

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio comparativo de las propiedades corneales y su
influencia en la tonometría portátil de rebote y aplanación en
sujetos sanos y pacientes con glaucoma primario de ángulo
abierto**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mercedes Molero Senosiain

Directores

José María Martínez de la Casa
Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Julián García Feijoo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PROPIEDADES CORNEALES Y SU
INFLUENCIA EN LA TONOMETRÍA PORTÁTIL DE REBOTE Y
APLANACIÓN EN SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON GLAUCOMA
PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADO POR

Mercedes Molero Senosiain

DIRECTORES:

José María Martínez De La Casa

Federico Sáenz- Francés San Baldomero

Julián García Feijoo

Madrid, 2021



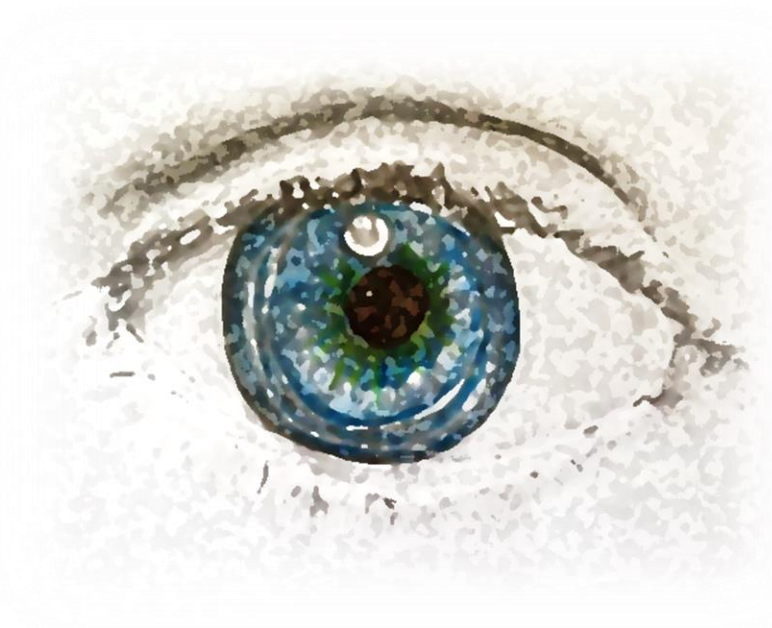
UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PROPIEDADES CORNEALES Y SU
INFLUENCIA EN LA TONOMETRÍA PORTÁTIL DE REBOTE Y
APLANACIÓN EN SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON GLAUCOMA
PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**



Mercedes Molero Senosiain

Madrid 2021

Bajo la dirección de los doctores:

Prof. José María
Martínez De La Casa

Dr. Federico
Sáenz- Francés San
Baldomero

Prof. Julián
García Feijoo

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PROPIEDADES
CORNEALES Y SU INFLUENCIA EN LA TONOMETRÍA
PORTÁTIL DE REBOTE Y APLANACIÓN EN SUJETOS
SANOS Y PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE
ÁNGULO ABIERTO**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

Mercedes Molero Senosiain

DIRECTORES:

José María Martínez De La Casa

Federico Sáenz- Francés San Baldomero

Julián García Feijoo

Madrid, 2021

*“Lo que sabemos es una gota de agua;
lo que ignoramos es el océano.”*

Isaac Newton

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Jose María Martínez de la Casa, mentor y maestro a lo largo de este periodo de formación e investigación.

A Federico Sáenz Francés por su generosidad, la motivación y los buenos consejos a lo largo de toda la residencia y de esta etapa posterior.

A Julian García Feijoo por su inspiración y guía en el mundo científico y práctica clínica.

A Laura Morales por ser la “cuarta directora” de esta Tesis, por su paciencia y por su incommensurable ayuda para llevar a cabo estos proyectos.

A mis adjuntos, resis mayores y pequeños por enseñarme y servirme de modelo para crecer y para seguir aprendiendo siempre.

A mis coRs, por ser compañeros y amigos desde los inicios del camino por esta bonita profesión.

A mi hermano Antonio, por su *lean mentality*, por su carácter positivo y por inspirarme siempre para llegar más alto.

A mis padres Antonio y Lola, por su incondicional apoyo y cariño en cada epígrafe, en cada paso, durante toda mi carrera y a lo largo de mi vida. Por ser un ejemplo de superación y por inspirarme para mejorar cada día teniéndoles como referencia.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	17
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	27
3. OBJETIVOS.....	31
4. INTRODUCCIÓN.....	34
4.1. GLAUCOMA.....	35
4.1.1.DEFINICIÓN.....	35
4.1.2.DIAGNÓSTICO.....	36
4.1.3.TIPOS DE GLAUCOMA.....	39
4.1.4.TEORÍAS DE DAÑO GLAUCOMATOSO	49
4.2. PRESIÓN INTRAOCULAR.....	59
4.2.1.FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO	59
4.2.2.INFLUENCIA CORNEAL EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR	64
4.2.3.PRESIÓN INTRAOCULAR Y PROGRESIÓN DE GLAUCOMA	68
4.3. TONOMETRÍA.....	71
4.3.1.TIPOS DE TONÓMETROS	71
4.3.2.VARIABLES DE INFLUENCIA EN LA TONOMETRÍA.....	88
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	98
6. RESULTADOS	107
7. DISCUSIÓN	129
7.1. ESTUDIO 1: Análisis de reproducibilidad.....	130
7.2. ESTUDIO 2	132
7.2.1.Comparativa de la tonometría de aplanación y rebote	132
7.2.2.Relevancia del espesor corneal en tonometría.....	137
7.3. ESTUDIO 3	141
7.3.1.Propiedades corneales en sujetos sanos	141

7.3.2. Comparación de variables del segmento anterior en sujetos sanos y glaucoma	145
7.3.3. Densitometría corneal en glaucoma	149
7.4. ESTUDIO 4	152
7.4.1. Correlación de la densitometría con otros parámetros corneales en glaucoma	152
7.4.2. Influencia de la densitometría corneal en tonometría en glaucoma.....	154
8. CONCLUSIONES.....	156
9. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA: PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS..	159
10. REFERENCIAS.....	163
11. ANEXOS	195
ANEXO 1. ABREVIATURAS	196
ANEXO 2. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS	201
ANEXO 3. DOCUMENTOS DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA	208

RESUMEN

ABSTRACT

1. RESUMEN

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PROPIEDADES CORNEALES Y SU INFLUENCIA EN LA TONOMETRÍA PORTÁTIL DE REBOTE Y DE APLANACIÓN EN SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Introducción:

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una neuropatía óptica progresiva y multifactorial considerada la segunda causa de ceguera en Europa y en el mundo.

La presión intraocular (PIO) es el principal factor modificable, por eso las medidas deben ser fiables y reproducibles.

Durante los últimos años se han desarrollado nuevos dispositivos, que tratan de superar algunas de las limitaciones de la tonometría convencional, tales como la tonometría de rebote o de no contacto.

La tonometría de rebote toma la PIO empleando una sonda magnética solenoide que rebota en la córnea, siendo la PIO es proporcional a los cambios de velocidad que se producen en el rebote. No precisa la instilación de colirios, la adquisición de medidas es rápida, precisa escasa colaboración del paciente, es independiente de la posición, permitiendo la toma de PIO en decúbito, en exploraciones preoperatorias o intraquirúrgicas. Presenta muy buena reproducibilidad y excelente correlación con Goldmann.

Icare TA01 e PRO fueron los primeros dispositivos de rebote, sin embargo, el desarrollo del nuevo ic100 (Icare, Oy, Finland) ofrece una serie de ventajas respecto a los previos. La principal es la facilidad de uso, pues dispone de un indicador LED que cambia de rojo a verde cuando el dispositivo se coloca correctamente perpendicular a la córnea. Este dispositivo recoge un registro de las medidas para su análisis posterior.

Hasta la fecha, se han identificado variables de influencia en tonometría como el espesor corneal central (ECC), la queratometría (K), la biomecánica corneal o el estado de la córnea (ECC o densitometría (DC)).

Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany) es un dispositivo de imagen no invasivo con buena repetibilidad y reproducibilidad que, mediante su sistema Scheimpflug, permite el estudio de la DC de manera rápida y objetiva. Utiliza una escala de grises (GSU) – 0 (completa transparencia) al 100 (completa opacidad)- en función de la luminancia por unidad de volumen. En los últimos años, se ha utilizado la DC en el estudio de enfermedades sistémicas (diabetes, mucopolisacaridosis) y patologías oculares (queratocono, pseudoexfoliación) o para el seguimiento tras cirugía refractiva o queratitis bacterianas.

La DC ha sido estudiada en otros tipos de glaucomas como el pseudoexfoliativo (GPE) o el primario congénito (GPC). En el PEG no se encontraron diferencias en la DC, comparada con controles. Sin embargo, en el GPC se describió mayor DC en los pacientes que en los sujetos sanos.

Objetivos:

Esta tesis recoge cuatro estudios diseñados con el fin de analizar la comparación y reproducibilidad de la tonometría portátil, así como las propiedades corneales de los pacientes con GPAA la capacidad diagnóstica de algunas de ellas.

Los principales objetivos son evaluar la reproducibilidad del tonómetro ic100 comparado con el de aplanación tipo Goldmann portátil Perkins y analizar la correlación de las medidas, tiempo de medición y preferencia del tonómetro Icare ic100, PRO y Perkins. Además, evaluar la DC y su capacidad diagnóstica en pacientes con GPAA y su comparación con controles sanos. Finalmente, estudiar la relación entre la DC y la tonometría de aplanación y rebote (Perkins e ic100), así como su correlación con otros parámetros corneales.

Material y métodos

Todos los estudios se realizaron en el departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Los protocolos de los estudios se remitieron al comité de ética para su aprobación. Tras firmar el consentimiento informado, a todos los pacientes se les realizó un examen oftalmológico completo que incluyó agudeza visual, PIO, biomicroscopía, gonioscopia y funduscopia.

Para el estudio 1 se reclutaron 15 sujetos sanos de edad similar y las mediciones de la PIO con los diferentes tonómetros (Perkins e ic100) fueron realizadas tres veces en cada visita, en tres citas separadas de dos semanas.

En el estudio 2 participaron 150 sujetos, 75 eran pacientes con GPAA y 75 individuos sanos. Se realizó la medida de la PIO con diferentes tonómetros de aplanación y rebote (Perkins, Icare PRO e ic100) y se analizó la diferencia entre dichas mediciones, la velocidad de cada medición, el grado de molestia percibido por los pacientes mediante escala analógica y la preferencia.

En los estudios E3 y E4 se analizaron los resultados de 200 sujetos, 150 controles sanos y 75 sujetos con GPAA divididos en grupos de 25 según la gravedad de la enfermedad mediante el defecto medio de los últimos campos visuales. Para el E3 se analizó la DC y otras propiedades corneales entre ambos grupos. En el E4 se compararon las mediciones de presión intraocular con tonometría de aplanación y rebote (Perkins e ic100) con los valores de DC y otros parámetros.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

El tonómetro ic100 presentó una buena reproducibilidad así como una buena correlación de sus medidas con Perkins y con Icare PRO. Sin embargo, se observó una tendencia a la infraestimación frente a Perkins ($-1,35 \pm 0,417$; $p=0,004$) y PRO ($-1,41 \pm 0,417$; $p=0,002$). La preferencia de ic100 frente al resto de tonómetros fue mayoritaria (61,7%) y la medición más rápida que Perkins ($6,74 \pm 1,46$ vs $15,53 \pm 2,01$; $p < 0,001$) y PRO ($6,74 \pm 1,46$ vs $11,53 \pm 1,85$; $p < 0,001$).

Los valores de densitometría corneal fueron superiores en pacientes con GPAA en comparación con los sujetos sanos ($28,46 \pm 7,45$ vs $25,59 \pm 7,52$; $p=0,01$), así como otras propiedades corneales tales como la elevación anterior central ($p=0,004$) y el ápex de elevación posterior ($p=0,042$). La capacidad diagnóstica de la densitometría corneal se determinó como intermedia (AUC 0,617; $p=0,005$). Además, se encontró una correlación positiva entre la densitometría corneal y la edad ($r=0,623$; $p < 0,001$).

Por último, la densitometría corneal presentó una débil influencia sobre la tonometría en los dispositivos de aplanación y rebote ($R=0,04$ y $R=0,03$ respectivamente), con escasa relevancia clínica.

Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio avalan la utilidad en la práctica clínica habitual de la nueva versión de Icare ic100. Considerando la capacidad diagnóstica de la densitometría corneal, esta medida podría ser incorporada a la práctica clínica como soporte al diagnóstico y pronóstico de glaucoma.

En definitiva, estos hallazgos pueden presentar una gran relevancia clínica en diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con glaucoma, para optimizar el control de la presión intraocular.

ABSTRACT

COMPARATIVE STUDY OF CORNEAL PROPERTIES AND ITS INFLUENCE IN REBOUND AND APLANATION PORTABLE TONOMETRY IN HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

Introduction:

Primary open angle glaucoma (POAG) is a progressive and multifactorial optic neuropathy considered the second cause of blindness in Europe and in the world.

Intraocular pressure (IOP) is the main modifiable factor, that is why the measurements must be reliable and reproducible.

In last few years, new devices such as rebound or non-contact tonometry have been developed trying to overcome some of the limitations of conventional tonometry.

Rebound tonometry measures IOP thanks to a solenoid magnetic probe that bounces off the cornea the deceleration induces voltage and this value is transformed in the IOP measurement. It does not require the instillation of anesthetic drops, the acquisition of measurements is fast, it requires little collaboration from the patient, it is independent of the position, allowing checking IOP in decubitus, preoperative or intrasurgical examinations. It has very good reproducibility and excellent correlation with Goldmann.

Icare TA01 and Icare PRO were the first rebound devices, however, currently the development of the new Icare ic100 (Icare, Oy, Finland) offers some advantages over the previous ones. The main one is ease of use, as it has an LED indicator that changes from red to green when the

device is correctly positioned perpendicular to the cornea to perform the measurement. This device collects a record of the measurements that allows its subsequent analysis.

To date, some variables of influence in tonometry have been identified such as central corneal thickness (CCT), keratometry (K), corneal biomechanics or other cornea characteristics (corneal densitometry (CD)).

Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany) is a non-invasive device with good repeatability and reproducibility. Through its Scheimpflug system, it allows the study of CD quickly and objectively. It uses a grey scale unit system (GSU) that ranges the clarity of the cornea from 0 (full transparency) to 100 (full opacity), based on luminance per unit volume.

Nowadays, CD has been studied in both systemic diseases (diabetes, mucopolysaccharidosis) and ocular conditions (keratoconus, pseudoexfoliation) and for follow-up after refractive surgery or bacterial keratitis.

CD has been studied in other types of glaucoma such as pseudoexfoliative (PEG) or primary congenital (PCG). In PEG, no differences were found in DC compared with controls. However, in the PCG, greater CD was described in patients than in healthy subjects.

Objectives

This thesis includes four studies that have been designed in order to analyse the comparison and reproducibility of portable tonometry, as well as the corneal properties of patients with POAG and the diagnostic capacity of some of them.

The main purposes are to evaluate the reproducibility of the ic100 tonometer compared to Perkins portable Goldmann type applanation tonometer and to analyze the correlation of the measurements, measurement time and preference between Icare ic100, PRO and Perkins

tonometers. Furthermore, to evaluate CD and its diagnostic capacity in patients with POAG and its comparison with healthy controls. Finally, to study the relationship between CD and rebound and applanation tonometry (Perkins and ic100), as well as its correlation with other corneal parameters.

Material and methods

All the studies were carried out in the Ophthalmology department of the Hospital Clínico San Carlos of Madrid. Study protocols were submitted to the ethics committee for approval. After signing the consent form, all patients underwent a complete ophthalmological examination that included visual acuity, IOP, biomicroscopy, gonioscopy, and funduscopy.

For study 1, 15 healthy subjects of similar age were recruited and IOP measurements with the different tonometers (Perkins and ic100) were performed three times at each visit, in three separate appointments of two weeks.

In study 2, 150 subjects participated, 75 were POAG patients and 75 healthy individuals. IOP was measured with different applanation and rebound tonometers (Perkins, Icare PRO and ic100) and the difference between these measurements, the time in each measurement, the discomfort perceived by the patients using an analog scale, and the preference were gathered.

In studies E3 and E4, the results of 200 subjects, 150 healthy controls and 75 subjects with POAG were analyzed. POAG group was divided into 3 subgroups of 25 individuals according to the severity of the disease using the mean defect of the last visual fields. For E3, CD and other corneal properties were analyzed and compared between both groups. In E4, intraocular pressure measurements with applanation and rebound tonometry (Perkins and ic100) were correlated with CD values and other parameters.

Statistical analyzes were performed with the SPSS 25.0 program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

The ic100 tonometer shows good reproducibility, as well as a good correlation of its measurements with Perkins and Icare PRO. However, a trend towards underestimation was observed compared to Perkins (-1.35 ± 0.417 ; $p=0.004$) and PRO (-1.41 ± 0.417 ; $p=0.002$). ic100 was preferred over the rest of tonometers (61.7%) and its measurements were faster than Perkins (6.74 ± 1.46 vs 15.53 ± 2.01 ; $p < 0.001$) and PRO ($6,74 \pm 1.46$ vs 11.53 ± 1.85 ; $p < 0.001$).

CD values were higher in patients with POAG compared to healthy subjects (28.46 ± 7.45 vs 25.59 ± 7.52 ; $p=0.01$), as well as other corneal properties such as elevation central anterior ($p=0.004$) and posterior elevation apex ($p=0.042$). The diagnostic capacity of corneal densitometry was determined as intermediate (AUC 0.617; $p=0.005$). In addition, a positive correlation was found between corneal densitometry and age ($r=0.623$; $p < 0.001$).

Finally, CD had a weak influence on tonometry in the applanation and rebound devices ($R=0.04$ and $R=0.03$ respectively), with little clinical relevance.

Conclusions:

The results of our study support the usefulness of Icare ic100 in routine clinical practice. In addition, considering the diagnostic capacity of corneal densitometry, this measure could be included into daily clinical practice to support the diagnosis and prognosis of glaucoma.

In essence, these findings may be of important clinical relevance for the diagnosis and follow-up of patients with glaucoma, to optimize intraocular pressure control.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1. JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica multicausal y una de las principales patologías que pueden evolucionar a una pérdida de visión irreversible a nivel mundial. Se estima que afecta a 67 millones de personas en todo el mundo, de los cuales el 10% presentaría ceguera bilateral. [21]

En España se estima que el glaucoma afecta a un 2% de la población, lo que correspondería aproximadamente a un millón de individuos. En un estudio epidemiológico llevado a cabo en los años 90 por la ONCE (Organización Nacional de Ciegos Españoles) y la Sociedad Española de Oftalmología, se determinó que el glaucoma era la causa del 12,5% de las cegueras en el país y la quinta enfermedad ocular más frecuente. [22]

La presión intraocular (PIO) es el principal factor de riesgo y de progresión en glaucoma. Además, es esencialmente el único modificable mediante tratamiento médico, láser o quirúrgico. Por lo tanto, es fundamental disponer de herramientas precisas y fiables para su medición. [23]

El *gold standard* de tonometría es, desde el siglo pasado, el tonómetro de aplanación de Goldmann. [5] Actualmente se conocen múltiples factores que pueden influenciar o artefactar sus mediciones, tales como el espesor corneal, la curvatura o las propiedades biomecánicas corneales como la rigidez y viscosidad, entre otras. Es por ello que en los últimos años se han comercializado nuevos dispositivos para tratar de solventar estas limitaciones. [3]

Por otro lado, es importante conocer qué otras nuevas variables o parámetros se encuentran alterados en el glaucoma y de qué manera estos podrían influir en la tonometría.

En definitiva, esta Tesis Doctoral aporta el análisis de fiabilidad del nuevo dispositivo ic100 para medir la PIO, de uso extendido en la práctica clínica diaria, resultando tener buena reproducibilidad y repetibilidad. Así mismo, se presenta el estudio exhaustivo de propiedades corneales poco conocidas, como la densitometría, en sujetos sanos y en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, siendo mayor en el grupo glaucoma. Finalmente, en cuanto a la correlación y/o posible influencia de estas variables en la tonometría de rebote y aplanación, se observó un escaso impacto de la densitometría corneal en la medición de la presión intraocular.

2.2. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS I: El nuevo tonómetro de rebote ic100 es reproducible, fiable y tiene buena correlación con modelos de rebote previos y con la tonometría de aplanación. El tiempo de medición es más breve, las molestias ocasionadas al paciente son menores (escala visual analógica) y es preferido frente a otros dispositivos.

HIPÓTESIS II: La densitometría corneal es un parámetro alterado en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto comparado con sujetos sanos y tiene capacidad diagnóstica.

HIPÓTESIS III: La densitometría corneal influye en la tonometría de rebote y aplanación. Además, la densitometría corneal tiene relación con el grado de glaucoma (leve, moderado o avanzado).

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

1. Valorar la reproducibilidad y fiabilidad del tonómetro Icare ic100.
2. Analizar la correlación de las medidas del tonómetro Icare ic100 con Icare PRO y con Perkins como tonómetro de aplanación tipo Goldmann portátil.
3. Estudiar si existe una tendencia a la infraestimación o sobreestimación de los valores de PIO.
4. Estimar la preferencia de ic100 respecto a Icare PRO y Perkins.
5. Cuantificar el tiempo de medición con cada uno de los tres tonómetros y determinar cuál es el más rápido.
6. Evaluar las diferencias de densitometría corneal entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.
7. Examinar la correlación entre la densitometría corneal y la severidad del glaucoma.
8. Analizar la capacidad diagnóstica de la densitometría corneal en glaucoma primario de ángulo abierto.
9. Correlacionar la densitometría corneal con otros parámetros corneales.
10. Valorar la influencia de la densitometría corneal sobre la tonometría de rebote y aplanación tipo Goldmann portátil (Perkins).

INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1. GLAUCOMA

4.1.1. DEFINICIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial que evoluciona como consecuencia de una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina. Presenta unos cambios característicos y específicos a nivel de la cabeza del nervio óptico, detectables mediante oftalmoscopia y/o pruebas estructurales, así como alteraciones del campo visual con unos patrones definidos. [23]

El glaucoma primario de ángulo abierto es la segunda causa de ceguera en el mundo y la primera causa en negros americanos [24]. Existe evidencia de que la etnia negra, la edad avanzada, la presión intraocular alta, la historia familiar de glaucoma primario de ángulo abierto o la miopía son factores de riesgo para desarrollar un glaucoma primario de ángulo abierto. [23,25]

En cuanto al factor de riesgo edad, el incremento de *odds ratio* por década de vida es de 1,6 en raza negra; 2,1 en blancos e hispánicos y 1,6 en asiáticos. La prevalencia media estimada en sujetos entre 40 y 80 años es de 76 millones en 2020 y una previsión de 111,8 millones para 2040. [26]

Las principales características clínicas del glaucoma primario de ángulo abierto son el ángulo iridocorneal abierto (más de 180º con visualización de la malla trabecular pigmentada) y la alteración de la excavación de la cabeza del nervio óptico, que se suele corresponder con una pérdida del campo visual. La presión intraocular elevada no forma parte de la definición clínica del glaucoma porque el glaucoma primario de ángulo abierto puede ocurrir cuando la presión intraocular es normal (típicamente de 10 a 21 mm Hg). No obstante, la presión intraocular

elevada es el factor de riesgo más importante en el glaucoma. Diversos ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que la reducción de la presión intraocular disminuye el riesgo de aparición y/o enlentece la progresión del glaucoma. [27] Además, es el principal factor de riesgo modificable de todos los implicados en la patogenia del glaucoma. [28]

4.1.2. DIAGNÓSTICO

Las herramientas diagnósticas en glaucoma han evolucionado en los últimos años tratando de avanzar en el conocimiento de la enfermedad y mejorar los métodos de análisis y progresión. En la actualidad, cada vez se dispone de más tecnología e instrumentos para el apoyo al diagnóstico del glaucoma. Sin embargo, el examen estándar para una valoración inicial sigue siendo la exploración en la lámpara de hendidura, la gonioscopia, la observación del nervio óptico (morfología del anillo neuroretiniano y la excavación papilar), la toma de la presión intraocular, y pruebas complementarias funcionales (campo visual) y estructurales (tomografía de coherencia óptica (OCT) para el análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)).

Anamnesis: edad, sexo, etnia, antecedentes familiares, factores de riesgo, patologías oculares, enfermedades sistémicas, medicación tópica y sistémica, antecedentes de traumatismo o cirugía ocular.

Lámpara de hendidura: permite identificar características clínicas que orienten al tipo de glaucoma. Se observará la córnea (si existen depósitos pigmentados en el endotelio u otros hallazgos), la profundidad de la cámara anterior (signo de Vena o de Van Herick), células o *flare* en cámara anterior, morfología iridiana (*plateau*, *bombé*, fibras sugerentes de

pseudoexfoliación, transluminación, dehiscencia, atrofia), cristalino (densidad o madurez, tipo de catarata, disposición o contacto con el iris).

Funduscopía para valorar el nervio óptico: es el método más valioso para el diagnóstico del glaucoma puesto que se pueden apreciar cambios antes de la afectación del campo visual. Los cambios consisten en adelgazamiento local o generalizado del anillo neuroretiniano.

Gonioscopia: permite valorar el ángulo irido-corneal, su grado de amplitud y características morfológicas. Se realiza apoyando la lente de gonioscopia sobre la córnea. Por consenso, si solo se ven 180° o menos de la malla trabecular pigmentada, se tratará de un ángulo cerrado. También permite apreciar neovasos, sinequias, aumento de pigmento o la presencia y colocación de dispositivos implantados.

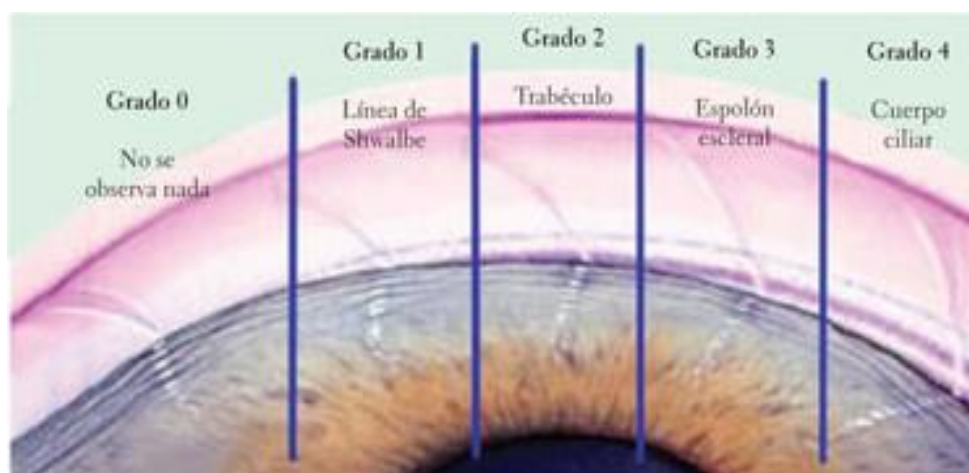


FIGURA 1. Relación de la profundidad de la cámara anterior y sus estructuras.

Fuente: Manterola et al. Revisión sistemática de literatura con diferentes tipos de diseños. *International journal of morphology*. 2006. 27(4):1179-1186.

Paquimetría: consiste en la medición del espesor corneal dada su relevancia como factor de influencia en tonometría y papel en el riesgo de progresión. Hay múltiples dispositivos que permiten su medición como paquímetros ultrasónicos, biómetros, topógrafos, o microscopios especulares. [29]

Tonometría: consiste en la toma de la presión intraocular, parámetro fundamental para el seguimiento y manejo del glaucoma y fundamental factor modificable. Como se describirá posteriormente existen múltiples métodos de tonometría, siendo el *gold standard* el tonómetro de aplanación de Goldmann. [5]

Pruebas funcionales: el campo visual es un test para el diagnóstico y la monitorización de la progresión del glaucoma. Los hallazgos clásicos son el escotoma o escalón nasal en estadios iniciales, escotomas arciformes en la periferia, o paracentrales en algunos tipos de glaucoma como el normotensivo. Existen distintos tipos como la perimetría estándar automatizada, tecnología de duplicación de frecuencia o la perimetría automatizada de longitud de onda corta. Además, también se puede adaptar la amplitud de campo visual que se desee analizar (10° centrales, 24°, 30°). Es importante la curva de aprendizaje del paciente para lograr resultados fiables. Existen parámetros de calidad como las pérdidas de fijación, falsos positivos y negativos y otros para cuantificar el daño (valores umbrales) y distinguir si es localizado o generalizado. También sirve como herramienta para clasificar el glaucoma en leve, moderado o avanzado basándose en el valor del defecto medio (DM). [30,31]

Pruebas estructurales: a lo largo de los años se han ido perfeccionando los dispositivos para ganar más sensibilidad sin perder especificidad en el análisis. El escáner con polarímetro laser (GDx), el oftalmoscopio laser confocal (HRT) y la OCT de dominio temporal, espectral y *Swept source*. Todas se centran en evaluar y cuantificar el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (μ).

Otras pruebas secundarias de soporte al diagnóstico: el análisis de las células ganglionares nivel macular mediante OCT de dominio espectral. Se ha demostrado su capacidad diagnóstica precoz en estados de glaucoma incipiente, así como su utilidad para el seguimiento de pacientes en estados muy avanzados donde el análisis de CFNR no es valorable o cuando la morfología del nervio óptico no permite su análisis fiable. [32]

4.1.3. TIPOS DE GLAUCOMA

El término glaucoma engloba un conjunto de subtipos que difieren en etiopatogenia, factores de riesgo, demografía (edad, etnia, localización geográfica), síntomas, tratamiento y pronóstico.

2.1.2.1 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es la causa más común de glaucoma en el mundo, aproximadamente un 74% del total de casos de glaucoma. [33]

Se trata de una enfermedad crónica, de aparición en la edad adulta, generalmente bilateral, pero a menudo asimétrica. Se caracteriza por una cámara anterior amplia con visualización en gonioscopia de la malla trabecular pigmentada en todos los cuadrantes. Cursa con daño progresivo del nervio óptico reflejado en la excavación papilar, la capa de fibras nerviosas de la retina y/o el campo visual, ausencia de cualquier otra patología que lo justifique. [34]

A pesar de ser la elevada presión intraocular el principal factor de riesgo modificable no está reconocida en la definición, como mencionábamos anteriormente. [35]

Es una patología potencialmente limitante en términos de visión y calidad de vida por la pérdida progresiva del campo visual. No obstante, su diagnóstico precoz puede evitar o retrasar la progresión de la enfermedad con tratamiento médico, laser o quirúrgico.

2.1.2.2. GLAUCOMA NORMOTENSIVO

El glaucoma normotensivo está considerado dentro del espectro del GPAA. Su prevalencia es mayor en asiáticos, se calcula de 46,9%-92,3% y menor en caucásicos y africanos 30%-57,1%. [36]

Se asocia con factores de riesgo sistémicos y cardiovasculares como migraña, vasoconstricción periférica, fenómeno de Raynaud y perfusión ocular baja como consecuencia de una presión arterial diastólica disminuida. [37]

Se caracteriza por daño en el nervio óptico y escotoma en el campo visual, pero con unos valores de PIO en el límite normal (<21mmHg). El estudio colaborativo de glaucoma de tensión normal (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study, CNTGS) definió los criterios diagnósticos incluyendo “la media de 6 medidas de PIO <21mmHg con no más de una medición superior o igual a 23-24mmHg y ninguna medida por encima de los 24mmHg. Además, un ángulo irido-corneal Shaffer grado II o superior en la gonioscopia, pérdida de anillo neuroretiniano y/o defecto en el campo visual”. [38]

Este mismo estudio determinó que la disminución de la PIO en un 30% en este tipo de glaucoma retrasaba la progresión de la enfermedad. [38]

2.1.2.3. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO CERRADO

El glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) se debe a un estrechamiento de la cámara anterior y del ángulo irido-corneal, cuantificado y valorado mediante gonioscopia (generalmente aceptado $\geq 180^\circ$ de malla trabecular no visible). La consecuencia es un aumento de la PIO por la obstrucción funcional de la malla trabecular o incluso física por la formación de sinequias anteriores. Puede clasificarse en agudo y crónico. Se denomina agudo

si la PIO se eleva de manera brusca y suele ser sintomático. En la forma crónica el incremento de la PIO es progresivo y suele ser asintomático. [39]

Está descrita una mayor prevalencia en asiáticos (1,09%) y después en latino americanos (0,85%), africanos (0,60%) y europeos (0,42%). [40]

Los principales mecanismos patogénicos de cierre angular se podrían clasificar como bloqueo pupilar, bloqueo ciliar, iris plateau y/o desproporción lenticular. [41]

El tratamiento está enfocado a abrir el ángulo irido-corneal ya sea con iridotomía periférica, iridoplastia e incluso con cirugía de catarata. [42]

2.1.2.4 GLAUCOMAS DE LA INFANCIA

El grupo de investigación de glaucoma de la infancia (Childhood Glaucoma Research Network, CGRN) ha estandarizado por consenso internacional la clasificación del glaucoma en la infancia desde 2013. [43]

Dentro de los glaucomas primarios se incluyen el glaucoma congénito primario y el glaucoma juvenil de ángulo abierto. Dentro de los secundarios estarían los asociados con enfermedades sistémicas o síndromes no adquiridos/congénitos (mutaciones o infecciones fetales), con anomalías oculares no adquiridas/congénitas (ej. Síndrome de Axenfeld, Síndrome de Peters) o el glaucoma asociado con enfermedades adquiridas (ej. iatrogénico, esteroideo, traumático). [44]

Para el diagnóstico de glaucoma de la infancia se deben cumplir dos o más de los siguientes requisitos: una presión intraocular mayor de 21mmHg, alteración del campo visual con un defecto típicamente glaucomatoso, longitud axial o crecimiento ocular mayor de lo normal, acompañada de evidencia clínica de glaucoma con aspecto glaucomatoso del nervio óptico,

así como aumento del diámetro corneal y/o estrías de Haab. Este grupo también describe el *status* de sospecha de glaucoma, si se cumple una de las condiciones descritas previamente.

[44]

1.1.2.5. GLAUCOMAS SECUNDARIOS

La proporción estimada de daño glaucomatoso producido por una causa secundaria está estimada en el 20%. Algunos autores consideran al glaucoma pigmentario y al pseudoexfoliativo variantes del GPAA, pero existe controversia. [39]

GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO

El glaucoma pseudoexfoliativo se caracteriza por un depósito de un material amiloide fibrilar extracelular en la malla trabecular, incluso en la luz del canal de Schlemm. Clínicamente también se pueden observar depósitos en el reborde pupilar y en la cápsula anterior del cristalino. Está típicamente descrito en países nórdicos (Finlandia, Islandia) así como en Gran Bretaña, Grecia o Arabia Saudí. [45]

La alteración del tejido conectivo subyacente también se ha visto reflejada en otros órganos como la piel, los pulmones, el corazón, hígado, riñones, meninges y vesícula. [46]

Este tipo de glaucoma está asociado a múltiples complicaciones como debilidad zonular y desinserción, luxación del cristalino, aumento de riesgo de hemorragias iridianas, pobre midriasis, lo que ocasionaría ciertas dificultades para la cirugía de catarata. Además, se caracteriza por ser agresivo y por presentar unos valores de PIO fluctuantes y de complejo control. [45]

GLAUCOMA PIGMENTARIO

La dispersión pigmentaria se produce por una alteración en el contacto irido-zonular que tiene como consecuencia la diseminación del pigmento al segmento anterior que se deposita en varias estructuras oculares como el endotelio corneal (conocido como uso de Krukenberg) y la malla trabecular. Clínicamente también se ha descrito la transiluminación del iris en la media periferia. El síndrome de dispersión pigmentaria suele ser bilateral, típico en miopes y se puede asociar con hipertensión ocular y/o glaucoma. [47]

El riesgo de evolución de síndrome dispersión pigmentaria a glaucoma pigmentario se estima del 30 al 50 % y la prevalencia de este último como del 1-1,5% de los glaucomas en caucásicos. [48]

El glaucoma pigmentario se clasifica como de ángulo abierto secundario y se produce como resultado de la disminución del drenaje del humor acuoso, el aumento de la presión intraocular y la consecuente neuropatía óptica glaucomatosa. Es más frecuente en varones y la edad típica de diagnóstico es en torno a los 40-50 años. Se asocia con alteraciones del segmento anterior como concavidad o inserción posterior del iris en el cuerpo ciliar. [49]

Su diagnóstico diferencial puede ser desafiante y una meticulosa exploración es imprescindible para diferenciarlo de otros glaucomas secundarios. Actualmente, la OCT de segmento anterior y la biomicroscopía ultrasónica aportan importante información sobre la morfología e inserción del iris y de las estructuras colindantes. [50]

Un diagnóstico y tratamiento tempranos son cruciales para prevenir la progresión de la enfermedad, especialmente en estos pacientes que debutan con un perfil joven.

OTROS GLAUCOMAS SECUNDARIOS:

La prevalencia de este tipo de glaucomas se estima en un 0,1% en Norte América y el porcentaje de ceguera, generalmente unilateral, mayor al del GPAA. [51]

- GLAUCOMA TRAUMÁTICO

El trauma ocular es una importante causa de ceguera a nivel mundial, y especialmente si se asocia a glaucoma. La incidencia anual de traumatismos oculares en Norte América es de 7 por cada 1000 habitantes, predominantemente en varones en la segunda o tercera décadas de la vida. [52] Otro estudio ponderaba el riesgo de desarrollar glaucoma después de una contusión ocular en un 3,39% e identificó algunos factores predictivos como edad, agudeza visual menor de 0,1 decimal Snellen, lesión iridiana, cristaliniana, hipema y recesión angular. [53]

Los mecanismos patogénicos que asocian un traumatismo ocular a glaucoma son muy variados. Entre los relacionados con la cámara anterior destacan la presencia de sangre (hipema) o leucocitos (iritis traumática), el daño en las vías de drenaje (recesión angular, ciclo o iridodiálisis), crecimiento anormal de tejido (fibrosis, epitelización), inducido por el cristalino o por el uso de esteroides. [54]

Identificar la causa subyacente del aumento de la PIO en cada caso es fundamental para elegir el tratamiento adecuado. La Sociedad Europea de Glaucoma propone antiinflamatorios, hipotensores tópicos y sistémicos, seguimiento prolongado y cirugía. La mayoría de los casos de glaucoma asociado a traumatismo puede manejarse con tratamiento conservador mediante hipotensores tópicos. Si esta opción falla, la cirugía será el siguiente escalón terapéutico pudiendo controlar la PIO. Con un buen resultado, la función visual puede ser

preservada, siempre y cuando no haya alteraciones estructurales concomitantes que lo impidan. [55]

- **GLAUCOMA UVEÍTICO**

Este tipo de glaucoma se considera una de las más serias y potencialmente invalidantes complicaciones de las inflamaciones oculares. Se estima que, de los pacientes con uveítis, el 25% presentarán hipertensión ocular el algún momento de la enfermedad, de manera variable según la etiología subyacente y el 10% pérdida visual irreversible. [56]

La mayoría de las uveítis cursan con una PIO disminuida por la reducción de la secreción de humor acuoso por la inflamación del cuerpo ciliar y por un aumento del drenaje uveo-escleral. Sin embargo, hay otras típicamente conocidas como hipertensivas en su presentación como las de origen herpético o el síndrome de Posner-Schlossman. Las teorías para el aumento de la PIO apuntan al depósito de precipitados que incluyen proteínas y células inflamatorias en la malla trabecular, impidiendo el drenaje del humor acuoso. [57]

El manejo de estos pacientes es complejo. Algunos autores consideran que un importante porcentaje de los casos precisan cirugía debido al daño que sufre la malla trabecular como consecuencia del efecto combinado de la destructiva inflamación crónica y la respuesta hipertensiva a los corticoides. En estos casos se suelen usar dispositivos de drenaje (valvulados o no) ya que la cirugía filtrante tiene un pobre resultado y mal pronóstico, puesto que la inflamación de la patología de base favorece la cicatrización y la del cuerpo ciliar puede ocasionar hipotonía en el postoperatorio. [58]

- **GLAUCOMA INDUCIDO POR EL CRISTALINO**

El cristalino se puede luxar como consecuencia de un traumatismo (de manera anterior, posterior o incompleta) y provocar un cierre angular o bloqueo pupilar secundario a la formación de una catarata traumática. [55]

El glaucoma facomórfico se produce por cierre angular secundario a la formación de una gran catarata intumesciente. El iris adopta una forma convexa con el conocido como “signo del monte Fuji”. El tratamiento consiste en primer lugar en hipotensores tópicos y sistémicos, iridotomía laser periférica y definitivamente con la extracción de la catarata. [59]

El glaucoma facolítico se encuadra en el contexto de una catarata hipermadura y, probablemente traumática, que va liberando partículas microscópicas de la cápsula o del contenido. La etiopatogenia más extendida es que proteínas de alto peso molecular o los macrófagos, que intentan fagocitar ese material, se depositan la malla trabecular obstruyendo el drenaje del humor acuoso. La presentación típica es un ojo rojo, con edema corneal, turbidez y células en la cámara anterior. El tratamiento será médico inicialmente para preparar el ojo para la extracción de la catarata y posiblemente una posterior cirugía de glaucoma si no se reduce el valor de PIO a lo deseado tras la facoemulsificación. [57]

- **GLAUCOMA IATROGÉNICO INDUCIDO POR ESTEROIDES**

En los 1960s Armaly y colaboradores describieron a la población en 3 grupos dependiendo de la respuesta de la presión intraocular a la administración de corticoides tópicos. 5% intensos respondedores a corticoides (subidas de PIO mayores de 15mmHg), 30% respondedores moderados (incremento de PIO de 6 a 15mmhg) y el 55% restante no respondedores. [60]

El aumento de la PIO depende de la potencia, dosis y el tiempo de uso de los corticoides. Lo más extendido es a partir de las 3-6 semanas de administración. La dexametasona se considera un potente esteroide mientras que la fluorometolona, medrisona, rimexolona y loteprednol lo son menos, igualmente pudiendo elevar la PIO pero en menor medida. [61]

Hay descritos ciertos factores de riesgo para desarrollar glaucoma inducido por corticoides como historia de GPAA previa, miopía magna, recesión angular, familiares de primer grado, conectivopatías y diabetes tipo 1. [62]

El mecanismo etiopatogénico se atribuye a una resistencia al paso del humor acuoso por la malla trabecular, disminuyendo su drenaje. Se considera que, al disminuir la actividad de los macrófagos en esta estructura, se acumulan elementos de la matriz extracelular, favoreciendo la obstrucción. [63]

El hallazgo suele ser casual en las revisiones rutinarias por ser un aumento de PIO progresivo e indoloro. Es crucial un seguimiento y monitorización estrechos en estos pacientes. En la mayoría de los casos la PIO se normaliza al suspender los corticoides. En las situaciones en las que es necesario mantenerlos, se deberá reducir su frecuencia o cambiar de principio activo. Si a pesar de estas medidas no fuera suficiente, está indicado el uso de hipotensores oculares o incluso cirugía. [61]

- GLAUCOMA NEOVASCULAR

La incidencia del glaucoma neovascular se ha visto incrementada por aumento de enfermedades vasculares, entre ellas la diabetes, llegando a ocupar el 30% de los glaucomas refractarios. [64]

Las causas más comunes son de origen isquémico: trombosis venosa de la retina, retinopatía diabética proliferativa y síndrome isquémico ocular. Entre otras menos frecuentes serían la obstrucción de la arteria central de la retina, radiación ocular, tumores, uveítis y una miscelánea de patologías retinianas. El mecanismo etiopatogénico consistiría en que la isquemia favorece la liberación de varios factores angiogénicos, incluido VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), que penetraría en la cámara anterior, favoreciendo la neovascularización iridiana y del ángulo irido-corneal; éste se cerraría y consecuentemente se produciría la obstrucción de salida del humor acuoso. [65]

La principal estrategia de manejo debe ser tratar correctamente las patologías subyacentes que originaron la isquemia. En la fase aguda se emplean hipotensores tópicos, ciclopléjico y corticoides tópicos. Se deberán administrar antiangiogénicos para inducir la regresión de los neovasos, pero con la precaución de una posible contracción de la membrana neovascular en el ángulo, posterior iris bombé e incremento agudo de la PIO. Cuando el ojo está estabilizado, se realizará una cirugía filtrante o mayoritariamente un implante de drenaje. [66]

4.1.4. TEORÍAS DE DAÑO GLAUCOMATOSO

La etiopatogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa es compleja, multifactorial y aún poco clara, por lo que se han ido postulando distintas teorías sobre el daño y la degeneración del nervio óptico. [67]



FIGURA 2. Esquema-Resumen de los factores más comunes implicados en las teorías de daño del desarrollo de glaucoma.

PRESIÓN INTRAOCULAR

La presión intraocular (PIO) sigue siendo el principal factor de riesgo modificable conocido. Las teorías de daño sostienen que la elevada PIO puede remodelar y dañar la cabeza del nervio óptico por la presión y el estrés sobre las paredes de la lámina cribosa, siendo la excavación el resultado de la pérdida de axones a su entrada en la cabeza del nervio óptico.

La PIO se encuentra presente como base tanto de las hipótesis de traumatismo mecánico sobre la lámina cribosa como de las vasogénicas por falta de perfusión y consecuente isquemia. [68]

Sin embargo, el glaucoma normotensivo y la existencia de pacientes con hipertensión ocular que no desarrollan glaucoma llevan a plantearse que otros factores también deben estar implicados en la patogénesis del glaucoma de manera directa o indirecta. Por tanto, nuevas hipótesis se han ido desarrollando en los últimos años.

TRAUMATISMO MECÁNICO SOBRE LA LÁMINA CRIBOSA

El nervio óptico (NO) está constituido por la capa superficial de fibras nerviosas, región preliminar, región de la lámina cribosa y región retrolaminar. [69]

La lámina cribosa es una estructura que envuelve la porción laminar del NO, sirviendo como soporte para los axones de las células ganglionares de la retina que la atraviesan. Está compuesta de matriz extracelular, colágeno, elastina, vasos sanguíneos, microglía y astrocitos. [70]

Su rigidez y consecuente susceptibilidad al daño de los axones varía según el grosor del tejido conectivo, siendo más delgado y por tanto más frágil al ofrecer menos soporte estructural, en los polos superior e inferior del NO. [71]

Los astrocitos que componen la lámina cribosa también están sujetos a las fuerzas que actúan sobre ella con los cambios de la PIO, pudiendo hipertrofiarse, migrar y redistribuirse hacia los haces nerviosos en la lámina, alterando el soporte fascicular. [72]

Además, tienen la capacidad de modificar la matriz extracelular resultando en una alteración de la producción y distribución de la elastina y el colágeno como respuesta biomecánica a la distensión. [73]

El daño axonal de las células ganglionares se puede producir de manera directa, por el aumento del gradiente y de la presión o indirecta por la deformación del tejido, resultando como última consecuencia en la disminución del flujo axoplásmico, la falta de llegada de factores tróficos y la muerte celular.

El análisis morfológico y cuantitativo de la lámina cribosa es sencillo gracias a las técnicas de estudio in vivo de las que disponemos actualmente. Entre ellas destacan la tomografía laser de escáner confocal y la OCT de dominio espectral (SD-OCT) que permiten visualizar tanto el tejido conectivo profundo como la lámina cribosa. Incluso con una mayor precisión, ha sido descrita la EDI-OCT (*enhanced-depth imaging* OCT – imágenes de profundidad mejorada), tanto para valorar la profundidad como el grosor de la lámina cribosa. [74,75]

FLUCTUACIONES DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

En modelos animales se han descrito desplazamientos mecánicos de la lámina cribosa con fluctuaciones de la PIO de 5mmHg. Esto llevó a pensar que la deformación y distorsión de los axones y la alteración del flujo axoplásmico, pudieran ser mayores ante importantes fluctuaciones de PIO que frente a valores sostenidamente elevados de ésta. [76]

En estudios clínicos también se observó que los pacientes con mayores fluctuaciones de PIO presentaban mayor riesgo de progresión. Un ejemplo de ello es un trabajo en el que los pacientes se tomaban la PIO 5 veces al día mediante autotonometría, obteniendo valores medios similares a los conseguidos en la consulta. No obstante, los ojos con fluctuaciones superiores a 5,5mmHg presentaban 5,7 veces más riesgo de progresión que los que tenían

fluctuaciones menores de 3mmHg. También se advirtió un mayor riesgo acumulado de progresión en los pacientes con mayores fluctuaciones (88% frente a 57%). [77]

RELACIÓN CON LA LONGITUD AXIAL Y LA MIOPÍA

Existe cierta controversia entre la relación del aumento de la longitud axial con una lámina cribosa más delgada y susceptible a la deformabilidad. Ha sido sugerido el vínculo de este fenómeno en los ojos miopes y el daño glaucomatoso en la cabeza del nervio óptico y, que por tanto, esto pueda contribuir a una mayor predisposición al glaucoma en miopes. Otros trabajos han señalado directamente a la miopía como un factor de riesgo independiente, correlacionando la mayor probabilidad de desarrollar glaucoma con el incremento en el grado de miopía. [78]

PAPEL DEL GROSOR DE LA LÁMINA CRIBOSA

En algunos trabajos sí se ha demostrado que la lámina cribosa tiene mayor grosor en los ojos normales que en los que sufren hipertensión y éstos a su vez mayor que en los ojos glaucomatosos. Además, se correlacionó el grosor de la lámina cribosa con la gravedad del daño glaucomatoso. [79]

Por otro lado, se ha estudiado la lámina cribosa en otros tipos de glaucoma como el normotensivo (GNT) o el pseudoexfoliativo (GPE). En pacientes con GNT se observó que la lámina cribosa era más delgada que en los pacientes con GPAA, mostrando correlación con el déficit funcional en el campo visual. En cuanto al GPE, también se apreció que el grosor de la lámina cribosa era menor que en los pacientes con GPAA. [80]

Estos resultados pueden sugerir que, aunque el adelgazamiento de la lámina cribosa pueda ser consecuencia del daño glaucomatosos, quizá tenga un valor pronóstico para la progresión del glaucoma. [81]

ASOCIACIÓN CON LA PRESIÓN INTRACRANEAL

La lámina cribosa (LC) también actúa como una barrera de presión entre el espacio intraocular y el espacio del líquido cefalorraquídeo. La diferencia de presión entre ambos es lo que se denomina como gradiente translaminar. Se planteó la hipótesis de que una elevación de la presión posterior a la LC, pueda deformarla y contribuir a la neuropatía óptica glaucomatosa. [82]

Trabajos in vivo mostraron que la presión intracraneal de los pacientes con GPAA era menor que en los pacientes sanos. Por el contrario, el mismo grupo demostró que en los pacientes con hipertensión ocular la presión intracraneal era mayor que en los controles sanos. [83] Asimismo, analizando las fluctuaciones de la presión translaminar, se llegaron a correlacionar los valores altos del gradiente con aumento de los defectos en el campo visual. [84]

PERFUSIÓN VASCULAR

El déficit de perfusión vascular es otra de las hipótesis de mayor peso a día de hoy.

El nervio óptico se nutre en su capa más superficial de ramas de la arteria central de la retina. Mientras que la región preliminar lo hace de las arteriolas coroideas y de las arterias ciliares posteriores cortas, ramas de las arterias ciliares posteriores, y estas a su vez, procedentes de la arteria oftálmica. La circulación del nervio óptico tiene un sistema de autorregulación

menos eficiente que el de la retina, al componerse de capilares fenestrados y ser por tanto más sensible a sustancias vasoactivas como la endotelina I o la angiotensina II. [85]

Se han postulado principalmente tres posibilidades teóricas de daño en relación con el flujo sanguíneo: la disminución de la presión de perfusión, un aumento de la resistencia al flujo o un incremento en la viscosidad de la sangre, aunque esta última es la que menos evidencia científica presenta. [85]

La presión de perfusión se define como la diferencia entre la presión arterial y la venosa. En un ojo normal la presión venosa es igual o ligeramente superior que la PIO.

Por otro lado, son varios los factores que interfieren con la regulación vascular. Entre ellos está la endotelina-1, cuyos niveles se han visto aumentados en los pacientes con glaucoma, favoreciendo la vasoconstricción, secundariamente síndrome vasoespástico, isquemia y muerte de las células ganglionares y subsecuente atrofia de la cabeza del nervio óptico en último lugar. [85]

A pesar de todos estos hallazgos, sigue estando por determinar si la alteración del flujo sanguíneo ocular es una causa primaria o un efecto secundario. De tal manera que se ha observado que un aumento de la PIO puede disminuir el flujo ocular, especialmente si la autorregulación está alterada, y que al mejorar los valores de PIO, correspondientemente puede mejorar el flujo sanguíneo ocular. [86]

Durante años se ha tratado de cuantificar el flujo sanguíneo a nivel ocular de la maneja más precisa y menos invasiva. La interferometría laser, la angiografía con fluoresceína o con verde indocianina, la velocimetría o fluometría mediante láser Doppler, y actualmente, la tomografía de coherencia óptica – angiografía (Angio-OCT). Esta última analiza “el contraste de movimiento” de los eritrocitos fluyendo por los vasos sanguíneos, de forma que al realizar múltiples tomas de imágenes (*B-scans*), el software del dispositivo determina el mayor “ruido”

o interferencias en la señal, que se correspondería con la densidad vascular. La información en 3 dimensiones de la circulación permite reconstruir las imágenes *EnFace* obteniendo la representación de la microvascularización a distintas profundidades de las capas vasculares de retina y coroides a nivel macular y de la cabeza del nervio óptico. En recientes estudios se ha observado que el índice de flujo y la densidad de vascular eran menores en los pacientes con glaucoma que en controles sanos. Además, se ha podido correlacionar con el grado de gravedad y con el defecto medio del campo visual, la capa de fibras del nervio óptico y el grosor de la capa de células ganglionares. [87,88]

ASOCIACIÓN CON LA MIGRAÑA

Ha sido descrita la asociación entre el glaucoma normotensivo y la migraña, con una posible etiología vascular común para ambas patologías. [89] Sin embargo, la asociación entre el GPAA y la migraña sólo se encontró que fuera significativa para sujetos entre los 70-79 años, por lo que se debería contemplar la edad como factor de confusión. [90,91]

ASOCIACIÓN CON OTROS FENOMÉOS VASCULARES

Estos factores de riesgo vasculares se pueden clasificar principalmente en relacionados con la tensión arterial, relacionados con la presión de perfusión ocular, con fenómenos vasoespásticos y con otras patologías como la arteriosclerosis o el síndrome de apnea-hipopnea del sueño que podrían comprometer el flujo sanguíneo ocular. [92] (Mottet B, 2015)

Tanto la disminución de perfusión periférica asociada al frío, como el fenómeno de Raynaud o la hipotensión arterial diastólica han sido propuestos como potenciales factores de riesgo

de glaucoma. Se señala el principal mecanismo como la vasoconstricción inadecuada o la insuficiente dilatación de la microvascularización. [93]

La tensión arterial (TA) sigue presentando un papel controvertido en su relación con el glaucoma. En metaanálisis se ha visto que la hipertensión arterial (HTA) sistémica aumentaba el riesgo de desarrollar glaucoma. Algunos autores atribuyen a la HTA una influencia sobre el aumento de la PIO bien por sobreproducción o por disminución del drenaje del humor acuoso. [94] Por otro lado, algunos estudios transversales concluyeron que la relación entre la HTA y el GPAA se debían principalmente a la relación de este último con la edad. [95,96]

En lo referente a la hipotensión arterial, se considera fisiológica una disminución del 5-10% de la TA nocturna, en comparación con la diurna, por la disminución de la actividad simpática y de las catecolaminas. Si la disminución es mayor, se clasifica como perfil *dipper* u *overdipper*. Múltiples estudios han mostrado que la exagerada caída de la TA es un factor de riesgo de glaucoma y de la progresión evidenciada en el campo visual. [97,98]

APOPTOSIS: DEGENERACIÓN DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES

Distintas teorías plantean otros mecanismos lesivos alternativos en la fisiopatología del glaucoma.

Los mecanismos exactos que inducen la apoptosis en glaucoma aún son desconocidos, pero lo que se ha establecido es que el resultado final sería la destrucción de las células ganglionares de la retina, de sus axones y de las células gliales que ayudan a conformar la excavación del nervio óptico. [70] (Hernandez, 2000)

Se sabe que la apoptosis de las células ganglionares es desencadenada por la pérdida de soporte neuronal por parte de los factores de crecimiento, la generación de especies reactivas

de oxígeno después de un evento isquémico y por la toxicidad excitatoria de los aminoácidos. La apoptosis se llevaría a cabo por las cistein-proteasas, también conocidas como familia de las caspasas, sintetizadas de manera inactiva en el citoplasma celular y activadas en cascada posteriormente. [68]

La hipótesis de la exotoxicidad también se ha planteado como teoría de daño y destrucción de las células ganglionares. Se atribuye a los niveles excesivos de aminoácidos excitatorios (incluido el glutamato) que causan la muerte de las células ganglionares de la retina por las que tienen afinidad al disponer de largos axones, al contrario que otras células de la retina. Se ha observado que, en los pacientes con glaucoma, los niveles de glutamato estaban aumentados en vítreo, en comparación con sujetos sanos, considerándose suficiente condición para desencadenar la apoptosis celular. [99,100]

Por el momento no se conoce qué se daña primero, si las células gliales seguidas de las neurales, o viceversa, y si se daña primero el axón o el soma de la célula ganglionar. [101]

La aplicación en la clínica también queda influida por esta controversia sobre qué alteración se produce primero, si la axonal o la del soma celular. Probando el uso del grosor de la capa de células ganglionares (CCG) como parte del diagnóstico precoz de glaucoma o como uso en estadios terminales para la monitorización macular del grosor de CCG cuando ya se ha alcanzado el “suelo” en el valor del grosor de CFNR. [32,102]

FACTORES GENÉTICOS

Por último, haciendo referencia al aspecto hereditario del GPAA, cabe destacar el papel de la genética, ya incorporado en las teorías patogénicas desde los 1970's por Kass y Becker (1978). [103] A día de hoy no se ha identificado un patrón de herencia claro para el glaucoma.

El primer gen identificado fue el MYOC (miocilina) en el cromosoma 1, por Stone et al. en 1997.

[104] Actualmente se siguen investigando mutaciones, genes, polimorfismos, biomarcadores o vías de activación que puedan favorecer el desarrollo de esta enfermedad. Por el momento algunos de los que se asocian con hipertensión ocular o riesgo GPAA, serían los siguientes: ABCA1, AFAP1, ARHGEF12, ATXN2, CAV1, CDKN2B-AS1, FOXC1, GAS7, GMDS, SIX1/SIX6, TMCO1, and TXNRD2. [105]

La historia familiar tiene un papel importante y aún desconocido, pero puede aumentar en 2,1 veces el riesgo relativo de desarrollar GPAA, teniendo en cuenta el grado de parentesco (primero, segundo o tercero). [106] Incluso, algunos trabajos reportan que hasta el 60% de los pacientes con glaucoma tiene algún familiar también diagnosticado. [107]

El factor étnico también se ha relacionado con la prevalencia, el tipo, la severidad y la progresión del GPAA. En un estudio se observó un aumento de la prevalencia de GPAA 6 veces mayor en afroamericanos que en caucásicos. [108] Mientras que el GPAC resultó ser más frecuente en asiáticos. [26]

En la práctica clínica de hoy en día, los *test* genéticos no se realizan de forma rutinaria y tienen una utilidad limitada. En un futuro próximo es posible que veamos un aumento de su importancia y del potencial papel predictor en el riesgo y/o desarrollo de glaucoma.

4.2. PRESIÓN INTRAOCULAR

La presión intraocular (PIO) factor de riesgo mejor conocido por su relación con el desarrollo y la progresión del glaucoma. No es solo importante para determinar la sospecha diagnóstica y el seguimiento de esta enfermedad, sino que también es importante para el manejo postoperatorio de cirugías corneales, de catarata o de retina y vítreo. [109] (Okafor KC, 2015)

La PIO en la población se distribuye aproximadamente de una manera normal con sesgo o desplazamiento de la curva a la derecha. Tradicionalmente la PIO normal se definió como dos desviaciones estándar por encima de la media, 21mmHg, y toda presión por encima de este nivel se consideró elevada. La PIO media obtenida en uno de los grandes primeros estudios de una población adulta caucásica sana se estimó en 15-16mmHg con una desviación estándar de 3mmHg y en un rango de 10 a 21 mmHg. [110-118] Como ejemplo, el riesgo de desarrollar glaucoma en sujetos con PIO de 26mmHg o más, está estimada como 12 veces mayor que los sujetos que presentan unos valores normales. [119]

4.2.1. FISIOLÓGÍA DEL HUMOR ACUOSO

La presión intraocular se regula por el equilibrio entre la secreción y el drenaje del humor acuoso. Este fluido es secretado por el cuerpo ciliar y circula hacia la cámara anterior desde la parte posterior del iris. Se drena a la circulación venosa por medio de la malla trabecular y de manera alternativa por la vía uveo-escleral. El humor acuoso provee de nutrientes a la córnea, al iris y al cristalino. [120]

COMPOSICIÓN DEL HUMOR ACUOSO

El humor acuoso (HA) es un ultrafiltrado del plasma y es rico en bicarbonato, ácido láctico, ácido ascórbico, iones cloruro y glucosa. [121]

Presenta diferencias en su composición química y electrolítica respecto al plasma sanguíneo: mayor contenido en ácido pirúvico, láctico, ascórbico, hidrógeno y cloro y menor contenido en glucosa, proteínas (1/200-1/500 de las encontradas en el plasma), urea y bicarbonato. [122]

En estudios recientes se han analizado también los marcadores inflamatorios presentes en sujetos sanos y pacientes con GPAA, encontrándose elevados IL-5, IL-12, IL-15, IFN-c y MIP-1^a en estos últimos. [123]

PRODUCCIÓN DEL HUMOR ACUOSO

El humor acuoso es producido por el cuerpo ciliar a razón de 2-3 μ l por minuto. El cuerpo ciliar consta de unos 80 procesos ciliares que están compuestos de estroma y recubiertos de dos capas de epitelio (pigmentado y no pigmentado) enfrentadas entre sí y capilares fenestrados que reciben el aporte sanguíneo del círculo arterial mayor del iris. Con la edad, se ha estimado que, la producción de acuoso disminuye un 4% por cada década. [124]

La barrera hemato-acuosa se compone de las células epiteliales no pigmentadas del cuerpo ciliar y del endotelio de los capilares fenestrados del iris. [125]

El HA entra en la cámara posterior por medio de estos mecanismos: secreción activa, ultrafiltración y difusión simple. La secreción activa es la principal. Tiene lugar en la doble capa del epitelio, es independiente de la presión y participa la anhidrasa carbónica II. La ultrafiltración es un movimiento presión dependiente a favor del gradiente de presión. Se

favorece por la diferencia presión hidrostática entre los capilares y la PIO, favoreciendo el paso de fluido al interior del ojo y se contrarresta por el gradiente oncótico entre los dos. Por último, la difusión simple es el movimiento pasivo de iones basado en la carga de concentración a través de la membrana). [126]

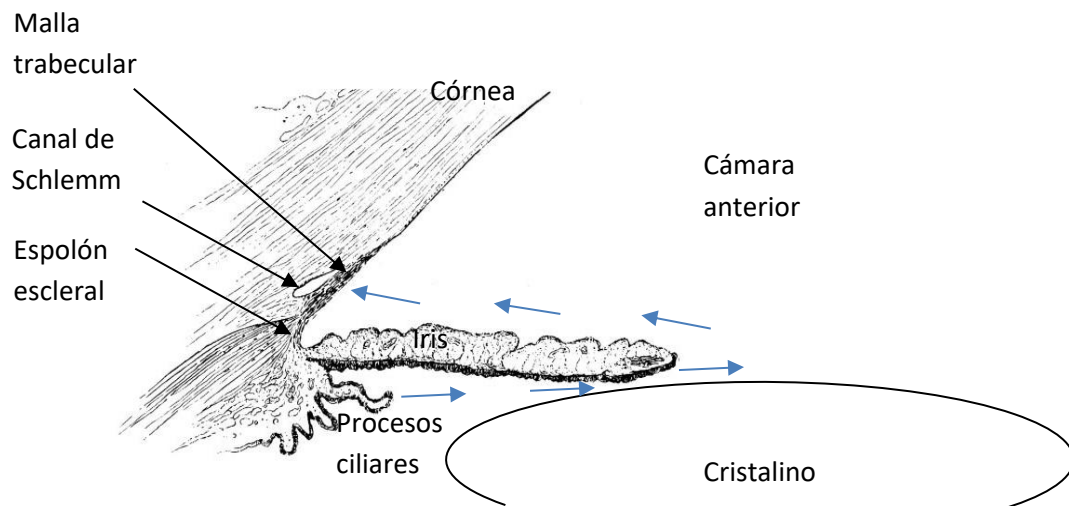


FIGURA 3. Fisiología del humor acuoso.

Fuente: Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004. 363(9422):1711-20

FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO

La presión intraocular es una variable dinámica que sigue un ritmo circadiano, variando de 2 a 6 mmHg a lo largo del día, mientras que en ojos con glaucoma la PIO puede llegar a fluctuar hasta 10 mmhg o incluso más en los GPE, entre 15-20 mmHg. [127] Los picos de presión intraocular se suelen alcanzar en las primeras horas de la mañana durante el sueño cuando se está en decúbito, aunque en estudios recientes se describió que éstos también podían tener

lugar por la tarde, por la noche o sin patrón predecible. [128] Como por la noche la actividad parasimpática es mayor que durante el día, así como el tono del músculo ciliar, se podría esperar un aumento del drenaje.

Se ha establecido que la presión venosa episcleral (PVE) no varía a lo largo del día. [129] Sin embargo, el drenaje uveo-escleral disminuye por la noche y se considera que por ese motivo podría elevarse la PIO. La posición durante el sueño también aumentaría la PVE, por lo que se añadiría otro motivo para un aumento de PIO nocturno. Ha sido descrito en pacientes con glaucomas asimétricos, especialmente normotensivos, que el ojo más avanzado suele ser sobre el que duermen los sujetos. [130,131]

El hecho de que existe un ritmo circadiano para la PIO está establecido y aceptado, pero aún existe controversia sobre si la PIO aumenta o disminuye por la noche. Probablemente estas discrepancias se deban a diferencias en los estudios, incluyendo las variaciones reales en los individuos, la población estudiada (edad, etnia), el tipo de enfermedad y su tratamiento (principios activos, periodo de lavado), la posición (sentado o en decúbito supino) o incluso el tonómetro utilizado. En cuanto a la metodología depende cómo se hagan la recogida de las mediciones de la PIO: si despertando al paciente para sentarlo en la lámpara de hendidura o con el paciente tumbado y tonometría portátil para evitar que se levanten, la influencia de estar incluido en el estudio y dormir mal o incluso, la anticipación de que el examinador entre en la habitación. En los estudios con lente de contacto (Sensimed®) también se han descrito ciertas modificaciones corneales durante el sueño. [132]

DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO

El drenaje del HA se produce por dos mecanismos principales: la vía trabecular o clásica (sensible a la presión) y la vía uveo-escleral o alternativa (no sensible a la presión).

VÍA TRABECULAR

La trabecular es la principal vía de drenaje del HA. Ocurre primariamente en la región yuxtacanalicular o cribiforme de la malla trabecular (MT) y en la pared interna del canal de Schlemm (CS). [133]

La MT está formada por tabiques de tejido conectivo principalmente formados por elastina y colágeno que están recubiertos de endotelio. La porción filtrante de la MT consiste en 3 regiones: la malla uveal interna, la malla corneoescleral profunda y el tejido yuxtacanalicular que se encontraría en contacto con el endotelio del CS. La filtración se produce por gradiente de presión en una sola dirección y sentido. [134]

El CS tiene la disposición de un cilindro de endotelio, con características mixtas entre un vaso sanguíneo y linfático. [135] Drena su contenido a los canales colectores. De ahí un complejo sistema de vasos conecta con las venas episclerales, que a su vez drenan a las venas ciliares anteriores y oftálmicas superiores y finalmente éstas al seno cavernoso. [126]

La vía trabecular se considera dinámica, ya que con el aumento de la presión la luz del CS disminuiría y la MT tendería a expandirse, aunque el efecto de la resistencia al flujo por este mecanismo aun es incierto. [136]

VÍA UVEO-ESCLERAL

Hasta la fecha, la vía uveo-escleral engloba los mecanismos de drenaje del HA distintos a la vía trabecular. El HA pasaría de la cámara anterior atravesando los haces del músculo ciliar hasta los capilares del cuerpo ciliar y de ahí a los espacios supraciliar y supracoroideo. A partir de este punto, hay varias teorías que tratan de explicar el recorrido del drenaje. Una de ellas es que el HA pasaría entonces a la esclera intacta y a los vasos que la penetran y otra que el

HA alcanzaría los vasos linfáticos de la órbita. [137] Como posibilidad alternativa también se ha descrito que el HA es absorbido por presión osmótica por la coroides y de ahí pasaría a las venas vorticosas (vía uveo-vorticososa). [138]

Este flujo de drenaje no se puede medir, pero sí calcular indirectamente mediante la ecuación de Goldmann, aunque de manera incierta. Influirían la PIO, el flujo de HA, la facilidad de drenaje y la PVE. [139]

El drenaje por esta vía se ha visto aumentado por análogos de prostaglandinas, fármacos adrenérgicos y ciclopléjico, y disminuido por mióticos. [140]

A parte de las dos vías tradicionales descritas, nuevos grupos de investigación han planteado la existencia de otras dos posibles vías que serían la transescleral y la uveo-linfática, que se adaptarían según la variación en los niveles de PIO. [141]

4.2.2. INFLUENCIA CORNEAL EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR

La mayoría de los dispositivos de los que disponemos para medir la presión intraocular (PIO) realizan las mediciones a través de la córnea, pudiendo afectarlas múltiples características de la misma. Entre ellas destacan el espesor corneal, el astigmatismo, la irregularidad de la superficie, las propiedades estructurales, biomecánicas y físicas, tales como la histéresis o el factor de resistencia, entre otros. [142]

ESPESOR CORNEAL

Un valor de espesor corneal fino ha sido descrito como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de glaucoma. Lo que aún no se ha podido determinar es si se trata de un efecto primario independiente o es el resultado de que una córnea fina da lugar a una medida de la PIO falsamente inferior al valor real, y por ello puedan pasar desapercibidos unos valores de PIO elevados que estén dañando en realidad al nervio óptico. [143]

Los resultados de grandes estudios como el de manifestación temprana de glaucoma (EMGT) o el de tratamiento de hipertensión ocular (OHTS) mostraron que los ojos con córnea fina tenían un riesgo aumentado de desarrollo y progresión de glaucoma. Aunque algunos autores defienden que probablemente se deba a un artefacto, otros abogan por que se trata de un factor de riesgo independiente dada su asociación a las propiedades estructurales de la córnea y de la esclera a nivel de la cabeza del nervio óptico, aunque dicha relación no haya sido demostrada histológicamente. [144]

Hay múltiples maneras de medir el ECC, sin embargo, la paquimetría ultrasónica es la más utilizada, aunque se limita a un solo punto en la córnea. Algunos tonómetros como los de rebote tienen una mínima superficie de contacto con la córnea, por lo que resulta interesante evaluar las medidas de ECC en la córnea excéntrica, ya que el grosor varía considerablemente hacia la periferia, con el fin de minimizar la influencia sobre el valor de la PIO. [145]

Aunque la ECC continúa siendo un parámetro útil en la práctica diaria, hay corrientes que sostienen que también se deberían incorporar las medidas de la biomecánica corneal. Varios trabajos que comparaban ambas variables determinaron que la histéresis corneal tenía una relación más fuerte con la progresión de glaucoma que la ECC. [146]

BIOMECÁNICA CORNEAL

La histéresis corneal (HC) fue descrita por primera vez en 2005 como un parámetro de la biomecánica corneal que podría reflejar la viscoelasticidad de la córnea. El instrumento con el que se mide es el Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Ophthalmics, Depew, NY, USA) que recoge la respuesta de la deformación corneal inducido por un pulso de aire. [147]

Además de los valores de biomecánica corneal (histéresis y factor de resistencia (FRC)), ORA provee un valor de PIO “compensado” o corregido con los parámetros corneales (PIOcc) y una PIO correlacionada con Goldmann (PIOg). En múltiples estudios se ha observado que a menor HC y FRC, menores las medidas de GAT, lo que puede retrasar la detección del glaucoma en estos pacientes, aunque hay controversia. Este dato es interesante, ya que si por el contrario se contempla que la HC es inversamente proporcional a la PIO, existe la posibilidad de que los pacientes con GPAA tengan menor HC por el aumento de la PIO. [148]

Hay hipótesis que describen que la incapacidad de la córnea para deformarse puede relacionarse con un débil soporte de la lámina cribosa y la esclera peripapilar, resultando en el daño provocado por una PIO elevada. Plantean que la capacidad de la córnea para resistir la deformación debe reflejar la estructura de la matriz extracelular, que a su vez se relaciona con la composición de dichas estructuras posteriores. [149]

Ha sido publicado en múltiples trabajos que los pacientes con distintos tipos de glaucoma, incluido GPAA, presentan un valor de HC menor que los sujetos sanos. También se ha visto que los valores disminuidos de HC se asociaban al deterioro en el campo visual en pacientes con GPAA. [146]

Algunos autores apuestan más por la influencia de la biomecánica corneal como propiedad dinámica que representa el comportamiento de la córnea que no por una propiedad estática

como el espesor corneal. Congdon y colaboradores publicaron que un valor disminuido de HC, pero no de ECC, se asociaba a la progresión de la enfermedad. [150]

Asimismo, hay teorías que consideran un valor elevado de HC como factor protector para las fluctuaciones de PIO y viceversa, aquellos con valores bajos de HC estarían menos protegidos. [67]

DENSITOMETRÍA CORNEAL

La densitometría es una propiedad corneal que se está estudiando cada vez con más frecuencia en los últimos años. Su medida se obtiene con el topógrafo Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany), un dispositivo no invasivo basado en el sistema de imagen Scheimpflug que permite el diagnóstico de la densitometría corneal de manera rápida y precisa. [19]

Inicialmente se comenzó a usar en trabajos de córnea sobre queratocono y cross linking, así como para seguimiento de cirugía refractiva o queratitis bacterianas. [14,18]

También se ha aplicado al estudio del glaucoma en determinados tipos como el primario de ángulo abierto, el pseudoexfoliativo (GPE) o el congénito primario (GCP). Sekeroglu y colaboradores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la densitometría de pacientes sanos y con GPE. [15] Mientras que Morales y colaboradores si detectaron mayores valores en PCG que en sanos y además encontraron correlación inversa con la agudeza visual. [20]

Además, este parámetro se ha usado para describir hallazgos sistémicos relacionados con diabetes mellitus o mucopolisacaridosis. [12,13]

4.2.3. PRESIÓN INTRAOCULAR Y PROGRESIÓN DE GLAUCOMA

La prevención del daño glaucomatoso es uno de los principales objetivos en Oftalmología a día de hoy. El control de la PIO ha sido el único factor que ha demostrado controlar la progresión del glaucoma, ya sea con tratamiento médico, laser o quirúrgico. [151]

Sin embargo, a pesar de que la reducción de la PIO mejora significativamente el pronóstico, no evita el daño en todos los pacientes. [152]

Varios ensayos clínicos iniciados en 1990s y publicados en los últimos años, comparaban tratamiento hipotensor con placebo para evaluar la relación entre la disminución de la PIO y el glaucoma. Algunos de ellos reafirmaron la tendencia en la práctica clínica de tratar a los pacientes con hipertensión ocular y la reducción del riesgo de glaucoma al prevenir la aparición de la enfermedad, frenar o retrasar su progresión.

En el estudio europeo de prevención del glaucoma (European Glaucoma Prevention Study, EGPS) se desarrollaron dos estudios longitudinales prospectivos y randomizados que evaluaron la conversión de hipertensión ocular a glaucoma en pacientes con riesgo moderado de desarrollar la enfermedad y trataron de crear un modelo de predicción basándose en los resultados de ambos estudios. [153]

Se analizaron 1077 pacientes europeos y se hicieron dos grupos: placebo y tratados con dorzolamida tópica al 2%. Las variables de referencia para observar el efecto fueron el campo visual y/o cambios en el nervio óptico. El seguimiento se hizo durante 55 meses. Se observó una disminución de la PIO en el grupo de tratamiento del 15% a los 6 meses y del 22% a los 5 años, mientras que en el grupo placebo se redujo un 9% a los 6 meses y un 19% a los 5 años, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Tampoco se

encontraron para el efecto de disminución de la PIO o el grado de progresión a glaucoma.

[154]

El estudio del tratamiento de la hipertensión ocular (Ocular Hypertension Treatment Study, OHTS) fue un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y aleatorizado diseñado para analizar el efecto de la medicación hipotensora ocular para la prevención o el retraso de la aparición de glaucoma en pacientes con hipertensión ocular. [155]

Incluyeron 1636 participantes con hipertensión ocular con PIO entre 21 y 32mmHg que fueron aleatorizados en dos grupos: observación y tratamiento. El objetivo del grupo tratamiento era reducir la PIO en un 20% del basal. También describieron factores de riesgo que fueron identificados antes de desarrollar glaucoma, por lo que se pudieron calificar como factores predictores. Destacaron la edad, el *ratio* excavación papilar-disco óptico, el espesor corneal y la PIO. Sin embargo, no resultaron estadísticamente significativos la etnia, el sexo o los antecedentes de enfermedad cardíaca, a pesar de lo reportado en la literatura previamente.

[23]

Continuaron el estudio con un seguimiento a 13 años, en el que observaron los efectos del retraso en el tratamiento de pacientes con hipertensión ocular. Los pacientes que no habían recibido tratamiento en los 7,5 primeros años, sí lo hicieron en los 5,5 años posteriores. El tratamiento médico tópico fue análogos de prostaglandinas y beta-bloqueantes adrenérgicos, pero un 15% de los participantes recibieron láser o cirugía filtrante. Concluyeron que los pacientes con alto riesgo de desarrollar glaucoma se podrían beneficiar de revisiones frecuentes y tratamiento preventivo para evitar o retrasar la aparición de glaucoma. Para ello se haría balance del coste-beneficio, los posibles efectos adversos de dicho tratamiento, la edad y esperanza de vida, el grado de riesgo de desarrollar glaucoma y la preferencia del paciente. [23]

En contraste con el OHTS, que estudiaba pacientes sin daño glaucomatoso, el ensayo de manifestación temprana de glaucoma (Early Manifest Glaucoma Trial, EMGT) trató de detectar la progresión del glaucoma cuando ya existía daño glaucomatoso leve. Fue un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se comparaba tratamiento frente a observación para evaluar la efectividad de la reducción de la PIO en GPAA leve sin tratamiento previo. [156]

Compararon el efecto del tratamiento inmediato, tardío o no tratamiento en pacientes con GPAA leve de reciente diagnóstico y la subsecuente progresión del glaucoma. Seleccionaron 316 ojos de 255 pacientes. En el grupo de tratamiento recibió betaxolol tópico y trabeculoplastia laser con argón (ALT). La monitorización duró 6 años y los grupos se mantuvieron mientras no hubiera progresión del grupo en observación. [157]

Demostraron que se retrasaba y/o disminuía el riesgo de progresión al reducir la PIO en pacientes con glaucoma leve (tanto primario de ángulo abierto, normotensivo como pseudoexfoliativo). Observaron que al reducir la PIO un 25%, se disminuía el riesgo de progresión en un 50%. [158]

Gracias a estos grandes ensayos clínicos hoy disponemos de la evidencia científica necesaria para guiar los protocolos y el manejo del glaucoma en la práctica clínica. Además, estos estudios clarificaron algunos de los factores de riesgo de glaucoma como mayor edad, menor espesor corneal, mayor daño glaucomatoso al diagnóstico, mayor PIO basal y otros como pseudoexfoliación o hemorragias papilares. OHTS y EMGT fueron los primeros estudios en demostrar que la disminución de la PIO reducía el riesgo de progresión a glaucoma en hipertensos oculares y en glaucoma incipiente. Otros estudios incluso estimaron una reducción del riesgo de glaucoma del 10% por cada mmHg de reducción de PIO. [159]

4.3. TONOMETRÍA

La tonometría está basada en la relación entre la presión intraocular (PIO) y la fuerza necesaria para modificar la forma natural de la córnea en una cantidad determinada (excepto la tonometría de contorno dinámico, como veremos posteriormente). Las propiedades biomecánicas, como la elasticidad, el grosor, la curvatura y otros, pueden afectar o influir en la medida de la PIO.

Como se detallará y pormenorizará más adelante, entre las circunstancias que pueden hacer que se sobreestime la PIO encontramos un elevado espesor corneal (ECC) o una película lagrimal insuficiente y como factores que pueden hacer que la PIO quede infraestimada destacamos un disminuido ECC, edema corneal, un exceso de película lagrimal o cirugía corneal refractiva (relacionada con el bajo ECC).

4.3.1. TIPOS DE TONÓMETROS

Los tipos de tonómetros se pueden clasificar de diversas maneras como por contacto o no contacto, portátiles o fijos o por su mecanismo de funcionamiento.

4.3.1.1. APLANACIÓN

La tonometría de aplanación se basa en el principio de Imbert-Fick en el que se mide la cantidad de fuerza requerida para aplanar el ápex corneal: “la presión intraocular es igual al cociente entre el peso del tonómetro y el área aplanada, suponiendo que el ojo se comporta

como una membrana infinitamente delgada, seca, elástica y esférica”. Por lo tanto, cuanto mayor fuerza es necesaria para aplanar la córnea, mayor será la PIO. [160]

GOLDMANN

Goldmann adoptó la teoría de la aplanación de Imbert-Fick para la creación de su tonómetro, apuntando que el valor obtenido sería solo una aproximación de la PIO debido a todos los factores corneales que podían influir en la medición. [160]

El tonómetro de aplanación de Goldmann (GAT, Haag-Streit, Bern, Switzerland), que fue descrito en 1955, sigue siendo el *gold standard* para la medida de la PIO en la actualidad por su precisión y reproducibilidad. Se trata de un dispositivo que va incorporado a la lámpara de hendidura. Precisa de la instilación de anestesia y fluoresceína previos a su uso ya que el prisma de plástico contacta con la córnea. Colocándose el paciente en la lámpara, recto y con la mirada fija al frente, se pone la luz azul cobalto y el biprisma de plástico se orienta en el meridiano horizontal. Entonces, se obtienen dos imágenes semicirculares (signo de que la córnea ya se ha aplanado) que se aproximan hasta que contactan en su interior, y de esta

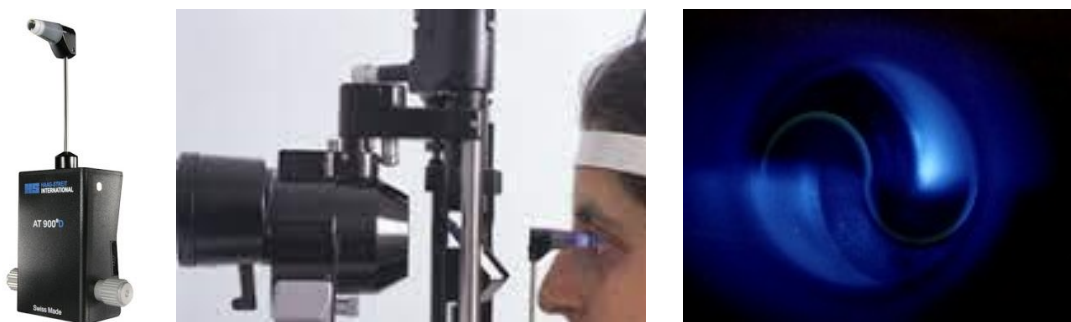


FIGURA 4. Tonómetro de aplanación de Goldmann.

FUENTE: www.ofthalmicabonet.com

<https://blogs.sld.cu/elierortiz/tag/tonometro-de-goldmann/>

manera se obtiene la medición de la PIO. Existen en el mercado dispositivos analógicos y digitales, así como prismas desechables. [5]

Este tipo de tonometría se ve afectado por parámetros corneales como la geometría (astigmatismo y curvatura), el grosor o la biomecánica, aspectos que desarrollarán posteriormente. [161]

PERKINS

El tonómetro Perkins (Clement-Clarke, Columbus, OH, USA) es un dispositivo de aplanación que usa el mismo mecanismo que GAT, por lo tanto, también precisa de la instilación de anestésico y fluoresceína. Es portátil, analógico y calibrable manualmente con un sistema de pesos. Su uso es ideal cuando se trata de pacientes que no pueden colocarse o no colaboran para la lámpara de hendidura, pacientes encamados, anestesiados o incluso en niños.

Las medidas son, en cierto modo, explorador-dependientes y tiene una curva corta de aprendizaje. También se ve influenciado por los factores corneales, por lo que no se recomienda en pacientes con la superficie irregular. Presenta buena correlación con GAT ($r=0,85$; $p<0,001$). [162]



FIGURA 5. Perkins Mk3 Handheld Applanation Tonometer

FUENTE: <https://eshop.haagstreituk.com>.

TONÓMETRO DE APLANACIÓN CORREGIDO CON SUPERFICIE DE PRISMA

Se trata de un GAT con la superficie de aplanación modificada (CATS), en la que varía la curva sinusoidal de la superficie de aplanamiento con una compensación aumento de la longitud del prisma. Esto permitiría la disminución del error individual en la medición y mejoría de la precisión. Al evitar la presión y deformación de la córnea minimiza la influencia de la biomecánica corneal y con su curvatura anular reduce el error por la película lagrimal. Está descrito su uso tras cirugía corneal refractiva (LASIK). [163]

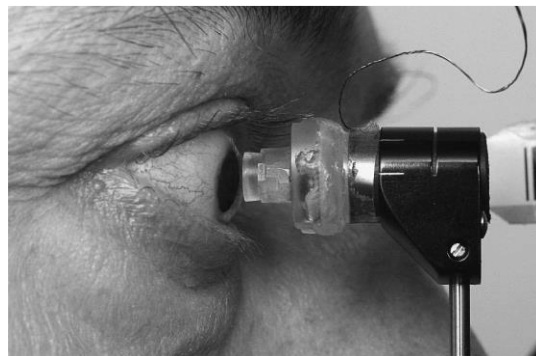


FIGURA 6. Tonómetro superficie de aplanación modificada

FUENTE: McCafferty SJ, Tetrault K, McColgin A, et al. Modified Goldmann prism intraocular pressure measurement accuracy and correlation to corneal biomechanical metrics: multicentre randomised clinical trial. Br J Ophthalmol. 2019. 103:1840-1844.

4.3.1.2. INDENTACIÓN

SCHIÖTZ:

Se trata de un tonómetro portátil, antiguo y prácticamente en desuso. El paciente debe estar en decúbito supino para la medición y se debe instilar anestesia. Funciona colocando unos pesos para causar la depresión de la córnea. El número de pesos apilados en la sonda se correlaciona con una PIO calibrada, utilizando una tabla de conversión. Las mediciones se ven influenciadas por la rigidez escleral siendo falsamente baja en ojos “elásticos”. [164]



FIGURA 7. Tonómetro-Shiotz humano. Fuente H Alcides Carrión.

Dr Rosales y Dr Santos

FIGURA: Tonómetro-Shiotz. Fuente todocoleccion.com

DIGITAL EYELID TONOMETER (TDGc-01)

Se trata de un tonómetro no invasivo y que por tanto no precisa de la instilación de anestesia. Permite la toma de la PIO uno mismo por su sencillo manejo, así como a niños o pacientes poco colaboradores. Su uso también es apto para personal paramédico.

Lo englobamos en la categoría de indentación pues dispone de una sonda que contacta con el párpado y está influida elasticidad del globo ocular, aunque en los estudios que lo describen refieren que el mecanismo no ha sido plenamente descrito por el fabricante. Sobreestima la medición de la PIO respecto a GAT. [165]



FIGURA 8. Digital eyelid tonometer (TDGc-01)

FUENTE: Lam AKC, Lam CH, Chan R. The validity of a digital eyelid tonometer (TDGc-01) and its comparison with Goldmann applanation tonometry – a pilot study. *Ophthal Physiol Opt.* 2005. 25:205–210

4.3.1.3. APLANACION + INDENTACIÓN

TONOPEN

El tonómetro Tonopen (TON, Medtronic Solan, Jacksonville, Florida, USA) es portátil y electrónico. Tiene un mecanismo parecido al de GAT pero la superficie de aplanación es menor. En los últimos años, las nuevas versiones presentan un software interno más rápido y con mayor capacidad para identificar las señales de transducción del voltaje. Tras la instilación de anestesia, se presiona sutilmente la córnea con una pequeña superficie de acero inoxidable, recubierta por una funda de látex desechable. El mecanismo interno del dispositivo convierte la presión en una señal eléctrica. Son recogidas dos medidas: la primera cuando se toca la córnea y la segunda cuando cesa la indentación. Tras cuatro medidas válidas, calcula la media y si la desviación estándar es baja (5%) se da por válida. Como peculiaridades, se puede usar en ojos con lentes de contacto blandas y en pacientes con cualquier orientación o posición. Con respecto a GAT, Tonopen presentó buena correlación ($r=-0,178$; $p=0,014$) e infraestimaba en las mediciones de la PIO. [166,167]



FIGURA 9. Tonómetro Tonopen

FUENTE:

<https://www.ahpmedicals.com/medtronic-tono-pen-xl-tonometer>

4.3.1.4. REBOTE

El mecanismo de la tonometría de rebote fue descrito por Kontiola en 1997. La obtención de la medida de la PIO se realiza empleando una sonda magnética dentro de un solenoide. La deceleración de la sonda al rebotar en la córnea es detectada como movimiento, y el imán en movimiento induce un voltaje, en dicho solenoide, que es convertido en la medición de la PIO. Por tanto, la PIO es proporcional a los cambios de velocidad que se producen en el rebote de la sonda en la córnea: cuanto más rápida es la deceleración, más alta es la PIO. [7,8]

Múltiples estudios han demostrado la reproducibilidad y fiabilidad de la tonometría de rebote. Además, otros tantos la han comparado frente a GAT, resultando en dispares conclusiones, tanto que la tonometría de rebote sobreestimaba la PIO [3,4,168] como que la infraestimaba respecto al *gold standard* [169-171]. De manera unánime se ha observado una menor fiabilidad para valores de PIO “extremos” (<10mmHg ó >24mmHg) por lo que se desaconseja su uso en estas circunstancias. [3,4,168-171]

ICARE

Los tonómetros Icare son dispositivos portátiles y sencillos de usar. Entre las ventajas que los caracterizan está que disponen de una sonda desechable, entre cada paciente, minimizando así el riesgo de infección y que la curva de aprendizaje es menor que para otra tonometría. Son útiles para su uso en niños, en pacientes con poca colaboración y en pacientes encamados. Al no precisar del uso de anestesia ni tinción con fluoresceína, pueden ser usados por personal paramédico en programas de screening o en la propia consulta. Por otro lado, como la sonda de la que disponen tiene un diámetro de 1,8mm, permite las medidas en córneas irregulares e incluso en limbo corneal o esclera. En diversos estudios de los que disponemos en la literatura, se ha descrito que sobrestiman la medida de la PIO frente a GAT. Además, está

ampliamente descrito, que del mismo modo que otros sistemas de tonometría, sus mediciones se ven afectadas por el espesor corneal. [172]

-TA01i (Icare, Helsinki, Finland)

Se trata del primer modelo de Icare que salió al mercado en 2003. El dispositivo recoge 6 medidas y muestra en la pantalla la media, apareciendo una “P” si la desviación estándar es elevada, para que se repita la medición. Como desventajas, no presenta sensor de posición y no permite la toma de la PIO en decúbito supino, ya que es necesario que la toma de la PIO se haga en el eje horizontal, puesto que, si se coloca en posición vertical se caería la sonda. Para solucionar esta cuestión se indicaría al paciente que se colocase en decúbito lateral. La reproducibilidad resultó muy buena con un coeficiente de correlación intraclase (ICC) de 0,950. [172,173]



FIGURA 10. Tonómetro Icare TA01i

FUENTE: <https://www.icare-world.com/product/icare-ta01i-tonometer/>

- PRO (Icare, Helsinki, Finland)

Icare PRO fue la siguiente versión del TA01i lanzada en 2010. Las mejoras que incluye respecto al modelo anterior son la incorporación de un sensor de inclinación, un imán que permite que no se caiga la sonda al explorar a un paciente en decúbito supino y los decimales en el sistema de medición de la PIO, como aporte para una mayor precisión. La pantalla aparece en color,

siendo el valor de la PIO recuadrado en verde si una medida es fiable y en amarillo o rojo si la desviación estándar es alta, de modo que habría que repetir la medición. Su reproducibilidad ha resultado ser buena ICC 0.881 (tres medidas en una misma visita). [174]



FIGURA 11. Tonómetro Icare PRO

FUENTE:

<http://maximamedica.com/products.php?product=Icare-PRO-Tonometer>

- HOME/ ONE (Icare, Helsinki, Finland)

Primero el modelo HOME y posteriormente el ONE, fueron las siguientes apuestas de Icare para la autotonometría. Estos dispositivos permitían la toma de la PIO por el propio paciente en su domicilio, en lugar de ingresarlo para una monitorización de las fluctuaciones de la PIO a lo largo de 24 horas, en busca de “picos” que justificasen la progresión del glaucoma. Disponen de un sensor automático de reconocimiento ocular (derecho e izquierdo) y de posición horizontal. Se coloca a 4-8 mm de la córnea y tiene dos elementos ajustables de apoyo que facilitan la obtención de medidas de buena calidad. Los datos obtenidos se almacenan en la memoria del dispositivo y son transferidos mediante un USB al ordenador. La reproducibilidad resultó buena con ICC (3 medidas en la misma visita) 0,880. [4,175]



FIGURA 12. Icare HOME tonometer

FUENTE: Liu J, De Francesco T, Schlenker M, Ahmed II. Icare Home Tonometer: A Review of Characteristics and Clinical Utility. Clin Ophthalmol. 2020. 23(14):4031-4045.

- ic100 (Icare, Tiolat Oy, Helsinki, Finland)

ic 100 es el modelo comercializado por Icare en 2016. Dispone de un indicador led rojo-verde para facilitar su orientación (siendo verde cuando es correcta y rojo cuando es incorrecta) para asegurar un buen posicionamiento del dispositivo al realizar las mediciones. Como innovaciones, permite la toma de 5 medidas consecutivas con una pulsación mantenida y aparece la media de cada una en la pantalla. Del mismo modo, con una única pulsación corta, se realiza una sola toma, mostrándose también en la pantalla. La reproducibilidad resultó ser buena ICC (3 mediciones en 3 visitas separadas 2 semanas) 0,839. [171]



FIGURA 13. Icare ic100

- ic200 (RT200, Icare, Tiolat Oy, Helsinki, Finland)

ic 200 (RT 200) es la última versión de Icare disponible desde 2019. Se caracteriza por la flexibilidad que permite en su posicionamiento (200 grados) para medir la PIO, pudiendo estar el paciente en cualquier posición (sentado, inclinado o en decúbito supino). Recoge medidas individuales o 6 consecutivas de las que luego proyecta la media en la pantalla. Aporta además un sensor de reconocimiento del centro corneal para asegurar la precisión y reproducibilidad de las mediciones. La reproducibilidad fue buena (con tres medidas) ICC 0,730. [176]



FIGURA 14: Icare 200 RT

4.3.1.5. TONÓMETROS DE NO CONTACTO

PNEUMOTONOMETRÍA

La pneumotonometría se basa en la aplanación de la córnea con una sonda conectada a una cámara llena de gas, cuantificándose el cambio de presión en la columna de gas. Se ha propuesto su uso en ojos con una cornea intervenida, cicatricial o irregular, en pacientes portadores de lentes de contacto blandas. Presenta una buena correlación con GAT aunque tiende a sobreestimar la PIO. [177] Los tonómetros de no contacto son conocidos como “*air-puff*” por su mecanismo de funcionamiento. Consiste en un “soplo” de aire que rebota en la superficie corneal, generando un aplanamiento o indentación de la misma, y la fuerza con la

que lo hace es recogida en una membrana y un software lo transforma en la medida de la PIO. Algunos dispositivos han incorporado un sistema de detección y coordinación con el pulso cardiaco. Existen tanto en versión portátil como fija. Como ventajas presenta que no precisa anestesia y es útil para screening y para su uso por personal paramédico. Como contras, es menos preciso que GAT y en algunos estudios se ha observado sobreestima la PIO en valores normales y en otros que la infraestima en valores altos, respecto a GAT. [178,179] (Lam AKC C. R., 2004) (Mansoori T, 2018)



FIGURA 15. Distintos modelos de tonómetro de no contacto Nidek, Canon y Topcon, respectivamente.

FUENTE: <https://www.nidek-intl.com/product/opthalptom>

<https://www.medgadget.com/2011/10/canons-tx-20-non-contact-tonometer-cleared-in-u-s.html>

<https://www.topcon-medical.eu/eu/products/296-ct-800-non-contact-tonometer.html>

OCULAR RESPONSE ANALYZER (ORA)

ORA (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY) es un tonómetro de no contacto, por lo que no precisa la instilación de anestesia local. Además de la toma de la PIO, permite simultáneamente analizar algunas propiedades biomecánicas de la córnea como histéresis corneal o el factor de resistencia corneal. Su mecanismo consiste en un pulso de aire colimado dirigido a la córnea, produciendo una deformación (cóncava) en ésta y generando una fuerza de desplazamiento, que es recogida por un sistema electro-óptico. Se registran dos medidas en los distintos momentos (inicial y final, separados 20 milisegundos) y la diferencia entre ambas es lo que se denomina histéresis, que refleja las propiedades viscoelásticas. [147] (Luce, 2005) El factor de resistencia se calcularía incluyendo una constante k , y hace alusión a la elasticidad de la córnea. Además, ORA aporta un valor de PIO con la compensación corneal corregida con estos parámetros (PIOcc) y la PIO correlacionada con Goldmann. Su reproducibilidad es buena y tiene buena correlación con GAT ($r= 0,909$; $p<0,001$), pero sobreestima la PIO respecto a éste. [180-181]

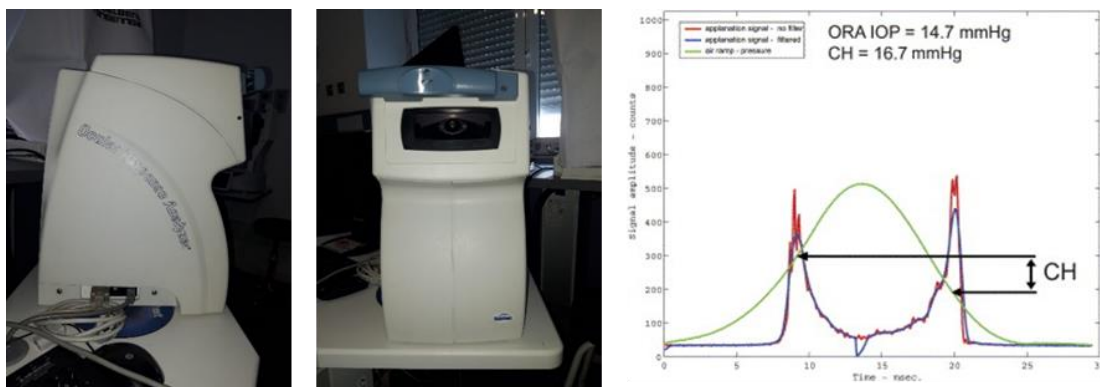


FIGURA 16: Ocular Response Analyzer (ORA)

FUENTES: Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J Cataract Refract Surg. 2005. 31: 156–162.

CORVIS

Corvis ST (CST; Oculus, Wetzlar, Germany) es un tonómetro de no contacto que incorpora una cámara Scheimpflug (Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania). Permite, además de tomar la PIO, analizar las propiedades biomecánicas de la córnea. Durante el pulso de aire, la cámara toma la imagen del polo anterior de cómo la córnea pasa de estar en reposo (convexa) a cóncava con la deformación provocada por el aire y vuelta al reposo. Los datos que proporciona son el radio corneal, la velocidad, tiempo y longitud de aplanación (1 y 2), amplitud de deformación y la concavidad máxima. Corvis dispone de una pantalla en la que se observa la posición del ojo, y cuando esta es correcta, libera el pulso de aire de manera automática. La reproducibilidad de este tonómetro es buena, así como su correlación con GAT, sin presentar diferencias significativas en la medida de la PIO. [182,183]

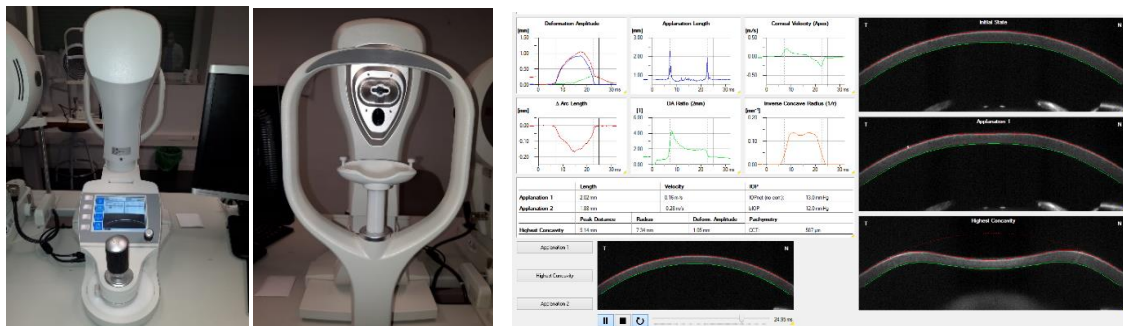


FIGURA 17. Tonómetro Corvis

4.3.1.6. OTROS

TONÓMETRO DE CONTORNO DINÁMICO DE PASCAL (Pascal DCT)

El tonómetro de contorno dinámico (Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland) se basa en la ley de la presión hidrostática que Pascal enunció. “La presión es definida como una distribución de fuerza uniforme que actúa perpendicularmente para la reubicación libre de moléculas de líquidos y gases”. La cuestión es que se basa en una forma corneal teórica, ya que la presión no se define para materiales rígidos y semirrígidos como la punta del tonómetro y la córnea. Por lo tanto, la PIO es medida transcornealmente a través de un sensor piezoeléctrico de presión que está incrustado de manera central y cóncava en la punta del tonómetro. Esta superficie se adapta al contorno de la córnea manteniendo su forma y su curvatura provocando una mínima distorsión, de manera que no aplana la córnea como lo haría GAT. [184] Se considera un tonómetro muy preciso por ser independiente de las propiedades corneales, entre ellas ECC. Se ha observado el Pascal DCT sobreestima la medición de la PIO comparado con GAT. [185,186]



FIGURA 18. Tonómetro de contorno dinámico de Pascal

FUENTE: <https://www.medicalexpo.com/prod/ziemer-group/product-70763-434175.html>

LENTE DE CONTACTO

El sensor de lente de contacto (CLS) surgió para monitorizar las fluctuaciones habituales de la PIO durante 24 horas, midiendo los cambios en la circunferencia del área de la unión corneoescleral. [187] Las grandes fluctuaciones de la PIO a lo largo del día han sido descritas como un posible factor individual de progresión del glaucoma. [188]

La naturaleza dinámica de la PIO hace relevante su medición también durante la noche cuando se eleva especialmente por el ritmo circadiano. La importancia y utilidad de este modelo radican en la toma de decisiones en la práctica clínica, no solo basadas las mediciones diurnas del horario de consulta. La ventaja que presenta es que se evita la hospitalización del paciente para la monitorización nocturna. La unidad de medida del rango de fluctuación es (mVeq), y se calcula el rango entre los valores más elevados y los más bajos. Aunque las medidas se realizan cada 5 minutos, en la literatura revisada se toma la media de los valores de una hora. Como complicaciones de su uso destacan conjuntivitis, hiperemia, edema corneal periférico leve o queratitis infecciosa. Hay estudios que correlacionan positivamente CLS con pneumotonometría en el ojo contralateral. [189,190]



FIGURA 19. SENSIMED Triggerfish® Lente de contacto.

FUENTE: Osorio-Alayo V, Pérez-Torregrosa VT, Clemente-Tomás T, et al. Eficacia del SENSIMED Triggerfish® para el seguimiento postoperatorio de la cirugía combinada FACO-ExPRESS Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2020. 258(4): 843-850

DISPOSITIVO IMPLANTABLE INTRAOCULAR

Se trata de otro de los nuevos métodos de monitorización de la PIO las 24 horas (EYEMATE-IO), en este caso de implantación intraocular. Consiste en un sensor plegable con forma de anillo que se implanta en sulcus tras la inserción de la lente intraocular tras el procedimiento de cirugía de catarata normal. El dispositivo (ASIC) está unido a una microbobina de oro y encapsulado herméticamente en un anillo de silicona que mide 11mm de diámetro. Un lector externo portátil permite la toma de la PIO a demanda del dispositivo y la fuente de alimentación es inalámbrica. Los estudios de la primera generación han demostrado que el dispositivo es seguro por el momento. Su correlación con GAT resultó ser buena (ICC=0.783; IC 95%) y sobreestimaba la PIO respecto a éste. [191]



FIGURA 20. EYEMATE-IO anillo con sensor implantable en sulcus.

FUENTE: Choritz L, Mansouri K, Van den Bosch J, et al. Telemetric measurement of intraocular pressure via an implantable pressure sensor-12-months results from the ARGOS-02 Trial. Am J Ophthalmol. 2020. 209:187-96

4.3.2. VARIABLES DE INFLUENCIA EN TONOMETRÍA

La mayor parte de los factores o las variables de influencia en tonometría hacen referencia principalmente a la de aplanación, por ser el tonómetro de Goldmann el *gold standard* y el dispositivo más analizado de estos estudios.

Clásicamente los factores de influencia sobre los valores obtenidos se han centrado en la córnea, sus características y propiedades, pero también hay otros elementos menos comentados como el explorador, la película lagrimal, la rigidez escleral, movimientos extraoculares (tensión ejercida por los músculos) o incluso el ciclo cardiaco y respiratorio. [192]



FIGURA 21. Esquema-resumen de los factores de influencia en tonometría.

1.3.2.1. FACTORES DE INFLUENCIA CORNEAL

ESPESOR CORNEAL

El espesor corneal (ECC) es el factor más importante y más estudiado. Ha sido descrito ampliamente en la literatura que la medida de la presión ocular (PIO) se ve afectada por ECC, casi independientemente del tonómetro utilizado (aplanación, rebote, indentación, neumotonómetro). [184,193]

Según la ley de Imbert-Fick las fuerzas de resistencia corneal y la tensión superficial de la película lagrimal actúan ante la punta del tonómetro (diámetro de aplanación 3,06mm), haciendo que la hipótesis de la membrana ideal del modelo teórico sea incorrecta. Estas fuerzas se supone que se equilibraban cuando ECC es de 500-520 μ m, aportando un valor de referencia en el que la presión de aplanación era igual a la PIO. [193]

Actualmente, el valor medio normal de ECC aproximadamente se considera entre 554 μ m (\pm 34), de los que se podría extrapolar que el 95% de las córneas estarían comprendidas entre 477 y 611 μ m, según una revisión de la literatura. [194]

La PIO es sobreestimada ante córneas gruesas e infraestimada con córneas finas, pues se considera que una córnea más gruesa necesita más fuerza para ser aplanada y viceversa. [2]

Ha sido descrito que las córneas edematosas o engrosadas ofrecen menos resistencia a la aplanación que las córneas finas, por ese motivo el edema corneal hace que se infraestime el valor de la PIO. [192]

En el estudio del tratamiento de la hipertensión ocular (Ocular Hypertension Treatment Study, OHTS) se confirmó la importancia de ECC en su papel como factor predictor de evolución de

hipertensión ocular a glaucoma. Algunas teorías al respecto intentan atribuir este fenómeno a unos falsos valores de PIO infraestimados por un espesor corneal fino. [195]

BIOMECÁNICA CORNEAL

La histéresis corneal es uno de los principales parámetros relacionados con la biomecánica corneal, asociado a la viscosidad de la misma. El dispositivo ORA permite obtener un valor de PIO corregida por las propiedades biomecánicas, por lo que algunos autores la consideran una medida más precisa. [147]

El aumento de la rigidez corneal lleva a la sobreestimación de la PIO con tonómetros de aplanación. Se supone que la “rigidez” corneal está relacionada con la tensión o presión que se necesita aplicar para obtener la medición. [196]

Los estudios con ORA sugieren que los valores de HC y de FRC tienen una buena y positiva correlación con la ECC, y están significativamente asociados al valor de PIO en tonometría de aplanación. [197] Algunos trabajos incluso asocian una mayor influencia de la biomecánica corneal que la que presenta la ECC aisladamente sobre la PIO. [198]

ASTIGMATISMO Y CURVATURA CORNEAL

En presencia de astigmatismo regular elevado, la superficie de contacto del tonómetro con la córnea se altera y aparece como una elipse con diferente diámetro según el meridiano. Se ha descrito que si el astigmatismo es a favor de la regla la PIO tiende a ser infraestimada. Por el contrario, si es en contra de la regla será sobrestimada. Se han propuesto modificaciones de la técnica de medición para paliar este error, por ejemplo, girando el cono en el anillo de

soporte para hacer la medida en el eje más plano y/o más curvo, especialmente en astigmatismos de > 2-3 dioptrías. [192]

Cuando el astigmatismo es irregular en patología corneal como ectasias, cicatrices o descompensación, no se formarán correctamente los anillos de medición característicos de la tonometría de aplanación y no será posible la medida precisa con estos dispositivos, por lo que será de utilidad la tonometría de rebote en este caso. [199]

En algunos estudios se ha observado una correlación entre las medidas de PIO y la curvatura corneal. A mayor curvatura mayores los valores de PIO y viceversa.

Un astigmatismo elevado (5-6D) se puede ver con cierta frecuencia en la práctica clínica, y puede ser relevante conocer las variaciones de la PIO en estos pacientes. Unos valores entre 17 y 22mmHg pueden marcar la diferencia para el manejo del paciente, aunque es importante matizar que un valor de PIO aislado no debe ser la única referencia para decidir comenzar o incrementar el tratamiento hipotensor. [199]

1.3.2.2 OTROS FACTORES DE INFLUENCIA

PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal tiene 7 μ m de grosor. Generalmente se distinguen varias capas según su principal composición la lipídica que es la más fina (0,5 μ m), anterior y derivada de la secreción de las glándulas de meibomio y la acuomucinososa que es la más gruesa (6 μ m), posterior y se compone de glicocáliz rico en mucina. [200]

La adhesión de la película lagrimal es una fuerza que depende de la tensión superficial y de la curvatura del líquido en contacto con el sólido. Se ha visto que puede llevar a la

infraestimación de la PIO con tonómetro de aplanación. El error inducido por la película lagrimal está estimado entre 0,330 y 0,415 g de fuerza para GAT, lo que se traduce en 3,3-4,15 mmHg menos en la medida de la PIO. Se ha observado que la fluoresceína produce mayor error de película lagrimal que las lágrimas artificiales por presentar una tensión superficial menor. [196] Además, en la tonometría de aplanación, el exceso de fluoresceína líquida puede producir semicírculos gruesos de radio demasiado pequeño que lleven a sobrestimar el valor real de la PIO, y viceversa si los anillos son demasiado estrechos. [201]

Con el objetivo de minimizar el posible error y conseguir una medida de PIO más precisa, está descrito un modelo matemático que trata de demostrar qué parámetros modificables pueden influir en la adhesión de la película lagrimal en la tonometría de aplanación, como son el menisco, el radio de contacto, la superficie de tensión o el ángulo de incidencia de contacto, entre otros. [202]

RIGIDEZ ESCLERAL

La tonometría de aplanación sobreestima la PIO más cuanto mayor es el coeficiente de rigidez escleral, aunque la magnitud del efecto no es mayor de 1mmHg dentro de un amplio rango de valores para la rigidez. Esto puede deberse a que la medida de la PIO se hace sobre la superficie corneal. Por el contrario, el tonómetro de Schiötz se vería mucho más afectado por este parámetro. [203]

LONGITUD AXIAL

Respecto a la longitud axial existe cierta controversia en la literatura. Se ha observado una infraestimación de la medida de la presión intraocular en pacientes con mayor longitud axial.

[161] Mientras que en otros trabajos no se encontraron correlaciones ni diferencias estadísticamente significativas. [204]

Este parámetro se ha relacionado con la biomecánica y la histéresis corneal. La disminución o el aumento de la elasticidad corneal llevarían a cambios en la HC dependiendo del estado de viscosidad según algunos modelos estudiados, concluyendo en la inconsistencia de las publicaciones que relacionan la longitud axial con la HC. [205]

La aplicación en la práctica clínica quedaría asociada a la miopía en su relación con el riesgo de glaucoma, ya que la infraestimación de la PIO estos pacientes podría comprometer su diagnóstico y manejo. [161]

MOVIMIENTOS EXTRAOCULARES

El tono muscular de los músculos extraoculares, *per se*, no se ha demostrado que afecte a los valores de la PIO. Lo que sí se ha demostrado es una variación transitoria con las posiciones de la mirada, en concreto la supravversión. Este aumento se debe principalmente a la tensión que ejerce el recto sobre el globo ocular. Este fenómeno solo se mantiene durante unos minutos tras cambiar la mirada a la posición secundaria, cuando ésta es mantenida, el valor de la PIO volverá al basal. [192] Se ha descrito que con desviaciones de la mirada menores de 20° a penas se produce aumento de la PIO, pero con la mirada extrema, el valor de la medida podría incrementarse hasta 5mmHg. [206]

FUERZA PALPEBRAL

En varios trabajos se ha concluido que el hacer fuerza los párpados puede artefactar la medida de la PIO con valores superiores a los que se obtendrían en reposo. Este reflejo se suele

observar en pacientes con aversión a procedimientos oculares o simplemente en las primeras mediciones de PIO, como reacción al cuerpo extraño. A medida que las mediciones se van repitiendo, se supone que la fuerza decrece y el valor obtenido que se consigue es más real. [207] Por ese motivo, se ha descrito que la PIO tomada en el primer ojo (independientemente si derecho o izquierdo) era superior que en el ojo adelfo. [208]

CICLO CARDIACO

El flujo arterial del ojo varia con el ciclo cardiaco. La PIO se considera mayor durante la sístole y menor durante la diástole, correspondiendo con el volumen sanguíneo, especialmente de la coroides. Para estimar dicho flujo sanguíneo ocular se han usado distintos métodos a lo largo de los años. [85,209]

El pico de pulso ocular se ha postulado como una de las principales causas de la de fluctuación de la PIO, entre 1-3mmHg. A este detalle, se le concede especial importancia en relación con los tonómetros de no contacto, pues se considera que toman la PIO en 1-3ms (1/500 parte del ciclo cardiaco) haciendo del pulso ocular una variable significativa. [210,211]

VALSALVA

Algunos estudios han reportado que la maniobra de Valsalva puede incrementar los valores de PIO hasta en 10mmHg. En la maniobra de Valsalva aumenta la presión intratorácica. En una primera fase disminuye el flujo cardiaco y se produce hipotensión sistémica (quizá también uveal), taquicardia refleja, se disminuye el retorno venoso cardiaco y vasoconstricción periférica. Al cesar la presión aumenta el flujo arterial contra la vascularización constreñida aumentando la presión arterial y disminuyendo el ritmo cardiaco.

Sostener la respiración durante la toma de la PIO también incrementa los valores de esta incluso 6mmHg por un mecanismo similar. [212]

EXPLORADOR

La toma de la PIO con el tonómetro de Goldman consiste, resumidamente, en ajustar la fuerza aplicada por la punta del tonómetro sobre el centro de la córnea del paciente hasta que el examinador queda satisfecho con el patrón dibujado por la fluoresceína de la película lagrimal. Al tratarse de una valoración subjetiva, la destreza o práctica del examinador puede influir en la obtención de la medición y con ello incluso en el manejo del paciente según los valores obtenidos. Agrupando múltiples artículos publicados, la media de diferencia obtenida entre observadores estaría comprendida entre 0,5 y 4,8mmHg. [192]

MEDICIONES REPETIDAS

Se ha comprobado en algunos estudios un descenso de la PIO tras repetidas mediciones de la PIO con tonometría de aplanación. En uno de ellos se vio que esto solo sucedía en pacientes con glaucoma, pero no en sujetos sanos. La hipótesis que se postuló fue que en cada repetición de la medición se podría distorsionar y ensanchar el ángulo de la cámara anterior aumentando el drenaje del humor acuoso y con ello disminuyendo el valor de la PIO. [213]

MODELOS PREDICTIVOS

En un intento por cuantificar en qué medida estos factores afectan a la PIO, se han elaborado distintos modelos predictivos para su aproximación, pero ninguno de ellos ha sido completamente satisfactorio.

Para el ECC resulta cuestionable sin valorar la rigidez y la curvatura corneales, pues los modelos matemáticos más recientes tienden a integrar este conjunto de propiedades corneales para su elaboración. [214,215] Modelos teóricos han encontrado relaciones de aumento de PIO en 2,4-3,8mmHg por cada incremento de 100 μ m de ECC. Hay autores que lo recomiendan cuando el grosor sea muy dispar a los valores normales, pero lo consideran innecesario o insignificante para ECC dentro de valores medios. [216]

En cuanto al astigmatismo, menos estudiado que ECC por presentar un menor peso en su influencia en la tonometría, algunos trabajos han determinado que por cada 3 dioptrías de aumento en la curvatura, la PIO media podía aumentar 1mmHg, aunque en otros no se ha llegado a encontrar una relación lineal. [199]

Para los parámetros de biomecánica también se han intentado encontrar relaciones lineales, en concreto con FRC, donde se observó que por cada unidad que se variaba, la diferencia de PIO obtenida era de 0,55 mmHg de diferencia con tonometría de aplanación. Consideran FRC en este caso como el indicador global de la resistencia a la aplanación, resultado de algoritmos elaborados por ORA con las diferencias bidireccionales tras el pulso de aire. A pesar de ello, los autores concluyen que los resultados deben leerse con precaución pues el significado exacto de los valores de la biomecánica aún estar por definir. [216]

Por último, algunos grupos incluyen la edad en la ecuación, ya que es cierto que se produce un aumento de la rigidez corneal por la degeneración de las fibras, lo que altera las propiedades biomecánicas corneales y con ello el valor de la PIO. [217]

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los estudios se llevaron a cabo en el departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Los protocolos de todos los estudios se remitieron al comité de ética del centro para su aprobación. (Anexo III)

Tras la firma del consentimiento informado (Anexo II) y la inclusión en el estudio, se realizó un examen oftalmológico completo a todos los individuos del grupo control que participaron en los distintos estudios. En los pacientes con glaucoma, tras comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión generales de acuerdo con la historia clínica, se les propuso la participación en los estudios y firmaron el consentimiento informado (Anexo II).

En la valoración inicial se incluyó agudeza visual mejor corregida (AVMC), presión intraocular (PIO), biomicroscopía con lámpara de hendidura, gonioscopia y funduscopia.

Los criterios de inclusión de los grupos control fueron sujetos sanos mayores de 18 años, sin afecciones sistémicas, sin enfermedades oculares, traumatismos o cirugías. AVMC superior a 0,8 (Snellen), esfera inferior a 5 dioptrías y cilindro inferior a 3 dioptrías. Los criterios de exclusión fueron tener una o más de las características anteriores.

Para el grupo de GPAA, los criterios de inclusión fueron pacientes diagnosticados con GPAA en el departamento de oftalmología del Hospital Clínico San Carlos. Presentaron uno o varios de los siguientes signos clínicos: ángulo irido-corneal abierto en la gonioscopia, adelgazamiento del anillo neuroretiniano y/o aumento de la excavación papilar sugerente de glaucoma, así como daño en la capa de fibras nerviosas de la retina según lo determinado por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Alemania) y/o defectos en el campo visual mediante perimetría Octopus TOP

(Haag-Streit, Koenig, Suiza). Se excluyeron sujetos con otro tipo de glaucoma, así como otras neuropatías del nervio óptico, enfermedades de la córnea que pudieran afectar la topografía o tonometría, otras cirugías oculares distintas a las de glaucoma o cataratas (como trasplantes de córnea, procedimientos vítreo-retinianos, estrabismo) o incapacidad para colaborar con las pruebas requeridas.

5.1. ESTUDIO 1. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DEL NUEVO TONÓMETRO DE REBOTE IC100.

Se incluyeron 15 ojos de 15 sujetos sanos (5 hombres y 10 mujeres) con una edad media de $41,13 \pm 9,94$ años. Se eligió el ojo derecho en todos los pacientes. La ECC media fue de $573,20 \pm 27,34$ μm . Se realizaron tres mediciones de la PIO en tres visitas distintas separadas de dos semanas. En todos los casos se utilizó primero el tonómetro ic100 y en segundo lugar Perkins, para evitar la distorsión de la córnea tras la aplanación. Previo a la tonometría con Perkins se instiló Fluotest® (Colircusi Fluotest: fluoresceína sódica y oxibuprocaina hidróclorido en solución 2,5+4 mg/mL; Alcon Cusi, El Masnou, Spain). Se calcularon el coeficiente de variación y el número de intentos para obtener una medida válida.

5.2. ESTUDIO 2. ANÁLISIS DE EVALUACIÓN Y PREFERENCIA DEL NUEVO TONÓMETRO DE REBOTE ICARE IC100 FRENTE A ICARE PRO Y TONOMETRÍA DE APLANACIÓN PORTÁTIL PERKINS.

En este estudio transversal se incluyeron 150 ojos de 150 sujetos (75 individuos sanos y 75 pacientes con GPAA) reclutados en el departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos y voluntarios sanos como familiares de pacientes o trabajadores del centro. Todos los sujetos que participaron fueron divididos en dos grupos usando la secuencia generada por www.randomization.com para la selección del ojo (derecho o izquierdo). En todos los sujetos se realizó una topografía con Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany) de la que se obtuvieron el espesor corneal central y la curvatura corneal máxima y mínima.

La PIO fue tomada usando tres tonómetros Icare iC100, Icare PRO y Perkins (como versión portátil del tonómetro de aplanación de Goldmann). Todas las medidas fueron tomadas por el mismo examinador experimentado (MMS). Se calculó el tiempo (en segundos) que se tardaba con cada tonómetro para tomar tres mediciones fiables consecutivas (considerando la instilación de Fluotest® para la tonometría de aplanación). Además, se valoró en la escala visual analógica (UPSA Institute, Accra, Ghana) del 0 al 10 el grado de molestia subjetiva que percibían los pacientes al comparar la medición de aplanación (Perkins) o de rebote (ic100).

5.3. ESTUDIO 3. PROPIEDADES CORNEALES EN GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO ANALIZADAS MEDIANTE TOPOGRAFÍA CORNEAL SCHEIMPFLUG Y DENSITOMETRÍA CORNEAL.

En este estudio transversal se incluyeron 200 ojos de 200 sujetos (125 individuos sanos y 75 pacientes con GPAA) reclutados en el departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos y voluntarios sanos como familiares de pacientes o trabajadores del centro. Los pacientes con glaucoma fueron divididos en tres grupos de 25 pacientes según el grado de enfermedad y de acuerdo al Sistema de Estadaje de Glaucoma (Glaucoma Staging System, GSS2). Éste se basa en el estado del campo visual y el valor del defecto medio (DM) y clasifica el GPAA en leve ($DM < 6\text{dB}$), moderado (DM entre 6 y 12dB) y avanzado ($DM > 12\text{dB}$).

En todos los sujetos se realizó una topografía con Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany) por el mismo investigador (MMS), mismo instrumento, misma sala y en las mismas condiciones. El test se realizó en el modo automático para minimizar el error humano y con la especificación de calidad del examen "OK". Se analizaron la queratometría (K) mínima, máxima y media, el cilindro y ECC. Las mediciones de densitometría corneal se obtuvieron sobre un círculo de 12 mm de diámetro centrado en el vértice de la córnea dividido en cuatro anillos concéntricos (0-2 mm, 2-6 mm, 6-10 mm y 10-12 mm) y también a tres profundidades o capas: anterior ($120\mu\text{m}$ de espesor desde la superficie), estroma medio ($120\text{-}60\mu\text{m}$ de espesor) y posterior (espesor $60\mu\text{m}$). Otras variables registradas fueron elevación anterior central (CAE), vértice de elevación anterior (AEA), elevación anterior máxima (MAE) y vértice de elevación posterior (PEA) y las medidas del segmento anterior profundidad de la cámara

anterior (ACD), anterior volumen de la cámara (ACV) y ángulo de la cámara anterior (ACA). Finalmente, también se recopilaron datos sobre el tratamiento recibido y cirugías previas por GPAA.

5.4. ESTUDIO 4. INFLUENCIA DE LA DENSITOMETRÍA CORNEAL EN LA TONOMETRÍA DE APLANACIÓN Y REBOTE EN GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y SUJETOS SANOS.

En este estudio transversal se incluyeron 150 ojos de 150 sujetos (75 individuos sanos y 75 pacientes con GPAA) reclutados en el departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos y voluntarios sanos como familiares de pacientes o trabajadores del centro. Los pacientes con glaucoma fueron divididos en tres grupos de 25 pacientes según el grado de enfermedad y de acuerdo al Sistema de Estadaje de Glaucoma (Glaucoma Staging System, GSS2). Éste se basa en el estado del campo visual y el valor del defecto medio (DM) y clasifica el GPAA en leve ($DM < 6\text{dB}$), moderado (DM entre 6 y 12dB) y avanzado ($DM > 12\text{dB}$).

En todos los sujetos se realizó una topografía con Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany) por el mismo investigador (MMS), mismo instrumento, misma sala y en las mismas condiciones. Se analizaron la queratometría (K) mínima, máxima y media, el cilindro y ECC. Las mediciones de densitometría corneal se obtuvieron sobre un círculo de 12mm de diámetro centrado en el vértice de la córnea dividido en cuatro anillos concéntricos (0-2mm, 2-6mm, 6-10mm y 10-12mm) y también a tres profundidades o capas: anterior ($120\mu\text{m}$ de espesor desde la superficie), estroma medio ($120-60\mu\text{m}$ de espesor) y posterior (espesor $60\mu\text{m}$).

A continuación, se tomó la presión intraocular a todos los sujetos con tres tonómetros: Icare iC100, Icare PRO y Perkins (como versión portátil del tonómetro de aplanación de Goldmann), en primer lugar los de rebote y en segundo lugar el de aplanación para no alterar las propiedades corneales.

CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

Todos los pacientes firmaron una copia del consentimiento informado tras una explicación detallada del propósito y de las pruebas realizadas en cada uno de los estudios.

Se comunicaba a todos los participantes la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto supusiera un perjuicio en su atención médica.

Los modelos figuran en el Anexo II.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. ESTUDIO 1. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DEL NUEVO TONÓMETRO DE REBOTE IC100.

El análisis estadístico se realizó con Windows SPSS Software 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para comprobar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas, que se expresaron como media y desviación estándar.

Para evaluar la reproducibilidad se obtuvieron los coeficientes de correlación intraclase (r).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre sesiones considerando cada instrumento. Sin embargo, los resultados de la tonometría de aplanación fueron significativamente más bajos que las de la tonometría de rebote con unos niveles de significación de 0,045; 0,007 y 0005 para las sesiones uno, dos y tres respectivamente, como se puede observar en la tabla 1.

TABLA 1. Resultados del estudio de reproducibilidad.

	Sesión 1 (S1)	IC 95%	Sesión 2 (S2)	IC 95%	Sesión 3 (S3)	IC 95%
PIO ic100 (mmHg)	15 ($\pm 2,66$) ^a	13,5-16,9	14,6 ($\pm 3,6$) ^a	13,3-16,3	13,3 (± 4) ^a	12,5-15,6
CV ic100 (%)	19		18,2		20,1	
CCI ic100	S1vsS2: 0,842	0,531-0,947	S1vsS3: 0,897	0,692-0,965	S2vsS3: 0,679	0,144-0,892
PIO Perkins (mmHg)	15,3 ($\pm 0,66$) ^{a,b}	14,4-16,9	15,6 (± 2) ^{a,b}	15,4-17,3	16 (± 2) ^{a,b}	15,4-17,5
CV Perkins (%)	14,1		10,4		11,8	
CCI Perkins	S1vsS2: 0,692	0,183-0,897	S1vsS3: 0,845	0,540-0,948	S2vsS3: 0,845	0,701-0,966

TABLA 1. Resultados del estudio de reproducibilidad.

^aMediana (rango intercuartílico). ^bShapiro-Wilk. Significación $p < 0.05$.

PIO= presión intraocular; CV= coeficiente de variación; CCI= coeficiente de correlación intraclase.

La representación mediante las gráficas de Bland-Altman muestran una tendencia a la sobreestimación de las medidas obtenidas con el tonómetro ic100 sobre Perkins a medida que incrementan los valores de PIO (pendiente 0,443; $p=0,009$) Figura 2.A. Sin embargo, esta tendencia no resultó estadísticamente significativa en la relación entre ic100 frente a Icare PRO (pendiente: 0,236; $p=0,226$) ni en PRO frente a Perkins (pendiente: 0,190; $p=0,190$) FIGURAS 22 B Y C.

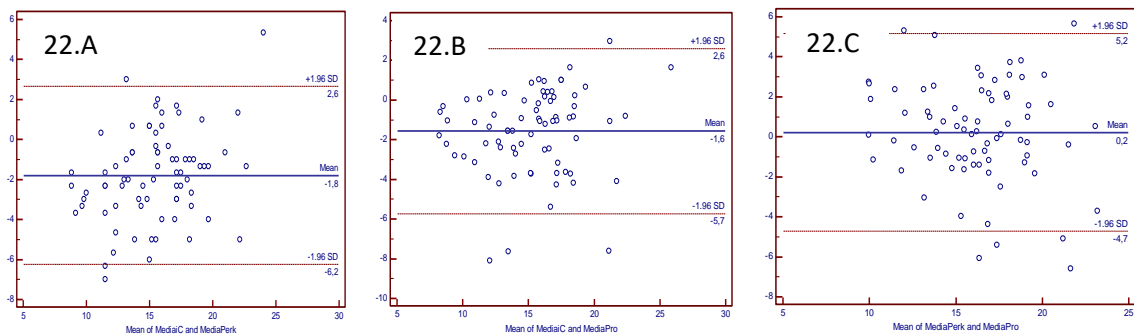


FIGURA 22. Gráficos de Bland Altman 22.A. ic100 vs Perkins: pendiente: 0,443; $p=0,009$.

22.B. ic100 vs Icare Pro: pendiente: 0,236; $p=0,226$. 22.C. Perkins vs Icare Pro: pendiente:

0,190; $p=0,190$

6.2. ESTUDIO 2. ANÁLISIS DE EVALUACIÓN Y PREFERENCIA DEL NUEVO TONÓMETRO DE REBOTE IC100 FRENTE A ICARE PRO Y TONOMETRÍA DE APLANACIÓN PORTÁTIL PERKINS.

El análisis estadístico se realizó con Windows SPSS Software 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas, que se expresaron como media y desviación estándar.

La diferencia entre las medidas obtenidas con los tres tonómetros se calculó con el análisis unidireccional de varianza (ANOVA) y prueba post hoc de Tukey. Las gráficas de Bland-Altman se realizaron para analizar las diferencias entre Icare ic100, PRO y Perkins y para estudiar el acuerdo entre los tres tonómetros y la presencia de sesgos. Para analizar el posible efecto de la ECC en las mediciones de la PIO, las presiones se correlacionaron con el ECC. El nivel de la significación para cada variable se estableció en $p < 0.05$.

Se analizaron 150 ojos de 150 sujetos. Del total de participantes, 75 eran sujetos sanos (30 hombres y 45 mujeres) con una edad media de $60,83 \pm 17,87$ años y 75 pacientes diagnosticados de GPAA (32 varones y 43 mujeres) con una edad media de $71,43 \pm 11,52$ años. Las características clínicas de los grupos de estudio se detallan en la tabla 2. El ECC medio en sanos fue de $558,06 (\pm 35,48)$ micras y en el grupo GPAA $554,13 (\pm 50,25)\mu\text{m}$. Respecto a la curvatura corneal en sanos la Kmin media fue $43,33 (\pm 1,36)$ dioptrías y Kmax media $44,48 (\pm 1,30)$ dioptrías. En GPAA Kmin media fue $43,74 (\pm 1,44)$ dioptrías y Kmax media fue $45,05 (\pm 1,63)$ dioptrías; estos resultados se recogen en la tabla 2.

TABLA 2. Características demográficas y clínicas E2.

	CONTROLES n=75	GPAA n=75	p*
Edad (años)	60,83 (±17,87)	71,43 (±11,52)	p<0,001
Sexo (% hombres)	40,90	42,85	p=0,509
ECC (micras)	558,06 (±35,48)	554,13 (±50,25)	p=0,591
Kmin (D)	43,33 (±1,36)	43,74 (±1,44)	p=0,074
Kmax (D)	44,48 (±1,30)	45,05 (±1,82)	p=0,035

TABLA 2. Características demográficas y clínicas E2.

*=t Student. Significación estadística $p<0,05$.

ECC: espesor corneal central, Kmin: curvatura corneal mínima, Kmax: curvatura corneal máxima; D: dioptrías. Los datos en negrita indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la tabla 3 se recogen los valores obtenidos de la PIO mediante los diferentes tonómetros y las diferencias entre ellos, así como el tiempo medio de medición, la puntuación de la escala EVA y la preferencia de tonómetro. El 61.7% de los sujetos prefirieron ic100 frente a Perkins (38.3%).

Se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre las medidas de Icare 100 con PRK ($r=0,731$; $p\leq 0,001$) y de Icare ic100 con Icare PRO ($r=0,821$; $p\leq 0,001$). La correlación fue negativa y no estadísticamente significativa entre las medidas de Icare 100 y Kmedia ($r=-0,149$; $p=0,069$). La correlación fue positiva y estadísticamente significativa entre las medidas de Icare ic100 y ECC ($r=0,278$; $p=0,001$).

TABLA 3. Resultados de las medidas de PIO con los diferentes tonómetros, escala EVA y preferencia entre ic100 y Perkins

	PIO (mmHg) Media (±DE)	Tiempo de medición (s) Media (±DE)	EVA Media (±DE)
Icare ic100 (mmHg)	14,80 (± 4,10)	6,74 (± 1,46)	1,33 (± 0,99)
Perkins (mmHg)	16,15 (± 3,27)	15,53 (± 2,01)	1,73 (± 1,10)
Icare Pro (mmHg)	16,21 (± 3,36)	11,53 (± 1,85)	-
p*	Ic100 vs Perkins p=0,004* Ic100 vs PRO p=0,002* Perkins vs PRO p=0,990*	Ic100 vs Perkins p<0,001* Ic100 vs PRO p<0,001* Perkins vs PRO p<0,001*	Ic100 vs Perkins p=0,001**

TABLA 3. p*= ANOVA de una variante. p**= t Student. Significación estadística p<0,05.

EVA= Escala visual analógica; PIO= presión intraocular; DE= desviación estándar.

6.3. ESTUDIO 3. PROPIEDADES CORNEALES EN GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO ANALIZADAS MEDIANTE TOPOGRAFÍA CORNEAL SCHEIMPFLUG Y DENSITOMETRÍA CORNEAL.

El análisis estadístico se realizó con Windows SPSS Software 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas, que se expresaron como media y desviación estándar.

Los parámetros corneales se compararon con la prueba t de Student para valores de muestras independientes. Los posibles efectos de la edad, ECC, queratometría y estadio de glaucoma sobre la densitometría se evaluaron mediante la correlación de Pearson. El nivel de significancia para cada variable fue establecido en $p < 0,05$.

Se construyeron curvas de características operativas del receptor (ROC) y áreas bajo la curva (AUC) para evaluar la capacidad de cada variable en distinguir entre sujetos con glaucoma y sanos. Las AUC se compararon entre las diferentes variables utilizando el Método DeLong para proporcionar la sensibilidad y especificidad de cada modelo. FIGURA 23

Los participantes fueron 200 sujetos caucásicos atendidos en nuestro centro, de los cuales 125 eran controles sanos y 75 eran pacientes con GPAA. Las edades medias fueron 64,16 ($\pm 1,34$) años para el grupo de control y 72,20 ($\pm 1,38$) años para el grupo de GPAA. Las proporciones de hombres fueron del 35,2% en el grupo de control y del 42,66% en el grupo GPAA. Ambos grupos fueron comparables en términos de edad ($p = 0,063$), sexo ($p = 0,290$) y ojo examinado ($p = 0,100$). TABLA 4

TABLA 4. Características demográficas y clínicas de pacientes y controles de E3.

VARIABLE	Controles n=125	GPAA n=75	p*
Edad (años)	64,16 (±1,34)	72,20 (±1,38)	p=0,063
Sexo (% varones)	35,2	42,66	p=0,290 ⁺
Ojo (% ojo derecho)	48	60	p=0,100 ⁺
PIO (mmHg)	16,37 (±3,35)	16,38 (±3,10)	p=0,978*
ECC (µm)	559,39 (±48,36)	557,04 (±42,4)	p=0,720*
DM (dB)	-	-	-
Leve (n=25)	-	2,85 (±1,23)	-
Moderado (n=25)	-	8,26 (± 1,90)	-
Avanzado (n=25)	-	15,66 (±3,46)	-

TABLA 4. * t Student; ⁺ Chi-cuadrado. Significación p<0.05.

ECC=espesor corneal central; PIO= presión intraocular; DM= defecto medio; DE= desviación estándar.

Los defectos medios en cada grupo (media ± DE) utilizados para clasificar la gravedad del glaucoma se muestran en la Figura 23. En el grupo de GPAA leve la DM fue de 2,85 (± 1,23) dB, en el grupo de GPAA moderado la DM fue de 8,26 (± 1,90) dB y en el grupo de GPAA avanzado la DM fue de 15,66 (± 3,46) dB.

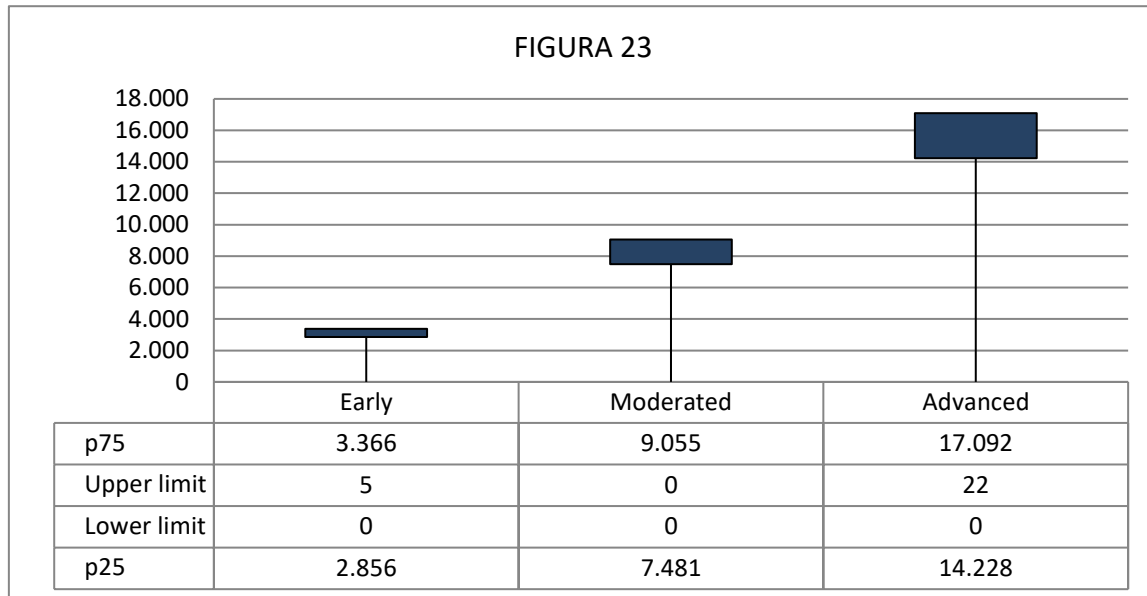


FIGURA 23. Representación gráfica del defecto medio (DM) en cada grupo de acuerdo al grado de severidad del glaucoma. Eje-X= severidad del glaucoma (leve DM<6, moderado DM= 6-12, Avanzado DM> 12). Eje-Y= valores de DM.

El tratamiento recibido por los pacientes con GPAA fue monoterapia en el 20% (15/75), terapia combinada con dos fármacos en el 8% (6/75) y tres fármacos en el 5% (4/75). Los pacientes no recibían ningún tratamiento médico fueron el 66% (50/75). El 20% (15/75) de los pacientes se había sometido a cirugía de cataratas, el 16% (12/75) a trabeculectomía, el 4% (3/75) a cirugía de glaucoma microinvasiva (MIGS) y el 1% (1/75) se había sometido a trabeculoplastia láser selectiva (SLT).

Entre los factores topográficos comparados en los dos grupos, las únicas diferencias significativas detectadas fueron un mayor CAE ($p= 0,004$) y PEA ($p= 0,042$) en el grupo GPAA como se puede observar en la Tabla 5.

TABLA 5. Características corneales con Pentacam HR.

VARIABLE	Controles n=125	GPAA n=75	p *
Km (D)	46.75 (±33.15)	44.40 (±2.32)	p=0.432
K max (D)	44.41 (±1.79)	44.97 (±2.57)	p=0.099
Kmin (D)	43.08 (±1.90)	43.68 (±2.34)	p=0.061
AEA (µm)	1.14 (±3.85)	1.77 (±3.75)	p=0.258
CAE (µm)	1.08 (±2.98)	2.46 (±3.43)	p=0.004
PEA (µm)	11.83 (±8.83)	14.36 (±8.22)	p=0.042
CPE (µm)	6.04 (±6.43)	6.69 (±6.24)	p=0.485

TABLA 5. * t Student. Significación p<0.05.

Km= curvatura media, Kmax= curvatura máxima; Kmin=curvatura mínima; AEA= ápex de elevación anterior, CAE= elevación anterior central; PEA= ápex de elevación posterior; CPE= elevación posterior central. Los datos en negrita indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Entre los parámetros de la cámara anterior examinados, solo el ángulo de la cámara anterior (ACA) resultó ser significativamente mayor en el grupo de GPAA (p= 0,006). TABLA 6

TABLA 6. Parámetros de cámara anterior con Pentacam HR

VARIABLE	Controles n=125	GPAA n=75	p *
ACD (mm)	2,86 (±0.69)	3,04 (±0,86)	p=0,139
ACV (mm ³)	153,12 (±38.38)	153,29 (±38,34)	p=0,976
ACA (grados)	34,70 (±9.26)	38,48 (±9,41)	p=0,006

TABLA 6. * t Student t. Significación p<0,05.

ACD = profundidad de cámara anterior; ACV = volumen de cámara; ACA = ángulo de cámara anterior. Los datos en negrita indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

También se encontró que la densidad corneal era mayor en los pacientes con GPAA que en los sujetos sanos, en prácticamente todas las capas: anterior, estroma medio y espesor total. En la capa posterior, no se registraron diferencias significativas en la densidad a excepción del anillo de 2 a 6 mm ($p = 0,034$). TABLA 7

TABLE 7. Medidas de la densitometría corneal con Pentacam HR.

VARIABLE	Controles n=125	GPAA n=75	p *
Anterior 120 μm			
0-2 mm	31,26 (\pm17,13)	38,80 (\pm18,15)	p=0,004
2-6 mm	30,61 (\pm16,91)	37,87 (\pm17,4)	p=0,004
6-10 mm	37,43 (\pm15,43)	43,05 (\pm14,34)	p=0,01
10-12 mm	42,35 (\pm 14)	44,22 (\pm 14,89)	p=0,383
Total area	34,78 (\pm14,55)	40,82 (\pm14,68)	p=0,005
Mid stroma			
0-2 mm	17,72 (\pm3,82)	20,18 (\pm4,52)	p<0,001
2-6 mm	17,31 (\pm4,22)	19,65 (\pm5,5)	0,002
6-10 mm	27,51 (\pm 10,46)	29,93 (\pm 9,72)	0,099
10-12 mm	32,12 (\pm 10,10)	31,58 (\pm 8,99)	0,695
Total area	23,1(\pm6,21)	25,14 (\pm6,11)	0,024
Posterior 60 μm			
0-2 mm	14,74 (\pm 10,30)	15,04 (\pm 2,75)	0,763
2-6 mm	13,86 (\pm3,03)	14,82 (\pm3,11)	0,034
6-10 mm	22,9 (\pm 7,67)	23,78 (\pm 6,62)	0,210
10-12 mm	26,71 (\pm 7,49)	25,41(\pm 6,19)	0,185
Total area	18,73 (\pm 4,56)	19,51 (\pm 3,88)	0,197
Full thickness			
0-2 mm	20,97 (\pm6,83)	24,64 (\pm7,69)	0,001
2-6 mm	20,62 (\pm7,07)	24,12 (\pm7,92)	0,002
6-10 mm	29,21 (\pm10,35)	32,25 (\pm9,44)	0,035
10-12 mm	33,78 (\pm 9,91)	33,90 (\pm 9,43)	0,932
Total area	25,59 (\pm7,52)	28,46 (\pm7,45)	0,01

TABLE 7. * t Student. Significación $p<0.05$.

Los datos en negrita indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos

Se observó una correlación significativa entre la densidad corneal y la edad ($r = 0,623$; $p < 0,001$).

La densidad corneal no mostró correlación con la queratometría (Kmax, Kmin o Km; $p > 0,01$)

ni con la gravedad del glaucoma según el defecto medio. TABLA 8

TABLA 8. Correlations between total full thickness corneal density and other variables.

VARIABLE	Correlación de Pearson	p *
Leve (DM<6)	0,007	p=0,972
Moderado (DM 6-12)	0,016	p=0,904
Avanzado (DM>12)	0,056	p=0,789
Edad (años)	0,623	p<0,001
Kmin (D)	-0,083	p=0,357
Kmax (D)	-0,042	p=0,638
Km (D)	-0,004	p=0,966

TABLA 8. Correlación de Pearson. Significación $p < 0,01$

DM= defecto medio; Km= curvatura media, Kmax= curvatura máxima; Kmin=curvatura mínima. Los datos en negrita indican correlación estadísticamente significativa.

La variable que mostró mejor capacidad diagnóstica de todas las examinadas fue la densidad corneal total, referida al espesor total del área total examinada (AUC= 0,617; $p < 0,001$). Otros factores que también mostraron capacidad discriminadora para detectar GPAA fueron: ACA (AUC= 0,607; $p = 0,011$), PEA (AUC= 0,613; $p = 0,006$), densidad corneal de anillos 0-2 mm y 2-6 mm todas las capas (anterior, estroma medio y posterior) ($p < 0,001$) y del total área de las capas anterior y media del estroma ($p < 0,001$ y $p = 0,016$; respectivamente). TABLA 9

TABLA 9. Características de las curvas ROC (*Receiver operating curve*) y áreas bajo la curva (AUC) reflejando la capacidad diagnóstica de cada variable para distinguir entre ojos con glaucoma y sanos.

VARIABLE	AUC ROC	P*	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
ECC	0,503	0,960	0,760	0,680
Kmin	0,555	0,164	0,400	0,288
Kmax	0,557	0,146	0,627	0,472
Km	0,562	0,116	0,560	0,408
ACD	0,554	0,194	0,600	0,440
ACV	0,508	0,830	0,613	0,504
ACA	0,607	0,011	0,640	0,408
AEA	0,511	0,760	0,227	0,152
CAE	0,561	0,121	0,293	0,120
PEA	0,613	0,006	0,613	0,392
CPE	0,587	0,031	0,653	0,464
Dens Ant 0-2 mm	0,673	0,000	0,627	0,272
Dens Ant 2-6 mm	0,674	0,000	0,573	0,232
Dens Ant 6-10 mm	0,621	0,004	0,867	0,608
Dens Ant 10-12 mm	0,535	0,359	0,587	0,480
Área anterior total	0,646	0,000	0,507	0,248
Dens Estromal 0-2 mm	0,676	0,000	0,587	0,296
Dens Estromal 2-6 mm	0,652	0,000	0,813	0,552
Dens Estromal 6-10 mm	0,578	0,064	0,827	0,624
Dens Estromal 10-12 mm	0,502	0,862	0,760	0,664
Área estromal total	0,601	0,016	0,800	0,600
Dens Post 0-2 mm	0,657	0,000	0,773	0,512
Dens Post 2-6 mm	0,620	0,005	0,680	0,472
Dens Post 6-10 mm	0,565	0,123	0,800	0,648
Dens Post 10-12 mm	0,528	0,579	0,493	0,440
Área posterior total	0,563	0,127	0,800	0,640
Espesor total 0-2 mm	0,679	0,000	0,600	0,240
Espesor total 2-6 mm	0,669	0,000	0,733	0,392
Espesor total 6-10 mm	0,593	0,027	0,840	0,648
Espesor total 10-12 mm	0,514	0,662	0,720	0,640
ÁREA DEL ESPESOR TOTAL	0,617	0,005	0,893	0,680

TABLA 9. p^* ; AUC = area bajo la curva; ROC = receiver operating characteristics curve.

ECC = espesor corneal central; Km= curvatura media, Kmax= curvatura máxima; Kmin=curvatura mínima; AEA= ápex de elevación anterior, CAE= elevación anterior central; PEA= ápex de elevación posterior; CPE= elevación posterior central. Dens= densidad. Los datos en negrita indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La curva ROC (AUC ROC) construida para determinar la capacidad de cada variable para distinguir entre sujetos glaucomatosos y sanos se proporciona en la figura 23. Las variables identificadas que muestran mayor capacidad de discriminación fueron las densidades

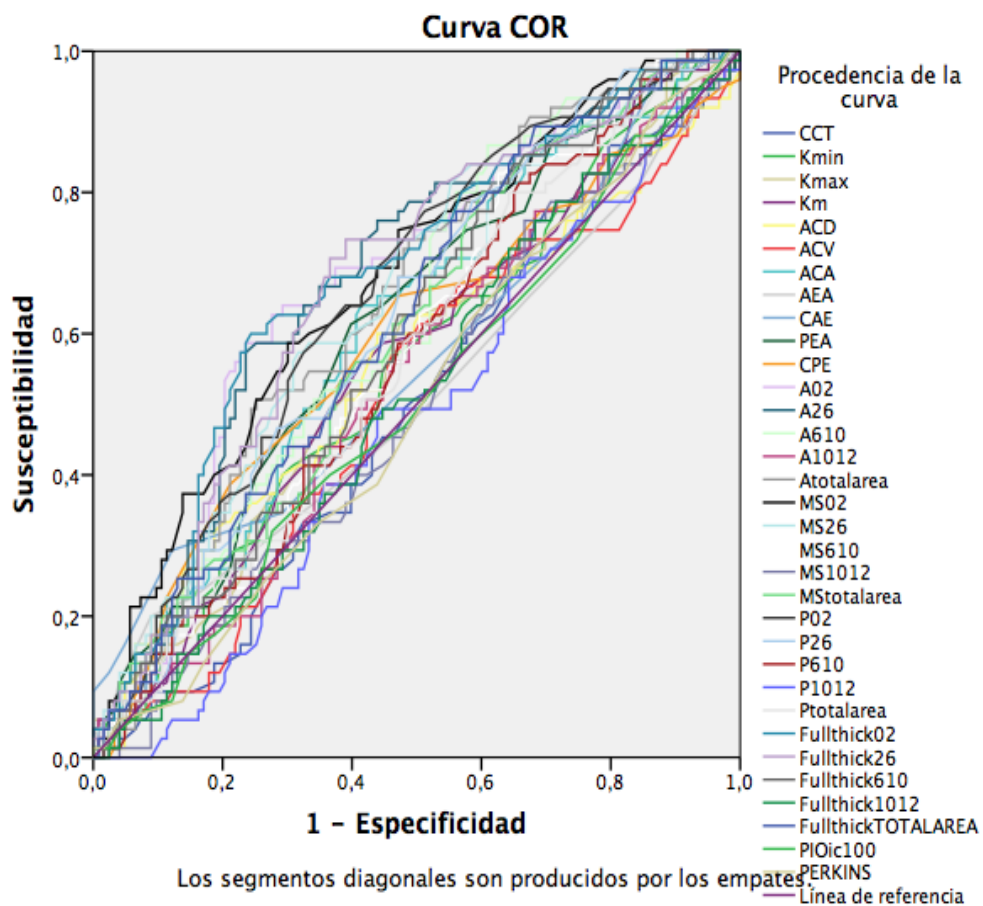


FIGURA 24. Curva ROC (AUC ROC) usada para determinar la capacidad discriminatoria de glaucoma de cada variable analizada.

corneales registradas para el estroma anterior, medio y espesor total capas del anillo central de 0 a 2 mm.

Se utilizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre la variable dependiente densidad corneal total y las variables independientes edad, sexo, ECC y Km en los grupos de control y GPAA. TABLA 10 En el grupo de control, este modelo mostró que después de ajustar por edad, por cada año de edad, la densidad corneal total aumentó en 0,315 GSU (pendiente: 0,315; $p < 0,001$; IC 95% [0,246-0,384]). De manera similar, por cada micra de aumento de ECC, la densidad corneal aumentó en 0,024 GSU (pendiente: 0,024; $p = 0,030$; IC del 95% [0,002-0,045]). En el grupo de GPAA, por cada aumento de un año en la edad, la densidad corneal total aumentó en 0,370 GSU (pendiente: 0,370; $p < 0,001$; IC del 95% [0,255-0,486]).

TABLA 10. Análisis de regresión lineal múltiple para la variable dependiente densidad corneal total.

Densitometría corneal total	Coefficiente	Intervalo de Confianza (95%)	Significación
CONTROL			
Edad	0,315	[0,246-0,384]	$p < 0,001$
Sexo	-1,211	[-3,390-0,967]	$p = 0,273$
ECC	0,024	[0,002-0,045]	$p = 0,030$
Km	-0,016	[-0,048-0,014]	$p = 0,291$
GPAA			
Edad	0,370	[0,255-0,486]	$p < 0,001$
Sexo	-2,701	[-5,575-0,173]	$p = 0,065$
ECC	0,016	[-0,017-0,050]	$p = 0,326$
Km	0,269	[-0,369-0,908]	$p = 0,404$

TABLA 10. Regresión lineal múltiple ajustada por edad. La variable dependiente fue la densitometría corneal total y las variables independientes fueron la edad (años), sexo, ECC (grosor corneal total, micras) y Km (curvatura media, dioptrías). Significación $p < 0,05$. Los datos en negrita indican correlación estadísticamente significativa.

También mediante regresión lineal múltiple, examinamos la relación entre CAE (TABLA 11) y PEA (TABLA 12) como variables dependientes y edad, sexo, ECC y Km como factores independientes. Para el CAE como variable dependiente en el grupo de control, este modelo mostró, después de ajustar por edad, que por cada aumento de un año en la edad, la densidad corneal total disminuyó en 0,040 GSU (pendiente: -0,040; p = 0,023; IC 95% [- 0,076 - (- 0,005)]). Asimismo, en el grupo de GPAA, el aumento de una dioptría en Km se asoció con un aumento de CAE de 0,651 micras (pendiente: 0,651; p <0,001; IC del 95% [0,308-0,994]).

TABLA 11. Análisis de regresión lineal múltiple para la variable dependiente CAE.

CAE	Pendiente	Intervalo de confianza (95%)	Significación
CONTROL			
Edad	-0,040	[-0,076-(-0,005)]	p= 0,023
Sexo	0,115	[-0,996-1,227]	p= 0,838
ECC	0,001	[-0,009-0,012]	p= 0,778
Km	0,002	[-0,013-0,019]	p= 0,725
GPAA			
Edad	0,008	[-0,053-0,070]	p= 0,781
Sexo	-1,075	[-2,616-0,465]	p= 0,168
ECC	-0,002	[-0,021-0,015]	p= 0,747
Km	0,651	[0,308-0,994]	p<0,001

TABLA 11. Análisis de regresión lineal múltiple. Variable dependiente: CAE (elevación anterior central). Variables independientes: edad (años), sexo, ECC (grosor corneal central; micras) y Km (curvatura media; dioptrías). Significación p<0,05. En negrita se indican las correlaciones estadísticamente significativas.

De manera similar, cuando evaluamos los efectos de los predictores sobre la PAE en el grupo control, cada año de aumento de edad se asoció con un aumento en la PAE de 0,134 micras (pendiente: 0,134; p= 0,009; IC del 95% [0,034-0,235]). Además, en este modelo, cada micra de aumento de ECC se asoció con un aumento de PAE de 0,046 micras (pendiente 0,046; p=

0,004; IC del 95% [0,014-0,077]). En el grupo de GPAA, también se encontró que la ECC afectaba la PEA, ya que cada aumento de una micra en esta variable se asoció con una reducción en la PEA de 0,054 micras (pendiente: -0,054; p= 0,021; IC del 95% [-0,100 - (-0,008)]).

TABLA 12. Análisis de regresión lineal múltiple para la variable dependiente PEA.

<i>PEA</i>	Pendiente	Intervalo de Confianza (95%)	Significance
CONTROL			
Edad	0,134	[0,034-0,235]	p= 0,009
Sexo	1,198	[-1,965-4,361]	p= 0,455
ECC	0,046	[0,014-0,077]	p= 0,004
Km	0,008	[-0,037-0,054]	p= 0,720
GPAA			
Edad	0,108	[-0,048-0,264]	p= 0,172
Sexo	-0,308	[-4,201-3,585]	p= 0,875
ECC	-0,054	[-0,100-(-0,008)]	p= 0,021
Km	0,106	[-0,759-0,972]	p= 0,807

TABLA 12. Análisis de regresión lineal múltiple. Variable dependiente: PEA (elevación del ápex posterior). Variables independientes: edad (años), sexo, ECC (espesor corneal central; micras) y Km (curvatura media; dioptrías). Significación p<0,05. En negrita se indican las correlaciones estadísticamente significativas.

6.4. ESTUDIO 4. INFLUENCIA DE LA DENSITOMETRÍA CORNEAL EN LA TONOMETRÍA DE APLANACIÓN Y REBOTE EN GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y SUJETOS SANOS.

El análisis estadístico se realizó con Windows SPSS Software 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas, que se expresaron como media y desviación estándar.

Los parámetros clínicos y corneales se compararon con la prueba t de Student para valores de muestras independientes. La correlación de Pearson fue utilizada para evaluar la relación entre la tonometría y las otras variables como sexo, edad, ECC, queratometría media y densitometría total. El nivel de significación para cada variable fue establecido en $p < 0,05$.

Los participantes fueron 150 sujetos caucásicos atendidos en nuestro centro, de los cuales 75 eran controles sanos y 75 eran pacientes con GPAA. Las edades medias fueron 60,03 ($\pm 9,01$) años para el grupo de control y 69,6 ($\pm 10,8$) años para el grupo de GPAA leve, 72,44 ($\pm 8,72$) años en el moderado y 74,36 ($\pm 15,7$) años en el grupo de GPAA avanzado. Las proporciones de mujeres fueron del 64% en el grupo de control y del 60% en el grupo GPAA leve, 56% en moderado y 56% en el avanzado. El grupo de sanos y el global de GPAA fueron comparables en términos de edad ($p = 0,062$), sexo ($p = 0,847$) y ojo examinado ($p = 0,477$). TABLA 13

TABLA 13. Características demográficas y clínicas de los sujetos del estudio

	CONTROLES SANOS n=75	GPAA LEVE n=25	GPAA MODERADO n=25	GPAA AVANZADO n=25
Edad (años)	68,03 (±9.01)	69,6 (±10.8)	72,44 (±8,72)	74,36 (±15,7)
Sexo (% mujeres)	64	60	56	56
Ojo (% ojo derecho)	49,33	68	50	60
Defecto medio	0	2,85 (±1,23)	8,26 (±1,90)	15.66 (±3,46)
PIO (mmHg)				
- PAT	16,41 (±2,98)	15,88 (±3,36)	16,12 (±2,52)	16,2 (±3,7)
- Icare PRO	16,49 (±3,29)	16,11 (±3,43)	16,21 (±2,59)	16,5 (±4,19)
- Icare ic100	15,31 (±4,40)	14,8 (±4,25)	14,76 (±3,71)	15,96 (±4,89)
ECC	558,96 (±40,61)	555,76 (±30,51)	546,52 (±55,04)	571,76 (±35,85)
Kmin (dioptrías)	43,31 (±1,72)	43,74 (±1,85)	44,1 (±3,09)	43,25 (±1,89)
Kmax (dioptrías)	44,54 (±1,45)	45,2 (±2,20)	45,23 (±3,09)	44,54 (±2,38)
Kmedia (dioptrías)	43,97 (±1,47)	44,59 (±1,91)	44,72 (±3,02)	43,94 (±1,86)

TABLA 13. Características demográficas y clínicas

PIO= presión intraocular; PAT= tonómetro de aplanación de Perkins; ECC=espesor corneal central; Kmax= queratometría máxima; Kmin= queratometría mínima; Km= queratometría media. Las líneas en negrita representan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Se realizaron análisis de regresión multivariable comparando la PIO con Icare ic100 con edad, sexo, ECC, queratometría media y densitometría total entre los grupos de glaucoma, el global de glaucoma y sanos (tablas 14 y 15). Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la correlación entre la edad y GPAA (coef. -0,117; IC [-0,21-(-0,01)]; p=0,025),

como se describió en el estudio previo y la ECC en el grupo de glaucomas moderados (coef. - 0,037; IC [-0,67-(-0,01)]; p=0,021).

TABLA 14. Regresión lineal multivariable en sujetos sanos.

CONTROLES SANOS (n=75)	Coefficiente de correlación	Intervalo de confianza	Significación
Edad	0,061	[0,06-0,19]	p=0,344
Sexo	-0,364	[-2,65-1,92]	p=0,752
ECC	-0,012	[-0,39-0,01]	p=0,335
K media	0,001	[-0,24-0,25]	p=0,950
Densitometría total	0,049	[-0,13-0,23]	p=0,595

TABLA 15. Regresión lineal multivariable en pacientes con glaucoma.

GPAA (n=75)	Coefficiente de correlación	Intervalo de confianza	Significación
Edad	-0,117	[-0,21-(-0,01)]	p=0,025
Sexo	-0,748	[-2,82-1,32]	0,474
ECC	-0,012	[-0,36-0,01]	0,297
K media	-0,276	[-0,73-0,17]	0,229
Densitometría total	0,094	[-0,07-0,26]	0,270

Al no encontrarse una significativa correlación lineal entre la densitometría y la tonometría y observando el patrón coincidente de las gráficas que se generaron tras el análisis (figura 25), se decidió calcular una ecuación de tercer grado, que permitiera explicar el comportamiento de dicha relación.

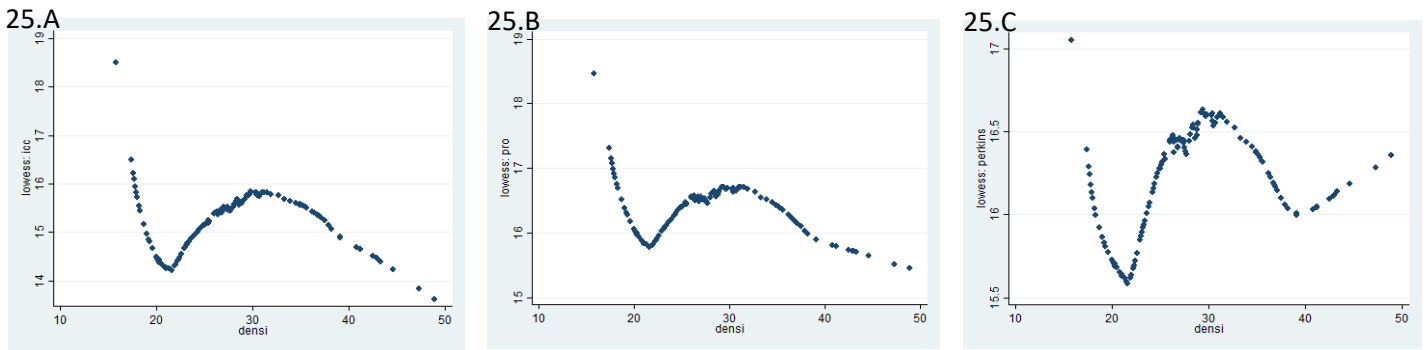


FIGURA 25. Relación entre las medidas de los tonómetros y la densitometría global. 25.A. Tonómetro ic100. 25.B. Tonómetro Icare PRO. 25.C. Tonómetro de aplanación Perkins.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La discusión se desarrollará analizando los resultados de los cuatro estudios por separado. En primer lugar, el trabajo sobre de reproducibilidad del dispositivo Icare ic100 y después la correlación entre tonómetros ic100, PRO y aplanación de Perkins. Posteriormente las propiedades corneales con Scheimpflug en sujetos sanos y en pacientes con glaucoma, profundizando en la densitometría corneal. Por último, el estudio en el que se correlaciona la densitometría corneal con la tonometría de rebote y aplanación y con otras variables como el espesor corneal o la queratometría. Finalizaremos cada apartado con las limitaciones de cada estudio y las aportaciones originales y la repercusión que podrían tener en la práctica clínica diaria o en el conocimiento del glaucoma.

7.1. ESTUDIO 1. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE IC100 Y TONOMETRÍA DE APLANACIÓN.

Icare 100, una de las nuevas versiones del tonómetro de rebote Icare, trata de solventar las limitaciones de la tonometría de aplanación y mejorar las ventajas del tonómetro Icare convencional TA01 y PRO.

La variabilidad de un sistema de medición se puede valorar en dos componentes: repetibilidad y reproducibilidad. La repetibilidad es la variabilidad en las mediciones tomadas en condiciones estables por un solo examinador, dentro de un corto período de tiempo durante el cual se considera que las condiciones subyacentes permanecen constantes. La reproducibilidad se refiere a la variabilidad en mediciones repetidas hechas en un sujeto bajo condiciones cambiantes, por ejemplo, otro observador. [218]

En primer lugar, en lo que respecta a la reproducibilidad del instrumento, nuestro estudio revela una reproducibilidad de ic100 buena y comparable a la de Perkins. Sin embargo, no hay estudios previos publicados en la literatura sobre la reproducibilidad de este instrumento. Únicamente Nakakura et al. hicieron una aproximación con sólo tres medidas en una única visita, en la que se evidencia que la repetibilidad es menor en ic100 que en GAT (0,54 vs 0,58). [170]

Asimismo, la tonometría de rebote ha demostrado en estudios previos una buena reproducibilidad. Kontiola et al. [6-8] y Martínez de la Casa et al. [4] evidenciaron buenos resultados de reproducibilidad de Icare PRO (ICC 0,82 y 0,86, respectivamente). Al igual que en nuestro estudio, la toma de la PIO se realizó durante tres sesiones consecutivas.

Por último, nuestro estudio ha demostrado que la correlación entre las lecturas de las mediciones de PIO fue buena entre ic100 y Perkins ($r=0,73$, $P<0,001$) y entre ic100 e Icare PRO ($r=0,82$, $P<0,001$).

Finalmente, en nuestro trabajo se evidencia la ventaja que podría presentar una mayor velocidad en la toma de las mediciones de ic100 frente a otros tonómetros. Al no precisar la instilación de colirios y poder ser usado por personal paramédico, podría resultar útil en consultas de alto volumen o para screening de glaucoma. [219-221]

7.2. ESTUDIO 2. EVALUACIÓN Y PREFERENCIA DEL NUEVO TONÓMETRO DE REBOTE IC100 FRENTE A ICARE PRO Y TONOMETRÍA DE APLANACIÓN PORTÁTIL PERKINS.

7.2.1. COMPARATIVA DE LA TONOMETRÍA DE REBOTE

Se escogió el tonómetro Perkins en lugar de GAT ya que el objetivo era comprar tonómetros portátiles que emplearan principios distintos. Perkins fue elegido el mejor tonómetro de aplanación portátil por su buena correlación con GAT. Según la revisión realizada por Cook et al., el 59% de las medidas de Perkins diferían máximo 2mmHg con GAT, lo que no sorprende ya que también es un tonómetro de aplanación. Perkins presenta prácticamente las mismas virtudes y limitaciones que GAT. [222] Entre sus ventajas diferenciales, destaca principalmente que al ser portátil se puede utilizar en personas que no se pueden posicionar en la lámpara de hendidura, o con reducida colaboración, como en niños o en pacientes anestesiados. [223]

En general, las diferencias encontradas entre las mediciones de GAT y Perkins son bajas, como en el estudio de Arora et al, en el que la diferencia media de los dos tonómetros fue $0,22 \pm 0,44$ mmHg, con una mínima infraestimación por parte de Perkins. Por este motivo, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de Reino Unido calificó, en 2009, a Perkins como el segundo tonómetro más preciso, fiable y reproducible, después de Goldmann. [162]

En referencia a la comparación entre el tonómetro de aplanación portátil Perkins y GAT, se encontró una alta correlación [3] en estudios previos, así como entre la tonometría de aplanación convencional y la de rebote, como se puede observar en la TABLA 16. [9,224]

TABLA 16. SELECCIÓN DE ESTUDIOS QUE COMPARAN TONOMETRÍA DE APLANACIÓN Y REBOTE. (Diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$).

AUTOR	AÑO	Grupos estudio	ICARE TA01 (M+DS)	ICARE PRO (M+DS)	ICARE ic100 (M+DS)	ICARE ic200 (M+DS)	PAT (M+DS)	GAT (M+DS)	Concordancia R ($p < 0,05$)	Conclusiones (mmHg)
Arora [162]	2014	n=100 SS					X 21,40 $\pm 5,67$	X 21,63 $\pm 5,69$	0,85	PAT sobrestima 0,22 \pm 0,44
Martínez-de-la-Casa [3]	2005	n=147 SS	X 19,9 $\pm 5,3$					X 18,1 $\pm 5,4$	0,865	TR sobrestima 1,8 \pm 2,8
Fernandes [225]	2005	n=46 SS	X 14,76 $\pm 2,53$					X 13,42 $\pm 2,33$	-	TR sobrestima 1,34 \pm 2,0
Martínez-de-la-Casa [184]	2006	n=146 HTO GPAA	X 20,5 $\pm 5,3$					X 19,1 $\pm 5,1$	0,86	TR sobrestima 1,4 \pm 2,7
Martínez-de-la-Casa [249]	2011	n=108 SS	X 18,5 $\pm 5,5$					X 17,5 $\pm 3,8$	-	TR infraestima 1 \pm 1,7
Bañeros-Rojas [182]	2014	n=178 SS		X 14,6 $\pm 2,3$				X 15,5 $\pm 2,8$	-	TR infraestima 0,9 \pm 1,7

Moreno-Montañes [4]	2015	n=150 SS HTO GPAA		X 16,6 ±4,77			X 16,6 ±4,43	>0,80	TR sobrestima 0±0,34
Borrego [223]	2016	n=50 GCP		X 18,54 ±5,38			X 18,12 ±4,89	0,75	TR sobrestima 0,42±3,69
Wong [167]	2018	n=74 SS HTO GPAA		X 19,77 ±6,81			X 19,30 ±6,28	0,77	TR sobrestima 0,44±4,4
Nakakura [170]	2019	n=106 SS GPAA	X 12,2 ±2,9	X 11,7 ±3,0			X 16,0 ±3,2	0,58 (TA01) 0,88 (Ic100)	TR infraestima (vs GAT) TA01: 3,77±2,84 Ic100: 4,24±2,98
Molero-Senosiain [171]	2019	n=150 SS GPAA		X 16,21 ±3,36	X 14,80 ±4,10		X 16,15 ±3,27	0,82 (PRO) 0,73 (Ic100)	TR infraestima (vs GAT) PRO: 0,24±3,51 Ic100: 1,8±3,16

Morales- Fernández [176]	2020	n=86 GCP				X 26,8 ±8,67	X 23,04 ±5,73		0,73	TR sobrestima 1,26±1,325
Badakere [226]	2021	n=156 SS				X 20,8 ± 9,3	X 19,5 ± 8,8		-	TR sobrestima 1,27±9,05

TABLA 16. PAT: tonómetro de aplanación de Perkins, GAT: tonómetro de aplanación de Goldmann; TR: tonometría de rebote; M+DS: media y desviación estándar; SS: sujetos sanos; HTO: hipertensión intraocular; GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto.

Tras comparar las mediciones con los tres tonómetros de nuestro estudio, se observó una tendencia a la infraestimación significativa de la PIO al emplear el tonómetro ic100 frente a Icare PRO y Perkins. Mientras, Icare PRO presentó una sobrestimación de la PIO respecto a Perkins, pero sin significación estadística. Existen estudios previos empleando Icare PRO que consensuan esta sobrestimación de los valores de la PIO. [227,228]

En el reciente trabajo publicado por Nakamura et al., también obtuvieron medidas de PIO inferiores con ic100 respecto a Icare TA01 (primer modelo de Icare 2003) y GAT con 11,7±3,0; 12,2±2,9 y 16,0±3,2mmHg, respectivamente ($p<0,001$). [227]

Se observó también la tendencia a la sobreestimación de la PIO con ic100 en hipertensión ocular y glaucoma con PIOs elevadas mediante las gráficas de Bland Altman [229] (FIGURA 22), al igual que en estudios previos [9] con los tonómetros de rebote frente a GAT, entre 1.8 y 4mmHg, según los grupos. Similares resultados se encontraron en el reciente trabajo de Wong et al., que comparaban las medidas de PIO entre GAT, ic100 y Tonopen XL en pacientes con sospecha o diagnóstico de glaucoma y concluían que ic100 sobrestimaba la PIO frente a GAT en 1,24-1,8mmHg ($p<0.001$). [230]

En contraposición con la mayoría de las publicaciones, Jablonski [231] describió que Icare PRO infraestimaba la PIO en comparación con Perkins en 0,4 mmHg, aunque los valores variaban hasta 2mmHg si el paciente estaba en decúbito supino.

Otra lectura que puede hacerse respecto a la sobreestimación de las medidas de Icare PRO podría ser una infraestimación de las lecturas de Perkins. Eisenberg et al. [232] observaron el efecto de aplanación de los métodos de contacto (Perkins en decúbito supino bajo anestesia general) al infraestimar la PIO en población pediátrica. [233] Borrego et al [223], por el contrario, no encontraron diferencias entre los valores de Icare PRO y Perkins. [234-236] Aunque las condiciones y las propiedades corneales de los sujetos de estos últimos estudios pueden diferir y ser relevantes a la hora de extrapolar resultados (biomecánica, leucomas, estrías de Haab, área de medición), por lo que la constitución del grupo puede influir enormemente en los resultados.

En los pacientes con PIO elevada y glaucoma, puede ser relevante clínicamente la diferencia entre tonómetros. [228] Serán necesarios nuevos estudios con mayor tamaño muestral para validar los resultados obtenidos.

Por último, en cuanto al análisis preferencial, la valoración de la escala analógica de dolor o molestia puede ser empleada como estándar de calidad asistencial. Al tratarse de seguimientos crónicos, es relevante el equilibrio tecnológico entre precisión en tonometría y confort para los pacientes.

7.2.2. RELEVANCIA DEL ESPESOR CORNEAL EN TONOMETRÍA

El espesor corneal central (ECC) ha demostrado su utilidad creciente, no solo para la estimación o el ajuste de la PIO, sino para el seguimiento de otras patologías corneales como las ectasias, la distrofia de Fuchs o incluso la cirugía refractiva para la indicación quirúrgica y/o monitorización postoperatoria. [237,238]

Su medición generalmente se realiza con instrumentos ultrasónicos, que consisten en un dispositivo conectado a una sonda que contacta con la córnea y da el valor del espesor corneal en la pantalla que lleva incorporada. Tiene una buena reproducibilidad interobservador y es una opción económica. [239] Este método presenta ciertas limitaciones puesto que la localización de la medición no siempre se realiza en el mismo lugar ni se produce en el centro corneal, precisa de la instilación de anestesia tópica, existe el riesgo de transmisión infecciosa si no se desinfecta correctamente el cabezal o incluso de erosión corneal si el usuario no es experimentado o se produce un movimiento brusco del ojo. [240]

Además de este método, otros dispositivos incorporan la posibilidad de medir el ECC sin contacto como serían ciertos biómetros, microscopios especulares y confocales, OCT o topógrafos (Pentacam HR, Orbscan). Los beneficios que presentan es que son automáticos, no operador dependientes, fáciles de usar y además aportan la información sobre los parámetros biométricos, recuento endotelial, topografía corneal y propiedades corneales, respectivamente. [29]

Varios autores han descrito una buena concordancia entre las mediciones obtenidas por los distintos dispositivos, destacando la mejor correlación entre el biómetro (Lenstar 700) y la paquimetría ultrasónica, en comparación con el resto. [241,242]

Por otro lado, el ECC es el factor de influencia en tonometría más estudiado, mostrando que es una de las principales causas de error en la tonometría de aplanación. Está amplia y consensuadamente descrito que el valor de la PIO se infraestima con valores de paquimetría finos y se sobreestima con valores de ECC mayores.

En los trabajos de Saenz-Francés et al. se diseñaron mapas paquimétricos y se analizó la influencia del ECC en anillos concéntricos, del centro hacia la periferia sobre la tonometría de contorno dinámico, GAT y tonometría de rebote (Icare AT01). Observaron que, a pesar de la influencia del ECC en la tonometría, los espesores medios de las otras zonas corneales analizadas no tenían ningún impacto en los valores de las mediciones. Esto reforzó su hipótesis de que la zona más relevante para la tonometría es la central, ya que es donde contacta con la córnea la punta de los instrumentos. [243,244]

ECC Y TONOMETRÍA DE APLANACIÓN

Cuando Goldmann presentó el tonómetro de aplanación en 1955 ya era consciente de limitaciones que contenía. Se presupuso un modelo físico, basado en la ley de Imbert y Fick, en el que la córnea era una semiesfera perfecta con unas propiedades viscoelásticas estándar y la PIO sería el resultado de la fuerza requerida para desplazar un volumen ocular constante, aplicando una fuerza constante y determinando el desplazamiento volumétrico. Además, se determinó un espesor corneal medio de 500 micras, de manera que todos los valores que se alejasen de esta referencia verían su precisión comprometida. Si era menor o mayor, infraestimándose o sobreestimándose, respectivamente. [5,192]

Las mediciones de PIO con GAT están afectadas por la ECC, independientemente del tonómetro utilizado. Según estudios, el ECC explicaría entre el 1% y el 6% de la varianza en las medidas de GAT, en estudios poblacionales o clínicos. [193] Por ello, múltiples grupos han

intentado desarrollar modelos predictivos en los que se presuponía una relación lineal entre el ECC y la PIO. En el metaanálisis realizado por Doughty et al. se concluyó que un 10% de diferencia en ECC resultaba en una variación de $1,1 \pm 0,6$ mmHg de la medida de la PIO, equivalente a un cambio de 0,20 mmHg por cada 10μ de cambio en ECC. [194]

En el trabajo de Martínez de la Casa et al. se vio que GAT presentaba una correlación estadísticamente significativa con ECC, aunque débil ($r=0,167$; $p=0,044$) similar a la que el mismo grupo publicaba en estudios posteriores $r=0,267$; $p=0,005$. [181,184] Del mismo modo que en estudios más recientes como el de Mansori et al. con una correlación ECC-GAT también débil y estadísticamente significativa ($r=0,247$; $p=0,005$). [179]

En varios trabajos se ha demostrado que el ECC influye de manera similar en las mediciones de PIO de GAT y la tonometría de rebote (TR). Sin embargo, Nakamura et al. encontraron una buena concordancia entre las lecturas de TR y GAT pero observaron que la TR tendía a sobrestimar la PIO con respecto a GAT a medida que aumentaba el ECC, pudiendo justificarse por el hecho de que la sonda de RT solo impacta en un punto de la córnea central. [227]

ECC Y TONOMETRÍA DE REBOTE

A pesar de ello, hay cierta controversia al respecto con la tonometría de rebote. En algunos trabajos se observó un aumento de la PIO directamente proporcional a medida que aumentaba el espesor corneal [245], en otros concretamente a partir de 550 micras de ECC [246], mientras que en algunos estudios no se han encontrado diferencias significativas en la medida de ECC entre dos dispositivos, influyendo más factores como las características corneales, la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal. [9,247,248]

En los primeros modelos de Icare, como el TA01, se describió una correlación con ECC positiva y estadísticamente significativa, aunque débil ($r=0,375$; $p<0,001$). [249]

En nuestro estudio el ECC se correlaciona de forma débil pero estadísticamente significativa con ic100 ($p=0,01$) y con Icare PRO ($p=0,03$) y no así con Perkins infraestimando la PIO con córneas más finas y sobrestimándola con córneas más gruesas. Sin embargo, estas correlaciones tienen una significación limitada puesto que las medidas de PIO estaban modificadas por el tratamiento médico que presentaban los pacientes.

En el trabajo realizado por Wong et al. [230], también encontraron una correlación débil, aunque estadísticamente significativa, entre ic100 y la ECC. El consenso de las diferentes publicaciones indica que la tonometría de rebote se ve afectada por el espesor corneal del mismo modo que en el caso de la tonometría de aplanación.

En cuanto a las limitaciones, como sugieren algunos estudios, la PIO de Icare tras Perkins puede verse influida por el efecto de aplanación al tomar varias medidas de forma repetida. [250] Para evitar este efecto se alternó el orden de los tonómetros de forma aleatorizado. Sin embargo, cuando la tonometría de rebote se realizaba en primer lugar, puede justificarse que en ocasiones sea superior a la de aplanación, al no usar anestésicos tópicos que pudieran tener cierto efecto hipotensor. [251]

En conclusión, los grandes estudios como el OHTS y el EGPS avalan la importancia de la paquimetría, incluyendo el ECC como variable con valor predictivo para la conversión de la hipertensión ocular a glaucoma.

7.3. ESTUDIO 3. PROPIEDADES CORNEALES EN GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO ANALIZADAS MEDIANTE TOPOGRAFÍA CORNEAL SCHEIMPFLUG Y DENSITOMETRÍA CORNEAL.

7.3.1. PROPIEDADES CORNEALES EN SUJETOS SANOS

DENSITOMETRÍA

La claridad de la córnea es el reflejo de la integridad estructural y funcional de la misma. De manera similar, la pérdida de esta propiedad puede ser la respuesta a una amplia variedad de alteraciones como degeneraciones, distrofias o infecciones. Por tanto, sería interesante una estandarización de los valores de normalidad para la claridad y las gradaciones del *haze* corneal.

Por el momento no se dispone de una base normativa para la densitometría corneal incorporada en Pentacam. Con su introducción en el dispositivo se permitiría, de manera automática, la clasificación de los pacientes como: normal, cuando el resultado obtenido se encontrase por encima del percentil 5; sospechoso (borderline), cuando el resultado obtenido se situase entre el percentil 5 y el percentil 1; o fuera de límites normales, si el resultado obtenido se ubicase por debajo del percentil 1. Los resultados no serían valores absolutos, sino que se deben interpretar como la probabilidad que tiene un paciente de sufrir una enfermedad de tal forma que, un resultado fuera de límites normales sólo ocurrirá en un 1% de sujetos sanos y un resultado borderline solo ocurrirá en un 5% de sujetos sanos. [252]

El Profesor Dua y su grupo fueron de los primeros grupos que comenzaron a estudiar la densitometría corneal en sujetos sanos y comparar estos valores con diferentes patologías corneales. [19]

Varios trabajos a nivel internacional han reunido una muestra de pacientes superior a 300 sujetos, pero cada uno con un grupo étnico distinto, lo cual no permite que los resultados sean extrapolables a la población mundial.

Ni Dhubhghaill et al. fueron los primeros en aproximarse a la elaboración de una base normativa. Observaron que, en la división por anillos, los valores de densitometría más bajos se encontraron en los 6mm centrales. En cuanto a la diferenciación por capas, describieron las 120 μ anteriores como las de menor índice de transparencia y en las 60 μ posteriores los valores más bajos de GSU. [253]

El estudio publicado por Garzón et al. en el que incluye 338 sujetos, describe una media de la densidad corneal (total) de $16,46 \pm 1,85$ GSU y en el de Dhubhghaill et al. se incluyeron 445 sujetos belgas, con una densidad total media de $19,74 \pm 3,89$ GSU. Mientras, el valor medio en nuestro estudio con 75 individuos sanos, fue de $26,34 \pm 6,33$ GSU. Nuestro valor es superior al descrito previamente, estas diferencias podrían deberse a la edad media de estos estudios $62,32 \pm 6,61$ ó $48 \pm 15,3$ años, respectivamente es inferior a la de nuestro grupo control ($68,03 \pm 9,01$). [253,254]

Al igual que en estos dos trabajos, en nuestro estudio observamos una correlación estadísticamente significativa entre la densitometría corneal y la edad ($r=0,623$; $p<0,001$). No así con la queratometría (Kmax, Kmin ni Km) siendo $p>0,01$ para estas variables ni con la severidad del glaucoma según el defecto medio.

Tras realizar un modelo de regresión lineal, se observó que tras corregir por edad, existía una influencia significativa de la edad sobre la densitometría corneal en el grupo de sujetos sanos.

Por cada aumento de un año en la edad, la densidad corneal total aumentó en 0,315 GSU (pendiente: 0,315; $p < 0,001$; IC del 95% [0,246-0,384]).

Algunos grupos han descrito que los 6mm centrales no se alteran con la edad, pero si los 8-12mm de la periferia. Este fenómeno se ha tratado de explicar con las degeneraciones periféricas corneales como el depósito de lípidos, gerontoxon o arco senil, distrofia farinata, cuerpos de Hassal-henle, degeneración en cocodrilo o Shagreen entre otras. [255]

ESPESOR CORNEAL

La paquimetría o el ECC lleva despertando en los últimos años un interés cada vez mayor como indicador de salud corneal. Algunos ejemplos son la función de las células endoteliales, ultraestructura del estroma, la discriminación de adelgazamiento corneal por queratocono o el inducido por lentes de contacto, entre otros. [256]

La medida del ECC se puede ver influido por factores como factores genéticos [257], características antropométricas [258], ritmos circadianos [259] e incluso por fármacos tópicos. [260]

Por el momento no hay una cifra oficial a nivel internacional de ECC normal, pero sí aproximaciones o franjas que se considerarían un valor medio estándar basado en los múltiples estudios publicados en la literatura.

Doughty et al. realizaron un metaanálisis en el que recogieron 700 publicaciones en un periodo de 30 años y concluyeron, calculando la media de todos ellos, que el valor medio de ECC se encontraba en $554 \pm 34 \mu$. [194]

El grupo que llevó a cabo el OHTS dividió a los pacientes en tres grupos según el valor de ECC en córneas finas con ECC menor de 555 μ (media 530,8 μ), córneas intermedias con ECC entre 555-588 μ (media 571,7 μ) y córneas gruesas con ECC superior a 588 μ (media 613,5 μ). [23]

En cuanto a la relación de ECC con la edad, Brandt et al. observaron que el valor permanece estable a lo largo del tiempo, por lo que el factor edad no debería ser un factor influyente, al revés que en la densitometría corneal. [261] Sin embargo, otros grupos observaron valores menores de ECC en sujetos de edad avanzada, y atribuyeron estos hallazgos a cambios bioquímicos y estructurales. Malik et al. analizaron las características moleculares del colágeno de la córnea y la esclera y describieron un aumento de la unión y la remodelación de las fibras de colágeno por glicosilación no enzimática. Esto se traduciría en una disminución del espacio interfibrilar, de los glicosaminoglucanos y del ácido hialurónico, por cambios en la composición de la matriz extracelular. [262,263]

CURVATURA CORNEAL Y ASTIGMATISMO

La superficie anterior de la córnea es el principal elemento dióptrico del sistema ocular, que en un ojo normal se trataría del 80% del poder dióptrico. [264] Desde el punto de vista óptico, la córnea ideal consiste en una superficie elíptica con un adecuado factor de morfología (asfericidad), y si este factor no es adecuado, hablaríamos de la aberración esférica. Si se tratase de una córnea perfecta, la superficie sería lisa y el ápex estaría centrado en el eje visual. Pero si el ápex no está centrado, se produce un efecto prismático, astigmatismo oblicuo y coma. Si nos encontramos ante una superficie es irregular, entonces estaríamos ante aberraciones de alto orden. [265]

En la mayoría de estudios, como en el nuestro, se utilizan los valores de queratometría de la córnea anterior para referirse al astigmatismo corneal total, aunque sepamos que el astigmatismo de la cara posterior también influye en el valor global.

La queratometría mide el radio corneal y se utiliza el índice refractivo de la córnea (1.3375) para convertir la curvatura corneal anterior en poder refractivo. [266] Las dioptrías de la Km de la superficie anterior se estiman como normales entre 42-45 dioptrías. [267]

Algunos trabajos que han estudiado el astigmatismo en distintos grupos de edad, observaron que el en contra de la regla era más frecuente en personas mayores, tanto en la cara anterior como en la posterior. Coincidiendo con otros grupos, una variación de 0,13-0,16D por cada 5 años. Como posible explicación, sugirieron que puede deberse a la pérdida de tensión de los párpados con el envejecimiento y su efecto sobre la córnea. [268]

7.3.2. COMPARACIÓN DE VARIABLES DEL SEGMENTO ANTERIOR EN SANOS Y EN GLAUCOMA

Pentacam HR permite crear modelos corneales en tres dimensiones desde cortes transversales, así como aportar información de ángulo irido-corneal, iris y cristalino. Esto es posible gracias al sistema Scheimpflug, la óptica giratoria y la tomografía de coherencia óptica de alta velocidad que la versión de alta resolución lleva incorporada.

Los pacientes con GPAA presentan las alteraciones características asociadas al daño glaucomatoso que definen la enfermedad como defectos en el campo visual y/o pérdida de la capa de fibras y/o de células ganglionares. Asimismo, a lo largo de los últimos años, se han ido describiendo distintas alteraciones corneales, topográficas y recientemente densitométricas.

Pero existe poca información en la literatura sobre la densitometría corneal, tanto en sujetos sanos como en glaucoma.

CÁMARA ANTERIOR Y ÁNGULO IRIDOCORNEAL.

En lo referente a los parámetros de cámara anterior (volumen, profundidad y ángulo) solo hallamos diferencias estadísticamente significativas entre sanos y GPAA en el ángulo ($p=0.006$), no así en los otros dos parámetros. Encontramos similitudes entre nuestro trabajo y el de Sekeroglu et al. que analiza pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo (GPE). [15]

ACD y ACV son mayores en sanos que en glaucomas. Sin embargo, destaca una diferencia en las medidas de ACA, que resultaron menores en GPE que en controles (29.87 ± 10.92 vs 31.33 ± 12.12 ; $p=0.401$). A diferencia, en nuestro estudio que el grupo GPAA presentaba mayor ACA que los controles (38.48 ± 9.41 vs 34.70 ± 9.26 ; $p=0.006$). Estas diferencias pueden explicarse por las diferencias anatómicas que caracterizan ambos grupos. [15]

DENSITOMETRÍA CORNEAL

Existen escasa literatura hasta la fecha en la que se reporte comparación de la densitometría corneal en pacientes sanos y en GPAA. Respecto a estudios con una muestra amplia en adultos con GPAA, solo encontramos un trabajo de Turquía en el que se aportan los datos de la exploración basal en pacientes con GPAA al diagnóstico: $20,03 \pm 5,42$ GSU y en nuestro grupo de GPAA $28,46 \pm 7,45$). Una de las explicaciones que encontramos a que nuestros valores sean superiores puede tener relación con las modificaciones corneales inducidas tras las cirugías de facoemulsificación o filtrantes en nuestros pacientes y no en los del estudio, pues se trataba de pacientes *naive*. [269]

Además de los cambios en la estructura corneal derivados de los procedimientos quirúrgicos, es destacable el papel de los tratamientos tópicos. En el estudio llevado a cabo por Sen et al. se determinó una disminución de la densidad corneal a partir del tercer trimestre de tratamiento con latanoprost ($p=0,08$). [269] Algunas hipótesis postulan que las prostaglandinas activan las metaloproteinasas, quienes tendrían un papel importante en la regulación matriz del estroma y el epitelio corneal. [270]

En nuestro trabajo, el pool de GPAA no se dividió según el tratamiento puesto que se trataba de pacientes de largo seguimiento. Sería interesante en estudios prospectivos una clasificación por grupos de fármacos para observar las diferencias entre ellos.

ESPESOR CORNEAL

Realini et al. describieron la paquimetría en dos grupos, uno de pacientes sanos y otro de pacientes con GPAA y encontraron que el ECC medio en el grupo de sanos era superior al de GPAA ($561-574\mu$ vs $548-563\mu$, respectivamente) de manera estadísticamente significativa ($p<0,05$). [271] En nuestro trabajo, el grupo sanos también presentaba una ECC mayor, pero solo con 2μ de diferencia y de manera no significativa ($559,39\pm 48,36$ sanos vs $557,04\pm 42,4$ GPAA; $p=0,720$).

Este hallazgo podría ser casual o estar relacionado con que el valor reducido de ECC es el factor predictor más fuerte para la conversión de hipertensión ocular a GPAA, según el Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) y el European Glaucoma Treatment Study (EGPS). [23,153]

Por otro lado, ha sido descrito que las prostaglandinas tópicas reducen el valor del ECC entre 15μ de media, de manera estadísticamente significativa ($p<0,001$) en todos los grupos. Latanoprost, travoprost y bimatoprost demostraron un efecto similar al respecto. [260]

La principal teoría para explicar este fenómeno es que las prostaglandinas pueden reducir la matriz extracelular, las fibras de colágenos en los tejidos de la vía de drenaje uveo-escleral y aumentar la producción de metaloproteinasas. [272]

BIOMECÁNICA CORNEAL

Aunque no sea el tema que trata esta tesis, es relevante mencionar las diferencias encontradas a nivel de la biomecánica corneal en sanos y en glaucomas. Hasta la fecha, hay dos instrumentos para medir la biomecánica corneal Ocular Response Analyzer, un dispositivo de no contacto dinámico bidireccional y Corvis ST, un dispositivo de no contacto asociado a un sistema Scheimpflug. [273]

Múltiples autores han reportado valores disminuidos de histéresis corneal y elevados de factor de resistencia corneal en pacientes con distintos tipos de glaucoma, en comparación con sujetos sanos. [274] Esta alteración se ha visto especialmente útil para la evaluación del factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, en consonancia o no con ECC. [275,150] Además, se ha asociado a daño en el nervio óptico y/o progresión en el campo visual. [276,277]

Como en cada hallazgo o propiedad corneal en la que se encuentran diferencias significativas entre pacientes con GPAA o sanos, siempre se plantea si la alteración se debe a una condición primaria o a una consecuencia secundaria de la enfermedad, como planteaban Ang et al. quienes sugirieron que podría ser el resultado de un aumento de PIO crónico. [278] Aunque es cierto que otros grupos han descrito la normalización de los parámetros de biomecánica tras la cirugía filtrante y la normalización de la PIO. [279]

7.3.3. DENSITOMETRÍA CORNEAL EN GLAUCOMA

La densitometría corneal es un parámetro analizado mediante el nuevo *software* de Pentacam HR, de una forma no invasiva, rápida y objetiva. Esta medida se correlaciona con la dispersión y transparencia de la luz corneal. Las lecturas proporcionan información sobre la claridad corneal y se expresa como una escala de grises (GSU) que va de 0 (completa transparencia) a 100 (opacidad total o enturbiamiento), dependiendo de la luminancia por unidad de volumen que presente la córnea en cuestión.

Tekin et al. hicieron una descripción en sujetos sanos de la correlación entre la densitometría corneal, la densidad celular endotelial y el porcentaje de células hexagonales. Plantearon que la densitometría podría servir como marcador del estado endotelial de la córnea. [280]

En un estudio similar, Yu et al. comparan la densidad celular endotelial corneal en pacientes con GPAA. Se realiza microscopía especular en pacientes sanos y con GPAA, y de estos en los que han recibido tratamiento y los que no. Concluyen que había menor densidad endotelial en los pacientes con glaucoma que en los sanos y en los tratados que en los no tratados. Atribuyeron estos hallazgos al daño mecánico de la IOP elevada y de la toxicidad de algunos tratamientos tópicos para el glaucoma. [281]

Nuestros resultados indican que las variables densitométricas fueron mayores en GPAA que en sanos, de manera estadísticamente significativa. Observamos estas diferencias principalmente en las capas anterior y espesor total, seguido de estroma medio y por último la capa posterior. En cuanto a la distribución por anillos encontramos diferencias

estadísticamente significativas en todas las capas en los 2-6 mm centrales y de 0-2 (excepto en la capa posterior).

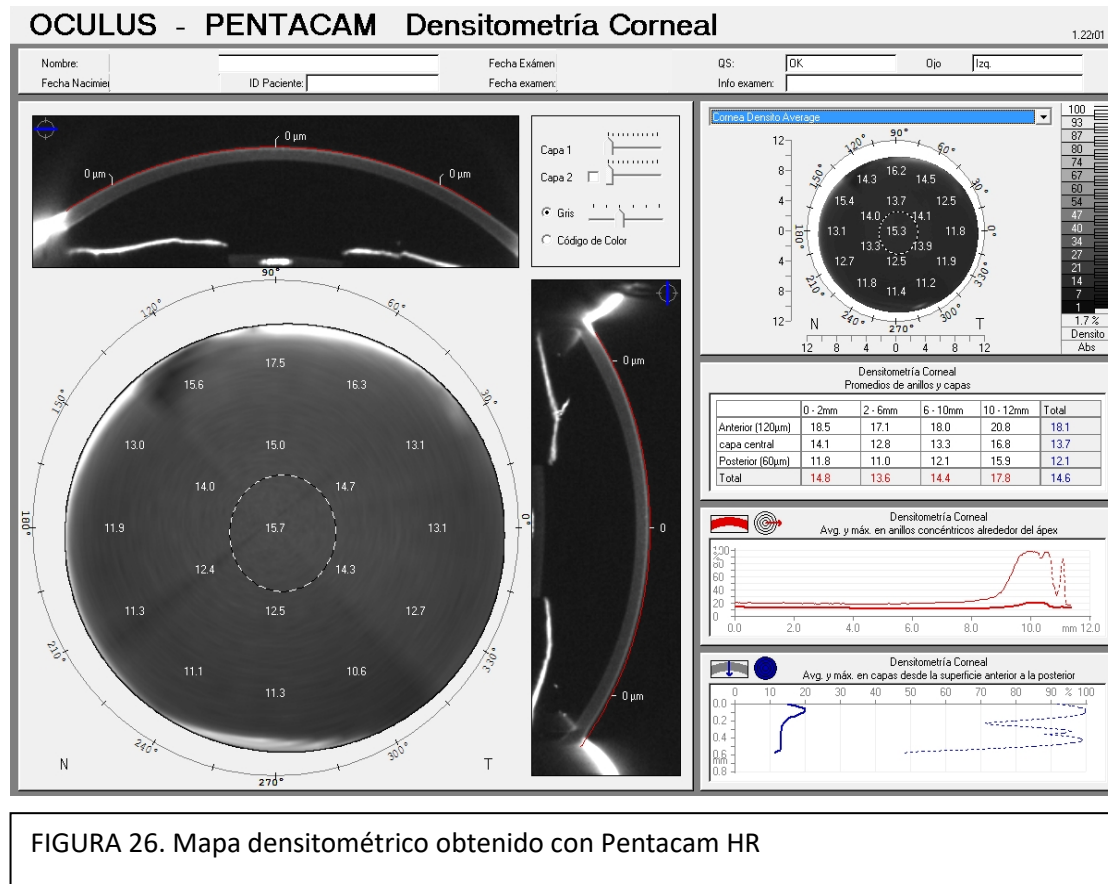


FIGURA 26. Mapa densitométrico obtenido con Pentacam HR

En cuanto a los datos topográficos, fueron también superiores significativamente en GPAA que en sanos CAE ($p=0,004$) y PEA ($p=0,042$). No se encontraron diferencias entre las medidas de K ni de ECC, igual que en el estudio de Kistos et al o Saenz-Frances et al. aunque sí están descritas en la literatura. En este último trabajo se comparaban características corneales sujetos sanos y GPAA mediante el sistema Scheimpflug de Pentacam. Se describieron diferencias significativas en el espesor corneal medio entre sanos y GPAA ($p=0.005$) y en el grosor por anillos en los 0-6mm centrales. [244,282,283]

En nuestro estudio se detectó una correlación positiva entre la edad y la densitometría corneal, de modo que, a mayor edad, la densidad corneal aumenta ($r=0,623$; $p<0,001$). Sin embargo, no hemos detectado una correlación significativa con otros parámetros como queratometría o defecto medio. Si bien no se observó correlación con el grado de glaucoma, se ha observado una clara tendencia según la distribución de cajas de la figura 23, en la que se observa mayor densitometría total en el grupo de mayor gravedad de glaucoma. Probablemente, la falta de significación pueda atribuirse a las limitaciones del estudio (número de sujetos por grupo).

Tras evaluar las diferencias entre grupos tanto topográficas como densitométricas, el parámetro con mayor capacidad discriminativa de glaucoma fue el espesor total de 0-2mm ($AUC=0,679$; $p<0,001$). Todos los parámetros densitométricos excepto capa anterior 10-12mm, estroma medio 6-10mm y 10-12mm, los anillos de capa posterior 6-10mm, 10-12mm, el área posterior total y espesor total de 10-12mm presentaron capacidad diagnóstica significativa. Estos resultados avalan el uso de estas nuevas variables en la práctica clínica. Con los resultados de este estudio preliminar no se puede determinar la influencia de otras variables como cirugías previas, tratamientos previos o las implicaciones que el aumento densitométrico podría suponer sobre el defecto medio o la agudeza visual.

La principal limitación de este estudio es el tamaño muestral con un grupo reducido de sujetos, considerando los diferentes grupos según la gravedad del glaucoma, así como la influencia de otros factores de confusión que no han sido evaluados ya mencionados previamente.

Estudios prospectivos serán útiles para estudiar la densitometría de manera prospectiva en los pacientes con GPAA y la influencia de más fármacos hipotensores y de los distintos tipos de cirugías filtrantes de glaucoma.

7.4. ESTUDIO 4. INFLUENCIA DE LA DENSITOMETRÍA CORNEAL EN LA TONOMETRÍA DE APLANACIÓN Y REBOTE EN GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y SUJETOS SANOS.

7.4.1. CORRELACIÓN DE DENSITOMETRÍA CON OTROS PARÁMETROS CORNEALES

Pentacam es un dispositivo combinado que consta de un sistema de iluminación de hendidura (luz azul a 475 nm de longitud de onda) y una cámara Scheimpflug, que giran juntas alrededor de los ejes ópticos oculares. El sistema genera 50 imágenes seccionales de la superficie corneal analizando 500 puntos de medición para cada imagen individual ($50 \times 500 = 25.000$ puntos), en 2 segundos. [256]

Pentacam HR, con la incorporación de la alta resolución (HR), dispone de una cámara de 1,45 megapíxeles y de un sistema óptico rediseñado que puede capturar incluso 138.000 puntos en menos de 2 segundos. Permite medir el espesor corneal en cualquier punto, y proporciona mapas de elevación de las superficies anterior y posterior. El ápex corneal es detectado automáticamente y el valor del espesor en ese punto es lo que se considera como ECC. También sería válido el espesor en el punto de fijación, en el centro del eje visual o en el centro pupilar. [284] En múltiples estudios ha presentado una buena reproducibilidad y precisión en cuanto al a medida del ECC se refiere, con valores de ICC entre 0,977 y 0,987. [284, 285]

Sáenz-Francés et al. diseñaron un modelo de espesor corneal por zonas que consistía en un primer círculo centrado en el ápex corneal y varios anillos concéntricos circunferenciales hasta el limbo (según las distintas variaciones, de 2 a 9 anillos). Determinaron que la zona central era la más estable y eficiente para estimar la regresión logística, ya que el número de puntos analizados con Pentacam disminuye desde el centro a la periferia de la córnea, donde se encuentran más espaciados entre sí, siguiendo líneas radiales. [244]

De manera similar, Pentacam HR establece 4 anillos concéntricos de 0-2mm centrales, 2 a 6mm, 6-10mm y 10 a 12 mm para establecer los mapas de la densitometría corneal. Además, también elabora una segmentación en profundidad de las 120 μ anteriores, el estroma medio y las 60 μ posteriores.

Lopes et al. no encontraron correlación entre la queratometría y el ECC ni en sujetos sanos ni en pacientes con queratocono. [14] En conjunción con estos resultados, Garzón et al. tampoco hallaron correlación entre la densitometría corneal y el ECC ni con la refracción en sujetos sanos. Aunque plantearon una compleja relación entre estos elementos ya que la refracción se encuentra influida por múltiples variables como la queratometría, el poder refractivo del cristalino o la longitud axial. [254]

Hasta la fecha hay pocos estudios en la literatura que relacionen la densitometría con el espesor corneal en sujetos con GPAA. De Castro et al. no encontraron correlación estadísticamente significativa en ninguno de los anillos establecidos por Pentacam HR. [145]

En nuestros resultados únicamente se encontró una correlación significativa entre ECC y densitometría para los pacientes con glaucoma moderado (coef. -0,037; IC [-0,67-(-0,01)]; $p=0,021$). Sin embargo, no se encontró correlación estadísticamente significativa en sanos o en pacientes con glaucoma leve o avanzado. De modo similar, la densitometría tampoco se

correlacionó estadísticamente con la curvatura corneal, ni en sujetos sanos ni en pacientes con glaucoma.

7.4.2. INFLUENCIA DE LA DENSITOMETRÍA EN TONOMETRÍA

En los últimos años se ha observado un interés creciente por el conocimiento de la estructura y las propiedades corneales. Por este motivo, hemos querido estudiar qué relevancia e influencia tiene la densitometría corneal sobre la tonometría de aplanación y de rebote. Hasta el momento no hay trabajos que hayan estudiado esto, en pacientes con GPAA.

Únicamente el grupo de de Castro et al. analizaron, en pacientes sanos, la correlación entre la densitometría corneal en sus diferentes capas y anillos y la PIO tomada con Goldmann, tonometría de rebote, de no contacto y de contorno dinámico. [145]

En nuestros resultados se encontró una relación lineal muy débil entre la tonometría de aplanación y rebote y la densitometría corneal ($R=0,04$ y $R=0,03$ respectivamente), por lo que se trató de encontrar una relación polinómica no lineal que diese explicación al patrón de las gráficas obtenidas. La PIO se midió con los dos modelos de Icare PRO e ic100 y con el tonómetro de aplanación de Perkins. Las gráficas que resultaron de relacionar ambas variables (figura 25) podrían corresponderse a una ecuación de tercer grado, que permitiera explicar el comportamiento de dicha relación con los valores de PIO según los distintos tonómetros.

Sería interesante realizar futuros trabajos con un tamaño muestral mayor para analizar si existen diferencias entre los grupos de gravedad de glaucoma y para determinar si se tratan de alteraciones secundarias generales o primarias que van progresando a lo largo de la enfermedad y podrían servir como marcadores predictivos.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El tonómetro ic100 presenta una buena reproducibilidad
2. El tonómetro ic100 tiene una buena correlación de sus medidas con Icare PRO y con Perkins como tonómetro de aplanación tipo Goldmann portátil.
3. Existe una tendencia a la infraestimación de la PIO en valores bajos con Icare ic100 y tiende a la sobreestimación en valores elevados de PIO.
4. La mayoría de los pacientes prefirieron el tonómetro ic100 frente a Icare PRO y Perkins.
5. La medida de la PIO con Icare ic100 fue la más rápida, comparada con Icare PRO y Perkins.
6. La densitometría corneal es mayor en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que en sujetos sanos.
7. No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la densitometría corneal y la gravedad del glaucoma.
8. La capacidad diagnóstica de la densitometría corneal fue buena, aunque baja, para el diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.
9. La densitometría corneal solo demostró una correlación estadísticamente significativa con el espesor corneal en pacientes con glaucoma moderado.
10. La densitometría corneal no influye de manera significativa sobre la tonometría de rebote y aplanación tipo Goldmann portátil (Perkins), siendo la relación lineal muy débil.

**DIVULGACIÓN
CIENTÍFICA:

PUBLICACIONES

Y

COMUNICACIONES A
CONGRESOS**

9. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA: PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

9.1. PUBLICACIONES

9.1.1. Molero-Senosiain, M; Morales-Fernández, L; Saenz-Francés, F; Julian García-Feijoo, J; Martínez-de-la-Casa, JM. Analysis of reproducibility, evaluation, and preference of the new iC100 rebound tonometer versus Icare PRO and Perkins portable applanation tonometry. **European Journal of Ophthalmology**. 2019. 1–7

9.1.2. Molero-Senosiain, M; Morales-Fernandez, L; Saenz-Frances, F; Garcia-Bella, J; Perucho-Gonzalez, L; Garcia-Feijoo, J; Martínez-de-la-Casa, JM. Corneal properties in primary open angle glaucoma: topographic and densitometric evaluation with Scheimpflug. **Journal of Glaucoma**. 2020.

9.1.3. Molero-Senosiain, M; Morales-Fernandez, L; Saenz-Frances, F; Garcia-Bella, J; Garcia-Feijoo, J; Martínez-de-la-Casa, JM. Influence of corneal densitometry on applanation and rebound tonometry in primary open angle glaucoma. 2021. En proceso de revisión.

9.2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

9.2.1. Molero-Senosiain, M; Martínez-de-la-Casa, JM; Salazar-Quiñones, ML; Saenz-Frances, F; Morales-Fernandez, L; Garcia-Feijoo, J. Evaluación y análisis del nuevo tonómetro de rebote ic100 frente a la tonometría de aplanación. XI Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Toledo. 2016.

9.2.2. Molero-Senosiain, M; Martínez-de-la-Casa, JM; Morales-Fernández, L; Aguilar-Munoa, S; Saenz-Frances, F; García-Feijoo, J. Análisis de reproducibilidad, evaluación y de preferencia del nuevo tonómetro de rebote ic100 frente a la tonometría de aplanación. 93º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Zaragoza. 2017

9.2.3. Molero-Senosiain, M; Morales-Fernandez, L; Saenz-Frances, F; Garcia-Bella, J; Garcia-Feijoo, J; Martínez-de-la-Casa, JM. Corneal properties in primary open angle glaucoma: topographic and densitometric evaluation with Scheimpflug. Poster. European Society of Corneal and Refractive Surgery. Amsterdam. 2020.

9.2.4. Molero-Senosiain, M; Morales-Fernandez, L; Saenz-Frances, F; Garcia-Bella, J; Garcia-Feijoo, J; Martínez-de-la-Casa, JM. Corneal properties in primary open angle glaucoma assessed through Scheimpflug corneal topography and densitometry. European Society of Corneal and Refractive Surgery. 2021.

9.2.5. Molero-Senosiain, M; Morales-Fernandez, L; Saenz-Frances, F; Garcia-Bella, J; Garcia-Feijoo, J; Martínez-de-la-Casa, JM. Corneal properties in primary open angle glaucoma assessed through Scheimpflug corneal topography and densitometry.. World congress of Glaucoma. 2021.

REFERENCIAS

10. REFERENCIAS

REFERENCIAS DE RESUMEN/ ABSTRAC (numeradas por orden cronológico de alusión)

1. Bourne RRA. Vision 2020: where are we? *Curr Opin Ophthalmol*. 2020. 31:000–000.
2. Yaoeda K, Fukushima A, Shirakashi M, Fukuchi T. Comparison of intraocular pressure adjusted by central corneal thickness or corneal biomechanical properties as measured in glaucomatous eyes using noncontact tonometers and the Goldmann applanation tonometer. *Clinical Ophthalmology*. 2016. 10:829–834.
3. Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijoo J, Castillo A, et al. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005. 46: 4578–4580.
4. Moreno-Montañes J, Martínez-de-la-Casa JM, Sabater A et al. Clinical Evaluation of the New Rebound Tonometers Icare PRO and Icare ONE Compared with the Goldmann Tonometer. *J Glaucoma*. 2015. 24(7):527-532.
5. Goldmann H. Un nouveau tometre d´applanation. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1955. 67:474-8.
6. Kontiola AI. A new induction-based impact method for measuring intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000. 78:142–145.
7. Kontiola AI, Goldblum D, Mittag T, et al. The induction/impact tonometer: a new instrument to measure intraocular pressure in the rat. *Exp Eye Res*. 2001. 73:781–785.
8. Kontiola A, Puska P. Measuring intraocular pressure with the Pulsair 3000 and Rebound tonometers in elderly patients without an anesthetic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004. 242:3–7.
9. Ayala. Penetrating keratoplasty and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2000. 45:91-103.

10. Piñero DP. Technologies for anatomical and geometric characterization of the corneal structure and anterior segment: a review. *Semin Ophthalmol.* 2015. 30:161-170.
11. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007. 18:325–333.
12. Tekin K, Inanc M, Kurnaz E, et al. Objective evaluation of corneal and lens clarity in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophtalmol.* 2017. 179:190-197.
13. Elflein HM, Hofherr T, Berisha-Ramadani F, et al. Measuring corneal clouding in patients suffering from mucopolysaccharidosis with the Pentacam densitometry programme. *Br J Ophthalmol.* 2013. 97:829–833.
14. Lopes B, Ramos I, Ambrosio R Jr. Corneal densitometry in keratoconus. *Cornea.* 2014. 33:1282–1286.
15. Sekeroglu MA, Anayol A, Gulec M, Atalay M, Yilmazoglu MO, Yilmazbas P. Corneal Densitometry: A new technique for objective assessment of corneal clarity in pseudoexfoliation syndrome. *J Glaucoma.* 2016. 25(9):775-779.
16. Omura T, Tanito M, Doi R, et al. Correlations among various ocular parameters in clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2014. 92:e412–e413.
17. Takacs AI, Mihaltz K, Nagy ZZ. Corneal density with the Pentacam after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2011. 27:269–277.
18. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, et al. Wavefront-optimized excimer laser in situ keratomileusis for myopia and myopic astigmatism: refractive outcomes and corneal densitometry. *J Cataract Refract Surg.* 2012. 38:2131–2138.
19. Otri AM, Fares U, Al-Aqaba MA, et al. Corneal densitometry as an indicator of corneal health. *Ophthalmology.* 2012. 119:501–508.

20. Morales-Fernandez L, Perucho-Gonzalez L, Martínez-de-la-Casa JM, Perez P, Sáenz-Francés F, Sanchez-Jaen R, Nieves-Moreno M, Garcia-Bella J, Arriola-Villalobos P, García Feijoo J. Corneal densitometry and topography in patients with primary congenital glaucoma. *J Fr Ophthalmol*. 2020. 43(8):697-703.

RESTO DE REFERENCIAS CONSULTADAS

21. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996. 80:389–93.

22. Gestal JJ. Minusvalías físicas, mentales y sensoriales. En Piédrola G editor. *Medicina preventiva y salud pública*. Barcelona Salvat. 1991. 978-1008.

23. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002. 120(6):701-13; disc (829-30).

24. Kwon YH, Caprioli J. Primary open angle glaucoma. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's clinical Ophthalmology*. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1999. 1-30.

25. Alward WLM. Open angle glaucomas. In: Alward WLM, ed. *Glaucoma: the requisites in Ophthalmology*. St. Louis: Mosby. 2000:128-40.

26. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY: Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014. 121:2081-2090.

27. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002. 120:1268-79.

28. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. 47:4254-61.
29. Borrego-Sanz L, Sáenz-Francés F, Bermudez-Vallecilla M, Morales-Fernández L, Martínez-de-la-Casa JM, Santos-Bueso E, Jañez L, García-Feijoo J. Agreement between Central Corneal Thickness Measured Using Pentacam, Ultrasound Pachymetry, Specular Microscopy and Optic Biometer Lenstar LS 900 and the Influence of Intraocular Pressure. *Ophthalmologica*. 2014. 231(4): 226-235.
30. Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma*. 2006. 15(1):40-6.
31. Ng M, Sample PA, Pascual JP, et al. Comparison of visual field severity classification systems for glaucoma. *J Glaucoma*. 2012. 21(8):551-561.
32. Cifuentes-Canorea P, Ruiz-Medrano J, Gutierrez-Bonet R, Peña-García P, Saenz-Frances F, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM. Analysis of inner and outer retinal layers in ocular hypertensive and glaucoma patients. *PLoS One*. 2018. 19;13(4):e0196112.
33. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006. 90:262–267.
34. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004. 363:1711–20
35. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011. 377:1367–77.
36. Lee JWY, Chan PP, Zhang XJ, Chen LJ, Jonas JB. Latest Developments in Normal-Pressure Glaucoma: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, Etiology, Causes and Mechanisms to Management. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2019. 8:457–468.
37. Furlanetto RL, De Moraes CG, Teng CC, et al. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2014. 157:945–952.

38. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998. 126:487–497.
39. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002. 86:238–242
40. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014. 121:2081e2090.
41. Ng WT, Morgan W. Mechanisms and treatment of primary angle closure: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012. 40:e218ee228.
42. Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu DY, Cringle DJ, Chen J, Kong X, Wang X, Jiang C. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res.* 2017. 57:26-45.
43. Beck A, Chang TC, Freedman S, Weinreb RN, Grajewski A, Papadopoulos M, Grigg J. World Glaucoma Association Consensus Series-9: Definition, classification, differential diagnosis Childhood Glaucoma. Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications. 2013. 3–10.
44. Thau A, Lloyd M, Freedman S, Beck A, Grajewski A, Levin AV. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018. 29:385–394.
45. Sowka J. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Optometry.* 2004. 75:245-50.
46. Naumann, GO, Schlotzer-Schrehardt, U, Kuchle M. Pseudoexfoliation for the comprehensive ophthalmologist. *Ophthalmology.* 1998. 105:951-68.
47. Sugar HS. Pigmentary glaucoma: a 25-year review. *Am J Ophthalmol.* 1966. 62:499–507.
48. Niyadurupula N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma— a major review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008. 38:868–882.

49. Okafor K, Vinod K, Gedde SJ. Update on pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017. 28:154–160.
50. Scuderi G, Contestabile MT, Scuderi L, Librando A, Fenicia V, Rahimi S. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update. *Int Ophthalmol*. 2019. 39:1651–1662.
51. Canut-Jordana I. Glaucomas secundarios: protocolos diagnósticos y terapéuticos. Ed Glosa SL. Barcelona, España. 2009. p11.
52. McGwin G Jr, Xie A, Owsley C. Rate of eye injury in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2005. 123(7):970e6.
53. Grikin CA, McGwin G Jr, Long C, Morris R, Kuhn F. Glaucoma after ocular contusion: a cohort study of the United States Eye Injury Registry. *J Glaucoma*. 2005. 14:470-473.
54. Razeghinejad R, Lin M, Lee D, Katz L, Myers JS. Pathophysiology and management of glaucoma and ocular hypertension related to trauma. *Surv Ophthalmol*. 2020. 65(5):530-547.
55. García-Barberan, I; Abreu Reyes JA. Glaucoma traumático. Glaucomas secundarios: protocolos diagnósticos y terapéuticos. Barcelona, España. Ed Glosa SL. 2009. P89-105.
56. Kuchtey RW, Lowder CY, Smith SD. Glaucoma in patients with ocular inflammatory disease. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005. 18:421-30
57. Kalogeropoulos D, Sung VC. Pathogenesis of Uveitic Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2018. 12(3):125-138.
58. Moreno-Montañes J, Muñoz-Negrete JF. Glaucoma uveítico. Glaucomas secundarios: protocolos diagnósticos y terapéuticos. Barcelona, España. Ed Glosa SL. 2009. p33-50.
59. Moghimi S, Zadeh NF, Chen R, et al. Comparison of fellow eyes of acute primary angle closure and phacomorphic angle closure. *J Glaucoma*. 2019. 28:194e200.
60. Armaly MF, Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Fed Proc*. 1965. 24:1274-1278.

61. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2012. 47(2):66-80.
62. Mandelkorn RM, Zimmerman TJ, Kooner KS. Drug-induced glaucoma. *Clinical Pathways in Glaucoma.* New York. Thieme. 2001. p333-350.
63. Clark AF, Wordinger RJ. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res.* 2009. 88:752-759.
64. Xie Z, Liu H, Du M, Zhu M, Tighe S, Chen X, Yuan Z, Sun H. *Int J Med Sci.* Efficacy of Ahmed Glaucoma Valve Implantation on Neovascular Glaucoma. 2019. 16(10):1371–1376.
65. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2007. 26(5):470-85.
66. Gutierrez-Diaz E, Duch-Tuesta S, Urcelay-Segura JL. *Glaucoma Neovascular. Glaucomas secundarios: protocolos diagnósticos y terapéuticos.* Barcelona, España. Ed Glosa SL. 2009. p69-88.
67. Blumberg D, Skaatt A, Liebmann JM. Emerging risk factors for glaucoma onset and progression. *Prog Brain Res.* 2015. 221(2):81-101.
68. Halpern DL, Grosskreutz CL. Glaucomatous optic neuropathy: mechanisms of disease. *Ophthalmol Clin N Am.* 2002. 15:61-68.
69. Ramírez JM, Salazar JJ. Implicación de la astrogliá en el daño glaucomatoso. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008. 83(6):339-342.
70. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res.* 2000. 19:297– 321.
71. Hayreh SS, Heilman K, Richardson KT. *Pathogenesis of optic nerve damage and visual field defects in glaucoma, conceptions of a disease.* Philadelphia. WB Saunders. 1978. 104–180.
72. Hernandez MR, Pena JD. The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1997. 115:389–95.

73. Sawaguchi S, Yue BY, Fukuchi T, Abe H, Suda K, Kaiya T, et al. Collagen fibrillar network in the optic nerve head of normal monkey eyes and monkey eyes with laser-induced glaucoma—a scanning electron microscopic study. *Curr Eye Res* 1999. 18:143–149.
74. Reis AS, O’Leary N, Stanfield MJ, et al. Lamellar displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012. 53:5819–5826.
75. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008. 146:496–500.
76. Morgan WH, Chauhan BC, Yu DY, Cringle SJ, Alder VA, House PH. Optic disc movement with variations in intraocular and cerebrospinal fluid pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002. 43:3236-3242.
77. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000. 9:134-142.
78. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2011. 118(10):1989-1994
79. Inoue R, Hangai M, Kotera Y, et al. Three-dimensional highspeed optical coherence tomography imaging of lamina cribrosa in glaucoma. *Ophthalmology* 2009. 116:214–22.
80. Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012. 119:10–20.
81. Pérez Bartolomé F, Martínez de la Casa JM, Camacho Bosca I, Sáenz-Francés F, Aguilar Munoa S, Martín Juan A, Garcia-Feijoo J. Correlating Corneal Biomechanics and Ocular Biometric Properties with Lamina Cribrosa Measurements in Healthy Subjects. *Seminars in Ophthalmology*. 2018. 33(2):223-230.

82. Morgan WH, Yu DY, Alder VA, et al. The correlation between cerebrospinal fluid pressure and retrolaminar tissue pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998. 39:1419–28.
83. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. 49:5412-5418.
84. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, Wang H, Li B, Zhang X, Wang N. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology.* 2010. 117:259-266.
85. Flammer J, Orgul S, Costab VP, Orzalesic N, Krieglstein GK, Serrae LM, Renardf JP, Stefansson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2002. 21:359–393.
86. Tribble JR, Costa VP, Sergott RC, Spaeth GL, Smith M, Wilson RP, Katz LJ, Moster MR, Schmidt CM. The influence of primary open-angle glaucoma upon the retrobulbar circulation: baseline, postoperative and reproducibility analysis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1994. 245–265.
87. Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, Shi G, Sun X. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015. 253:1557–1564
88. Werner AC, Shen LQ. A Review of OCT Angiography in Glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2019. 34(4):279-286.
89. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000. 129:102-104.
90. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headaches and open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1997. 104:1714-1719.
91. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors *Journal of Optometry.* 2017. 10:71-78.

92. Mottet B, Aptel F, Geiser M, Romanet JP, Chiquet C. Vascular factors in glaucoma. *J Fr Ophtalmol*. 2015. 38(10):983-95.
93. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Ret Eye Res*. 2001. 20:319-349.
94. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000. 107(7):1287–1293.
95. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a metaanalysis. *The American Journal of Ophthalmology*. 2014. 158(3):615–627.
96. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, et al., Tajimi Study Group. Riskfactors for open-angle glaucoma in a Japanese population. *TheTajimi Study*. *Ophthalmology*. 2006. 113:1613-1617.
97. Choi J, Kook MS. Systemic and Ocular Hemodynamic Risk Factors in Glaucoma. *BioMed Research International*. 2015. 1-9.
98. Bowe A, Grunig M, Schubert J et al. Circadian variation in arterial blood pressure and glaucomatous optic neuropathy—a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Hypertension*. 2015. 28(9):1077-1082.
99. Farkas RH, Grosskreutz CL. Apoptosis, neuroprotection and retinal ganglion cell death: an overview. *Int Ophthalmol Clin* 2001. 41:111 –130.
100. Vorwerk CK, Lipton SA, Zurakowski D, Hyman BT, Sabel BA, Dreyer EB. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996. 37:1618–1624.
101. Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, Hernandez MR. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia*. 2001. 33:205–216.

102. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG V, et al. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013. 32:1–21.
103. Kass MA, Becker B. Genetics of primary open-angle glaucoma. *Sight Sav Rev.* Spring. 1978. 48(1):21-28.
104. Stone EM, Fingert JH, Alward WLM, et al. Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. *Science.* 1997. 275:668-670.
105. Zukerman R, Harris A, Vercellin AV, Siesky B, Pasquale LR, Ciulla TR. Molecular Genetics of Glaucoma: Subtype and Ethnicity Considerations. *Genes.* 2021. 12(55):1-34
106. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003. 44:3783-3789.
107. Green MG, Kearns LS, Wu J, et al. How significant is a family history of glaucoma. Experience from the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007. 35:793-799.
108. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol.* 2003. 48:295-313.
109. Okafor KC, Brandt JD. Measuring intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015. 26(2):103-9.
110. Leydecker WA K, Neumann HG. The intraocular pressure of healthy eyes. *Klin Mbl Augenheilk.* 1958. 133:662-70
111. Armaly MF. On the distribution of Applanation Pressure. I. Statistical Features and the Effect of Age, sex and family History of Glaucoma. *Achr Ophthalmol.* 1965. 73:11-18.
112. Devanger M, Ringvold A, Bika S, Elsas T. Frequency distribution of IOP. Analysis of a material using the gamma distribution. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1991. 69(5):561-564.
113. Hollows FC, Graham PA. Intra-ocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol.* 1966. 50(10):570-586.

114. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy macular degeneration and visual acuity in a general population of 2631 adults. 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980. 24(Suppl):335-610.
115. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992. 33(7):2224-8.
116. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 1998. 105(2):209-15.
117. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1996. 103(10):1661-9.
118. Sommer A, Tielsch Jm, Katz J et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991. 109(8):1090-5.
119. Burr JM, Mowatt G, Hernandez R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Asses*. 2007. 11:1-190.
120. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004. 363: 1711–20.
121. De Berardinis E, Tieri O, Polzella A, Iuglio N. The chemical composition of the human aqueous humour in normal and pathological conditions. *Exp Eye Res*. 1965. 4:179-186.
122. Raviola E. The eye. En: Bloom W, Fawcett DW, *Textbook of Hystology*. Chapman & Hall. New York. London. 1994. Ed 12. p963.
123. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, Morales-Fernandez L, Perucho-Gonzalez L, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2020. 98:e768–e772.

124. Acott TS, Vranka JA, Keller KE, Raghunathan VK, Kelley MJ. Normal and glaucomatous outflow regulation. *Prog Retin Eye Res.* 2020. 11:100897.
125. Lee J, Pelis RM. Drug Transport by the Blood–Aqueous Humor Barrier of the Eye. *Drug Metab Dispos.* 2016. 44:1675–1681.
126. Girkin GA, Bhorade AM, Tanna AP et al. BCSC Glaucoma. Intraocular pressure and aqueous humor dynamics. San Francisco, USA. 2019-2020. Ch 2. p13-20.
127. Drance SM. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1963. 70: 302–311.
128. Liu JH, Zhang X, Kripke DF et al. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003a. 44: 1586–1590.
129. Nau CB, Malihi M, McLaren JW, Hodge DO, Sit AJ. Circadian variation of aqueous humor dynamics in older healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013. 54:7623–7629.
130. Lee TE, Yoo C, Kim YY. Effects of different sleeping postures on intraocular pressure and ocular perfusion pressure in healthy young subjects. *Ophthalmology.* 2013. 120:1565e1570.
131. Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol.* 2015. 93:e14–e21.
132. Liu H, Fan S, Gulati V, et al. Aqueous humor dynamics during the day and night in healthy mature volunteers. *Arch Ophthalmol.* 2011. 129:269-275.
133. Acott TS, Kelley MJ, Keller KE, et al. Intraocular pressure homeostasis: maintaining balance in a high-pressure environment. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014. 30(2-3):94e101.
134. Rohen JW, Futa R, Lutjen-Drecoll E. The fine structure of the cribriform meshwork in normal and glaucomatous eyes as seen in tangential sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981. 21(4):574e85.

135. Kizhatil K, Ryan M, Marchant JK, Henrich S, John SWM. Schlemm's canal is a unique vessel with a combination of blood vascular and lymphatic phenotypes that forms by a novel developmental process. Hogan BLM, ed. Plos Biol. 2014. 12(7):e1001912.
136. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. Exp Eye Res. 2009. 88:648-655.
137. Alm A, Nilsson SFE. Uveoscleral outflow a review. Exp Eye Res. 2009. 88(4):760e8
138. Barany E, Christensen RE. Cycloplegia and outflow resistance in normal human and monkey eyes and in primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 1967. 77(6):757e60.
139. Brubaker RF. Measurement of uveoscleral outflow in humans. J Glaucoma. 2001. 10(5 Suppl 1):S45–S48.
140. Braunger BM, Fuchshofer R, Tamm ER. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. Eur J Pharm Biopharm. 2015. 95(Pt B):173e81.
141. Costagliola C, dell'Omo R, Agnifili L, Bartollino S, Fea AM, Uva MG, Zeppa L, Mastropasqua L. How many aqueous humor outflow pathways are there? Surv Ophthalmol. 2020. 65(2):144-170.
142. Kouchakia B, Hashemiba H, Yektac A, Khabazkhoob M. Comparison of current tonometry techniques in measurement of intraocular pressure. J Curr Ophthalmol. 2017. 29(2):92-97.
143. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. Arch Ophthalmol. 2004. 22:17–21.
144. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, et al. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. Ophthalmology 2013. 120:1533–1540.

145. de Castro Olyntho MA, Augusto LB, Gracitelli CPB, Tatham AJ. The effect of Corneal Thickness, Densitometry and Curvature on Intraocular Pressure Measurements Obtained by Applanation, Rebound and Dynamic Contour Tonometry. *Vision*. 2020. 4:45.
146. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015. 26:96–102.
147. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005. 31:156–162.
148. Aushik S, Pandav SS, Banger SA, Kanika Aggarwal S, Gupta S. Relationship Between Corneal Biomechanical Properties, Central Corneal Thickness, and Intraocular Pressure Across the Spectrum of Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012. 153:840–849.
149. Sullivan-Mee M, Billingsley SC, Patel AD, Halverson KD, Alldredge BR, Qualls C. glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006. 141(5):868–875.
150. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006. 141(5):868–875.
151. Rao HL, Addepalli UK, Jonnadula GB, et al. Relationship between intraocular pressure and rate of visual field progression in treated glaucoma. *J Glaucoma*. 2013. 22:719-724.
152. Stewart, W.C., Kolker, A.E., Sharpe, E.D., Day, D.G., Holmes, K.T., Leech, J.N., Johnson, M., Cantrell, J.B., 2000. Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 130:274-279.
153. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I, European Glaucoma Prevention Study Group. The European Glaucoma Prevention Study Design and Baseline Description of the Participants. *Ophthalmology*. 2002. 109(9):1612-1621.

154. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I, European Glaucoma Prevention Study Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005. 112(3):366-375.
155. Gordon M, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol*. 1999. 117:573–583.
156. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999. 106:2144–2153.
157. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results of Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002. 120(10):1268-79.
158. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 2007. 114(11):1965-72.
159. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. Italy. 2014. Ed 4. p15-19.
160. Mark HH. Armand Imbert, Adolf Fick, and their tonometry law. *Eye (Lond)*. 2012. 26(1):13-16.
161. Wang J, Cayer MM, Descovich D, Kamdeu-Fansi A, Harasymowycz PJ, Li G, Lesk MR. Assessment of Factors Affecting the Difference in Intraocular Pressure Measurements Between Dynamic Contour Tonometry and Goldmann Applanation Tonometry. *J Glaucoma*. 2011. 20:482–487.
162. Arora R, Bellamy H, Austin MW. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clinical Ophthalmology*. 2014. 8:605–610.

163. McCafferty SJ, Tetrault K, McColgin A, et al. Modified Goldmann prism intraocular pressure measurement accuracy and correlation to corneal biomechanical metrics: multicentre randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2019. 103:1840-1844.
164. Bader J, Havens SJ. Tonometry. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2020. PMID: 29630277. Bookshelf ID: NBK493225.
165. Lam AKC, Lam CH, Chan R. The validity of a digital eyelid tonometer (TGDc-01) and its comparison with Goldmann applanation tonometry – a pilot study. *Ophthalmol. Physiol. Opt*. 2005. 25:205–210.
166. Iester M, Mermoud A, Achache F, Roy S. New TonoPen XL: comparison with the Goldmann tonometer. *Eye*. 2001. 15:52-58.
167. Wong B, Parikh D, Rosen L, et al. Comparison of disposable Goldmann applanation tonometer, Icare iC100, and Tonopen XL to standards of care Goldmann nondisposable applanation tonometer for measuring intraocular pressure. *J Glaucoma* 2018. 27:1119–1124.
168. Scuderi GL, Cascone NC, Regine F, Perdicchi A, Cerulli A, Recupero SM. Validity and limits of the rebound tonometer (Icare®): clinical study. *Eur J Ophthalmol* 2011. 21(3):251-257.
169. Gao F, Liu X, Zhao Q, Pan Y. Comparison of the Icare rebound tonometer and the Goldmann applanation tonometer. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017. 13:1912-1916.
170. Nakakura S, Mori E, Fujio Y, et al. Comparison of the intraocular pressure measured using the new rebound tonometer Icare iC100 and Icare TA01i or Goldmann applanation tonometer. *J Glaucoma*. 2019. 28(2):172–177.
171. Molero-Senosiain M, Morales-Fernández L, Saenz-Francés F, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM. Analysis of reproducibility, evaluation, and preference of the new iC100

- rebound tonometer versus Icare PRO and Perkins portable applanation tonometry. *Eur J Ophthalmol*. 2020. 30(6):1349-1355.
172. Nakakura S. Icare® rebound tonometers: review of their characteristics and ease of use *Clinical Ophthalmology*. 2018. 12:1245–1253.
173. Noguchi A, Nakakura S, Fujio Y, et al. A pilot evaluation assessing the ease of use and accuracy of the new self/home-tonometer IcareHOME in healthy young subjects. *J Glaucoma*. 2016. 25(10):835–841.
174. Kato Y, Nakakura S, Matsuo N, et al. Agreement among Goldmann applanation tonometer, Icare, and Icare PRO rebound tonometers; non-contact tonometer; and Tonopen XL in healthy elderly subjects. *Int Ophthalmol*. 2018. 38(2):687–696.
175. Liu J, De Francesco T, Schlenker M, Ahmed II. Icare Home Tonometer: A Review of Characteristics and Clinical Utility. *Clin Ophthalmol*. 2020. 23(14):4031-4045.
176. Morales-Fernandez L, Pérez-García P, Saenz-Frances F, Molero-Senosiain M, Garcia-Saenz S, Dora Mendez C, Santos Bueso E, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM. Agreement between rebound (Icare ic200) and applanation tonometry (Perkins) in patients with primary congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2020. Doi:10.1111/aos.14701
177. Urcola JA, Gonzalez-Valdivia H. Actualización en glaucoma: presión intraocular y paquimetría. 2020. T3.1. p2.
178. Lam AKC, Chan R, Chiu R, Lam CH. The validity of a new noncontact tonometer and its comparison with the Goldmann Tonometer. *Optometry and Vision Science*. 2004. 81(8):601-605
179. Mansoori T, Balakrishna N. Effect of central corneal thickness on intraocular pressure and comparison of Topcon CT-80 non-contact tonometry with Goldmann applanation tonometry. *Clin Exp Optom*. 2018. 101:206–212.

180. Perucho-Gonzalez L, Martinez de la Casa JM, Morales-Fernandez L, Bañeros-Rojas P, Saenz-Frances F, Garcia-Feijoo J. Intraocular pressure and biomechanical corneal properties measure by ocular response analyser in patients with primary congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2016. 94(5):e293-7.
181. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, FernandezVidal A, Mendez-Hernandez C & Garcia-Sanchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006. 47:4410–4414.
182. Bañeros-Rojas P, Martinez de la Casa JM, Arribas-Pardo P, Berrozpe-Villabona C, Toro-Utrera P, García-Feijoo J. Concordancia entre la tonometría de Goldmann, Icare Pro y Corvis ST. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014. 89(7):260–264.
183. Hong J, Xu J, Wei A, Deng S, Cui X, Yu X, et al. A new tonometer: the Corvis ST Tonometer clinical comparison with non-contact, and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013. 659–65, 12-10984.
184. 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. 113(12):2156-62.
185. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma.* 2005. 14:344–350.
186. Lanza M, Iaccarino S, Cennamo M, Irregolare C, Romano V, Carnevale UAC. Comparison between Corvis and other tonometers in healthy eyes. *Contact Lens & Anterior Eye.* 2015. 38:94–98.
187. Mansouri K, Shaarawy T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2011. 95:627–629.
188. Nouri-Mahdavi K, Medeiros FA, Weinreb RN. Fluctuation of intraocular pressure as a predictor of visual field progression. *Arch Ophthalmol.* 2008. 126:1168–1169.

189. Tojo N, Abe S, Ishida M et al. The fluctuation of intraocular pressure measured by a contact lens sensor in normal-tension glaucoma patients and nonglaucoma subjects. *J Glaucoma*. 2017. 26(3):195-200.
190. Osorio-Alayo V, Pérez-Torregrosa VT, Clemente-Tomás T, et al. Eficacia del SENSIMED Triggerfish® para el seguimiento postoperatorio de la cirugía combinada FACO-ExPRESS. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020. 258(4): 843-850.
191. Choritz L, Mansouri K, Van den Bosch J, et al. Telemetric measurement of intraocular pressure via an implantable pressure sensor-12-months results from the ARGOS-02 Trial. *Am J Ophthalmol*. 2020. 209:187-96.
192. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann type tonometers. *Surv Ophthalmol*. 1993. 38:1–30.
193. Tonnu PA, Ho T, Newson T, et al. The influence of corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2005. 89(7):851–854.
194. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000. 44:367–408.
195. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002. 120:714 –720.
196. McCafferty SJ, Enikov ET, Schwiegerling J, Ashley SM. Goldmann tonometry tear film error and partial correction with a shaped applanation surface. *Clinical Ophthalmology*. 2018. 12:71-78.
197. Kotecha A, Shewry JM, Garway-Heath DF. Corneal thickness independent IOP measurements [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci ARVO*. 2004. 45

198. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2005. 31:146e55
199. Mark HH, Mark TL. Corneal astigmatism in applanation tonometry. *Eye (Lond).* 2003. 17(5):617–618.
200. Kaufman HE, B. B.-H. (1998). *The cornea.* New Orleans, Estados Unidos: 2nd Ed. p4.
201. Quickert MH. A fluorescein-anesthetic solution for applanation tonometry. *Arch Ophthalmol.* 1967. 77:734-739.
202. McCafferty S, Lim G, Duncan W, Enikov E, Schwiegerling J. Goldmann tonometer prism with an optimized error correcting applanation surface. *Transl Vis Sci Technol.* 2016. 5(5):1–5.
203. Schmidt TAF. The clinical application of the Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol.* 1960. 49:967-978.
204. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in African American subjects. *Ophthalmology.* 2007. 114:658–665.
205. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, et al. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008. 49:3919–3926.
206. Helveston EM, Bick SE, Ellis FD. Differential intraocular pressure as an indirect measure of generated muscle force. *Ophthalmic Surg.* 1980. 11:386-391.
207. Pekmezci M, Chang ST, Wilson BS, Gordon MO, Bhorade AM. Effect of measurement order between right and left eyes on intraocular pressure measurement. *Arch Ophthalmol.* 2011. 129(3):276–281.
208. Yaoeda K, Fukushima A, Shirakashi M, Miki A, Fukuchi T. Factors associated with fluctuations in repeated measurements of intraocular pressure using the Goldmann

- applanation tonometer in Japanese patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2018. 12:1473–1478.
209. Krakau CE. A model for pulsatile and steady ocular blood flow. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1995. 233:112–118.
210. Forbes M, Pico G Jr, Grolman B. A noncontact applanation tonometer. *Sight Sav Rev*. 1973. 43(3):155–161.
211. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989. 191:25–9.
212. Brody S, Erb C, Veit R, Rau H. Intraocular pressure changes: the influence of psychological stress and the Valsalva maneuver. *Biol Psychol*. 1999. 51(1):43–57.
213. Gatton DD, Ehrenberg M, Lusky M, et al. Effect of repeated applanation tonometry on the accuracy of intraocular pressure measurements. *Curr Eye Res*. 2010. 35(6):475–479.
214. Brandt J, Gordon M, Gao F, Beiser J, Phillip J. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012. 119(3):437–442.
215. Park SJK, Ang GS, Nicholas S, et al. The effect of thin, thick, and normal corneas on Goldmann intraocular pressure measurements and correction formulae in individual eyes. *Ophthalmology*. 2012. 119:443–914.
216. Yu AY, Duan SF, Zhao YE, Li XY, Lu F, Wang J, Wang QM. Correlation between corneal biomechanical properties, applanation tonometry and direct intracameral tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2012. 96:640e644.
217. Elsheikh A, Gunvant P, Jones SW, Pye D, Garway-Heath D. Correction Factors for Goldmann Tonometry. *J Glaucoma*. 2013. 22:156–163
218. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Statistical methods for conducting agreement (comparison of clinical tests) and precision (repeatability or reproducibility) studies in optometry and ophthalmology. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2011. 31(4): 330–338.

219. Moyer VA. Screening for glaucoma: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Internal Med.* 2013. 159:484–489.
220. Bussel II, Wollstein G and Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol.* 2014. 98:ii15–ii19.
221. Goldberg LD. The case for glaucoma screening. *Ophthalmol Manage.* 2008. 14 (Suppl.1):S20–27.
222. Cook JA, Botello AP, Elders A, Ali AF, Azuara-Blanco A, Fraser C, McCormack K, Burr JM. Systematic Review of the Agreement of Tonometers with Goldmann Applanation Tonometry. *Ophthalmology.* 2012. 119:1552–1557.
223. Borrego Sanz L, Morales-Fernandez L, Martinezde-la-Casa JM, et al. The Icare-PRO rebound tonometer versus the hand-held applanation tonometer in congenital glaucoma. *J Glaucoma.* 2016. 25:149–154.
224. Cervino A. Rebound tonometry: new opportunities and limitations of non-invasive determination of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 2006. 90:1444–1446.
225. Fernandes P, Diaz-Rey JA, Queiros A, et al. Comparison of the Icare rebound tonometer with the Goldmann tonometer in a normal population. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2005. 25:436-440.
226. Badakere SV, Chary R, Choudhari NS, Rao HR, Garudadri C, Senthil S. Agreement of intraocular Pressure Measurement of Icare ic200 with Goldmann Applanation Tonometer in Adult Eyes with Normal Cornea. *Ophthalmol Glaucoma.* 2021. 4(1):89-94.
227. Nakamura M, Darhad U, Tatsumi Y, Fujioka M, Kusuhara A, Maeda H, Negi A. Agreement of rebound tonometer in measuring intraocular pressure with three types of applanation tonometers. *Am J Ophthalmol.* 2006. 142:332–334.
228. Rehnman JB, Martin L. Comparison of rebound and applanation tonometry in the management of patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008. 28:382-6.

229. Bland JM and Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986. 1: 307–310.
230. Wong B, Parikh D, Rosen L, Gorski M, Angelilli A, Shih C. Comparison of Disposable Goldmann Applanation Tonometer, Icare ic100, and Tonopen XL to Standards of Care Goldmann Nondisposable Applanation Tonometer for Measuring Intraocular Pressure. *J Glaucoma*. 2018. 27:1119-1124.
231. Jablonski KS, Rosentreter A, Gaki S, et al. Clinical use of a new position-independent rebound tonometer. *J Glaucoma*. 2013. 22:763–767.
232. Eisenberg D, Sherman B, McKeown C, et al. Tonometry in adults and children: a manometric evaluation of pneumotonometry, applanation and TonoPen in vitro and in vivo. *Ophthalmology*. 1998. 105:1173–1181.
233. Blumberg D, Congdon N, Jampel H, et al. The effects of sevoflurane and ketamine on intraocular pressure in children during examination under anaesthesia. *Am J Ophthalmol*. 2007. 143:494–499.
234. Pakrou N, Gray T, Mills R, et al. Clinical comparison of the Icare tonometer and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma*. 2008. 17:43–47.
235. Lopez-Caballero C, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ, et al. Rebound tonometry in a clinical setting. Comparison with applanation tonometry. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007. 82:273–278.
236. Rosentreter A, Jablonski KS, Mellein A, et al. A new rebound tonometer for home monitoring of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011. 249:1713–1719.
237. Franco J, White CA, Kruh JN. Analysis of Compensatory Corneal Epithelial Thickness Changes in Keratoconus Using Corneal Tomography. *Cornea*. 2020. 39(3):298-302.

238. Watanabe S, Oie Y, Miki A, Soma T, Koh S, Kawasaki S, Tsujikawa M, Jhanji V, Nishida K. Correlation Between Angle Parameters and Central Corneal Thickness in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*. 2020. 39(5):540-545.
239. Brugin E, Ghirlando A, Gambato C, Midena E: Central corneal thickness: Z-ring corneal confocal microscopy versus ultrasound pachymetry. *Cornea*. 2007. 3: 303–307.
240. Pillunat KR, Waibel S, Spoerl E, Herber R, Pillunat LE. Comparison of Central Corneal Thickness Measurements Using Optical and Ultrasound Pachymetry in Glaucoma Patients and Elderly and Young Controls. *J Glaucoma*. 2019. 28(6):540-545.
241. Beutelspacher SC, Serbecic N, Scheuerle AF. Assessment of central corneal thickness using OCT, ultrasound, optical low coherence reflectometry and Scheimpflug pachymetry. *Eur J Ophthalmol*. 2011. 21:132–137.
242. Tai LY, Khaw KT, Ng CM, Subrayan V. Central corneal thickness measurements with different imaging devices and ultrasound pachymetry. *Cornea*. 2013. 32:766–771.
243. Saenz-Frances F, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martinez-de-la-Casa JM, Morales-Fernandez L, Santos-Bueso E, Garcia-Sanchez J, Garcia-Feijoo J. Characterization of the thickness of different corneal zones in glaucoma: effect on dynamic contour, Goldmann and rebound tonometries. *Acta Ophthalmol*. 2013. 91:e620–e627.
244. Saenz-Frances F, Garcia-Feijoo J, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martinez-de-la-Casa JM, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Santos-Bueso E, Reche-Frutos J, Garcia-Sanchez J. Comparing Corneal Variables in Healthy Subjects and Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011. 52:3683–3688.
245. Brusini P, Salvetat ML, Zeppieri M, et al. Comparison of Icare tonometer with Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2006. 15:213–217.
246. Lee J, Lee CH, Choi J. Comparison between dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry. *Korean J Ophthalmol*. 2009. 23(1):27-31.

247. Chui WS, Lam A, Chen D, et al. The influence of corneal properties on rebound tonometry. *Ophthalmology*. 2008. 115:80–84.
248. Kim KN, Jeoung JW, Park KH, et al. Comparison of the new rebound tonometer with Goldmann applanation tonometer in a clinical setting. *Acta Ophthalmol*. 2013. 91:e392–e396.
249. Martinez-de-la-Casa JM, Jimenez-Santos M, Saenz-Frances F, Matilla-Rodero M, Mendez-Hernandez C, Herrero-Vanrell R, Garcia-Feijoo J. Performance of the rebound, noncontact and Goldmann applanation tonometers in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol*. 2011. 89:676–680.
250. Gandhi NG, Prakalapakorn SG, El-Dairi MA, Jones SK, Freedman SF. Icare ONE rebound versus Goldmann applanation tonometry in children with known or suspected glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012. 154:843-9 e1.
251. Johannesson G, Hallberg P, Eklund A, Behndig A, Linden C. Effects of topical anaesthetics and repeated tonometry on intraocular pressure. *Acta Ophthalmol*. 2014. 92:111-5.
252. Nieves-Moreno M, Martinez-de-la-Casa JM, Bambo MP, Morales-Fernandez L, Van Keer K, Vandewalle E, Stalmans I, Garcia-Feijoo J. New normative database of inner macular layer thickness measured by Spectralis OCT used as reference standard for glaucoma detection. *Trans Vis Sci Tech*. 2018. 7(1):20.
253. Ní Dhubhghaill S, Rozema JJ, Jongenelen S, et al. Normative values for corneal densitometry analysis by Scheimpflug optical assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014. 55:162–168.
254. Garzon N, Poyales F, Illarramendi I, Mendicute J, Jañez O, Caro P, Lopez A, Argüeso F. Corneal densitometry and its correlation with age, pachymetry, corneal curvature, and refraction. *Int Ophthalmol*. 2017. 37:1263–1268.
255. Forstot S. Marginal corneal degenerations. *Int Ophthalmol Clin*. 1984. 24:93–106.

256. Rosa N, De Bernardo M, Pepe A, Vitiello L, Marotta G, Imparato R, et al. Corneal thickness evaluation in healthy eyes: Comparison between two different Scheimpflug devices. *PLoS ONE*. 2020. 15(12):e0243370.
257. Dimasi DP, Burdon KP, Craig JE. The genetics of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 2010. 94:971–976.
258. Elflein HM, Pfeiffer N, Hoffmann EM, Hoehn R, Kottler U, Lorenz K, et al. Correlations between central corneal thickness and general anthropometric characteristics and cardiovascular parameters in a large European cohort from the Gutenberg Health Study. *Cornea*. 2014. 33:359–365.
259. Harper CL, Boulton ME, Bennett D, Marcyniuk B, Jarvis-Evans JH, Tullo AB, et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 1996. 80: 1068–1072.
260. Zhong Y, Shen X, Yu J, Tan H, Cheng Y. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea*. 2011. 30:861–864.
261. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2008. 115:1550–1556.
262. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, et al. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta*. 1992. 1138:222–228.
263. Pacella E, Pacella F, De Paolis G, et al. Glycosaminoglycans in the human cornea: age-related changes. *Ophthalmol Eye Dis*. 2015. 7:1–5.
264. Gullstrand A. Procedure of the rays in the eye imagery-law of first order. The optical system of the eye. In: von Helmholtz H, Southall JPC, eds. *Helmholtz's Treatise on Physiological Optics*. Rochester, NY: The Optical Society of America. 1924.
265. Calossi A. Corneal Asphericity and Spherical aberration. *J Refract Surg*. 2007. 23:505-514.

266. Symes RJ, Ursell PG. Automated keratometry in routine cataract surgery: comparison of Scheimpflug and conventional values. *J Cataract Refract Surg.* 2011. 37:295-301.
267. Hashemi H, Heydarianb, Yektac AA, Aghamirsalim M, et al. Agreement between Pentacam and handheld Auto-Refractor/Keratometer for keratometry measurement. *Journal of Optometry.* 2019. 12:232-239.
268. Ho J-D, Liou S-W, Tsai R J-F, Tsai C-Y. Effects of Aging on Anterior and Posterior Corneal Astigmatism. *Cornea.* 2010. 29:632-637.
269. Sen E, Inanc M, Elgin U. Effect of Topical Latanoprost on Corneal Clarity; 1-Year Prospective Study, *Cutaneous and Ocular Toxicology.* 2019.
270. Fini ME, Girard MT. Expression of collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases by normal cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990. 31:1779–1788.
271. Realini T, Gurka MJ, Weinreb RN. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Healthy and Glaucomatous Eyes. *J Glaucoma.* 2017. 26(9):787–791.
272. Gatton DD, Sagara T, Lindsey JD, et al. Increased matrix metalloproteinase 1, 2 and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway following topical prostaglandin F 2 α -isopropyl ester treatment. *Arch Ophthalmol.* 2001. 119:1165–1170.
273. Salouti R, Bagheri M, Shamsi A, Zamani M. Corneal Parameters in Healthy Subjects Assessed by Corvis ST. *J Ophthalmic Vis Res.* 2020. 2;15(1):24-31.
274. Pinero DP, Alcon N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg.* 2014. 40:870– 887.
275. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008. 49:3262-3268.
276. Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A. Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008. 246:735–738.

277. Anand A, De Moraes CGV, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010. 51:6514–6518.
278. Ang GS, Bochmann F, Townend J, Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2008. 17:259–262
279. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, Lu F. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2009. 147:1061–1066.
280. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Yilmazbas P. Corneal Densitometry in Healthy Corneas and Its Correlation with Endothelial Morphometry. *Cornea*. 2017. 36:1336-1342.
281. Yu ZY, Wu L, Qu B. Changes in corneal endothelial cell density in patients with primary open-angle glaucoma. *World J Clin Cases*. 2019. 7(15):1978-1985.
282. Kitsos G, Gartzios C, Asproudis I, Bagli E. Central corneal thickness in subjects with glaucoma and in normal individuals (with or without pseudoexfoliation syndrome). *Clin Ophthalmol*. 2009. 3:537–542.
283. Aghian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*. 2004. 111:2211–2219.
284. Chen S, Huang J, Wen D, Chen W, Huang D, Wang Q. Measurement of central corneal thickness by high-resolution Scheimpflug imaging, Fourier domain optical coherence tomography and ultrasound pachymetry. *Acta Ophthalmol*. 2012. 90: 449–455.
285. Barkana Y, Gerber Y, Elbaz U, Schwartz S, Ken-Dror G, Avni I & Zadok D. Central corneal thickness measurement with the Pentacam Scheimpflug system, optical low-coherence

reflectometry pachymeter and ultrasound pachymetry. J Cataract Refract Surg. 2005.
31:1729–1735.

ANEXOS

11. ANEXOS

11.1. ANEXO I.

ABREVIATURAS

ACA: anterior chamber angle - ángulo de la cámara anterior

ACD: anterior chamber depth - profundidad de la cámara anterior

ACV: anterior chamber volume - volumen de la cámara anterior

ALT: argon laser trabeculoplasty – trabeculoplastia laser con argón

Angio-OCT: tomografía de coherencia óptica – angiografía

AUC – ABC: area under the curve – área bajo la curva

AVMC: agudeza visual mejor corregida

BCVA: best corrected visual acuity – agudeza visual mejor corregida

CCG: capa de células ganglionares

CCI: coeficiente de correlación intraclase

CCT: central corneal thickness – espesor corneal central

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina

CGRN: Childhood Glaucoma Research Network – red de investigación de glaucoma de la infancia

CNTGS: collaborative normal tension glaucoma study – estudio colaborativo de glaucoma de tensión normal

CS: canal de Schlemm

CV: campo visual

CV (contexto estadística): coeficiente de variación

D: dioptría/s

DC: densitometría corneal. (CD: corneal densitometry)

DE: desviación estándar

DM: defecto medio

E 1-4: estudio 1-4

ECC: espesor corneal central

EDI: enhanced Depth imaging – relace de imagen profunda

EGPS: European Glaucoma Prevention Study - estudio europeo de prevención de glaucoma

EMGT: Early Manifest Glaucoma Trial - estudio de la manifestación temprana de glaucoma

FRC: factor de resistencia corneal

GAT: Goldmann applanation tonometer - tonómetro de aplanación de Goldmann

GCP: glaucoma congénito primario

GDx: glaucoma diagnosis – diagnóstico de glaucoma - escáner con polarímetro

CLS: contact lens sensor – sensor en lente de contacto

GAT: Goldmann applanation tonometer – tonómetro de aplanación Goldmann

GNT: glaucoma normotensivo

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto

GPAC: glaucoma primario de ángulo cerrado

GPE: glaucoma pseudoexfoliativo

GSS2: Glaucoma Staging System - Sistema de Estadaje de Glaucoma

HA: humor acuoso

HC: histéresis corneal

HR: high resolution – alta resolución

HRT: Heidelberg Retina tomograph- tomógrafo de retina - oftalmoscopio confocal

HTA: hipertensión arterial

HTO: hipertensión ocular

ICC: intraclass coefficient - coeficiente de correlación intraclase

IOP: intraocular pressure – presión intraocular

K: keratometry - queratometría

Km: mean keratometry - queratometría media

Kmax: maximum keratometry - queratometría máxima

Kmin: minimum keratometry - queratometría mínima

LASIK: LASER- assisted in situ keratomileusis

LC: lámina cribosa

mmHg: milímetros de mercurio

MT: malla trabecular

NO: nervio óptico

NTG: normotensive glaucoma - glaucoma normotensivo

OCT: optic coherence tomography - tomografía de coherencia óptica

OHTS: Ocular Hypertension Treatment study - estudio del tratamiento de hipertensión ocular

ONCE: organización nacional de ciegos de España

ORA: ocular response analyser – analizador de respuesta ocular

Pascal DTC: tonómetro de contorno dinámico de Pascal

PIO: presión intraocular

POAG: primary open angle glaucoma – glaucoma primario de ángulo abierto

PCG: primary congenital glaucoma – glaucoma congénito primario

PEG: pseudoexfoliative glaucoma – glaucoma pseudoexfoliativo

PVE: presión venosa episcleral

SD-OCT: Spectral domain - optic coherence tomography - tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

SS: sujetos sanos

TA: tensión arterial

11.2.ANEXO II.

CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO 1 Y 2

“Estudio comparativo de la tonometría de rebote iC100 y PRO frente a aplanación portátil tipo Goldman”

Se le ha solicitado que participe en un estudio promovido por oftalmólogos investigadores. En este estudio se evalúan tres dispositivos distintos para medir la presión intraocular, denominados tonómetros, y se valora su preferencia.

¿Cuál es el fundamento y el objetivo de este estudio?

El glaucoma es una patología muy frecuente en la población, que consiste en un daño progresivo del nervio óptico que si no se trata puede conducir a la ceguera. El principal factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la enfermedad es una presión intraocular elevada. Un estricto control de la presión disminuye el riesgo de empeoramiento de la enfermedad. La presión no es constante a lo largo del día, sino que sufre fluctuaciones pudiendo existir picos de presión fuera de los horarios habituales de consulta.

El objetivo de este estudio es analizar la medida de presión intraocular (PIO) obtenida con distintos instrumentos (Icare ic100 comparada con Icare Pro y Perkins), así como la preferencia entre ambos, de cara a la utilidad en la práctica clínica. Para completar el estudio, se elaborará un análisis de reproducibilidad ambos, que consistirá en comparar la repetitividad de los valores de PIO obtenidos y compararlos entre los distintos aparatos, para ver cuál varía menos en las mediciones.

¿Tengo otra alternativa si no deseo participar en el estudio?

Si. El control de la presión se hará en base a varias mediciones en horario de consulta tal y como se realiza habitualmente en los pacientes con glaucoma.

¿Es necesario que participe?

Su participación es absolutamente voluntaria. Si decide intervenir, deberá darnos su consentimiento de forma verbal. Aun así, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación. Si decide abandonar el estudio, le rogáramos que estableciera contacto con nosotros. Si decide no participar o retirarse en una fase posterior, ello no mermará bajo ningún concepto la asistencia clínica futura ni la calidad del tratamiento que usted reciba.

¿Cómo se efectuará el estudio?

Este estudio consiste en la determinación de la presión intraocular con tres instrumentos distintos para tal fin. No requerirá ninguna visita extraordinaria al hospital. Además, este dispositivo determina la presión intraocular de manera no invasiva, por lo que no es necesaria la instilación de colirios fuera de los que le pautaremos para el tratamiento de la presión.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios, los riesgos y las molestias derivadas de mi participación?

No se espera ningún efecto secundario derivado de su participación.

¿Se tratará de manera confidencial la información recogida en el estudio?

"Todos los datos relativos a usted y a su salud que se recojan durante el transcurso del estudio se gestionarán bajo la confidencialidad más estricta. Durante el tratamiento de datos, su nombre y su información médica personal se sustituirán por un código para que no pueda identificarse a ningún participante individual. La única persona que tendrá acceso a la clave de códigos es el responsable del estudio. De acuerdo con el Reglamento general de protección de datos (RGPD) (Reglamento (EU) 2016/679), además de los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos (Ley orgánica 15/1999 de protección de datos), también tiene derecho a limitar el tratamiento de datos y solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a"

Yo, Don/Doña.: _____, (*Nombre y dos apellidos del participante*) con DNI _____:

DECLARO que:

- He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
- En relación con los resultados obtenidos del estudio se me asegura que serán realizados de forma confidencial y se me comunicarán a mi personalmente por el facultativo en caso de que yo lo solicite. Así mismo se me indica que estos resultados no serán comunicados a otros miembros de mi familia o a terceras partes sin mi consentimiento expreso.
- Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance del estudio.

Y en tales condiciones

DOY CONSENTIMIENTO al equipo médico del Hospital para realizar las pruebas que se me han explicado siempre de acuerdo con las regulaciones y normas éticas vigentes, en los centros designados por el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Sana Carlos de Madrid.

En Madrid, a _____ (Fecha) _____ (Firma)

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO 3

Hoja de Información GLAUCOMAS (CASOS)

“Propiedades corneales en glaucoma primario de ángulo abierto: evaluación topográfica y densitométrica con Scheimpflug”

Se le ha solicitado que participe en un estudio promovido por oftalmólogos investigadores. En este estudio se evalúa las medidas corneales (topografía y densitometría) y la presión intraocular.

¿Cuál es el fundamento y el objetivo de este estudio?

El glaucoma es una patología muy frecuente en la población, que consiste en un daño progresivo del nervio óptico que si no se trata puede conducir a la ceguera. El principal factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la enfermedad es una presión intraocular elevada. Un estricto control de la presión disminuye el riesgo de empeoramiento de la enfermedad. La presión no es constante a lo largo del día, sino que sufre fluctuaciones pudiendo existir picos de presión fuera de los horarios habituales de consulta.

El objetivo de este estudio es analizar la medida de la densidad corneal y otras propiedades como el astigmatismo y el grosor, así como presión intraocular (PIO) obtenida con y Perkins), de cara a la utilidad en la práctica clínica. Para completar el estudio, se elaborará un análisis de comparación de las medidas entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma.

¿Tengo otra alternativa si no deseo participar en el estudio?

Si. La topografía y el control de la presión se hará en base a varias mediciones en horario de consulta tal y como se realiza habitualmente en los pacientes con glaucoma.

¿Es necesario que participe?

Su participación es absolutamente voluntaria. Si decide intervenir, deberá darnos su consentimiento de forma escrita. Aun así, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación. Si decide abandonar el estudio, le rogaríamos que estableciera contacto con nosotros. Si decide no participar o retirarse en una fase posterior, ello no mermará bajo ningún concepto la asistencia clínica futura ni la calidad del tratamiento que usted reciba.

¿Cómo se efectuará el estudio?

Este estudio consiste en la realización de una topografía y la determinación de la presión intraocular. No requerirá ninguna visita extraordinaria al hospital.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios, los riesgos y las molestias derivadas de mi participación?

El único efecto adverso tras la instilación de Fluotest®: hipersensibilidad/alergia a los componentes (oxibuprocaina y fluoresceína). Ocasionalmente irritación pasajera o reacción alérgica tópica tratable con antihistamínicos tópicos

¿Se tratará de manera confidencial la información recogida en el estudio?

“Sus datos serán tratados de forma confidencial, codificados protegiendo su identidad, serán manejados por los investigadores, al terminar el estudio los resultados serán publicados en una revista científica, sin desvelar su identidad o datos individuales. De acuerdo con la nueva Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y supresión de datos también tiene derecho a limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio, en la medida que sean aplicables. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a. Para poder ejercitar esos derechos debe dirigirse al Dr. Jose María Martínez de la Casa. Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martin Lagos s/n, 28040. Madrid. 913303132.”

Yo, Don/Doña.: _____, (Nombre y dos apellidos del participante) con DNI _____:

DECLARO que:

- He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
- En relación con los resultados obtenidos del estudio se me asegura que serán realizados de forma confidencial y se me comunicarán a mi personalmente por el facultativo en caso de que yo lo solicite. Así mismo se me indica que estos resultados no serán comunicados a otros miembros de mi familia o a terceras partes sin mi consentimiento expreso.
- Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance del estudio.

Y en tales condiciones

DOY CONSENTIMIENTO al equipo médico del Hospital para realizar las pruebas que se me han explicado siempre de acuerdo con las regulaciones y normas éticas vigentes, en los centros designados por el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Sana Carlos de Madrid.

SI NO

En _____, a _____
(Lugar) (Fecha)

Hoja de Información SUJETOS SANOS (CONTROLES)

“Propiedades corneales en sujetos sanos: evaluación topográfica y densitométrica con scheimpflug”

Se le ha solicitado que participe en un estudio promovido por oftalmólogos investigadores. En este estudio se evalúa las medidas corneales (topografía y densitometría) y la presión intraocular.

¿Cuál es el fundamento y el objetivo de este estudio?

El objetivo de este estudio es analizar la medida de la densidad corneal y otras propiedades como el astigmatismo y el grosor, así como presión intraocular (PIO) obtenida con y Perkins), de cara a la utilidad en la práctica clínica. Para completar el estudio, se elaborará un análisis de comparación de las medidas entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma.

¿Tengo otra alternativa si no deseo participar en el estudio?

Si. La topografía y el control de la presión se hará en base a varias mediciones en horario de consulta tal y como se realiza habitualmente si lo precisa.

¿Es necesario que participe?

Su participación es absolutamente voluntaria. Si decide intervenir, deberá darnos su consentimiento de forma escrita. Aun así, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación. Si decide abandonar el estudio, le rogaríamos que estableciera contacto con nosotros. Si decide no participar o retirarse en una fase posterior, ello no mermará bajo ningún concepto la asistencia clínica futura ni la calidad del tratamiento que usted reciba.

¿Cómo se efectuará el estudio?

Este estudio consiste en la realización de una topografía y la determinación de la presión intraocular. No requerirá ninguna visita extraordinaria al hospital.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios, los riesgos y las molestias derivadas de mi participación?

El único efecto adverso tras la instilación de Fluotest®: hipersensibilidad/alergia a los componentes (oxibuprocaina y fluoresceína). Ocasionalmente irritación pasajera o reacción alérgica tópica tratable con antihistamínicos tópicos.

¿Se tratará de manera confidencial la información recogida en el estudio?

“Sus datos serán tratados de forma confidencial, codificados protegiendo su identidad, serán manejados por los investigadores, al terminar el estudio los resultados serán publicados en una revista científica, sin desvelar su identidad o datos individuales. De acuerdo con la nueva Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y supresión de datos también tiene derecho a limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el

estudio, en la medida que sean aplicables. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a. Para poder ejercitar esos derechos debe dirigirse al Dr. Jose María Martínez de la Casa. Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martín Lagos s/n, 28040. Madrid. 913303132.”

Yo, Don/Doña.: _____, (Nombre y dos apellidos del participante) con DNI _____:

DECLARO que:

- He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
- En relación con los resultados obtenidos del estudio se me asegura que serán realizados de forma confidencial y se me comunicarán a mi personalmente por el facultativo en caso de que yo lo solicite. Así mismo se me indica que estos resultados no serán comunicados a otros miembros de mi familia o a terceras partes sin mi consentimiento expreso.
- Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance del estudio.

Y en tales condiciones

DOY CONSENTIMIENTO al equipo médico del Hospital para realizar las pruebas que se me han explicado siempre de acuerdo con las regulaciones y normas éticas vigentes, en los centros designados por el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Sana Carlos de Madrid.

SI NO

En _____, a _____
(Lugar) (Fecha)

11.3. ANEXO III.

DOCUMENTOS DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS



Dictamen Protocolo Favorable

C.P. Portátil POAG-C.I. 21/244-E

21 de abril de 2021

ANEXO I

Composición del CEIm

El CEIm Hospital Clínico San Carlos actualmente está compuesto por:

Presidenta	Dra. M. García Arenillas	Esp. Farmacología Clínica
Vicepresidente	Dr. A. Marcos Dolado	Esp. Neurología
Secretaria	Dra. L. Cabrera García	Esp. Farmacología Clínica
Vocales	Dr. F.J. Martín Sánchez	Esp. Urgencias
	D. A. Cerón Sánchez	Otras No Sanitarias
	D^{ña}. M. Sáenz de Tejada López	Farmacia
	D. I. Pinedo García	Ldo. Derecho
	Dr. L. Nombela Franco	Esp. Cirugía Cardiovascular
	D^{ña} S. Gil Useros	Enfermería
	Dr. M.E. Fuentes Ferrer	Esp. Medicina Preventiva y Salud Pública
	Dr. J.A. García Sáenz	Esp. Oncología Médica
	D^{ña} J.M. Ramón García	Atención Primaria
	Dr. A.M. Molino González	Esp. Medicina Interna
	Dr. C. Verdejo Bravo	Esp. Geriatría

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 01/08/2018, acta 8.1/18 ha evaluado la propuesta de Tesis:

Título: "ESTUDIO COMPARATIVO DE LATONOMETRÍA DE REBOTE iC100 YPRO FRENTE A APLANACIÓN DE GOLDMAN"

Código Interno: 18/336-E Tesis

Autora: M^a de las Mercedes Molero Senosiain

Tutor: Dr. José M^a Martínez de la Casa. Servicio de Oftalmología

Versión Protocolo Evaluada: Versión septiembre 2017

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / Sin versión

Que en este estudio:

- o 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.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o 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 dicha Tesis.

Lo que firmo en Madrid, a 20 de agosto de 2018



Hospital Clínico San Carlos
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

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

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 19/02/2020, acta 2.2/20 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: Propiedades glaucoma en ángulo primario de ángulo abierto: evaluación topográfica y densitométrica con Scheimpflug.

Código Interno: 20/125-E

Promotor: Dr. José María Martínez de la Casa

Versión Protocolo Evaluada: Enero 2020

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / sin versión

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 la **Dra. María de las Mercedes Molero Senosiain**, como investigadora principal en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 24 de febrero de 2020



Hospital Clínico San Carlos
Comunidad de Madrid

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

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

CERTIFICA

Que el CEIm del Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 21/04/2021, acta 4.2/21, ha evaluado la respuesta a las aclaraciones solicitadas con anterioridad al estudio:

Título: **"Influencia de la densitometría corneal en la tonometría portátil en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y controles sanos"**

Código Promotor: **Portátil POAG**

Código Interno: **21/244-E**

Tipo documento	Versión
Protocolo	abril 2021
Hoja Información de Paciente	abril 2021
Hoja Información de Paciente - Controles	abril 2021

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.
- 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 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 M^a DE LAS MERCEDES MOLERO SENOSIAÍN como investigadora principal en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor/investigador.

Lo que firmo en Madrid, a 21 de abril de 2021

GARCIA ARENILLAS
MARIA DEL MAR -
05250249Q
 Firmado digitalmente por GARCIA
ARENILLAS MARIA DEL MAR -
05250249Q
Fecha: 2021.04.22 10:58:52 +02'00'

Fdo.: Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

