parámetros biomecánicos medido con ORA y los parámetros morfológicos medidos con Pentacam, se constató que no existía ninguna relación estadísticamente significativa entre los mismos.

La tabla 44 muestra las correlaciones entre los parámetros biomecánicos y morfológicos para el global de los trasplantes.

** Correlación significativa al nivel $p < 0,01$.

* Correlación significativa al nivel $p < 0,05$.

Tabla 44. Correlación entre los parámetros biomecánicos y morfológicos para el global de las queratoplastias.

r Pearson (p)	ECC (μ)	ACA (grados)	VCA (mm3)	K1 (D)	K2 (D)	KM (D)
CH	0,104	-0,040	0,030	0,072	0,130	0,116
	0,325	0,709	0,779	0,496	0,217	0,269
CRF	0,101	-0,185	-0,086	-0,077	0,091	0,006
	0,338	0,078	0,418	0,465	0,398	0,956
Rho Spearman (p)	ECP (μ)	PCA (mm)	AC (D)			
CH	0,165	0,093	0,056			
	0,117	0,465	0,565			
CRF	0,188	-0,047	0,134			
	0,073	0,715	0,202			

En las tablas 45 - 47 se muestra la correlación entre los parámetros biomecánicos estudiados mediante ORA y los parámetros morfológicos estudiados mediante Pentacam.

En el análisis por subgrupos se observa una correlación débil negativa entre el factor de resistencia corneal (CFR) y el ángulo de la cámara anterior, y una correlación positiva fuerte y moderada respectivamente entre CFR y la paquimetría promedio y la profundidad de cámara anterior. En el grupo de DALK no se observa ninguna correlación significativa. En cambio en el grupo de las DSAEK se observa una correlación moderada positiva entre la histéresis corneal (CH) y el espesor corneal periférico.

Tabla 45. Correlación entre los parámetros biomecánicos y morfológicos para QPP.

<i>r</i> Pearson (p)	ECC (μ)	ACA (grados)	VCA (mm ³)	K1 (D)	K2 (D)	KM (D)
CH	0,000	-0,147	0,014	-0,005	0,057	0,037
	1	0,289	0,922	0,972	0,684	0,788
CRF	0,056	-0,293*	-0,141	-0,082	0,103	0,043
	0,687	0,032	0,310	0,555	0,459	0,757
Rho Spearman (p)						
ECP (μ)	PCA (mm)	AC (D)				
CH	0,017	0,106	0,106			
	0,902	0,527	0,444			
CRF	0,819**	0,411**	-0,257			
	<0,001	0,008	0,056			

Tabla 46. Correlación entre los parámetros biomecánicos y morfológicos para DALK.

<i>r</i> Pearson (p)	ECC (μ)	ACA (grados)	VCA (mm ³)	K1 (D)	K2 (D)	KM (D)
CH	0,311	-0,118	-0,143	0,100	0,088	0,123
	0,183	0,621	0,549	0,676	0,714	0,606
CRF	0,261	-0,202	-0,193	-0,185	0,124	-0,056
	0,266	0,394	0,415	0,435	0,601	0,816
Rho Spearman (p)						
ECP (μ)	PCA (mm)	AC (D)				
CH	0,356	0,000	0,122			
	0,123	1	0,608			
CRF	0,268	-0,186	0,291			
	0,253	0,490	0,213			

Tabla 47. Correlación entre los parámetros biomecánicos y morfológicos para DSAEK.

<i>r</i> Pearson (p)	ECC (μ)	ACA (grados)	VCA (mm3)	K1 (D)	K2 (D)	KM (D)
CH	0,387	0,290	0,051	0,102	-0,49	0,033
	0,113	0,243	0,842	0,687	0,847	0,895
CRF	-0,045	0,041	-0,157	0,140	-0,079	0,040
	0,860	0,872	0,533	0,580	0,754	0,875

Rho Spearman (ρ)	ECP (μ)	PCA (mm)	AC (D)
CH	0,560*	0 067	-0 122
	0,016	0,854	0,631
CRF	0,134	0,134	-0,309
	0,595	0,712	0,212

6. ANALISIS MULTIVARIABLE:

Se realizó un análisis multivariable con variables procedentes de los estudios II y III para valorar la influencia de los distintos parámetros corneales en cada tonómetro, tanto para todo el conjunto de las queratoplastias, como para cada subtipo de trasplante. Las tablas 48 - 51 muestran los resultados de los análisis multivariados.

Todos los tonómetros se vieron significativamente afectados por el factor de resistencia corneal (FRC) excepto DCT, el cual en cambio sí resultó afectado por la queratometría (KM).

Tabla 48. Análisis multivariable para el conjunto de toda la muestra.

Variable	ECC	PCA	KM	CH	CRF	
Coeficiente de regresión (p)						R ²
GAT				-0,830 (0,016)	1,072 (<0,001)	0,195
iCare Pro					1,498 (<0,001)	0,341
Tonopen XL					2,733 (<0,001)	0,514
ORA IOPcc					2,870 (<0,001)	0,999
ORA IOPg					3,338 (<0,001)	0,999
DCT			0,533 (0,077)			0,074

En el grupo de las QPP se produce el mismo comportamiento, y observándose además en GAT una afectación significativa por la profundidad de CA y aun afectación menor por el espesor corneal promedio.

Tabla 49. Análisis multivariable para el grupo de QPP.

Variable	ECP	PCA	KM	CH	CRF	
	Coeficiente de regresión (p)					R ²
GAT	-0,12 (0,052)	1,105 (0,018)			1,189 (<0,001)	0,369
iCare Pro					1,619 (<0,001)	0,421
Tonopen XL					2,950 (<0,001)	0,566
ORA IOPcc					2,868 (<0,001)	0,999
ORA IOPg					3,337 (<0,001)	0,999
DCT			0,698 (0,027)			0,212

En el grupo de las DALK todos los tonómetros se vieron significativamente afectados por FRC excepto DCT, que no resultó afectado por ningún parámetro. En cambio, ORA presentó cierta afectación significativa por la PCA y el ECP.

Tabla 50. Análisis multivariable para el grupo de DALK.

Variable	ECP	PCA	KM	CH	CRF	
Coeficiente de regresión (p)						R ²
GAT					2,212 (0,003)	0,522
iCare Pro					1,449 (0,082)	0,220
Tonopen XL					3,187 (0,001)	0,583
ORA IOPcc		0,1 (0,01)			2,924 (<0,001)	0,999
ORA IOPg	-0,001 (0,037)	0,071 (0,012)			3,378 (0,001)	1
DCT						

En el grupo de las DSAEK la influencia resultó menor, objetivándose afectación por la HC en todos los tonómetros excepto GAT y ORA, el cual se vió más afectado por el FRC.

Tabla 51. Análisis multivariable para el grupo de DSAEK.

Variable	ECP	PCA	KM	CH	CRF
	Coeficiente de regresión (p)				R ²
GAT	0,011 (0,407)				0,087
iCare Pro				1,498 (0,003)	0,683
Tonopen XL				1,287 (0,027)	0,479
ORA IOPcc					2,875 (<0,001)
ORA IOPg					3,411 (<0,001)
DCT				-1,499 (0,385)	0,074

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN:

Los tres estudios transversales incluidos en esta tesis doctoral tienen en común el empleo de la misma muestra de pacientes. En el primero de ellos se analiza la concordancia de cuatro tonómetros frente al gold standard GAT. En el segundo y en el tercero se estudia respectivamente la influencia de parámetros morfométricos y biomecánicos de esta muestra sobre los valores de PIO obtenidos con cada uno de los tonómetros. Los resultados obtenidos en los tres estudios nos permiten hacer una reflexión global sobre la tonometría en pacientes con trasplante de córnea.

1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION A ESTUDIO:

Los pacientes incluidos en los estudios fueron reclutados en la consulta de USIO (Unidad de Inflamación y Superficie Ocular) del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, siendo reclutados de forma sucesiva durante sus revisiones. Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio son acordes al tipo de pacientes que presentan patología subsidiaria de indicación de queratoplastia. La edad media de la muestra es de $59,31 \pm 17,47$ (26 – 91) y se encuentra en el rango de los diversos estudios que se han realizado previamente sobre tonometría y queratoplastias, superando en edad a aquellos en los que solo se han empleado pacientes con indicación quirúrgica por queratocono,¹⁰⁴ que no especifican la patología indicación de la cirugía¹¹⁷ o con indicaciones varias pero predominio de casos de queratocono.^{70,112} Otros estudios presentan pacientes con medias de edad más alta.^{68,73,118}

Respecto al tiempo de evolución entre el momento en que se realizó el trasplante y el momento de la medición de la PIO, este fue menor a un año en 14/56 (25%), 6/23 (26,1%) y 10/21 (47,62%) en QPP, DALK y DSAEK respectivamente. Dado que seleccionamos la muestra en base a un

criterio de oportunidad por la baja prevalencia de queratoplastias en la población general tomamos pacientes con un tiempo de seguimiento promedio de $50,22 \pm 55,86$ meses con un amplio rango (1,1-231,3).

En nuestra muestra existe un discreto predominio de varones en el global de los pacientes (50,6% vs. 49,4%) y en el subgrupo de las QPP, mientras que había cierto predominio de mujeres en los subgrupos de DALK y DSAEK (55% y 60% de mujeres respectivamente).

Es reseñable la selección de una muestra representativa de los pacientes que se atienden en una consulta de patología corneal en un hospital de referencia y, por lo tanto, representa de forma fidedigna el grupo de pacientes que se pueden beneficiar de un trasplante de córnea, y que potencialmente pueden sufrir un incremento de la PIO tras la cirugía con el mencionado riesgo de desarrollar glaucoma post queratoplastia.

A diferencia de otros estudios en nuestro caso no se excluyeron los pacientes subsidiarios de otro trasplante corneal previo ni en los que se realizó facoemulsificación asociada al procedimiento a estudio en el momento del trasplante o de forma previa o posterior al mismo, puesto que la prevalencia de pacientes con queratoplastia es baja frente a la población general. Si bien la facoemulsificación por sí misma ha demostrado inducir cambios en la biomecánica corneal,¹¹⁹ los principales estudios han concluido que se trata de un efecto transitorio que se normaliza tras el tercer mes,¹²⁰ siendo el impacto menor en intensidad y duración al emplear cirugía microincisional respecto a la estándar.¹²¹ En contrapartida se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de cirugía de glaucoma, cirugía de catarata con extracción extracapsular o cirugía de retina, pues consideramos que cambios importantes en la arquitectura escleral y/o corneal, así como el empleo de cerclajes o sustancias tamponadoras como gas o silicona pueden influir de forma inasumible sobre la biomecánica ocular. Por el mismo motivo se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de traumatismo perforante distintos de una simple perforación aislada de la córnea resuelta de forma precoz y favorable sin complicación asociada o los pacientes con antecedentes de endoftalmitis, dados los severos cambios tróficos que estas patologías asocian. Así mismo, fueron excluidos los pacientes con HTIO post queratoplastia no controlada medicamente que requiriese cirugía antiglaucomatosa, los que presentasen rechazo corneal agudo o crónico en tratamiento no controlado en el momento de la

valoración, fracaso del injerto, edema corneal clínico, queratopatía en banda o recidiva de distrofia corneal. Toda condición que implicase un aumento del riesgo de complicaciones derivadas de la toma seriada de PIO como defecto epitelial persistente, queratitis significativa o la retirada previa o inminente de un punto de sutura, constituyó criterio de exclusión.

En este caso y dado que los pacientes trasplantados de córnea no suponen un grupo poblacional con gran prevalencia se optó por el criterio de la oportunidad en la selección de los sujetos, tomando los pacientes de visitas sucesivas a la consulta de USIO que cumpliesen los criterios previamente indicados, y que hubiesen sido intervenidos al menos con un mes de anterioridad para garantizar un estado favorable de la córnea que nos permitiese realizar las mediciones con seguridad. Si bien es cierto que la estabilidad refractiva no se empieza a observar hasta aproximadamente a partir de un año en QPP y DALK y a partir de uno a tres meses en DSAE, es también en este periodo en el que aparece un porcentaje más alto de HTIO y glaucoma en el postoperatorio de las técnicas que nos ocupan, y por tanto cuando la precisión de los métodos de medición de PIO resulta más crítica.⁵⁴ En nuestro estudio se incluyen 12 pacientes (12%) con un periodo de tiempo de seguimiento inferior a 6 meses, que es la referencia que emplean la mayoría de los estudios en la bibliografía, siendo que alguno de ellos reduce este periodo a los 3 meses, especialmente en el caso de las DSAEK, por ser cirugías menos invasivas y con menor impacto sobre la arquitectura corneal. De estos 12 pacientes, los trasplantes llevados a cabo fueron QPP en 4 casos (33,3%), DALK en 2 casos (16,6%) y DSAEK en 6 casos (50%).

Dada la heterogeneidad de la patología de base de nuestra muestra, dividimos las indicaciones en tres grupos, distrofia de Fuchs y queratopatía bullosa pseudofáquica (grupo I), queratocono y distrofias corneales (grupo II), y el resto de casos en un grupo de miscelánea (grupo III), a fin de agrupar los casos con un criterio lógico y no tener múltiples grupos pequeños que restasen poder estadístico a los cálculos.

1.2 CIRUGÍA:

Cada una de las cirugías se realizó acorde al protocolo habitual para dicha intervención de la sección USIO del departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, centro de Referencia Nacional para realización y seguimiento de trasplantes de córnea, por un miembro del equipo de cirujanos de dicha sección. No se pudo analizar el dato del tamaño de los botones donantes y receptores ni de los espesores de los injertos en el caso de los trasplantes lamelares, por tratarse de datos recogidos de forma retrospectiva de la historia clínica y no encontrarse siempre presente dicha información en la hoja quirúrgica de cada paciente. En nuestro medio la diferencia entre los diámetros de ambos injertos ha tendido a unificarse en 0,5 mm desde hace unos años. A pesar de atender pacientes trasplantados de córnea de muchos puntos de la geografía española no se incluyó a ninguno de estos pacientes en el estudio. De los ojos incluidos en el 26% de los casos la única cirugía que el paciente había sufrido es la de objeto de estudio, mientras que en un 74% de los casos había algún procedimiento quirúrgico concomitante o previo como facoemulsificación o retratransplante (19%). Hasta en un 14% de los casos había historia de rechazo previo. El uso de corticoides necesario durante el postoperatorio o de carácter profiláctico para evitar rechazos en caso de alto riesgo fue admitido, así como el empleo de tratamiento hipotensor, siempre que el aumento de PIO estuviese adecuadamente controlado médicamente. Uno de los pacientes sin diagnóstico previo de glaucoma presentó una PIO medida con GAT en el momento de la medición, por lo que se le indicó iniciar tratamiento tópico hipotensor.

1.3 ESTUDIO I: RESULTADOS DE PRESION INTRAOCULAR

En nuestros 100 pacientes se obtuvo la medición de PIO en el 100% de los pacientes con los tonómetros GAT, iCare Pro y Tonopen, mientras que con ORA y con DCT no fue posible obtener mediciones en el 7% y el 31% de los casos respectivamente. Los pacientes en los que no fue posible obtener mediciones satisfactorias con alguno de los tonómetros fueron excluidos del análisis estadístico para dicho tonómetro. En el caso de ORA tres de los pacientes tuvieron dificultad para la fijación en la luz diana del dispositivo, y en los cuatro casos restantes no se

pudo disponer del aparato en ese momento por cuestiones técnicas. En el caso de DCT, al tratarse de un número tan elevado de pacientes en los que no se obtenía lectura alguna de PIO (23 casos) o los valores de la misma presentaban un índice de calidad $Q > 3$ (8 casos), estudiamos si existían diferencias significativas respecto a alguna de las variables de estudio entre el grupo de pacientes en los que sí pudimos obtener mediciones adecuadas de PIO con DCT y el grupo de pacientes en los que no fue posible obtenerlas, y apreciamos una diferencia estadísticamente significativa con respecto al astigmatismo corneal, de modo que los pacientes en los que se pudo medir la PIO con Pascal presentaron una media de astigmatismo más baja que aquellos en los que no se obtuvo medición o esta no fue fiable (4,39 frente a 6,41 con $p = 0,038$). Así mismo se observó cierta tendencia a que la K1 fuese más plana en los pacientes en los que no se logró medir la PIO con DCT ($p = 0,072$). Así mismo mostraron diferencias significativas en cuanto a si el tipo de trasplante realizado era de espesor completo o no y al tipo de trasplante (hasta en un 71% de los pacientes en los que no se pudo determinar la PIO con Pascal se trataba de QPP, $p = 0,043$), mientras que solo un 22,6% eran DALK y tan solo un 6,5% DSAEK ($p = 0,042$) y respecto al uso de fármacos hipotensores tópicos (de los 31 pacientes en que no se pudo determinar la PIO un 28% no empleaba tto hipotensor y solo un 3% lo empleaba ($p = 0,025$)).

Respecto a la fiabilidad de los tonómetros, para GAT se obtuvieron medidas fiables en todos los casos a pesar de que 3 pacientes presentaron miras irregulares, coincidiendo con casos con presencia de suturas y astigmatismo alto. En dichos casos para la obtención cada una de las mediciones se midió colocando la línea del biprisma en los ejes 0° y 90° y realizando un promedio de ambas mediciones. En todos los casos se obtuvieron resultados iCare Pro y Tonopen XL con un índice de confianza estadística del 95%. Se aceptó una fiabilidad de ORA con un nivel $WS \geq 5$. De los 93 pacientes en los cuales pudimos obtener mediciones aceptables de ORA en 31/93 (33,3%) se obtuvieron valores $WS 5-7$ mientras que en 62/93 (66%) se obtuvieron valores >7 . En el caso de Pascal (DCT) se obtuvieron valores $Q 1-2$ en 30/69 (44%) y $Q = 3$ en 39/69 (56%) de los pacientes.

Para el conjunto de la muestra la PIO media obtenida con GAT fue de $13,22 \pm 3,1$ mm Hg. Todos los tonómetros sobreestimaron la PIO respecto a GAT. Tanto para el total de los trasplantes como para cada subgrupo, el tonómetro que mostró mayor diferencia fue Tonopen XL, con

diferencias superiores a 6 mm Hg, seguido de ORA IOPcc con diferencias superiores a 4 mm Hg, mientras que para el resto de tonómetros la diferencia con GAT se mantuvo cercana a 3 mm Hg para iCare y por debajo de 2 mm Hg para DCT y ORA IOPg, manteniéndose el mismo orden en la diferencia de tonómetros, pero alcanzando valores muy próximos (GAT - DCT y GAT - ORA 1,6 mm Hg y 1,66 mm Hg respectivamente) en el grupo de las QPP, orden que se invierte (IOPg 2,28 mm Hg y 2,1 mm Hg respectivamente) en el grupo DSAEK. La dispersión en la medición de la PIO en este tipo de pacientes fue considerable tanto en el conjunto de la muestra como en los subgrupos.

1.4 COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS

No existe ningún estudio hasta la fecha que compare los mismos tonómetros que hemos empleado en esta tesis para trasplantes corneales, si bien nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio similar en pacientes portadores de anillos intraestromales.¹²²

A pesar de que GAT sigue manteniéndose como tonómetro de referencia en los estudios científicos, sus limitaciones han sido ampliamente documentadas.¹²³ Mientras que los primeros estudios sobre posibles alternativas a GAT en queratoplastia versan sobre Tonopen y DCT, el desarrollo y generalización en el uso de iCare y ORA les han otorgado un papel relevante especialmente en la última década. Así mismo, la implementación de las queratoplastias lamelares, que han ido desplazando a la QPP en algunas indicaciones, ha condicionado la cronología en las publicaciones sobre PIO en distintos tipos de trasplantes.

A continuación, se resumen de forma ordenada los principales datos de la bibliografía relativa a nuestro estudio en diversas tablas con las medidas de PIO para cada tonómetro y técnica quirúrgica expresados en media \pm DE en mm Hg (rango).

COMPARACION PIO MEDIDA CON ICARE FRENTE A TONOMETRÍA DE APLANACIÓN GOLDMANN

Las tablas 52 a 54 resumen los principales estudios comparativos de PIO medida con iCare frente GAT.

Tabla 52. Resultados PIO iCare frente a GAT en QPP.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	iCare
Salvetat	2011	34	Miscelánea	20,3 ± 5,0 (12-34)	14,7 ± 5,4 (8-31)
Rosentreter	2013	95	Miscelánea	16,3 ± 5,2 (N 92)	13,3 ± 4,3 (N 95)
Estudio I		56	Miscelánea	13,37 ± 2,8 (8-20)	15,83 ± 3,73 (8,3-27,9)

Tabla 53. Resultados PIO iCare frente a GAT en DALK.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	iCare
Salvetat	2011	20	miscelánea	14,1 ± 4,6 (6 - 24)	11,8 ± 3,7 (5 - 18)
Estudio I		23	miscelánea	13,56 ± 3,3 (9 - 24)	17,02 ± 3,36 (13,2 - 28)

Tabla 54. Resultados PIO iCare frente a GAT en DSAEK.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	iCare
Salvetat	2011	19	Miscelánea	17,7 ± 3,8 (11-25)	13,6 ± 4,6 (8-26)
Klamann	2012	30	¿Indicación?	13,2 ± 3,2 (7,5-24,1)	12,5 ± 3,5 (7,2-20,4)
Li	2013	37	¿Indicación?	16,2 ± 4,7 (ND)	16,0 ± 5,3 (ND)
Achiron	2016	20	¿Indicación?	14,9 ± 5,4(ND)	13,3 ± 4,1 (ND)
Ohana	2017	30	¿Indicación?	13,99 ± 3,76 (ND)	13,92 ± 3,36 (ND)
Estudio I		21	Miscelánea	12,43 ± 3,57 (7-23)	15,84 ± 3,05 (10,3-21,7)

Como se observa en las tres tablas resumen nuestros resultados para iCare Pro difieren con la literatura previa en los tres tipos de trasplante.

Respecto a las QPP, nuestro trabajo arroja como resultados la sobrestimación por parte de iCare, GAT- iCare = $2,45 \pm 3,66$ ($p < 0,001$), mientras que los trabajos previos constatan que iCare infraestima a GAT con una diferencia de $5,5 \pm 3,6$ ($p < 0,001$) para Salvetat et al.⁷³ y $2,8$ mm Hg sin significación estadística (IC al 95% $-10,5$ a $4,9$ mm Hg) para el grupo de Rosentreter.⁴⁶ Esta discrepancia en los resultados puede explicarse porque, aunque al igual que nuestro estudio ambos incluyen una muestra de trasplantes con indicaciones de variada etiología (anotado como miscelánea en el apartado observaciones de las distintas tablas), ellos no especifican datos sobre cuantos sujetos tienen qué patología y mientras en el primer estudio la edad media ($64 \pm 14,2$) es algo mayor a la del nuestro ($59,4 \pm 16,7$) y el tiempo de seguimiento del trasplante es mucho más reducido, el segundo estudio no aporta datos a este respecto, por lo que finalmente las muestras podrían diferir sensiblemente respecto a la nuestra. En nuestro estudio, dado que se trata de una selección por oportunidad cuando los pacientes acuden a revisión, tenemos un rango muy amplio en el tiempo de seguimiento que condiciona gran heterogeneidad a este respecto en nuestra muestra. Mientras que el primer estudio aleatoriza el orden de los tonómetros, el segundo no, realizando la secuencia iCare, GAT y DCT con lo que en teoría al emplear primero RBT podrían estar incluso sobreestimando más la PIO respecto a otros estudios con aleatorización. Ambos estudios concluyen un bajo nivel de acuerdo entre los tonómetros y Rosentreter propone que, si bien iCare puede ser ventajoso al medir sobre un área menor de la superficie ocular de alteraciones, puede en cambio ser más dependiente a alteraciones localizadas en el punto de medición.

En el caso de DALK solo encontramos el mencionado estudio de Salvetat, que muestra un comportamiento similar sobre un grupo de 20 ALTK (queratoplastias terapéuticas lamelares automatizadas) a lo descrito para los trasplantes de espesor completo, si cabe con una disparidad mayor aún respecto a nuestros resultados. Además de las diferencias entre los estudios previamente mencionadas, la propia técnica quirúrgica podría inferir en la discrepancia de los resultados.

En la tabla resumen para DSAEK se observa que, salvo el mencionado estudio de Salvetat et al., que de nuevo reproduce para el grupo de DSAEK diferencias entre iCare y GAT similares a las observadas para QPP y DALK, el resto de literatura previa coincide en que iCare se muestra prácticamente equivalente,^{74,125} o ligeramente inferior a GAT^{75,124} en este tipo de pacientes, resultados muy diferentes a los que obtenemos nosotros. Los estudios de de Kalmann et al.⁷⁵ y de Li et al.⁷⁴ están publicados en el idioma original y solo tenemos acceso al resumen, por lo que no podemos conocer los detalles de diseño, material y métodos a fin de compararlos con el nuestro. Los estudios de Achiron et al.¹²⁴ y Ohana et al.¹²⁵ presentan similitud en cuanto a edad de los pacientes y tiempo de seguimiento de los trasplantes, aunque nosotros incluimos trasplantes más jóvenes, pero los autores no aleatorizan el orden de los tonómetros para la medición de la PIO en ninguno de los dos. Así mismo, existen algunas diferencias en cuanto a los criterios de inclusión de los pacientes, presencia o no de suturas y tratamientos tópicos. Presuponemos que, como causa más frecuente de indicación de DSAEK, la muestra se compone de pacientes afectos de QBP, pero no se especifica en ninguno de los estudios. Cabe recordar que si bien nuestra muestra presenta en su mayoría (90,5%) pacientes con QBP también incluimos un paciente con un leucoma secundario a endotelitis herpética y otro con un fracaso endotelial del trasplante previo.

Maier¹²⁶ et al, llevan a cabo un estudio prospectivo sobre 46 DMEK comparando neumotonómetro, iCare y DCT con GAT con mediciones previas a la cirugía, al mes y a los 6 meses postcirugía, notificando una mala correlación entre el resto de los tonómetros y GAT en el postoperatorio inmediato y precoz para DMEK y constatando que todos los tonómetros sobreestiman las mediciones con GAT, también iCare con una diferencia menor a la encontrada en nuestro estudio, en torno a 1,58 y 1,18mm Hg

COMPARACION PIO MEDIDA CON TONOPEN XL FRENTE A TONOMETRÍA DE APLANACIÓN GOLDMANN

Las tablas 55 y 56 se resumen los principales estudios comparativos sobre PIO medida con Tonopen frente a GAT.

Tabla 55. Resultados PIO Tonopen frente a GAT en QPP.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	Tonopen
Browning	2004	56	37 QC / 34 DEF	14,9 ± 5,5 (6–28)	15,2 ± 4,5 (7–25)
Ozbek	2006	21	Queratocono	16,2 ± 3,7 (ND)	15,6 ± 4,6 (ND)
Shemesh	2009	43	¿Indicación?	19,22 ± 10,76 (5-54)	19,64 ± 9,51 (6–49)
Fabian	2011	61	Miscelánea	14,2 ± 4,4 (5,5-26,5)	15,9 ± 3,5 (8,3-24,3)
Chou	2012	31	¿Indicación?	17,83 ± 5,8 (10–34)	17,26 ± 5,6 (8–31)
Estudio I		56	Miscelánea	13,37 ± 2,8 (8-20)	19,86± 5,53 (10 - 32)

Tabla 56. Resultados PIO Tonopen frente a GAT en DSAEK.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	Tonopen
Mawatari	2011	11	Miscelánea	14,4 ± 3,6 (ND)	13,2 ± 4,1 (ND)
Ohana	2017	30	¿Indicación?	13,99 ± 3,76 (ND)	13,31 ± 3,89 (ND)
Estudio I		21	Miscelánea	12,43 ± 3,57 (7 - 23)	19,14 ± 3,68 (14 - 29)

En 1988 Rootman el al.,¹²⁷ basándose en estudios previos que postulaban el tonómetro MacKay-Marg, un tonómetro que compartía el mismo principio de funcionamiento que el Tonopen, pero con unas características técnicas más complejas que no permitían su uso fuera de laboratorios experimentales, como superior a GAT en corneas irregulares debido a cicatrices, edemas o cirugías,¹²⁸ y proponen el Tonopen como una posible alternativa teórica a en un grupo de pacientes con corneas irregulares entre las cuales se incluían 50 ojos con reciente QPP.

Los resultados al comparar GAT y Tonopen son variados en la literatura, y si bien la mayoría de los estudios muestra sobreestimación de Tonopen con respecto a GAT, las diferencias son menores a nuestros hallazgos. Geyer el al.¹²⁹ realizaron un estudio no randomizado comparando

GAT con Tonopen en 54 QPP, pero no aportan datos sobre la media de las mediciones, solo sobre su diferencia, la cual estudian por intervalos de PIO y concluyen que Tonopen sobreestima GAT ($-2,96 \pm 5,05$ mm Hg, $p < 0,001$), diferencia que aumenta en valores más bajos del rango de PIO, especialmente por debajo de 9 mm Hg para GAT, datos concordantes con estudios previos en ojos normales, con HTIO y glaucoma. Rao et al.¹³⁰ estudian esta diferencia para una muestra de 69 QPP de distinta causa, encontrando una diferencia media entre GAT y Tonopen de tan solo 0,14 mm Hg, en cambio en el IC 95% de esta media podían situarse valores de ± 7 mm Hg, lo cual está muy por encima de los límites aceptables para la clínica. Ninguno de estos trabajos especifica las características demográficas, las causas de QPP o tiempo de seguimiento de los trasplantes, por lo que no conocemos las diferencias con nuestra muestra. Otros autores aportan datos como Browning⁴² y Shemesh¹¹⁸ encuentran también sobreestimación de pequeña magnitud en sendas muestras de 56 QPP (compuesta por 37 QC y 34 DEF) y 45 QPP sin etiología especificada. Resulta llamativo que en el segundo de dichos trabajos la dispersión de las mediciones es muy superior a la nuestra y en general a la obtenida por la mayoría de tonómetros en los diversos estudios, con valores de desviación estándar cercanos a 10. La diferencia de medias de PIO es mayor (1,7 mm Hg) en el estudio de Fabian¹¹², sobre una muestra de 61 QPP de diversa etiología.

Contrariamente, los estudios de Ozbek et al.¹³¹ y Chou et al.¹¹⁷ muestran como Tonopen infraestima los valores de GAT con una diferencia media < 1 mm Hg en sendas muestras respectivas de 21 pacientes con QC y 31 pacientes sin especificar etiología del trasplante. Además, en el primero de estos estudios incluyen pacientes tanto con glaucoma, como operados de glaucoma, y en cambio, no especifican la presencia de retrasplantes u otras cirugías.

Nosotros encontramos que Tonopen XI sobreestima a GAT con una diferencia muy superior a la del resto de estudios (superior a 6 mm Hg), que puede justificarse en diferencias en el diseño del estudio, ya que algunos autores no randomizan el uso de tonómetros o lo hacen solo parcialmente, las patologías de base indicación de los trasplantes también difieren, así como el tiempo de seguimiento de los pacientes. En el estudio del grupo de Browning no se admiten trasplantes con un astigmatismo corneal superior a 3D, lo que podría también sesgar los resultados.

Respecto a DALK, nuestro estudio muestra que Tonopen sobreestima GAT, con una diferencia de gran magnitud ($6,13 \pm 2,6$ $p < 0,001$). No existen artículos publicados al respecto por lo que no podemos establecer comparaciones.

En relación a DSAEK nuestro estudio muestra unos resultados acordes a los que obtenemos para los otros tipos de queratoplastia, con una gran sobrestimación de GAT por parte de Tonopen con una diferencia > 6 mm Hg, que de nuevo resulta sorprendente en el contexto de la literatura previa. Los dos estudios comparables muestran una ligera infraestimación de Tonopen frente a GAT. Mawatari et al.¹³⁵ estudian una muestra de 24 trasplantes, de los cuales sólo 11 son DSAEK y 13 nDSAEK, una modificación técnica de los autores en la que obvian el marcado y pelado de la membrana de Descemet. La causa del trasplante es hasta en un 70,8% de la muestra completa la pérdida endotelial tras iridotomía laser argón y en el 30% otras causas diversas. Nosotros solo incluimos en el cuadro resumen los datos de PIO para el subgrupo de DSAEK, pues consideramos que la técnica modificada puede no representa las características de nuestra muestra. El segundo estudio realizado por Ohana y su grupo¹²⁵ en una cohorte de 30 DSEK fue comentado en el apartado de iCare. En ninguno de estos estudios el orden de uso de los tonómetros es aleatorio, y de nuevo hay algunas diferencias en cuanto a los criterios de inclusión.

**COMPARACION PIO MEDIDA CON OCULAR RESPONSE ANALYZER FRENTE A
TONOMETRÍA DE APLANACIÓN GOLDMANN**

Las tablas 57 a 59 resumen los principales estudios comparativos sobre PIO medida con ORA frente GAT.

Tabla 57. Resultados PIO GAT vs ORA en QPP.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	ORA IOPcc	ORA IOPg
Fabian	2011	61	Miscelánea	14,2 ± 4,4 (5,5 - 26,5)	16,8 ± 4,1 (7,9 - 27,8)	15,1 ± 4,2 (8,1 - 27,1)
Jafarinasab	2011	45	Queratocono	12,24 ± 2,4 (ND)	15,81 ± 3,3 (ND)	15,08 ± 3,5 (ND)
Chou	2012	31	¿Indicación?	17,83 ± 5,8 (10 - 34)	24,12 ± 8,1 (11,2 - 50,2)	ND
Gobeka	2018	35	Queratocono	14,26±3,11 (ND)	16,90±4,32 (ND)	15,45 ± 4,61 (ND)
Abd Elaziz	2019	30	Miscelánea No QC	11,80 ± 3,66 (ND)	17,27 ± 4,61 (ND)	14,64 ± 4,12 (ND)
Estudio I		56	Miscelánea	13,37 ± 2,8 (8 - 20)	17,90 ± 5,04 (5,5 - 33,7)	15,09 ± 5,35 (3,6 - 30,6)

Tabla 58. Resultados PIO GAT vs ORA en DALK.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	ORA IOPcc	ORA IOPg
Feizi	2011	23	Queratocono	11,3 ± 2,9 (5,0 - 17,0)	15,6 ± 2,6 (11,7 - 21,4)	14,1 ± 2,4 (8,7 - 18,0)
Jafarinasab	2011	23	Queratocono	11,35 ± 2,9 (ND)	15,61 ± 2,6 (ND)	14,14 ± 2,4 (ND)
Estudio I		23	Miscelánea	13,56 ± 3,3 (9 - 24)	17,52 ± 4,25 (8,7- 30,3)	15,76 ± 3,85 (8,7- 26,3)

Tabla 59. Resultados PIO GAT vs ORA en DSAEK.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	ORA IOPcc	ORA IOPg
Clemmensen	2014	17	¿Indicación?	14,2 ± 3,9 (ND)	18,8 ± 4,9 (ND)	ND
Faramarzi	2016	22	QBP	16,18 ± 6,15 (ND)	23,61 ± 13,91 (ND)	18,87 ± 12,87 (ND)
Feizi	2018	37	QBP	13,4 ± 9 (3,0 - 20,0)	17,9 ± 4,8 (7,8 - 27,8)	ND
Estudio I		21	Miscelánea	12,43 ± 3,57 (7 - 23)	18,06 ± 3,83 (11 - 27,4)	14,78 ± 5,08 (5,4 - 25,2)

Con respecto al Ocular Response Analyzer (ORA) nuestros resultados de PIO son acordes a todos los estudios previos publicados, los cuales presentan una homogeneidad mayor a la que se observa con otros tonómetros cuando se los compara con GAT en todos los tipos de trasplantes. De este modo, en todos los casos ORA muestra sobreestimación respecto a GAT, con diferencias menores entre ORA IOPg y GAT y diferencias de mayor magnitud entre ORA IOPcc y GAT, valor este último en teoría más independiente de factores corneales.

En las QPP vemos en los estudios diferencias ORA IOPg – GAT entre 0,9 y 2,85 mm Hg, mientras que para ORA IOPcc – GAT llegan a alcanzar valores entre 2,6 y 6,29 mm Hg. Nuestro estudio arroja valores intermedios respecto a otros, con diferencias ORA IOPg – GAT sobre 1,72 mm Hg y ORA IOPcc – GAT de casi 5 mm Hg. Este tonómetro muestra para QPP valores de dispersión algo mayor en sus mediciones que otros dispositivos, y en el estudio de Chou et al.,¹¹⁷ que solo aporta datos para ORA IOPcc, se alcanza una DE superior a 8. Las principales diferencias de estos estudios, además de variaciones respecto a algunos criterios de inclusión, es que no randomizan el orden de uso los instrumentos, o lo hacen solo parcialmente, de forma que en dos de ellos se emplea primero ORA y después el resto de tonómetros de forma aleatoria.^{112,117} Además algunos estudios están basados, al igual que el nuestro, en muestras con indicaciones de diversa etiología, otros solo en queratoconos, mientras que estudio de Abd Elaziz et al.¹³⁶ incluye una muestra de 30 QPP con más de dos años de antigüedad y diversa causa, pero excluyendo específicamente pacientes con queratocono.

Solo existen 2 estudios comparativos entre ORA y GAT en DALK, ambos procedentes del grupo basado en el Centro de Investigación Oftálmica, Universidad de Ciencias Médicas Shahid

Beheshti de Teherán, que son los autores que con diferencia más artículos han publicado sobre tonometría y biomecánica en DALK. Los resultados de estos dos artículos son iguales, por lo que parecen estar basados en la misma muestra de 23 DALK en pacientes con queratocono, aunque en uno de ellos los autores indican que se aleatorizó el orden de los tonómetros¹¹³ mientras que en el otro indican que no y realizaban el mismo estudio también para un grupo de 45 QPP.¹⁰³ De nuevo en este tipo de trasplante se observan diferencias menores entre GAT y ORA IOPg que entre GAT y ORA IOPcc, siendo en nuestro estudio estas diferencias muy similares aunque de una magnitud ligeramente inferior, si bien los otros dos estudios muestran unos datos de dispersión de las mediciones de PIO con ORA inferiores a nuestros resultados.

Respecto a la técnica DSAEK encontramos tres estudios previos al nuestro que comparen ORA y GAT, los cuales coinciden en que ORA sobreestima a GAT. Solo el estudio de Faramarzi et al.¹¹⁰ compara las dos medidas de PIO de ORA, y encuentra una magnitud de las diferencias muy similares a las que nosotros observamos, de modo que ORA IOPg sobreestima a GAT en algo más de 2,5 mm Hg, mientras que ORA IOPcc lo hace en torno a 7 mm Hg en su estudio y algo menos de 6 mm Hg en el nuestro. Su muestra consta de 22 ojos con QBP, realizan la medición de PIO a los 6 meses de la cirugía, no aleatorizan el orden de los tonómetros ya que emplean primero GAT y además de obtener unos valores de PIO más altos con todos los tonómetros en su muestra, es llamativa la dispersión de las mismas con una alta desviación estándar. En los otros dos estudios, realizados sobre sendas muestras de 17 DSAEK sin especificar etiología del trasplantes⁶⁴ y sobre 37 DSAEK por QBP respectivamente,¹¹⁴ no aleatorizado el primero y solo parcialmente aleatorizado el segundo, se observan diferencias de menor magnitud entre ORA IOPcc y GAT, en torno a 4,5 mmHg.

Es reseñable comentar que los valores de fiabilidad para las mediciones con ORA que obtenemos en nuestro estudio son más bajos que los obtenidos en córneas no patológicas, por lo cual los valores obtenidos deben ser tomados con cautela. Esta medida de la fiabilidad se realiza mediante el parámetro Waveform Score (WS), incluido desde la versión de Software 2.0 de ORA, y que proporciona un valor dentro de la escala de 0 - 10, en la cual valores más altos corresponden a una mayor fiabilidad de la medición y viceversa. La mayoría de los estudios que

hemos comentado no incluyen dato alguno sobre los valores de WS obtenidos en las mediciones de PIO con ORA, haciendo tan solo vagas referencias alguno de ellos a que realizan una media de 4 medidas de “buena calidad”,¹⁰³ a que toman la medida con el WS más alto de 4 mediciones,¹¹² o a que descartan bajos valores de WS.¹³⁶ El único estudio que detalla valores sobre la calidad de las mediciones de ORA es el estudio de Gobeka et al.,¹⁰⁵ que si bien no determina un punto de corte aceptable de WS, mencionan los promedios para sus grupos de QPP y KC, 4,10 (2,20-7,50) y 5,10 (1,20-8,50) respectivamente ($p=0.376$), y realizan una reflexión al respecto en la discusión de su artículo. En un estudio de Ayala y Chen¹³¹ basado en 266 ojos normales los autores sugieren que mediciones con valores de WS inferiores a 7 pueden generar resultados menos fiables. Mandalos et al.¹³² llevan a cabo un estudio de reproducibilidad sobre 15 sujetos sanos y determinan que la obtención de un índice de calidad WS ≥ 6 en la medición de la PIO con ORA logró una alta reproducibilidad inter examinador. Ehrlich et al.¹³³ estudian la influencia de WS en la concordancia entre GAT y ORA en una muestra de 518 ojos de hipertensos oculares o pacientes con sospecha de o glaucoma, y concluyen que, aunque un valor alto de WS es indicativo de una mayor concordancia entre ORA IOPg y GAT, su influencia es mínima, de modo que un aumento en WS de 0 (menor posible puntaje) a 10 (puntaje más alto posible) predice una disminución en la variación entre GAT y ORA IOPg de tan solo 1,6 mm Hg, por lo que no establecen un límite de WS específico para determinar la calidad de una medición de ORA IOPg. Es posible que las características propias de las corneas trasplantadas, secundarias a cambios cicatriciales, topográficos y biomecánicos, impliquen que los valores ideales obtenidos en corneas vírgenes no sean comparables a los de los pacientes con queratoplastia, y hayamos de considerar como aceptables valores inferiores de WS en este tipo de pacientes, pero al no haber apenas datos a este respecto en otros estudios no podemos establecer comparaciones a este respecto.

**COMPARACION PIO MEDIDA CON TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO (DCT)
FRENTE A TONOMETRÍA DE APLANACIÓN GOLDMANN**

Las tablas 60 y 61 resumen los principales estudios comparativos sobre PIO medida con DCT frente GAT.

Tabla 60. Resultados PIO GAT frente a DCT en QPP.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	DCT
Viestenz	2006	92	Miscelánea	14,3± 4,1(ND)	18,3± 4,0(ND)
Ozbek	2006	21	Queratocono	16,2 ± 3,7 (ND)	16,7 ± 2,5 (ND)
Ismail	2006	10	¿Indicación?	11,71 ± 4,95 (4,0 - 21,5)	13,92 ± 5,26 (8,0 - 27,9)
Meyenberg	2008	29	Miscelánea	13,7 ± 4,4 (ND)	16,8 ± 5,2 (ND)
Ceruti	2008	18	¿Indicación?	(ND)	DCT-GAT 2,04 ± 1,7 (ND)
Moreno	2009	30	Miscelánea No QBP	15,3 ± 9,2 (ND)	18,7 ± 3,5 (ND)
Papastergiou	2010	40	20 KC 20 no KC	11,7 ± 2,3 (ND) 14,6 ± 2,9 (ND)	15,3 ± 1,9 (ND) 15,4 ± 2,1 (ND)
Kandarakis	2010	31	¿Indicación?	15,1 ± 3,6 (ND)	16,6 ± 2,8 (ND)
Chou	2012	31	¿Indicación?	17,83 ± 5,8 (10 - 34)	19,95 ± 7,3 (12,3 - 43,5)
Rosentreter	2013	95	Miscelánea	16,3 ± 5,2 (N 92)	17,2 ± 4,7 (N 53)
Estudio I		56	Miscelánea	13,37 ± 2,8 (8 - 20)	14,98 ± 4,46 (3,2 - 24)

Tabla 61. Resultados PIO GAT frente a DCT en DSAEK.

Estudio	año	N	Observaciones	GAT	DCT
Vajaranant	2008	50	41 FED / 9 QBP	15,9 ± 4,9	19,8 ± 4,4
Bochmann	2008	33	27 FED / 6 QBP	3 m: 19,9 ± 7,2 6 m: 17,9 ± 5,3	3 m: 22,0 ± 6,4 6 m: 19,7 ± 4,1
Klamann	2012	30	¿Indicación?	13,2 ± 3,2 (7,5-24,1)	16,1 ± 3,1 (7,5 – 22,7)
Clemmensen	2014	17	¿Indicación?	14,2 ± 3,9 (ND)	14,7 ± 3,4
Unterlauf	2016	23	8 FED / 15 QBP DSEK	1 w: 12,4 ± 3,3 6 m: 15,1 ± 4,4 12 m: 15,3 ± 4,7	1 w: 12,5 ± 2,9 6 m: 15,1 ± 3,9 12 m: 16,7 ± 4,8
Achiron	2016	20	¿Indicación?	14,9 ± 5,4 (ND)	14,9 ± 4,1
Estudio I		21	Miscelánea	12,43 ± 3,57 (7 - 23)	14,65 ± 6,67 (2,2 – 32,7)

Los estudios comparativos entre GAT y DCT son muy numerosos, especialmente en los trasplantes de espesor completo. La mayoría de ellos ya han sido referenciados en líneas anteriores porque además de comparar estos dos tonómetros comparan algún otro dispositivo. Todos ellos coinciden en que Pascal sobreestima a GAT, pero en un rango variable de magnitud de diferencias entre 0,5 y 4 mm Hg. Nuestro estudio se encuentra en valores intermedios con una diferencia de 1,61 ± 4,6 mm Hg. Los dos estudios con muestras de mayor tamaño (N >90)^{46,55} tienen similar diseño, ya que se basan en trasplantes de variada etiología, no aleatorizan el orden de los tonómetros, y aún así muestran una discrepancia entre los tonómetros entre 0,9 y 4 mm Hg. En cualquier caso solo disponemos de los detalles del abstract del segundo de ellos por tratarse de un estudio publicado en alemán. Como observamos en la tabla, también aparecen diferencias de resultados entre los estudios basados solo en queratocono.^{52,134} De nuevo encontramos cuatro estudios en los que no se especifica la etiología causa de la indicación del trasplante, lo cual puede determinar en gran medida variaciones importantes en las muestras que pueden condicionar las diferencias en los resultados.^{68,70, 117,137}

La única referencia bibliográfica previa a nuestros datos en relación a la comparación de PIO medida con DCT frente a GAT en DALK es el estudio de Ceruti et al.,⁷⁰ mencionado en el apartado anterior, el cual se basa en una muestra de 18 QPP y 14 queratoplastias lamelares profundas (DLKP). En dicho estudio no se especifican las causas de indicación de los trasplantes

y se realiza aleatorización del orden de los tonómetros, no se indican las medias de PIO obtenidas con cada aparato, sino las diferencias entre tonómetros, encontrando que, para el grupo de las DLKP, DCT sobreestima a GAT en $3,05 \pm 1,5$ mm Hg, un valor algo superior al observado en el grupo de QPP ($2,04 \pm 1,7$ mm Hg), aunque las diferencias de medias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,999$). Los autores reportan menor diferencia entre tonómetros cuanto más alta es la PIO, hallando una menor correlación entre los mismos para valores de PIO por encima de 24 mm Hg, si bien sus datos están basados en el coeficiente de correlación de Pearson, el cual no consideramos un buen sistema de comparación de métodos.

En relación a los resultados obtenidos para la técnica DSAEK, nuestros resultados coinciden con la literatura previa, en el sentido de que DCT sobreestima a GAT, con una diferencia de $2,28 \pm 7,4$ mm Hg, si bien la misma no es estadísticamente significativa ($p = 0,028$). El estudio con la muestra de mayor tamaño ($N = 50$), llevado a cabo por Vajaranant et al.,¹³⁸ encuentra la mayor diferencia de PIO (3,9 mm Hg), basándose en la muestra con predominio de pacientes con indicación de trasplante por Distrofia de Fuch's. Admiten algunos pacientes que asocian cirugía de catarata y dos con cirugía previa de glaucoma, si bien no mencionan nada sobre retrasplante, y, al igual que nuestro estudio, admiten pacientes en tratamiento con corticoides y antiglaucomatosos tópicos. Klamann et al.⁷⁵ reportan también diferencias superiores a nuestros resultados, pero como hemos mencionado con anterioridad no conocemos los detalles por tratarse de un estudio publicado en alemán. Existen dos estudios prospectivos, basados en sendas muestras de 33 DSAEK y 23 DSEK respectivamente, y muestran resultados dispares. El primero, realizado por Bochmann et al.¹³⁹ muestra una diferencia en torno a 2 mm Hg en mediciones tanto a los 3 como a los 6 meses, mientras que el segundo, llevado a cabo por Unterlauf et al.,⁶⁵ muestra valores muy similares en las mediciones efectuadas a la semana y los 6 meses de realizarse el trasplante, mientras que al año encuentran que DCT sobreestima en 1,4 mm Hg. En el primero de estos dos estudios, los autores concluyen que, a pesar la buena concordancia observada con GAT, en algunos sujetos objetivan diferencias de PIO superiores a 10 mm Hg, por lo que no se pueden considerar métodos intercambiables. Es posible que diferencias, tanto en la distribución como en el estadio de la enfermedad causante del trasplante, como en la técnica quirúrgica, así como otros detalles de la selección de los pacientes que aparecen especificados puedan condicionar la disparidad de los resultados. Yi et al.¹⁴⁰ realizan

un estudio prospectivo a 3 años sobre una muestra de 28 DSEK con disfunción endotelial de distinta etiología, en la que miden la PIO con GAT y DCT a los 1, 3, 6 meses y 1, 2 y 3 años postcirugía, y describen diferencias mayores a 5 mm Hg entre GAT y DCT, con mediciones más altas para DCT; en cambio no encuentran diferencias significativas en las mediciones de GAT antes de la cirugía y en periodo postoperatorio. Clemmensen et al.⁶⁴ reportan diferencias muy pequeñas entre las medias medidas por ambos tonómetros (0,5 mm Hg) en una muestra de 17 DSAEK, en la que no describen las causas del trasplante y excluyen pacientes con glaucoma o sospecha del mismo y que tengan tratamiento tópico. Por último, Achiron et al.¹²⁴ indican un valor de diferencia muy similar a nuestros resultados, de modo que DCT sobreestima GAT en 2,22 mm Hg, diferencia no estadísticamente significativa. Estos autores tampoco randomizan el orden de los tonómetros y desconocemos la etiología de los trasplantes.

Respecto a la medición de la PIO con DCT, se consideran mediciones fiables aquellas en las que el indicador de calidad Q, que emite valores en una escala entre 1 y 5, se encuentra entre los valores 1 y 3, siendo 1 la máxima calidad, y resultando necesario descartar los valores de Q superiores a 3. En nuestro caso no es posible obtener mediciones de ningún tipo o éstas no resultan validas por un valor Q superior a 3 en el 31 % de los pacientes como hemos comentado con anterioridad. Si bien los resultados de PIO con Pascal se aproximan en valor a los obtenidos con GAT nos parece que el porcentaje de pacientes trasplantados de cornea en los que no obtenemos dichas mediciones es demasiado alto como para considerar este tonómetro como una alternativa real en la practica clinica para este perfil de pacientes.

La especificación de la calidad de las mediciones para DCT está descrita de modo variable en los estudios precedentes. Ozbek et al.¹³⁴ Refieren obtener altas calidades (Q1-Q2) en todos sus pacientes, de modo que indican mediciones Q1 en 34 ojos y Q2 en 19 ojos, pero hacen esta referencia al grupo completo de estudio en el que incluyen 21 QPP de pacientes con QC además de otros pacientes con queratocono y degeneración marginal pelúcida. Chou et al.¹¹⁷ emplean la mejor de 3 mediciones de DCT y reportan mediciones inválidas hasta en el 13,9% (5/36) de los casos, mientras que Viestenz et al.⁵⁵ no logran fiabilidades Q 1-3 en el 22% de QPP sin suturas y en el 41% de las QPP que presentaban doble sutura continua. En nuestro análisis no encontramos influencia de la presencia o ausencia de suturas en las mediciones con DCT, pero

es posible que el impacto de una sutura continua doble sobre este dispositivo sea superior al de la sutura discontinua que habitualmente realizamos. Los resultados de Moreno-Montañes et al.⁷¹ son más similares a los nuestros, de modo que las mediciones con DCT no fueron obtenibles en 30% de ojos o los valores fueron de baja calidad en la mayoría de los ojos (Q<3 solo en 30% en PKP y 70% en ojos normales, y ellos concluyen que debido a que DCT necesita un patrón redondo de la película lagrimal, diversas alteraciones de la superficie corneal ajenas tras una QPP, como son el astigmatismo, irregularidades secundarias a puntos de sutura o alteraciones en la hidratación, podrían afectar la medición de la PIO con este dispositivo. En el resto de estudios no se hace mención a la imposibilidad o dificultad de mediciones de PIO con DCT en este tipo de pacientes.

1.5 ESTUDIO II: RESULTADOS DE PARÁMETROS MORFOLÓGICOS MEDIDOS CON PENTACAM

Mediante el Pentacam, que es el topógrafo que habitualmente empleamos en nuestro servicio para el seguimiento de los cambios queratométricos y el control del astigmatismo en los pacientes con trasplante de córnea, podemos medir múltiples variables que aportan gran información sobre las características de estas corneas modificadas. En el estudio II hemos llevado a cabo la medición del espesor corneal, la curvatura corneal (K1, K2 y KM y AC) y parámetros morfológicos de cámara anterior como son (ACA, VCA y PCA), y hemos estudiado su influencia sobre las mediciones de PIO con los distintos tonómetros.

ESPEJOR CORNEAL:

La influencia del espesor corneal (ECC) sobre la medición de PIO con GAT, el tonómetro de referencia,⁴⁴ tanto en sujetos sanos como en pacientes con queratocono y glaucoma es bien conocida, por lo que es el parámetro más estudiado con diferencia en la bibliografía relacionada con los trasplantes de córnea, siendo medido en la mayoría de los estudios con paquimetría ultrasónica.

O'Donnell y Maldonado⁸¹ estudian la precisión y repetibilidad del Pentacam respecto a la paquimetría ultrasónica en la medición de CCT en una muestra de 21 ojos normales, y concluyen mediciones ligeramente más bajas que la paquimetría ultrasónica. De Sanctis et al.⁸⁰ llevan a cabo un estudio similar en 65 queratoplastias penetrantes y 20 controles, y reportan medidas de Pentacam solo ligeramente inferiores a las de la paquimetría ultrasónica, así mismo encuentran niveles de reproducibilidad y repetibilidad de estos métodos solo ligeramente inferiores en trasplantes respecto a las córneas normales.

En nuestro trabajo, tan solo ORA IOPcc mostró una correlación negativa moderada con el ECC ($r = -0,578$, $p = 0,012$), obteniendo medidas de PIO mayores cuanto menor el valor de la paquimetría central. Ninguno de las restantes mediciones de PIO con el resto de tonómetros ni tampoco ORA IOPg mostraron relación estadísticamente significativa con esta variable.

En un intento de hacer un poco más extensivo nuestro conocimiento sobre los cambios paquimétricos en los pacientes con trasplante corneal en sus principales modalidades, realizamos un promedio de la paquimetría medida en una zona óptica de 5 mm en los 4 puntos cardinales, variable a la que definimos como espesor corneal promedio (ECP) con la idea de explorar si se producen cambios tróficos cicatriciales o edema que tal vez no siempre somos capaces de observar mediante la exploración clínica, y que de algún modo puedan condicionar la lectura de PIO de los distintos tonómetros. En nuestro estudio este parámetro se correlacionó con iCare Pro y ORA en los trasplantes de espesor completo.

Algunos estudios han estudiado la variabilidad de las mediciones del espesor corneal central respecto a la periferia en corneas normales y patológicas mediante Pentacam en comparación a otros dispositivos. Khoramnia et al.¹⁴¹ concluyen que mediante el Pentacam es posible adquirir

información sobre el grosor de la córnea en toda su extensión, aunque la confiabilidad disminuye ligeramente hacia la periferia. Ellos no reportan relación entre el aumento de la edad y el incremento del grosor corneal hacia la periferia, a diferencia de otros autores que sí lo sugieren. Prospero Ponce et al.¹⁴² comparan mediciones de Pentacam, Visante OCT y paquimetría ultrasónica en ojos normales, sospechosos de KC y post LASIK, y reportan buena reproducibilidad en las mediciones con Pentacam y OCT, aunque con valores algo inferiores a las obtenidas por ultrasonido, admiten una superioridad en la precisión de la OCT frente a Pentacam en corneas post- LASIK, y encuentran mayor concordancia de las mediciones de Pentacam con el aumento de la edad ($p = 0,017$). Otro estudio que compara un topógrafo basado en discos de Plácido y franjas de escaneo (Orbscan) y Pentacam con la paquimetría ultrasónica en corneas normales, sugiere que no son intercambiables con la misma, y que Pentacam no es tan bueno en la medición de paquimetrías periféricas como en las mediciones centrales.⁹⁰

Un estudio reciente llevado a cabo por Yu et al.¹⁴³ en una muestra de 112 sujetos sanos refrenda estas conclusiones.

Tras revisar detenidamente la amplia bibliografía sobre tonometría en queratoplastias observamos que la gran mayoría de los estudios no encuentran correlación entre las medidas de PIO con los distintos tonómetros y el espesor corneal. Salvetat et al.⁷³ estudian la medición de PIO con iCare y GAT en un amplio grupo de corneas normales y patológicas en el que 101 ojos no trasplantados (58 sanos y 43 glaucomas) y un grupo heterogéneo de 90 ojos trasplantados compuesto por 34 QPP, 20 ALTK (queratoplastias terapéuticas lamelares automatizadas) y 19 DSAEK, y mientras encuentran influencia de EEC tanto sobre GAT como sobre iCare en el grupo control, esta relación no se observó en los pacientes trasplantados. Li et al.⁷⁴ estudian la PIO mediante iCare y GAT en una muestra de 37 DSAEK y estudian la influencia del ECC medido con SA-OCT, encontrando una relación positiva para ambos tonómetros. Abd Elaziz et al.¹³⁶ estudian la PIO con ORA y GAT en 30 QPP excluyendo pacientes con KC, no encuentran influencia del ECC, pero aplican una corrección sobre GAT basada en la paquimetría ultrasónica, lo cual podría quizás inducir un sesgo en el estudio de dicha relación. Meyenberg et al.⁷² estudian GAT y DCT en 29 QPP, encontrando una correlación negativa estadísticamente significativa entre DCT y CCT.

CURVATURA CORNEAL:

Es también conocida la influencia de la curvatura corneal sobre las mediciones de PIO con GAT,¹⁴⁴ de modo que en pacientes con astigmatismo superior a 3 dioptrías (D) GAT puede causar un error en la medición de la PIO de aproximadamente 1 mmHg por cada 4 D.¹⁴⁵

Algunos estudios han explorado los cambios en la curvatura corneal mediante Pentacam tras queratoplastias. Seitz et al.¹⁴⁶ evalúan los cambios en la curvatura corneal posterior en 44 ojos tras QPP con y sin suturas en comparación a individuos normales, y concluyen que si bien los pacientes trasplantados presentaban un astigmatismo posterior significativamente mayor, no se apreciaron diferencias significativamente al comparar injertos con y sin suturas ($p = 0,44$). Dos estudios basados en mediciones con Pentacam sobre sendas muestras de 9 y 32 DSAEK respectivamente, informan de un cambio leve hipermetrópico por aumento de queratometría y astigmatismo posterior^{84,85}.

Al estudiar la influencia de la curvatura corneal sobre las medidas de PIO, nuestro estudio mostró los siguientes resultados; DCT mostró sólo en el grupo de las QPP una correlación positiva moderada con los valores de queratometría K1, K2 y KM ($r = 0,585$, $p = 0,000$, $r = 0,407$, $p = 0,017$ y $r = 0,558$, $p = 0,001$ respectivamente, es decir, se obtienen valores de PIO más altos cuanto más curva es la córnea. La queratometría (K1) mostró correlación negativa tanto para Tonopen ($r = -0,438$, $p = 0,035$) como para GAT K1 ($r = -0,468$, $p = 0,05$) en DALK y para ORA en DSAEK para ($r = -0,503$, $p = 0,024$ y $r = -0,563$, $p = 0,010$ para IOPcc e IOPg respectivamente), obteniendo mediciones más altas de la PIO en corneas más planas.

En el previamente mencionado estudio del grupo de Salvetat,⁷³ KM mostró una relación inversa significativa para iCare en el grupo de las QPP. Ozbek et al.¹³⁴ analizan la medición de PIO con GAT, Tonopen y DCT en una muestra de 21 QPP secundarias a KC y reportan una correlación inversa estadísticamente significativa entre GAT y la curvatura corneal. El estudio de Meyenberg et al.⁷² concluye que DCT no parece ser menos dependiente de las características corneales, ya que si bien parece ser menos dependiente de CCT, las medidas de PIO obtenidas tango con

DCT como con GAT mostraron una tendencia de correlación positiva estadísticamente significativa con la curvatura corneal. Papastergiou et al.⁵² estudian GAT y DCT en una muestra de 40 QPP (20 KC y 20 no KC) y no encuentran influencia de edad, sexo o queratometría en ningún tonómetro y ningún grupo, tan solo una tendencia en DCT a medir PIO más altas en ojos con valores más altos de queratometrías. Contrariamente, Chou et al.¹¹⁷ estudian la PIO con 4 tonómetros (GAT, Tonopen XL, DCT y ORA) en una muestra de 31 QPP, y concluyen que DCT es el tonómetro que resulta menos afectado por la curvatura corneal, puesto que reportan una correlación significativa entre el astigmatismo corneal y todos los instrumentos a excepción de DCT en los trasplantes de de más de un año y una correlación estadísticamente significativa o limitrofe en los trasplantes a los que se habían retirado las suturas corneales. Esta relación, en cambio, no aparecía para ninguno de los tonómetros en trasplantes con suturas o de menos de un año de evolución.

PARÁMETROS DE CÁMARA ANTERIOR:

En relación a los parámetros de cámara anterior medidos con Pentacam los estudios son en general muy escasos, y mínimos en relación a los trasplantes corneales. En referencia a la profundidad de cámara anterior (PCA), Nemeth et al.¹⁴⁷ comparan las mediciones de la misma mediante Pentacam y un dispositivo de ultrasonido estándar A-scan en 42 ojos fágicos y 42 ojos pseudofágicos, y concluyen la equivalencia de las mediciones en el primer grupo, mientras que en los ojos pseudofágicos los valores fueron inferiores al medir con Pentacam. En este sentido Hamoudi et al.¹⁴⁸ también reportan buen acuerdo entre Pentacam e IOLMaster en 114 ojos fágicos mientras que en 64 ojos pseudofágicos las mediciones con ambos instrumentos son diferentes. En otro estudio comparativo entre Pentacam y biometría ultrasónica por inmersión en 12 ojos pseudofágicos, Savini et al.⁹⁷ obtienen mediciones similares siempre que se empleen mediciones manuales, puesto que en presencia de una LIO, las mediciones automáticas del pentacam proporcionan valores superiores al ultrasonido y no son confiables. Esta misma observación se desprende de un estudio llevado a cabo por Su et al.¹⁴⁹ comparando las mediciones de ACD por Pentacam, IOLMaster y A-scan, las cuales coinciden mejor en ojos fágicos que en ojos pseudofágicos, e indican que las LIO con bloqueador azul pueden interferir

con las mediciones de ACD, error que puede ser corregido manualmente en el examen mediante Pentacam.

Algunos trabajos han estudiado los cambios en parámetros de CA tras la inyección de fármacos intravítreos, con resultados contradictorios. Mientras en un estudio llevado a cabo con Pentacam se observaron cambios en 70 ojos a los que se les inyectó Bevacizumab¹⁵⁰ en otro estudio similar realizado con Sirius, otro dispositivo basado en imágenes Sheimpflug sobre 43 ojos no confirma variación en estos parámetros.¹⁵¹ Este dispositivo ha sido empleado también en el estudio de los cambios de parámetros de cámara anterior durante el embarazo.^{152,153}

En referencia al ángulo de cámara anterior (ACA), varios autores han empleado el Pentacam para su estudio. Yi et al.⁹¹ comparan este dispositivo con la OCT de segmento anterior para la medición tanto de la PCA como del ACA en 162 ojos normales con ángulos abiertos considerando a ambos fiables y repetibles en las mediciones. En otro estudio más reciente sobre 74 ojos, Benitez del Castillo¹⁵⁴ et al. refieren que ambos sistemas muestran una alta capacidad para la detección de ángulo ocluable sin contacto, pero describen una concordancia moderada o baja entre ambos métodos. Mou et al.⁹³ reportan para una muestra de 39 ojos sanos y 37 ojos con ángulos estrechos resultados similares entre ambos dispositivos para los ángulos abiertos, mientras que los valores medios de los ángulos en localización nasal y temporal medidos con Pentacam resultaron superiores a los medidos por AS-OCT, y atribuyen estas diferencias a la incapacidad de ver adecuadamente el receso del ángulo o el espolón escleral con el Pentacam.

Fernandez-Vigo et al. realizan un estudio comparativo entre Pentacam y Optovue, dispositivo basado en Sheimpflug y OCT, para medir el ángulo iridotrabecular en una amplia muestra de 989 ojos sanos, y encuentran una concordancia mediocre entre ambos dispositivos, de modo que Pentacam tiende a sobreestimar las mediciones en ángulos estrechos y subestimarlas en ángulos abiertos.¹⁵⁵

Shankar et al.¹⁵⁶ estudian la confiabilidad de las mediciones automatizadas de Pentacam en 70 ojos sanos y reportan que mientras la curvatura corneal y los parámetros de la cámara anterior resultan altamente repetibles, las mediciones de la pupila tienen poca repetibilidad, lo cual afecta

a las mediciones de la paquimetría periférica, y recomiendan un análisis manual empleando el vértice corneal como punto de referencia para lograr una buena repetibilidad.

El único estudio que hemos encontrado en relación a la medición de parámetros de cámara anterior en queratoplastias es el llevado a cabo por Szalai et al.⁸³ que comparan OCT y Pentacam en una muestra de 56 QPP, y concluyen que tanto la fiabilidad como la repetibilidad del Pentacam resultan inferiores en la determinación de la queratometría, la elevación de cara anterior y posterior, ECC y PCA en pacientes con PKP. Así mismo, las mediciones de PCA difirieron significativamente entre ambos tomógrafos, resultando más repetibles y confiables al emplear SS-OCT.

Nuestro estudio aporta como novedoso la relación entre estos parámetros y los valores de PIO medidos con los diferentes dispositivos de tonometría. Según nuestros hallazgos, el parámetro de CA más influyente fue el ángulo camerular, que mostró una correlación negativa con Tonopen XL y ORA (IOPg), seguido del volúmen de CA que mostró influencia sobre GAT.

Es reseñable que a pesar de haber obtenido medidas fiables en los 100 pacientes con un índice de calidad adecuado, y habiendo tomado las medidas de la de mejor calidad de las 3 obtenidas para cada ojo, mientras que las medidas del ángulo tomadas de forma automática en el eje 0-180° por ser el de menor interferencia palpebral, las mediciones automáticas de PCA solo se obtuvieron en un 68% de los casos. Pentacam funciona reconstruyendo y extrapolando una serie de puntos basados en las mediciones de más de 500 puntos de elevación para cada una de las 25 mediciones que realiza en una única toma. El adecuado centrado y fijación del paciente para llevar a cabo estas mediciones es fundamental. Es posible que en estas corneas irregulares por procesos de cicatrización de la interfase donante receptor, la presencia de suturas, y las alteraciones de superficie, exista una dificultad añadida en la reconstrucción y extrapolación de los datos, de tal modo que sea más difícil obtener estos parámetros de cámara anterior. En nuestro estudio no hemos llevado a cabo una corrección manual de estas mediciones ni las hemos suplido en los casos en los que la PCA no ha podido ser determinada de forma automática, por lo que consideramos la utilidad en estas mediciones limitada para este perfil de pacientes, y por tanto hemos de considerar los resultados de análisis de influencia de estos parámetros sobre las mediciones de PIO con gran cautela.

1.6 ESTUDIO III: RESULTADOS DE PARÁMETROS BIOMECAÑICOS MEDIDOS CON ORA

En la actualidad existe una tendencia a realizar una queratoplastia mucho más selectiva, de tal modo que se prefiere realizar queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) en caso de patología corneal sin disfunción del endotelio y la membrana de Descemet^{157,158} y queratoplastia endotelial automatizada con extracción de Descemet (DSAEK) en caso de una afectación exclusiva de la capa endotelial,¹⁵⁹ lo cual permite evitar complicaciones severas de la queratoplastia penetrante como son el alto astigmatismo y una posible dehiscencia de la herida en la DSAEK así como el rechazo endotelial en la DALK. Aun así, se han descrito tasas de aumento de la PIO en el periodo postoperatorio en torno al 36% para DALK¹⁶⁰ y al 35% para DSAEK,¹⁶¹ si bien la tasa de desarrollo de glaucoma se calcula inferior a la acaecida en la QPP, en torno a 4,5% y 3% respectivamente. Así mismo, los niveles de error refractivo en DALK, similares a los observados en QPP,¹⁶²⁻¹⁶⁴ y una adición en el grosor corneal tras DSAEK son factores que puede reducir la precisión de las mediciones de PIO.¹⁶⁵

Gracias al desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico como el ORA y el Corvis ST (un dispositivo que mediante tecnología Scheimpflug graba en video de alta velocidad la reacción de la córnea tras un pulso definido de aire) comenzamos a tener cierto conocimiento sobre la córnea en su faceta de tejido viscoelástico y sobre cómo sus propiedades biomecánicas pueden ser indicadores de salud o enfermedad corneal, y como pueden influir tanto en sus funciones como en las mediciones de PIO que obtenemos con los distintos tonómetros. Al mismo tiempo se ha demostrado que tanto factores fisiológicos, como la edad, sexo y embarazo, como afecciones sistémicas y de la córnea, como diabetes mellitus, queratocono, ectasia iatrogénica, enfermedad de Fuchs, distrofias o queratitis, pueden afectar profundamente las características biomecánicas corneales.¹⁶⁶⁻¹⁷⁰ La exploración mediante estos aparatos ha permitido demostrar cuan importantes son los cambios biomecánicos inducidos en los trasplantes corneales,^{101,105,171} y así recientes estudios postulan varios aspectos en los dichos cambios; por una parte, el propio cambio estructural generado por la sustracción, adición o sustitución por otro tejido, y por otra parte los cambios generados por el remanente de córnea receptora y la interacción entre ambos tejidos. Así mismo, se esgrime que las alteraciones en las distintas capas corneales pueden tener un peso más o menos relevante en la resultante final de las alteraciones biomecánicas.^{166,172-175}

Solo existe un estudio comparable al nuestro que ha comparado las características biomecánicas en los tres tipos de queratoplastia realizado por Feizi et al,¹⁰⁴ en el cual estudian una muestra de 45 QPP y 21 DALK, todas ellas indicadas por queratocono, y 17 DSAEK indicadas por QBP. En la tabla 62 se muestran los datos comparativos de este estudio y del estudio III de esta tesis.

Tabla 62. Estudios sobre biomecánica corneal en QPP, DALK y DASEK.

Estudio	Media ± DE (rango)	QPP	DALK	DSAEK
Feizi	CH	10,23 ± 2,07 (6,40 - 15,70)	9,64 ± 2,07 (5,70 - 12,90)	7,79 ± 2,0 (5,30 - 11,10)
	CRF	10,13 ± 2,22 (5,90 - 16,0)	9,36 ± 2,09 (6,40 - 13,30)	7,88 ± 1,74 (5,40 - 13,0)
Estudio III	CH	8,31 ± 1,88 (2,4 - 12,4)	9,18 ± 2,48 (5,8 - 15,5)	7,93 ± 1,61 (4,4 - 11,2)
	CRF	8,5 ± 2,27 (3,2 - 14,3)	9,45 ± 2,41 (5,7 - 16)	8,09 ± 2,52 (2,2 - 14)

Los valores normales de HC y CRF oscilan entre $9,3 \pm 1,4$ y $11,4 \pm 1,5$ mm Hg, y $9,2 \pm 1,4$ y $11,9 \pm 1,5$ mm Hg respectivamente según las distintas fuentes bibliográficas y las características raciales de los grupos etnicos estudiados, que condiciona diferencias en cuanto a los defectos refractivos de los sujetos. Los resultados de nuestro estudio muestran unos valores biomecánicos reducidos en todos los tipos de queratoplastia, encontrando los parámetros más bajos en el grupo de DSAEK, seguido de QPP y con valores más cercanos a la normalidad en el grupo de DALK, siendo estos resultados para DALK y DSAEK muy similares a los mostrados por el estudio de Feizi, y en cambio, muy inferiores los valores que obtenemos en el grupo de QPP. Es reseñable que su muestra está compuesta exclusivamente por pacientes con queratocono (QC) y la nuestra por grupo heterogéneo de patologías, motivo por el cual la edad media de su muestra es más joven; así mismo nosotros incluimos pacientes con un rango mayor en cuanto a tiempo de seguimiento. En su estudio Feizi reporta valores de parámetros biomecánicos muy inferiores en DSAEK en comparación a QPP y DALK, los cuales considera comparables a los controles normales. Estos resultados presentan concordancia con un estudio previo sobre 12 sujetos sometidos a endoqueratoplastia tras Descematorrexis.¹⁷⁶

1.7 COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS

A continuación, resumimos en las tablas 63 - 65 los resultados de los principales estudios sobre biomecánica según el tipo de trasplante empleado.

Tabla 63. Parámetros de biomecánica corneal en QPP.

Estudio	año	N	Observaciones	CH	CRF
Yennerel	2010	36	Queratocono	10,16 ± 1,93	9,94 ± 2,34
Shin	2010	26	Miscelánea	8,95 ± 2,59 (ND)	10,26 ± 2,6 (ND)
Laiquzzaman	2010	34	Miscelánea	8,9 - 3,3 (2,8 - 16,7)	8,1 - 3,3 (1,1 - 16,4)
Fabian	2011	61	Miscelánea	9,5 ± 2,8 (4,6 - 17,7)	9,5 ± 3 (4,8 - 18,3)
Jafarinasab	2011	45	Queratocono	10,09 ± 2,5 (ND)	10,13 ± 2,2 (ND)
Hosny	2011	21	Miscelánea	9,57 ± 0,33 (7 - 12)	9,59 ± 1,5 (7,5 - 12,5)
Feizi	2012	34	Queratocono	10,1 ± 2,1 (6,4 - 15,7)	10,0 ± 2,3 (5,5 - 16,0)
Murugesan	2014	54	¿Indicación?	8,34 ± 1,85 (ND)	8,85 ± 2,39 (ND)
Feizi	2015	45	Queratocono	10,2 ± 2,1 (6,4 - 15,7)	10,1 ± 2,2 (5,9 - 16,0)
Gobeka	2018	35	Queratocono	9,35 ± 1,66	9,48 ± 1,96
Abd Elaziz	2019	30	Miscelánea	8,52 ± 1,81 (ND)	8,56 ± 1,59 (ND)
Estudio III		56	Miscelánea	8,31 ± 1,88 (2,4 - 12,4)	8,5 ± 2,27 (3,2 - 14,3)

Tabla 64. Parámetros de biomecánica corneal en DALK.

Estudio	año	N	Observaciones	CH	CRF
Feizi	2011	23	Queratocono	9,6 ± 2,1 (5,7-12,9)	9,4 ± 2,1 4,7-13,3
Jafarinasab	2011	23	Queratocono	9,64 ± 2,1 (ND)	9,36 ± 2,1 (ND)
Hosny	2011	21	Miscelánea	10,87 ± 1,39 (8-13)	11,25 ± 1,46 (8,5-13,5)
Feizi	2015	23	Queratocono	9,64 ± 2,07 (5,7-12,9)	9,36 ± 2,09 (6,40 - 13,30)
Estudio III		23	Miscelánea	9,18 ± 2,48 (5,8 - 15,5)	9,45 ± 2,41 (5,7 - 16)

Tabla 65. Parámetros de biomecánica corneal en DSAEK.

Estudio	año	N	Observaciones	CH	CRF
Clemmensen	2014	17	¿Indicación?	7,5 ± 1,5 (ND)	7,8 ± 1,5 (ND)
Feizi	2015	17	QBP	7,79 ± 2,0 (5,30 - 11,10)	7,88 ± 1,74 (5,40 - 13,0)
Faramarzi	2016	22	QBP	7,09 ± 3,68 (ND)	8,21 ± 3,84 (ND)
Feizi	2018	37	QBP	7,23 ± 1,87 (3,5 - 12,2)	7,17 ± 1,81 (3,8 - 11,4)
Estudio III		21	Miscelánea	7,93 ± 1,6 (4,4 - 11,2)	8,09 ± 2,52 (2,2 - 14)

En relación a la literatura previa revisada a este respecto, nuestros valores de histéresis corneal (CH) y factor de resistencia corneal (CRF) son ligeramente inferiores a los observados para QPP, mientras que se encuentran en concordancia con los reportados en otros estudios tanto para DALK como para DSAEK.

En el caso de los trasplantes de espesor completo, los resultados que más se asemejan a los nuestros en cuanto a valores de CH son los de los estudios de Shin et al.,¹⁷⁷ Murugesan et al.,¹⁰¹ y Abd Elaziz et al.¹³⁶ Estos dos últimos también muestran valores muy similares a los nuestros para CRF, mientras que el resultado para este parámetro en el primero de los tres estudios mencionados muestra mayor disparidad. De hecho, Shin et al. concluyen que, tras los trasplantes de espesor completo, CH disminuye mientras que CRF aumenta, disminuyendo significativamente la diferencia CH-CRF. Los autores aluden a que una PIO mayor junto con una reducción en el espesor corneal pueden haber contribuido a tales resultados. El trabajo de Murugesan et al. está basado en una muestra de pacientes con indicaciones de trasplante no especificadas, lo cual resta capacidad de comparación con otros estudios, puesto que no podemos saber cuan similares o diferentes puede dicha muestra con la de los restantes trabajos. Las muestras de sujetos de los otros dos estudios se componen de queratoplastias con indicaciones por diversa patología, al igual que nuestra muestra. Salvo el estudio de Gobeka et al.,¹⁰⁵ que está basado en pacientes con queratocono (QC), el resto de estudios que presentan valores intermedios también se basan en muestras con etiología heterogénea. Cabe destacar que, en cambio, el resto de estudios basados en QC presentan en general valores de CH y CRF

alrededor o por encima de 10 mm Hg. En un estudio llevado a cabo por Laiquzzaman et al.¹⁰² sobre una muestra de 34 QPP de etiología diversa, se realiza un subanálisis de los valores de CH y CRF en los subgrupos de pacientes con QC y el de otras etiologías y se observan valores biomecánicos post QPP más altos en los pacientes con queratocono, lo cual sugeriría que partiendo en estos pacientes de unos parámetros biomecánicos más bajos, el trasplante de espesor completo produciría un impacto positivo mayor que en otro tipo de etiologías, reestableciendo unos valores más acordes con la normalidad. Estos datos vienen a mostrar que las características biomecánicas se ven fuertemente influidas, no solo por el tipo de trasplante llevado a cabo, sino en gran medida por la patología previa al mismo.

La gran disparidad de resultados entre todos los estudios en QPP puede ser explicada por tanto por las diferencias finales en las muestras de cada estudio en lo que se refiere a indicaciones causa del trasplante, grado de evolución de dichas patologías previa al trasplante y en consecuencia grado de lesión en la córnea receptora, edad de los sujetos, tiempo de seguimiento desde la cirugía, modificaciones de las técnicas quirúrgicas en relación a los tamaños de botones donante y receptor, así como de su relación, etc.

Tanto en el caso de los trasplantes tipo DALK como DSAEK, los resultados de los parámetros corneales se muestran mucho más homogéneos, y son muy similares a los obtenidos por nuestro grupo. En los trabajos basados en DALK, tan solo es estudio de Hosny et al.¹⁰⁸ reporta resultados más altos para ambos parámetros en una muestra de 21 DALK de etiología diversa. El hecho de que la mayor parte de las indicaciones para realizar trasplantes lamelares anteriores y posteriores sean respectivamente QC y QBP/DEF, con casos más esporádicos de otras patologías que ocasionan una lesión más parcial en el conjunto de la córnea, puede ser la razón de que los estudios muestren resultados más acordes entre sí, a pesar de las diferencias en las muestras señaladas con anterioridad.

Una vez revisada la bibliografía respecto a cada uno de los tipos de trasplantes merece la pena llevar a cabo una reflexión general sobre las conclusiones más relevantes respecto a cada uno de los tipos de trasplantes.

En lo que respecta a los trasplantes de espesor completos los estudios son muy numerosos. Yenerel et al,¹⁰⁶ evaluaron en un estudio retrospectivo la biomecánica corneal en diferentes etapas del queratocono, desde la forma frustre hasta el queratocono manifiesto, así como después de 36 QPP. Reportaron que a medida que la severidad del QC aumenta los valores biomecánicos corneales son más bajos, y que si bien los valores de CH y CRF resultaron más altos en el grupo trasplantado que en el grupo de pacientes con QC, estos valores permanecían más bajos a los niveles de normalidad, lo que significa que aunque la QPP puede mejorar la biomecánica corneal en el queratocono, estas características no vuelva a los niveles normales, lo cual explican en parte por la participación de la córnea receptora patológica y debilitada. En este mismo sentido Murugesan et al.¹⁰¹ también reportan mejoría de los valores biomecánicos con el trasplante de espesor completo, pero sin lograr restaurar la normalidad. El estudio que implica la muestra más de QPP de mayor tamaño (Fabian et al.)¹¹² concluye que los parámetros biomecánicos pueden tener una influencia muy superior a la del espesor corneal en las mediciones de PIO, debido a una reducción en el módulo de elasticidad en este perfil de ojos. El grupo de Feizi et al.¹⁷⁸ lleva a cabo un estudio sobre 34 QPP realizadas a pacientes con QC. Estudian la relación del tamaño del botón, la disparidad entre los botones, CCT y los parámetros corneales y su influencia sobre las mediciones de PIO con ORA y GAT mediante un análisis de regresión multivariante, en el que se describen asociaciones estadísticamente significativas entre CH y CRF y el tamaño del trépano donante, y entre el espesor del injerto donante y CH, no así para CRF. También describen correlaciones positivas estadísticamente significativas de CH y CRF con GAT, mientras que el espesor corneal no mostró correlación con la medida de PIO con ninguno de los dos tonómetros. Gobeka et al.¹⁰⁵ estudian una muestra de 35 QC comparándolos con una muestra de ojos adelfos con QC, y concluyen que los parámetros biomecánicos son más bajos en los pacientes con QC que en los trasplantados. Así mismo señalan una correlación negativa moderada entre CH y ORA IOPcc en ambos grupos, pero no con GAT ni ORA IOPg. En cambio, encuentran correlación con todos los tonómetros y CRF, es decir, CRF parece afectar más las mediciones de los tonómetros que CH, resultados acordes a nuestros hallazgos.

El estudio de Abd Elaziz et al,¹³⁶ que estudia una muestra de 30 QPP en las que explícitamente se excluyen pacientes con queratocono, concluyen que incluso transcurridos al menos dos años desde el trasplante, los parámetros biomecánicos no regresan a valores normales. Nuestros

resultados, que incluyen pacientes tanto con queratocono como con otras causas de trasplante, son acordes a estos estudios, ya que muestran parámetros biomecánicos reducidos en QPP.

Respecto a la técnica DALK, Jafarinasab et al.¹⁰³ y Hosny et al.¹⁰⁸ comparan las características biomecánicas tras QPP y DALK, con resultados contradictorios. Mientras en el primer estudio no se encuentran diferencia significativa en los valores de CH, CRF, IOPg e IOPcc entre los dos grupos en este estudio y los autores concluyen que las características biomecánicas de los ojos con QC sometidos a DALK parecen ser equivalente a la de los ojos post QPP, los resultados del segundo estudio, esta vez para una muestra de pacientes con variadas indicaciones para los trasplantes, sugieren que la biomecánica corneal (CH y CRF) disminuyen significativamente en ojos sometidos a QPP en comparación a ojos sometidos a DALK u ojos normales. Encontramos dos publicaciones del prolijo grupo de Feizi, en relación a la biomecánica en las DALK, una de ellas (2011) basada solo en pacientes con QC sometidos a DALK (N = 23)¹¹³ y la otra que compara los tres tipos de trasplante¹⁰⁴ como comentamos al inicio de este apartado. Los resultados de CH y CFR son los mismos, por lo que deducimos que emplean la misma muestra de DALK para ambos estudios. Los autores concluyen en el primer estudio que CH y CRF juegan un papel mucho más relevante sobre las mediciones de PIO con GAT y ORA posteriores a DALK que otras características del injerto como puedan ser la paquimetría o la curvatura corneal. Los comentarios sobre el segundo estudio los desarrollaremos al final de este apartado para llevar a cabo una reflexión global sobre las principales consideraciones y conclusiones que se han acumulado a lo largo de las publicaciones surgidas en referencia a cada tipo de trasplante. En metaanálisis en el que se incluyen 750 QPP y 218 DALK¹⁷¹ se estudian los cambios biomecánicos tras ambas técnicas, y los resultados sugieren que en los pacientes sometidos a DALK los parámetros biomecánicos CH y CRF se encuentran más próximos a valores normales que en los pacientes sometidos a QPP.

En referencia a la DSAEK, Clemmensen et al.⁶⁴ estudian una pequeña muestra de 17 DSAEK en la que no especifican la etiología, y comparan sus características biomecánicas en relación a un grupo de 18 ojos con DEF y 35 ojos normales, reportando que tanto Ch como CRF se reducen en la distrofia endotelial de Fuchs, así como después de la queratoplastia lamelar posterior. Los restantes estudios están basados en muestras de pacientes con QBP como patología de base.

Faramarzi et al.¹¹⁰ llevan a cabo el único estudio prospectivo intrasujeto en el que CH y CRF son medidas en 22 ojos con QBP antes del trasplante y lo comparan con los resultados post DSAEK a los 6 meses y con los mismos valores de los 22 ojos adelfos sanos, encontrando que los parámetros biomecánicos de la córnea fueron significativamente más bajos en los ojos con QBP que en los ojos contralaterales normales, y que estos valores aumentaron significativamente después de DSAEK hasta alcanzar valores medidos en los ojos contralaterales normales. Es muy interesante la aportación de mediciones prospectivas de un mismo sujeto, pero aunque consideran los ojos adelfos sanos no hacen mención alguna a la realización de pruebas específicas a parte de la exploración clínica para poder detectar alguna condición basal en estos pacientes predisponente al desarrollo de una QBP como puedan ser la presencia de guttas o un recuento endotelial bajo que a su vez pudiese tener algún tipo de impacto en el comportamiento biomecánico de esos ojos adelfos "sanos". De nuevo el grupo de Feizi realiza un estudio basado en 37 DSAEK indicadas por QBP en el que se estudian las características biomecánicas y la medición de PIO con ORA y GAT y se comparan con un grupo control de similar tamaño. Concluyen que las medidas de PIO con ambos tonómetros son diferentes y no pueden intercambiarse, y que la diferencia entre ambas mediciones a diferencia de lo reportado por otros estudios se vió influenciada principalmente por CH y el grosor del lentículo donante.

En el mencionado estudio de Feizi et al. en el que se estudian los tres tipos de trasplante,¹⁰⁴ se reportan unos valores muy inferiores de parámetros biomecánicos en DSAEK respecto a QPP y DALK, los cuales se muestran considerablemente más cercanos a valores normales. Los autores atribuyen estos reducidos valores biomecánicos a la desaparición de la membrana de Descemet (MD) como pilar posterior de resistencia de la córnea. Los tres principales factores identificados como responsables en estos cambios son las características biomecánicas del botón donante, la respuesta de curación o cicatrización entre el donante y receptor y las propias características biomecánicas del remanente de córnea receptora. Los autores aducen además a que el estroma receptor puede sufrir cambios estructurales como acúmulo de proteínas de la matriz extracelular,^{179,180} así como depósitos intraestromales anormales parcialmente recuperables al revertir el edema tras la DSAEK,^{181,182} pese a lo cual pueden persistir alteraciones que den lugar a propiedades viscoelásticas reducidas de la córnea de carácter permanente. Los autores teorizan también con el posible impacto que la ausencia de una cicatriz anular en la DSAEK, ya

que la simple aposición del lenticulo endotelial no implicaría una integración del mismo con el resto de las estructuras, y ellos puede tener gran impacto sobre la biomecánica global de la córnea trasplantada. Tanto en QPP como en DALK en cambio, la creación de una cicatriz que englobe a la MD en la primera técnica o la integridad de la misma en la segunda junto a el remplazo completo de la porción corneal enferma podría lograr una mayor restauración biomecánica.

Dada la diferente patología de base por la que se realizaron los trasplantes en los grupos de QPP y DALK, los sujetos incluidos presentan edades muy inferiores a las observadas en el grupo de DSAEK, lo que podría tener un efecto directo en la biomecánica. En estudios previos se ha descrito que la edad reduce significativamente tanto la CH como el CRF,¹⁸³⁻¹⁸⁵ lo que podría tener un impacto en las diferencias observadas. Para comprender mejor el efecto del envejecimiento en la biomecánica del injerto, sería interesante comparar la edad de los receptores en las DSAEK con la edad de los donantes en QPP y DALK, pero estos datos no siempre son accesibles en los bancos de ojos. Los autores también concluyen que la adición de tejido con el aumento de CCT podría compensar parcialmente la reducción de los parámetros biomecánicos, pero otros estudios han demostrado que en los trasplantes corneales esa influencia del espesor corneal sobre los factores biomecánicos se ve alterada con respecto a los ojos no trasplantados.

Así mismo, es difícil aislar los factores condicionantes en la biomecánica corneal debidos a la patología subyacente previa a la biometría. Los pacientes con QC parten de unos valores de parámetros biomecánicos muy inferiores a la normalidad,^{186,187} mientras que el edema corneal mantenido en los pacientes con distrofia de Fuchs o queratopatía bullosa pseudofáquica podría producir alteraciones estromales muy importantes o incluso imposibles de revertir totalmente según su duración y severidad, que podrían resultar en un debilitamiento en la resultante de la biomecánica corneal a pesar de recibir un trasplante endotelial.

1.8 ANALISIS MULTIVARIANTE

En nuestro estudio todos los tonómetros se vieron significativamente afectados por el factor de resistencia corneal (FRC) excepto DCT, el cual resultó afectado por la queratometría (KM).

Si bien la literatura sobre tonometría y los diversos factores que pueden influir sobre la medición de la PIO en este tipo de pacientes, son muy pocos los estudios en los que se realizan análisis multivariantes de este tipo, y las variables incluídas difieren, así como las características de las muestras. Feizi et al (Cornea, 2012)¹⁷⁸ realizan un análisis de regresión multivariante sobre una muestra de 34 QPP realizadas por en pacientes con queratocono, donde demuestra que la histéresis corneal (CH) se asoció positivamente con el tamaño del trépano del donante ($p = 0,028$) y con el espesor central del injerto (CGT) ($p = 0,025$; $R^2 = 0,35$). Así mismo describen una asociación significativa entre el CRF y el tamaño del trépano del donante. ($p = 0,012$) y CGT ($p = 0,001$; $R^2 = 0,51$). En cambio no encontraron correlación significativa entre ninguno de las dos variables biomecánicas y la edad del paciente o la queratometría media. El análisis de regresión múltiple reveló que la PIO por GAT correlacionaba positivamente con CH ($p = 0,014$), CRF ($p = 0,012$), e IOPcc ($p = 0,024$) ($R^2 = 0,41$). Sin embargo, ni CGT, ni la queratometría media (KM) ni el tamaño del trépano del donante mostraron efecto significativo sobre la PIO medida con GAT.

En su estudio, Abd Elaziz et al.¹³⁶ llevan a cabo un análisis de regresión multivariante con IOPcc e IOPg como resultados mientras que la edad, la patología córnea, ECC, astigmatismo corneal, KM y los factores biomecánicos CH y CRF como predictores potenciales, con un R ajustado (R^2) = 0,99. Edad, HC y CRF resultaron predictores significativos para IOPcc e IOPg, mientras el ECC no tuvo resultados significativos para las medidas con ORA.

En un estudio similar al nuestro llevado a cabo también en nuestro hospital, en el cual se compararon los mismos tonómetros en una muestra de 100 ojos con anillos intraestromales, Arribas et al.¹²² llevan a cabo un análisis multivariante similar al nuestro, en el que al introducir los factores biomecánicos GAT no se vio influido por ECC, mientras que si lo estuvo por CRF. DTC presentó independencia de todos los parámetros estudiados salvo la edad. iCare Pro estuvo influido por ECC, CH y CRF, Tonopen XL estuvo influido por CC, CH y CRF. Ambas medidas de ORA, IOPcc e IOPg estuvieron influidas por la CC, IOPcc estuvo influido por CH mientras que

IOPg lo estuvo por CRF. En este estudio se observa en el modelo de regresión una relación positiva con el CRF, mientras que aparece una relación negativa con CH. En nuestro estudio se observa comportamiento similar, con una relación negativa con CH y una relación de mayor magnitud y signo positivo, con CRF. Este comportamiento podría explicarse de la colinealidad existente entre las distintas variables de ORA, puesto que todos los parámetros medidos por ORA se basan en la primera (P1) y la segunda (P2) presiones de aplanación, y el instrumento utiliza algunas ecuaciones matemáticas para traducir estas presiones en CH, CRF, IOPg y IOPcc. Así, mientras que histéresis corneal es definida como una medida de las propiedades viscoelásticas de la córnea, es decir, de la capacidad de los tejidos corneales de absorber energía cuando se aplica a estos una fuerza y se calcula mediante la diferencia entre P1 y P2, la PIOg se calcula mediante un promedio de estos dos valores. CRF se calcula con la fórmula $(P1 - 0,7 \times P2)$ y se cree que es dominado por las propiedades elásticas de la córnea, constituyendo un indicador de la resistencia general de la córnea que abarca toda la respuesta de la córnea frente a la misma fuerza aplicada, incluyendo por lo tanto la resistencia elástica. En corneas normales la CH no se correlaciona fuertemente con la IOPg, sin embargo, el CRF se relaciona significativamente con ésta y con el ECC. Este comportamiento en cambio se ve totalmente desvirtuado cuando estudiamos corneas trasplantadas, quizá porque estas formulas matemáticas fueron diseñadas precisamente para medir estos comportamientos bioemcánicos en ojos normales. Así mismo la mencionada colinealidad, a veces denominada correlación semiparcial, es una situación no deseable en la que una de las variables independientes es una función lineal de otras variables independientes que podría ayudar a explicar estos valores aparentemente contradictorios. Es por ello que hemos preferido destacar la variable que presenta una asociación más fuerte, que en este caso claramente es el CRF.

1.9 LIMITACIONES

Nuestro estudio está basado en el trasplante corneal, una condición de baja prevalencia en la población, motivo por el cual hemos realizado una selección de la muestra basado en la oportunidad, cuando los pacientes han acudido a consulta a sus revisiones. Algunos autores defienden que para poder sacar conclusiones adecuadas las características de la muestra a estudiar debe ser muy exigente, no incluyendo presencia de suturas, pacientes con queratoplastias indicadas por distinta patología o con historia de rechazo revertido con tratamiento médico, retrasplantados, con asociación de cirugía de cataratas, o que estén en uso de fármacos corticoesteroides o hipotensores, pero si bien es cierto que todos estos factores pueden modificar los resultados, muchos de los pacientes en los que tenemos que discriminar con exactitud la medición de la PIO se encuentran en la práctica clínica bajo uno o varios de todos estos condicionantes, y el aumento de la PIO en el postoperatorio precoz es fundamental para evitar una pérdida visual irreversible o el propio fracaso del trasplante, por lo que consideramos necesario poder conocer con qué instrumento se obtienen las mediciones más fiables, o qué limitaciones y consideraciones debemos tener en cuenta a la hora de interpretar los valores arrojados por cada instrumento. Como comentamos, anteriormente y pese a la baja prevalencia de esta condición, lo ideal sería poder estudiar grandes series de trasplantes tanto de forma preoperatoria como de modo prospectivo a nivel de biomecánica y tonometría para poder así conocer el impacto real de cada una de las técnicas quirúrgicas y de los diversos factores mencionados en los resultados de las mediciones.

Los tres estudios incluidos en esta Tesis presentan varias limitaciones que comparten por ser realizados sobre la misma muestra de sujetos.

- Se incluyeron pacientes con un rango de seguimiento del trasplante muy amplio, ya que se incluían los sujetos que acudían a sus revisiones programadas siempre que cumplieren los criterios de inclusión de haber sido intervenidos de queratoplastia al menos 5 semanas antes, y no cumplieren criterios de exclusión, por lo cual las características tanto morfológicas como

biomecánicas son muy heterogéneas entre los sujetos, puesto que el grado de cicatrización entre unos y otros sujetos puede ser muy variable.

- Se emplearon dos ojos de algunos pacientes si cumplían los criterios de inclusión, lo cual podría introducir algún tipo de sesgo si algún paciente cuyos dos ojos fuesen incluidos presentase alguna condición particular que pudiese afectar alguno de los parámetros medidos. Se reclutaron pacientes con muy diversa etiología en base a la cual se realizaron las indicaciones del trasplante, lo cual otorga heterogeneidad a la muestra.
- Se admitieron pacientes con tratamiento tópico con corticoides y/o hipotensores, que pueden haber interferido con la medición de la PIO de para alguno de los tonómetros.
- Se admitieron paciente con cirugía de catarata simultanea o no y retrasplantes corneales, los cuales especialmente podrían inducir características particulares en los sujetos por la reiterativa alteración corneal.
- No se estableció un grupo control de ojos normales con los que contrastar la muestra.
- No se realizaron estudios de reproducibilidad, lo cual sería muy interesante en este tipo de pacientes dada la compleja interacción de los factores corneales que se ven alterados como efecto de la cirugía, y que pueden implicar comportamientos muy diferentes a la normalidad en la medición de la PIO con estos aparatos.
- La medición de los parámetros de cámara anterior se realizó con Pentacam, dispositivo que no permite ver el ángulo camerular.
- Las mediciones de cámara anterior se realizaron en el eje horizontal, por ser la zona ocular de menor interferencia con los párpados.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. La presión intraocular después de un trasplante de córnea puede ser obtenida satisfactoriamente con todos los tonómetros salvo con Pascal.
2. Los tonómetros que presentan mayor acuerdo con Goldmann en pacientes con queratoplastia son la tonometría de contorno dinámico, PIO corregida de Goldmann de ORA (IOPg) e iCare Pro.
3. En los tonómetros con mayor acuerdo pueden existir diferencias en medición de PIO mayores a 3 mm Hg, por lo que no son intercambiables con Goldmann en la práctica clínica.
4. PIO corneal compensada de ORA (IOPcc) y Tonopen muestran muy poco acuerdo con Goldmann en este perfil de pacientes.
5. Los tonómetros iCare Pro y PIO corregida de Goldmann de ORA (IOPg) presentan baja concordancia con GAT en pacientes con queratoplastia. La concordancia para el resto de tonómetros es nula.
6. El tiempo de evolución, la presencia de suturas y la existencia de otros procesos quirúrgicos pueden afectar a la tonometría de contorno dinámico y a ORA.
7. Los parámetros morfológicos influyen de distinto modo según el tipo de trasplante. En QPP la queratometría influye más sobre DCT. En cambio, DCT e iCare Pro no se ven influidos por la curvatura corneal en los pacientes con DALK, mientras que el espesor corneal se muestra más relevante en pacientes con DSAEK, afectando a ORA y DCT.
8. Los valores de parámetros de CA medidos automáticamente con Pentacam se ven limitados en los pacientes con trasplantes corneales en los que no se pueda obtener una buena visualización del ángulo de la cámara anterior.
9. Los factores biomecánicos presentan una mayor influencia que el espesor corneal sobre la medida de PIO en pacientes con queratoplastia.

10. El factor de resistencia corneal presenta una influencia mayor que la histéresis corneal en la medición de la PIO en pacientes con trasplante de córnea.

11. De acuerdo a nuestros resultados, iCare Pro se puede considerar una alternativa adecuada a Goldmann en pacientes con queratoplastia, dada su fiabilidad y una escasa afectación por parámetros morfológicos y biomecánicos.

12. El mejor acuerdo de DCT en medición de la PIO respecto a GAT y su menor afectación por factores biomecánicos se ven contrarrestados por su mayor dependencia de la curvatura corneal y las dificultades técnicas para obtener medidas fiables en pacientes con queratoplastia.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Mathews PM, Lindsley K, Aldave AJ, Akpek EK. Etiology of Global Corneal Blindness and Current Practices of Corneal Transplantation: A Focused Review. *Cornea*. 2018 Sep;37(9):1198-1203.
2. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):1221-1234.
3. America, E. B. Eye Banking Statistical Report. Washington DC: Eye Bank Association of America. 2017.
4. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, Heindl LM. Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. *Transplantation*. 2017 Jun;101(6):1387-1399.
5. Kim BZ, Meyer JJ, Brookes NH, Moffatt SL, Twohill HC, Pendergrast DG, Sherwin T, McGhee CNJ. New Zealand trends in corneal transplantation over the 25 years 1991-2015. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun;101(6):834-838.
6. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim C-Y, Chuck RS. Keratoplasty in the United States. *Ophthalmology*. 2015; 122:1-11.
7. Keenan TD, Jones MN, Rushton S, Carley FM; National Health Service Blood and Transplant Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists (Ocular Tissue Advisory Group Audit Study 8). Trends in the indications for corneal graft surgery in the United Kingdom: 1999 through 2009. *Arch Ophthalmol*. 2012 May;130(5):621-8.
8. Kosker M, Suri K, Duman F, Hammersmith KM, Nagra PK, Rapuano CJ. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty and Descemet stripping endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy: fellow eye comparison. *Cornea*. 2013 Aug;32(8):1083-8.
9. Zhang YM, Wu SQ, Yao YF. Long-term comparison of full-bed deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in treating keratoconus. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013 May;14(5):438-50.
10. Karadag O, Kugu S, Erdogan G, Kandemir B, Eraslan Ozdil S, Dogan OK. Incidence of and risk factors for increased intraocular pressure after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2010 Mar;29(3):278-82.
11. Oruçoglu F, Blumenthal EZ, Frucht-Pery J, Solomon A. Risk factors and incidence of ocular hypertension after penetrating keratoplasty. *J Glaucoma*. 2014 Dec;23(9):599-605.
12. Ayyala RS. Penetrating keratoplasty and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2000 Sep-Oct;45(2):91-105.
13. Wilson SE, Kaufman HE. Graft failure after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol*. 1990 Mar-Apr;34(5):325-56.
14. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1855-65.
15. Reinhard T, Kallmann C, Cepin A, Godehardt E, Sundmacher R. The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997 Sep;235(9):553-7.
16. Kirkness CM, Ficker LA. Risk factors for the development of postkeratoplasty glaucoma. *Cornea*. 1992 Sep;11(5):427-32.
17. França ET, Arcieri ES, Arcieri RS, Rocha FJ. A study of glaucoma after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2002 Apr;21(3):284-8.

18. Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Kuchle M, Naumann GO. Long-term follow-up of intraocular pressure after penetrating keratoplasty for keratoconus and Fuchs' dystrophy: comparison of mechanical and Excimer laser trephination. *Cornea*. 2002 May;21(4):368-73.
19. Polack FM. Glaucoma in keratoplasty. *Cornea*. 1988;7(1):67-70.
20. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, Schwartz A. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994 Sep;101(9):1536-47.
21. Zimmerman TJ, Krupin T, Grodzki W, Waltman SR. The effect of suture depth on outflow facility in penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 1978 Mar;96(3):505-6.
22. Zimmerman TJ, Waltman SR, Sachs U, Kaufman HE. Intraocular pressure after aphakic penetrating keratoplasty "through-and-through" suturing. *Ophthalmic Surg*. 1979 Jul;10(7):49-52.
23. Olson RJ, Kaufman HE. A mathematical description of causative factors and prevention of elevated intraocular pressure after keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977 Dec;16(12):1085-92.
24. Zimmerman T, Olson R, Waltman S, Kaufman H. Transplant size and elevated intraocular pressure. Postkeratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 1978 Dec;96(12):2231-3.
25. Dada T, Aggarwal A, Minudath KB, Vanathi M, Choudhary S, Gupta V, Sihota R, Panda A. Post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2008 Jul-Aug;56(4):269-77.
26. Arroyave CP, Scott IU, Fantes FE, Feuer WJ, Murray TG. Corneal graft survival and intraocular pressure control after penetrating keratoplasty and glaucoma drainage device implantation. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):1978-85.
27. Knape RM, Szymarek TN, Tuli SS, Driebe WT, Sherwood MB, Smith MF. Five-year outcomes of eyes with glaucoma drainage device and penetrating keratoplasty. *J Glaucoma*. 2012 Dec;21(9):608-14.
28. Davson H: The intraocular pressure. In: Davson H, *The eye, Vol 1-a, Vegetative physiology and biochemistry*, 3rd edn, London, Academic Press, 1984.
29. Stamper RL. A history of intraocular pressure and its measurement. *Optom Vis Sci*. 2011 Jan;88(1):16-28.
30. Cook JA, Botello AP, Elders A, Fathi Ali A, Azuara-Blanco A, Fraser C, McCormack K, Margaret Burr J; Surveillance of Ocular Hypertension Study Group. Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1552-7.
31. Goldmann H, Schmidt T. Uber Applanationstonometrie [Applanation tonometry]. *Ophthalmologica*. 1957 Oct;134(4):221-42. German.
32. Phelps CD, Phelps GK. Measurement of intraocular pressure: a study of its reproducibility. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1976 Jan 16;198(1):39-43.
33. Motolko MA, Feldman F, Hyde M, Hudy D. Sources of variability in the results of applanation tonometry. *Can J Ophthalmol*. 1982 Jun;17(3):93-5.
34. Moses Ra. The Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol*. 1958 Dec;46(6):865-9.
35. Krakau CE, Wilke K. On repeated tonometry. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1971;49(4):611-4.
36. Moses Ra. Repeated applanation tonometry. *Ophthalmologica*. 1961;142:663-8.
37. Arora R, Bellamy H, Austin M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol*. 2014 Mar 26;8:605-10.

38. Boothe WA, Lee DA, Panek WC, Pettit TH. The Tono-Pen. A manometric and clinical study. *Arch Ophthalmol*. 1988 Sep;106(9):1214-7.
39. Iester M, Mermoud A, Achache F, Roy S. New Tonopen XL: comparison with the Goldmann tonometer. *Eye (Lond)*. 2001 Feb;15(Pt 1):52-8.
40. Levy J, Lifshitz T, Rosen S, Tessler Z, Biedner BZ. Is the tono-pen accurate for measuring intraocular pressure in young children with congenital glaucoma? *J AAPOS*. 2005 Aug;9(4):321-5.
41. Dohadwala AA, Munger R, Damji KF. Positive correlation between Tono-Pen intraocular pressure and central corneal thickness. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1849-54.
42. Browning AC, Bhan A, Rotchford AP, Shah S, Dua HS. The effect of corneal thickness on intraocular pressure measurement in patients with corneal pathology. *Br J Ophthalmol*. 2004 Nov;88(11):1395-9.
43. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Dec;46(12):4578-80.
44. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, Benitez del Castillo JM, Wasfi M, Garcia-Sanchez J. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and goldmann tonometry. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2156-62.
45. Salim S, Du H, Wan J. Comparison of intraocular pressure measurements and assessment of intraobserver and interobserver reproducibility with the portable ICare rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013 Apr-May;22(4):325-9.
46. Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM, Lappas A, Cursiefen C, Dietlein TS. Rebound, applanation, and dynamic contour tonometry in pathologic corneas. *Cornea*. 2013 Mar;32(3):313-8.
47. Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol*. 2004 Mar 23;4:4.
48. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma*. 2005 Oct;14(5):344-50.
49. 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.
50. Francis BA, Hsieh A, Lai MY, Chopra V, Pena F, Azen S, Varma R; Los Angeles Latino Eye Study Group. Effects of corneal thickness, corneal curvature, and intraocular pressure level on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):20-6.
51. Wang AS, Alencar LM, Weinreb RN, Tafreshi A, Deokule S, Vizzeri G, Medeiros FA. Repeatability and reproducibility of Goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response analyzer tonometry. *J Glaucoma*. 2013 Feb;22(2):127-32.
52. Papastergiou GI, Kozobolis V, Siganos DS. Effect of recipient corneal pathology on Pascal tonometer and Goldmann tonometer readings in eyes after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Jan-Feb;20(1):29-34.
53. Mangouritsas G, Mourtzoukos S, Mantzounis A, Alexopoulos L. Comparison of Goldmann and Pascal tonometry in relation to corneal hysteresis and central corneal thickness in nonglaucomatous eyes. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1071-7.
54. Irvine AR, Kaufman HE. Intraocular pressure following penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1969 Nov;68(5):835-44.
55. Viestenz A, Langenbacher A, Seitz B, Viestenz A. Evaluierung der dynamischen Konturtonometrie nach penetrierender Keratoplastik [Evaluation of dynamic contour tonometry in penetrating keratoplasties]. *Ophthalmologie*. 2006 Sep;103(9):773-6. German.

56. 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.
57. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006 Dec;29(5):257-62.
58. 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.
59. 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.
60. Ehrlich JR, Radcliffe NM, Shimmyo M. Goldmann applanation tonometry compared with corneal-compensated intraocular pressure in the evaluation of primary open-angle Glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2012 Sep 25;12:52.
61. Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, Colin J. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Apr;34(4):616-22.
62. Goldich Y, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Goldmann applanation tonometry versus ocular response analyzer for intraocular pressure measurements in keratoconic eyes. *Cornea*. 2010 Sep;29(9):1011-5.
63. Shin J, Kim TW, Park SJ, Yoon M, Lee JW. Changes in biomechanical properties of the cornea and intraocular pressure after myopic laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser for flap creation determined using ocular response analyzer and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma*. 2015 Mar;24(3):195-201.
64. Clemmensen K, Hjortdal J. Intraocular pressure and corneal biomechanics in Fuchs' endothelial dystrophy and after posterior lamellar keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2014 Jun;92(4):350-4.
65. Unterlauff JD, Schädle N, Kasper K, Klink T, Geerling G. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in keratoconus. *Cornea*. 2011 Oct;30(10):1078-82.
66. Garzozzi HJ, Chung HS, Lang Y, Kagemann L, Harris A. Intraocular pressure and photorefractive keratectomy: a comparison of three different tonometers. *Cornea*. 2001 Jan;20(1):33-6.
67. 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.
68. Ismail AR, Lamont M, Perera S, Khan-Lim D, Mehta R, Macleod JD, Anderson DF. Comparison of IOP measurement using GAT and DCT in patients with penetrating keratoplasties. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jul;91(7):980-1.
69. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Dynamic contour tonometry: a comparative study on human cadaver eyes. *Arch Ophthalmol*. 2004 Sep;122(9):1287-93.
70. Ceruti P, Morbio R, Marraffa M, Marchini G. Comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry in deep lamellar and penetrating keratoplasties. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):215-221.
71. Moreno-Montañés J, Olmo N, Zarranz-Ventura J, Heras-Mulero H. Dynamic contour tonometry in eyes after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2009 Aug;28(7):836-7.
72. Meyenberg A, Iliev ME, Eschmann R, Frueh BE. Dynamic contour tonometry in keratoconus and postkeratoplasty eyes. *Cornea*. 2008 Apr;27(3):305-10.

73. Salvetat ML, Zeppieri M, Miani F, Tosoni C, Parisi L, Brusini P. Comparison of iCare tonometer and Goldmann applanation tonometry in normal corneas and in eyes with automated lamellar and penetrating keratoplasty. *Eye (Lond)*. 2011 May;25(5):642-50.
74. Li BZ, Hong J, Peng RM, Wang X, Ren J, Wu LL. [Comparison of I Care rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer after Descemet's stripping with automated endothelium keratoplasty]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2013 Mar;49(3):257-62. Chinese.
75. Klamann MK, Maier AK, Gonnermann J, Torun N, Ruokonen PC. Einfluss der Hornhautdicke nach posteriorer lamelläre Keratoplastik (DSAEK) auf die Messung des Augeninnendrucks [Influence of corneal thickness on intraocular pressure measurements following Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)]. *Ophthalmologe*. 2012 Nov;109(11):1093-7. German.
76. 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.
77. Sedaghat MR, Daneshvar R, Kargozar A, Derakhshan A, Daraei M. Comparison of central corneal thickness measurement using ultrasonic pachymetry, rotating Scheimpflug camera, and scanning-slit topography. *Am J Ophthalmol*. 2010 Dec;150(6):780-9.
78. Amano S, Honda N, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Samejima T, Ogata M, Miyata K. Comparison of central corneal thickness measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and scanning-slit corneal topography. *Ophthalmology*. 2006 Jun;113(6):937-41.
79. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci*. 2005 Oct;82(10):892-9.
80. De Sanctis U, Missolungi A, Mutani B, Grignolo FM. Graft central thickness measurement by rotating Scheimpflug camera and ultrasound pachymetry after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1461-8.
81. O'Donnell C, Maldonado-Codina C. Agreement and repeatability of central thickness measurement in normal corneas using ultrasound pachymetry and the OCULUS Pentacam. *Cornea*. 2005 Nov;24(8):920-4.
82. Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, Bax L, Tsutsui K, Aizawa D, Shimizu K. Repeatability, reproducibility, and agreement characteristics of rotating Scheimpflug photography and scanning-slit corneal topography for corneal power measurement. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Jan;35(1):127-33.
83. Szalai E, Németh G, Hassan Z, Módis L Jr. Noncontact Evaluation of Corneal Grafts: Swept-Source Fourier Domain OCT Versus High-Resolution Scheimpflug Imaging. *Cornea*. 2017 Apr;36(4):434-439.
84. Bahar I, Kaiserman I, Livny E, Slomovic A, Slomovic A. Changes in corneal curvatures and anterior segment parameters after descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Curr Eye Res*. 2010 Nov;35(11):961-6.
85. Prasher P, Muftuoglu O, Bowman RW, Cavanagh HD, McCulley JP, Mootha VV. Corneal power measurement with a rotating Scheimpflug imaging system after Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Aug;36(8):1358-64.
86. Kwon RO, Price MO, Price FW Jr, Ambrósio R Jr, Belin MW. Pentacam characterization of corneas with Fuchs dystrophy treated with Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Refract Surg*. 2010 Dec;26(12):972-9.
87. Zhou AW, Giroux J, Mao AJ, Hutnik CM. Can preoperative anterior chamber angle width predict magnitude of intraocular pressure change after cataract surgery? *Can J Ophthalmol*. 2010 Apr;45(2):149-53.

88. Sakata LM, Lavanya R, Friedman DS, Aung HT, Gao H, Kumar RS, Foster PJ, Aung T. Comparison of gonioscopy and anterior segment ocular coherence tomography in detecting angle closure in different quadrants of the anterior chamber angle. *Ophthalmology*. 2008 May;115(5):769-74.
89. Yazıcı AT, Pekel G, Bozkurt E, Yıldırım Y, Pekel E, Demirok A, Yılmaz OF. Measurements of anterior segment parameters using three different non-contact optical devices in keratoconus patients. *Int J Ophthalmol*. 2013 Aug 18;6(4):521-5.
90. Bourges JL, Alfonsi N, Laliberté JF, Chagnon M, Renard G, Legeais JM, Brunette I. Average 3-dimensional models for the comparison of Orbscan II and Pentacam pachymetry maps in normal corneas. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2064-71.
91. Yi JH, Hong S, Seong GJ, Kang SY, Ma KT, Kim CY. Anterior chamber measurements by pentacam and AS-OCT in eyes with normal open angles. *Korean J Ophthalmol*. 2008 Dec;22(4):242-5.
92. Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Mar;32(3):456-9.
93. Mou D, Fu J, Li S, Wang L, Wang X, Wu G, Qing G, Peng Y, Wang N. Narrow- and open-angle measurements with anterior-segment optical coherence tomography and Pentacam™. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010 Nov-Dec;41(6):622-8.
94. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Oct;33(10):1708-12.
95. Uçakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Anterior chamber parameters measured by the Pentacam CES after uneventful phacoemulsification in normotensive eyes. *Acta Ophthalmol*. 2009 Aug;87(5):544-8.
96. Omura T, Tanito M, Doi R, Ishida R, Ohira A. Anterior chamber parameters measured using the Pentacam Scheimpflug imaging device before and after cataract surgery in eyes with primary angle closure. *Acta Ophthalmol*. 2012 Dec;90(8):654-5.
97. Savini G, Olsen T, Carbonara C, Pazzaglia S, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Anterior chamber depth measurement in pseudophakic eyes: a comparison of Pentacam and ultrasound. *J Refract Surg*. 2010 May;26(5):341-7.
98. Oltulu R, Demirel S, Sarac O, Ozer MD. Evaluation of corneal and anterior chamber changes following pterygium surgery using a Pentacam Scheimpflug system: a prospective study. *Semin Ophthalmol*. 2013 Jul;28(4):206-9.
99. Lackner B, Schmidinger G, Skorpik C. Validity and repeatability of anterior chamber depth measurements with Pentacam and Orbscan. *Optom Vis Sci*. 2005 Sep;82(9):858-61.
100. Del Buey MA, Peris C. Biomecánica y arquitectura corneal. Estudio de la biomecánica y la presión ocular con el Ocular Response Analyzer. Elsevier, 2014. 103-118.
101. Murugesan V, Bypareddy R, Kumar M, Tanuj D, Anita P. Evaluation of corneal biomechanical properties following penetrating keratoplasty using ocular response analyzer. *Indian J Ophthalmol*. 2014 Apr;62(4):454-60.
102. Laiquzzaman M, Tambe K, Shah S. Comparison of biomechanical parameters in penetrating keratoplasty and normal eyes using the Ocular Response Analyser. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Nov;38(8):758-63.
103. Jafarinasab MR, Feizi S, Javadi MA, Hashemloo A. Graft biomechanical properties after penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty. *Curr Eye Res*. 2011 May;36(5):417-21.
104. Feizi S, Montahai T, Moein H. Graft Biomechanics Following Three Corneal Transplantation Techniques. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015 Jul-Sep;10(3):238-42.

105. Gobeka H, Barut Selver Ö, Palamar Onay M, Eğrilmez S, Yağcı A. Corneal Biomechanical Properties of Keratoconic Eyes Following Penetrating Keratoplasty. *Turk J Ophthalmol.* 2018 Aug;48(4):171-177.
106. Yenerel NM, Kucumen RB, Gorgun E. Changes in corneal biomechanics in patients with keratoconus after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2010 Nov;29(11):1247-51.
107. Acar BT, Akdemir MO, Acar S. Corneal biomechanical properties in eyes with no previous surgery, with previous penetrating keratoplasty and with deep anterior lamellar keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol.* 2013 Jan;57(1):85-9.
108. Hosny M, Hassaballa MA, Shalaby A. Changes in corneal biomechanics following different keratoplasty techniques. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:767-70.
109. Abdelkader A. Influence of different keratoplasty techniques on the biomechanical properties of the cornea. *Acta Ophthalmol.* 2013 Nov;91(7):567-72.
110. Faramarzi A, Feizi S, Najdi D, Ghiasian L, Karimian F. Changes in Corneal Biomechanical Properties After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Pseudophakic Bullous Keratopathy. *Cornea.* 2016 Jan;35(1):20-4.
111. Trufanov SV, Antonov AA, Malozhen SA, Siplivyy VI. [Evaluation of corneal biomechanics before and after up-to-date keratoplasty in patients with bullous keratopathy]. *Vestn Oftalmol.* 2015 Nov-Dec;131(6):20-25. Russian.
112. Fabian ID, Barequet IS, Skaat A, Rechtman E, Goldenfeld M, Roberts CJ, Melamed S. Intraocular pressure measurements and biomechanical properties of the cornea in eyes after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2011 May;151(5):774-81.
113. Feizi S, Hashemloo A, Rastegarpour A. Comparison of the ocular response analyzer and the Goldmann applanation tonometer for measuring intraocular pressure after deep anterior lamellar keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul 29;52(8):5887-91.
114. Feizi S, Faramarzi A, Masoudi A, Azari AA, Veisi A. Goldmann Applanation Tonometer Versus Ocular Response Analyzer for Measuring Intraocular Pressure After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2018 Nov;37(11):1370-1375.
115. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res.* 2012 Jul;37(7):553-62.
116. Chui WS, Lam A, Chen D, Chiu R. The influence of corneal properties on rebound tonometry. *Ophthalmology.* 2008 Jan;115(1):80-4.
117. Chou CY, Jordan CA, McGhee CN, Patel DV. Comparison of intraocular pressure measurement using 4 different instruments following penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2012 Mar;153(3):412-8.
118. Shemesh G, Waisbourd M, Varssano D, Michaeli A, Lazar M, Kurtz S. Measurements of intraocular pressure by Goldmann tonometry, Tonopen XL, and the transpalpebral tonometer, TGDc-01, after penetrating keratoplasty: a comparative study. *Cornea.* 2009 Aug;28(7):724-7.
119. de Freitas Valbon B, Ventura MP, da Silva RS, Canedo AL, Velarde GC, Ambrósio R Jr. Central corneal thickness and biomechanical changes after clear corneal phacoemulsification. *J Refract Surg.* 2012 Mar;28(3):215-9.
120. Kucumen RB, Yenerel NM, Gorgun E, Kulacoglu DN, Oncel B, Kohen MC, Alimgil ML. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Dec;34(12):2096-8.
121. Alió JL, Agdeppa MC, Rodríguez-Prats JL, Amparo F, Piñero DP. Factors influencing corneal biomechanical changes after microincision cataract surgery and standard coaxial phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Jun;36(6):890-7.

122. Arribas-Pardo P, Mendez-Hernandez C, Cuiña-Sardiña R, Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Feijoo J. Tonometry after Intrastromal Corneal Ring Segments for Keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2017 Oct;94(10):986-992.
123. Whitacre, M.M., Stein, R., 1993. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv. Ophthalmol.* 38,1-30
124. Achiron A, Blumenfeld O, Avizemer H, Karmona L, Leybowich G, Man V, Bartov E, Burgansky-Eliash Z. Intraocular pressure measurement after DSAEK by iCare, Goldmann applanation and dynamic contour tonometry: A comparative study. *J Fr Ophtalmol.* 2016 Dec;39(10):822-828.
125. Ohana O, Varssano D, Shemesh G. Comparison of intraocular pressure measurements using Goldmann tonometer, I-care pro, Tonopen XL, and Schiøtz tonometer in patients after Descemet stripping endothelial keratoplasty. *Indian J Ophthalmol.* 2017 Jul;65(7):579-583.
126. Maier AB, Pilger D, Gundlach E, Winterhalter S, Torun N. Long-term Results of Intraocular Pressure Elevation and Post-DMEK Glaucoma After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2021 Jan;40(1):26-32
127. Rootman DS, Insler MS, Thompson HW, Parelman J, Poland D, Unterman SR. Accuracy and precision of the Tono-Pen in measuring intraocular pressure after keratoplasty and epikeratophakia and in scarred corneas. *Arch Ophthalmol.* 1988 Dec;106(12):1697-700.
128. McMillan F, Forster RK. Comparison of MacKay-Marg, Goldmann, and Perkins tonometers in abnormal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1975 Jun;93(6):420-4
129. Geyer O, Mayron Y, Loewenstein A, Neudorfer M, Rothkoff L, Lazar M. Tono-Pen tonometry in normal and in post-keratoplasty eyes. *Br J Ophthalmol.* 1992 Sep;76(9):538-40.
130. Rao VJ, Gnanaraj L, Mitchell KW, Figueiredo FC. Clinical comparison of ocular blood flow tonometer, Tonopen, and Goldmann applanation tonometer for measuring intraocular pressure in postkeratoplasty eyes. *Cornea.* 2001 Nov;20(8):834-8.
131. Ayala M, Chen E. Measuring corneal hysteresis: threshold estimation of the waveform score from the Ocular Response Analyzer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Dec;250(12):1803-6.
132. Mandalos A, Anastasopoulos E, Makris L, Dervenis N, Kilintzis V, Topouzis F. Inter-examiner reproducibility of Ocular Response Analyzer using the waveform score quality index in healthy subjects. *J Glaucoma.* 2013 Feb;22(2):152-5.
133. Ehrlich JR, Haseltine S, Shimmyo M, Radcliffe NM. Evaluation of agreement between intraocular pressure measurements using Goldmann applanation tonometry and Goldmann correlated intraocular pressure by Reichert's ocular response analyser. *Eye (Lond).* 2010 Oct;24(10):1555-60.
134. Ozbek Z, Cohen EJ, Hammersmith KM, Rapuano CJ. Dynamic contour tonometry: a new way to assess intraocular pressure in ectatic corneas. *Cornea.* 2006 Sep;25(8):890-4.
135. Mawatari Y, Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K. Intraocular pressure after Descemet's stripping and non-Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol.* 2011 Mar;55(2):98-102.
136. Abd Elaziz MS, Elsobky HM, Zaky AG, Hassan EAM, KhalafAllah MT. Corneal biomechanics and intraocular pressure assessment after penetrating keratoplasty for non keratoconic patients, long term results. *BMC Ophthalmol.* 2019 Aug 7;19(1):172.
137. Kandarakis A, Soumplis V, Pitsas C, Kandarakis S, Halikias J, Karagiannis D. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry following penetrating keratoplasty. *Can J Ophthalmol.* 2010 Oct;45(5):489-93.

138. Vajaranant TS, Price MO, Price FW, Wilensky JT, Edward DP. Intraocular pressure measurements following Descemet stripping endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2008 May;145(5):780-6.
139. Bochmann F, Kaufmann C, Becht C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry following Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2009 Apr;226(4):241-4.
140. Yi K, Bae G, Kong M, Chung ES. Intraocular pressure measured with Goldmann, noncontact, Schiøtz, and dynamic contour tonometry after DSEK. *Cornea.* 2013 Aug;32(8):1089-93.
141. Khoramnia R, Rabsilber TM, Auffarth GU. Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg.* 2007 May;33(5):830-6.
142. Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, Krueger RR. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Jun;35(6):1055-62.
143. Yu AY, Ye J, Savini G, Wang Y, Zhang T, Chen M, Wang Q, Huang J. Reliability and agreement of the central and mid-peripheral corneal thickness measured by a new Scheimpflug based imaging. *Ann Transl Med.* 2021 Jul;9(14):1136.
144. Mark HH. Corneal curvature in applanation tonometry. *Am J Ophthalmol.* 1973 Aug;76(2):223-4.
145. Holladay JT, Allison ME, Prager TC. Goldmann applanation tonometry in patients with regular corneal astigmatism. *Am J Ophthalmol.* 1983 Jul;96(1):90-3.
146. Seitz B, Langenbacher A, Beyer A, Kus MM, Behrens A. Hornhautrückflächenkrümmung nach perforierender Keratoplastik vor und nach Fadenentfernung [Posterior corneal curvature after penetrating keratoplasty before and after suture removal]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2000 Sep;217(3):137-43. German.
147. Nemeth G, Vajdas A, Kolozsvari B, Berta A, Modis L Jr. Anterior chamber depth measurements in phakic and pseudophakic eyes: Pentacam versus ultrasound device. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Aug;32(8):1331-5.
148. Hamoudi H, Correll Christensen U, la Cour M. Agreement of phakic and pseudophakic anterior chamber depth measurements in IOLMaster and Pentacam. *Acta Ophthalmol.* 2018 May;96(3):403.
149. Su PF, Lo AY, Hu CY, Chang SW. Anterior chamber depth measurement in phakic and pseudophakic eyes. *Optom Vis Sci.* 2008 Dec;85(12):1193-200.
150. Hamidi NA, Güneş İB, Baykara M. Evaluation of intraocular pressure change and anterior segment parameters after intravitreal bevacizumab injection - Cannula size matters. *Saudi J Ophthalmol.* 2021 Jul 29;34(4):247-250.
151. Güler M, Capkın M, Simşek A, Bilak S, Bilgin B, Hakim Reyhan A, Fırat M. Short-term effects of intravitreal bevacizumab on cornea and anterior chamber. *Curr Eye Res.* 2014 Oct;39(10):989-93.
152. Ataş M, Duru N, Ulusoy DM, Altınkaynak H, Duru Z, Açmaz G, Ataş FK, Zararsız G. Evaluation of anterior segment parameters during and after pregnancy. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014 Dec;37(6):447-50.
153. Taradaj K, Ginda T, Maciejewicz P, Ciechanowicz P, Suchonska B, Hajbos M, Kociszewska-Najman B, Wielgos M, Kecik D. Pregnancy and the eye. Changes in morphology of the cornea and the anterior chamber of the eye in pregnant woman. *Ginekol Pol.* 2018;89(12):695-699.

154. Benitez-Del-Castillo J, Nowrouzi A, Rodriguez-Calzadilla M, Mota-Chozas I, Pinazo-Duran MD. Detection of occludable angle with anterior segment optical coherence tomography and Pentacam as non-contact screening methods. *Int Ophthalmol*. 2022 Jan 19:1–13.
155. Fernández-Vigo JI, De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Almorín-Fernández-Vigo I, Fernández-Vigo C, Macarro-Merino A, García-Feijóo J, Fernández-Vigo JÁ. Agreement between Pentacam and optical coherence tomography in the assessment of iridocorneal angle width in a large healthy population. *J Fr Ophthalmol*. 2018 Jan;41(1):14-20
156. Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jan;34(1):103-13.
157. Shimmura S, Tsubota K. Deep anterior lamellar keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug;17(4):349-55.
158. Feizi S, Javadi MA, Jamali H, Mirbabae F. Deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus: big-bubble technique. *Cornea*. 2010 Feb;29(2):177-82.
159. Lee WB, Jacobs DS, Musch DC, Kaufman SC, Reinhart WJ, Shtein RM. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1818-30.
160. Huang OS, Mehta JS, Htoon HM, Tan DT, Wong TT. Incidence and Risk Factors of Elevated Intraocular Pressure Following Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2016 Oct;170:153-160.
161. Unterlauff JD, Elsaesser K, Grehn F, Geerling G. Intraocular Pressure and Trabecular Meshwork Outflow Facility After Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty. *J Glaucoma*. 2016 Mar;25(3):263-8
162. Javadi MA, Feizi S, Yazdani S, Mirbabae F. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for keratoconus: a clinical trial. *Cornea*. 2010 Apr;29(4):365-71.
163. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):159-65.
164. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1676-82.
165. Espana EM, Robertson ZM, Huang B. Intraocular pressure changes following Descemet's stripping with endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Feb;248(2):237-42.
166. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Aug;33(8):1371-5.
167. Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoğlu T. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4597-604.
168. Del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3199-202.
169. Ma J, Wang Y, Wei P, Jhanji V. Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders. *Surv Ophthalmol*. 2018 Nov-Dec;63(6):851-861.

170. Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics - a review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2017 May;37(3):240-252.
171. Jiang MS, Zhu JY, Li X, Zhang NN, Zhang XD. Corneal Biomechanical Properties After Penetrating Keratoplasty or Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Using the Ocular Response Analyzer: A Meta-Analysis. *Cornea.* 2017 Mar;36(3):310-316.
172. 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.
173. Kirwan C, O'Malley D, O'Keefe M. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer. *Ophthalmologica.* 2008;222(5):334-7.
174. Fontes BM, Ambrósio R Jr, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology.* 2010 Apr;117(4):673-9.
175. Saad A, Lteif Y, Azan E, Gatinel D. Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jun;51(6):2912-6.
176. John T, Taylor DA, Shimmyo M, Siskowski BE. Corneal hysteresis following descemetorhexis with endokeratoplasty: early results. *Ann Ophthalmol (Skokie).* 2007 Spring;39(1):9-14.
177. Shin JY, Choi JS, Oh JY, Kim MK, Lee JH, Wee WR. Evaluation of corneal biomechanical properties following penetrating keratoplasty using the ocular response analyzer. *Korean J Ophthalmol.* 2010 Jun;24(3):139-42.
178. Feizi S, Einollahi B, Yazdani S, Hashemloo A. Graft biomechanical properties after penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea.* 2012 Aug;31(8):855-8.
179. Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ, Couchman JR, Wu RR, Ninomiya Y, Sado Y, Maguen E, Nesburn AB, Kenney MC. Extracellular matrix alterations in human corneas with bullous keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 May;37(6):997-1007.
180. Ljubimov AV, Saghizadeh M, Spirin KS, Mecham RP, Sakai LY, Kenney MC. Increased expression of fibrillin-1 in human corneas with bullous keratopathy. *Cornea.* 1998 May;17(3):309-14.
181. Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, Tan AL, Doubrava MW, Kim CK. In vivo confocal microscopy of Fuchs' endothelial dystrophy. *Cornea.* 1998 Sep;17(5):493-503.
182. Kobayashi A, Mawatari Y, Yokogawa H, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy after descemet stripping with automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2008 Jun;145(6):977-985. doi: 10.1016/j.ajo.2008.02.009. Epub 2008 Apr 9.
183. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg.* 2009 Oct;25(10):888-93.
184. Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2008 Oct;146(4):567-572.
185. Sullivan-Mee M, Katiyar S, Pensyl D, Halverson KD, Qualls C. Relative importance of factors affecting corneal hysteresis measurement. *Optom Vis Sci.* 2012 May;89(5):803-11.

186. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Aug;33(8):1371-5.
187. Hurmeric V, Sahin A, Ozge G, Bayer A. The relationship between corneal biomechanical properties and confocal microscopy findings in normal and keratoconic eyes. *Cornea.* 2010 Jun;29(6):641-9.

ANEXOS

ANEXOS:

ANEXO I:



Hospital Clínico San Carlos



Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios

C.P. QPP-10P2016 - C.I. 16/413-E

26 de octubre de 2016

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 05/10/2016, acta 10.1/16 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "Estudio comparativo de la medida de la presión intraocular mediante tonometría de aplanación Goldmann, Tono-pen, tonometría de contorno dinámico, Icare Pro y analizador de respuesta ocular en pacientes con queratoplastia"

Código Interno: 16/413-E

Versión Protocolo Evaluada:

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el Dr. **Julián García Feijoo** como investigador principal en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 26 de octubre de 2016

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Anexo II. Consentimiento informado.

Título del estudio:

“Estudio comparativo de la medida de la presión intraocular mediante tonometría de aplanación goldmann, tono-pen, tonometría de contorno dinámico, analizador de respuesta ocular e Icare Pro en pacientes con queratoplastia.”

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1° Cuando quiera
- 2° Sin tener que dar explicaciones
- 3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

Anexo III: información al paciente

Se le propone participar en el estudio “Estudio comparativo de la medida de la presión intraocular mediante tonometría de aplanación goldmann, tono-pen, tonometría de contorno dinámico, icare pro y analizador de respuesta ocular en pacientes con queratoplastia”. Los pacientes transplantados de córnea tienen más riesgo de desarrollar glaucoma tanto en el postoperatorio inmediato como durante el seguimiento de la cirugía. Debido a que la sutura que se le ha realizado modifica la curvatura corneal (astigmatismo), la medida de la presión intraocular es más difícil de determinar y no siempre posible mediante los procedimientos clásicos (tonometría de Goldmann). Este estudio consiste en analizar la medida de la PIO con diferentes tonómetros, cinco en total, y analizar ciertas características morfológicas del ojo que afectan a la medida de la presión intraocular (PIO). El protocolo se realiza en una única sesión y dura entre 15 y 20 minutos por paciente; incluye la toma de agudeza visual con su corrección y la realización de una topografía Pentacam, prueba no invasiva, para determinar dichas características morfológicas del ojo a estudio; asimismo se le medirá la PIO con el método convencional (tonometría de aplanación de Goldmann) y mediante tonometría de Rebote Icare Pro, Tono-pen®, tonometría de Contorno Dinámico (Pascal), todos ellos métodos de contacto sobre la córnea, y con el Analizador de respuesta Ocular (ORA), método de no contacto, que además de proporcionar la PIO aporta datos de biomecánica corneal.

En este estudio no se le administrará tratamiento alguno.

Las pruebas morfométricas y el ORA carecen de riesgo al tratarse de procedimientos no invasivos y de no contacto.

La toma de la PIO mediante tonometría es también un método no invasivo pero en cuanto a que supone un contacto sobre la superficie ocular, puede producirse una discreta queratitis superficial (pequeñas heridas microscópicas en la superficie corneal que curan espontáneamente en 48 horas). Los conos de los dos sistemas (pieza que entra en contacto con la superficie ocular) son lavados entre cada uso con una solución desinfectante en el caso del tonómetro de Goldmann y de Rebote y recubiertos con un protector estéril en el caso del tonómetro Tono-pen y el tonómetro de Contorno Dinámico, por lo que el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas es muy bajo.

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente.

Este estudio no implica la obtención de un beneficio directo; en su caso particular le reportará una medición extra de la PIO con respecto a sus revisiones habituales en consulta, pero su poder reside en tomar una muestra de pacientes lo suficientemente grande como para extrapolar los resultados a la práctica clínica. De esta manera trataremos de determinar la correlación de las alternativas a la tonometría Goldmann, el método más empleado en consulta y clínica, más validado y del que más experiencia se posee, con la misma, para poder disponer de alternativas fiables cuando el método habitual pueda presentar limitaciones por características concretas de pacientes trasplantados de córnea (aumento del espesor corneal, presencia de suturas tensas que hagan irregulares las miras del instrumento, etc).

CONFIDENCIALIDAD

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

Anexo IV: Notificación de Acontecimientos Adversos

(según modelo Anexo 8 del R.D. 561/1993)

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	PROTOCOLO Nº	Nº NOTIFICACIÓN (Laboratorio)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACIÓN
PRODUCTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA		

I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1. INICIALES DEL PACIENTE	1ª.	2. FECHA DE NACIMIENTO			2ª. EDAD	3. SEXO	3ª. PESO	3b. TALLA	4-6 INICIO		
		DÍA	MES	AÑO					DÍA	MES	AN O
7. DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (incluyendo resultados relevantes exploración o de laboratorio)							8-13. CONSECUENCIAS				
							<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN				

II. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

NOMBRE		20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN?	
15. DOSIS	DIARIA	16. VIA	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE
17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN?	
		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO	
18. FECHAS DEL TRATAMIENTO (Desde/Hasta)		19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. Diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes, etc)

IV. INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24ª. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24ª. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR
24d. CODIGO DEL LABORATORIO (Nº DGFPS)	25ª. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TFNO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA DGFPS	25b. <input type="checkbox"/> SEADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO