

Universidad Cardenal Herrera – CEU

Departamento de Cirugía



**VARIACIONES EN LA BIOMECÁNICA
CORNEAL INDUCIDAS POR EL
EMBARAZO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Pablo Alcocer Yuste

Dirigida por:

Amparo Navea Tejerina

Aitor Lanzagorta Aresti

Francisco Pastor Pascual

VALENCIA 2016

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su apoyo incondicional y por el tiempo robado. Gracias por transmitirme la cultura del esfuerzo.

A mis directores, por su ayuda. Su asesoramiento, pieza clave de este trabajo.

A mis maestros, por su sabiduría y generosidad.

A mis pacientes, por su confianza. Su salud, único fin de mi trabajo.

INDICE

Página

INTRODUCCIÓN.....	1
1- Anatomofisiología de la Córnea	
2- Biomecánica corneal	
3- Métodos de estudio de la biomecánica corneal	
4- Modificaciones de la Biomecánica corneal en la córnea sin patología	
5- Errores Tonométricos	
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
MATERIAL Y MÉTODOS.....	52
RESULTADOS.....	67
DISCUSIÓN.....	120
CONCLUSIONES	144
BIBLIOGRAFÍA.....	145
ANEXOS.....	158
Lista de Figuras	
Lista de Tablas	
Lista de Abreviaturas	
Consentimiento informado	

INTRODUCCIÓN

1. ANATOMO-FISIOLOGÍA DE LA CÓRNEA

La córnea es un tejido altamente diferenciado cuya función es permitir la refracción y la transmisión de la luz a su través. Topográficamente ocupa la porción más anterior del globo ocular, formando parte de la cubierta externa. Aunque su morfología es parecida a media esfera, tiene características propias diferenciadoras. El meridiano horizontal es más largo que el vertical (12.5 x 11.5 mm), proporcionándole una morfología alargada. Con respecto al grosor hay que destacar que la córnea es más delgada en la zona central, con un espesor de unas 500 micras, el cual va aumentando progresivamente hasta alcanzar casi 1 mm en la zona periférica. Es una lente cóncavo-convexa que tiene una superficie anterior bañada por la película lagrimal y una superficie posterior en contacto con el humor acuoso. El tercio central de la cara anterior de la córnea, conocido como zona óptica, tiene una morfología casi esférica con un radio de curvatura de 7.8 mm. La superficie corneal periférica es menos curva que la central y esta diferencia es responsable de su carácter esférico. Por su parte, la superficie posterior es casi esférica y tiene un radio de curvatura de 6.8 mm (1). Una de las características más particulares del tejido corneal es su transparencia, necesaria para cumplir con su función. Ante la ausencia de vasos sanguíneos, los fluidos que bañan ambas superficies aportan los nutrientes que precisa el tejido para desarrollar su metabolismo.

La córnea sufre variaciones a lo largo de la edad. En el recién nacido, con una distancia blanco-blanco de 10 mm, su tamaño es relativamente grande en

comparación con el tamaño del globo ocular. Su curvatura es mayor, dando lugar a un poder dióptrico de aproximadamente 51 Dioptías (2). Durante su crecimiento la córnea se aplana y alcanza medidas próximas a las del adulto tras el primer año de edad (2)

La estructura de la córnea consta de 5 capas diferenciadas. De exterior a interior se diferencian el Epitelio, la membrana de Bowman, el Estroma, la membrana de Descemet y el Endotelio.

1- EPITELIO CORNEAL

El epitelio corneal está formado por 5-7 capas celulares que forman un epitelio escamoso, estratificado, no queratinizado y no secretor. Tiene un grosor de aproximadamente 50-56 micras, siendo más grueso en la zona periférica donde el número de capas aumenta a 8-10. Además de las lógicas funciones de barrera que desarrolla, este epitelio se encarga de mantener la transparencia y las características refractivas del tejido avascular que recubre. Entre sus características también destaca su rápida capacidad de cicatrización. En el epitelio existen diferentes tipos de células que se organizan por estratos pero que mantienen una gran cohesión gracias a unas uniones intercelulares muy desarrolladas con membranas interdigitadas, lo que le aporta gran estabilidad al epitelio, necesaria para cumplir con su función de barrera. Sobre la membrana basal se dispone una única capa de células basales cuboideas con capacidad mitótica, que son la única fuente de células nuevas que se incorporan al epitelio corneal. Su soporte lo constituye una membrana basal subyacente con un grosor aproximado de entre 40-60 nm a la que están muy adheridas mediante unos complejos de unión denominados hemidesmosomas. Existen en estas células otros

complejos de unión que permiten a las células mantenerse unidas entre sí y comunicarse. Entre ellos se encuentran los desmosomas, las uniones estrechas (*tight junctions*) y las uniones comunicantes (*gap junctions*).

A medida que se dividen, las células se desplazan hacia la superficie y adquieren una forma más plana. En esta zona del epitelio se pueden encontrar otros tipos celulares como linfocitos y células presentadoras de antígenos, denominadas células de Langerhans.

En la zona media del epitelio se encuentran las células alares o intermedias, en una capa con un grosor de 3 células, las cuales poseen núcleos paralelos a la superficie y abundantes uniones desmosómicas. En la parte más externa se encuentran las células apicales, con un grosor de 2 capas celulares y con forma poligonal. En el estudio con microscopía electrónica de barrido se diferencian 2 tipos según su aspecto: las células claras, más jóvenes, y las oscuras, hiper maduras y próximas a la descamación. Estas últimas poseen en su cara externa numerosas proyecciones (microvilli) y en sus bordes laterales abundantes uniones estrechas, formadas por integrinas y cadherinas, que sellan el epitelio. Cuando llegan a la capa más externa, estas células degeneran y se desprenden en un continuo recambio que dura aproximadamente 7 días (3).

2- MEMBRANA DE BOWMAN

La capa de Bowmann, que en los mamíferos sólo existe en los primates, es una zona acelular de 12 micras de espesor que se localiza por debajo de la membrana basal del epitelio. El estudio con microscopía electrónica muestra que está formada por fibrillas de colágeno tipo I dispuestas de manera aleatoria, que la hacen resistente a

traumatismos. Esta estructura de barrera carece de capacidad de regeneración cuando se lesiona. Además de su función de barrera se pensaba que podía constituir un elemento estabilizador de la córnea pero resultados obtenidos en estudios biomecánicos no apoyan esta hipótesis.

3- ESTROMA CORNEAL

Con un grosor central de 0.5-0.54 mm y periférico de 0.7 mm, el estroma corneal es, con diferencia, la capa más gruesa de la córnea. Constituye el 90% del grosor corneal total. Su componente principal son las fibras de colágeno, principalmente de tipo I y V, las cuales adoptan una disposición altamente organizada para permitir la transparencia del tejido. Las fibras de colágeno se ordenan en 300 láminas paralelas a la superficie, dentro de las cuales todas las fibras adoptan una misma dirección. No ocurre así entre las láminas, que tienden a organizarse de manera oblicua. En la parte anterior del estroma, las lamelas adoptan una orientación al azar, comenzando en el limbo y alcanzando la membrana de Bowman donde se fusionan con el colágeno de la misma (4). En la parte posterior del estroma, donde las lamelas son más gruesas, éstas adoptan una disposición más organizada con una orientación según los meridianos verticales y horizontales. En la zona de transición de la córnea a la esclera, denominada limbo, las lamelas se fusionan con las fibras de colágeno de la esclera con una orientación circular, lo cual dota de mayor espesor a dicha zona (5). Esta particular organización, junto con el estrecho diámetro de las fibras (30-38 nanómetros), la deshidratación parcial de la córnea y la carencia de vasos, responden de la transparencia del tejido.

La cohesión entre las fibras es mantenida por una matriz de proteoglicanos de tipo keratán sulfato y dermatán sulfato que forman el espacio interfibrilar. Mantienen el ordenamiento fibrilar al unirse a las fibras de colágeno de forma ordenada en puntos específicos de unión. Por otro lado contribuyen a los espaciamentos fibrilares al ser capaces de atrapar cationes y agua procedentes del humor acuoso y de la película lagrimal, a través de un proceso regulado por bombas y transportadores ubicados en el endotelio y el epitelio.

A medida que transcurre el tiempo, el estroma corneal sufre modificaciones. Se produce un incremento del depósito de colágeno y de las uniones entre las fibras por medio de reacciones de glicación otorgando a la córnea una mayor rigidez.

Tanto el colágeno como los proteoglicanos de la matriz son sintetizados por el componente celular principal del estroma, los queratocitos, que se localizan entre las lamelas. Son células de tamaño grande y de morfología estrellada, con prolongaciones del cuerpo celular que suelen mantenerse en el mismo plano y a través de las cuales contactan con las células vecinas.

Acompañando a los queratocitos puede observarse en el estroma una pequeña cantidad de leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y macrófagos.

Esta particular organización de la estructura tisular es responsable del carácter anisotrópico de la córnea, por el cual ésta muestra propiedades físicas distintas cuando se le aplican fuerzas en diferentes direcciones. Al ser la córnea un tejido vivo que sufre cambios con el tiempo, estas propiedades mecánicas se modifican a lo largo de la vida, en situaciones fisiológicas como el embarazo y en otras patológicas en las que existen alteraciones en las fibras o en el grado de hidratación estromal.

4- MEMBRANA DE DESCOMET

Esta membrana es, en realidad, una lámina basal gruesa producida por las células endoteliales de 8-12 micras de espesor. En su composición abundan glicoproteínas, laminina y colágeno tipo IV, los cuales le confieren una gran elasticidad y resistencia frente a traumatismos o inflamaciones. En la zona periférica encontramos 2 estructuras a destacar: los cuerpos de Hassall-Henle, que son engrosamientos localizados de la propia membrana, y la línea de Schwalbe, la cual delimita el final de la membrana de Descemet.

A diferencia de la membrana de Bowman, la Descemet tiene uniones débiles con el estroma corneal, pudiendo separarse del mismo con facilidad y regenerarse tras la lesión. Las células endoteliales sí que presentan mayor adherencia a la Descemet, a través de uniones en las que participa la Fibronectina.

5- ENDOTELIO CORNEAL

La superficie posterior de la córnea está revestida por una monocapa homogénea de células cuboideas denominada endotelio. De probable origen en la Cresta Neural, estas células tienen una forma hexagonal que sufre modificaciones con el tiempo en forma y altura. A diferencia de otras células de la córnea, estas células no poseen uniones especializadas con la membrana de Descemet, aunque existen interdigitaciones intercelulares y algunos desmosomas. Tienen un gran núcleo celular y en el citoplasma hay que destacar la abundante presencia de mitocondrias que aportan energía a los también abundantes transportadores ATP-asa localizados en las

membranas basolaterales, los cuales regulan la adecuada hidratación del estroma. En su cara apical las células endoteliales presentan una superficie lisa necesaria para permitir una buena calidad óptica. Dicha superficie está bañada por el humor acuoso de la cámara anterior que aporta los nutrientes necesarios para éstas y otras células corneales. Con el fin de evitar el paso incontrolado de agua y solutos a su través, las células endoteliales están interconectadas mediante uniones herméticas, formando una barrera firme.

El endotelio no posee capacidad mitótica tras el nacimiento y su densidad disminuye de manera fisiológica con la edad, perdiéndose un 0.6% de células anualmente. La córnea del ojo del recién nacido muestra una densidad celular de 5500 células/mm² y en el adulto varía entre 2500 y 3000 células/mm². La pérdida fisiológica de estas células no pone en riesgo la transparencia de la córnea, que precisa de un mínimo de entre 500 y 700 células/mm² para que el endotelio pueda ejercer correctamente su función. Los huecos que aparecen con la pérdida celular son cubiertos por el resto de células gracias a las citadas interdigitaciones celulares, que les permite desplegarse y cubrirlos. Para ello las células disminuyen su grosor, pasando de 10 micras al nacimiento a 4 micras en la edad adulta, y aumentan su superficie. Globalmente el mosaico celular inicialmente homogéneo se transforma en otro heterogéneo, en el que se puede observar polimegatismo (diversidad de tamaño entre las células) y pleomorfismo (diversidad de formas).

Existen situaciones en las que el recuento celular endotelial se encuentra alterado. Los portadores crónicos de lentes de contacto, a excepción de las lentes permeables al gas, presentan un polimegatismo celular que parece asociado a la hipoxia de las

células. También se aprecia polimegatismo, además de pleomorfismo, en pacientes con patología corneal, como el queratocono, o patologías sistémicas, como la diabetes. En los pacientes con glaucoma o sometidos a cirugías intraoculares, como la catarata, existe una disminución en el número global de células. Además de estas situaciones, existe una patología específica de este tipo de células, denominada distrofia endotelial de Fuchs, en la que existe una muerte progresiva y prematura de estas células que conlleva en algunos casos la pérdida de la transparencia corneal.

En condiciones fisiológicas, gracias a la función de bomba que ejerce el endotelio corneal y a la resistencia del epitelio y estroma a la difusión de electrolitos, la hidratación del estroma suele ser de 3.5 gr H₂O/gr de peso seco y aumenta de manera lineal con el incremento del espesor corneal.

La córnea mantiene un grosor constante en presencia de una presión intraocular hasta 50 mm Hg, a partir de la cual se produce un edema epitelial con incremento del grosor estromal. Para evitar el edema corneal actúa principalmente el endotelio a través de una función de barrera y otra de bomba endotelial. La barrera endotelial no es tan completa como la epitelial, ya que tiene que permitir el paso de nutrientes, incluido glucosa y aminoácidos desde el humor acuoso. Existen varias bombas en el endotelio, siendo las más conocidas la ATPasa Na⁺-K⁺ y la anhidrasa carbónica, que transforma el agua y el dióxido de carbono en ácido carbónico que se elimina hacia el humor acuoso (6).

INERVACIÓN CORNEAL

La córnea es uno de los tejidos del organismo con mayor sensibilidad. La primera rama del nervio Trigémico da lugar, después de varias ramificaciones, a los nervios ciliares anteriores que entran en la córnea a través del tercio medio del estroma. Una vez en su interior, la ramificación continúa originando pequeñas ramas que se localizan en el estroma anterior y un plexo subepitelial que inerva el epitelio (7). Existe controversia sobre si el estroma posterior se halla inervado. Por su parte, el endotelio y la membrana de Descemet no están inervados. Estos nervios, junto con los de la conjuntiva adyacente, recogen toda la sensibilidad corneal.

La inervación corneal tiene una finalidad protectora, mostrando una gran sensibilidad al dolor, por lo que la mayor parte de los receptores son nociceptores que responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos.

2. BIOMECÁNICA CORNEAL

2.1. Importancia de la biomecánica corneal

La biomecánica corneal es un campo novedoso debido al reciente desarrollo de la tecnología que permite su análisis in vivo y a la importancia y peso que tiene la cirugía refractiva corneal en la clínica. Sin embargo, acompaña la práctica clínica del oftalmólogo desde hace décadas al estar presente en las actuaciones terapéuticas y quirúrgicas.

La ciencia de la biomecánica corneal nace del interés por el estudio del estado de salud, forma, estructura y función de los tejidos. Ya en 1978, Foster y Yamamoto (8) se plantearon medir la resistencia de córneas con queratocono que pensaban se encontraba disminuida frente a la normalidad.

La aparición de nuevas patologías derivadas de las intervenciones con fines refractivos sobre córneas aparentemente normales, como las ectasias corneales (9), hizo necesario el estudio del comportamiento del tejido corneal *in vivo* y permitió modificar las indicaciones y criterios de seguridad de este tipo de cirugías. Estas situaciones despertaron el interés y la necesidad por el estudio de la estructura, forma y función corneal, tanto en situaciones fisiológicas, para no causar iatrogenia, como en patológicas, para intentar mejorar su estado.

Anteriormente a la aparición de múltiples estudios sobre biomecánica corneal, el comportamiento de la córnea se relacionaba con su grosor, creyéndose que era éste el único factor implicado. La clasificación de córneas en gruesas o finas ha evolucionado en otra más completa en la que el comportamiento biomecánico normal o alterado juega un papel más relevante.

Hasta hace unos años el comportamiento biomecánico corneal alterado se sospechaba a través de los síntomas y signos clínicos o por su alterada morfología. Únicamente se podían realizar estudios *ex vivo* para confirmar las alteraciones estructurales del tejido corneal. Actualmente disponemos de dispositivos que evalúan el comportamiento corneal en función de la deformación que experimenta tras la aplicación de una fuerza, permitiendo así el estudio de la biomecánica corneal *in vivo*.

Así pues, la biomecánica se define como la ciencia que trata del equilibrio y de la deformación de un tejido sometido a una acción exterior. En ella se fusionan

conocimientos biológicos con conceptos arquitectónicos y mecánicos. Aplicada a la córnea, nos permite conocer su función y su estructura, y trata de establecer unas bases físico-matemáticas que la definan para poder crear modelos de comportamiento corneal que predigan la respuesta dinámica de la córnea en condiciones fisiológicas y patológicas(10, 11).

2.2. Factores que influyen sobre la biomecánica corneal

La geometría real de los tejidos se alcanza como consecuencia de una serie de tensiones internas, propias de su estructura o material, y de unas acciones externas a las que se ven sometidas por su relación con el ambiente y el resto del organismo (12).

De esta manera, los factores que influyen sobre la biomecánica corneal son:

A- Factores Intracorneales (asociados a las características del tejido):

- 1.Grosor corneal
- 2.Densidad y cruzamiento de las fibras del colágeno
- 3.Grado de hidratación
- 4.Composición

B- Factores Extracorneales:

- 1.Tensiones Externas:

Presión intraocular: factor más importante

Presión atmosférica

Compresión de los párpados

Tracción de los músculos extraoculares

Tracción del músculo ciliar: es capaz de acortar el diámetro corneal durante la acomodación (13)

2. Ambiente Externo:

Estímulos mecánicos: traumatismos, frotamiento, cirugía.

Estímulos biológicos: enfermedades oculares y generales.

Los factores intracorneales son inherentes a la propia estructura del tejido corneal. De ellos, la disposición, densidad y entrecruzamiento de las fibras colágenas del estroma son los responsables de las principales características biomecánicas de dicho tejido (5). La red de fibras aporta una estructura estable a la córnea que equilibra las fuerzas ejercidas desde el exterior y mantienen estable el espesor, la curvatura y la transparencia, necesarias para que la córnea muestre una buena calidad óptica.

2.3. Propiedades del tejido corneal

La caracterización de la córnea desde un punto de vista biomecánico se realiza mediante:

1- Módulo de Young: es un indicador intrínseco de la rigidez-elasticidad de un material.

La elasticidad es una propiedad de los sólidos que hace referencia a cómo un material se deforma ante una fuerza externa. Un material completamente elástico es capaz de recuperar su forma original cuando la fuerza aplicada sobre él cesa completamente en

la misma dirección que se produjo el desplazamiento (14). Hasta que la fuerza cesa la energía se almacena en el interior del material. La relación entre la fuerza aplicada sobre el material (X) y el desplazamiento o deformación que esta puede producir (Y) es conocida como módulo de elasticidad o módulo de Young. Esta razón (X/Y) puede ser representada gráficamente, quedando el módulo determinado por la pendiente de la gráfica. Un módulo de Young bajo indica un material más fácilmente deformable. Por el contrario, una pendiente de la gráfica muy vertical, correspondiente a un módulo alto, indica mayor resistencia a la deformación por parte del tejido.

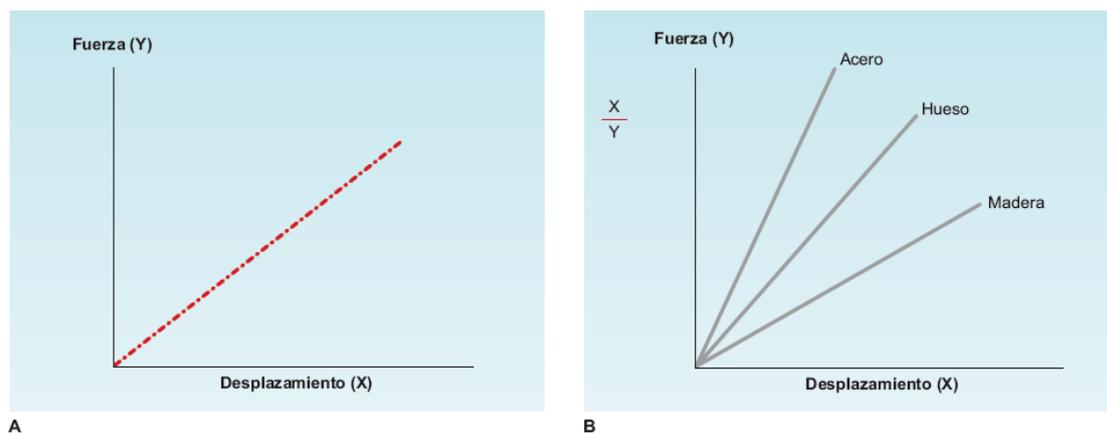


Figura 1: A. Gráfica de fuerza-desplazamiento. Se denomina módulo de elasticidad o módulo de Young a la razón X/Y. B. Un módulo de Young bajo indica un material más elástico o blando. Un módulo de Young elevado significa un material más rígido, como el acero. (imagen tomada de la monografía SECOIR de Biomecánica y arquitectura corneal)

Estudios ex vivo han demostrado que la córnea tiene un comportamiento elástico no lineal, de manera que el módulo de Young se incrementa cuando se aumenta la fuerza aplicada al tejido (15, 16). Además, el módulo elástico de la córnea varía

direccionalmente y regionalmente, mostrando un alto módulo de Young en las áreas centrales y paracentrales y circunferencialmente en el limbo, atendiendo a la disposición de las lamelas (17). Aunque los valores de normalidad del módulo de Young en vivo son todavía desconocidos, modelos matemáticos han sugerido que varía con la PIO real y se ha observado que a valores más altos de PIO real, las córneas son más rígidas.

2- La viscosidad: es la oposición de un fluido a las deformaciones tangenciales. Es una manifestación del movimiento molecular dentro del fluido. Los materiales viscosos fluyen cuando se aplica una fuerza exterior y a diferencia de los objetos elásticos, no recobran su forma original cuando la fuerza cesa. Es una propiedad característica de los líquidos. Los líquidos altamente viscosos como el aceite fluyen lentamente cuando se aplica una fuerza, a diferencia de los de baja viscosidad como el agua que fluyen rápidamente.

El tejido corneal no se comporta ni como un sólido ni como un líquido propiamente dicho, tiene un comportamiento intermedio (14). Este comportamiento no es elástico ni viscoso, por lo que se denomina viscoelástico. Los materiales viscoelásticos muestran ambos elementos, viscosidad y elasticidad, y, como resultado de la aplicación de un estrés, la energía se disipa en forma de calor dependiendo de la fuerza aplicada y del tiempo. Tras el cese de la fuerza que lo deforma, el material recupera su forma original pero de un modo distinto, por lo que no sigue la misma pendiente. En el caso de la córnea, su comportamiento elástico no es lineal, ya que el módulo de Young aumenta con el aumento del estrés sobre el tejido de manera no proporcional. El área entre las dos curvas representa la energía disipada por el material

viscoelástico para recuperar su forma original, lo cual recibe el nombre de Histéresis. Así pues, la Histéresis es energía perdida durante el ciclo de estrés-tensión.

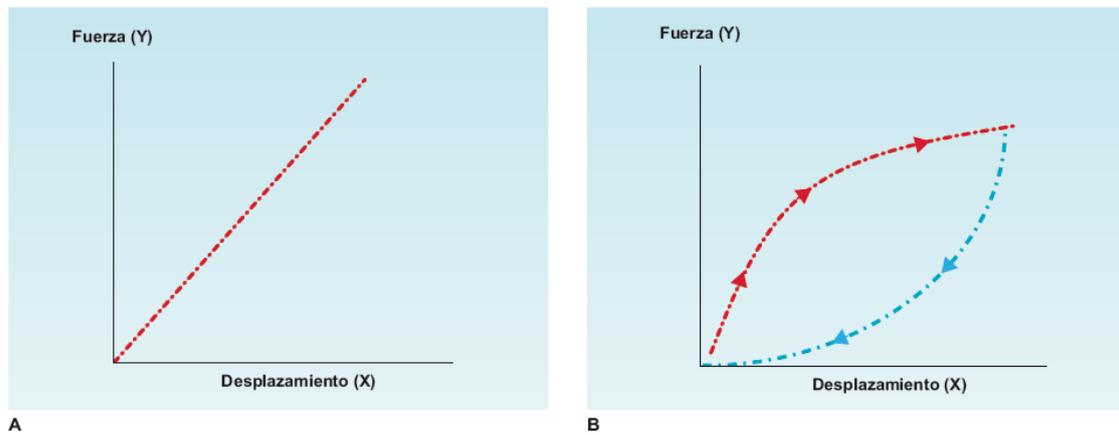


Figura 2: Gráficas de fuerza-deformación de 2 materiales de comportamiento distinto. A. Comportamiento de un material elástico. B. Comportamiento viscoelástico no lineal de la córnea donde las curvas de extensión y retracción no son coincidentes. (imagen tomada de la monografía SECOIR de Biomecánica y arquitectura corneal)

La córnea puede ser definida como un material blando, incompresible, heterogéneo, anisótropo y viscoelástico no lineal. Ello es debido a su estructura y composición. El alto contenido en agua (78%) la hace *incompresible*. Aunque cuenta con 5 capas, el estroma es estructuralmente la capa más gruesa e importante. Su estructura de lamelas es responsable de la *heterogeneidad* del tejido corneal. La respuesta biomecánica de la córnea a una fuerza externa es modulada fundamentalmente por el estroma, donde la disposición del colágeno de forma paralela a la superficie corneal condicionará su comportamiento mecánico (18). Aunque dentro de las lamelas las fibras de colágeno transcurren paralelas entre sí y las lamelas se orientan en todas las

direcciones, existen unas orientaciones preferenciales según la zona de la córnea. Así en la zona central las lamelas se orientan en direcciones superior-interior y nasal-temporal, y en la zona periférica se orientan en disposición circunferencial. Esto hace que el tejido muestre propiedades físicas distintas cuando la fuerza se aplica en diferentes direcciones y se traduce biomecánicamente en direcciones preferenciales de deformación cuando actúa una fuerza, por lo que el tejido corneal es *anisótropo*. Estas propiedades no son constantes y varían de manera fisiológica con los cambios corneales debidos a la edad y de manera patológica cuando una enfermedad afecta a la estructura corneal. Todas estas situaciones tienen en común modificaciones del grado de hidratación del tejido o de la resistencia u orientación de las fibras de colágeno. Por el contrario, un material isótropo es aquél que presenta las mismas propiedades físicas en todas direcciones (18).

Una vez definidas las propiedades físicas de los materiales y la particular estructura interna de la córnea, debemos relacionar ambos campos y así poder entender la naturaleza *viscoelástica no lineal* que caracteriza la biomecánica corneal y también conocer los factores de los que depende (19). Recordemos que la córnea es un tejido muy complejo y anisotrópico, con una organización particular de fibras de colágeno en íntima y específica relación con la matriz intersticial. Hasta hace muy poco los factores biofísicos y bioquímicos que determinan la rigidez, elasticidad, viscosidad y disipación de energía no eran bien conocidos (20). Biomecánicamente la córnea debe ser considerada un material compuesto. Esto quiere decir que, entre los elementos que lo forman, se encuentran tejidos, moléculas o sustancias con propiedades físicas y/o

químicas muy diferentes cuya combinación da lugar a un tejido con características diferentes. Este material compuesto, en el caso de la córnea, tiene 2 integrantes. El primero lo forman las fibras de colágeno, que representan un tejido muy rígido responsable principal del soporte o carga de la córnea. El segundo componente es la matriz intersticial, formada por proteoglicanos (PG) y glicosamínglicos (GAG), responsables de la viscoelasticidad. La viscosidad está determinada por el contenido hídrico, componentes macromoleculares (peso, morfología molecular asimétrica) y las interacciones entre macromoléculas (capacidad de agregación). En sustancias con una viscosidad muy alta, las moléculas están fuertemente conectadas entre ellas y, por tanto, no son muy flexibles. La viscosidad está basada en el contenido de GAG y la estructura de PG en la matriz. Aunque la función principal de esta matriz no es necesariamente mecánica, en la práctica contribuye significativamente en la biomecánica del tejido (21). De hecho se ha evidenciado que el comportamiento viscoelástico disminuye con la retirada de PG (22). Además, la matriz interfibrilar es importante no sólo en la resistencia a la deformación, sino que también influye en la capacidad de disipar energía tras la aplicación de una fuerza sobre el tejido. Para realizar esta función la matriz es capaz de modificar su viscosidad mientras se le aplica una fuerza (23), lo cual indica que, más que una simple sustancia viscosa, se le debe considerar un tejido muy complejo.

2.4. Biomecánica corneal en la práctica Clínica

2.4.1. CIRUGÍA REFRACTIVA

La corrección de los defectos refractivos mediante sistemas de ablación se ha consolidado como la técnica quirúrgica refractiva corneal más eficaz, segura y reproducible. A pesar de la aplicación de criterios de seguridad para prevenir complicaciones derivadas del debilitamiento corneal (9), como son las ectasias corneales, sigue existiendo un notable número de ectasias no explicables por parámetros topográficos, de corte o de ablación (24). Existen casos descritos de ectasias con lechos estromales relativamente gruesos y ectasias tras ablaciones superficiales con queratectomía-fotorrefractiva (PRK), por lo que se supone que la respuesta biomecánica es una de las principales causas (25-28). Esto indica que, posiblemente, el estado estructural inicial de la córnea está implicado en la evolución tras la ablación, siendo conveniente su estudio en el preoperatorio.

Las principales aportaciones del estudio de la biomecánica corneal en la cirugía refractiva son:

- 1- Parámetros de sospecha del queratocono subclínico (29-31)
- 2- Control de la presión intraocular tras la operación ya que, como se comentará posteriormente, la medición de la presión mediante tonómetros de aplanación tradicionales en córneas modificadas por cirugía refractiva es imprecisa.
- 3- Vigilancia y/o diagnóstico del deterioro biomecánico del tejido corneal tras la cirugía, especialmente en las ectasias post-cirugía.

2.4.2. TONOMETRÍA OCULAR

La toma de Presión intraocular por aplanación, que se realiza de forma indirecta a través de la córnea, está influenciada por las propiedades biomecánicas de la misma. De esta forma, si los registros se realizan sobre córneas estándar, las lecturas de presión serán reales, pero si se practican sobre córneas con propiedades biomecánicas alteradas o fuera de los rangos normales (espesor, curvatura, ect.), las estimaciones no serán tan exactas.

La modificación de la medida de presión en función de los parámetros biomecánicos obtenidos permite obtener un valor más próximo al real, que sólo puede ser medido de manera directa mediante manometría intraocular, especialmente en los casos de córneas alteradas.

2.4.3. PATOLOGÍA OCULAR

En la clínica, el estudio biomecánico es de interés con fines diagnósticos y terapéuticos en las córneas patológicas en las que podemos sospechar alteraciones estructurales. Se ha constatado su interés en las ectasias corneales naturales (32, 33) como el queratocono, queratoglobo y degeneración marginal pelúcida, en las distrofias corneales (34), en especial las endoteliales, y tras la cirugía de trasplante de córnea o implante de anillos corneales.

En el glaucoma, patología en la que existe una debilidad de la lámina cribosa que contribuye al daño de los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico, el estudio de la biomecánica corneal parece aportar información sobre la

resistencia de dicha lámina cribosa. Además, la correcta medición de la presión intraocular, único factor de riesgo modificable, en córneas alteradas estructuralmente permitirá un mejor control clínico de estos pacientes (35-37).

3. DISPOSITIVOS DE MEDIDA DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

Para determinar los parámetros biomecánicos que tiene la córnea en pacientes *in vivo*, habrá que estudiar su elasticidad, viscosidad y disipación. Estas propiedades se definen a partir de parámetros como la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF).

3.1. Métodos *ex vivo*

Antes de la aparición de dispositivos de medida capaces de caracterizar *in vivo* las propiedades biomecánicas de la córnea, el único análisis posible residía en medir la resistencia a la tensión mecánica del colágeno mediante procedimientos de extensimetría en córneas procedentes de cadáveres de animales y de humanos (18, 38, 39). Tras aplicar una fuerza controlada sobre los dos extremos de una muestra de tejido corneal, unos sensores detectan la deformación producida y su análisis se realiza mediante un software específico.

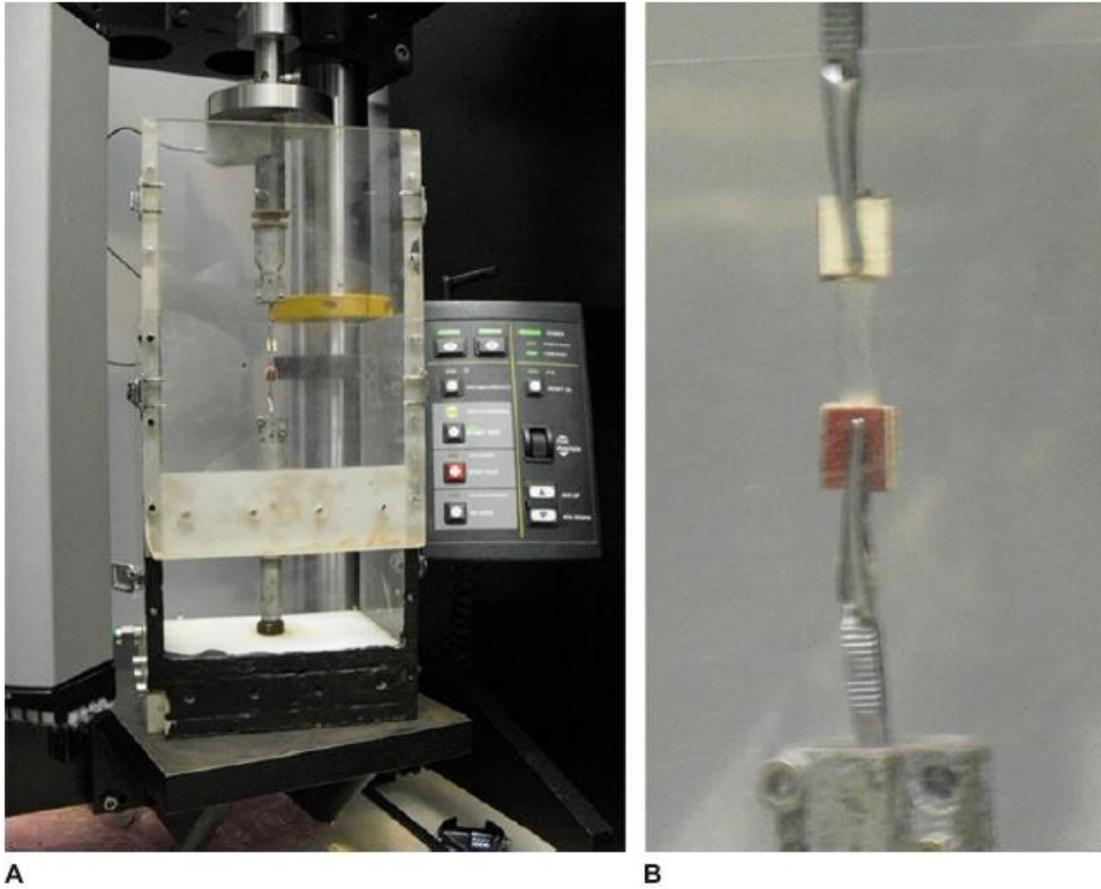


Figura 3: A. Dispositivo de experimentación para realizar pruebas de extensimetría sobre diferentes materiales y tejidos. B. Tira de tejido corneal humano sometido a prueba de extensimetría.
(imagen tomada de la monografía SECOIR de Biomecánica y arquitectura corneal)

Estos dispositivos permiten inducir diferentes rangos de estrés sobre el tejido, los cuales generan grados de deformación variable. Las propiedades biomecánicas de la córnea pueden verse modificadas en ojos enucleados, generándose imprecisiones en la medida, siendo preferibles los métodos in vivo.

3.2. Métodos in vivo

El desarrollo tecnológico ha posibilitado la aparición de dispositivos que son capaces de realizar la estimación de la biomecánica corneal *in vivo*.

3.2.1. MANÓMETRO INTRAOPERATORIO DE CÁMARA ANTERIOR

Se trata de un método invasivo en el que se mide cómo varía la presión intraocular tras inyectar en la cámara anterior diferentes volúmenes de solución salina. Los cambios en la presión son representativos de la rigidez de la cámara anterior. Los ojos cuyas paredes externas (córnea y esclera) tengan una biomecánica que les permita deformarse para adaptarse al nuevo volumen y presión de la cámara anterior mostrarán aumentos de presión menores que aquéllos cuya rigidez impida dicha deformación. Esta técnica estudia la biomecánica corneal de una manera grosera, su reproductibilidad es dudosa y prácticamente se encuentra en desuso.

3.2.2. MEDIDA DE LA AMPLITUD DE PULSO Y DE PULSO DE FONDO

Estas técnicas miden indirectamente la rigidez ocular. Considerando que el retorno venoso del ojo no es pulsátil, la llegada de sangre al ojo durante el ciclo cardiaco genera una variación de presión ocular por aporte de volumen que se corresponde con la amplitud de pulso ocular.

La amplitud de fondo cuantifica el cambio de volumen ocular también durante el ciclo cardiaco empleando un haz de láser diodo con una longitud de onda de 783 nm. La luz se refleja en la córnea y en la retina, y de esta manera se puede estudiar los cambios

en la posición de dichas estructuras, indicativo de la expansión-contracción del globo ocular y, por tanto, de su rigidez. Es una técnica que no es específica de la córnea puesto que informa de manera global de la deformación ocular en función de la presión.

3.2.3. CORVIS ST

El Corvis® ST es un tonómetro de no contacto equipado con una función de paquimetría óptica. Mide la presión intraocular sin contacto mediante la aplicación de un soplido de aire en el ojo y la determinación de los momentos de aplanación de la córnea. Basado en el principio de Imbert-Fick la presión intraocular se calcula dividiendo la cantidad de presión de aire entre el área de superficie aplanada. Tonometría y paquimetría se determinan en el mismo proceso de medición.

El interés de este tonómetro se encuentra en que incorpora una cámara Scheimpflug de alta velocidad que registra más de 4300 imágenes por segundo para monitorizar la respuesta corneal a un pulso de aire.



Figura 4 : Corvis ST

La presión que aplica este pulso de aire es progresiva y simétrica con respecto al nivel máximo de presión aplicado, de una intensidad de 25 kPa. A diferencia del Ocular Response Analyzer, la presión aplicada por este instrumento es siempre la misma, independiente de la presión intraocular del ojo. La cámara de alta velocidad incorpora un diodo que emite luz azul de 455 nm, luz libre de ultravioleta, para el seguimiento de la deformación de los 8,5 mm centrales de la córnea. El tiempo de medida de la deformación es de 30 milisegundos, en los que se recogen un total de 140 imágenes. Cada imagen tiene 576 puntos de medida.

Este sistema de imagen permite la evaluación dinámica del proceso de deformación durante la tonometría de no contacto. A cada imagen estática se le aplican algoritmos avanzados para la detección de los límites del contorno corneal.

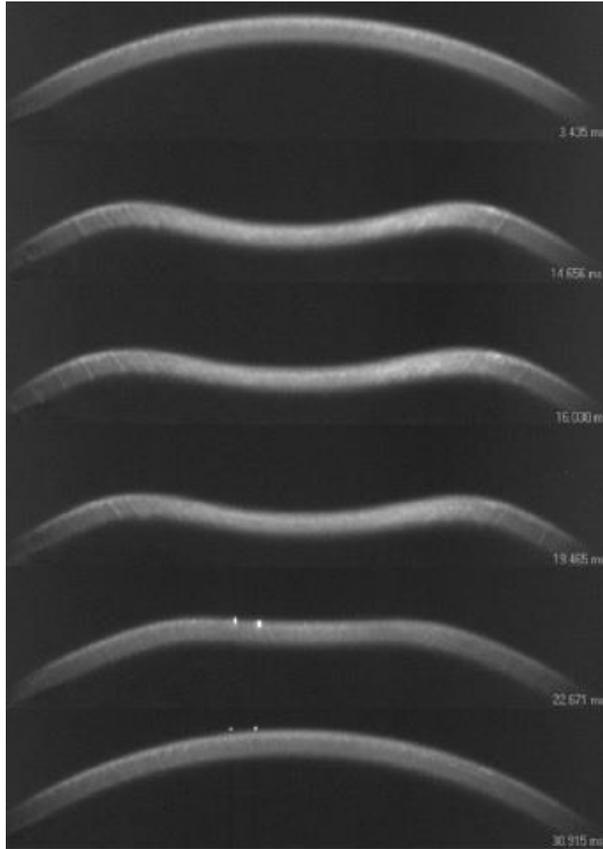


Figura 5: Imágenes de la morfología corneal durante la deformación tomadas por el Corvis ST

La grabación comienza con la córnea en su posición de reposo, donde muestra una superficie convexa. El pulso de aire fuerza a la córnea a desplazarse posteriormente, en dirección al interior del globo ocular. En su camino hacia la deformación máxima, la superficie de la córnea atraviesa un punto de aplanación (*Aplanación 1; A1*) donde se registra el nivel de presión al que se consigue, correspondiéndose con el valor de la Presión Intraocular.

En el punto de máxima deformación, la superficie de la córnea adopta una morfología cóncava (*Concavidad Máxima; HC*). Existe un periodo de oscilación en el punto de

máxima deformación antes de comenzar la fase de recuperación. Durante este trayecto de vuelta, la córnea vuelve a atravesar un punto de aplanación (*Aplanación 2*; A2) antes de recuperar su morfología natural.

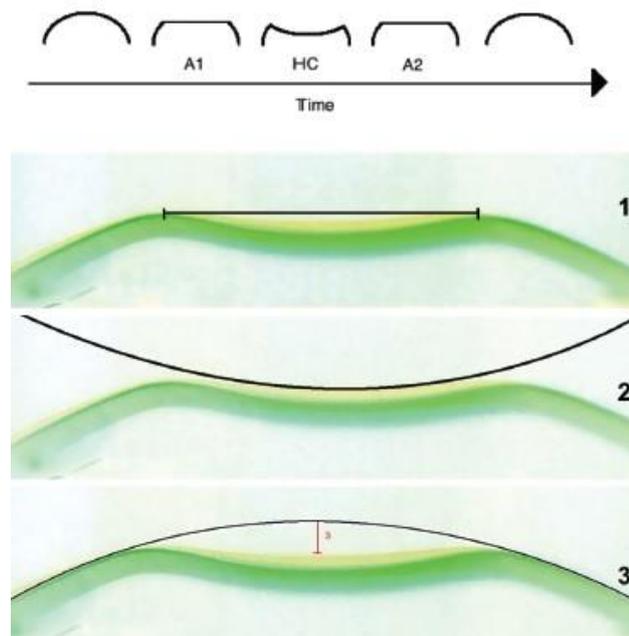


Figura 6: Representación gráfica de las posiciones de deformación a lo largo del tiempo en los que el Corvis ST realiza mediciones. A1: aplanación 1. HC: máxima concavidad. A2: aplanación 2. Figura 6.1. Medición de la distancia entre picos. Figura 6.2. Radio de curvatura en deformación máxima. Figura 6.3. Amplitud máxima de deformación.

Los parámetros que aporta el instrumento para el estudio de la deformación son presentados en un informe que recoge gráficos y una tabla de datos:

3.2.3.1. GRAFICOS

Amplitud de deformación (Deform. Ampl.; milímetros):

De manera gráfica se muestra la secuencia de la deformación del ápex corneal a lo largo de 30 ms. Dos líneas discontinuas delimitan la zona de máxima deformación. El punto más alto de la gráfica se corresponde con el máximo de deformación, en el cual la córnea presenta una concavidad máxima. Como se puede observar, la curva de deformación es asimétrica con respecto a una línea vertical que pasa por el punto de mayor deformación, debido a la histéresis que presenta la córnea por ser un material viscoelástico y que ha sido explicada previamente.

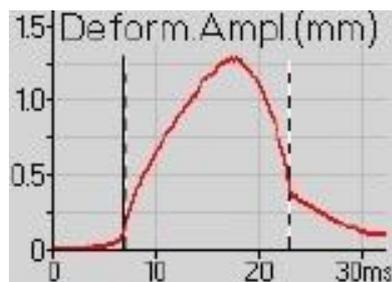


Figura 7: Gráfica de la amplitud de deformación corneal

Longitud de la aplanación (applan. len; milímetros)

Esta gráfica presenta los datos de longitud, en milímetros, de la zona aplanada. Los 2 picos que se observan en la gráfica se corresponden con los 2 momentos de aplanación que muestra la córnea durante el ciclo de deformación.

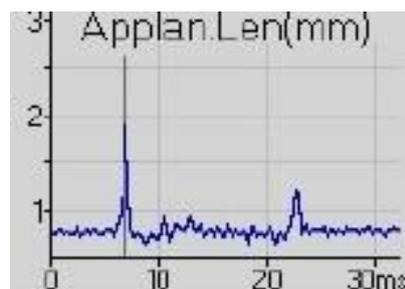


Figura 8: Gráfica de la longitud de la aplanación corneal con la deformación

Velocidad de deformación corneal (*cor. velocity*; metros/segundo)

La velocidad a la que la córnea se deforma varía a lo largo del ciclo, y dicha información se muestra en una gráfica. El pico positivo corresponde con la velocidad máxima, que se registra cuando la córnea se aplanan y adquiere una configuración cóncava. El momento de máxima concavidad corresponde con una velocidad nula en la gráfica. En este momento la fuerza de deformación cesa y en su recuperación la córnea muestra un pico de velocidad negativo coincidente con la segunda aplanación, que decrece hasta alcanzar un valor nulo cuando la córnea adquiere su forma convexa original. Como sucede con la amplitud de deformación, la velocidad de deformación no suele ser idéntica a la de recuperación debido a la histéresis corneal.

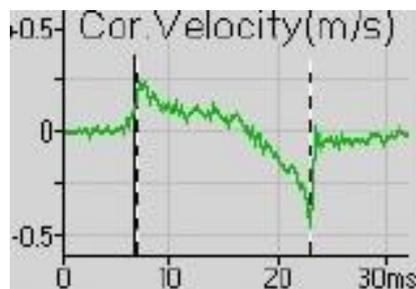


Figura 9: Velocidad de deformación de la córnea.

3.2.3.2. TABLA DE DATOS

Presión intraocular (*IOP*; mmHg)

Se calcula en el momento de la primera aplanación midiendo la fuerza ejercida para conseguir dicha aplanación.

Paquimetría (*pachy*; micras)

Se calcula a partir de la imagen de Scheimpflug obtenida antes de la aplicación del pulso de aire y se corresponde con el grosor corneal en el ápex corneal. El valor

mostrado es el valor mínimo obtenido, pues recordemos la córnea tiene su espesor mínimo en el centro.

Aplanación 1 y 2 (A1 y A2)

Para el estudio de la Histéresis corneal, el instrumento resume en una tabla el tiempo (time) , la longitud del desplazamiento (length) y la velocidad alcanzada en los 2 momentos de aplanación (velocity).

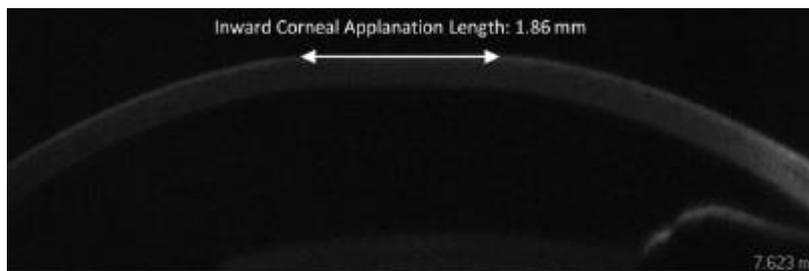


Figura 10: Imagen corneal correspondiente a la primera aplanación donde se mide la longitud de aplanación 1.

Se debe señalar que la velocidad en el momento de aplanación 2 presenta un signo negativo al tratarse de una velocidad de recuperación.

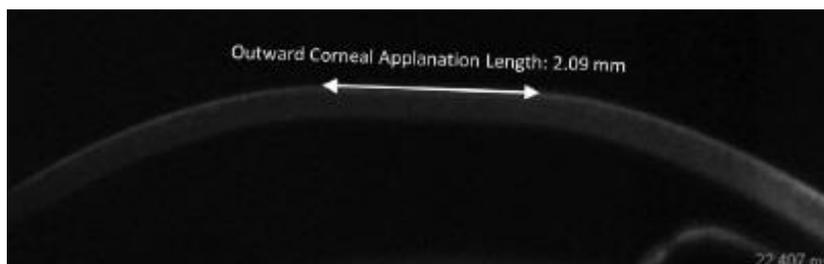


Figura 11: Imagen corneal correspondiente a la segunda aplanación donde se mide la longitud de aplanación 2

En un tejido viscoelástico estos valores deberían ser diferentes en los 2 momentos de aplanación por la histéresis del tejido.

Máxima concavidad (hi con; HC)

En este apartado se recogen datos relativos al momento en el que la córnea adquiere una deformación máxima.

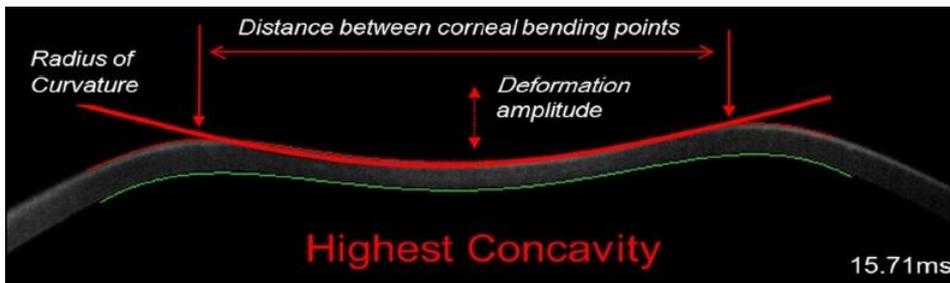


Figura 12: Imagen corneal correspondiente al momento de máxima concavidad.

Se muestra el tiempo hasta el desplazamiento máximo (*time*; milisegundos), dicho desplazamiento (*deform. ampl*; milímetros), el radio corneal de la curvatura (*radius*; milímetros) y la distancia entre los 2 picos corneales (*peak dist*; milímetros).

	Time	Length	Velocity	IOP	Pachy
Appl 1	6.97 ms	1.89 mm	0.10 m/s	20.5 mmHg	551 μ m
Appl 2	22.99 ms	1.19 mm	-0.34 m/s		
	Time	Peak Dist.	Radius	Deform. Ampl.	
Hi Con.	17.48 ms	5.52 mm	6.36 mm	1.29 mm	

Figura 13: Tabla de datos que aporta el Software del Corvis ST

3.2.3.3. ESTUDIOS PUBLICADOS

Los valores de PIO y de espesor corneal medidos con el Corvis ST guardan una buena correlación con otros dispositivos, como el tonómetro de aplanación de Goldmann y el paquímetro de ultrasonidos (40). También se ha observado que el Corvis ST presenta un grado de repetibilidad alto (40-43) aunque en algunos estudios sólo lo encuentran para determinados parámetros.

Diversos trabajos han estudiado la deformación corneal tanto en pacientes sanos como con distintos tipos de patologías corneales o generales, encontrando diferencias entre grupos (44-49).

3.2.4. ORA

El Ocular Response Analyzer (ORA) , desarrollado por Reichert Corp (Reichert, Corp., NY, EEUU.) es un instrumento que se diseñó para su uso en el contexto de la cirugía refractiva con la intención de descartar córneas biomecánicamente alteradas y/o queratocono frustre, y así prevenir la aparición de la ectasia tras cirugía corneal (50-52). Posteriormente se han realizado numerosos estudios que avalan su utilidad clínica en el entorno de otras patologías corneales y en el glaucoma (34, 53-55).

Este dispositivo analiza la respuesta de la córnea durante un proceso de aplanación bidireccional inducido por un pulso de aire. La fuerza de dicho pulso se incrementa de manera progresiva y, tras alcanzar su máximo, disminuye también progresivamente. La córnea atraviesa por diferentes fases durante el proceso, desde la convexidad natural pasando por un primer aplanamiento hasta alcanzar una leve

concauidad donde la deformación es máxima, para pasar posteriormente por un segundo aplanamiento hasta el cese total del pulso de aire y la recuperación.

Todo el proceso de deformación es registrado a través de un colimador de luz electro-óptico que enfoca los 3 mm centrales de la córnea y un receptor para recoger la señal de la luz reflejada en la superficie ocular. La reflexión de la luz es máxima cuando la córnea está aplanada. Además el sistema registra dos valores de la presión independientes, P1 y P2, que están asociados a los procesos de aplanación. Estos dos valores son diferentes debido a la naturaleza viscoelástica de la córnea (56).

La versión inicial del ORA proporciona dos parámetros biomecánicos asociados al proceso descrito: la histéresis corneal (CH, *corneal hysteresis*) y el factor de resistencia corneal (CRF, *corneal resistance factor*)

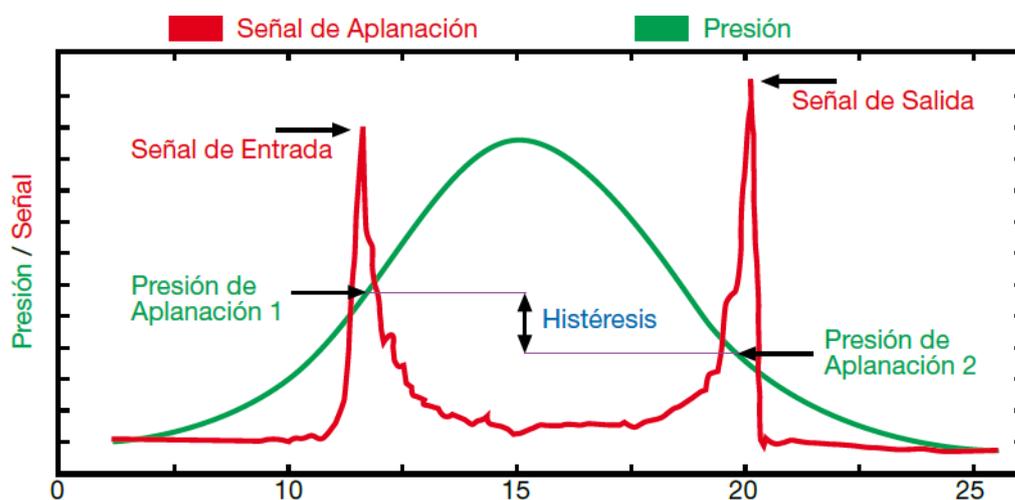


Figura 14: Gráficas de presión y señal (aplanamiento corneal) en función del tiempo aportada por el Ocular Response Analyzer (O.R.A).

La CH se define como la diferencia entre las 2 presiones (P1 y P2) obtenidas durante el proceso de medida. La CRF se calcula usando una ecuación lineal y se estima que traduce la resistencia global de la córnea (14).

Por otro lado, el aparato nos aporta datos sobre la tonometría ocular:

IOPg : PIO estimada tipo Goldmann

IOPcc: PIO ajustada por CH.

Existe una gran cantidad de estudios que han tratado de caracterizar la biomecánica de la córnea con el sistema ORA en ojos normales (57) y en diferentes condiciones patológicas (57, 58). Diferentes rangos de normalidad han sido reportados para los parámetros CH y CRF (59), incluso para diferentes grupos de edad (60). Existe, por tanto, una gran variabilidad en estos parámetros, pudiendo ser la presión intraocular uno de los principales factores que contribuyen a dicha variabilidad.

Con la finalidad de superar las limitaciones diagnósticas de CH y CRF, nuevos parámetros biomecánicos basados en el análisis de la curva de la señal de respuesta han sido desarrollados y validados clínicamente (61). Aunque algunos parámetros son específicos del aparato, varios de estos nuevos parámetros informan de los tiempos de deformación, longitudes de deformación y tasas o velocidades de deformación, de manera similar a como lo hace el Corvis ST.

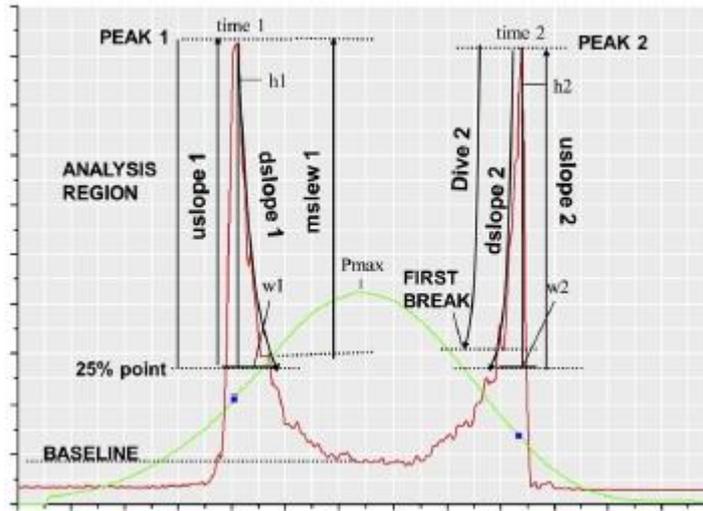


Figura 15: Gráficas de datos correspondientes al nuevo software del Ocular Response Analyzer (O.R.A.).

El globo ocular presenta una cobertura externa de tipo mucoso susceptible de ser atravesada por algunos agentes patógenos. Además, la lágrima que nutre dicha superficie tiene capacidad de transmisión de patologías infecciosas. Por todo ello, las mediciones que se realizarán a las pacientes serán tomadas con aparatos que utilizan tecnología de No-Contacto, evitándose los citados problemas.

4. MODIFICACIONES EN LA BIOMECÁNICA TISULAR ASOCIADAS A LAS HORMONAS SEXUALES

El embarazo, estado fisiológico en el que existe un aumento de hormonas sexuales, provoca cambios que afectan a múltiples órganos, incluyendo tejidos oculares como la Córnea y el Trabéculum (62).

Durante la gestación existe un incremento de Estrógenos, Progesterona y β -gonadotropina coriónica humana. Los niveles de progesterona comienzan a incrementarse a partir de las 20 semanas de gestación por lo que su efecto aparece durante la última parte del embarazo. Los estrógenos se pueden detectar a partir de las 9 semanas y su pico máximo se encuentra entre las semanas 31 y 35 de gestación. Han sido descritos receptores a los que se unen dichas hormonas en los núcleos de las células epiteliales, estromales y endoteliales de la córnea (63)

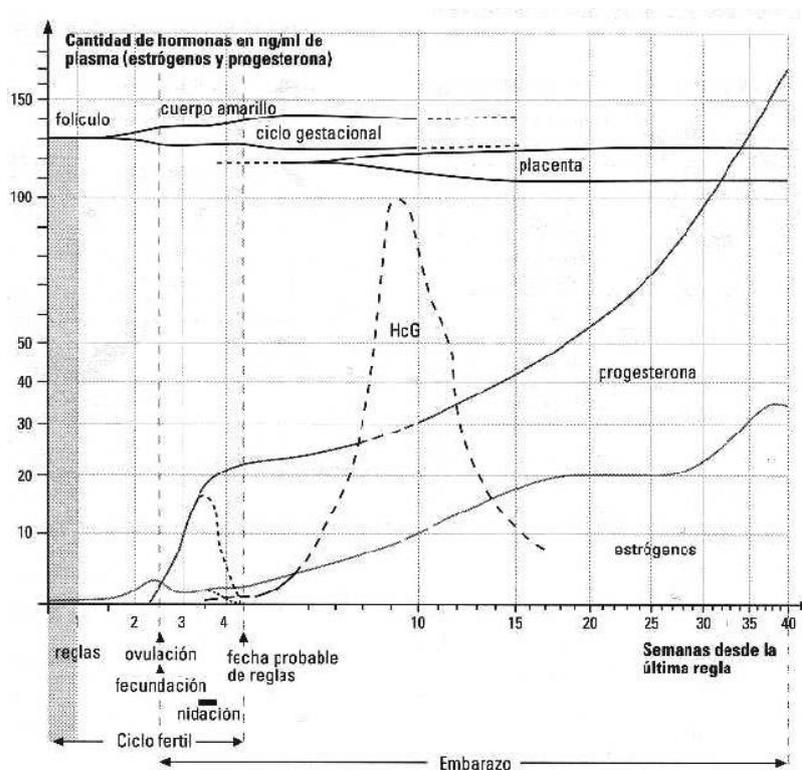


Figura 16 : Gráfica de niveles hormonales durante el Embarazo.

Entre los cambios corneales asociados a las hormonas sexuales se encuentran:

- 1- Disminución de la sensibilidad corneal (62).
- 2- Modificación de la curvatura corneal (64). Ello explica, junto a otros cambios, la variación temporal en la refracción e intolerancia a las lentes de contacto.
- 3- Aumento del espesor corneal (65, 66).
- 4- Cambios en la Biomecánica corneal:

No hay datos precisos actuales sobre la modificación de la biomecánica corneal por el efecto de las hormonas sexuales.

Estudios en la piel han confirmado modificaciones tisulares asociadas al embarazo. Se ha descrito un aumento en el grosor de piel que es resultado de la combinación de la mayor acumulación de agua y de la síntesis de ácido hialurónico inducida por los estrógenos (67). El contenido de agua de la piel puede llegar a casi duplicarse (68) y el espesor de la misma aumenta entre un 7-15 % tras la terapia hormonal sustitutiva. Al contrario que en la córnea, la influencia de los estrógenos en las propiedades biomecánicas de la piel ha sido previamente investigada (69).

La asociación entre los estrógenos y modificaciones biomecánicas ha sido descrita también en otros tejidos biológicos. Se ha observado, por ejemplo, una reducción de la rigidez en el ligamento anterior cruzado de conejos bajo la influencia de altos niveles de estrógenos (70).

No sólo niveles elevados de estrógenos tienen como resultado cambios en los tejidos, sino también su reducción. La cantidad de GAG está significativamente disminuida en casos de deficiencia de estrógenos y como consecuencia se aumenta la rigidez del cartílago (71). Estudios previos confirman estos hallazgos en los que se

relaciona la degradación de GAG y el aumento de la rigidez de los tejidos (72, 73). También se ha encontrado en los vasos sanguíneos un aumento de la rigidez con menor elasticidad asociada a la reducción en el nivel de estrógenos (74, 75).

La relación entre el grado de hidratación y las propiedades biomecánicas de la córnea también ha sido motivo de estudio. Soergel encontró una reducción de la resistencia a la deformación con aumentos de hidratación (76). Por otro lado Hjortdal y su equipo observaron un aumento significativo de la distensibilidad de la córnea con grados mayores de hidratación (76, 77).

Se han descrito cambios a lo largo del ciclo menstrual (78) en la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF) que, como sabemos, son parámetros que caracterizan las propiedades biomecánicas de la córnea.

Varios estudios han evidenciado cambios en el grosor corneal durante el ciclo menstrual y durante el embarazo (65, 66). Con respecto al ciclo menstrual, se ha descrito que las curvas de grosor corneal tienen una forma bimodal, superponible a la concentración de Estrógenos (79), la cual tiene su primer pico justo antes de la ovulación y su segundo pico 8 días después de la misma.

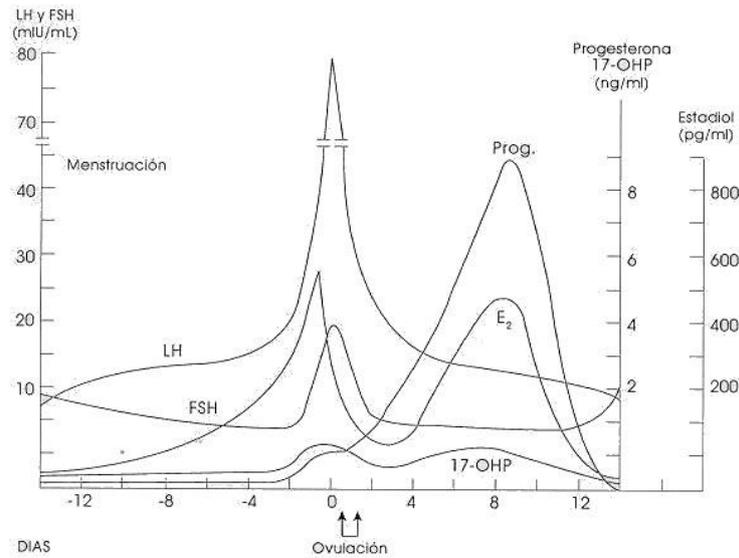


Figura 17 : Niveles hormonales durante el ciclo menstrual.

Por otro lado, durante el embarazo se produce un incremento del grosor corneal durante el 2º y 3er trimestre que pudiera estar relacionada con la retención de líquidos asociada a los cambios hormonales, y más específicamente a los estrógenos, que alcanzan la córnea a través de la lágrima y el humor acuoso.

El estroma corneal supone el 90 % del espesor corneal y es la capa más importante desde un punto de vista biomecánico. La matriz extracelular del estroma está formada principalmente por colágeno, proteoglicanos y glucosamínglicos y de ella dependen las propiedades viscoelásticas de la córnea. El cambio en el grado de hidratación corneal debería alterar las propiedades viscoelásticas de la córnea como se ha visto que sucede tras la facoemulsificación de la catarata donde el edema postquirúrgico aumenta el grosor corneal y reduce los parámetros de Histéresis y Factor de Resistencia corneal medidos con el ORA (80). Estudios previos experimentales han observado cambios en la biomecánica corneal tras el incremento en la hidratación, como el aumento de la distensibilidad del tejido (77). Sin embargo, tras cultivar

córneas de cerdo en medios con estrógenos y estudiar los cambios en grosor y en respuesta a la deformación, Spoerl y su equipo observaron que el efecto de los estrógenos sobre la biomecánica corneal parece que se produce por el efecto hormonal sobre las células corneales y la matriz extracelular y no únicamente por el edema del tejido (81).

5. TONOMETRÍA Y ERRORES TONOMÉTRICOS

La presión intraocular (PIO) es el único factor de riesgo modificable de los implicados en el desarrollo y progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa (82-84) por lo que su precisa medida es fundamental para el diagnóstico, clasificación y seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, en la práctica no se pueden realizar medidas directas, que implicarían la colocación de un manómetro en el interior del ojo. De manera alternativa, la determinación de la PIO debe realizarse indirectamente a través de la córnea, lo cual implica errores en la medición dependiendo de las características de la misma (85).

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

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

donde:

F= tasa de drenaje del humor acuoso.

C= facilidad de drenaje del humor acuoso (normal: 0,2 μ l/min/mmHg).

Po= PIO en mmHg.

Pe= Presión venosa episcleral (normal: 10 mmHg).

La distribución de la PIO en la población general tiene un rango de oscilación entre 9 y 21 mm Hg. La PIO no tiene una distribución estadísticamente normal, sino que existe una tendencia hacia las altas presiones. Clínicamente se reconoce los 21 mmHg como el valor de corte de la PIO para definir los pacientes que se encuentran fuera de la normalidad, pero este límite es arbitrario.

La PIO medida varía en función del tonómetro utilizado y la población en que se realiza la medida, lo cual permite ver que la frontera entre normales y sospechosos no puede tener un límite tan rígido. En la población japonesa, por ejemplo, el valor medio de la PIO suele ser 1 mm Hg más bajo que en los caucásicos.

Además, hay que tener en cuenta que la PIO en pacientes sanos sufre variaciones circadianas en un rango de 5 mm Hg, con una tendencia a valores mayores entre las 8 y 11 de la mañana y menores por la tarde y después de medianoche. Otros factores que podrían influir son el pulso cardíaco, la tensión arterial y las maniobras de Valsalva (86-88).

Las técnicas para la estimación de la PIO han evolucionado desde que en 1826 Sir William Bowman (89) señalara la importancia de la estimación digital de la presión ocular en su práctica clínica. A lo largo del siglo XIX y principios del XX se desarrollaron diferentes tonómetros que no consiguieron desbancar a la estimación digital, mucho más cómoda y rápida, como método de elección. El primer tonómetro de uso generalizado fue el diseñado a final de los años 20 por Hjalmar Schiøtz, basado en el

principio activo de la indentación. Fue más tarde, en la década de los 50, cuando la tonometría de aplanación se generalizó, manteniéndose como el método de elección hasta nuestros días.

La tonometría de aplanación de Goldmann (TAG) se basa en la ley de Imbert-Fick ($W = p \times A$), que determina la presión necesaria para aplanar una esfera seca perfecta de paredes delgadas, según la cual la PIO (p) se infiere de la fuerza (W) requerida para aplanar una cierta área (A) de la córnea central. Considerando que la superficie de la córnea no es seca y que la córnea no es de paredes delgadas, se realizó una modificación de esta fórmula ($W + s = p \times A + b$); donde s representa a fuerza de tensión superficial causada por la película lagrimal y b la resistencia de la córnea a la aplanación.

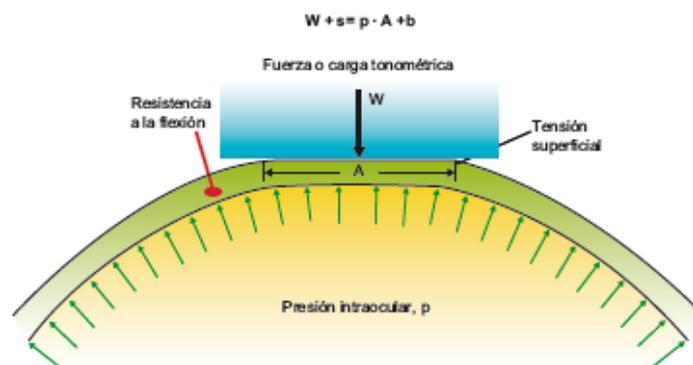


Figura 18: Representación de la ley de Imbert-Fick, considerando la tensión superficial (s) y la resistencia de la córnea a la flexión (b). La PIO (p) se infiere de la fuerza (W) requerida para aplanar una cierta área (A) de la córnea central.

Atendiendo a estas modificaciones, Goldmann determinó que la aplanación se realizaría mejor con un instrumento que incidiese sobre una zona de 3,06 mm de diámetro, ya que la resistencia a la aplanación quedaría equilibrada por la atracción

capilar de la película lagrimal sobre el tonómetro. De esta forma, s y b se anulan entre sí, reduciendo la ecuación a la forma simple. Sin embargo, con la aplicación de esta ley al aplanamiento corneal se asumen condiciones que no son reales como que la córnea:

- 1- tiene un radio de curvatura constante
- 2- es esférica
- 3- tiene un espesor mínimo
- 4- presenta siempre la misma rigidez en todos los casos

Los resultados de los estudios clínicos, matemáticos y numéricos han demostrado que la medida de la PIO mediante la tonometría de aplanación está influenciada por la morfología corneal (curvatura, espesor, astigmatismo) y las propiedades biomecánicas. Si la aplanación se realiza sobre córneas estándar, los valores obtenidos serán reales, pero si se practican sobre córneas con morfología o propiedades biomecánicas fuera de los rangos normales, las mediciones no serán exactas.

Las principales fuentes de error que afectan a la tonometría de aplanación afectan a todos los tonómetros que usan esta tecnología, independientemente de que sean de contacto o de no contacto.

5.1. Influencia del espesor corneal central

El espesor corneal central varía notablemente entre los individuos de una población, pudiéndose encontrar diferencias de más del 20% de manera fisiológica. Estudios como el de Shah y colaboradores encuentran un ECC medio de 554 micras.

Por grupos según la patología de base se vieron diferencias, siendo la media en los sujetos glaucomatosos de 550 μm , en los glaucomas normotensivos de 514 μm y en la hipertensión ocular de 580 μm . El análisis de los datos obligó a los autores a reclasificar los grupos; los hipertensos eran probablemente sujetos con PIO normal y los glaucomas normotensivos eran glaucomas con PIO elevada (32). Otros estudios en diferentes tipos de pacientes corroboran estos datos, encontrando espesores medios entre 540 y 550 micras (90, 91).

Cuando Goldmann diseñó el tonómetro de aplanación era consciente de que los cambios de espesor podían alterar la medida obtenida, pero consideró que las variaciones no serían significativas.

Más tarde, Ehlers et al desarrollaron numerosos estudios en los años 70 sobre el efecto del espesor corneal central (EEC) en la PIO. Uno de los más relevantes estudiaba manométricamente ojos que iban a ser intervenidos de catarata y correlacionaba esta PIO obtenida mediante manometría con la paquimetría y la PIO con Goldmann. Observaron que la máxima concordancia entre ambas medidas de PIO sucedía para un espesor corneal de 520 micras, con desviaciones de hasta 7 mmHg por cada 100 micras. Así pues, desviaciones en el grosor corneal se traducirían en supra o infraestimaciones de la PIO real. Johnson et al publicaron un caso con un espesor corneal de 900 micras donde la PIO Goldmann era de 30 mmHg y manométricamente no superaba los 11 mmHg (92, 93).

Estos trabajos fueron seguidos por otros muchos estudios clínicos, numéricos y matemáticos. La mayoría de los estudios estaban de acuerdo con la existencia de una fuerte asociación entre TAG y ECC, pero los resultados obtenidos son dispares, con horquillas de desviación amplias comprendidas entre 0.7 y 4.5 mmHg (94).

Autores	Año	Efecto en la TAG de cambios de 100 μm de ECC (mmHg)	Observaciones
Ehlers et al.	1975	7,1	Estudio de manometría en ojos <i>in vivo</i>
Wolfs et al.	1997	1,9	395 sujetos ECC = 537 μm (427-620)
Foster et al.	1998	1,8 (ojo derecho), 2,4 (ojo izquierdo)	1.242 sujetos ECC = 495 \pm 32 μm (ojo derecho) ECC = 514 \pm 32 μm (ojo izquierdo)
Stodtmelster	1998	0,7	579 sujetos ECC = 585 \pm 41 μm (475-721)
Shah et al.	1999	1,1	908 sujetos
Bhan et al.	2002	2,3	181 sujetos sanos ECC = 551 \pm 49 μm
Foster et al.	2003	1,5 a 1,8	1.232 sujetos
Shimmyo et al.	2003	1,6	1.976 sujetos ECC = 551 \pm 35 μm
Gunvant et al.	2004	2,7	334 sujetos sanos ECC = 518 μm (426-616)
Schneider y Grehn	2006	4,5	100 pacientes sanos
Orssengo y Pye	1999	4	Estudio matemático
Liu y Robens	2005	1,6	Estudio matemático
Elshelkh et al.	2011	1,65	Estudio numérico

Tabla 19: Resultados de los estudios realizados para la valoración del efecto en la tensión de aplanación de Goldmann (TAG) ante cambios de 100 μm de espesor corneal central (ECC).

Hasta la fecha no se ha podido establecer la equivalencia de la PIO en los pacientes con un ECC distinto a la media poblacional. En general, un grosor aumentado supondrá una sobreestimación de la PIO, aunque esto no siempre es así. Estudios más recientes han observado que la rigidez de la córnea, que determina la resistencia mecánica a la aplanación de la córnea, también es un factor responsable de los errores en la TAG (95, 96). Córneas biomecánicamente fuertes y con ECC elevado provocarán la sobreestimación de la medida de la presión (34). Por el contrario, la presencia de edema corneal, situación en la cual existe una retención de agua en el estroma corneal que sucede en patologías como la distrofia endotelial de Fuchs o la queratopatía bullosa de la pseudofaquia, induce un aumento de grosor y un artefacto en la medida de la PIO, infraestimándose su valor (97) al deteriorarse su comportamiento biomecánico (34).

Estos hallazgos destacan la importancia de la hidratación del estroma o la existencia de edema en córneas gruesas, ya que supondría un grave error tonométrico por parte de la TAG. Aplicar las correcciones de la medida de la PIO, propuestas por algunos estudios, incrementaría el error en este tipo de situaciones.

5.2. Influencia de la curvatura corneal

Cuanto más pronunciada es la curvatura corneal y menor el radio de curvatura, mayor es la fuerza que debemos aplicar en la córnea para producir su aplanación, lo que conducirá a un incremento del valor de PIO registrada. Además, el consiguiente incremento del desplazamiento del fluido aumenta la contribución de la rigidez ocular a sobreestimar la PIO (85, 98).

Medeiros encuentra que por cada milímetro de incremento en el radio de curvatura corneal (córnea más plana), existe un descenso en la estimación de la PIO de 3,33 mmHg. Esta influencia era menor cuando se corregían otros factores y se mantenía relativamente independiente del espesor corneal central (99).

5.3. Influencia del astigmatismo

Cuando existe un astigmatismo significativo, los semicírculos que se producen en el aparato de medida de Goldmann y que utiliza el observador para marcar el registro, son elípticos, y esto altera la precisión de la medición obtenida. Se debe tener presente que por cada 4 dioptrías (D) de astigmatismo puede existir una diferencia de 1 mmHg en casos de astigmatismo regular. Pero en casos de queratoplastias, ectasias

o cicatrices, la imagen es además irregular y la medición es todavía menos precisa (100).

5.4. Influencia de la biomecánica corneal

Aunque se sabe desde hace tiempo que las propiedades del material del tejido corneal influyen sobre la resistencia a la aplanación, el valor de dicha resistencia era desconocido al no poder medirse *in-vivo*. La histéresis corneal (CH) es una medida de la absorción de energía de las materias viscoelásticas cuando realizan el ciclo de estrés-relajación o carga-descarga. La CH es un indicador de la capacidad corneal de absorber y disipar energía. En principio se describe como una propiedad biomecánica independiente de la morfología de la córnea y sus valores no deberían estar influidos por la curvatura corneal, el astigmatismo, la longitud axial del globo ocular o la agudeza visual.

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

Hg. Si por el contrario el módulo de Young es de 0,58 MPa, el modelo predecía un cambio de hasta 2,63 mmHg (95).

Estos resultados son coincidentes con otros estudios previos, donde desaconsejaban un único valor para la corrección del efecto del espesor corneal sobre la tonometría. Numerosos estudios ya habían investigado el efecto del espesor corneal en la medida de la PIO. Sin embargo no tenían en cuenta otros factores como el módulo de Young o las propiedades biomecánicas corneales y ésta es una posible causa por la que existían resultados tan dispares. Esto desaconseja claramente la aplicación de un factor corneal corrector universal (101).

En este modelo informático, si el radio de curvatura se incrementa un 10% existe un descenso de la PIO de 0,72 mm Hg. Si por el contrario el radio de curvatura disminuye un 10%, aumenta 0,97 mm Hg. Cuando la variación se aplicaba al módulo de Young variando de 0,1 MPa a 0,9 MPa, la tonometría de aplanación variaba desde 13 a 30,26 mm Hg para una misma presión real (15 mm Hg). Un 10% de cambio en el módulo de Young supone un cambio de 0,41 mm Hg. La implicación de esos resultados son muy importantes, ya que la variabilidad en el módulo de Young en los seres humanos no es sólo del 10%, sino que puede variar de 0,01 a 10 MPa. Como consecuencia, diferencias en las propiedades biomecánicas corneales a lo largo de la población pueden significar un gran impacto en la medida de la PIO (95).

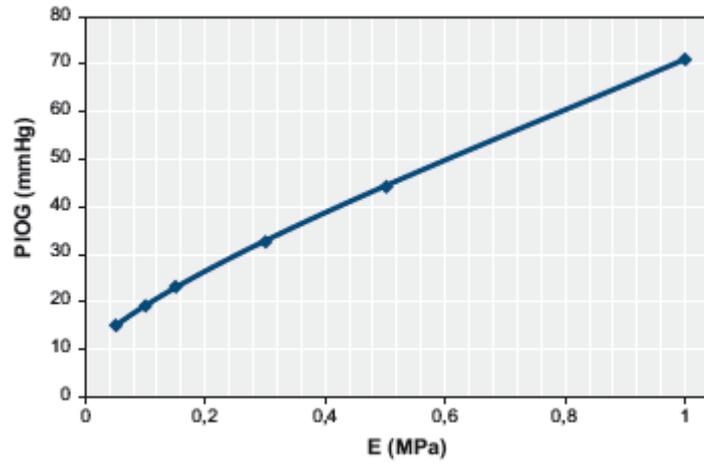


Figura: Estimación numérica del efecto de las propiedades del material en la medida de la PIO mediante TAG. Se aprecian los grandes errores en la medida de la PIO que se pueden generar ante pequeños cambios en el módulo de elasticidad.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

“El embarazo induce variaciones en los parámetros de deformación de la córnea medidos por el tonómetro de no contacto Corvis ST”

OBJETIVOS

- 1- Determinar si la respuesta corneal a la deformación se modifica durante el embarazo mediante el análisis de los parámetros de deformación aportados por el tonómetro de no contacto Corvis ST.
- 2- Determinar el sentido de estas modificaciones corneales a la deformación durante el embarazo.
- 3- Determinar si existen variaciones en la curvatura y el grosor corneal durante el embarazo.
- 4- Determinar si existen variaciones en la presión intraocular durante el embarazo y sus posibles causas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del Estudio

Estudio trasversal de cohortes de pacientes embarazadas y no embarazadas del mismo sexo y rango de edad. Se ha llevado a cabo en FISABIO Oftalmología Médica (FOM) y el Hospital Nisa 9 de Octubre de Valencia. Este estudio fue aprobado por el Comité Etico de Investigación de la FOM.

Todas las intervenciones de este proyecto sobre las pacientes se han hecho de acuerdo con los principios éticos para investigaciones en seres humanos (Declaración de Helsinki-Asamblea Médica Mundial de 1964 y posteriores enmiendas).

A todas las pacientes se les explicaron las bases y finalidades del estudio y libremente firmaron el consentimiento informado del estudio.

Durante la duración del estudio se determinaron:

- Medida de parámetros oculares de deformación corneal por el Tonómetro de no contacto Corvis ST para el estudio de la Biomecánica Corneal.

- Análisis de la refracción ocular y curvatura corneal mediante un Autorrefractómetro/Queratómetro para caracterizar el tipo de globo ocular y superficie externa de la córnea.

2. Entorno y Recursos

El estudio clínico se realizó en la FOM y en el Hospital Nisa 9 de Octubre.

Recursos utilizados: Para este estudio se utilizaron los aparatos de medida descritos en el apartado correspondiente:

Este estudio ha sido financiado por la propia institución (FOM).

3. Estancias

Consultas oftalmológicas de los Hospitales FOM y Nisa 9 Octubre. Estas consultas están dotadas de proyector de optotipos para la toma de la agudeza visual, lámpara de hendidura para la exploración ocular, oftalmoscopio binocular y lentes para la exploración del fondo de ojo.

La historia clínica se recoge en formato electrónico, para lo cual se dispone de ordenadores conectados en red con conexión a internet.

4. Personal

Médico oftalmólogo

Optometristas con experiencia en la valoración de la refracción ocular y la realización de pruebas exploratorias del polo anterior y tonometría de no contacto.

Auxiliares de enfermería con experiencia en la realización de autorefractómetros.

5. Material

CORVIS ST

Tonómetro de no contacto que incorpora una cámara Scheimpflug de alta velocidad que registra más de 4300 imágenes por segundo para monitorizar la respuesta corneal a un pulso de aire.

El paquete de software incorporado con el que se realizó el análisis de las medidas es el 1.00r30.

Este aparato es propiedad de Oculus® España y se cedió a la FOM para la realización del estudio.

AUTOREFRACTÓMETRO/QUERATÓMETRO KR-8700 TOPCON: propiedad de la FOM.

MATERIAL FUNGIBLE Y DE LIMPIEZA

Gasas, guantes y líquidos desinfectantes de superficies

MATERIAL INFORMÁTICO

Ordenador Dell® Inspiron 17 para almacenamiento de datos y redacción.

Hojas de base de datos electrónica del programa Excel de Microsoft® versión 2010 para la recogida los datos demográficos y las mediciones.

6. Muestra y selección de pacientes

Las pacientes se seleccionaron siguiendo criterios de inclusión y exclusión que a continuación se detallan. Estos criterios fueron obtenidos a partir de la recogida de los datos demográficos y la resolución de un cuestionario de salud

Las pacientes embarazadas se reclutaron desde la consulta de Ginecología del Hospital 9 de Octubre de Valencia a la cual acuden a sus revisiones programadas. Las pacientes controles han sido seleccionadas entre el personal trabajador de la fundación FOM y acompañantes sanas de pacientes que acudan a su cita de revisión en la FOM, que tenían similares características de edad que el grupo estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

- Pacientes embarazadas a partir de la 6ª semana de gestación
- con confirmación ecográfica del embarazo por su ginecólogo
- Mujeres sanas en edad fértil para el grupo de controles.
- Refracción dentro de $\pm 5,75$ D.
- Curvatura corneal entre 40 y 47,9 D.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES

1. Patología ocular previa o concomitante.
2. Cirugía ocular previa o cualquier otro tratamiento láser ocular realizado previamente.
3. Curvatura corneal $<$ de 40 Dioptrías o $>$ 48 Dioptrías.
4. Defecto refractivo superior a 6 dioptrías de miopía o hipermetropía.
5. Patología general previa o concomitante que pueda afectar al colágeno: diabetes, alteraciones tiroideas, enfermedades del colágeno.

6. Pacientes que en el momento de las medidas o hasta 6 meses antes estuvieran en tratamiento con medicación sistémica o tópica que pudiera alterar los valores de la presión intraocular.

7. Consentimiento informado

Recogido en el apartado anexos.

8. Exploración Oftalmológica:

Planificación de la visita

En la visita de Estudio, los procedimientos a realizar se detallan a continuación:

- 1- Firma del consentimiento informado.
- 2- Recopilación de los datos personales y de salud de las pacientes con la intención de descartar la existencia de factores que pudieran alterar las medidas oculares, originando sesgos en el estudio de las variables. A continuación se detalla el listado de datos recopilados:

A- Datos personales:

Nombre, apellidos, sexo y fecha de nacimiento

B- Datos relativos al embarazo: (grupo Estudio)

- a. Gestaciones previas y, en caso afirmativo:

Número de gestaciones previas.

Tipo de lactancia previa: natural / artificial.

- b. Semana de la gestación.

- c. Tipo de embarazo: natural, inseminación artificial, fecundación in vitro.

La planificación de embarazos puede suponer la toma por parte de las pacientes de hormonas que modifiquen el grado de hidratación corporal, lo cual podría afectar también al tejido ocular y, por tanto, distorsionar las medidas.

d. Sexo del feto.

C- Datos oftalmológicos: (ambos grupos)

- a. Presencia de patología ocular.
- b. Tratamientos tópicos concomitantes.
- c. Intervenciones quirúrgicas previas.

D- Datos de salud general: (ambos grupos)

- a. Presencia de patologías generales.
- b. Tratamientos vía oral concomitantes o dentro de los 6 meses previos a la visita del estudio.

3- Obtención de las medidas de las variables del estudio

Las exploraciones a realizar se practicarán siguiendo las normas de asepsia convenientes para cada aparato.

Con el fin de evitar los riesgos derivados de la utilización de fármacos, no se emplearán en el estudio colirios midriáticos o anestésicos en las exploraciones.

3.A. Medición de la ametropía de la paciente y de la curvatura corneal

El globo ocular presenta una cobertura externa de tipo mucoso susceptible de ser atravesada por algunos agentes patógenos. Además, la lágrima que nutre dicha

superficie tiene capacidad de transmisión de patologías infecciosas. Por todo ello, las mediciones que se realizan a las pacientes son tomadas con aparatos que utilizan tecnología de No-Contacto, evitándose los citados problemas.

Autorefractómetro/ Queratómetro

La medida de la refracción y la curvatura corneal se realiza con el autorrefractómetro.

Entre los requisitos para poder realizar esta prueba, teniendo en cuenta que se trata de pacientes embarazadas cuya gestación puede encontrarse en las fases finales, se tuvo especial cuidado en que la paciente se colocara en posición sentada y mantuviera la fijación ocular. Para evitar el movimiento del globo ocular, la paciente debe apoyar la barbilla y la frente en la mentonera y el reposacabezas y mantener la mirada en el estímulo de fijación que aporta el instrumento, que en este caso se trata de una figura. Antes de realizar la medida, es recomendable que la paciente parpadee varias veces para posteriormente mantener los párpados inmóviles. Cuando la alineación es la correcta, el aparato comienza la medida de manera automática. Si no es así, el comienzo de la medida puede ser accionado de manera manual. Con este instrumento se realizan 3 medidas, siendo el resultado seleccionado la media de las mismas que aporta el propio dispositivo.

Los datos que obtendremos del autorrefractómetro son:

1. Magnitud de la curvatura general, expresada en Dioptrías, de:

Meridiano horizontal

Meridiano Vertical

Media de los anteriores

2. Ejes de los meridianos más curvo y más plano.

3. Astigmatismo corneal, expresado en dioptrías, resultado de la resta del meridiano más curvo menos el más plano.

La medida de cada ojo se realizará por separado, comenzando siempre por el ojo derecho y permitiendo un descanso a la paciente si lo precisa con el fin de que la fatiga no afecte a la colaboración y a la calidad de la medida.

Con el fin de garantizar una buena fiabilidad de la medida, las pacientes con algún tipo de ametropía y usuarias de lentes de contacto fueron instruidas en discontinuar el porte como mínimo 7 días antes del día de la medida. Las lentes de contacto producen una modificación de la curvatura corneal que se revierte con su retirada.

3.B. Medición de la biomecánica corneal y el grosor corneal (ambos grupos)

Corvis ST

Las medidas con el Corvis ST se realizaron a todas las pacientes embarazadas y a las controles sanas para la medida de la biomecánica corneal y la presión intraocular.

Las medidas fueron realizadas en posición sentada y la paciente instruida en mantener la fijación en un estímulo lumínico que muestra el instrumento de medición. La paciente se colocaron adecuadamente, con el fin de poder mantener la cabeza en reposo y mirando al frente. La medida se realizó en cada ojo por separado, comenzando siempre por el ojo derecho y dándole la opción a la paciente de descansar si lo precisó para que la calidad de la segunda medida fuera idéntica a la primera.

Antes de solicitar a la paciente que mire a la luz de fijación que aporta el aparato en su interior, se le pidió que parpadeara varias veces para regularizar la película lagrimal.

El operador alineó, utilizando la visualización en la pantalla, el cabezal de medición con el centro de la pupila mediante los botones que desplazan verticalmente la mentonera.

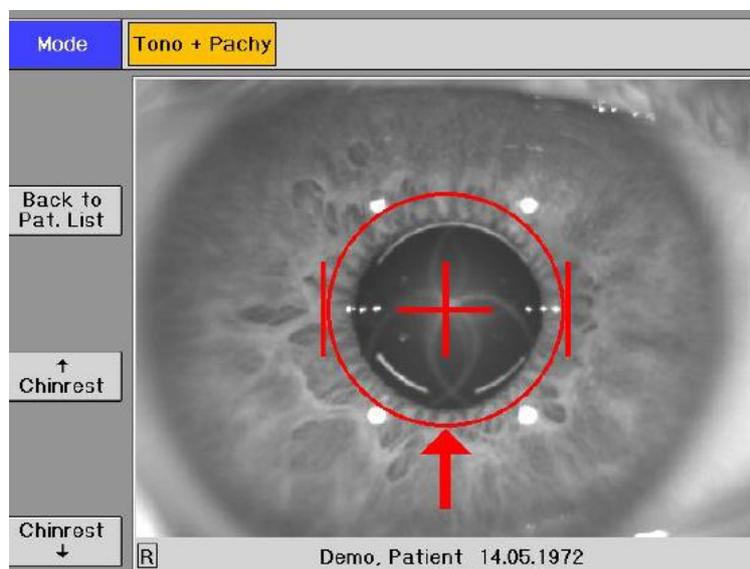


Figura 21: Imagen del proceso de colocación de la mentonera previo a la medición.

Para el ajuste fino del enfoque y el alineado se empleó un un *joystick* que desplaza el cabezal vertical, horizontal y lateralmente.

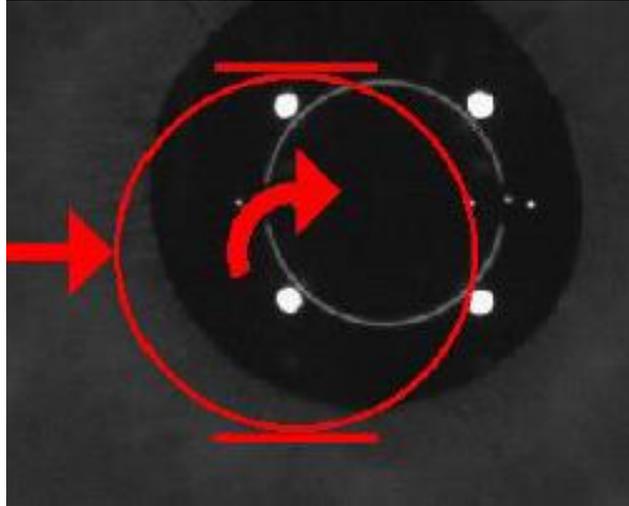
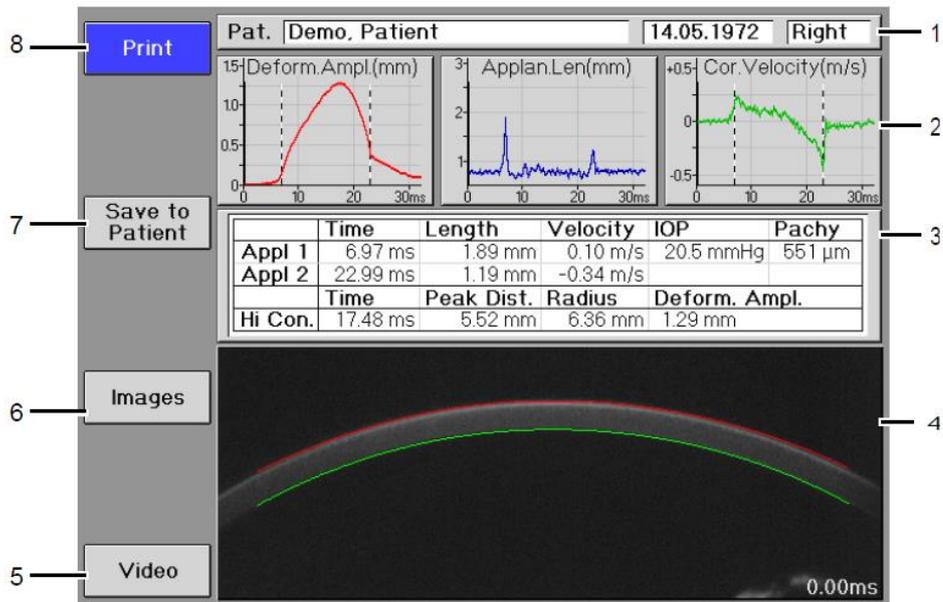


Figura 22: Imagen del proceso de alineamiento previo a la medición.

Cuando el instrumento se halla correctamente alineado, el registro comienza de manera automática. En caso de que no se realice de manera automática por problemas de enfoque o alineación, el operador puede manualmente iniciar el proceso de medida, de 30 milisegundos de duración.

Tras finalizar la medida, registramos los siguientes datos de deformación obtenidos en la Pantalla Resumen explicados previamente.



- | | |
|--|-----------------------|
| 1 Datos del Paciente | 5 Botón de Video |
| 2 Parámetros de la deformación corneal | 6 Botón de Imágenes |
| 3 Valores de PIO / Paquimetría | 7 Guardar la medición |
| 4 Imagen de la Cámara | 8 Botón de imprimir |

Figura 23: Imagen de la pantalla resumen de datos de medición del Corvis ST.

9. Recogida de Datos

Para la recogida de todos los datos y mediciones utilizamos una base de datos electrónica construida con el programa Microsoft Excel® 2010.

Los datos demográficos y de salud se introdujeron manualmente en el momento de su obtención.

Los datos resultantes de las exploraciones fueron transferidos a dicha base de datos de manera manual desde el informe impreso en el caso del Autorefractómetro y

de manera automática mediante la función de exportar que incorpora el instrumento en el caso del Corvis ST.

Para evitar sesgos en el análisis de los resultados, sólo se seleccionó un ojo por paciente de manera aleatorizada.

10. Metodología Estadística

Las variables respuestas primarias serán los 10 parámetros de deformación cuya medición se obtiene a partir del tonómetro. Se trata de la máxima amplitud de la deformación corneal, tiempos, longitud y velocidad del ápex corneal en primera y segunda aplanación, tiempo hasta la máxima concavidad, distancia entre picos no deformados y radio de curvatura en la máxima deformación.

Momentos de medición	Parámetros de deformación	Unidades de medida
Aplanación 1	Tiempo de Aplanación 1	Milisegundos (ms)
	Velocidad de Aplanación 1	Metros / segundo (m/s)
	Longitud de la Aplanación 1	Milímetros (mm)
Aplanación 2	Tiempo de Aplanación 2	Milisegundos (ms)
	Velocidad de Aplanación 2	Metros / segundo (m/s)
	Longitud de la Aplanación 2	Milímetros (mm)
Concavidad Máxima	Amplitud de deformación máxima	Milímetros (mm)
	Tiempo hasta la máxima concavidad	Metros / segundo (m/s)
	Radio de máxima concavidad	Milímetros (mm)
	Distancia entre picos de concavidad	Milímetros (mm)

Tabla 1: Parámetros de deformación y unidades de medida del Corvis ST.

Consideramos que estas variables desempeñan el rol de variables dependientes en el análisis estadístico multivariable realizado.

En primer lugar realizamos un **análisis descriptivo** que contiene los estadísticos más relevantes para las variables continuas (media, desviación estándar, mínimo, máximo, rango) y categóricas (frecuencias absolutas y relativas). La descriptiva se presenta segmentada según el grupo test-control al que pertenecen.

El análisis bivalente engloba todos los contrastes estadísticos necesarios para evaluar la homogeneidad de los grupos en cuanto a variables demográficas, factores intra y extracorneales, así como a obtener una primera información de las posibles diferencias en las respuestas de deformación.

Se aplica una prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar el ajuste de la distribución de los parámetros continuos a una normal. Sólo se obtienen desviaciones importantes ($p < 0,05$) para las longitudes de aplanación, el tiempo hasta la mayor concavidad y la distancia entre picos. Un análisis gráfico exploratorio detectó una asimetría negativa para las longitudes, un corto rango de valores posibles para el tiempo y una distancia entre picos con dos subpoblaciones. En cualquier caso, el notable tamaño de la muestra permitió la utilización de test paramétricos en todas las variables medidas en este tipo de escala (cuantitativa).

Correlación de Pearson: Calculamos este coeficiente para evaluar la correlación entre parámetros continuos, por ejemplo las variables corneales y los indicadores de deformación.

Test t para muestras independientes: Para contrastar la igualdad de medias de un parámetro continuo en los dos grupos de investigación. Se atiende a la corrección de Welch cuando no puede aceptarse la homogeneidad de las varianzas, contrastada mediante test de Levene.

El análisis multivariante tiene por objeto encontrar la expresión matemática que permita explicar y predecir el comportamiento de un parámetro de deformación en función del resto de medidas corneales, presencia de gestación y variables de perfil del paciente.

Desarrollamos un modelo estadístico de Regresión Lineal Múltiple. El modelo final fue construido a partir de un modelo inicial completo (con todos los factores forzosamente incluidos) del que, de modo iterativo y manual, se van extrayendo los términos que no son estadísticamente significativos (a nivel 95%), siempre bajo el criterio de que los coeficientes estimados de los términos que permanecen en el modelo no cambien en más de un 15%. La finalidad de esta estrategia es controlar estrictamente la existencia de posibles factores de confusión. Atendimos al coeficiente de determinación como indicador de la bondad de ajuste alcanzada con el modelo, además de la varianza residual S . Para el modelo óptimo validamos las hipótesis de aplicabilidad habituales: normalidad de los residuos, homocedasticidad, incorrelación (Durbin-Watson) y no colinealidad.

Para las comparaciones entre la IOP media de las pacientes gestantes y la IOP media predicha a partir de sus datos de deformación utilizamos el test t de muestras relacionadas. Como medida de concordancia entre ambas empleamos el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Para el estudio de la correlación entre los diferentes parámetros medibles de la deformación, desarrollamos un análisis factorial de componentes principales. Evaluamos la conveniencia del análisis a través del índice Kaiser-Meyer-Olbin y el test de Bartlett. Proporcionamos la solución de factores rotada mediante Varimax para la caracterización de los factores.

El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido el 5% ($\alpha=0.05$). Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

Para un modelo de regresión de efectos fijos con 2 predictores, con un nivel de confianza del 95% y considerando un tamaño de efecto $f^2=0,15$ (medio), la potencia alcanzada por el test en la muestra actual es 0,94 en el objetivo de detectar un coeficiente de la ecuación significativamente no nulo.

RESULTADOS

1- DESCRIPTIVA DEMOGRÁFICA DE LOS GRUPOS

La muestra para la investigación está constituida por 76 ojos procedentes de 76 mujeres, distribuidas en dos grupos: 33 gestantes (43,4%) correspondientes al grupo embarazo y 43 no gestantes correspondientes al grupo control (56,6%).

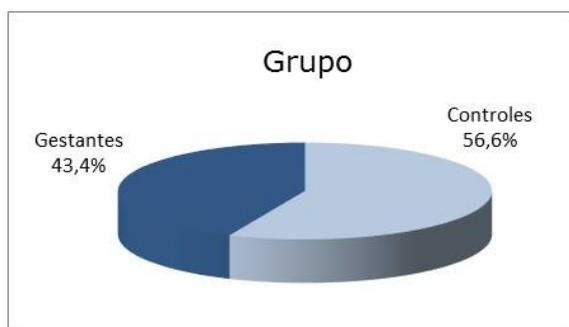


Figura 23 : Distribución de las mujeres según grupo

La edad media en la muestra es de $33,0 \pm 5,1$ años, con un rango entre los 21 años de la más joven y los 45 de la mayor.

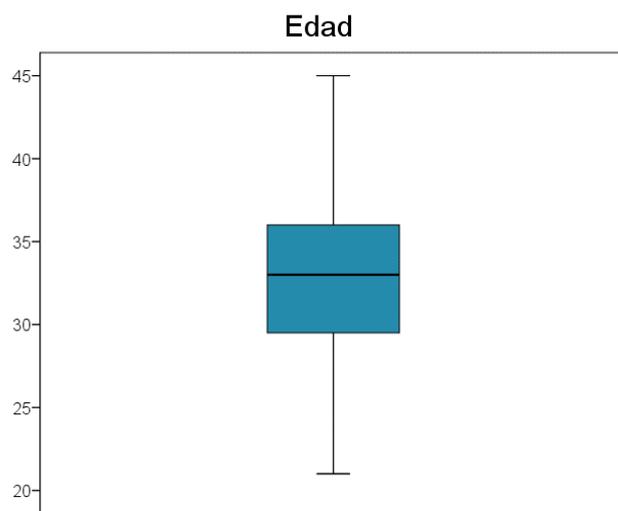


Figura 24: Diagrama de cajas del factor edad de las mujeres

La caja del diagrama concentra al 50% de los casos, siendo la mediana la línea horizontal que la divide. Los bordes superior e inferior de la caja se corresponden con el 1er y 3er cuartil, por debajo de los cuales está el 25% y 75% respectivamente de la muestra. Las líneas que parten de la caja se extienden hasta los valores en un rango aceptable, por encima de los cuales están los atípicos.

Por grupos, la media de la edad en el grupo de estudio es de 34,73 años, ligeramente superior que la media de la edad en el grupo control que se sitúa en 31,72 años. Las edades en el grupo de estudio se encuentran entre los 22 y los 45 años, similar a las del grupo control cuyos límites son los 21 y los 43 años.

	GRUPO		
	Total	Control	Embarazo
N	76	43	33
Media	33,03	31,72	34,73
Desviación típica	5,14	5,13	4,71
Mínimo	21,0	21,0	22,0
Máximo	45,0	43,0	45,0
Mediana	33,00	31,00	35,00

Tabla 2 : Edad de las mujeres según grupo

A continuación se resume la descriptiva básica para el grupo de las gestantes. El tiempo medio de gestación en el grupo de embarazadas es de 25,1±10,7 semanas, con un mínimo de 6 y un máximo de 38 semanas. Para el 51,5% de las mujeres, éste es su primer embarazo y para un 27,3% adicional se trata del segundo.

	N	%
Total	33	100,0%
1	17	51,5%
2	9	27,3%
3	4	12,1%
4	2	6,1%
5	1	3,0%

Tabla 3: Número de gestaciones previas en el Grupo Embarazo

Un 75% de las 16 gestantes no primerizas alimentó a su bebé previo mediante lactancia natural.

	N	%
Total	16	100,0%
No	4	25,0%
Si	12	75,0%

Tabla 4 : tipo de lactancia en gestaciones previas en Grupo Embarazo

En el embarazo actual, es predominante la fecundación natural (81,8%). El sexo del feto es varón para un 45,5% de sujetos y mujer para el 33,3%.

	N	%
Total	33	100,0%
Natural	27	81,8%
Invitro	6	18,2%

Tabla 5 : Tipo de fecundación en Grupo Embarazo

1.1. Homogeneidad de los grupos estudio y control con respecto a la Edad

La edad media en el grupo control fue de 31,72 años, mientras que en el grupo estudio fue de 34,73 años. Se observa una diferencia en la edad media de los grupos de aproximadamente 3 años. El intervalo de confianza al 95% para la diferencia es (0,72 5,29), que excluye al cero y por tanto, sugiere diferencias significativas ($p=0,011$, t).

	GRUPO		
	Total	Control	Embarazo
N	76	43	33
Media	33,03	31,72	34,73
Desviación típica	5,14	5,13	4,71
Mínimo	21,0	21,0	22,0
Máximo	45,0	43,0	45,0
Mediana	33,00	31,00	35,00

Tabla 6 : Valores medios de Edad según Grupo

2- MEDIDAS OBTENIDAS EN EL GRUPO CONTROL Y ESTUDIO

2.3. *Curvatura Corneal*

El valor de curvatura (K) es la media de las mediciones vertical y horizontal. La tabla a continuación muestra que la media en el grupo control es $43,8 \pm 1,3$ frente a $43,4 \pm 1,4$ en las embarazadas.

	GRUPO		
	Total	Control	Embarazo
N	76	43	33
Media	43,58	43,75	43,36
Desviación típica	1,33	1,26	1,40
Mínimo	40,38	41,38	40,38
Máximo	46,25	46,25	46,00
Mediana	43,50	43,88	43,25

Tabla 7 : Valores medios de Curvatura corneal según grupo

Con respecto al astigmatismo corneal, resultado de la resta entre el meridiano corneal más plano y más curvo, se puede observar que en ninguno de los dos grupos sobrepasa las 1,5 Dioptías.

	GRUPO		
	Total	Control	Embarazo
N	76	43	33
Media	-,69	-,62	-,79
Desviación típica	,33	,24	,40
Mínimo	-1,50	-1,50	-1,50
Máximo	,00	-,25	,00
Mediana	-,50	-,50	-,75

Tabla 8 : Valores medios de Astigmatismo según Grupo

2.4. Paquimetría

Con respecto a la paquimetría, las gestantes tienen un grosor medio de $554,2 \pm 30,6 \mu\text{m}$, frente a las $542,3 \pm 31,5 \mu\text{m}$ del grupo control.

	GRUPO		
	Total	Control	Embarazo
N	76	43	33
Media	547,4	542,3	554,2
Desviación típica	31,5	31,5	30,6
Mínimo	457,0	457,0	502,0
Máximo	630,0	606,0	630,0
Mediana	547,5	542,0	553,0

Tabla 9: Valores medios de Paquimetría según grupo

2.5. Presión Intraocular

En el grupo de las mujeres gestantes la presión media es de $11,5 \pm 2,7 \text{ mmHg}$ frente a $12,7 \pm 2,1 \text{ mmHg}$ entre las controles.

	GRUPO		
	Total	Control	Embarazo
N	76	43	33
Media	12,16	12,69	11,48
Desviación típica	2,42	2,09	2,67
Mínimo	6,50	7,00	6,50
Máximo	17,00	17,00	16,00
Mediana	12,25	13,00	11,50

Tabla 10: Valores medios de Presión Intraocular según grupo

Todas las pacientes muestran presiones consideradas clínicamente dentro del rango de normalidad (6-21 mmHg). Sin embargo, hay que señalar el amplio rango de normalidad que presenta dicho valor de la presión intraocular en la población general, y por tanto también en embarazadas. Así, en nuestro estudio, las pacientes control mostraron un mínimo de presión de 7mmHg y un máximo de 17 mmHg, mientras que en el grupo gestante el mínimo se sitúa en 6,5 mmHg y el máximo en 16 mmHg.

2.6. Parámetros de deformación

El evento de deformación se hace medible a través de 10 parámetros que describe el Corvis ST (dimensiones, tiempos y velocidades)

2.6.1. Variables relacionadas con la máxima de deformación

2.6.1.1. Amplitud máxima de deformación

Las mujeres embarazadas presentan un valor medio de amplitud máxima de deformación de $1,07 \pm 0,09$ mm, superior a los $1,01 \pm 0,09$ mm de las controles.

	GRUPO		
	Total	Control	Embarazo
N	76	43	33
Media	1,04	1,01	1,07
Desviación típica	,10	,09	,09
Mínimo	,87	,87	,94
Máximo	1,32	1,29	1,32
Mediana	1,03	1,00	1,06

Tabla 11 : valores medios de Amplitud Máxima de Deformación por grupos

2.6.1.2. Tiempo hasta la curvatura máxima (HC Time)

El tiempo medio hasta la deformación máxima empleado por las córneas del grupo control es de 16,48 ms frente a 16,62 ms del grupo gestación.

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
HCTime	N	76	43	33
	Media	16,54	16,48	16,62
	Desviación típica	,32	,36	,25
	Mínimo	15,71	15,71	16,17
	Máximo	17,33	17,33	17,09
	Mediana	16,63	16,63	16,63

Tabla 12 : Valores medios del tiempo hasta la curvatura máxima.

2.6.1.3. Distancia entre picos (peak distance)

La media de la distancia entre picos es de 4,44±0,94 mm en el grupo control y 4,32±1,10 mm en el grupo embarazo.

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
PeakDist	N	76	43	33
	Media	4,38	4,44	4,32
	Desviación típica	1,01	,94	1,10
	Mínimo	2,20	2,20	2,28
	Máximo	5,42	5,36	5,42
	Mediana	4,81	4,79	4,90

Tabla 13 : Valores medios de la distancia entre picos.

2.6.1.4. Radio curvatura de la máxima deformacion (Radius)

Con respecto al radio de la curvatura en concavidad máxima, la media en el grupo control es de $8,14 \pm 0,77$ mm frente a en el grupo estudio $8,04 \pm 0,9$ mm.

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
Radius	N	76	43	33
	Media	8,09	8,14	8,04
	Desviación típica	,82	,77	,90
	Mínimo	6,11	6,70	6,11
	Máximo	10,21	9,95	10,21
	Mediana	8,02	8,07	7,88

Tabla 14 : Valores medios del radio de curvatura en deformación máxima.

2.6.2. **Variables relacionadas con la 1ª Aplanación**

2.6.2.1. Tiempo hasta la primera aplanación (A1 Time)

El tiempo medio hasta la primera aplanación (*A1 time*) es más corto en las gestantes ($7,37 \pm 0,25$ ms) que en las controles ($7,49 \pm 0,21$ ms). Dicha diferencia de medias es, en valores absolutos, de 0,2 ms.

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
A1Time	N	76	43	33
	Media	7,44	7,49	7,37
	Desviación típica	,24	,21	,25
	Mínimo	6,90	6,95	6,90
	Máximo	7,94	7,94	7,86
	Mediana	7,45	7,50	7,37

Tabla 15 : Valores medios del tiempo hasta la primera Aplanación.

2.6.2.2. Longitud corneal en la primera aplanación (A1 length)

La longitud de la zona corneal en la 1ª aplanación (*A1 length*) es muy similar en ambos grupos, siendo la media de $1,77 \pm 0,07$ mm en el grupo control frente a $1,77 \pm 0,09$ en el grupo de la gestación.

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
A1Length	N	76	43	33
	Media	1,77	1,77	1,78
	Desviación típica	,08	,07	,09
	Mínimo	1,43	1,51	1,43
	Máximo	1,87	1,87	1,86
	Mediana	1,80	1,79	1,80

Tabla 16 : Valores medios de la longitud corneal en la 1ª aplanación.

2.6.2.3. Velocidad hasta la primera aplanación (A1 velocity)

Con respecto a la velocidad de la primera aplanación (*A1 velocity*), se encuentran en ambos grupos valores de media y desviación típica idénticas $0,16 \pm 0,02$ m/s en ambos grupos. Con respecto al rango de las medidas obtenidas en ambos grupos, el límite superior también es coincidente, con un valor de 0,21 m/s, siendo el límite inferior el único valor distinto entre grupos (0,12 m/s en grupo control vs 0,10 en grupo estudio).

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
A1Velocity	N	76	43	33
	Media	,16	,16	,16
	Desviación típica	,02	,02	,02
	Mínimo	,10	,12	,10
	Máximo	,21	,21	,21
	Mediana	,16	,16	,16

Tabla 17 : Valores medios de la velocidad hasta la primera aplanación.

2.6.3. Variables relacionadas con la 2ª Aplanación

Los resultados obtenidos de la comparativa entre grupos de las variables son heterogéneos.

2.6.3.1. Tiempo hasta la segunda aplanación (A2 time)

El tiempo hasta la segunda aplanación es más largo en el grupo de estudio frente al grupo control (medias $21,9 \pm 0,5$ y $21,6 \pm 0,4$ respectivamente).

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
A2Time	N	76	43	33
	Media	21,73	21,59	21,92
	Desviación típica	,46	,41	,47
	Mínimo	21,01	21,01	21,05
	Máximo	22,91	22,91	22,91
	Mediana	21,64	21,56	21,92

Tabla 18: Valores medios del tiempo hasta la segunda aplanación.

2.6.3.2. Longitud de la segunda aplanación (A2 Length)

La longitud de la zona corneal en la 2ª aplanación (*A2 length*) en ambos grupos es muy similar, siendo la media de $1,79 \pm 0,23$ mm en el grupo control frente a $1,75 \pm 0,28$ en el grupo de la gestación.

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
A2Length	N	76	43	33
	Media	1,77	1,79	1,75
	Desviación típica	,25	,23	,28
	Mínimo	,91	,96	,91
	Máximo	2,01	2,01	2,01
	Mediana	1,89	1,88	1,90

Tabla 19: Valores medios la longitud corneal en la segunda Aplanación.

2.6.3.3. Velocidad de la segunda aplanación (A2 velocity)

Por último, la velocidad media de la segunda aplanación (*A2 velocity*) es de $0,34 \pm 0,06$ ms en el grupo control frente a $0,36 \pm 0,07$ ms en el grupo gestación.

		GRUPO		
		Total	Control	Gestante
A2Velocity	N	76	43	33
	Media	-,34	-,34	-,36
	Desviación típica	,06	,06	,07
	Mínimo	-,58	-,47	-,58
	Máximo	-,24	-,24	-,25
	Mediana	-,34	-,34	-,35

Tabla 20: Valores medios de la velocidad de la segunda aplanación.

2.7. Cambios en las medidas en el grupo de estudio según la edad de gestación

La media de la edad gestacional de las 33 embarazadas del grupo de estudio es de 25,1 semanas y la mediana de 29.

N	33
Media	25,1
Desviación típica	10,7
Mínimo	6,0
Máximo	38,0
Mediana	29,0

Tabla 21: Semana de gestación en Grupo Embarazo

Como se puede ver en el siguiente gráfico, existe un amplio rango en cuando al tiempo de evolución del embarazo, con un mínimo en las 6 semanas y un máximo en las 38 semanas.

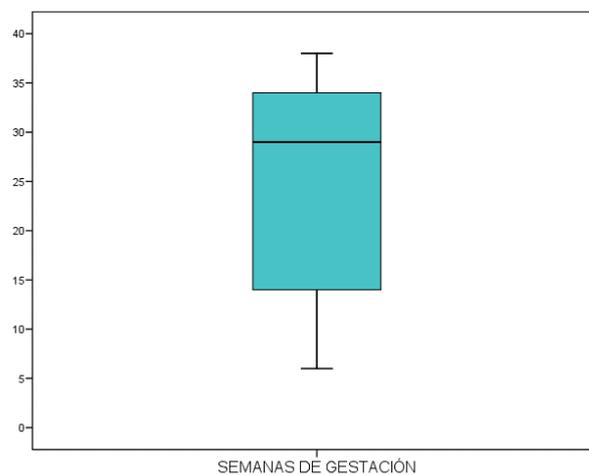


Figura 25: Diagrama de cajas de las semanas de gestación en Grupo Embarazo.

Del total de embarazadas, 11 casos se encuentran en la primera mitad del embarazo (<20 semanas de gestación), lo que representa un 33%. Las restantes 22 se encuentran en la segunda mitad del embarazo, lo que hace que este grupo sea predominante, representando el 66% de las totales.

Dentro de este grupo de embarazadas, se estudia si el tiempo de evolución de la gestación influye sobre los parámetros de curvatura corneal, paquimetría y presión intraocular.

a) curvatura: con respecto a la curvatura corneal, el análisis aporta datos diferentes e interesantes: existe una tendencia a la relación lineal entre curvatura y tiempo de gestación ($p=0,051$). A medida que avanza el embarazo aumenta la curvatura corneal. Sin embargo, cabe destacar que la relación está al límite de la significancia estadística. Además, la magnitud de dicha relación sólo podría valorarse como moderada atendiendo a la magnitud del coeficiente ($r=0,342$), como puede verse en el gráfico siguiente.

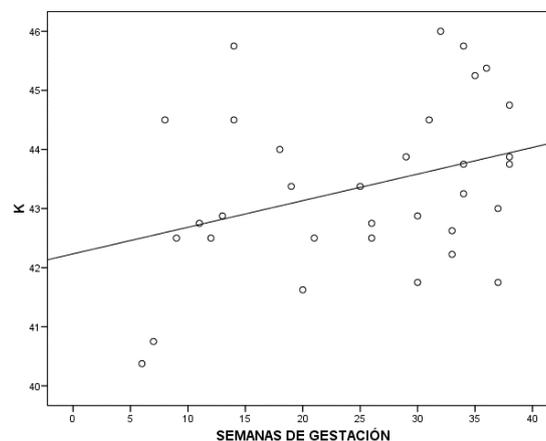


Figura 26 : Regresión lineal de la curvatura corneal según semana de gestación

b) Paquimetría: no existe correlación estadísticamente significativa entre la semana de gestación y la paquimetría ($p=0,108$).

c) Presión intraocular: no existe correlación estadísticamente significativa entre la semana de gestación y la presión intraocular ($p=0,780$)

Por tanto, no existe correlación estadísticamente significativa entre la semana de gestación y la paquimetría o la presión intraocular. Es decir, no se puede afirmar que a medida que transcurre el embarazo estas variables de presión y grosor corneal cambien.

	r; p-valor
Curvatura K	$r=0,342; p=0,051 \uparrow$
Paquimetría	$r=0,285; p=0,108$
Presión intraocular	$r=0,050; p=0,780$

Tabla 22 : Significatividad estadística de los cambios con el tiempo de los factores curvatura y paquimetría corneal y presión intraocular.

3- COMPARATIVA DE LAS MEDIDAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

3.1. *Curvatura Corneal*

El valor de curvatura (K) es la media de las mediciones vertical y horizontal. No se han encontrado diferencias significativas entre las cifras de gestantes y no gestantes ($p=0,214$, t) con respecto a la potencia de la curvatura corneal.

3.2. *Paquimetría*

Con respecto a la paquimetría, las gestantes tienen un grosor medio superior con respecto al grupo control.

Esta superioridad del grupo de las mujeres gestantes (554,2 micras) frente al grupo control (542,3 micras) no alcanza niveles estadísticamente significativos ($p=0,104$, t). Este p-valor apenas sugiere una muy débil tendencia.

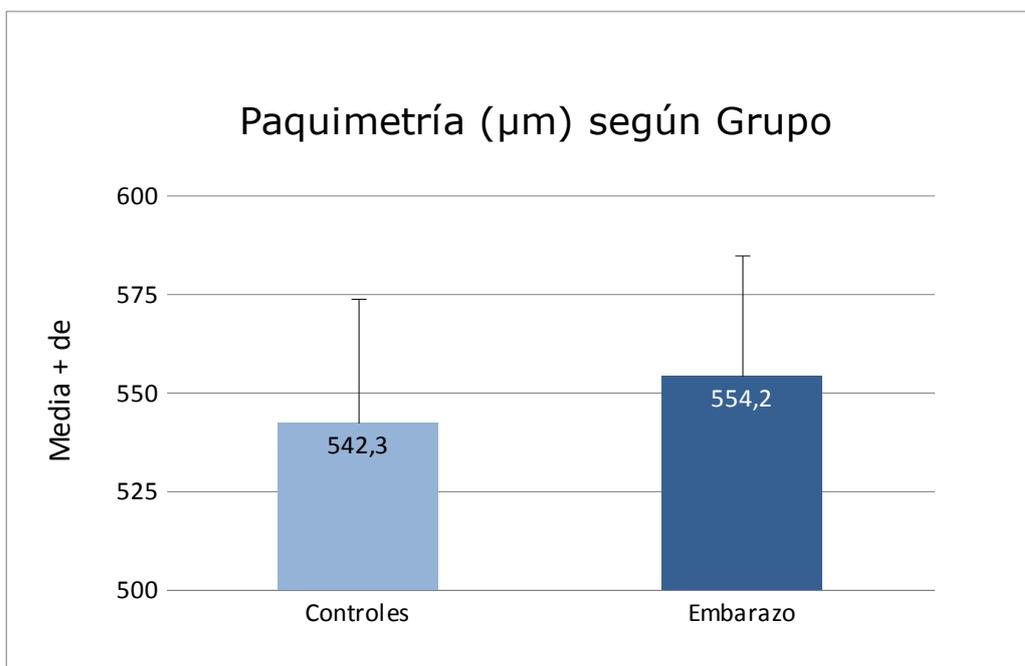


Figura 27 : Paquimetría según grupo

Se trata de una diferencia de medias de 11,8 μ m, con un intervalo de confianza al 95% (-2,49 26,19), es decir, que contiene al valor cero por escaso margen y de ahí la ausencia de relevancia estadística.

3.3. Presión Intraocular

La presión intraocular es significativamente más baja (11,5 \pm 2,7 mmHg frente a 12,7 \pm 2,1 mmHg) en el grupo de las mujeres gestantes (p=0,031, t).

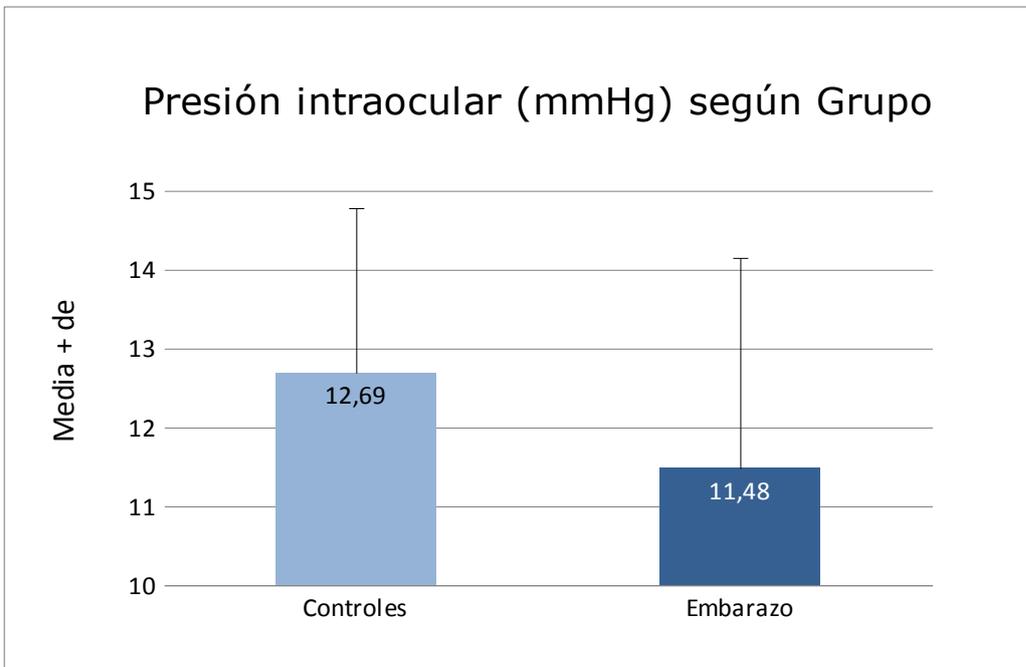


Figura 28 : Presión intraocular según Grupo

Se trata de una diferencia de 1,2 mmHg la cual alcanza significación estadística, para la que se estimó un intervalo de confianza al 95% (0,11 - 2,29).

En resumen, con respecto a las características del globo ocular se puede afirmar que la curvatura y el grosor son dimensiones para las que puede aceptarse la homogeneidad. Existen, sin embargo, diferencias con respecto a la presión intraocular. En la siguiente tabla se muestra la significación estadística de la comparativa de cada variable entre los grupos a estudio.

	p-valor (test)
Curvatura K	0,214 (t)
Paquimetría	0,104 (t)
Presión intraocular	0,031* (t)

Tabla 23: Homogeneidad de los grupos test y control según variables: Resultados test t-independiente (t) para comparación de medias.

3.4. Parámetros de deformación

El evento de deformación se hace medible a través de 10 parámetros que describe el Corvis ST (dimensiones, tiempos y velocidades) que podrían representar en teoría, cada uno de ellos, un aspecto específico de la biomecánica corneal. La prueba t contrasta si el valor medio de un parámetro es igual en los dos grupos de mujeres.

3.4.1. Variables relacionadas con la máxima de deformación

3.4.1.1. Amplitud máxima de deformación

Las mujeres embarazadas presentan un valor medio de amplitud máxima de deformación de $1,07 \pm 0,09$ mm, superior a los $1,01 \pm 0,09$ mm de las controles. Esta diferencia de 0,06 mm de media en la deformación corneal de ambos grupos ha resultado estadísticamente significativas ($p=0,005$, t):

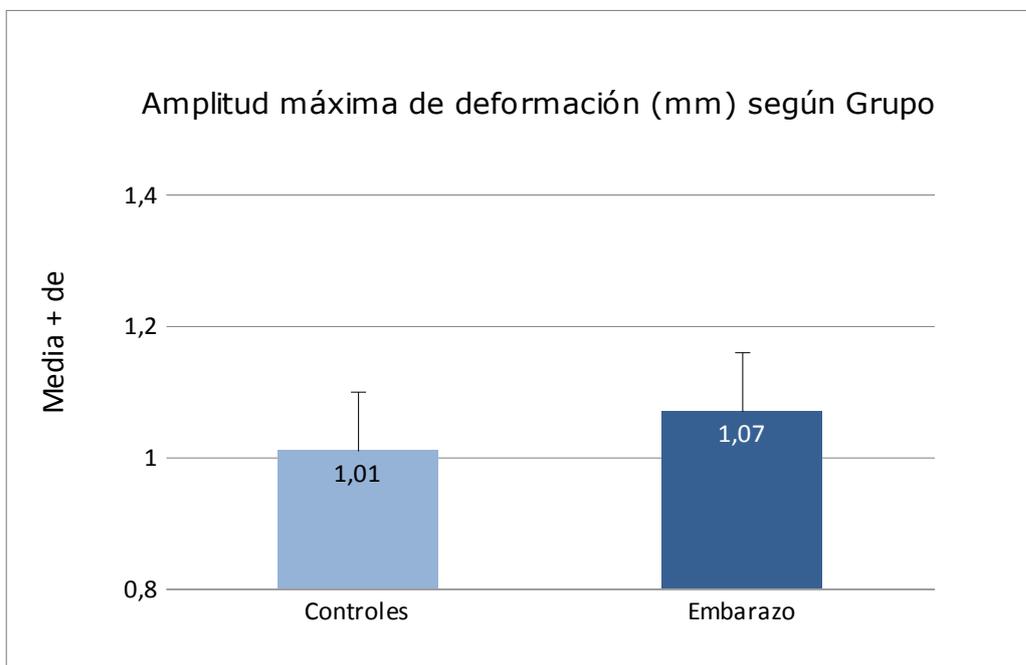


Figura 29: Diagrama de cajas de las amplitudes de deformación en ambos grupos

Por tanto, la deformación máxima de la córnea es mayor en el grupo de las embarazadas.

3.4.1.2. Tiempo hasta la curvatura máxima (HC Time)

El tiempo medio hasta la deformación máxima empleado por las córneas del grupo embarazo es 0,14 ms mayor que el empleado por el grupo estudio.

Aunque las diferencias no alcanzan significación estadística ($p=0,056$), el valor p se encuentra tan al límite que permite considerar que existe una tendencia a que las córneas del grupo embarazo tarden más tiempo en alcanzar el punto de máxima concavidad.

3.4.1.3. Distancia entre picos (peak distance)

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,609$) entre grupos con respecto a la distancia entre los extremos de la concavidad máxima, siendo sus medias de $4,44\pm 0,94$ mm en el grupo control y $4,32\pm 1,10$ mm en el grupo embarazo.

3.4.1.4. Radio curvatura de la máxima deformacion (Radius)

Con respecto al radio de la curvatura en concavidad máxima, la media en el grupo control es superior al grupo estudio. Sin embargo, no estas diferencias no alcanzan valores estadísticamente significativos entre grupos ($p=0,613$).

Los resultados del estudio de estas variables relacionadas con la máxima deformación evidencian que, aunque la longitud de la deformación es diferente entre grupos, siendo mayor en el grupo de las gestantes, la morfología corneal en máxima deformación no experimenta diferencias entre grupos. Con respecto al tiempo empleado, las córneas que más se deforman y que por tanto mayor recorrido realizan, emplean prácticamente el mismo tiempo en su desplazamiento.

3.4.2. Variables relacionadas con la 1ª Aplanación

3.4.2.1. Tiempo hasta la primera aplanación (A1 time)

Hay que destacar que el tiempo medio hasta la primera aplanación (*A1 time*) es más corto en las gestantes que en los controles. Dicha diferencia, que en valores absolutos es de 0,2 ms, alcanza valores estadísticamente significativos tras la aplicación de la prueba t ($p=0,033$, t).

3.4.2.2. Longitud corneal en la primera aplanación (A1 length)

La longitud de la zona corneal en la 1ª aplanación (*A1 length*) es muy similar en ambos grupos, siendo las medias iguales y diferenciándose en su desviación típica. Dichos resultados no se pueden considerar diferentes desde el punto de vista estadístico, al no alcanzar p un valor inferior a 0,05 ($p=0,696$).

3.4.2.3. Velocidad de la primera aplanación (A1 velocity)

Con respecto a la velocidad de la primera aplanación (*A1 velocity*), se encuentran en ambos grupos valores de media y desviación típica idénticas ($0,16\pm 0,02$ m/s en ambos grupos). No existen, por tanto, diferencias estadísticamente significativas ($p=0,503$).

3.4.3. Variables relacionadas con la 2ª Aplanación

3.4.3.1. Tiempo hasta la segunda aplanación (A2 time)

Para el tiempo hasta la segunda aplanación (*A2time*), las diferencias en las medias entre grupos son estadísticamente significativas ($p=0,002$, t). Sin embargo, hay que señalar que la lectura es la contraria a lo que sucedía en la primera aplanación. Así pues, este segundo tiempo en las gestantes es más largo que en el grupo control (medias $21,9\pm 0,5$ y $21,6\pm 0,4$ respectivamente).

3.4.3.2. Longitud de la segunda aplanación (A2 length)

La longitud de la zona corneal en la 2ª aplanación (*A2 length*) en ambos grupos es muy similar. La diferencia media de 0,04 mm. no alcanza significación estadística ($p=0,506$).

3.4.3.3. Velocidad de la segunda aplanación (A2 velocity)

Por último, con respecto a la velocidad de la segunda aplanación (*A2 velocity*), aunque en este caso la velocidad media y su correspondiente desviación estándar son diferentes entre grupos siendo mayor en el grupo gestación (grupo control $0,34 \pm 0,06$ vs grupo gestación $0,36 \pm 0,07$), no se puede afirmar que las diferencias sean estadísticamente significativas ($P=0,19$).

Los resultados de la batería completa de pruebas se resumen en la tabla siguiente:

	p-valor (test)
Def. Amp. Max.	0,005** (t)
A1-time	0,033* (t)
A1-length	0,696 (t)
A1-velocity	0,503 (t)
A2-time	0,002** (t)
A2-length	0,506 (t)
A2-velocity	0,190 (t)
HC time	0,056 † (t)
Peak distance	0,609 (t)
Radius	0,613 (t)

† p<0,1; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 24: Comparación de medias de los parámetros de deformación según grupo: Resultados test t-independiente (t).

Por tanto, la máxima amplitud de la deformación corneal y los tiempos de primera y segunda aplanación son los parámetros cuya media es significativamente distinta en embarazadas y controles. El tiempo hasta la máxima concavidad exhibe también una fuerte tendencia que debe ser estudiada con detalle

3.5. Efecto de las variables sobre la deformación.

Puesto que en el modelo multivariante, se incluirán todas las variables corneales junto al grupo para obtener medidas de efecto corregidas o ajustadas por la interacción múltiple, se estudia en este apartado inicialmente si existe relación entre cada uno de los parámetros de deformación y cada una de los corneales, independientemente del grupo de membresía de la sujeto.

Se ha estimado el coeficiente de correlación lineal de Pearson entre variables de cada par de bloques (deformación y corneales)*:

	r ; p-valor		
	Curvatura K	Paquimetría	Presión
Def. Amp. Max.	r=-0,018; p=0,874	r=-0,292; p=0,011*	r=-0,867; p<0,001***
A1-time	r=0,064; p=0,583	r=0,334; p=0,003**	r=0,987; p<0,001***
A1-length	r=-0,197; p=0,088†	r=0,405; p<0,001***	r=0,353; p=0,002**
A1-velocity	r=-0,009; p=0,940	r=-0,032; p=0,783	r= -0,240; p=0,037*
A2-time	r=0,073; p=0,533	r=-0,144; p=0,214	r= -0,897; p<0,001***
A2-length	r=0,221; p=0,055†	r=0,250; p=0,030*	r=0,217; p=0,060†
A2-velocity	r=0,214; p=0,064†	r=0,394; p<0,001***	r=0,542; p<0,001***
HC time	r=0,001; p=0,993	r=0,157; p=0,174	r= -0,190; p=0,099†
Peak distance	r=-0,128; p=0,272	r=0,034; p=0,769	r=0,201; p=0,081†
Radius	r=-0,109; p=0,348	r=0,458; p<0,001***	r=0,512; p<0,001***

† p<0,1; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 25 : Significatividad y relaciones entre los factores curvatura corneal, paquimetría y presión intraocular con los parámetros de deformación.

*Dado el tamaño de la muestra (n=76), algunas relaciones incluso de carácter débil (-0,3<r<0,3) se revelan como estadísticamente significativas. Es importante centrar la interpretación en aquéllas con un r moderadamente elevado (|r|>0,4). Recuérdese también que el signo del coeficiente indica si la relación es directa (a mayor valor de una variable, mayor de la otra) o inversa.

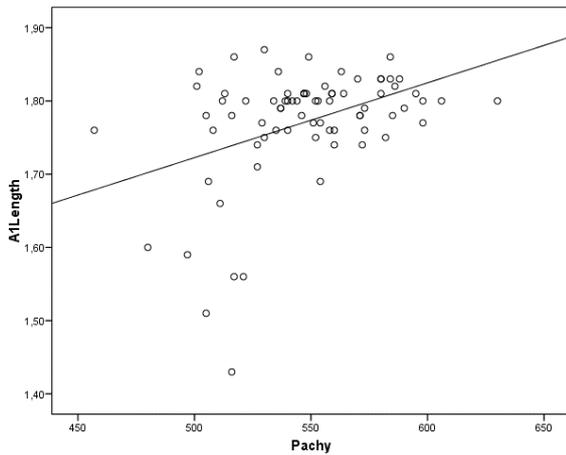
3.5.1. Curvatura corneal

Se advierte escasa correlación entre parámetros de deformación y curvatura, por lo que se puede concluir que las medidas que aporta el aparato no están influenciadas por la curvatura corneal. Este hallazgo es importante, pues como hemos visto en apartados anteriores, la curvatura corneal puede modificarse a lo largo del embarazo.

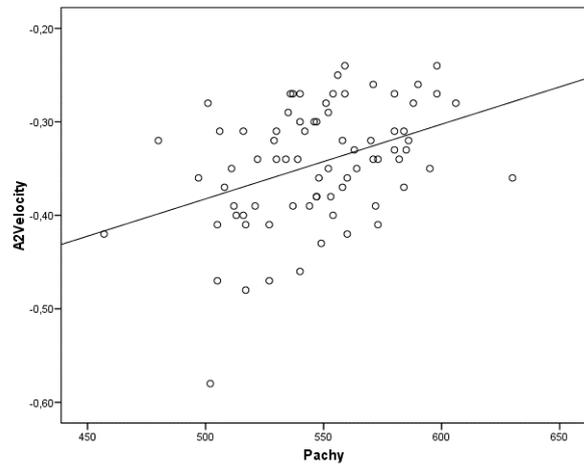
3.5.2. Paquimetría corneal

En general, la correlación es débil a moderada respecto al grosor de la córnea. Se observó correlación positiva y significativa para ciertos parámetros, mostrándose en las gráficas las más intensas (aquéllas correspondientes a p<0,001 y con correlación moderada ≈0,4):

A1-Length ($r=0,405$)



A2-velocity ($r=0,394$)



Radius ($r=0,458$)

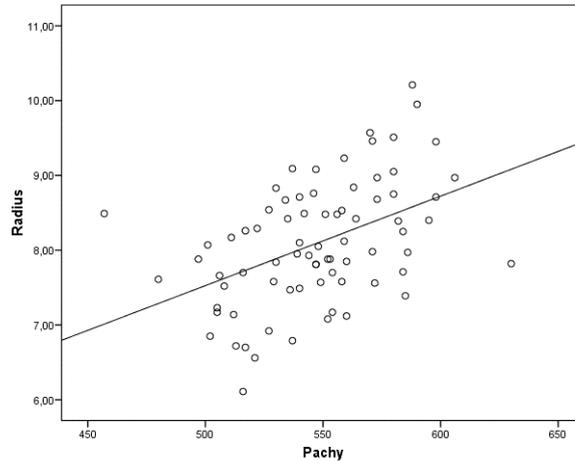


Figura 30 : regresión lineal entre paquimetría y parámetros de deformación longitudinal de aplanación 1, 2 y radio de curvatura máxima.

Específicamente para la longitud de la primera aplanación, se interpretaría un cierto componente no lineal en la asociación, de grado cuadrático, si bien son pocos los casos marcadamente alejados de la tendencia global.

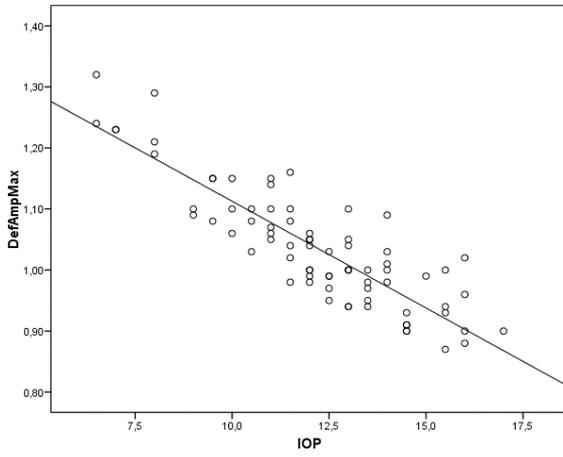
Sin embargo, si analizamos la potencia de la relación con respecto a los 3 parámetros de deformación en los que encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos en nuestro estudio (*Amplitud máxima de deformación, Tiempo de aplanación 1 y 2*), se puede observar una relación significativa pero débil ($r \leq 0,3$) en los 2 primeros y una ausencia de relación significativa en el último (*A2 time*) y concluir que dichas medidas están muy poco influenciadas por la paquimetría.

3.5.3. Presión Intraocular

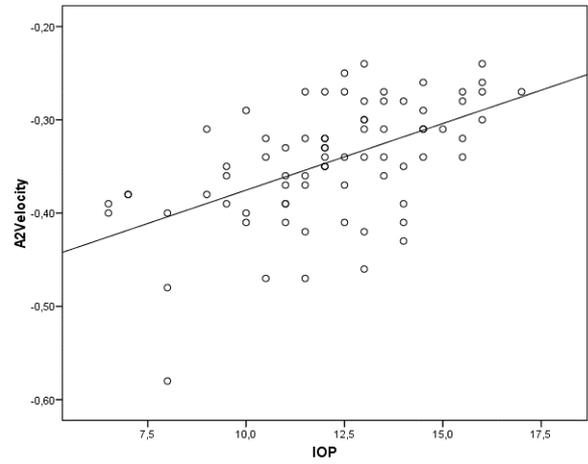
Con respecto a la Presión, en general los resultados del análisis sí que evidencian una correlación de moderada a fuerte entre ésta y los parámetros medidos. Se encuentra una correlación intensa ($r > 0,8$) entre la Presión y los 3 parámetros de deformación que, como se acaba de señalar, son estadísticamente diferentes entre grupos (*Amplitud máxima de deformación, Tiempo de aplanación 1 y 2*). Como se puede observar en las gráficas de este apartado, las pendientes de las rectas en los gráficos de dispersión de estas variables muestran una mayor verticalidad, indicando que sus valores aumentan (*Tiempo de aplanación 1*) o decrecen (*Amplitud máxima de deformación y Tiempo de aplanación 2*) más rápidamente que otras por cada milímetro de mercurio que se modifica la presión.

Muestran una relación con la presión intraocular moderada la velocidad hasta la segunda aplanación (*A2 velocity, $r = 0,542$*) y el radio de curvatura (*Radius, $r = 0,512$*), con pendientes de recta en las gráficas también moderadas.

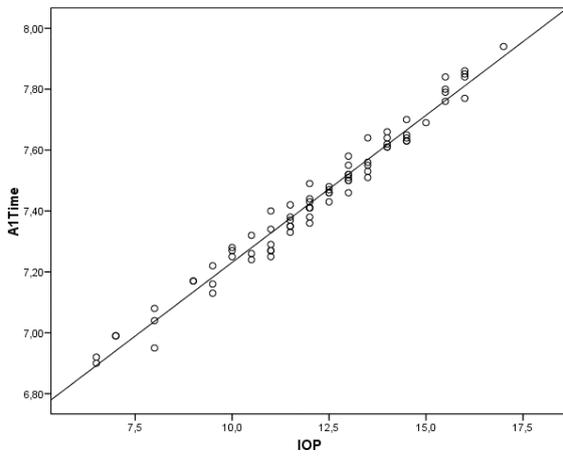
Def. amp. max.



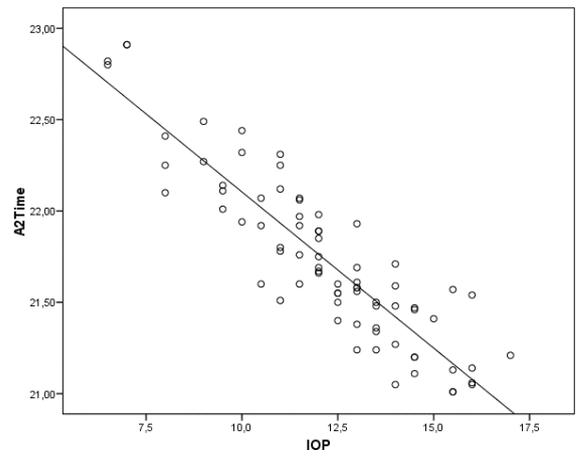
A2-velocity



A1-time



A2-time



Radius

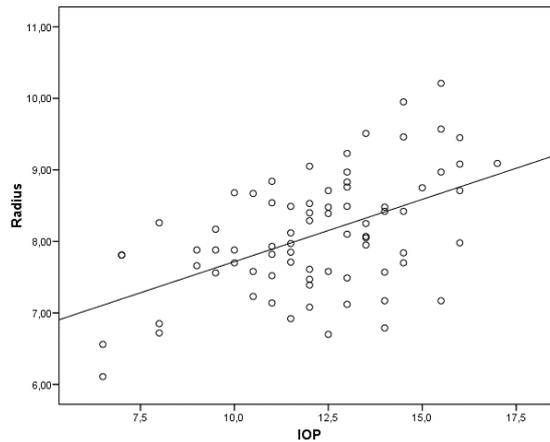


Figura 31: regresión lineal entre presión intraocular y parámetros de deformación.

No tienen relación estadísticamente significativa la longitud de la segunda aplanación (*A2 length*), el tiempo hasta la máxima deformación (*HC time*) ni la distancia entre picos en deformación máxima (*Peak distance*).

Este mismo análisis de correlaciones se va a repetir dentro de cada grupo de mujeres. La idea es comprobar si la fuerza y pendiente (impacto) de las relaciones es similar en unas y otras. Es cierto que para algunas variables (deformación, *A1-time*, *A2-time*, *HC-time*) se realiza en el apartado siguiente un exhaustivo análisis de regresión, por haberse detectado diferencias significativas por grupo. Para otras, sin embargo, (*A1-length*, *A1-velocity*, *A2-length*, *A2-velocity*, *peak distance*, *radius*), no podemos concluir nada sobre la influencia del embarazo en sus relaciones con las variables corneales. Aquí es donde más utilidad puede tener análisis que se muestra a continuación:

r ; p-valor				
	Grupo	Curvatura K	Paquimetría	Presión
Def. Amp. Max.	Control	r=-0,077; p=0,625	r=-0,360; p=0,018*	r=-0,902; p<0,001***
	Gestante	r=0,153; p=0,394	r=-0,402; p=0,021*	r=-0,826; p<0,001***
A1-time	Control	r=0,203; p=0,192	r=0,328; p=0,032*	r=0,981; p<0,001***
	Gestante	r=-0,144; p=0,423	r=0,485; p=0,004**	r=0,992; p<0,001***
A1-length	Control	r=0,294; p=0,055 †	r=0,430; p=0,004**	r=0,202; p=0,193
	Gestante	r=-0,653; p<0,001***	r=0,382; p=0,028*	r=0,521; p=0,002**
A1-velocity	Control	r=0,083; p=0,596	r=-0,111; p=0,480	r=-0,169; p=0,278
	Gestante	r=-0,079; p=0,664	r=0,025; p=0,891	r=-0,282; p=0,112
A2-time	Control	r=-0,059; p=0,709	r=-0,181; p=0,246	r=-0,883; p<0,001***
	Gestante	r=0,331; p=0,060	r=-0,285; p=0,108	r=-0,904; p<0,001***
A2-length	Control	r=0,238; p=0,125	r=0,175; p=0,263	r=0,169; p=0,279
	Gestante	r=0,188; p=0,296	r=0,382; p=0,028*	r=0,235; p=0,188
A2-velocity	Control	r=0,136; p=0,385	r=0,460; p=0,002**	r=0,543; p<0,001***
	Gestante	r=0,255; p=0,152	r=0,412; p=0,017*	r=0,514; p=0,002**
HC time	Control	r=-0,029; p=0,853	r=0,143; p=0,359	r=-0,227; p=0,144
	Gestante	r=0,140; p=0,239	r=0,088; p=0,628	r=-0,043; p=0,811
Peak distance	Control	r=-0,032; p=0,841	r=0,030; p=0,848	r=0,077; p=0,622
	Gestante	r=-0,245; p=0,169	r=0,066; p=0,716	r=0,294; p=0,117
Radius	Control	r=-0,073; p=0,642	r=0,456; p=0,002**	r=0,364; p=0,016*
	Gestante	r=-0,166; p=0,355	r=0,509; p=0,002**	r=0,646; p<0,001***

† p<0,1; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 26 : Significatividad y correlación lineal entre parámetros de deformación y variables corneales y presión intraocular por grupos.

Se observa que la relación, cuando existe, se suele manifestar tanto en controles como en gestantes. Sólo en casos puntuales se advierte que su intensidad es diferente en unas y otras.

Uno de los casos más notables es el de la asociación **entre curvatura K y A1-length**, para la que las gestantes exhiben una moderada-fuerte relación inversa; pero para los controles es aun reseñable y de sentido contrario:

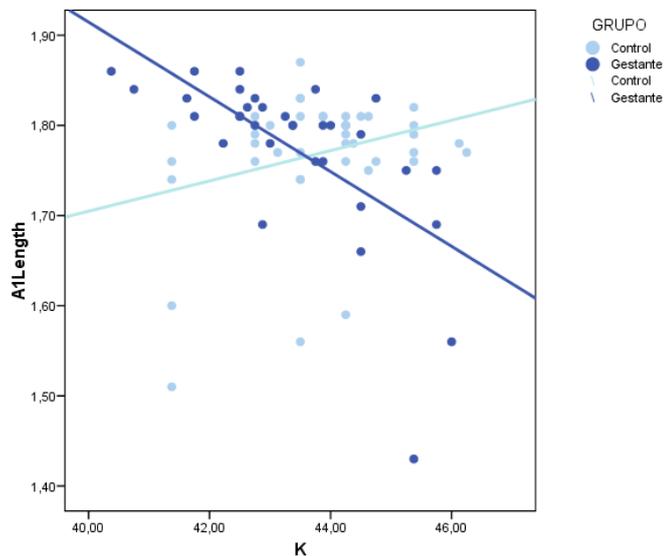


Figura 32: regresión lineal de los valores de curvatura corneal y longitud de la aplanación 1 por grupos.

También la **A2-length** y la **paquimetría** están ligadas según un patrón algo distinto por grupos. En las gestantes, la relación es más clara (en las controles, línea más horizontal, esto es, poca relación).

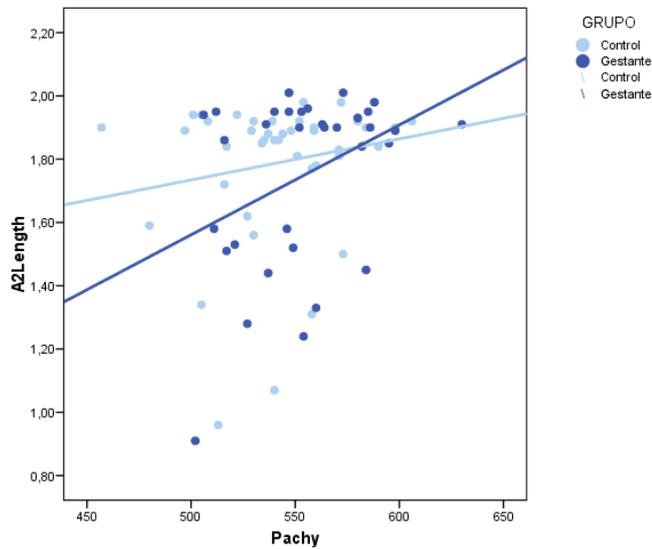


Figura 33: regresión lineal de los valores de paquimetría corneal y longitud de la aplanación 2 por grupos.

Por último, **IOP** y **A1-length** se relacionan de una forma más evidente en las embarazadas:

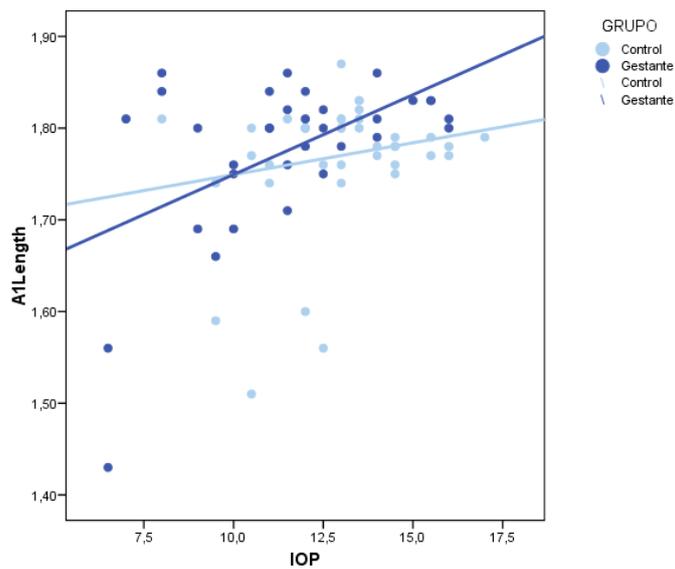


Figura 34: regresión lineal de los valores de presión intraocular y longitud de la aplanación 1 por grupos.

En todas las demás correlaciones detectadas, hay escasas diferencias en un grupo y otro.

3.6. Efecto del embarazo y las variables oculares en la deformación. Análisis multivariante.

En este apartado se analiza la relación fundamental de la investigación desde un punto de vista multivariable, una vez exploradas las asociaciones a nivel individual. Se estimará un modelo de regresión lineal múltiple entre cada uno de los parámetros de deformación y el grupo, edad de la paciente, grosor y curvatura de la córnea y presión intraocular.

Para un modelo de regresión de efectos fijos con 2 predictores, con un nivel de confianza del 95% y considerando un tamaño de efecto $f^2=0,15$ (medio), la potencia alcanzada por el test en la muestra actual es 0,94 en el objetivo de detectar un coeficiente de la ecuación significativamente no nulo.

3.6.1. Amplitud Máxima de Deformación

El primer modelo estimado incluye necesariamente todas las variables e interacciones de orden 2 con el grupo. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Coefficientes¹

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%		
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior	
1	(Constante)	1,379	,283		4,875	,000	,814	1,943
	GRUPO	-,129	,435	-,662	-,297	,767	-,998	,740
	Edad	7,30E-005	,002	,004	,046	,964	-,003	,003
	K	,006	,006	,075	,918	,362	-,006	,017
	Pachy	,000	,000	-,065	-,804	,425	-,001	,000
	IOP	-,040	,004	-,981	-,9773	,000	-,048	-,031
	GRUPO_ED	2,64E-005	,002	,005	,011	,991	-,005	,005
	GRUPO_K	-,003	,009	-,622	-,327	,745	-,020	,014
	GRUPO_PAQ	,000	,000	,767	,654	,516	-,001	,001
	GRUPO_IOP	,010	,005	,638	1,892	,063	-,001	,021

¹ Variable dependiente: DefAmpMax

Tabla 27: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple.

El resultado apunta a que la presión intraocular está desempeñando un papel importante a la hora de modelar la influencia de la gestación sobre la amplitud. Se observa significatividad estadística de la IOP ($p < 0,001$); pero también próxima a ella de la interacción IOP x Grupo. Sin embargo, el resto de variables no exhibe significancia destacada ($p > 0,05$)

Con estos resultados obtenidos, se re-estima el modelo eliminando manualmente cada una de las variables no significativas y asegurando que las estimaciones de los coeficientes del resto de variables que permanecen no ha variado en magnitud destacada. Con esta comprobación, se pueden eliminar variables definitivamente del modelo, concluyendo que no tienen influencia directa sobre la amplitud de deformación máxima ni actúan como variables de confusión.

Tras este proceso de eliminación de variables, se llega a un modelo que podemos considerar como definitivo:

	Coeficientes no estandarizados		Coef. Estand.			I.C. 95,0% para B	
	B	E.T.	Beta	T	Sig	Inferior	Superior
Constante	1,517	,044		34,236	,000	1,429	1,605
GRUPO	-,112	,057	-,573	-1,952	,055	-,226	,002
IOP	-,040	,003	-,991	-11,593	,000	-,047	-,033
GRUPO x IOP	,011	,005	,674	2,371	,020	,002	,020

Tabla 28: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente Amplitud máxima según Grupo, edad, variables corneales e interacción del Grupo con resto de factores.

El hallazgo fundamental proviene de la interacción significativa entre Grupo y Presión Intraocular ($p=0,020$). Es decir, el embarazo influye sobre la amplitud máxima, pero lo hace de manera diferente según el nivel de presión intraocular de la mujer.

No se puede afirmar que la gestación incremente la amplitud máxima de deformación en una cierta magnitud constante y generalizable para cualquier nivel de presión. El gráfico siguiente facilita la interpretación de este resultado:

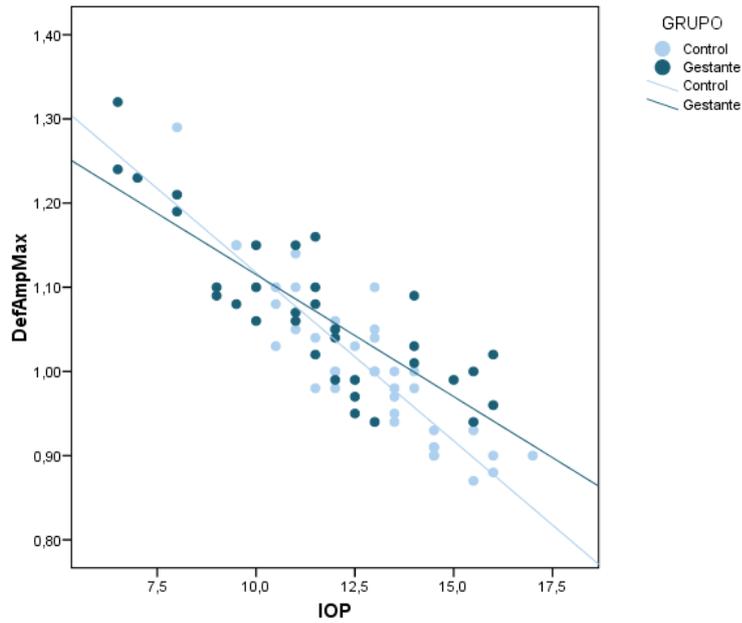


Figura 35 : Regresión lineal de los valores de amplitud de deformación máxima y presión según grupo.

Con presiones bajas, se espera que las córneas del grupo control tengan mayor amplitud de deformación que las gestantes. Pero conforme se tienen presiones más elevadas, las controles reducen más rápidamente su amplitud frente a las embarazadas. Este patrón de disminución diferente o falta de paralelismo entre las líneas se 'lee' en la significatividad de la interacción.

La ecuación de regresión estimada por el modelo puede escribirse como:

$$\text{Def.amp.max.} = 1,517 - 0,040 \text{ IOP} - 0,112 \text{ Grupo} + 0,011 \text{ Grupo} \times \text{IOP}$$

La variable Grupo toma el valor 0 en las controles y 1 en las gestantes, por lo que sustituyendo diferentes valores de IOP en uno y otro grupo se dibujan las líneas que observamos en las gráficas.

¿Es el impacto del embarazo sobre la deformación $-0,112$ como se deduce de la fórmula? Lo sería en la situación 'hipotética' de tener una IOP=0. En ese momento, la deformación de las gestantes es $-0,112$ mm inferior a la de las controles para la intensidad de presión aplicada por el Corvis ST.

La diferencia entre la deformación de gestantes y controles depende del nivel de presión sobre el que se calcule (las rectas se cruzan) y se cifra en $-0,112 + 0,011$ IOP. Lógicamente si IOP=0 se obtiene $-0,112$; pero conforme aumenta la presión la diferencia se reduce hasta hacerse 0 cuando IOP es aproximadamente 10,2 y, a partir de ahí, se invierte.

De la ecuación del modelo puede extraerse información cuantitativa mucho más detallada:

En las controles: Def. amp. max.= $1,517-0,040$ IOP

En las gestantes: Def. amp. max.= $1,41-0,029$ IOP

Es decir, por cada mmHg más de presión, la deformación disminuye $-0,040$ mm en el grupo control y $-0,029$ mm en el grupo embarazo. Esto explica la mayor pendiente de la recta en el gráfico de dispersión del grupo control, siendo la pendiente en las gestantes más suave.

Además se vuelve a observar en las fórmulas cómo el efecto de la IOP sobre la deformación no se puede dissociar de la situación de embarazo o no de la paciente.

Obsérvese también que la paquimetría ha sido eliminada del modelo, a pesar de que en el apartado 3 se había mencionado su relación con la amplitud. La explicación es que, en presencia de la IOP, poco nuevo aporta saber el grosor para explicar el valor de la amplitud de deformación. La razón de fondo puede estribar en una posible relación entre paquimetría y presión. Se ha estimado la correlación lineal entre ambos factores y, en efecto, se percibe una asociación de carácter moderado entre ambas ($r=0,346$, $p=0,002$).

Respecto a la calidad del ajuste del modelo, se ha obtenido un coeficiente de determinación $R^2=0,78$, bastante elevado. Esto es, el 78% de la variabilidad inherente a la amplitud de deformación puede explicarse a partir del valor de IOP y de la situación de embarazo o no de la paciente. Se han verificado otras hipótesis teóricas para asegurar la validez del modelo, sin encontrarse problemas relevantes. Los residuos se distribuyen normalmente ($p=0,56$, KS) y no existe heterocedasticidad; ya que la varianza de los errores se mantiene similar para distintos niveles de la deformación predicha.

Por otra parte, el estadístico de Durbin-Watson garantiza la incorrelación de los residuos ($DW=1,83 > 1,68$, valor tabulado como cota mínima para el rechazo de la dependencia).

Se estima, por último, un modelo complementario dentro del grupo de embarazadas para evaluar el efecto de la semana de gestación sobre la amplitud. El

resultado es negativo: No hay relación entre el tiempo de gestación y la deformación en términos de amplitud máxima ($p=0,916$).

El modelo anterior para la deformación utiliza como variable predictor la IOP, cuya medición puede verse afectada por la situación de embarazo. Esta limitación obliga a realizar algunas comprobaciones para evaluar el posible impacto de la medición cuestionable.

3.6.1.1. Amplitud máxima en sub-muestra homogénea por PIO

La estrategia consiste en replicar el modelo de regresión anterior en un subconjunto de mujeres con IOP más homogénea. Se trataría de un subconjunto con la misma IOP media en gestantes y no gestantes.

Se restringe la muestra a aquellas controles con IOP entre 9,0 y 14,5 y aquellas embarazadas con IOP superior a 10,0. Permanecen en la muestra, por tanto, 61 mujeres. Pueden repetirse aquí las pruebas de homogeneidad de los grupos:

	p-valor (test)
Edad	0,013* (t)
Curvatura K	0,232 (t)
Paquimetría	0,002** (t)
Presión intraocular	0,803 (t)

† p<0,1; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 29: Homogeneidad de los grupos test y control según variables de perfil y de morfología corneal: Resultados test t-independiente (t) para comparación de medias.

Como se observa, la presión media es ahora similar en ambos grupos ($p=0,803$, t). Las diferencias son ahora más evidentes en cuanto a paquimetría ($p=0,002$, t).

Ti.12.- PRESIÓN INTRACORNEAL según GRUPO

	GRUPO		
	Total	Control	Gestante
N	61	36	25
Media	12,56	12,51	12,62
Desviación típica	1,62	1,43	1,89
Mínimo	9,50	9,50	10,00
Máximo	16,00	14,50	16,00
Mediana	12,50	13,00	12,00

Ti.13.- PAQUIMETRÍA según GRUPO

	GRUPO		
	Total	Control	Gestante
N	61	36	25
Media	549,8	539,6	564,6
Desviación típica	31,9	31,8	26,1
Mínimo	457,0	457,0	512,0
Máximo	630,0	606,0	630,0
Mediana	551,0	540,0	563,0

Tabla 30: valores medios de Presión Intraocular y Paquimetría por grupos.

Se estima un modelo de regresión similar al anterior, obteniéndose en primera instancia:

Coefficientes¹

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%		
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior	
1	(Constante)	1,344	,288		4,671	,000	,766	1,921
	GRUPO	-,636	,528	-,4648	-1,205	,234	-1,695	,423
	Edad	,000	,002	-,008	-,068	,946	-,003	,003
	K	,006	,006	,116	1,048	,300	-,006	,019
	Pachy	,000	,000	-,092	-,783	,437	-,001	,000
	IOP	-,040	,006	-,959	-6,624	,000	-,052	-,028
	GRUPO_ED	-,001	,003	-,287	-,445	,658	-,006	,004
	GRUPO_K	,005	,011	1,482	,438	,663	-,017	,026
	GRUPO_PAQ	,000	,000	1,886	1,040	,303	,000	,001
	GRUPO_IOP	,020	,008	1,869	2,521	,015	,004	,036

¹ Variable dependiente: DefAmpMax

Tabla 31: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple.

Para llegar a un modelo final ajustado como se ha hecho previamente como el que se muestra a continuación:

	Coeficientes no estandarizados		Coef. Estand.			I.C. 95,0% para B	
	B	E.T.	Beta	T	Sig	Inferior	Superior
Constante	1,513	,067		22,619	,000	1,379	1,647
GRUPO	-,208	,091	-1,523	-2,289	,026	-,391	-,026
IOP	-,040	,005	-,954	-7,535	,000	-,051	-,029
GRUPO x IOP	,019	,007	1,767	2,618	,011	,004	,033

Tabla 32: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente Amplitud máxima según Grupo, edad, variables corneales, presión e interacción del Grupo con resto de factores en submuestra homogénea por presión intraocular.

El resultado aporta las mismas conclusiones que el modelo con la muestra completa. La conclusión fundamental, de nuevo, proviene de la interacción significativa entre Grupo y Presión Intraocular ($p=0,011$). Es decir, el embarazo influye sobre la amplitud máxima, pero lo hace de manera diferente según el nivel de presión intraocular de la mujer.

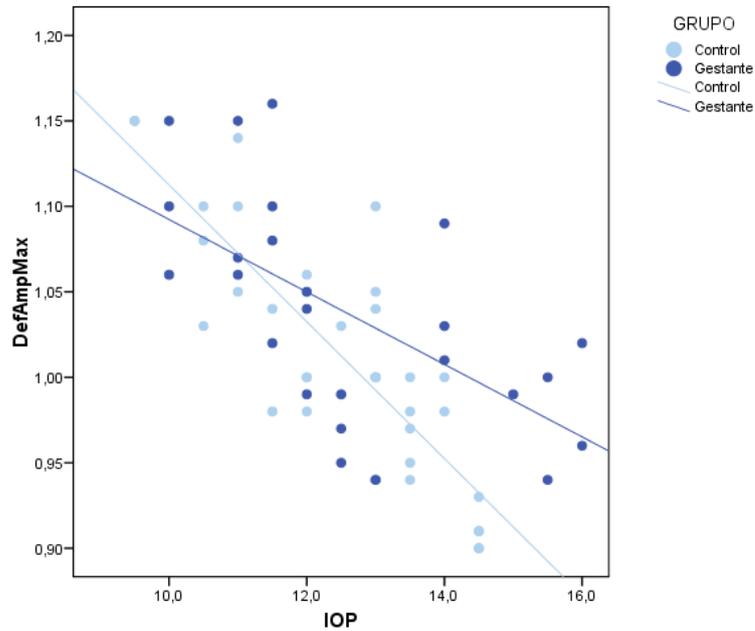


Figura 36: Regresión lineal de los valores de presión y amplitud de deformación máxima según grupo.

3.6.2. Tiempo de Aplanación 1

El modelo inicial máximo revela, de nuevo, asociaciones que involucran a la IOP, al grupo e, incluso una interacción significativa entre Grupo y Edad.

Coefficientes¹

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	5,900	,221		26,709	,000	5,459	6,341
GRUPO	,405	,340	,853	1,192	,238	-,274	1,084
Edad	-,002	,001	-,039	-1,437	,156	-,004	,001
K	,008	,005	,043	1,653	,103	-,002	,017
Pachy	4,10E-005	,000	,005	,208	,836	,000	,000
IOP	,101	,003	1,035	32,069	,000	,095	,108
GRUPO_ED	,005	,002	,354	2,508	,015	,001	,009
GRUPO_K	-,009	,007	-,861	-1,406	,164	-,023	,004
GRUPO_PAQ	,000	,000	-,136	-,361	,720	-,001	,001
GRUPO_IOP	-,007	,004	-,187	-1,720	,090	-,016	,001

¹: Variable dependiente: A1Time

Tabla 33 : Resultados del modelo de regresión lineal múltiple.

Del modelo se eliminan, paso a paso, aquellos términos que no exhiben influencia significativa sobre el tiempo A1, siempre y cuando no alteren sustancialmente el resto de estimaciones. Tras una serie de interacciones se llega al modelo final que se considerará como válido:

	Coeficientes no estandarizados		Coef. Estand.			I.C. 95,0% para B	
	B	E.T.	Beta	T	Sig	Inferior	Superior
Constante	6,245	,043		146,85	,000	6,161	6,330
				3			
GRUPO	-,053	,072	-,111	-,736	,464	-,196	,090
Edad	-,002	,001	-,035	-1,325	,189	-,004	,001
IOP	,102	,003	1,043	33,976	,000	,096	,108
GRUPO x Edad	,005	,002	,346	2,500	,015	,001	,008
GRUPO x IOP	-,008	,004	-,215	-2,181	,033	-,016	-,001

Tabla 34: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente A1 Time (Tiempo hasta primera aplanación) según Grupo, edad, variables corneales, presión e interacción del Grupo con resto de factores.

La ecuación subyacente a los resultados se expresa:

$$A1time = 6,25 + 0,102 IOP - 0,002 Edad - 0,053 Grupo - 0,008 Grupo x IOP + 0,005 Grupo x Edad$$

La interacción entre grupo y presión intraocular es estadísticamente significativa ($p=0,033$). Es decir, el embarazo influye sobre el tiempo hasta la primera aplanación; pero el efecto es específico de cada nivel de presión. Cuando la presión medida es baja, el tiempo hasta el evento en las controles es más corto que en las gestantes. La situación se invierte a partir de una IOP aproximada de 11,5-12.

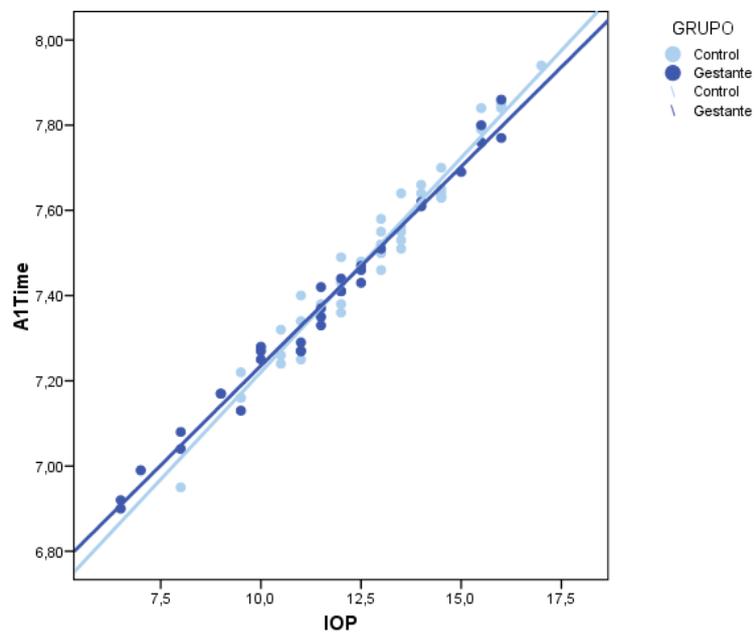


Figura 37: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 1 (A1 time) y presión intraocular por grupos.

Recíprocamente, en las controles un incremento unitario de la presión tiene un mayor efecto que en las gestantes.

La interacción significativa se corresponde con la diferencia de pendientes que se observa en el gráfico de dispersión.

También existe una interacción significativa entre Grupo y Edad ($p=0,015$). Por tanto, misma conclusión previa: El embarazo influye sobre el tiempo A1 estudiado; pero la influencia está caracterizada por la edad de la mujer.

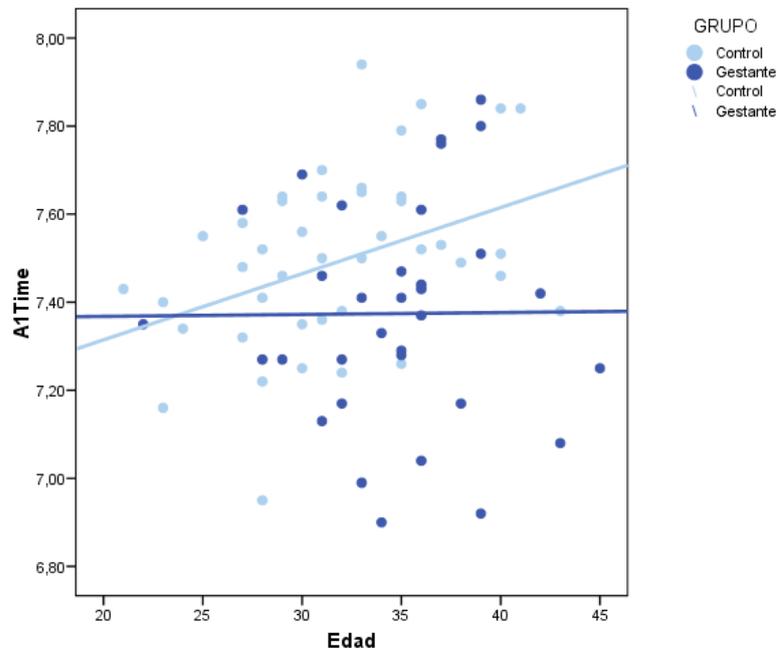


Figura 38: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 1 (A1 time) y edad por grupos.

En las controles, se ha observado que un incremento de la edad produce tiempos hasta la primera aplanación más largos. En el grupo de embarazadas, desaparece claramente esta tendencia y, de hecho, podría afirmarse que el tiempo A1 es totalmente independiente de la edad.

El valor de R^2 para el modelo estimado es 0,98, o lo que es igual, el tiempo hasta la primera ampliación guarda una correlación prácticamente perfecta respecto a la IOP.

La desviación residual S es 0,036 ms. El modelo cumple las hipótesis teóricas de aplicación.

Un modelo reducido al grupo de embarazadas para explorar el efecto del tiempo de gestación concluyó que no tiene efecto sobre el A1-time ($p=0,900$).

3.6.3. Tiempo de deformación 2

La misma estrategia de análisis se replica para el estudio del tiempo A2. El modelo inicial máximo ha resultado:

Coefficientes¹

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%		
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior	
1	(Constante)	21,811	1,041		20,945	,000	19,732	23,891
	GRUPO	-2,896	1,602	-3,136	-1,807	,075	-6,095	,304
	Edad	-,001	,006	-,012	-,188	,852	-,013	,011
	K	,028	,022	,082	1,284	,204	-,016	,073
	Pachy	,002	,001	,113	1,781	,080	,000	,004
	IOP	-,183	,015	-,960	-12,275	,000	-,213	-,153
	GRUPO_ED	-,002	,009	-,062	-,183	,856	-,020	,016
	GRUPO_K	,044	,032	2,064	1,391	,169	-,019	,107
	GRUPO_PAQ	,002	,002	1,120	1,225	,225	-,001	,005
	GRUPO_IOP	,010	,020	,129	,490	,626	-,030	,050

¹ Variable dependiente: A2Time

Tabla 35: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple

Inicialmente parece claro que la edad aporta poca información a la hora de explicar el tiempo de aplanación 2. En este caso no existe interacción entre Grupo e IOP.

El modelo final estimado ha sido:

	Coeficientes no estandarizados		Coef. Estand.		Sig.	I.C. 95,0% para B	
	B	E.T.	Beta	T		Inferior	Superior
Constante	20,950	,801		26,145	,000	19,352	22,548
GRUPO	-1,171	,744	-1,269	-1,574	,120	-2,655	,313

K	,049	,015	,140	3,139	,002	,018	,079
Paquimetría	,001	,001	,102	1,682	,097	,000	,003
IOP	-,180	,010	-,946	-18,770	,000	-,199	-,161
GRUPO x Paquimetría	,002	,001	1,388	1,709	,092	,000	,005

Tabla 36: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente A2 Time (Tiempo hasta segunda aplanación) según Grupo, edad, variables corneales, presión e interacción del Grupo con resto de factores.

La interacción Grupo-Grosor no es estadísticamente significativa ($p=0,092$); pero sugiere que las diferencias de tiempo A2 debidas a la gestación dependen moderadamente del valor de paquimetría de la mujer.

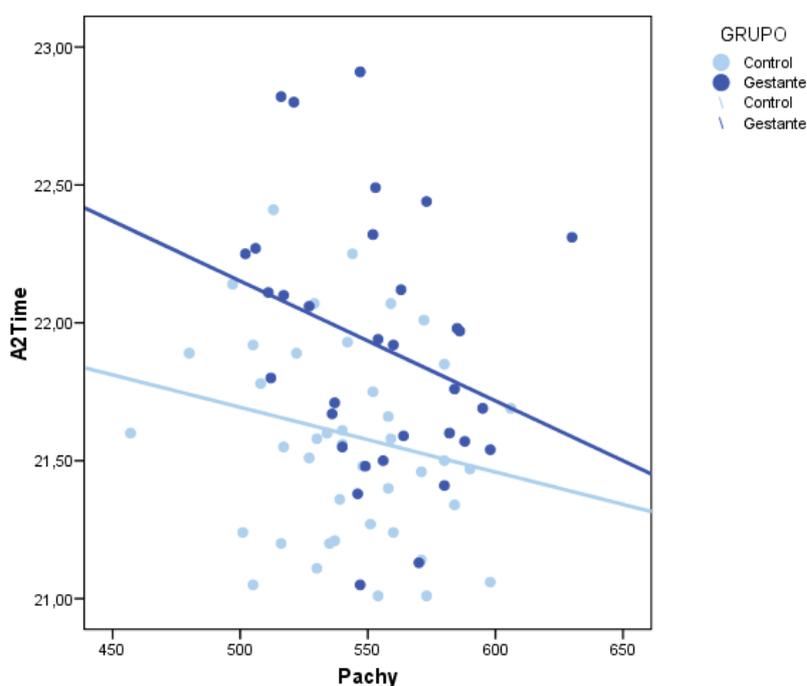


Figura 39: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 2 (A2 time) y paquimetría por grupos.

Según se observa en la figura, para grosores elevados, las diferencias en el tiempo de la 2ª aplanación de gestantes y controles se minimizan.

La relación entre PIO y A2-time es intensa ($p < 0,001$). Si se mantienen constantes el resto de parámetros, se tiene que una variación de 1 mmHg adicional en la IOP provocará una reducción de -0,18 ms. La relación es evidente gráficamente:

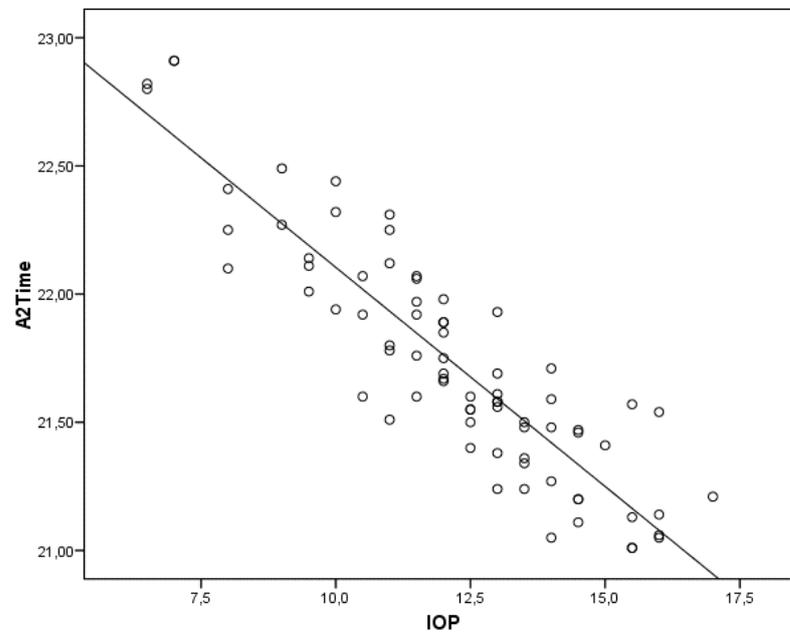


Figura 40: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 2 (A2 time) y presión.

Obsérvese, en este caso, cómo la relación es prácticamente idéntica en controles y gestantes (de ahí, la ausencia de interacción, excluida del modelo):

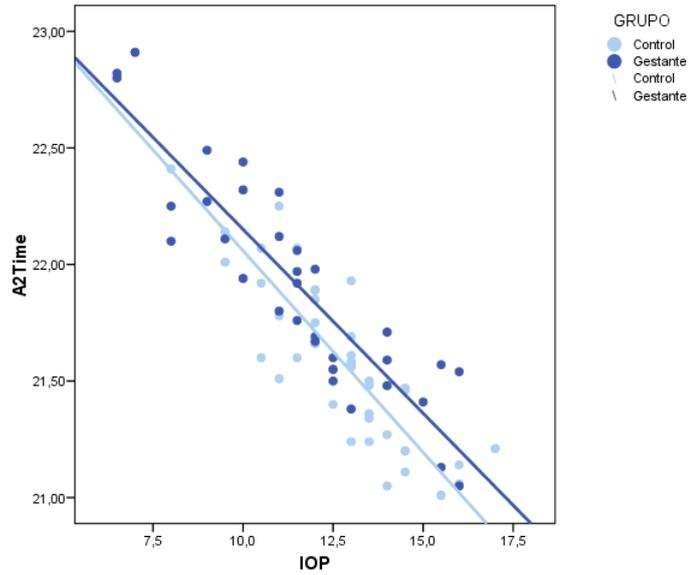


Figura 41 : Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 2 (A2 time) y presión por grupos.

También se ha detectado una asociación significativa entre curvatura y tiempo A2 ($p=0,002$). En este caso, la relación es menos intuitiva, posiblemente porque está afectada por la suma de interacciones más débiles con el resto de factores. Aun así, puede afirmarse que un incremento unitario de K genera un incremento del tiempo A2 de 0,049 ms:

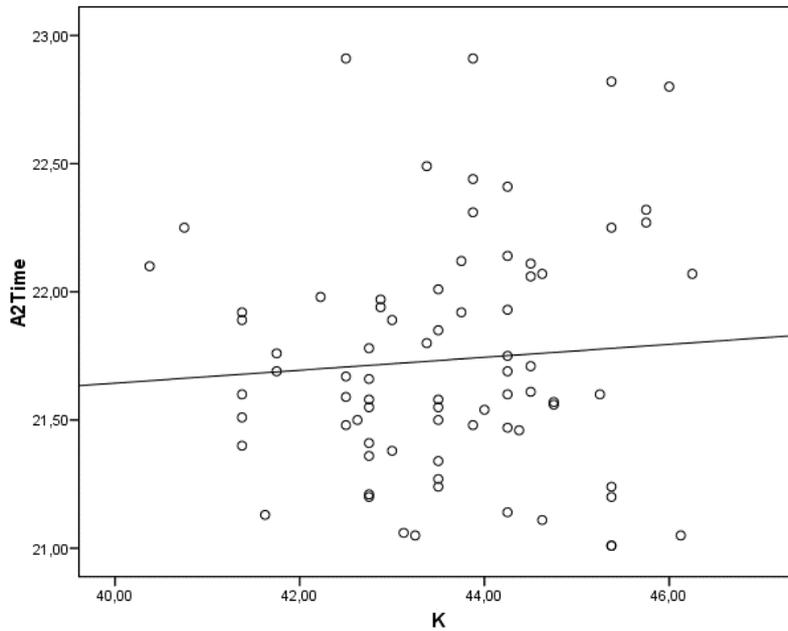


Figura 42 : Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 2 (A2 time) y curvatura corneal.

El valor de R^2 es 0,87 y $S=0,169$.

Un modelo reducido al grupo de embarazadas para explorar el efecto del tiempo de gestación concluyó que no tiene efecto sobre el A2-time ($p=0,222$).

3.6.4. Tiempo de concavidad máxima

Las estimaciones para el modelo inicial se presentan en el gráfico siguiente:

Coefficientes¹

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%		
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior	
1	(Constante)	15,597	1,879		8,302	,000	11,846	19,348
	GRUPO	-,775	2,891	-,1204	-,268	,789	-6,547	4,997
	Edad	,004	,011	,072	,423	,674	-,017	,026
	K	-9,77E-005	,040	,000	-,002	,998	-,080	,080
	Pachy	,003	,002	,265	1,614	,111	-,001	,006
	IOP	-,057	,027	-,428	-2,117	,038	-,111	-,003
	GRUPO_ED	-,002	,016	-,096	-,109	,914	-,034	,031
	GRUPO_K	,025	,057	1,681	,438	,663	-,089	,139
	GRUPO_PAQ	-,001	,003	-1,194	-,505	,615	-,007	,004
	GRUPO_IOP	,047	,036	,881	1,296	,199	-,026	,120

¹. Variable dependiente: HCTime

Tabla 37. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple.

Sólo la PIO manifiesta un efecto estadísticamente significativo ($p=0,038$), con la paquimetría exhibiendo también una débil asociación. Lo más llamativo de este modelo es que el coeficiente de determinación $R^2 = 0,13$, muy inferior a cualquiera de los estudios anteriores. Sólo el 13% de la variabilidad propia del tiempo HC puede explicarse a partir de este grupo de factores.

De la forma habitual se eliminan variables y términos no significativos hasta llegar a un modelo final más parsimonioso:

	Coeficientes no estandarizados		Coef. Estand.			I.C. 95,0% para B	
	B	E.T.	Beta	T	Sig	Inferior	Superior
Constante	15,668	,636		24,652	,000	14,401	16,935
GRUPO	,071	,078	,110	,911	,366	-,084	,226
Paquimetría	,002	,001	,219	1,759	,083	,000	,005
IOP	-,032	,017	-,239	-1,890	,063	-,065	,002

Tabla 38. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente HC Time (Tiempo de máxima concavidad) según Grupo, edad, variables corneales, presión e interacción del Grupo con resto de factores.

Hay que aclarar que los tres factores que permanecen no son estrictamente significativos; pero el escaso conocimiento del tiempo HC sólo puede proceder de grosor y presión corneal, y de ahí su inclusión. Por otra parte, el Grupo se ha mantenido para responder al objetivo principal de la investigación.

No hay diferencias en el tiempo hasta la máxima concavidad debidas a la gestación ($p=0,366$). Recuérdese que en el apartado 3 se apuntaba a una fuerte tendencia, al límite de la significatividad ($p=0,056$); pero este efecto no estaba controlado por otras variables importantes. Ahora sí podemos afirmar que si se compara el tiempo de máxima concavidad de dos mujeres una gestante y otra control, con exactamente la misma paquimetría y presión, no se encontrarán diferencias significativas.

Sin alcanzarse las diferencias significativas ($p=0,063$), la IOP guarda una relación con el tiempo de máxima concavidad. Un incremento unitario de 1 mmHg implica una reducción de $-0,032$ ms en el tiempo:

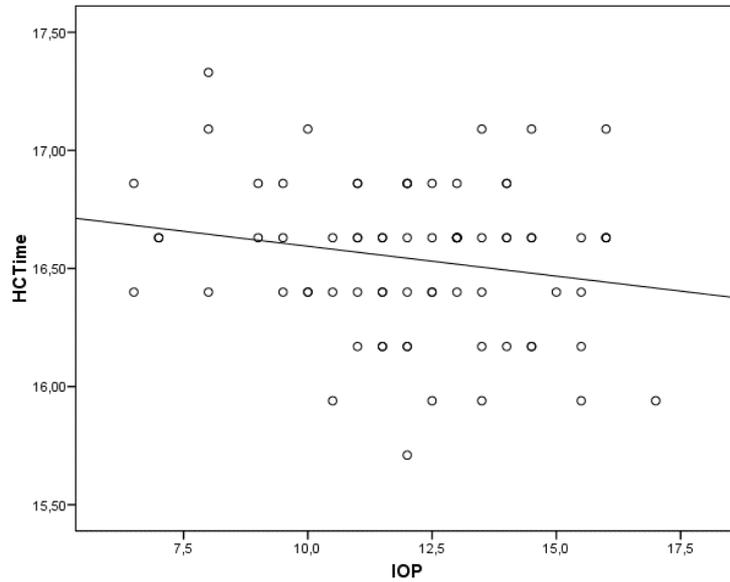


Figura 43: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de concavidad máxima (HC time) y presión.

Finalmente, con una débil asociación ($p=0,083$) se observa que los mayores grosores tienden a generar tiempos más largos:

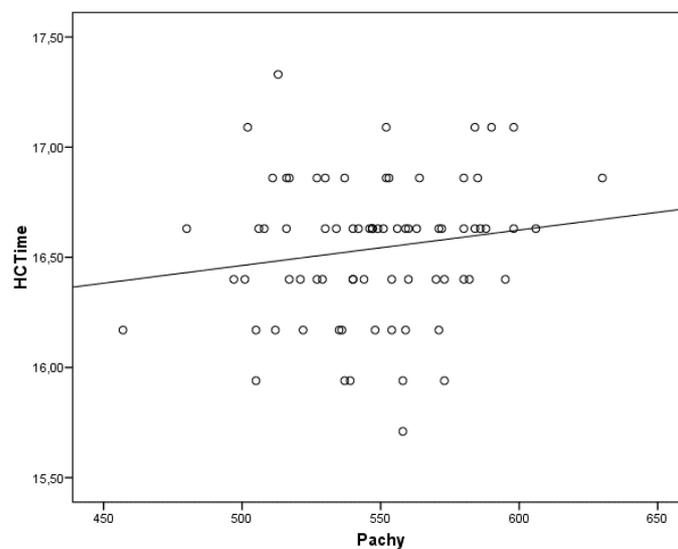


Figura 44 : Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de concavidad máxima (HC time) y paquimetría.

El modelo explica sólo el 4,4% de la variabilidad del HC. Concretamente el ANOVA de la regresión llevaría a interpretar que los factores del modelo no explican (apenas) una parte significativa de la incertidumbre asociada a la duración del evento HC ($p=0,068$). Podemos concluir que el tiempo HC es un parámetro bastante impredecible, al menos a partir de los factores considerados.

Un modelo reducido al grupo de embarazadas para explorar el efecto del tiempo de gestación concluyó que no tiene efecto sobre el HC-time ($p=0,247$).

DISCUSIÓN

El embarazo produce de manera fisiológica cambios en los tejidos del globo ocular (62, 102), al igual que acontece en otros órganos del cuerpo. Muchos de estos cambios han sido descritos y su explicación encontrada a través de las investigaciones realizadas. Sin embargo, los efectos de la gestación sobre la presión intraocular, el factor de riesgo más importante de la enfermedad glaucomatosa y único modificable, no se comprenden por completo (103). Estudios en pacientes no glaucomatosos han evidenciado una disminución estadísticamente significativa en la PIO durante todos los trimestres de la gestación en comparación con controles no gestantes (104, 105). La reducción de presión media descrita varía entre pacientes, habiéndose encontrado un descenso en pacientes sanas de entre 10%-20% según las series (65, 106). En pacientes con Hipertensión Ocular se ha detectado un mayor descenso tensional en algunas series (106), que llega a alcanzar el 24,4%, debido a que su cifra basal es mayor. Estos estudios también encuentran que el descenso tensional aumenta con el paso de las semanas y que no sólo provoca una reducción en la PIO media, sino también en el rango de fluctuación circadiana (107). En este trabajo hemos encontrado una diferencia en la presión media del 9,4%, siendo más bajas en el grupo de embarazo. Por tanto, nuestros resultados están en consonancia con los reportados por otros autores.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar la bajada de la PIO durante la gestación. Se ha postulado que el drenaje del humor acuoso a través de la vía uveoescleral aumenta como resultado de los cambios en los niveles hormonales (estrógenos, progesterona, relaxina, beta gonadotropina coriónica humana, ect.) pero

no ha sido probado (105, 108). La acidosis metabólica durante el embarazo podría teóricamente disminuir la producción de humor acuoso, pero su tasa de producción permanece constante durante la gestación (109). Por otra parte, un descenso en la presión venosa episcleral podría favorecer un descenso tensional (110). Sin embargo, es posible que la PIO no se encuentre realmente disminuida durante el embarazo y que este hallazgo sea debido a un aumento del error tonométrico (103). El aumento de flexibilidad fisiológico de los ligamentos que acontece en la segunda mitad del embarazo podría no ser exclusivo de estos tejidos y tener lugar también en la cubierta córneo-escleral, reduciendo su rigidez y necesitando una menor fuerza para su aplanación. Así la lectura de la tonometría por aplanación aportaría valores artificialmente disminuidos (105) en la gestación.

La tonometría de aplanación de Goldmann (TAG) es actualmente la tonometría de referencia para la medición en la práctica clínica de la PIO. La precisión de esta tecnología está afectada por el grosor corneal y por la respuesta biomecánica de la córnea, siendo éste último el factor limitante más importante de su precisión (95). En su estudio, Lui y Roberts (95) realizaron un análisis de la asociación entre la PIO y parámetros corneales como la curvatura, el grosor y la elasticidad corneal a través de un modelo matemático simulado. De esta manera determinaron que una variación fisiológica del grosor corneal (443-629 micras) podría representar una desviación de 2,87 mmHg en el valor medido frente al real. Por el contrario, una variación de la elasticidad corneal dentro de su rango fisiológico (módulo Young 0,1-0,9 MPa), podría ser responsable de una desviación en la medición por aplanación de 17,26 mmHg. Este hallazgo pone de relieve la importancia e interés de nuestro estudio en caracterizar la

biomecánica de la córnea. Pequeños cambios en la resistencia a la deformación podrían suponer un gran error tonométrico con importantes implicaciones clínicas.

Actualmente existe evidencia científica suficiente para sospechar que el tejido corneal modifica su rigidez durante la gestación, provocando un error tonométrico que podría justificar total o parcialmente las menores presiones intraoculares descritas a lo largo del embarazo. Por un lado, a pesar del hallazgo de que la PIO decrece durante el embarazo, algunos estudios señalan que las pacientes siguen precisando el tratamiento médico de glaucoma si lo llevaban previamente. Se ha descrito, asimismo, empeoramiento del glaucoma en pacientes embarazadas (111), lo cual implica un mal control tensional subyacente durante los meses que dura la gestación en los que, en teoría, mejor control tensional debería existir. En un estudio retrospectivo, Brauner y colaboradores (111) describen un empeoramiento clínico del glaucoma del 36% de sus pacientes.

Por otro lado, se sospecha que los cambios hormonales durante la gestación podrían afectar a la biomecánica corneal. Varios estudios encuentran un aumento del grosor corneal inducido por el embarazo por aumento de la hidratación (65) y un cambio en la curvatura corneal (79) que regresan a la normalidad tras el cese de la lactancia, lo cual demuestran cambios en la estructura del tejido. La relación entre el grado de hidratación y las propiedades biomecánicas de la córnea también ha sido motivo de estudio. Soergel encontró una reducción de la resistencia a la deformación con aumentos de hidratación (76). Por otro lado Hjortdal y su equipo observaron un aumento significativo de la distensibilidad de la córnea con grados mayores de hidratación (76, 77). El aumento de la hidratación corneal provoca un aumento del grosor corneal, medición ésta que se conoce como paquimetría. En nuestro estudio

hemos encontrado grosores medios corneales mayores en el grupo embarazo. Aunque la diferencia en las medias no alcanza niveles estadísticamente significativos, sí puede sugerir una discreta tendencia al engrosamiento corneal inducida por el embarazo. Tampoco hemos hallado en este trabajo diferencias en la cantidad de astigmatismo corneal entre grupos, aunque sí que se ha evidenciado en el grupo de gestantes una tendencia al aumento de curvatura corneal con el paso de las semanas de gestación. La descripción de casos asociados al embarazo de aparición o progresión de ectasias tras cirugía refractiva o de progresión de queratocono (114) apoyan esta sospecha de que existen cambios fisiológicos en la resistencia del tejido corneal durante el periodo gestacional.

Como se ha descrito previamente, para definir el comportamiento biomecánico de un material o tejido, en este caso la córnea, es imprescindible conocer algunas propiedades físicas de los materiales descritas en la introducción, como son la elasticidad, la viscosidad y la viscoelasticidad. La córnea se puede definir como un tejido viscoelástico con la particularidad de que, al tratarse de un tejido vivo, sus respuestas biomecánicas están condicionadas por el grado de hidratación, la composición, el grosor y edad del tejido (14, 115). Si alguno de estos factores cambia con el tiempo, la deformación encontrada tras aplicar la misma fuerza será diferente.

El Corvis ST permite monitorizar la respuesta de deformación que la córnea muestra con el paso del tiempo tras la aplicación de una fuerza externa. Del análisis de dicha deformación, el instrumento aporta una serie de tiempos, longitudes y velocidades de deformación con las que intenta caracterizar su biomecánica. Pero dichos tiempos, longitudes y velocidades de los distintos momentos del ciclo de carga y descarga de la fuerza en los que son medidos (aplanación 1, concavidad máxima,

aplanación 2) no representan directamente las propiedades físicas del tejido. El estudio de dicha relación ha sido motivo de algún trabajo que ha conseguido evidenciar que, en un primer momento tras la aplicación de la fuerza, la córnea muestra una deformación instantánea (hasta la aplanación 1) que tiene un comportamiento puramente elástico (116). La respuesta de deformación posterior dependiente del tiempo es representativa de su comportamiento viscoelástico.

El análisis de los datos de nuestro estudio permite concluir que la deformación corneal está influenciada por el embarazo, habiéndose encontrado diferencias entre grupos en 3 de los parámetros medidos con Corvis ST: Amplitud máxima de deformación y tiempos hasta primera y segunda aplanación. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, en los otros 7 parámetros aportados por el instrumento. Estos resultados están en concordancia con la mayoría de trabajos publicados de biomecánica corneal medida con Corvis ST en los que se describen parámetros de deformación estadísticamente diferentes entre grupos control y grupos estudio. El queratocono es una enfermedad ectásica corneal en la que se ha demostrado la existencia de un debilitamiento interno de la estructura estromal responsable de la deformación irregular. Existen, hasta la fecha, 2 estudios publicados que estudian la deformación corneal en el queratocono con Corvis ST. Bak-Nielsen y colaboradores encuentran diferencias entre controles y queratocono en el A1 time, la amplitud máxima de deformación y el radio de curvatura en deformación máxima (45). Tian y colaboradores encuentran diferencias entre los mismos grupos en dichos parámetros y también en otros como las velocidades de deformación 1 y 2 y la longitud de deformación 2 (117). Hay que destacar que, en este segundo estudio, los

cálculos han sido realizados con un paquete de Software mejorado que parece presentar menor variabilidad en la medición de parámetros como la deformación y velocidades 1 y 2 y que ello pudiera ser la causa de hallar diferencias significativas entre grupos con respecto a estos parámetros. Por otro lado, la cirugía refractiva corneal disminuye el espesor de este tejido y está demostrado, como en el queratocono, que ello modifica su biomecánica (33). Estudios recientes con Corvis ST encuentran diferencias de deformación entre controles y operados únicamente en los tiempos de deformación A1 y A2, la amplitud máxima y el radio de curvatura en máxima concavidad (48), como sucede en nuestro estudio. Los mismos resultados aparecen en este estudio en un subgrupo de pacientes a los que se les estudió la biomecánica antes y después de ser intervenidos de PRK.

Si bien el Corvis ST aporta datos interesantes sobre la biomecánica corneal, siendo una tecnología de reciente desarrollo, existen actualmente pocos estudios que nos permitan un conocimiento exacto de su funcionalidad. No aporta directamente información sobre las propiedades físicas de los tejidos pero es capaz de encontrar diferencias muy pequeñas en la deformación entre córneas sanas y córneas donde se ha comprobado *ex vivo* la existencia de una alteración en su resistencia (118, 119). Es un instrumento útil para discriminar pequeñas variaciones de la biomecánica corneal que podrían explicar comportamientos clínicos no atribuibles a otros factores. Pensamos que nuestro trabajo contribuye a aumentar el conocimiento sobre el módulo de elasticidad de la córnea durante la gestación.

Actualmente no existe consenso sobre los valores de normalidad de los parámetros de deformación que aporta el Corvis ST. Sin embargo, recientes publicaciones aportan información con respecto a qué parámetros de los que mide son

clínicamente más relevantes y cuál es la relación de cada uno de ellos con las propiedades físicas del tejido (120, 121). La concordancia en los parámetros de deformación en los que se han encontrado diferencias significativas entre los grupos en este trabajo y otros trabajos hacen necesario darles prioridad en su análisis.

Para una córnea más fácilmente deformable son esperables los siguientes hechos (46):

Alcanzar la primera aplanación más rápidamente (Tiempo de A1 más corto, Distancia A1 más pequeña, Velocidad A1 más alta) como encontramos en el grupo embarazo.

Mostrar una mayor concavidad máxima (mayor Amplitud máxima de deformación, menor Radio de Curvatura, menor Distancia entre picos). Nosotros hemos hallado en embarazadas distancias de amplitud máxima de deformación más largas y tiempos A2 más largos.

Alcanzar la segunda aplanación con retraso (Tiempo A2 más largo, Distancia A2 menor, Velocidad A2 menor), hallazgos que concuerdan con nuestros resultados en lo que respecta al parámetro Tiempo A2.

Podemos afirmar, por tanto, que el embarazo parece modificar la respuesta de la córnea a la presión, haciendo que las córneas sean más fácilmente deformables.

El tiempo de aplanación 1 es un parámetro que ha sido propuesto como representativo de la respuesta elástica de la córnea, de la que el componente fibrilar es el principal responsable. Los tiempos cortos en el grupo embarazo significarían una matriz colágena que opone menor resistencia a la deformación ante una misma fuerza. La retención hídrica que acontece en el embarazo es un hecho reconocido. Spoerl (81)

y su equipo analizaron in vitro el módulo de elasticidad de córneas de cerdo antes y tras ser expuestas a una solución con alta concentración de estrógenos durante 7 días. Hallaron una disminución en la resistencia del tejido del 36%, no justificada completamente con sólo el 6% de aumento en el espesor tisular asociado a la retención hídrica. Esto les llevó a pensar que existía otro mecanismo asociado a la solución que alteraba el otro componente del estroma corneal: la red fibrilar. La síntesis de biomoléculas es responsable de la estabilidad biomecánica del tejido y se halla regulada, en parte, por la interacción hormonal. Se han descrito receptores de estrógenos en los queratocitos de la córnea de ambos sexos a través de los cuales los estrógenos regulan la expresión de los genes. Así son capaces de modificar la rigidez de los tejidos, desempeñando un papel importante en la composición de la córnea. Como ya se ha comentado, la resistencia a la deformación de la córnea está determinada por las fibras de colágeno y la sustancia interfibrilar compuesta por proteoglicanos y glicosamínglicos (GAG). El estradiol estimula la producción de metaloproteinasas de la matriz (122) y estas enzimas son responsables del debilitamiento de la red de colágeno (123). Por otro lado, los estrógenos aumentan la producción de prostaglandinas, éstas activan a las colagenasas que son finalmente las encargadas de romper las fibras de colágeno. Esto lleva a la degradación del colágeno tipo I (124), disminuyendo la rigidez corneal y aumentando la distensibilidad.

El comportamiento viscoelástico de la córnea también depende de los proteoglicanos, los cuales desempeñan un importante papel en la organización del colágeno. Actúan como fuerza cohesiva de las lamelas y modulan la distancia entre las fibras de colágeno. Los estrógenos parecen reducir la cohesión entre las fibras de colágeno, permitiendo su desplazamiento dentro del estroma (125).

Por su parte, los GAG tienen capacidad de retención del agua y están implicados en la flexibilidad de los tejidos. Los estrógenos estimulan la síntesis de GAG que actúan como un expansor osmótico al retener agua, provocando un aumento del espacio interfibrilar (126) y una expansión del entrecruzamiento del colágeno que provocan un debilitamiento de la red fibrilar (76, 127, 128).

Este trabajo ha encontrado una amplitud máxima de deformación en el grupo embarazo significativamente mayor que en el grupo control. Esto significa, como se ha explicado, que las córneas de las mujeres gestantes mostraron menor resistencia a la deformación. Pero al haberse publicado la existencia de una casi total dependencia entre este parámetro de deformación y la presión intraocular (120), concordante con nuestros resultados del análisis univariante, es necesario analizar los datos del análisis multivariante para buscar algún otro factor implicado en las diferencias. La significatividad estadística del factor *grupo x PIO* confirma la relación del embarazo con los cambios observados. Los datos de nuestro estudio concuerdan también con los resultados de un estudio *in vitro* (120) donde se evidenció la disminución de la amplitud máxima de deformación en córneas tratadas con crosslinking, una técnica que ha demostrado aumentar a rigidez corneal (129). Es decir, los factores que alteran la matriz fibrilar de la córnea producen un cambio en su resistencia a la deformación y esto puede ser detectado por el Corvis ST. También coinciden estos resultados con los del grupo de Bak-Nielsen, que estudiaron los parámetros de deformación de la córnea con Corvis ST antes y después de aplicar la terapia con crosslinking sobre córneas con queratocono. Encontraron diferencias estadísticamente significativas en la amplitud máxima de deformación antes y después del tratamiento, siendo los últimos valores más próximos a los normales (45). En nuestro trabajo, además, hemos cuantificado la

relación entre embarazo y amplitud máxima de deformación. El embarazo modifica la resistencia a la deformación de la córnea, pero lo hace de manera diferente en función del nivel de presión. En general, cuanto más se incrementa la presión, mayor se hace la diferencia en el parámetro amplitud máxima de deformación entre grupos. Se debe recordar que, biomecánicamente, la córnea es un tejido en el que la relación fuerza aplicada-deformación es de tipo no-lineal, por lo que se define su módulo de elasticidad como no constante (130). Esto significa que a medida que la presión intraocular aumenta, la tensión de las cubiertas externas aumentará y la córnea se mostrará más rígida, encontrándose una mayor resistencia a su deformación. No se puede definir las propiedades biomecánicas de una córnea sin tener en cuenta la presión a la que son estudiadas. Un tejido corneal más blando mostrará en niveles altos de presión intraocular un comportamiento más rígido que una córnea más rígida en niveles de presión más bajos (131) como ocurre en nuestro grupo de embarazadas

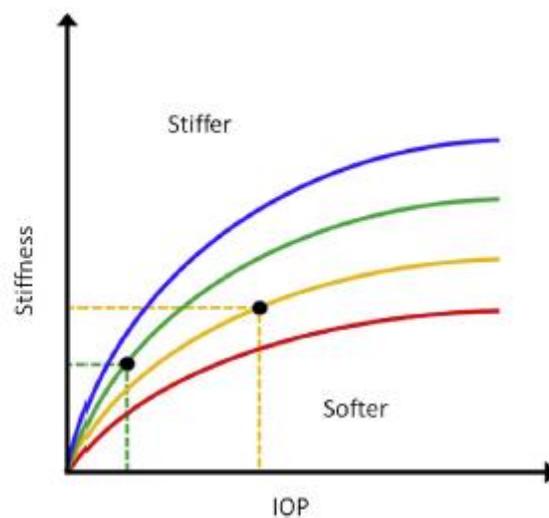


Figura 45: Gráfica de la variación de la rigidez en función de la presión.

Los resultados de nuestro estudio concuerdan también con otros en definir a la PIO como el factor predictor más importante de la amplitud máxima de deformación, seguido del factor biomecánico y, finalmente, la paquimetría (120, 132).

Por otro lado, existe una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los parámetros que aportan información de la morfología de la superficie corneal durante el proceso de deformación. Dichos parámetros son las longitudes A1 y A2 y el radio de curvatura y la distancia entre picos en deformación máxima. Una interpretación de la igualdad en estos 4 parámetros sería considerar que las córneas se deforman más fácilmente durante el embarazo pero lo hacen manteniendo la misma forma. Este hecho no concuerda con la esperable respuesta que debería mostrar un tejido más fácilmente deformable (46). Con respecto a la longitud de aplanación 1, pensamos que está relacionada con la rigidez de la córnea, pues una córnea blanda con un módulo de elasticidad bajo mostraría una mayor deformación ante la misma fuerza de deformación. Así pues, córneas blandas producirían profundas y estrechas deformaciones, y córneas rígidas producirían escasas y amplias deformaciones (131). Varios estudios realizados en córneas con resistencias a la deformación disminuidas confirman esta hipótesis (50, 133-136).

El Corvis ST no tiene la capacidad de medir todos los parámetros con la misma fiabilidad. Prácticamente todos los estudios publicados hasta la fecha realizados con la misma versión de software que este estudio coinciden en determinar que la variabilidad intra e interobservador del Corvis ST es baja (coeficiente de correlación intraclass >0,8) en la medición de los siguientes parámetros de deformación (42, 45, 46, 120, 137, 138): Amplitud de deformación máxima, Tiempo A1, Tiempo A2, Radio en

Deformación máxima. También las mediciones de la PIO y la paquimetría presentan una baja variabilidad. La medición del resto de parámetros de deformación presenta una alta variabilidad. Por tanto, una interpretación del hecho de no encontrar diferencias estadísticamente significativas con respecto a ciertos parámetros de deformación sería que la variabilidad en su medición ha impedido encontrar diferencias. Esto significaría que realmente la morfología de la córnea sí varía durante su deformación, lo cual es científicamente más plausible y coincidente con otros estudios (120).

No debemos descartar, sin embargo, el hecho de que estos parámetros puedan no aportar información relacionada con la deformación, lo cual sería una segunda interpretación con menor lógica. Efectivamente, la nueva versión de software del ORA incluye el análisis de las distancias de aplanación 1 y 2, al considerarse útiles para la caracterización de la deformación del tejido (134).

En este trabajo hemos encontrado diferencias en cuanto a la deformación corneal de ambos grupos. El análisis minucioso de los resultados puede ayudarnos a encontrar qué cambios tienen lugar en la córnea y con ello poder explicar la diferente deformación de las córneas del grupo control y del grupo embarazo. Con respecto al radio de curvatura y al espesor corneal central (EEC) no encontramos diferencias entre grupos en este estudio, aunque algunos grupos han publicado que estas variables pueden variar con el embarazo. Diversos estudios, alguno reciente, han observado que la curvatura corneal se incrementa con la gestación (139, 140). En sentido opuesto y coincidente con nuestros resultados, Manges y colaboradores no encontraron cambios en la curvatura corneal durante el embarazo en 93 pacientes embarazadas, uniformemente distribuidas por trimestres, con respecto a 38 controles (141). Las

diferencias en los resultados podrían deberse a diferencias en las muestras a estudio con respecto a factores como la curvatura corneal, la semana de gestación o incluso la paquimetría. Es posible que la retención hídrica modifique la curvatura corneal sólo en determinadas córneas o que dicha retención sólo alcance magnitudes importantes en determinados momentos de la gestación.

Con respecto a la paquimetría, tampoco existe consenso en la literatura científica publicada. Algunos estudios concluyen que existe un discreto incremento del ECC durante el embarazo debido a la retención hídrica que acontece en los tejidos (108, 140-142), mientras que otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas (139, 141, 143). La retención hídrica causante del incremento del ECC durante el embarazo se ha postulado como uno de los 2 factores que modificarían la biomecánica corneal en el embarazo. Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos con respecto al ECC, hay que señalar que la media del grupo de gestación es 14 micras más alta que la del grupo control. Este valor obtenido en este trabajo es muy similar al descrito por grupo de Weinreb (65), que encontró una diferencia entre medias de 16 micras, alcanzando este valor significación estadística ($p=0.01$) en su estudio. En lo que sí coinciden los 2 trabajos es en no encontrar relación entre el espesor y las semanas de gestación. No se puede concluir que en el tercer trimestre, donde los niveles hormonales son más altos y llevan más tiempo ejerciendo su influencia sobre el tejido corneal, el ECC sea más alto que en los previos. Los instrumentos empleados en la mayoría de los estudios para su determinación son diferentes al de este trabajo. La tecnología de referencia (144, 145) en este campo utiliza ultrasonidos para la medición, mientras que el Corvis ST calcula el espesor mediante la medición de distancias a partir de las imágenes de alta resolución

obtenidas con la cámara que incorpora y ello puede hacer el que la medición no sea tan precisa. No obstante, los trabajos publicados evidencian no sólo su baja variabilidad en la medición (ICC=0,99) (46, 48), sino también su ausencia de diferencias en la medición con respecto a la paquimetría ultrasónica ($p=0.36$) (47).

Por tanto, podemos afirmar que nuestros grupos control y estudio tienen una curvatura y paquimetría corneales bastante homogéneas, lo cual es especialmente importante para la paquimetría ya que el estudio estadístico ha evidenciado una correlación estadísticamente significativa de grado leve-moderado entre ésta y algunos parámetros de deformación, entre los que se encuentran la amplitud máxima de deformación y el tiempo de aplanación 1.

El análisis de los resultados de la paquimetría en los grupos puede ayudarnos en la interpretación de las diferencias encontradas entre ellos. Está ampliamente aceptada la relación entre este parámetro y el grado de hidratación de la córnea y, por tanto, se considera que determinados cambios en la hidratación de la córnea provocan los correspondientes cambios en el espesor corneal (146). Sin embargo, es posible que la correlación hidratación corneal/paquimetría no sea lineal. Asumiendo que lo es y que dicha relación fuera aplicable a la situación del embarazo, ello nos lleva a concluir que el embarazo no ha provocado en las gestantes de este estudio un cambio significativo en el grado de hidratación corneal. La matriz interfibrilar del estroma corneal no ha aumentado su proporción de agua de manera significativa durante el embarazo, pudiéndose atribuir al componente fibrilar (láminas de colágeno) la responsabilidad de los cambios en los parámetros de deformación encontrados.

En el supuesto de que la paquimetría no fuera un fiel representante del grado de hidratación del estroma corneal, el embarazo en nuestro grupo de gestantes podría

realmente haber modificado el grado de hidratación corneal y ello ser un factor que ha participado en la modificación de la biomecánica. En este caso habría que atribuirle importancia al hecho de que el espesor corneal en gestantes es mayor que en las controles en una magnitud similar al descrito por Weinreb, aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas en nuestro estudio. Ello indicaría un mayor, aunque leve, edema estromal inducido por las hormonas de la gestación.

En relación a modificaciones en la hidratación corneal y cambios en la biomecánica de la misma hay estudios que apuntan a que variaciones en la proporción de agua en el estroma corneal no tienen un papel relevante en la modificación de la resistencia a la deformación. Kling y su equipo (120) realizaron un estudio con la finalidad de determinar la influencia del grado de hidratación y de entrecruzamiento fibrilar del estroma corneal en la biomecánica corneal. En él se midió la deformación corneal en ojos de cerdo antes y después de inducir la deshidratación corneal mediante desepitelización superficial y aplicación de una solución de Rivoftavina-Dextrano. Los resultados mostraron la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de amplitud y tiempos de deformación corneal medidos con Corvis ST, siendo los cambios en paquimetría corneal muy notables antes y después de la deshidratación (reducción en el espesor del 34%). Está demostrado que valores bajos de la paquimetría son responsables de una menor resistencia a la deformación en córneas estructuralmente sanas (147), por lo que podría ser esperable encontrar diferencias en la deformación del tejido antes y después de su deshidratación. Sin embargo, en este trabajo de Kling, a pesar de que el componente fibrilar permanece intacto, se produce un gran cambio en la proporción de los integrantes del estroma corneal. Como los autores sugieren en la discusión, el

adelgazamiento corneal y los cambios en la geometría del tejido se anulan entre sí, no modificándose la deformación del tejido tras su deshidratación. Las córneas más finas se deberían deformar más, pero el aumento en la densidad del tejido explicaría el aumento de la resistencia a la deformación compensatorio con la deshidratación y, por ello, el tejido muestra los mismos parámetros de deformación.

Por otra parte y también coincidentes con este análisis, el grupo de Terai y colaboradores (19) apuntan en su revisión que el aumento de la hidratación corneal reduce la viscosidad del tejido, neutralizando el efecto del aumento del espesor. Esta reducción de la viscosidad corneal asociada al aumento del contenido hídrico del estroma ha sido descrita en diversos trabajos. El análisis de la biomecánica tras cirugías intraoculares que ocasionan edema corneal, como la catarata y la vitrectomía (80, 148, 149), revela una menor Histéresis Corneal medida con el ORA asociada a la menor viscosidad del tejido edematoso. Esta menor viscosidad podría compensar en cierta medida el aumento del grosor corneal asociado al edema por las cirugías, que aumentó tras la facoemulsificación en 24 micras (80) y en 32 micras tras la vitrectomía (148). Sin embargo, debido a que el modelo de ORA utilizado no mide distancias ni tiempos de deformación, la supuesta igualdad de deformación antes y después de la cirugía no pudo ser comprobada.

No se pueden obviar las diferencias entre los citados estudios y el presente trabajo con respecto al tipo de córnea (cerdo en el estudio experimental), el grosor corneal, el grado de hidratación corneal y la duración de la misma, que pueden influir en la variabilidad de los resultados. Sin embargo, las evidencias existentes con respecto a la relación hidratación corneal y biomecánica apoyan la afirmación de que, en determinadas situaciones, como sería en nuestro estudio, pequeños cambios en la

hidratación corneal no detectados por la paquimetría, no tendrían magnitud suficiente como para ser responsables de las modificaciones en la deformación corneal observados.

Uno de los factores con respecto al cual nuestros grupos no son homogéneos es la edad. La geometría del tejido y la biomecánica corneal sufren variaciones con la edad. Con el paso de los años se incrementa el grado del entrecruzamiento de las fibras de colágeno (crosslinking) y esto provoca un aumento en la resistencia a la deformación (150). Simultáneamente, la sustancia fundamental del estroma sufre una disminución de PG y GAG, lo cual provoca una disminución de la histéresis corneal (60, 151-153) y ECC (154, 155). Los estudios aportan tasas de reducción de Histéresis similares, siendo de -0.28 mmHg por década en el estudio de Kotecha (153). Las limitaciones de estos estudios son varias, pero fundamentalmente el hecho de no ser estudios longitudinales hace que los factores asociados a la edad no hayan podido ser controlados y pueden interferir en los resultados. Es conocido que la PIO, que aumenta con la edad en muchos pacientes, provoca un remodelado del tejido corneal que modifica su histéresis corneal (153). Corregida la histéresis por el aumento de la presión asociado a la edad seguramente evidenciaría tasas de cambio menores de las publicadas. Otros estudios, además, describen coeficientes de correlación pobres entre CH y edad ($r=0,02$) (29).

En cualquier caso debemos considerar que la variación por cada 10 años es muy baja y que la diferencia en las medias de edad entre los grupos de nuestro estudio es de 3 años (grupo control 31,72 años vs grupo gestación 34,73), valor que puede considerarse pequeño. Por tanto, la influencia de la edad en los valores de deformación obtenidos podría considerarse despreciables en este trabajo.

Por último, hemos encontrado diferencias en la PIO entre los grupos de estudio. El análisis univariante demuestra que existe una relación entre los parámetros de deformación y la presión. En general, cuanto mayor es la presión, mayor es la resistencia mostrada por la córnea a la deformación y más rápido recupera su posición original tras el cese de la fuerza (19). Por tanto, la fuerza ejercida desde el interior del globo ocular por la PIO modifica los parámetros de tiempos, distancias y velocidades medidos por el Corvis ST. Diversos estudios han acreditado lo sensibles que son estos parámetros a la PIO (47, 120, 137). Para comprobar si las diferencias encontradas en los parámetros de deformación entre los grupos de estudio se debían exclusivamente a la presión, se practicó un análisis multivariante. Éste evidenció que las diferencias encontradas con respecto a los parámetros amplitud máxima de deformación y tiempo de aplanación 1 estaban relacionadas con la presión, y eran diferentes entre los dos grupos. Siendo que la condición de embarazo es la variable fundamental que diferencia a los grupos, ello hace proponer a la gestación como factor modificador de la biomecánica corneal, mostrando las córneas en este periodo una mayor amplitud máxima de deformación y un menor tiempo de aplanación 1.

Podríamos decir también con los datos obtenidos, que las diferencias entre grupos con respecto al parámetro *A2 time* están relacionadas principalmente con la PIO, y no con el hecho de la gestación. También se ha detectado una asociación significativa entre *A2 time* y la curvatura corneal aunque, como no se puede descartar que dicha interacción sea el resultado de la suma de interacciones más débiles con el resto de factores, la relevancia de este hallazgo es de menor interés.

Debemos tener en cuenta que la geometría de los tejidos es modificada por las presiones a los que están sometidos. Estos cambios en la estructura tisular corneal debido a la presión podrían ser responsables en nuestro trabajo, junto a la gestación, de la diferente deformación de las córneas de ambos grupos. En los tejidos colágenos, existen células con receptores mecánicos que responden al aumento de la presión. Estas señales son trasladadas a los fibroblastos tisulares que modifican su expresión génica y secretan factores que producen cambios en la matriz extracelular. De esta manera se incrementa la resistencia del tejido a la presión, previniendo futuros daños tisulares (156). Varios estudios han reportado cambios en la matriz extracelular de los tejidos oculares, como la lámina cribosa, en respuesta a la presión intraocular con el paso del tiempo (157-159). Dichos cambios pueden aparecer tan pronto como 3 semanas después del aumento de la presión, siempre que dicho aumento sea importante (23-44 mmHg) (160). Presiones altas mantenidas en el tiempo también parecen provocar cambios en el tejido corneal, modificando su biomecánica. La CH es significativamente diferente en pacientes con Hipertensión ocular (PIO > 21 mmHg) con respecto a controles (161), lo cual también sucede en el glaucoma (162) incluso independientemente de la presión (19). Esto significa que, una vez se han modificado las propiedades del tejido, éste se deforma de manera diferente bajo la acción de una misma presión (160). Esta afirmación concuerda con otros estudios en los que la CH de pacientes glaucomatosos permanece estadísticamente diferente a los normales tras el descenso tensional en el corto plazo (163, 164). Por otro lado, es conocida la capacidad que tiene la córnea de modificar su geometría interna para mantener su estructura intacta y hacer frente a los cambios en las presiones externas e internas a las que está sometida. Está preparada para afrontar aumentos clínicos de presión intraocular de

magnitudes de 20-30 mmHg e incluso más (106). Por tanto, es poco probable que existan cambios internos de notable magnitud en la geometría del tejido corneal en respuesta a variaciones de presión del 10-20 % (que equivalen a 1,5-3 mmHg) que acontece durante la gestación en pacientes sanas. En nuestro estudio, las presiones se encuentran en todas las mujeres dentro de los límites de la normalidad (media grupo control 12,69 vs 11,48 media grupo gestación) y considerablemente alejadas del límite considerado superior (21 mmHg). No sólo las medias de los grupos son clínicamente muy parecidas, también su desviación típica y sus respectivos rangos. Esto es, por otra parte, lógico, al tratarse de pacientes jóvenes en las que es poco probable encontrar cifras tensionales elevadas (165-167) y teniendo en cuenta que se descartaron casos de patología ocular. Por todo lo expuesto, creemos que la influencia que las mínimas diferencias de presión entre grupos puedan ejercer sobre la arquitectura corneal es despreciable. Así pues, el único factor clínicamente significativo y diferente entre grupos es el factor gestación, al que consideramos responsable en nuestro estudio de la diferente deformación corneal entre grupos.

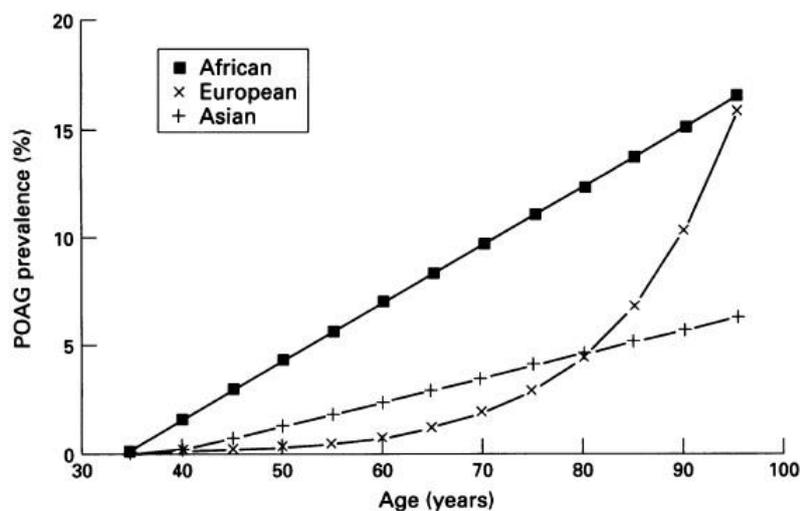


Figura 46: Prevalencia del glaucoma primario de ángulo abierto en función de la edad y la raza.

Otra estrategia para confirmar la validez de nuestros resultados fue homogeneizar los grupos con respecto al factor presión intraocular. Para ello se restringió el número de la muestra, excluyendo a las pacientes con presiones más bajas. Posteriormente se comprobó que la nueva muestra no mostraba diferencias estadísticamente significativas con respecto al factor PIO. El análisis multivariante de la nueva muestra aportó los mismos resultados que en la muestra original: existe una dependencia en los valores del parámetro *Def Amp Max* con respecto al factor *presión x grupo*, lo cual significa que la deformación máxima que sufren las córneas depende de la presión y también de la condición de embarazo. Esta igualdad de resultados en esta variable permite extrapolarlos al resto de parámetros de deformación.

El trabajo objeto de esta Tesis es pionero en el estudio de los cambios en la biomecánica corneal que acontecen en el embarazo mediante la descripción de la respuesta corneal a la deformación medida con Corvis ST. Sin embargo, el estudio de los cambios en la biomecánica corneal con el embarazo sí que ha sido objeto de

estudio en otros trabajos (139, 143), aunque en ellos se realizaban las mediciones con el Ocular Response Analyzer, cuya tecnología y método de estudio de la deformación corneal es diferente al empleado por nosotros. Ni el estudio de Sen (143) ni el de Goldich (139), parecidos en diseño y en número de pacientes a este trabajo, encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo embarazo y el grupo control de la misma edad con respecto a los parámetros de deformación que aporta el ORA, la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF).

Los resultados de este estudio permiten concluir que el embarazo modifica algunos de los parámetros de deformación corneal medidos con la tecnología Scheimpflug que utiliza el Corvis ST, pareciendo pues, que este método de medida aporta información no obtenible por otros métodos empleados previamente. Dichos parámetros parecen ser los que mejor caracterizan la respuesta corneal a la deformación tras la aplicación de una fuerza. Aunque el factor que más influencia tiene sobre la deformación corneal es la presión Intraocular, la condición de embarazo ha demostrado ejercer una influencia sobre dicha deformación. Las córneas de las pacientes gestantes muestran un patrón de deformación medido por Corvis ST característico de córneas con menor resistencia a la aplanación. Conocida la relación entre el tiempo hasta la primera aplanación (A1 time) y la fuerza de aplanación, se puede afirmar que la aplanación de una determinada superficie corneal exige en las pacientes embarazadas la aplicación de una fuerza menor. Esto supone una modificación de las condiciones de medición de la presión intraocular en una misma paciente mediante la tonometría de referencia actualmente, la tonometría de aplanación de Goldmann. Por tanto, la disminución de la presión intraocular descrita

durante el embarazo podría efectivamente deberse, al menos en parte, a un error tonométrico asociado a los cambios en la deformación corneal.

La principal limitación de este estudio es su carácter trasversal y comparativo. Aunque se ha demostrado que ambos grupos son comparables con respecto a la mayoría de variables que influyen en la biomecánica corneal y se ha razonado la despreciable relevancia de las pequeñas diferencias encontradas, la situación ideal hubiera sido el estudio comparativo de la biomecánica corneal en las mismas pacientes durante la gestación y en ausencia de la misma. De esta manera los posibles factores de confusión se hubieran anulado. También hubiera sido posible realizar un estudio comparativo más fiable con respecto a los cambios en la presión intraocular inducidos por el embarazo. Sin embargo, esta situación hubiera requerido mayores recursos y mayor tiempo de seguimiento, factores limitantes compartidos por la mayoría de publicaciones citadas en este trabajo. La ausencia de estudio de variabilidad de las medidas intraobservador también debe ser considerado como un factor limitante. Sin embargo, queremos enfatizar que este trabajo sólo ha encontrado diferencias entre grupos en aquellos parámetros de deformación cuya variabilidad en la medida, según las publicaciones, es menor. Por otra parte el hecho de no haber encontrado diferencias en ciertos parámetros de deformación corneal con el embarazo puede ser debido bien a la propia variabilidad en la toma de las mediciones o bien a la ausencia real de las mismas. Aunque la literatura científica nos ayuda a responder a esta cuestión, el haber realizado el citado estudio de variabilidad nos hubiera ayudado a razonar la respuesta y a encontrar soluciones, pues la mayor variabilidad de las mediciones se puede contrarrestar con una “n” mayor.

Como línea futura de trabajo plantearíamos un estudio longitudinal en el que se analizaran las medidas antes, a lo largo del embarazo y un periodo después del parto. De esta manera se podría disponer de mayor información sobre la modificación de la biomecánica corneal medida con Corvis ST.

CONCLUSIONES

- 1- El embarazo produce una modificación en los parámetros de deformación corneal medidos con el tonómetro de no contacto Corvis ST.
- 2- El embarazo modifica la respuesta de la córnea a la presión, haciendo que las córneas sean más fácilmente deformables: aumenta la amplitud máxima de deformación y tiempos hasta primera y segunda aplanación. Pero lo hace de manera diferente según el nivel de presión intraocular de la mujer.
- 3- La curvatura corneal y el grosor corneal no sufren variaciones significativas durante el embarazo.
- 4- La presión intraocular disminuye durante el embarazo, hecho que debe ser atribuido en parte a un error tonométrico en la medida de la presión debido a los cambios en las condiciones de medición.

BIBLIOGRAFIA

1. Katz M. The human eye as an optical system. In: EA TWaJ, editor. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Co; 1989.
2. Donzis PB, Insler MS, Gordon RA. Corneal curvatures in premature infants. American journal of ophthalmology. 1985;99(2):213-5.
3. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE. Cell turnover in the adult human eye. Archives of ophthalmology. 1961;65:695-8.
4. Muller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. The British journal of ophthalmology. 2001;85(4):437-43.
5. Newton RH, Meek KM. The integration of the corneal and limbal fibrils in the human eye. Biophysical journal. 1998;75(5):2508-12.
6. Adler. Adler Fisiología del ojo: aplicacion clínica. 10ª Edición ed. Kaufman P, editor. Madrid: Elsevier; 2004.
7. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea. 2001;20(4):374-84.
8. Foster CS, Yamamoto GK. Ocular rigidity in keratoconus. American journal of ophthalmology. 1978;86(6):802-6.
9. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. Journal of refractive surgery. 1998;14(3):312-7.
10. Roberts C. The cornea is not a piece of plastic. Journal of refractive surgery. 2000;16:407-13.
11. Lanchares E CB, Cristóbal JA, Doblare M. Finite element simulation of arcuates for astigmatism correction. J Biomech. 2008;41:797-805.
12. Fung Y. The mechanical properties of living tissues. Biomechanics. New York: Springer-Verlag; 1981. p. 221-30.
13. Yasuda A, Yamaguchi T, Ohkoshi K. Changes in corneal curvature in accommodation. Journal of cataract and refractive surgery. 2003;29(7):1297-301.
14. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? Survey of ophthalmology. 2007;52 Suppl 2:S109-14.
15. Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. J Biomech. 1996;29(7):931-42.

16. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. Strip extensimetry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *Journal of biomechanical engineering*. 1992;114(2):202-15.
17. Hjortdal JO. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta ophthalmologica Scandinavica Supplement*. 1998(225):1-23.
18. Dupps WJ, Jr., Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Experimental eye research*. 2006;83(4):709-20.
19. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Current eye research*. 2012;37(7):553-62.
20. Boote C, Dennis S, Huang Y, Quantock AJ, Meek KM. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *Journal of structural biology*. 2005;149(1):1-6.
21. Minns RJ, Soden PD, Jackson DS. The role of the fibrous components and ground substance in the mechanical properties of biological tissues: a preliminary investigation. *J Biomech*. 1973;6(2):153-65.
22. Tanaka E, Aoyama J, Tanaka M, Van Eijden T, Sugiyama M, Hanaoka K, et al. The proteoglycan contents of the temporomandibular joint disc influence its dynamic viscoelastic properties. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2003;65(3):386-92.
23. Liu WC, Lee SM, Graham AD, Lin MC. Effects of eye rubbing and breath holding on corneal biomechanical properties and intraocular pressure. *Cornea*. 2011;30(8):855-60.
24. Twa MD, Nichols JJ, Joslin CE, Kollbaum PS, Edrington TB, Bullimore MA, et al. Characteristics of corneal ectasia after LASIK for myopia. *Cornea*. 2004;23(5):447-57.
25. Argento C, Cosentino MJ, Tytiun A, Rapetti G, Zarate J. Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2001;27(9):1440-8.
26. Rumelt S, Cohen I, Skandarani P, Delarea Y, Ben Shaul Y, Rehany U. Ultrastructure of the lamellar corneal wound after laser in situ keratomileusis in human eye. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2001;27(8):1323-7.
27. Wang JC, Hufnagel TJ, Buxton DF. Bilateral keratectasia after unilateral laser in situ keratomileusis: a retrospective diagnosis of ectatic corneal disorder. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2003;29(10):2015-8.
28. Miyata K, Tokunaga T, Nakahara M, Ohtani S, Nejima R, Kiuchi T, et al. Residual bed thickness and corneal forward shift after laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2004;30(5):1067-72.

29. Sporn E, Terai N, Haustein M, Bohm AG, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. [Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2009;106(6):512-20.
30. Shah S, Laiquzzaman M, Yeung I, Pan X, Roberts C. The use of the Ocular Response Analyser to determine corneal hysteresis in eyes before and after excimer laser refractive surgery. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2009;32(3):123-8.
31. Saad A, Lteif Y, Azan E, Gatinel D. Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(6):2912-6.
32. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(7):3026-31.
33. Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alio JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2007;33(8):1371-5.
34. del Buey MA, Cristobal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(7):3199-202.
35. Anand A, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(12):6514-8.
36. Ehrlich JR, Haseltine S, Shimmyo M, Radcliffe NM. Evaluation of agreement between intraocular pressure measurements using Goldmann applanation tonometry and Goldmann correlated intraocular pressure by Reichert's ocular response analyser. *Eye*. 2010;24(10):1555-60.
37. Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA, Spector TD, Hammond CJ. Comparison of three methods of intraocular pressure measurement and their relation to central corneal thickness. *Eye*. 2010;24(7):1165-70.
38. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2003;29(9):1780-5.
39. Detorakis ET, Pallikaris IG. Ocular rigidity: biomechanical role, in vivo measurements and clinical significance. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2013;41(1):73-81.

40. Reznicek L, Muth D, Kampik A, Neubauer AS, Hirneiss C. Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(11):1410-4.
41. Nemeth G, Hassan Z, Csutak A, Szalai E, Berta A, Modis L, Jr. Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a Scheimpflug-based noncontact device on normal corneas. *Journal of refractive surgery*. 2013;29(8):558-63.
42. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, et al. A new tonometer--the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(1):659-65.
43. Hon Y, Lam AK. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2013;90(1):e1-8.
44. Perez-Rico C, Gutierrez-Ortiz C, Gonzalez-Mesa A, Zanduetta AM, Moreno-Salgueiro A, Germain F. Effect of diabetes mellitus on Corvis ST measurement process. *Acta ophthalmologica*. 2014.
45. Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Dynamic Scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking. *Journal of refractive surgery*. 2014;30(6):408-14.
46. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Felletti M, Grasso L, Brusini P. Corneal Deformation Parameters Provided by the Corvis-ST Pachy-Tonometer in Healthy Subjects and Glaucoma Patients. *Journal of glaucoma*. 2014.
47. Huseynova T, Waring GOt, Roberts C, Krueger RR, Tomita M. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *American journal of ophthalmology*. 2014;157(4):885-93.
48. Chen X, Stojanovic A, Hua Y, Eidet JR, Hu D, Wang J, et al. Reliability of Corneal Dynamic Scheimpflug Analyser Measurements in Virgin and Post-PRK Eyes. *PloS one*. 2014;9(10):e109577.
49. Valbon BF, Ambrosio R, Jr., Fontes BM, Luz A, Roberts CJ, Alves MR. Ocular biomechanical metrics by CorVis ST in healthy Brazilian patients. *Journal of refractive surgery*. 2014;30(7):468-73.
50. Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Kerautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(5):2403-10.

51. Labiris G, Gatziofias Z, Sideroudi H, Giarmoukakis A, Kozobolis V, Seitz B. Biomechanical diagnosis of keratoconus: evaluation of the keratoconus match index and the keratoconus match probability. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(4):e258-62.
52. Ruisenor Vazquez PR, Delrivo M, Bonthoux FF, Pfortner T, Galletti JG. Combining ocular response analyzer metrics for corneal biomechanical diagnosis. *Journal of refractive surgery*. 2013;29(9):596-602.
53. Ang GS, Bochmann F, Townend J, Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2008;17(4):259-62.
54. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(5):868-75.
55. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1533-40.
56. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2005;31(1):156-62.
57. Lanzagorta A. Modificación de la histéresis corneal y su influencia en la cirugía de glaucoma y en la biomecánica del nervio óptico. Valencia: Universidad de Valencia; 2013.
58. MA del Buey CP. Biomecánica y arquitectura corneal. Secoir, editor. Madrid: Elsevier; 2014.
59. Leite MT, Alencar LM, Gore C, Weinreb RN, Sample PA, Zangwill LM, et al. Comparison of corneal biomechanical properties between healthy blacks and whites using the Ocular Response Analyzer. *American journal of ophthalmology*. 2010;150(2):163-8 e1.
60. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *Journal of refractive surgery*. 2009;25(10):888-93.
61. Lam AK, Chen D, Tse J. The usefulness of waveform score from the ocular response analyzer. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2010;87(3):195-9.
62. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Survey of ophthalmology*. 1988;32(4):219-38.
63. Gupta PD, Johar K, Sr., Nagpal K, Vasavada AR. Sex hormone receptors in the human eye. *Survey of ophthalmology*. 2005;50(3):274-84.
64. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *American journal of optometry and physiological optics*. 1983;60(10):822-9.

65. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *American journal of ophthalmology*. 1988;105(3):258-60.
66. Giuffre G, Di Rosa L, Fiorino F, Bubella DM, Lodato G. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea*. 2007;26(2):144-6.
67. Verdier-Sevrain S, Bonte F, Gilchrest B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Experimental dermatology*. 2006;15(2):83-94.
68. Grosman N, Hvidberg E, Schou J. The effect of oestrogenic treatment on the acid mucopolysaccharide pattern in skin of mice. *Acta pharmacologica et toxicologica*. 1971;30(5):458-64.
69. Pierard GE, Letawe C, Dowlati A, Pierard-Franchimont C. Effect of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1995;43(6):662-5.
70. Komatsuda T, Sugita T, Sano H, Kusakabe T, Watanuki M, Yoshizumi Y, et al. Does estrogen alter the mechanical properties of the anterior cruciate ligament? An experimental study in rabbits. *Acta orthopaedica*. 2006;77(6):973-80.
71. Claassen H, Cellarius C, Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J, Gluer CC, Schunke M, et al. Extracellular matrix changes in knee joint cartilage following bone-active drug treatment. *Cell and tissue research*. 2006;324(2):279-89.
72. Schmidt MB, Mow VC, Chun LE, Eyre DR. Effects of proteoglycan extraction on the tensile behavior of articular cartilage. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 1990;8(3):353-63.
73. Al Jamal R, Roughley PJ, Ludwig MS. Effect of glycosaminoglycan degradation on lung tissue viscoelasticity. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2001;280(2):L306-15.
74. Takahashi K, Miura S, Mori-Abe A, Kawagoe J, Takata K, Ohmichi M, et al. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2005;60(3):162-6.
75. Wang YX, Fitch RM. Vascular stiffness: measurements, mechanisms and implications. *Current vascular pharmacology*. 2004;2(4):379-84.
76. Soergel F, Jean B, Seiler T, Bende T, Mucke S, Pechhold W, et al. Dynamic mechanical spectroscopy of the cornea for measurement of its viscoelastic properties in vitro. *German journal of ophthalmology*. 1995;4(3):151-6.

77. Hjortdal JO. Biomechanical studies of the human cornea. Development and application of a method for experimental studies of the extensibility of the intact human cornea. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 1995;73(4):364-5.
78. Goldich Y, Barkana Y, Pras E, Fish A, Mandel Y, Hirsh A, et al. Variations in corneal biomechanical parameters and central corneal thickness during the menstrual cycle. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2011;37(8):1507-11.
79. Leach NE, Wallis NE, Lothringer LL, Olson JA. Corneal hydration changes during the normal menstrual cycle--a preliminary study. *The Journal of reproductive medicine*. 1971;6(5):201-4.
80. Hager A, Loge K, Fullhas MO, Schroeder B, Grossherr M, Wiegand W. Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(3):341-6.
81. Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(11):1547-50.
82. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I, et al. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(2):266-75.
83. Bergea B, Bodin L, Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1999;106(5):997-1004; discussion -5.
84. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A, Early Manifest Glaucoma Trial G. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(2):205-9.
85. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Survey of ophthalmology*. 1993;38(1):1-30.
86. De Venecia G, Davis MD. Diurnal variation of intraocular pressure in the normal eye. *Archives of ophthalmology*. 1963;69:752-7.
87. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1975;79(4):557-66.
88. Katavisto M. The Diurnal Variations of Ocular Tension in Glaucoma. *Acta ophthalmologica Supplementum*. 1964:SUPPL 78:1-130.
89. Bowman W. British Medical Association Annual Meeting Lecture. *Br Med J*. 1856:37-82.

90. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Survey of ophthalmology*. 2000;44(5):367-408.
91. Oliveira C, Tello C, Liebmann J, Ritch R. Central corneal thickness is not related to anterior scleral thickness or axial length. *Journal of glaucoma*. 2006;15(3):190-4.
92. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975;53(1):34-43.
93. Ehlers N, Bramsen T. Importance of corneal thickness in applanation tonometry [proceedings]. *Acta ophthalmologica Supplementum*. 1975(125):32.
94. Kirstein E. *Tonometry. Past, Present and Future*. P G, editor. Viena: In-Tech Publishers; 2011.
95. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2005;31(1):146-55.
96. Kirstein EM, Husler A. Evaluation of the Orssengo-Pye IOP corrective algorithm in LASIK patients with thick corneas. *Optometry*. 2005;76(9):536-43.
97. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Accuracy of dynamic contour tonometry compared with applanation tonometry in human cadaver eyes of different hydration states. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2005;243(4):359-66.
98. Mark HH. Corneal curvature in applanation tonometry. *American journal of ophthalmology*. 1973;76(2):223-4.
99. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(2):131-7.
100. Society EG. *Terminology and Guidelines for Glaucoma: Dogma*; 2013.
101. Brandt JD, Gordon MO, Gao F, Beiser JA, Miller JP, Kass MA, et al. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(3):437-42.
102. Sheth BP, Mieler WF. Ocular complications of pregnancy. *Current opinion in ophthalmology*. 2001;12(6):455-63.
103. Razeghinejad MR, Tania Tai TY, Fudemberg SJ, Katz LJ. Pregnancy and glaucoma. *Survey of ophthalmology*. 2011;56(4):324-35.

104. Kass MA, Sears ML. Hormonal regulation of intraocular pressure. *Survey of ophthalmology*. 1977;22(3):153-76.
105. Phillips CI, Gore SM. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *The British journal of ophthalmology*. 1985;69(2):117-9.
106. Qureshi IA. Intraocular pressure and pregnancy: a comparison between normal and ocular hypertensive subjects. *Archives of medical research*. 1997;28(3):397-400.
107. Qureshi IA, Xi XR, Wu XD, Pasha N, Huang YB. Effect of third trimester of pregnancy on diurnal variation of ocular pressure. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences*. 1997;12(4):240-3.
108. Ziai N, Ory SJ, Khan AR, Brubaker RF. Beta-human chorionic gonadotropin, progesterone, and aqueous dynamics during pregnancy. *Archives of ophthalmology*. 1994;112(6):801-6.
109. Green K, Phillips CI, Cheeks L, Slagle T. Aqueous humor flow rate and intraocular pressure during and after pregnancy. *Ophthalmic research*. 1988;20(6):353-7.
110. Wilke K. Episcleral venous pressure and pregnancy [proceedings]. *Acta ophthalmologica Supplementum*. 1975(125):40-1.
111. Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT, Chang MA, Pasquale LR, Grosskreutz CL. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Archives of ophthalmology*. 2006;124(8):1089-94.
112. Hafezi F, Iseli HP. Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen crosslinking. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2008;34(7):1219-21.
113. Padmanabhan P, Radhakrishnan A, Natarajan R. Pregnancy-triggered iatrogenic (post-laser in situ keratomileusis) corneal ectasia--a case report. *Cornea*. 2010;29(5):569-72.
114. Bilgihan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea*. 2011;30(9):991-4.
115. Knox Cartwright NE, Tyrer JR, Marshall J. Age-related differences in the elasticity of the human cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(7):4324-9.
116. Nash IS, Greene PR, Foster CS. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Experimental eye research*. 1982;35(5):413-24.
117. Tian L, Huang YF, Wang LQ, Bai H, Wang Q, Jiang JJ, et al. Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes. *Journal of ophthalmology*. 2014;2014:147516.
118. Edmund C. Assessment of an elastic model in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987;65(5):545-50.

119. Oxlund H, Simonsen AH. Biochemical studies of normal and keratoconus corneas. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1985;63(6):666-9.
120. Kling S, Marcos S. Contributing factors to corneal deformation in air puff measurements. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(7):5078-85.
121. Kling S, Bekesi N, Dorronsoro C, Pascual D, Marcos S. Corneal viscoelastic properties from finite-element analysis of in vivo air-puff deformation. *PloS one*. 2014;9(8):e104904.
122. Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. *Cornea*. 2005;24(8):1004-9.
123. Harris ED, Jr., Krane SM. Collagenases (first of three parts). *The New England journal of medicine*. 1974;291(11):557-63.
124. Rajabi M, Solomon S, Poole AR. Hormonal regulation of interstitial collagenase in the uterine cervix of the pregnant guinea pig. *Endocrinology*. 1991;128(2):863-71.
125. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(6):1948-56.
126. Huang Y, Meek KM. Swelling studies on the cornea and sclera: the effects of pH and ionic strength. *Biophysical journal*. 1999;77(3):1655-65.
127. Mogilner IG, Ruderman G, Grigera JR. Collagen stability, hydration and native state. *Journal of molecular graphics & modelling*. 2002;21(3):209-13.
128. Chan RW, Tayama N. Biomechanical effects of hydration in vocal fold tissues. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;126(5):528-37.
129. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Experimental eye research*. 1998;66(1):97-103.
130. Elsheikh A, Wang D, Pye D. Determination of the modulus of elasticity of the human cornea. *Journal of refractive surgery*. 2007;23(8):808-18.
131. Roberts CJ. Concepts and misconceptions in corneal biomechanics. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2014;40(6):862-9.
132. Roberts C. Factors influencing corneal deformation and estimation of intraocular pressure. *ARVO: IOVS*; 2011.
133. Kerautret J, Colin J, Touboul D, Roberts C. Biomechanical characteristics of the ectatic cornea. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2008;34(3):510-3.

134. Touboul D, Benard A, Mahmoud AM, Gallois A, Colin J, Roberts CJ. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2011;37(12):2144-50.
135. Vinciguerra P, Albe E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *Journal of refractive surgery*. 2010;26(9):669-76.
136. Uzbek AK, Kamburoglu G, Mahmoud AM, Roberts CJ. Change in biomechanical parameters after flap creation using the Intralase femtosecond laser and subsequent excimer laser ablation. *Current eye research*. 2011;36(7):614-9.
137. Leung CK, Ye C, Weinreb RN. An ultra-high-speed Scheimpflug camera for evaluation of corneal deformation response and its impact on IOP measurement. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(4):2885-92.
138. Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Vestergaard AH, Ivarsen A, Hjortdal J. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2014;252(8):1329-35.
139. Goldich Y, Cooper M, Barkana Y, Tovbin J, Lee Ovadia K, Avni I, et al. Ocular anterior segment changes in pregnancy. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2014.
140. Park SB, Lindahl KJ, Temnycky GO, Aquavella JV. The effect of pregnancy on corneal curvature. *The CLAO journal : official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*. 1992;18(4):256-9.
141. Manges TD, Banaitis DA, Roth N, Yolton RL. Changes in optometric findings during pregnancy. *American journal of optometry and physiological optics*. 1987;64(3):159-66.
142. Efe YK, Ugurbas SC, Alpay A, Ugurbas SH. The course of corneal and intraocular pressure changes during pregnancy. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2012;47(2):150-4.
143. Sen E, Onaran Y, Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Elgin U, Ozturk F. Corneal biomechanical parameters during pregnancy. *European journal of ophthalmology*. 2014;24(3):314-9.
144. Yaylali V, Kaufman SC, Thompson HW. Corneal thickness measurements with the Orbscan Topography System and ultrasonic pachymetry. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1997;23(9):1345-50.
145. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*. 2000;19(6):792-5.

146. Lau W, Pye D. Changes in corneal biomechanics and applanation tonometry with induced corneal swelling. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(6):3207-14.
147. Shah S, Laiquzzaman M Fau - Cunliffe I, Cunliffe I Fau - Mantry S, Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2006(1367-0484 (Print)).
148. Hager A, Loge K, Kutschan A, Wiegand W. [The effect of cataract and vitreoretinal surgery on central corneal thickness and corneal hysteresis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2008;225(3):207-11.
149. Kucumen RB, Yenerel NM, Gorgun E, Kulacoglu DN, Oncel B, Kohen MC, et al. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2008;34(12):2096-8.
150. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochimica et biophysica acta*. 1992;1138(3):222-8.
151. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafreshi A, Zangwill LM, Medeiros FA. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(3):419-27 e1.
152. Shen M, Fan F, Xue A, Wang J, Zhou X, Lu F. Biomechanical properties of the cornea in high myopia. *Vision research*. 2008;48(21):2167-71.
153. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(12):5337-47.
154. Lee ES, Kim CY, Ha SJ, Seong GJ, Hong YJ. Central corneal thickness of Korean patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2007;114(5):927-30.
155. Wong TT, Wong TY, Foster PJ, Crowston JG, Fong CW, Aung T, et al. The relationship of intraocular pressure with age, systolic blood pressure, and central corneal thickness in an Asian population. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(9):4097-102.
156. Chiquet M, Matthisson M, Koch M, Tannheimer M, Chiquet-Ehrismann R. Regulation of extracellular matrix synthesis by mechanical stress. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 1996;74(6):737-44.
157. Hernandez MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH. Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1990;109(2):180-8.

158. Pena JD, Agapova O, Gabelt BT, Levin LA, Lucarelli MJ, Kaufman PL, et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(10):2303-14.
159. Quigley HA, Brown A, Dorman-Pease ME. Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 1991;75(9):552-7.
160. Downs JC, Suh JK, Thomas KA, Bellezza AJ, Hart RT, Burgoyne CF. Viscoelastic material properties of the peripapillary sclera in normal and early-glaucoma monkey eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(2):540-6.
161. Shah S, Laiquzzaman M, Mantry S, Cunliffe I. Ocular response analyser to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2008;36(6):508-13.
162. 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. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(8):3262-8.
163. Iordanidou V, Hamard P, Gendron G, Labbe A, Raphael M, Baudouin C. Modifications in corneal biomechanics and intraocular pressure after deep sclerectomy. *Journal of glaucoma*. 2010;19(4):252-6.
164. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(6):1061-6, 6 e1-2.
165. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.
166. 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.
167. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *The British journal of ophthalmology*. 1996;80(5):389-93.

ANEXOS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A. Gráfica de fuerza-desplazamiento. Se denomina módulo de elasticidad o módulo de Young a la razón X/Y . B. Un módulo de Young bajo indica un material más elástico o blando. Un módulo de Young elevado significa un material más rígido, como el acero. (imagen tomada de la monografía SECOIR de Biomecánica y arquitectura corneal)

Figura 2: Gráficas de fuerza-deformación de 2 materiales de comportamiento distinto. A. Comportamiento de un material elástico. B. Comportamiento viscoelástico no lineal de la córnea donde las curvas de extensión y retracción no son coincidentes. (imagen tomada de la monografía SECOIR de Biomecánica y arquitectura corneal)

Figura 3: A. Dispositivo de experimentación para realizar pruebas de extensimetría sobre diferentes materiales y tejidos. B. Tira de tejido corneal humano sometido a prueba de extensimetría.

(imagen tomada de la monografía SECOIR de Biomecánica y arquitectura corneal)

Figura 4 : Corvis ST

Figura 5: Imágenes de la morfología corneal durante la deformación tomadas por el Corvis ST

Figura 6: Representación gráfica de las posiciones de deformación a lo largo del tiempo en los que el Corvis ST realiza mediciones. A1: aplanación 1. HC: máxima concavidad.

A2: aplanación 2. Figura 6.1. Medición de la distancia entre picos. Figura 6.2. Radio de curvatura en deformación máxima. Figura 6.3. Amplitud máxima de deformación.

Figura 7: Gráfica de la amplitud de deformación corneal

Figura 8: Gráfica de la longitud de la aplanación corneal con la deformación

Figura 9: Velocidad de deformación de la córnea.

Figura 10: Imagen corneal correspondiente a la primera aplanación donde se mide la longitud de aplanación 1.

Figura 11: Imagen corneal correspondiente a la segunda aplanación donde se mide la longitud de aplanación 2.

Figura 12: Imagen corneal correspondiente al momento de máxima concavidad.

Figura 13: Tabla de datos que aporta el Software del Corvis ST.

Figura 14: Gráficas de presión y señal (aplanamiento corneal) en función del tiempo aportada por el Ocular Response Analyzer (O.R.A).

Figura 15: Gráficas de datos correspondientes al nuevo software del Ocular Response Analyzer (O.R.A.).

Figura 16: Gráfica de niveles hormonales durante el Embarazo.

Figura 17: Niveles Hormonales durante el ciclo menstrual.

Figura 18: Representación de la ley de Imbert-Fick, considerando la tensión superficial (s) y la resistencia de la córnea a la flexión (b). La PIO (p) se infiere de la fuerza (W) requerida para aplanar una cierta área (A) de la córnea central.

Figura 19: Resultados de los estudios realizados para la valoración del efecto en la tensión de aplanación de Goldmann (TAG) ante cambios de 100 μm de espesor corneal central (ECC).

Figura 20: Estimación numérica del efecto de las propiedades del material en la medida de la PIO mediante TAG. Se aprecian los grandes errores en la medida de la PIO que se pueden generar ante pequeños cambios en el módulo de elasticidad.

Figura 21: Imagen del proceso de colocación de la mentonera previo a la medición.

Figura 22: Imagen del proceso de alineamiento previo a la medición.

Figura 23: Distribución de las mujeres según grupo

Figura 24: Diagrama de cajas del factor edad de las mujeres

Figura 25: Diagrama de cajas de las semanas de gestación en Grupo Embarazo.

Figura 26: Regresión lineal de la curvatura corneal según semana de gestación.

Figura 27: Paquimetría según grupo

Figura 28 : Presión intraocular según Grupo

Figura 29: Diagrama de cajas de las amplitudes de deformación en ambos grupos.

Figura 30: regresión lineal entre paquimetría y parámetros de deformación longitud de aplanación 1, 2 y radio de curvatura máxima.

Figura 31: regresión lineal entre presión intraocular y parámetros de deformación.

Figura 32: regresión lineal de los valores de curvatura corneal y longitud de la aplanación 1 por grupos.

Figura 33: regresión lineal de los valores de paquimetría corneal y longitud de la aplanación 2 por grupos.

Figura 34: regresión lineal de los valores de presión intraocular y longitud de la aplanación 1 por grupos.

Figura 35: Regresión lineal de los valores de amplitud de deformación máxima y presión según grupo.

Figura 36: Regresión lineal de los valores de presión y amplitud de deformación máxima según grupo.

Figura 37: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 1 (A1 time) y presión intraocular por grupos.

Figura 38: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 1 (A1 time) y edad por grupos.

Figura 39: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 2 (A2 time) y paquimetría por grupos.

Figura 40: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 2 (A2 time) y presión.

Figura 41: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 2 (A2 time) y presión por grupos.

Figura 42: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de aplanación 2 (A2 time) y curvatura corneal.

Figura 43: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de concavidad máxima (HC time) y presión.

Figura 44: Gráfico de dispersión de los valores del tiempo de concavidad máxima (HC time) y paquimetría.

Figura 45: Gráfica de la variación de la rigidez en función de la presión.

Figura 46: Prevalencia del glaucoma primario de ángulo abierto en función de la edad y la raza.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Parámetros de deformación y unidades de medida del Corvis ST

Tabla 2: Edad de las mujeres según grupo

Tabla 3: Número de gestaciones previas en el Grupo Embarazo

Tabla 4: tipo de lactancia en gestaciones previas en Grupo Embarazo

Tabla 5: Tipo de fecundación en Grupo Embarazo

Tabla 6: Valores medios de Edad según Grupo

Tabla 7: Valores medios de Curvatura corneal según grupo

Tabla 8: Valores medios de Astigmatismo según Grupo

Tabla 9: Valores medios de Paquimetría según grupo

Tabla 10: Valores medios de Presión Intraocular según grupo

Tabla 11: valores medios de Amplitud Máxima de Deformación por grupos

Tabla 12 : Valores medios del tiempo hasta la curvatura máxima.

Tabla 13 : Valores medios de la distancia entre picos.

Tabla 14 : Valores medios del radio de curvatura en deformación máxima.

Tabla 15: Valores medios del tiempo hasta la primera Aplanación.

Tabla 16: Valores medios de la longitud corneal en la 1ª aplanación.

Tabla 17: Valores medios de la velocidad hasta la primera aplanación.

Tabla 18: Valores medios del tiempo hasta la segunda aplanación.

Tabla 19: Valores medios la longitud corneal en la segunda Aplanación.

Tabla 20: Valores medios de la velocidad de la segunda aplanación.

Tabla 21: Semana de gestación en Grupo Embarazo

Tabla 22: Significatividad estadística de los cambios con el tiempo de los factores curvatura y paquimetría corneal y presión intraocular.

Tabla 23: Homogeneidad de los grupos test y control según variables: Resultados test t-independiente (t) para comparación de medias.

Tabla 24: Comparación de medias de los parámetros de deformación según grupo: Resultados test t-independiente (t).

Tabla 25: Significatividad y relaciones entre los factores curvatura corneal, paquimetría y presión intraocular con los parámetros de deformación.

Tabla 26: Significatividad y correlación lineal entre parámetros de deformación y variables corneales y presión intraocular por grupos.

Tabla 27: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple.

Tabla 28: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente Amplitud máxima según Grupo, edad, variables corneales e interacción del Grupo con resto de factores.

Tabla 29: Homogeneidad de los grupos test y control según variables de perfil y de morfología corneal: Resultados test t-independiente (t) para comparación de medias.

Tablas 30: valores medios de Presión Intraocular y Paquimetría por grupos.

Tabla 31: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple.

Tabla 32: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente Amplitud máxima según Grupo, edad, variables corneales, presión e interacción del Grupo con resto de factores en submuestra homogénea por presión intraocular.

Tabla 33: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple.

Tabla 34: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente A1 Time (Tiempo hasta primera aplanación) según Grupo, edad, variables corneales, presión e interacción del Grupo con resto de factores.

Tabla 35: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple

Tabla 36: Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente A2 Time (Tiempo hasta segunda aplanación) según Grupo, edad, variables corneales, presión e interacción del Grupo con resto de factores.

Tabla 37. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple.

Tabla 38. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente HC Time (Tiempo de máxima concavidad) según Grupo, edad, variables corneales, presión e interacción del Grupo con resto de factores.

LISTA DE ABREVIATURAS

CCI: Coeficiente de correlación intraclase

CH: Histéresis corneal

CRF: Factor de resistencia corneal

D: Dioptrías

GAG: Glicosamínglicos

gr: Gramos

H₂O: Agua

PIO: Presión intraocular

kPa: Kilopascales

mm: Milímetros

mm²: Milímetros cuadrados

MPa: Megapascuales

ms: Milisegundos

mmHg: Milímetros de Mercurio

μm: Micras

nm: Nanómetros

PG: Proteoglicanos

PRK: Queratectomía fotorrefractiva

TAG: Tonometría de aplanación de Goldmann

Paciente D / D^a _____

Nº de Historia _____

En cumplimiento de las leyes 41/2002 de Sanidad y 1/2003 del 28 de Enero de la Generalitat, de Derechos e Información al paciente de la Comunidad Valenciana.

Consentimiento informado

ESTUDIO DE LAS MODIFICACIONES OCULARES DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo se producen **modificaciones fisiológicas** en el globo ocular que alteran sus características, pudiendo verse afectada la función visual. A continuación se detallan dichas modificaciones y sus posibles implicaciones en la visión:

- Con respecto a la Córnea, se ha evidenciado una reducción de la sensibilidad y un incremento de grosor y de curvatura. Por ello, durante el embarazo, las gestantes pueden experimentar:
 1. Intolerancia a las lentes de contacto que previamente habían usado sin problemas.
 2. Disminución de la agudeza visual secundaria a cambios en la graduación.
- La Presión Intraocular puede sufrir variaciones durante el embarazo, habiéndose descrito disminuciones en la misma. Sin embargo, dado que las características corneales influyen en la medida de la Presión y que éstas cambian en el embarazo, se desconoce con exactitud si realmente varía la presión y en qué medida. Por ello, proponemos el estudio combinado de la Presión Ocular y de las propiedades Corneales.

Además de las modificaciones fisiológicas, en el embarazo pueden darse **situaciones patológicas** que provoquen pérdida o alteración en la visión, por lo que las revisiones oftalmológicas posibilitarán:

- Control de enfermedades oculares detectadas previamente que pueden sufrir cambios con la gestación, como la retinopatía diabética o inflamaciones intraoculares (uveítis).
- Diagnóstico de patologías oculares que pueden aparecer en el embarazo, como la Coriorretinopatía Central Serosa.
- Estudio del fondo de ojo para la detección de alteraciones retinianas secundarias a problemas circulatorios inducidos por el embarazo, como la Hipertensión Arterial (Eclampsia), las Oclusiones Vasculares o las Embolias Arteriales.

Protocolo de Revisiones

- El estudio constará de 1 revisión: Tras ella, la paciente proseguirá sus controles oftalmológicos en el especialista de su Hospital de Referencia.
- Las exploraciones a realizar serán: Medida de la Agudeza visual y refracción, Autorrefractómetro, Tonometría de Aire, Análisis de la Biomecánica corneal con O.R.A., Topografía corneal y Medida del espesor corneal.
- Las revisiones se llevarán a cabo en la **Fundación Oftalmológica del Mediterráneo** (Av. Pío Baroja esquina General Avilés s/n, Valencia, 46015) y la paciente deberá solicitar la Primera Visita de manera telefónica (96.232.81.00).

Riesgos médicos derivados de las revisiones:

- En las exploraciones a realizar no se precisa el contacto de ningún aparato con la superficie ocular, imposibilitando así la transmisión de enfermedades infecciosas derivadas de las exploraciones.
- No se utilizarán colirios farmacológicos que pudieran interferir en el embarazo.

Protección de Datos de Carácter Personal:

Informamos a las pacientes que de conformidad con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, sus datos formarán parte de un fichero cuyo responsable es la FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA DEL MEDITERRÁNEO. A su vez le informamos que otorga su consentimiento expreso, para el tratamiento de sus datos sanitarios, cuya finalidad es exclusivamente el referido estudio.

Igualmente le informamos que cuenta con los derechos de acceso, rectificación y cancelación, pudiéndose ejercitar por escrito a través de correo físico a la dirección del Centro. En la petición, deberá adjuntar la siguiente información: Nombre, apellidos, dirección, derecho que desea solicitar y contenido de su petición. Le informamos que le será entregada en mano en la propia Fundación, para evitar accesos fraudulentos.

DECLARO:

Que yo, he sido informada y además he comprendido las ventajas e inconvenientes de las exploraciones a realizar, así como que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y/o solicitar una copia del mismo.

En consecuencia doy mi consentimiento para participar en el estudio.

En Valencia, a de de

Firma de la paciente o representante legal

Firma del médico

Nº Colegiado: