

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

VALORACIÓN DEL EFECTO DE LA OXIBUPROCAÍNA  
HCL 0,4% Y DEL COMPUESTO DE TETRACAÍNA Y  
OXIBUPROCAÍNA HCL 0,4% SOBRE LOS VALORES  
ANATÓMICOS DEL ESPESOR CORNEAL HUMANO

M<sup>a</sup> ISABEL ASENSIO ROMERO

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 14 de  
Desembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Raimundo Carlos García
- D. Francisco Martínez Soriano
- D. Álvaro Mximo Pons Moreno
- D. Toms Hernández Gil de Tejada
- D. Manuel Herrera Lara

Va ser dirigida per:

D. Manuel Granell Gil

D. Juan A. Sanchis Gimeno

©Copyright: Servei de Publicacions  
M<sup>a</sup> Isabel Asensio Romero

---

Depsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6474-0

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telfon: 963864115

---

# **UNIVERSITAT DE VALENCIA**

## **Facultat de Medicina**



**“Valoración del efecto de la Oxibuprocaína HCL 0.4%  
y del compuesto de Tetracaína HCL 0.1y  
Oxibuprocaína HCL 0.4% sobre los valores  
anatómicos del espesor corneal humano”**

### **TESIS DOCTORAL**

**Presentada por:**

**María Isabel Asensio Romero**

**Dirigida por:**

**Dr. Manuel Vicente Granell Gil**

**Dr. Juan Alberto Sanchis Gimeno**

**Valencia 2005**

---

# **UNIVERSITAT DE VALENCIA**

## **Facultat de Medicina**



**“Valoración del efecto de la Oxibuprocaína HCL 0.4%  
y del compuesto de Tetracaína y Oxibuprocaína HCL  
0.4% sobre los valores anatómicos del espesor  
corneal humano”**

**TESIS DOCTORAL**  
**Presentada por:**  
**María Isabel Asensio Romero**  
**Valencia 2005**



Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Departament d'Anatomia i Embriologia Humana

**D. JUAN ALBERTO SANCHIS GIMENO, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA HUMANA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA.**

CERTIFICA:

Que el trabajo de Tesis Doctoral “Valoración del efecto de la Oxibuprocaína HCL 0.4% y del compuesto de Tetracaína y Oxibuprocaína HCL 0.4% sobre los valores anatómicos del espesor corneal humano”,

que presenta la licenciada D<sup>a</sup> María Isabel Asensio Romero para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo mi directa supervisión y dirección y, cumple los requisitos establecidos por la legislación vigente para proceder a su lectura y defensa en acto público.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo la presente en Valencia a 22 de junio de 2005.

Fdo: Juan Alberto Sanchis Gimeno.

---

**D. MANUEL VICENTE GRANELL GIL, PROFESOR ASOCIADO MÉDICO  
DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE  
VALENCIA.**

CERTIFICA:



Que el trabajo de Tesis Doctoral "Valoración del efecto de la Oxibuprocaína HCL 0.4% y del compuesto de Tetracaína y Oxibuprocaína HCL 0.4% sobre los valores anatómicos del espesor corneal humano",

que presenta la licenciada D<sup>a</sup> María Isabel Asensio Romero para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo mi dirección, cumpliendo todos los requisitos para ser juzgado.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo la presente en Valencia a 22 de junio de 2005.

Fdo: Manuel Vicente Granell Gil.



***A Oiher y Naroa,  
a Agustín por su paciencia,  
a mis padres.***



***Gracias a todos aquellos que  
me han ayudado en la realización  
de este trabajo.***





# ÍNDICE

---

## ÍNDICE

	Págs.
• La Córnea: Definición, anatomía, valores normales del espesor corneal y factores que influyen en el espesor corneal	11
• Importancia actual del estudio de los valores del espesor corneal:	27
▪ Relación entre el espesor corneal y la medición de la presión intraocular mediante tonometría de aplanación	27
▪ Espesor corneal y cirugía refractiva corneal con láser excimer	30
• Perspectiva histórica de la aplicación de la ultrasonografía en el globo ocular	34
• La anestesia tópica ocular	40
• Tecnología que se pretende emplear para analizar el espesor corneal: Topografía tridimensional corneal computerizada: Paquimetría ORBSCAN	49
• Resumen del proyecto de investigación que se ha desarrollado	55
▪ Hipótesis de partida	56
▪ Objetivos específicos	56
▪ Metodología	57
▪ Resultados	61
▪ Discusión	64
▪ Conclusiones	74
▪ Referencias	75
<b>ANEXOS: Experimentos realizados</b>	<b>79</b>

**I.** Asensio I, Rahhal SM, Alonso L, Palanca-Sanfrancisco JM, Sanchis-Gimeno JA. Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0.4% eye drops. *Cornea*. 2003;22:527-32.

**II.** Asensio I, Palanca-Sanfrancisco JM, Granell-Gil M, Alonso L, Rahhal MS, Martínez-Soriano F, Sanchis-Gimeno JA. The effect of a combination of tetracaine HCL 0.1% and oxybuprocaine HCL 0.4% on human central corneal thickness measurements. *Eur J Anat* 2004;8:7-10.

**III.** Asensio I, Palanca-Sanfrancisco JM, Granell-Gil M, Alonso L, Rahhal MS, Martínez-Soriano F, Sanchis-Gimeno JA. Quantitative central corneal anatomy and anesthetic eye drops effects: Comparison between 0.4% oxybuprocaine and a combination of 0.1% tetracaine and 0.4%.oxybuprocaine. *Eur J Anat* 2005;EN PRENSA (page proofs)

---

## LA CÓRNEA

Se realiza la definición de córnea, así como un recuerdo anatómico con descripción macro y microscópica de la misma, estableciéndose los valores normales del espesor corneal.

Asimismo, se describe los diversos factores que pueden condicionar los valores del espesor corneal.



### DEFINICIÓN

La córnea es una estructura fibrosa y avascular, en forma de segmento de esfera, colocada en el orificio anterior de la esclerótica, que actúa a modo de lente, y representa el quinto anterior de la túnica externa del globo ocular. **(Fig.1)**



**Fig.1:** Imagen de la situación de la córnea dentro del globo ocular

---

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Macroscópicamente, la cara anterior de la córnea es convexa y elíptica, oscilando el diámetro horizontal entre 11 y 12,5 mm y entre 10,5 y 11 mm el vertical. A diferencia de la cara anterior, la cara posterior corneal es cóncava y circular, y posee un diámetro que oscila entre 11.4 y 11.8 mm. Debido a esta diferencia entre convexidad y concavidad de las caras anterior y posterior corneales, los radios de curvatura anterior y posterior son diferentes. De este modo, el radio de curvatura de la cara anterior es mayor que el posterior, puesto que el anterior oscila entre 7,2 y 8,6 mm, y el posterior es de alrededor de 7 mm (*Rodríguez et al., 1982*).

La parte central de la córnea es una superficie tórica, con un diámetro de alrededor de 5 mm, y se denomina zona óptica.

El espesor central de la córnea es aproximadamente de 0,57 mm, aunque para algunos autores es un poco menor, alrededor de 0.51 mm (*Lavergne et al., 1962*), engrosándose hacia la periferia hasta aproximadamente 1 mm (*Smolin et al., 1994*). Esto es *in vivo*, puesto que postmortem este espesor aumenta considerablemente por la edematización de la misma (*Duke-Elders, 1970*), tal y como se explicará más adelante.

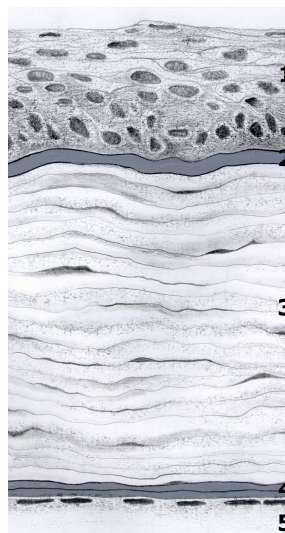
---

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La córnea está cubierta por una película lagrimal cuyo espesor oscila entre 3 y 40  $\mu\text{m}$  (López García, 2003), y proporciona gran parte del poder refractivo necesario para enfocar la luz en la retina. Por debajo de la misma se localizan las capas que forman la córnea.

Microscópicamente, la córnea está formada de fuera a dentro por el epitelio, la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio (Fig.2).

1. Epitelio corneal.
2. Membrana de Bowman.
3. Estroma corneal.
4. Membrana de Descemet.
5. Endotelio.



**Fig.2**

Externamente se sitúa el **epitelio corneal**, que posee un grosor aproximado de 50  $\mu\text{m}$  (Calmettes et al., 1966). Este epitelio, formado por 5-6 capas celulares, es plano, poliestratificado y no queratinizado, subdividiéndose en tres estratos en continuo

---

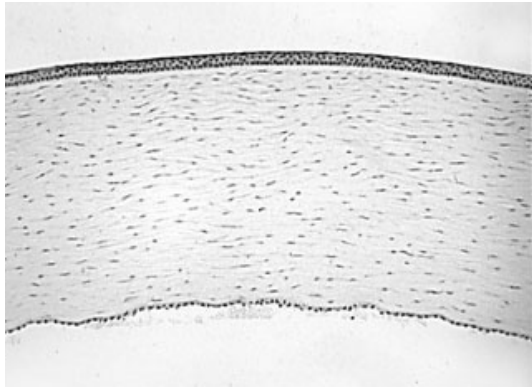
dinamismo (basal, intermedio y superficial), siendo en el estrato basal donde tienen lugar las mitosis (*Kruse, 1994*). El estrato superficial renueva constantemente sus células. Es uno de los tejidos que se regenera más rápidamente: una erosión puntual puede recuperarse en unas tres horas, una erosión más profunda en pocos días. La reparación de esta capa siempre es completa y no cursa con opacificación residual (*Smolin et al., 1994*). El epitelio corneal se continúa en profundidad con la **membrana de Bowman** (PAS positiva), capa no presente en la totalidad de las especies (*Payrau et al., 1967*). Esta membrana es una banda hialina acelular formada por fibrillas de colágeno, siendo imposible separarla del estroma subyacente (*Hamada, 1975*). Su grosor medio oscila entre 8 y 14  $\mu\text{m}$ , siendo más delgada en su periferia. Posee escasa capacidad regenerativa; ello explica el carácter recidivante de algunas erosiones corneales cuando ésta se ve afectada. Un indicador de esta regeneración incompleta es la incapacidad del epitelio para ser humedecido adecuadamente por la película lagrimal, y por tanto, la aparición de puntos secos y ruptura precoz de la misma. A partir de esta capa cualquier proceso patológico cursará con opacificación corneal e irregularidades causantes de astigmatismo irregular, y si se afecta el área pupilar se producirá disminución de la visión (*Smolin et al., 1994*).



**Fig.3.** Imagen de microscopía electrónica de un corte a nivel del estroma corneal.

El **estroma corneal** representa el 90% del espesor corneal (500  $\mu\text{m}$ ). Está compuesto por laminillas de colágeno, sustancia fundamental y queratocitos (Zimmermann *et al.*, 1986) (Fig.3).

Por debajo del estroma se encuentra la **membrana de Descemet**, acelular. Su grosor aumenta con la edad y es la más resistente de las capas corneales (Smolin *et al.*, 1994). Se continúa por debajo con el **endotelio corneal**, monocapa de células de aspecto hexagonal y aplanadas cuya sustitución se realiza por extensión de las células vecinas y no por división, con lo que su número decrece con la edad (al nacer su número es de 400.000 a 500.000), inflamaciones, cirugía y traumatismos. Son células muy sensibles y se intoxican fácilmente tanto por ácidos como por álcalis (Barry-Smith *et al.*, 1996). Su función principal es el transporte de sustancias osmóticamente activas y el mantenimiento del balance hídrico, junto con el epitelio (Smolin *et al.*, 1994).



**Fig.4.** Imagen de microscopía óptica donde se aprecian las diferentes capas que componen la córnea.



## **VALORES NORMALES DEL ESPESOR CORNEAL**

Los valores del espesor corneal no han sido objeto de muchos estudios, y apenas se mencionan en los diferentes tratados anatómicos, bien sean clásicos o modernos.

Pese a que es comprensible que algunos tratados clásicos (*Gray, 1918*) no reflejen los valores del espesor corneal, debido principalmente a la dificultad de obtener estos valores con la tecnología de la que se disponía hace años, no lo es tanto que tratados anatómicos actuales con orientación clínica tampoco los reflejen (*Moore y Dalley, 2002; Moore y Agur, 2003*). En tratados anatómicos publicados a lo largo de este mismo año (*García Porrero y Hurlé, 2005*) se indica que los valores del espesor corneal central oscilan entre 0.57 y 0.72 mm, mientras que en la periferia corneal son de 1 mm.



---

Hoy en día los valores del espesor corneal se encuentran condicionados por la técnica que se emplee para obtenerlos. En la presente Tesis Doctoral se pretende emplear el Sistema Topográfico Orbscan II con el equivalente acústico de 0.92. Mediante este equivalente acústico los valores serán equivalentes (*Suzuki et al., 2003*) a los obtenidos con la más comúnmente utilizada paquimetría ultrasónica (*Doughty y Zaman, 2000*).

Nuestra experiencia en el análisis del espesor corneal humano mediante el Sistema Topográfico Orbscan (*Sanchis-Gimeno et al., 2003; Sanchis-Gimeno et al., 2004a; Sanchis-Gimeno et al., 2004b; Sanchis-Gimeno et al., 2005*) ha detectado valores que difieren de los presentados en los tratados anatómicos (**Tabla 1**).

Por otra parte, tampoco se debe obviar que los resultados obtenidos *in vivo* son menores que los obtenidos en cadáveres, tal y como se comentó anteriormente en el apartado de anatomía corneal; un ejemplo lo podemos observar en el trabajo de Merindano et al. (1997), donde obtuvieron un espesor corneal central de 770  $\mu\text{m}$  en ojos cadavéricos humanos. Esto se debe a la edematización corneal postmortem (*Duke-Elders., 1970*)

Aunque los múltiples estudios que existen presentan diferencias en los valores del espesor corneal, se ha asumido que valores dentro del

rango de 503 a 565  $\mu\text{m}$  deben ser considerados normales para el espesor corneal central (*Doughty y Zaman, 2000*).

**TABLA 1.** Valores del espesor corneal obtenidos por nuestro grupo empleando el Sistema Topográfico Orbscan ( $\mu\text{m}\pm\text{SD}$ )

	<b>CT</b>	<b>SN</b>	<b>N</b>	<b>IN</b>	<b>ST</b>	<b>T</b>	<b>IT</b>
Sanchis-Gimeno et al., (2003)	544 $\pm$ 33	639 $\pm$ 32	629 $\pm$ 33	628 $\pm$ 41	631 $\pm$ 33	604 $\pm$ 33	613 $\pm$ 38
Sanchis-Gimeno et al., (2004a)	546 $\pm$ 31	648 $\pm$ 31	640 $\pm$ 34	630 $\pm$ 39	631 $\pm$ 32	605 $\pm$ 34	609 $\pm$ 35
Sanchis-Gimeno et al., (2004b)	554 $\pm$ 16	653 $\pm$ 16	641 $\pm$ 17	633 $\pm$ 16	635 $\pm$ 17	604 $\pm$ 16	608 $\pm$ 17
Sanchis-Gimeno et al., (2004b)	554 $\pm$ 16	653 $\pm$ 16	641 $\pm$ 17	633 $\pm$ 16	635 $\pm$ 17	604 $\pm$ 16	608 $\pm$ 17
Sanchis-Gimeno et al., (2005)	547 $\pm$ 15	648 $\pm$ 14	627 $\pm$ 12	631 $\pm$ 6	631 $\pm$ 6	595 $\pm$ 7	599 $\pm$ 18

**CT**= espesor central ; **SN**= espesor superonasal ; **N**= espesor nasal; **IN**= espesor inferonasal ; **ST**= espesor superotemporal ; **T**= espesor temporal ; **IT**= espesor inferotemporal

## **FACTORES QUE PUEDEN CONDICIONAR LOS VALORES DEL ESPESOR CORNEAL.**

En los últimos años se ha ido sucediendo la publicación de trabajos que han tratado de relacionar principalmente el espesor corneal con la presión intraocular (*Whitacre et al., 1993; Argus., 1995; Herdon et al., 1997; Wolfs et al., 1997; Bron et al., 1999; Shan et al., 1999*); y los cambios en el espesor corneal central tras la ablación con el láser excimer (*Roberts., 2000; Stahl., 2000*), con su posible relación con las bajas lecturas tonométricas postablación (*Mardelli et al., 1997; Munger et al., 1998*).

---

Resulta de especial interés anatómico la sensibilidad corneal frente a diversas noxas que pueden variar los valores medios del espesor corneal.

Aunque no sólo es en presencia de alguna patología o tras una agresión experimental cuando puede variar el grosor corneal medio, sino que, ante diversas circunstancias fisiológicas, también se puede llegar a producir un cambio significativo del mismo (*Longanesi et al., 1996*).

Cualquier situación que afecte a la hidratación corneal normal está asociada con cambios en el espesor corneal. Por ejemplo, cambios ambientales como cambios de temperatura o de la humedad pueden afectar a la córnea (*Terry y Ousley., 1996; Liu y Pflugfelder., 1999; Bechmann et al., 2001; Dursun et al., 2000*). Además, el espesor corneal puede sufrir variaciones a lo largo del día. (*Harper et al., 1996; Shah et al., 2000*).

La correlación entre el espesor corneal y la refracción ha sido analizada por diferentes autores (*Price et al., 1999; Chang et al., 2001; Cosar y Sener., 2003*). En un estudio llevado a cabo en un gran número de ojos miopes, en el preoperatorio de cirugía LASIK (láser in situ keratomileusis), no se observó correlación entre el equivalente esférico y el espesor corneal central (*Price et al., 1999*). Sin embargo, otro estudio realizado también en pacientes miopes, si

---

detectó que existía una correlación significativa entre el espesor corneal y el equivalente esférico, (*Chang et al., 2001*) de modo que las córneas eran más delgadas cuanto mayor grado de miopía.

Diferentes estudios no han detectado diferencias en el espesor corneal entre hombres y mujeres (*Price et al., 1999; Cosar y Sener, 2003*). Ninguno de nuestros trabajos tampoco muestra diferencias significativas en el espesor corneal entre hombres y mujeres a nivel central, nasal, temporal, superotemporal o inferotemporal. Sin embargo, si que fueron significativas las diferencias a nivel supero e inferonasal (*Asensio et al., 2003*). Una explicación a estos resultados es el efecto que pueden ejercer las hormonas sexuales en el espesor corneal; se cree en la hipótesis del posible efecto trófico que ejercen los estrógenos sobre el espesor corneal (*Sorrentino et al., 1998*).

Por otra parte, no queda muy claro el efecto de la edad sobre el espesor corneal, ya que los diferentes estudios llevados a cabo en gran cantidad de pacientes presentan resultados contradictorios (*Price et al., 1999; Foster et al., 1998; Cho y Lam, 1999*): desde no hallar correlación entre la edad y el espesor corneal central (*Price et al., 1999*), hasta encontrar descensos en los valores centrales con cada década de la vida (*Foster et al., 1998*); o también incrementos de los valores con la edad. Incluso se ha descrito que la córnea se hace más delgada en individuos con edad  $\leq 25$  años hasta 45 años; y

---

también se encontró un ligero engrosamiento en individuos mayores de 45 años (*Cho y Lam, 1999*).

Los valores de tonometría también pueden influir en los valores registrados del espesor corneal (*Bron et al., 1999; Copt et al., 1999; Foster et al., 1998,2000; Herndón et al., 1997; Wolfs et al., 1997; Shah et al., 2000; Stahl y Vold, 2000*). Nuestra experiencia nos ha demostrado que existe una correlación positiva entre el espesor corneal y las mediciones de presión intraocular (PIO) de sujetos sanos emétopes, de tal modo que ojos emétopes con bajos espesores corneales también tienen bajas lecturas tonométricas; y pacientes con espesores corneales elevados también tienen altas cifras tonométricas (*Sanchis-Gimeno et al., 2004*). Diferentes estudios se han centrado anteriormente en la relación entre PIO y espesor corneal en ojos normales y patológicos (*Bron et al., 1999; Copt et al., 1999; Foster et al., 1998,2000; Herndón et al., 1997; Wolfs et al.,1997; Shah et al., 2000; Stahl y Vold, 2000*). De modo que es conocido que pacientes con hipertensión ocular presentan valores de espesor corneal que son mayores que los de sujetos sanos (*Foster et al., 1998,2000; Shah et al., 2000; Stahl y Vold, 2000*) y pacientes con glaucoma de presión normal registran valores mas bajos de espesor corneal que los sujetos sanos (*Bron et al., 1999;Copt et al.,1999; Foster et al., 1998,2000; Herndón et al.,1997;Wolfs et al.,1997; Shah et al., 2000; Stahl y Vold, 2000*).

---

Además en pacientes sanos no emétopes el espesor corneal central se ha descrito con valores mayores en pacientes con PIO elevada y menores en pacientes con bajas PIO. (*Bron et al., 1999; Copt et al., 1999; Foster et al., 1998, 2000; Herndón et al., 1997; Wolfs et al., 1997; Shah et al., 2000; Stahl y Vold, 2000*).

Finalmente, hay que resaltar que también existen diferencias en los valores del espesor corneal entre diferentes grupos poblacionales. (*Doughty y Zaman., 2000; la Rosa et al., 2001*). La Rosa et al. (2001) observaron que los pacientes afroamericanos presentaban espesores corneales centrales más bajos que los pacientes caucásicos, siendo la diferencia de 21'9  $\mu\text{m}$ . Doughty y Zaman. (2000) realizaron un metaanálisis con la finalidad de obtener los valores normales del espesor corneal central en el ojo adulto humano. El valor medio del espesor corneal central en los diferentes estudios paquimétricos era de alrededor de 535  $\mu\text{m}$  de un total de 300 mediciones. De todos modos, el espesor corneal central debe ser considerado más bajo en japoneses, esquimales groenlandeses, afroamericanos, asiáticos y americanos canadienses que la media del metaanálisis de 535  $\mu\text{m}$  (*Doughty y Zaman, 2000*).

La tabla siguiente (**Tabla 2**) permite comprender los motivos por los que el estudio anatómico del espesor corneal implica un elevado riesgo de error metodológico, ya que la córnea se encuentra sometida

---

a diversas circunstancias que pueden falsear los resultados que se obtengan.

---

**TABLA 2: FACTORES QUE PUEDEN CONDICIONAR LOS VALORES DEL ESPESOR CORNEAL CENTRAL.**

---

- Cambios de los valores medios debidos a la edad<sup>1</sup>.
  - Uso de lentes de contacto <sup>2</sup>.
  - Diversas patologías oculares y sistémicas<sup>3</sup>.
  - Diferencias entre razas y poblaciones<sup>4</sup>.
  - Estado de hidratación corneal<sup>5</sup>.
  - Estado hormonal femenino<sup>6</sup>.
  - Variaciones cíclicas del grosor corneal<sup>7</sup>.
  - Medicación oftalmológica que se emplea<sup>8</sup>.
  - Técnicas empleadas para medirlo<sup>9</sup>.
  - Disparidad entre las lecturas obtenidas empleando la misma técnica, el mismo aparataje y la misma córnea por más de un observador<sup>10</sup>.
- 

1. Foster et al (1998); Cho y Lam (1999).

2. Iskeleli et al (1996); Liu y Pflugfelder (2000).

3. Copt et al (1999); Bron et al (1999).

4. Foster et al (1998); Cho y Lam (1999); Foster et al (2000); La Rosa et al (2001).

5. Terry y Ousley (1996); Liu y Pflugfelder (1999); Bechmann et al (2001); Dursun et al (2000).

6. Sorrentino et al (1998).

7. Harper et al (1996); Shah et al (2000).

8. Herse y Siu (1992).

9. Bovellet et al (1999); Bechmann (2001).

10. Bovellet et al (1999).

## REFERENCIAS

ARGUS WA.(1995) Ocular hypertension and central corneal thickness. Ophthalmology 102:1810-1812.

---

ASENSIO I, RAHHAL SM, ALONSO L, ET AL.(2003) Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0.4% eye drops. *Cornea*. 22:527-32.

BARRY SMITH G, HAMILTON RC, CARR CA. (1996) *Ophthalmic Anaesthesia*. London. Arnold. P 97.

BECHMANN M, THIEL MJ, NEUBAUER AS ET AL (2001). Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea* 20:50-54.

BOVELLE R, KAUFMAN SC, THOMPSON HW ET AL. (1999) Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Arch Ophthalmol*. 117:868-70.

BRON AM, CREUZOT-GARCHER C, GOUDEAU-BOUTILLON S ET AL. (1999) Falsely elevated intraocular pressure due to increased central corneal thickness. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 237: 220-224.

CALMETTES, L.; DEODATI, F.; PLANEE, H.; ET AL. (1966) Étude histologique et histochimique de l'épithélium antérieur de la corne et ses basales. *Arch. Ophtal*; 16:481-506.

CHO P, LAM C. (1999). Factors affecting the central corneal thickness of Hong Kong-Chinese. *Curr Eye Res* 18:368-374.

COPT RP, THOMAS R, MERMOUD A. (1999). Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 117:14-16.

COSAR CB, SENER AB. (2003). Orbscan corneal topography System in evaluating the anterior structures of the human eye. *Cornea*. 22:118-121

DOUGHTY MJ, ZAMAN ML. (2000). Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv. Ophthalmol*. 44, 367-408. Review.

DUKE-ELDER S. (1970) *System of ophthalmology*. St. Louis. Mosby, vol V: *Ophthalmic optics and Refraction*.

GARCÍA PORRERO J, HURLÉ J. (2005). *Anatomía humana*. McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A. p. 858.

GRAY H. (1918). *Anatomy of the Human Body*. Electronic edition: <http://www.bartleby.com/107/225.html>

FOSTER PJ, BAASANHU J, ALSBIRK PH ET AL. (1998). Central corneal thickness and intraocular pressure in Mongolian population. *Ophthalmology* 105:969-973.

FOSTER PJ, WONG JS, WONG E, ET AL. (2000). Accuracy of clinical estimates of IOP in Chinese eyes. *Ophthalmology* 107:1816-1821.

HAMADA, R. (1975).Aspect ultrastructural des cellules et du conjonctif corneen normal. *Arch. Opth*. 35:23-26.

HERNDON LW, CHOUDHRI SA, COX T, ET AL. (1997). Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 115:1137-1141.



---

HERSE P and SIU A (1992). Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh,)* 70: 740-744.

ISKELELI G, ORAL AY, CELIKKOL L. (1996). Changes in corneal radius and thickness in response to extended wear of rigid gas permeable contact lenses. *CLAO J* 22:133-135.

KRUSE, FE. (1994). Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye*.8:170-187.

LA ROSA FA, GROSS RL, ORENGO-NANIA S. (2001). Central corneal thickness of caucasian and african americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol* 119:23-27.

LAVERGNE G, KELECOM J. (1962). Applications cliniques de la mesure de l'épaisseur de la cornée. *Acta Soc Ophthalmologique Belge*. 131:323-334.

LIU Z, PFLUGFELDER SC (2000). The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity. *Ophthalmology*. 107:105-111.

LONGANESI L, CAVALLINI GM and TONI R (1996). Quantitative clinical anatomy of the human cornea in vivo. *Acta Anat* .157:73-79.

LOPEZ-GARCÍA JS, GARCÍA-LOZANO I, MARTÍNEZ-GARCHITORENA J. (2003). Measure of the fatty layer thickness of precorneal tear film by interference colours in different types of dry eye. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 78: 257-264.

MARDELLI PG, PIEBENGA LW, WHITACRE MM ET AL. (1997). The effect of excimer laser photorefractive keratectomy on IOP measurements using the Goldmann applanation tonometer. *Ophthalmology*. 104:945-949

MERINDANO MD, CANALS M, POTAU JM ET AL.(1997). Morphological and morphometric aspects of primate cornea: a comparative study with human cornea. *Eur J Morphol*. 35, 95-104.

MOORE KL, AGUR AMR. (2003). *Fundamentos de Anatomía con orientación clínica*. 2ª edición. Ed Médica Panamericana.

MOORE KL, DALLEY AF. (2002). *Anatomía con orientación clínica*. 4ª ed. Editorial Médica Panamericana.

MUNGER R, HODGE WG, MINTSIOULIS G, ET AL.(1998). Correction of intraocular pressure for changes in central corneal thickness following photorefractive keratectomy. *Can J Ophthalmol*. 33:159-165.

OUSLEY PJ, TERRY MA (1996). Hydration effects on corneal topography. *Arch Ophthalmol*. 114: 181-185.

PAYRAU P, POULIQUEN Y, FAURE JP. ET AL. (1967). *La transparence de la cornée*. Masson éds. Paris.

PRICE FW JR, KOLLER DL, PRICE MO. (1999). Central corneal pachymetry in patients undergoing laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology*. 106:2216-2220.

RODRIGUES MM, WARING GO, HACKETT J, ET AL. (1982). Cornea. IN: JAKOBIEC FA, ed. *Ocular anatomy, embryology and teratology*. Harper and Row: Philadelphia, pp 153-65

---

SANCHIS-GIMENO JA, ALONSO L, RAHHAL MS, ET AL. (2004a). Gender differences in corneal thickness. *Eur J Anat.* 8, 67-70.

SANCHIS-GIMENO JA, LLEO A, ALONSO L, ET AL. (2003). Differences in corneal anatomy in a pair of monozygotic twins due to continuous contact lens wear. *Cornea.* 22, 243-5.

SANCHIS-GIMENO JA, LLEO-PEREZ A, ALONSO L, ET AL. (2005). Reduced corneal thickness values in postmenopausal women with dry eye. *Cornea.* 24, 39-44.

SANCHIS-GIMENO JA, LLEO-PEREZ A, ET AL. (2004). Anatomic study of the corneal thickness of young emmetropic subjects. *Cornea.* 23, 669-73.

SHAH S, SPEDDING C, BHOJWANI R, ET AL. (2000). Assessment of diurnal variation in CCT and IOP for patients with suspect glaucoma. *Ophthalmology* 107:1191-1193.

SMOLIN, G.; THOFT, R. (1994). *The cornea.* Little, Brown and Company, eds. 3<sup>a</sup> Edition. Boston.

SORRENTINO C, AFFINITO P, MATTACE RASO ET AL. (1998). Effect of hormone replacement therapy on postmenopausal ocular function. *Minerva Ginecol.* 50:19-24.

STAHL J, VOLD S. (2000). Effect of corneal thickness on accuracy of intraocular pressure in rabbits after excimer laser photoablation. *J Cataract Refract Surg* 26:736-743.

SUZUKI S, OSHIKA T, OKI K ET AL. (2003). Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 29,1313-1318.

WHITACRE MM, STEIN RA. (1993) Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.* 38:1-30.

WOLFS RC, KLAVER CC, VINGERLING JR, ET AL. (1997). Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol.* 123: 767-772.

ZIMMERMANN DR, TRUEB B, WINTERHALTER KH ET AL. (1986). Type VI collagen is a major component of the human cornea. *FEBS Lett.* 197: 55-58.

---

## **IMPORTANCIA ACTUAL DEL ESTUDIO DE LOS VALORES DEL ESPESOR CORNEAL**

En esta sección se detalla, con aporte bibliográfico, la conexión entre la presión intraocular medida mediante tonometría de aplanación y los valores del espesor corneal.

Así mismo, esta sección sirve como base para establecer el punto de partida del trabajo de investigación que se ha de desarrollar durante la realización de la Tesis Doctoral.

- La relación entre la presión intraocular, la tonometría Goldmann de aplanación y el espesor corneal
- El espesor corneal y la cirugía refractiva con láser excimer

## **RELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR, LA TONOMETRÍA GOLDMANN DE APLANACIÓN Y EL ESPESOR CORNEAL.**

En la práctica habitual no es posible medir la presión intraocular (PIO), pues sería necesario introducir un manómetro dentro del globo ocular, y por este motivo se recurre a determinaciones indirectas mediante la tonometría Goldmann de aplanación.

El concepto básico de la tonometría Goldmann de aplanación es muy simple y está fundamentado en el principio de Imbert-Fick: la presión es igual a la fuerza necesaria para aplanar una determinada unidad de superficie en una esfera perfecta de paredes delgadas (*Moses, 1980*).

---

Al medir la presión intraocular mediante tonometría de aplanación, la fuerza aplicada es variable, el área de aplanación corneal es constante y el volumen del líquido desplazado es pequeño (Barraquer, 1989).

La tonometría de aplanación se basa exclusivamente en la relación existente entre la presión intraocular y la fuerza necesaria para deformar la curvatura natural de la córnea hasta un punto determinado. En consecuencia, la tonometría Goldman de aplanación hace caso omiso de la configuración geométrica del ojo. Así, la tensión de las envolturas corneales es la fuerza que se opone a cualquier deformación, y se ha postulado que puede definirse del siguiente modo:

$$\text{Tensión} = \text{Presión} \times \text{Diámetro}/4 \times \text{espesor}$$

donde:

*Tensión* es la tensión de las envolturas corneales.

*Presión* es la presión interna.

*Diámetro* es el diámetro medio del ojo.

*Espesor* es el espesor de la córnea.

---

De la ley de Imbert-Fick se desprende que la tensión de las envolturas corneales se relaciona de manera inversamente proporcional con el espesor corneal, de modo que las córneas de mayor espesor ofrecen mayor resistencia a la deformación (*Arciniegas et al., 1985*), con la consiguiente divergencia entre la presión medida por el sensor de presión y la verdadera.

El aumento del espesor corneal medio puede ofrecer elevaciones artificiales en las determinaciones de la PIO mediante tonometría de aplanación (*Herndon et al., 1997*), y por tanto, un número elevado de pacientes con hipertensión ocular presentaría presiones normales si se hubiera tenido en cuenta el espesor corneal (*Argus., 1995*). En este contexto, diversa literatura científica ha analizado en los últimos años esta relación (*Whitacre et al., 1993; Argus., 1995; Herndon et al., 1997; Bron et al., 1999; Lleó et al., 2003*).

Como consecuencia de los diferentes estudios mencionados se puede extraer la conclusión de que la PIO «verdadera» puede ser subestimada en las córneas más delgadas, porque es más fácil deprimir una córnea delgada que una córnea gruesa, aunque la PIO sea la misma. Por otra parte, en otros estudios se ha comprobado que la media del espesor corneal fue significativamente mayor al comparar ojos con glaucoma y ojos con valores de PIO normales (*Bron et al., 1999*).

---

Este modelo de aplanación corneal empleado para medir la tonometría (estimación de la PIO) es un método comparable al empleado para medir el espesor corneal mediante paquimetría ultrasónica. Ambos métodos se basan en aplanar la cornea, lo cual precisa de la administración de gotas anestésicas para evitar el dolor. Consecuentemente la aplanación puede condicionar los valores del espesor corneal, bien sea por la fuerza empleada, o bien por el empleo de las gotas anestésicas.

## **EL ESPESOR CORNEAL Y LA CIRUGÍA REFRACTIVA CON LASER EXCIMER.**

La cirugía refractiva con láser excimer empleando la técnica láser in situ keratomileusis (LASIK) es la encargada de corregir defectos de refracción como la miopía, hipermetropía y astigmatismo.

La especificidad del láser excimer al interaccionar sobre la córnea permite su aplicación para modelar la curvatura corneal y con esta modificación variar el estado refractivo. Esta posibilidad teórica es la que dio lugar a la técnica quirúrgica láser in situ keratomileusis (LASIK) (*Pallikaris et al., 1990*) en la que se varía la curvatura y el poder dióptrico corneal mediante la ablación del estroma corneal con el láser excimer. En la técnica LASIK se crea un flap o colgajo corneal de 160-180  $\mu\text{m}$  de grosor compuesto por el epitelio, membrana de

---

Bowman y estroma corneal anterior y, una vez levantado el colgajo corneal, se ablaciona el estroma medio y profundo con el subsiguiente adelgazamiento del espesor corneal. La fotoqueratectomía refractiva con láser excimer se basa en las radiaciones ultravioletas de 193 nm de longitud de onda del láser de argón flúor. La ablación del tejido corneal se basa en la ruptura de los enlaces intramoleculares siendo mínima la lesión térmica. El diámetro de la ablación suele oscilar entre 4 y 7 mm. Tras la ablación, los bordes de la herida son regulares y bien delimitados. La superficie de la ablación en pocas horas quedará cubierta por una fina pseudomembrana de 100 a 200 nm que con el paso del tiempo se verá sustituida por un epitelio corneal hiperplásico limitado a la zona de la ablación y zonas vecinas aproximadamente alrededor de la segunda semana postintervención. Esta zona de epitelio hiperplásico justificaría a priori la desviación hipermetrópica inicial (*Costa-Vila et al., 1998*).

En la cirugía refractiva se emplea la paquimetría ultrasónica para realizar el estudio del espesor corneal preoperatorio al ser ésta una técnica con una buena exactitud y fiabilidad (*Price et al., 1999*). Sin embargo, la paquimetría ultrasónica requiere el empleo de gotas anestésicas, siendo escasamente conocido el efecto que estas gotas tienen sobre los valores del espesor corneal.

---

Los resultados obtenidos en la presente línea de investigación doctoral podrían ser importantes de cara al estudio previo a la cirugía LASIK, puesto que la ablación corneal depende de las mediciones de espesor corneal realizadas preoperatoriamente. De este modo, los cambios que se puedan producir en el espesor corneal inducidos por los anestésicos deben ser tenidos en cuenta porque el nomograma ablativo del láser excimer depende de los valores preoperatorios del espesor corneal (*Probst y Machat, 1998*). Esto es esencial para no dejar un lecho corneal demasiado delgado después del tratamiento y evitar una queratectasia postquirúrgica (*Wang et al., 1998*).

Por este motivo, nosotros creemos que es importante conocer los posibles aumentos y descensos en los valores del espesor corneal después de la administración de gotas anestésicas y con ello tratar de evitar la aparición de posibles queractectasias postquirúrgicas (*Wang et al., 1999*).



**Fig.5.** Imagen del impacto de un haz de láser excimer sobre la córnea



---

## REFERENCIAS:

ARCINIEGAS A, AMAYA LE. (1985) Physical factors that influence the measurement of intraocular pressure with Goldmann's tonometer. *Glaucoma*. 7:170-3.

ARGUS WA.(1995) Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 102:1810-1812.

BARRAQUER JI. (1989) Cirugía refractiva de la córnea. LXV Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Bogota: Instituto Barraquer de América; II; 812-4.

BRON AM, CREUZOT-GARCHER C, GOUDEAU-BOUTILLON S, ET AL. (1999). Falsely elevated intraocular pressure due to increased central corneal thickness. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 237: 220-224.

COSTA\_VILA J, PITA-SALORIO OD, EMETERIO R, ET AL. (1998) Topografía corneal en la PRK. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 4

HERNDON LW, CHOUDHRI SA, COX T, ET AL. (1997). Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 115:1137-1141.

HERSE P, SIU A.(1992) Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* .70:740-744.

LLEO A, MARCOS A, CALATAYUD M, ET AL. (2003) The relationship between central corneal thickness and Goldmann applanation tonometry. *Clin Exp Optom*. 86:104-8.

MOSES RA, LURIE P, WETTE R. (1982). Horizontal gaze position effect on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 22:551-553.

PALLIKARIS, IG.; PAPATZANAKI, ME.; STATHI, EZ. ET AL. (1990) Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg. Med*. 10:463-468.

PROBST LE, MACHAT JJ. (1998) Mathematics of laser in situ keratomileusis for high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 24:190-195.

WANG Z, CHEN J, YANG B. (1999) Posterior corneal surface topographic changes after laser in situ keratomileusis are related to residual corneal bed thickness. *Ophthalmology*. 106:406-409.

WHITACRE MM, STEIN RA. (1993) Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol*. 38:1-30.

---

## **PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA APLICACIÓN DE LA ULTRASONOGRAFÍA EN EL GLOBO OCULAR**

Se realiza una revisión histórica del empleo de la ultrasonografía para estudiar el globo ocular y el espesor corneal.



Como se acaba de comentar el espesor corneal suele medirse mediante ultrasonidos. La ultrasonografía es un método válido para la observación incruenta e *in vivo* de la anatomía del globo ocular (Sánchez Salorio., 1998).

La ultrasonografía ocular es una técnica ecográfica, es decir, se basa en la emisión de ultrasonidos. Los ultrasonidos, sonidos de frecuencia superior a 20 Khz., atraviesan los diferentes tejidos y sus ecos son reflejados, con lo que se obtienen cortes sonoros de las estructuras oculares.

La producción y recepción de los ultrasonidos se realiza por medio de transductores (materiales piezoeléctricos sometidos a ciclos de contracción-expansión al aplicarles un campo eléctrico).

El desarrollo de los nuevos transductores de alta frecuencia y resolución permite la focalización y propagación longitudinal del haz ultrasónico en la dirección que deseemos.

---

Realmente, el origen de los modernos ultrasonógrafos se remonta a principios del siglo XX (*Chilovski, 1916*), pero la aplicación ocular de los ultrasonidos se retrasó hasta mediados de los años cincuenta del siglo pasado, donde se emplearon para estudiar la patología tumoral intraocular (*Mundt, 1956*).

En esa misma década se estudiaron las características ecográficas de diversas patologías oculares y la velocidad del sonido en diversas estructuras oculares (*Oksala, 1957*).

La casi simultánea introducción de la ecografía bidimensional con transductores de 15 MHz (*Baum, 1958a, 1958b*) fue el eslabón necesario para comenzar a obtener una visión real de las estructuras oculares.

Los trabajos mencionados con anterioridad fueron continuados por Gernet (1965), que describió la utilización de esta técnica en la medición de la longitud axial ocular, mientras que Ossoining (1974) refinó, estandarizó y divulgó la utilización de la ultrasonografía en el diagnóstico tisular ocular (*Ossoining., 1974;Ossoining, 1979*).

Finalmente la introducción de la ecografía de contacto (*Bronson, 1972*) contribuyó, por la mayor facilidad de exploración, a la difusión de la ultrasonografía ocular tanto a nivel de la práctica clínica como a nivel de la investigación.

---

El posterior desarrollo de la biomicroscopía ultrasónica (*Foster, 1984; Sherar, 1987a,b; Sherar, 1989a,b*) y su introducción en la práctica clínica (*Pavlin 1990; Pavlin, 1991*) abrió una nueva dimensión a la exploración del globo ocular al permitir estudiar áreas previamente reservadas al estudio histológico.

La aparición del primer ultrasonógrafo de alta frecuencia (*Pavlin, 1990*) permitió la posterior publicación de las imágenes del segmento anterior ocular (*Pavlin, 1991*).

La progresiva implantación en los últimos años de la ultrasonografía la ha convertido en una herramienta esencial en la investigación y tratamiento de diversas patologías orbitarias (*Byrne y Green, 1992; Atta, 1996*).

Actualmente la aplicación clínica habitual de la ultrasonografía de contacto es el cálculo del espesor corneal (paquimetría ultrasónica) en cirugía refractiva con láser excimer (*Price et al., 1999*) y el cálculo de la longitud axial en la cirugía de la catarata para determinar el poder refractivo de la lente intraocular (*Olsen, 1992; Hoffer, 1993*).

Así mismo, la ultrasonografía también puede ser empleada para el estudio de otras circunstancias específicas, que se detallan en la **Tabla 3**.

---

**Tabla 3: OTRAS APLICACIONES OCULARES DE LA ULTRASONOGRAFÍA.**

---

- Estudio de lesiones del iris y la esclera<sup>1</sup>.
  - Estudio de tumoraciones intraoculares<sup>1</sup>.
  - Estudio de la profundidad de la cámara anterior<sup>2</sup>
  - Análisis de la musculatura extraocular<sup>3</sup>.
  - Estudio de las lesiones del nervio óptico<sup>4</sup>.
  - Estudio de las tumoraciones orbitarias<sup>5</sup>.
- 

1. Pavlin y Foster (1995).

2. Hosny et al., (2000).

3. Byrne y Gendron (1991); Dick et al (1992).

4. Byrne (1986); Atta (1988).

5. Hazenfratz y Lewan (1993).

Sin embargo, como ya se ha mencionado con anterioridad, las técnicas ultrasónicas necesitan del empleo de gotas anestésicas antes de poder realizarse, siendo poco conocido el efecto de estas gotas sobre los valores anatómicos del espesor corneal.

**REFERENCIAS:**

ATTA HR. (1996). Ophthalmic ultrasound a practical guide. Oxford: Butterworth-Heinemann.

BAUM G, GREENWOOD I. (1958A). The application of ultrasonic locating techniques to ophthalmology. Theoretic considerations and acustic properties of ocular media. I. Reflective properties. Am J Ophthalmol 46:319-329.

---

BAUM G, GRENEWOOD I. (1958B). The application of ultrasonic locating techniques to ophthalmology. II-Ultrasonic slit lamp in the ultrasonic visualization of soft tissues. Arch Ophthalmol 60:263-279.

BRONSON NR. (1972) Development of a simple B-scan ultrasonoscope. Trans Am Ophthalmol Soc .70: 365-408.

BYRNE SF, GENDRON EK, GLASER JS, ET AL. (1991) Diameter of normal extraocular recti muscles with echography. Am J Ophthalmol 112:706-713.

BYRNE SF, GREEN RL. (1992) Ultrasound of the eye and orbit. St Louis: Mosby.

CELORIO JM, PRUETT RC. (1991) Prevalence of lattice degeneration and its relation to axial length in severe myopia. Am. J. Ophthalmol. 111: 20-30.

CHILOWSKY C, LANGEVIN MP. (1916). Procèdes et appareils pour la production de signaux sous-marins dirigés, et pour la localisation à distance d'obstacles sous-marins. Patente française N° 502913.

DICK AD, NANGIA V, ATTA HR. (1992) Standardised echography in the differential diagnosis of extraocular muscle enlargement. Eye 6:610-617.

FOSTER FS, STRABAN M, AUSTIN G. (1984) The ultrasound macroscope. Ultrasonic imaging 6:243-261.

GERNET H .(1965) Biometrie des Auges mit Ultraschall. Klin Monatsbl Augenheilkd 146:863-874.

HAZENFRATZ G, LEWAN U. (1993). Results of standardized echography in orbital diseases. A review of 311 cases. In: Till P, ed. ophthalmic echography, Vol 13. Dordrecht: Kluwer, pp:135-144.

HOFFER KJ. (1993). The Hoffer Q formula: a comparison of theoretic and regression formulas. J Cataract Refract Surg 19:700-712.

HOSNY M, ALIO JL, CLARAMONTE P ET AL. (2000). Relationship between anterior chamber depth, refractive state, corneal diameter, and axial length. *J Refract Surg* 16:336-40.

MUNDT GH, HUGUES WF. (1956) Ultrasonics in ocular diagnosis. Am J Ophthalmol . 41: 488-498.

OKSALA A, LEHTINEN A. (1957). Diagnostics of detachment of the retina by means of ultrasound. Acta Ophthalmol 35:461-472.

OLSEN T (1992).Sources of error in intraocular lens power calculation.J Cataract Refract Surg.18:125-129.

OSSOINIG KC (1974).Quantitative echography-the basis of tissue differentiation.J.Clin.Ultrasound .2:33-46.

OSSOINIG KC (1979). Standardized echography: basic principles, clinical applications and results. Int Ophthalmol Clin .19:127-210.

PAVLIN CJ, FOSTER FS. (1995). Ultrasound biomicroscopy of the eye. New York: Springer-Verlag.

---

PAVLIN CJ, HARASIEWICZ K, SHERAR MD, ET AL. (1991). Clinical use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology* . 98: 287-295.

PAVLIN CJ, SHERAR MD, FOSTER FS (1990). Subsurface ultrasound biomicroscopy of the intact eye. *Ophthalmology*. 96:244-250.

PRICE FW, KOLLER DL, PRICE MO (1999). Central Corneal Pachymetry in Patients Undergoing Laser In Situ Keratomileusis. *Ophthalmology* 106:2216-2220.

SÁNCHEZ SALORIO M, GARCÍA FEIJOÓ J, PAZOS GONZÁLEZ B. (1998). Biomicroscopía ultrasónica en oftalmología. Tecimedia editorial S. L.

SHERAR MD, FOSTER FS (1987B). A 100 MHz PVDF ultrasound microscope with biological applications. *Acoustical imaging* 16:511-520.

SHERAR MD, FOSTER FS (1989B). The design and fabrication of high frequency polymer (vinylidene fluoride) transducers. *Ultrasonic imaging* 11:75-94.

SHERAR MD, FOSTER FS. (1987). A 100 MHz PVDF ultrasound microscope with biological applications. *Acoustical imaging*. 16: 511-520.

SHERAR MD, FOSTER FS. (1989) The design and fabrication of high frequency polymer (vinylidene fluonde) transducers. *Ultrasonic imaging* . 11: 75-94.

SHERAR MD, NOSS MB, FOSTER FS (1987A). Ultrasound backscatter microscopy images the intenal structure of living tumors spheroids multicellular tumour spheroids. *Nature* 330:493-495.

---

## LA ANESTESIA TÓPICA OCULAR

Se describen los anestésicos locales más usados en Oftalmología, su mecanismo de acción y posibles efectos secundarios y tóxicos para la córnea.

La anestesia tópica se introdujo en Oftalmología en 1884 con Koller mediante el uso de la cocaína. La técnica actual ha sido retomada y modificada por Fichman (1996) y se está utilizando ampliamente en Oftalmología para una gran variedad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se realizan en la práctica diaria, siendo cada vez más popular entre los miembros de la American Society of Cataract and Refractive Surgery (Fichman, 1996).

Entre las ventajas que ofrece la anestesia tópica destacan la recuperación rápida de la función visual y una reducción importante en la aparición de quemosis, hemorragia subconjuntival o hematomas periorbitarios que suelen aparecer con la anestesia retrobulbar o peribulbar. Además, no es necesario el uso del balón de Honan. La anestesia tópica se considera de elección en pacientes con coagulopatías o en tratamiento antiagregante.

Por el contrario, este tipo de anestesia exige una técnica depurada, rápida y con experiencia por parte del cirujano, ya que no produce



---

acinesia ocular y se puede producir roturas capsulares durante la capsulorrexis. Además exige colaboración y tranquilidad por parte del paciente, de forma que está contraindicada en pacientes con ansiedad, niños, jóvenes, y en pacientes con demencia o con alteraciones neurológicas que provoquen movimientos involuntarios, así como en el nistagmus.



El epitelio corneal es una de las estructuras más inervada del organismo. Existen hasta 100 terminaciones nerviosas por cada 0,01 mm<sup>2</sup> de superficie corneal (*Barry-Smith et al., 1996*). Estas terminaciones se van ramificando a través de la córnea hasta formar el plexo subepitelial, que es donde ejercerán su efecto los anestésicos locales.

Los anestésicos locales son bases débiles cuya estructura consiste en un radical aromático ligado a una amina, sustituida a través de un enlace éster o amida. Son poco solubles en agua, con lo que no resultarían efectivos en clínica, y por ello los preparados comerciales se presentan en forma de sales solubles del ácido clorhídrico. Las amidas son más estables, tienen vidas medias mayores y producen muchas menos reacciones alérgicas que los ésteres. Estos últimos son rápidamente metabolizados por la pseudocolinesterasa o colinesterasa del plasma, con lo que su acción es muy corta para el uso rutinario oftalmológico. Así, el principal uso de los anestésicos en

---

forma de éster, incluida la cocaína, es en la anestesia tópica (*Barry-Smith et al., 1996*).

Los anestésicos tópicos más utilizados en Oftalmología son la proparacaína (éster), la tetracaína (amida) (*Moreira., 1999*) y la oxibuprocaina (**Tabla 4**).

En cuanto al mecanismo de acción, los anestésicos locales ejercen su efecto por difusión a través de las células epiteliales hasta alcanzar las terminaciones nerviosas corneales. El proceso de bloqueo del dolor está bien estudiado y se conoce con exactitud, y consiste en la acción directa del anestésico local bloqueando los canales de sodio. Sin embargo, los mecanismos celulares y moleculares por los que estos anestésicos producen toxicidad no se conocen con claridad (*Lapalus et al., 1990; Rapuano et al., 1990*).

El inicio de acción de la anestesia corneoconjuntival tras la instilación de cualquiera de los anestésicos locales utilizados comúnmente está entre 15-20 segundos, y la duración de su efecto entre 15-20 minutos (*Barry-Smith et al., 1996*) (**Tabla 4**). La dosis recomendada es de una gota, repetida 3-4 veces en intervalos de 5-10 minutos, empezando 20-25 minutos antes de la intervención. Los anestésicos locales tienen una concentración máxima por encima de la cuál la duración del efecto no cambia, de forma que el volumen de una gota es suficiente para saturar los receptores nociceptivos, e instilar un

chorro de anestésico no es más efectivo que una sola aplicación (Barry-Smith et al., 1996). Lo más adecuado es utilizar la mínima concentración que produce anestesia suficiente con la menor toxicidad corneal posible (Barry-Smith et al., 1996).

Un inconveniente que presenta la anestesia tópica con gotas corneoconjuntivales es que quedan zonas sensibles, como la zónula y el cuerpo ciliar, de tal forma que puede existir malestar al introducir la pieza de mano, la irrigación-aspiración o la lente en el caso de la cirugía de cataratas. Se puede mejorar la anestesia tópica con la adicción de anestésico intracamerular, por ejemplo lidocaína al 1% sin conservantes (ph 6,5) 0,3 ml.

**Tabla 4. Anestésicos locales utilizados más comúnmente en anestesia tópica corneoconjuntival \***

Fármaco	Concentración %	Duración (minutos)	Dosis máxima	Toxicidad corneal	Miscelánea
<b>Cocaína</b>	1-4	20	1mg/kg (20 gotas 4%)	++	Vasoconstricción midriasis
<b>Tetracaína</b>	0,5	15	5 mg (15 gotas)	+	Buen antibacteriano, hiperemia, escozor
<b>Proparacaína</b> (Elección en alérgicos)	0,5	15	10 mg (30 gotas)	+	Antibacteriano, escozor
<b>Lidocaina</b>	4	15	3mg/kg (+ 60 gotas)	El que menos	Antibacteriano, escozor, enturbia el epitelio corneal
<b>Benoxinato</b> (oxibuprocaína)	4	15	+ 12 gotas	Baja	No hiperemia, escozor

\* Tomado de Barry-Smith et al., 1996

En cuanto a la toxicidad de los anestésicos locales sobre la córnea son bien conocidos los efectos sobre su epitelio, tanto en humanos

---

como en animales (*Barry-Smith et al., 1996; Rosenwasser, 1989; Carney et al., 1984; Penna and Tabbara, 1986; Yeung et al., 2000; Durham et al., 1992; Liu et al., 1993*). Todos los efectos secundarios de los anestésicos tópicos son dependientes de la dosis, y lo más común es que se produzca escozor. Pero el efecto secundario principal es el retraso en la reparación epitelial, causado por una inhibición de la división y migración celulares, por lo que no se permite su uso crónico (*Barry-Smith et al., 1996*). (Para prevenir la descamación del epitelio por esta causa debe minimizarse intraoperatoriamente la desecación corneal y el trauma).

Otros efectos secundarios son la reducción de la producción lagrimal y la rotura de la estabilidad de la película lagrimal; en casos de uso crónico o abuso pueden aparecer defectos corneales persistentes, cicatrices, anillos corneales por infiltrados en estroma y disminución de visión (*Barry-Smith et al., 1996, Penna and Tabbara, 1986; Yeung et al., 2000, Carney et al., 1984*). EL anestésico tópico más tóxico es la cocaína, que además tiene efectos sistémicos (*Barry-Smith et al., 1996*).

También pueden producir reacciones alérgicas. La aparición de este tipo de reacciones con el uso de gotas anestésicas es rara, y es conocido que la Oxibuprocaína HCL es rápidamente hidrolizada en la sangre, aunque su metabolismo no es conocido con detalle (*Kasuya*

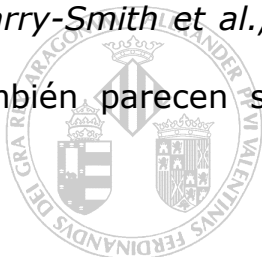
---

*et al., 1987*). Se ha descrito sólo dos casos de reacciones de hipersensibilidad inmediata relacionadas con la oxibuprocaina: un episodio de bradicardia (*Christensen., 1990*) y una reacción anafiláctica (*Sewel et al., 1999*); y podrían ser explicadas, o bien como una reacción alérgica, o bien por una rápida absorción de una dosis normal de anestésico sobre un tejido altamente vascularizado como podría ser la conjuntiva inflamada (*Moore., 1981*).

Los efectos tóxicos sobre el endotelio corneal se han estudiado más en el caso de anestesia intracamerular. Varios estudios clínicos randomizados han revisado postoperatoriamente a corto plazo variaciones en el número de células endoteliales (*Kim et al., 1998; Elvira et al., 1999; García et al., 1998; Iradier et al., 2000*). Muchos otros estudios se han realizado en animales de experimentación (*Judge et al., 1997; Kim et al., 1998; Kadonosono et al., 1998; Werner et al., 1998; Eggeling et al., 2000*) y en ellos se reflejaban alteraciones morfológicas y estructurales celulares tales como células hexagonales irregulares y pérdida significativa de los microvilli; o también reducción del número de células endoteliales corneales. La modificación en el conteo de células endoteliales es el mejor indicador de la existencia de toxicidad o daño corneal (*Bourne y McLaren, 2004*).

---

No existen estudios que muestren la toxicidad corneal endotelial de la anestesia tópica corneoconjuntival con gotas a largo plazo; y aunque los estudios a corto plazo parecen seguros, aún quedan incógnitas. La bupivacaína al 0.5 ó 0.75% parece ser mas tóxica sobre el endotelio que la lidocaína al 1% (*Barry-Smith et al., 1996*), y concentraciones mayores de lidocaína también parecen ser tóxicas en el caso de anestesia intracameral.



A pesar de que los efectos de los anestésicos tópicos sobre la córnea y sus capas sí que se han sido estudiado, sólo se encontró un trabajo que estudiaba específicamente el efecto de las gotas anestésicas sobre el espesor corneal (*Herse and Siu, 1992*).

Este fue el motivo por el que se inició la presente línea de investigación con la finalidad de describir cual es el efecto de las gotas anestésicas sobre los valores anatómicos del espesor corneal, teniendo en cuenta la importancia que tiene en la cirugía refractiva conocer estos valores con exactitud.

## REFERENCIAS:

BARRY SMITH G, HAMILTON RC, CARR CA. (1996) Ophthalmic Anaesthesia. London. Arnold. P 84-103.

BOURNE WM, MCLAREN JW. (2004) Clinical responses of the corneal endothelium. Exp Eye Res 2004; 78:561-72.

CARNEY LG, O'LEARY DJ, MILLODOT M. (1984) Effect of topical anaesthesia on corneal epithelial fragility. Int Ophthalmol.7:71-3.

---

CHRISTENSEN C. (1990) Bradycardia as a side effect to Oxybuprocaine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 34:165-166.

DURHAM RA, SAWYER DC, KELLER WF, ET AL. (1992) Topical ocular anesthetics in ocular irrigancy testing: a review. *Lab Anim Sci.*42:535-541

EGGELING P, PLEYER U, HARTMANN C, ET AL. (2000) Corneal endothelial toxicity of different lidocaine concentrations. *J Cataract Refract Surg.* 26:1403-1408.

ELVIRA JC, HUESO JR, MARTINEZ-TOLDOS J, ET AL. (1999) Induced endothelial cell loss in phacoemulsification using topical anesthesia plus intracameral lidocaine. *J Cataract Refract Surg.* 25: 640-642.

FICHMAN RA. (1996) Use of topical anesthesia alone in cataract surgery. *J Cataract Refract surg.* 22:612-614.

GARCIA A, LOUREIRO F, LIMA A, ET AL. (1998) Preservative-free lidocaine 1% anterior chamber irrigation as an adjunct to topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg.* 24:403-406.

HERSE P, SIU A. (1992) Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 70:740-744.

IRADIER MT, FERNANDEZ C, BOHORQUEZ P, ET AL. (2000) Intraocular lidocaine in phacoemulsification: an endothelium and blood-aqueous barrier permeability study. *Ophthalmology.* 107:896-900.

JUDGE AJ, NAJAFI K, LEE DA, ET AL. (1997) Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. *Ophthalmology.*104:1373-1379.

KADOSONO K, ITO N, JAZAMA F ET AL. (1998) Effect of intracameral anesthesia on the corneal endothelium. *J Cataract Refract Surg.* 24:1377-1381.

KASUYA F, IGARASHA K, FUKIUI MF. (1987) Metabolism of benoxinate in humans. *J Pharm Sci;* 76:303-305.

LAPALUS P, ETTAICHE M, FREDJ-REYGRABELLET D, ET AL. (1990) Cytotoxicity studies in ophthalmology. *Lens Eye Toxic Res.*7:231-42.

LIU JC, STEINEMANN TL, McDONALD MB, ET AL. (1993) Topical bupivacaine and proparacaine: a comparison of toxicity, onset of action, and duration of action. *Cornea.* 12:228-232.

MOORE DC. (1981) Local anesthetic drugs: tissue and systemic toxicity. *Acta Anaesthesiol Belg;* 32:283-300.

MOREIRA LB, KASETSUWAN N, SANCHEZ D, ET AL. (1999) Anesthetic toxicity on human keratocytes. *J. Refract. Surg;* 25:975-980.

PENNA EP, TABBARA KF. (1986) Oxybuprocaine keratopathy: a preventable disease. *Br J Ophthalmol.* 70:202-204.

RAPUANO CJ. (1990) Topical anesthetic abuse: a case report of bilateral corneal ring infiltrates. *J Ophthalmic Nurs Technol.*9:94-5.

ROSENWASSER GOD. (1989) Complications of topical ocular anesthetics. *Int Ophthalmol Clin.*29:153-158.

---

SEWELL WAC, CROUCHER JJ, BIRD AG. (1999) Immunological investigations following an adverse reaction to Oxybuprocaine eye drops. Br. J. Ophthalmol; 83:632.

WERNER LP, LEGEAIS JM, OBSLER C, ET AL. (1998) Toxicity of Xylocaine to rabbit corneal endothelium. J Cataract Refract Surg. 24:1371-1376.

YEUNG KK, KAGEYAMA JY, CARNEVALI T. (2000) A comparison of Fluoracaine and Fluorox on corneal epithelial cell desquamation after Goldmann Applanation Tonometry. J Am Optom Assoc.; 71:49-54.





---

## **TECNOLOGÍA QUE SE PRETENDE EMPLEAR PARA ANALIZAR EL ESPESOR CORNEAL**

En esta sección se describe la topografía tridimensional corneal computerizada.

### **LA TOPOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL CORNEAL COMPUTERIZADA: PAQUIMETRÍA ORBSCAN**

Como se acaba de citar anteriormente, la finalidad de la presente línea de investigación doctoral es conocer el efecto de la anestesia tópica en forma de gotas sobre los valores anatómicos del espesor corneal.

En el presente trabajo se ha empleado para este menester el Sistema Topográfico Orbscan II (Orbscan, Inc., Salt Lake City, UT), en lugar de otras técnicas.

Actualmente el análisis del espesor corneal *in vivo* se puede realizar empleando diferentes técnicas como la paquimetría ultrasónica (Higgs et al., 1993; Longanesi et al., 1996; Lam y Douthwaite., 1998; Marsich y Bullimore., 2000; Chang et al., 2001; Sanchis Gimeno et al., 2001), la paquimetría óptica (Hitzenberger et al., 1992; Herse y Yao, 1993; Marsich y Bullimore, 2000; Erickson et al.,

---

2002), la interferometría (*Hitzenberger et al., 1992*), la paquimetría especular (*Bovelle et al., 1999; Cho y Cheung, 2000; Modis et al., 2001; Sanchis-Gimeno et al., 2004b*), la tomografía de coherencia óptica (*Bechmann et al., 2000; Feng et al., 2001*), y mediante otras diferentes técnicas experimentales (*Doughty y Zaman, 2000*).

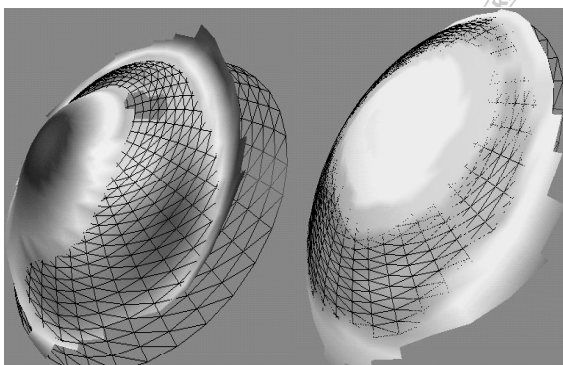
En la literatura científica la paquimetría ultrasónica es la técnica más empleada (*Doughty y Zaman, 2000*). Pero esta técnica de contacto requiere de un aprendizaje exhaustivo, porque los examinadores deben situar la sonda ultrasónica subjetivamente sobre la superficie ocular, y tomar el centro de la pupila como punto de referencia; y además la presión ejercida debe ser cuidadosamente controlada al situar la sonda sobre la superficie ocular. Por otro lado, la paquimetría ultrasónica tiende a producir diferencias en los resultados entre diferentes examinadores (*Bovelle et al., 1999*). Adicionalmente, el estudio del espesor corneal central y paracentral no puede realizarse al mismo tiempo.

El Sistema Topográfico Orbscan, que se basa en la topografía tridimensional corneal computerizada, ha sido desarrollado para evitar las desventajas de las técnicas paquimétricas de contacto, como la paquimetría ultrasónica de contacto (*Yaylali et al., 1997*).

Este instrumento está basado en un sistema computerizado de escaneado topográfico de elevación que no sólo provee de avanzada

---

información topográfica corneal, sino que también permite conocer la paquimetría corneal completa (medición del espesor corneal a lo largo de la cornea central y paracentral) sin contacto directo con la superficie ocular (*Chakrabarti et al., 2001*).



**Fig.6. El Sistema Topográfico Orbscan II aporta información de la elevación y curvatura corneales, creando mapas que representan el espesor corneal. A la izquierda se representa el mapa de elevación corneal de una córnea patológica (queratocono), mientras que a la derecha se presenta el mapa de elevación corneal de una córnea sana.**

Tras su creación, este instrumento fue rápidamente utilizado para realizar estudios del espesor corneal (*Yaylali et al., 1997; Lattimore et al., 1999; Liu et al., 1999; Liu y Pflugfelder, 1999; Liu y Pflugfelder, 2000; Marsich y Bullimore, 2000; Modis et al., 2001; Sanchis-Gimeno et al., 2003*).

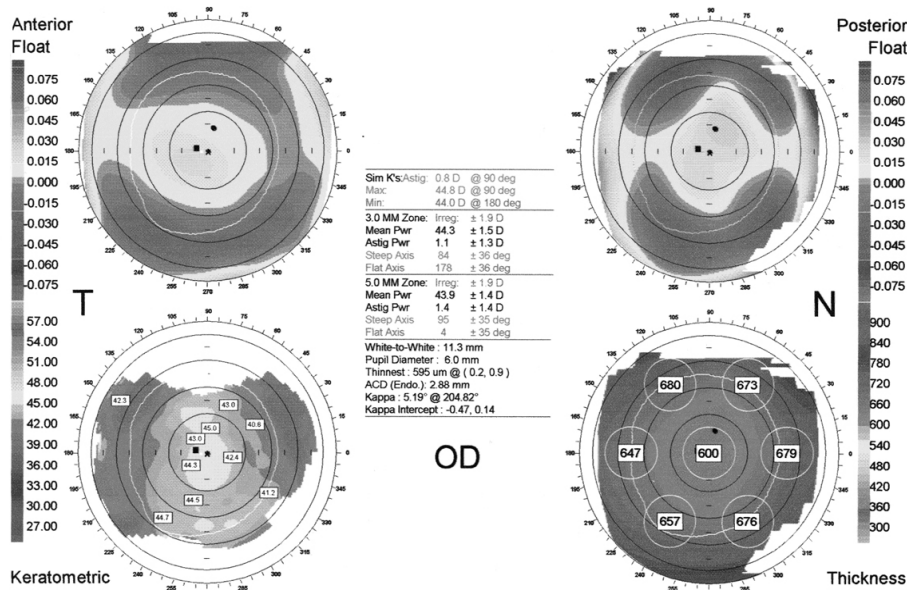
El sistema Orbscan hace más sencillo medir el espesor corneal de la totalidad de la superficie corneal (*Marsich y Bullimore, 2000*).

El Sistema Topográfico Orbscan II (Orbscan, Inc., Salt Lake City, UT) es un moderno paquímetro de no contacto. Este aparato hace un estudio topográfico tridimensional que proporciona medidas de la elevación corneal desde su cara anterior y posterior (relativas a una esfera perfecta), de la curvatura de superficie y del espesor corneal

empleando un mecanismo de lámpara de hendidura. El aparato mide los datos de superficie de la córnea en los ejes X, Y y Z; codifica la información y crea mapas topográficos corneales (**Fig.6**).

El espesor corneal, que se obtiene tras mostrar la diferencia de elevación entre la superficie anterior y posterior de la córnea, aparece reflejado en una escala de colores, en la que cada color se corresponde con un valor menor o mayor del espesor corneal.

El sistema ofrece mediciones tanto a nivel corneal central como en seis localizaciones paracentrales: nasal, superonasal, inferonasal, temporal, superotemporal e inferotemporal; cada una de éstas localizada a 3 mm del eje visual. (**Fig.7**)



**Fig.7**

---

Mediante esta tecnología no es necesario anestesiar la córnea antes de medir el espesor corneal. De este modo, podemos medir el espesor corneal sin anestesiar la córnea (mediciones basales) y tras anestesiarla, y comparar las mediciones. Si se produjesen cambios en el espesor corneal se podrían atribuir al empleo del anestésico.

### REFERENCIAS:

BECHMANN M, THIEL MJ, NEUBAUER AS, ET AL. (2001) Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea* 20:50-54.

BOVELLE R, KAUFMAN SC, THOMPSON HW ET AL. (1999) Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Arch Ophthalmol.* 117:868-70.

CHAKRABARTI HS, CRAIG JP, BRAHMA A, ET AL. (2001) Comparison of corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan slit-scanning topography in normal and post-LASIK eyes. *J Cataract Refract Surg.* 27:1823-8.

CHANG SW, TSAI IL, HU FR, ET AL. (2001) The cornea in young myopic adults. *Br J Ophthalmol.* 85:916-20.

CHO P, CHEUNG SW. (2000). Central and peripheral corneal thickness measured with the Topcon specular microscope SP-2000P. *Curr Eye Res.* 21:799-807.

DOUGHTY MJ, ZAMAN ML. (2000) Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv. Ophthalmol.* 44, 367-408. Review.

ERICKSON P, COMSTOCK TL, ZANTOS SG. (2002) Is the superior cornea continuously swollen? *Clin Exp Optom.* 85:168-71.

FENG Y, VARIKOOTY J, SIMPSON TL. (2001) Diurnal variation of corneal and corneal epithelial thickness measured using optical coherence tomography. *Cornea.*20:480-3.

HERSE P, YAO W. (1993) Variation of corneal thickness with age in young New Zealanders. *Acta Ophthalmol.* 71: 360-364.

HITZENBERGER CK, DREXLER W, FERCHER AF. (1992) Measurement of corneal thickness by laser Doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:98-103.

LAM AK, DOUTHWAITE WA. (1998) The corneal-thickness profile in Hong Kong Chinese. *Cornea;* 17:384-8.

LATTIMORE MR, KAUPP S, SCHALLHORN S, ET AL. (1999). Orbscan pachymetry: diurnal variation analysis. *Ophthalmology;* 106:977-81.

LIU Z, HUANG AJ, PFLUGFELDER SC. (1999) Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal system. *Br. J. Ophthalmol;* 83:774-8.

---

LIU Z, PFLUGFELDER SC. (1999) Corneal thickness is reduced in dry eye. *Cornea*;18:403-7.

LIU Z, PFLUGFELDER SC. (2000) The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity. *Ophthalmology*;107:105-11.

LONGANESI L, CAVALLINI GM, TONI R. (1996) Quantitative clinical anatomy of the human cornea in vivo. *Acta Anat* 157:73-79.

MARSICH MM, BULLIMORE MA. (2000) The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*; 19:792-795.

MARSICH MM, BULLIMORE MA. (2000) The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*;19:792-5.

MODIS JR L, LANGENBUCHER A, SEITZ B. (2001) Scanning-slit and specular microscopic pachymetry in comparison with ultrasonic determination of corneal thickness. *Cornea*; 20:711-4.

MODIS L, LANGENBUCHER A, SEITZ B. (2002) Corneal endothelial cell density and pachymetry measured by contact and non-contact specular microscopy. *J. Cataract. Refract. Surg*;8:1763-9.

SANCHIS-GIMENO JA, LLEO-PEREZ A, CASANOVA J, ET AL. (2004) Inter-observer variability of central corneal thickness measurements using non-contact specular microscopy after laser in situ keratomileusis. *Clin Exp Optom*; 87:15-8.

YAYLALI V, KAUFMAN SC, THOMPSON HW. (1997) Corneal thickness measurements with the Orbscan Topography System and ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg*; 23:1345-50.

---

## RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN QUE SE HA DESARROLLADO

**TÍTULO: Valoración del efecto de la Oxibuprocaina HCL 0.4% y del compuesto de Tetracaína HCL 0.1% y Oxibuprocaina HCL 0.4% sobre los valores anatómicos del espesor corneal humano**

**Análisis Mediante Topografía Tridimensional Corneal Computerizada.**

En el presente apartado de la memoria se presenta el resumen del proyecto investigador doctoral que se ha desarrollado con la finalidad de alcanzar el grado de Doctor

Hipótesis de partida  
Objetivos específicos  
Metodología  
Resultados  
Discusión  
Conclusiones  
Referencias

ANEXOS. Experimentos realizados:

**I.** Asensio I, Rahhal SM, Alonso L, Palanca-Sanfrancisco JM, Sanchis-Gimeno JA. Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0.4% eye drops. *Cornea*. 2003;22:527-32.

**II.** Asensio I, Palanca-Sanfrancisco JM, Granell-Gil M, Alonso L, Rahhal MS, Martínez-Soriano F, Sanchis-Gimeno JA. The effect of a combination of tetracaine HCL 0.1% and oxybuprocaine HCL 0.4% on human central corneal thickness measurements. *Eur J Anat* 2004;8:7-10.

**III.** Asensio I, Palanca-Sanfrancisco JM, Granell-Gil M, Alonso L, Rahhal MS, Martínez-Soriano F, Sanchis-Gimeno JA. Quantitative central corneal anatomy and anesthetic eye drops effects: Comparison between 0.4% oxybuprocaine and a combination of 0.1% tetracaine and 0.4%.oxybuprocaine.*Eur J Anat* 2005; EN PRENSA (page proofs)

---

## HIPÓTESIS DE PARTIDA

Partiendo del efecto que los anestésicos tópicos producen sobre las diferentes capas corneales y del hecho de que Herse y Siu (1992) observaron un aumento del espesor corneal tras el empleo de gotas de proparacaína 0.5%, se plantea la hipótesis de que el empleo de las gotas anestésicas de Oxibuprocaína HCL 0.4% (*Prescaína®*) y de la combinación de Tetracaína HCL 0.1% con Oxibuprocaína HCL 0.4% (*Colircusí anestésico doble®*) puede modificar los valores anatómicos del espesor corneal.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos concretos que se fijaron en el presente proyecto fueron los siguientes:

1. Determinar los cambios del espesor corneal (incrementos o decrementos) tras anestésiar la córnea mediante Oxibuprocaína HCL 0.4% (*Prescaína®*) (**Anexo I**).
2. Determinar los cambios del espesor corneal (incrementos o decrementos) tras anestésiar la córnea mediante la combinación de Tetracaína HCL 0.1% con Oxibuprocaína HCL 0.4% (*Colircusí anestésico doble®*) (**Anexo II**).



---

3. Determinar qué anestésico, Oxibuprocaína HCL 0.4% (*Prescaína®*) o Tetracaína HCL 0.1% con Oxibuprocaína HCL 0.4% (*Colircusí anestésico doble®*), produce mayores incrementos o decrementos del espesor corneal cuando son aplicados sobre la misma córnea (**Anexo III**).



**DISEÑO:** Estudio prospectivo.

**SUJETOS DE ESTUDIO:** Adultos jóvenes voluntarios sin patología ocular ni sistémica.

**VARIABLES A ESTUDIAR:** Espesor corneal previo y tres minutos posterior a la instilación de Oxibuprocaína 0.4% HCL y la combinación de Oxibuprocaína HCL 0.4% más Tetracaína HCL 0.1%.

**RECOGIDA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS:**

Los tres estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes tras explicarles las características del estudio. Se obtuvo la aprobación por parte del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Valencia.

---

### **Selección de los integrantes del estudio:**

Para seleccionar a la totalidad de los voluntarios del estudio se realizaron exploraciones previas siguiendo protocolos ya establecidos y empleados con anterioridad (*Sanchis Gimeno et al., 2000; Sanchis Gimeno et al., 2001; Alonso et al., 2002; Sanhermelando et al., 2002; Sanchis Gimeno et al., 2003*).

Se consideraron criterios de exclusión: edad menor de 18 años, alteraciones topográficas corneales, presencia de patología corneal u ocular, tonometría Goldmann de aplanación  $>21$  mm Hg, agudeza visual corregida  $> 20/40$ , contaje de células endoteliales corneales por debajo de  $2.000$  cels/mm<sup>2</sup> y uso de lentillas. También se consideraron excluidos aquellos sujetos con alguna enfermedad sistémica y aquellos que estaban tomando alguna medicación, así como los sujetos que habían sido intervenidos quirúrgicamente con anterioridad del globo ocular (incluyendo las fotocoagulaciones de polo posterior), o que se hubiesen sometido a cirugía refractiva corneal de cualquier tipo. Con este protocolo se reclutaron adultos jóvenes que no presentaban patología orgánica ni ocular alguna, y que no empleaban ningún tipo de fármaco tanto tópico como sistémico que pudiese afectar a los valores del espesor corneal.

En el anexo I se seleccionó 52 pacientes sanos a los que se les estudió aleatoriamente el ojo izquierdo. Se obtuvo la media de cinco

---

mediciones consecutivas antes y tres minutos después de administrar dos gotas de Oxibuprocaína 0.4% HCL (*Prescaína* ®) (grupo caso, n= 26). Se realizó el mismo protocolo en el grupo control ( n=26) en los que se estudió el efecto de dos gotas de suero salino fisiológico. Las mediciones fueron recogidas por diferentes personas.

En el anexo II se seleccionó 30 ojos de 30 pacientes sanos en los que se estudió aleatoriamente los ojos derechos. El anestésico utilizado fue el compuesto de Tetracaína 0.1% HCL y Oxibuprocaína HCL 0.4% (*Colircusí anestésico doble* ®). Las mediciones se realizaron antes y tres minutos después de la instilación de dos gotas de suero salino en primer lugar; y de dos gotas del anestésico local seguidamente. Se obtuvo la media de tres mediciones consecutivas y todas las mediciones fueron recogidas por la misma persona.

En el anexo III se estudió el efecto sobre los valores del espesor corneal de la anestesia con gotas de Oxibuprocaína HCL 0.4% y con gotas del compuesto de Tetracaína 0.1% HCL y Oxibuprocaína HCL 0.4%, en 35 ojos de 35 pacientes sanos. Se obtuvo la media de cinco mediciones consecutivas del espesor corneal antes y tres minutos después de administrar dos gotas de Oxibuprocaína 0.4%. Los datos se recogieron por personas distintas. El mismo protocolo se siguió una semana después con las gotas de *Colircusí anestésico doble*®.

---

### **Estudio del espesor corneal:**

Para hacer las mediciones del espesor corneal se empleó el Sistema Topográfico Orbscan II (Orbscan, Inc., Salt Lake City, UT). Las mediciones del espesor corneal se realizaron antes y después de utilizar el anestésico tópico siguiendo las normas de utilización del fabricante. Las características de este sistema de medición del espesor corneal ya han sido detalladas con anterioridad.

Durante el examen la barbilla y la frente del paciente son fijadas sobre un soporte de forma que se fija la mirada sobre un punto, aunque el sistema también tiene en cuenta y mide los posibles movimientos involuntarios del ojo durante la exploración. En los tres experimentos realizados (Anexos I, II y III) todas las mediciones se realizaron entre las 10 y 11 de la mañana, a una temperatura que oscilaba entre los 18 y 22 °C y una humedad relativa que oscilaba entre el 38 y 45%.

### **Gotas anestésicas utilizadas:**

Para hacer los diferentes trabajos se utilizaron las siguientes gotas anestésicas cuya composición se detalla:

1. *Prescaína* ®, que contiene Oxibuprocaina al 0.4%, y timerosal, edetato disódico, ácido bórico, cloruro sódico y agua purificada como conservantes.

---

2. *Colircusí anestésico doble*®, que contiene compuesto de Tetracaína 0.1% y Oxibuprocaína al 0.4% y clorobutanol, fosfato monopotásico, fosfato disódico y agua purificada como conservantes.

## **ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Los resultados obtenidos se trasladaron a una hoja de cálculo Excel, siendo importados estos datos al programa de tratamiento estadístico biomédico SPSS (SPSS v11.5 statistical software package, SPSS Inc, Redmon, WA, USA). El nivel de significatividad empleado en el estudio estadístico fue el habitual del 5% ( $\alpha = 0.05$ ). Se realizó un análisis descriptivo y un estudio comparativo que comprende las bases lógicas mediante las cuales se establecen conclusiones relacionadas con poblaciones a partir de los resultados obtenidos. Para este menester se emplearon diferentes técnicas estadísticas en función del tipo, distribución de las variables, tamaño de la muestra y distribución de los casos.

## **RESULTADOS**

En ninguno de los trabajos realizados se encontró diferencias significativas en cuanto a las características demográficas y descriptivas de los sujetos estudiados: sexo, edad, medidas tonométricas (mmHg), esfera y cilindro (dioptrías) y agudeza visual corregida. En cada uno de los anexos adjuntos además aparecen

---

reflejadas tablas que muestran medidas del espesor corneal antes y después de la instilación de los anestésicos correspondientes, así como los incrementos y decrementos observados en el espesor corneal, de los sujetos a estudio.

Se obtuvo los siguientes resultados:



### **Anexo I**

Se estudió el efecto de las gotas de Oxibuprocaina 0.4% HCL (*Prescaina* ®) sobre el espesor corneal central y paracentral. Tras la instilación de dos gotas de este anestésico tópico se encontró variaciones superiores a  $\pm 10 \mu\text{m}$  en 8 ojos (30.76%) en la zona corneal inferonasal, en 6 ojos (23.08%) en la zona superotemporal, temporal e inferotemporal, en 5 ojos (19.23%) en la zona nasal, en 3 ojos (11.53%) en la cornea central, y en 2 ojos (7.69%) en la zona superonasal.

No se encontró diferencias significativas en los valores medios del espesor corneal obtenidos antes y después de administrar las gotas de Oxibuprocaina 0.4% HCL. Sí se encontró diferentes respuestas a las gotas anestésicas entre los distintos individuos, de modo que se observó incrementos máximos en el espesor corneal de hasta  $30 \mu\text{m}$  (zona nasal), o descensos máximos de hasta  $-31 \mu\text{m}$  (zona superotemporal) en el grupo caso, pero no en el grupo control. En el

---

grupo control los cambios fueron mucho más armónicos y menos evidentes si se comparan con los cambios del grupo caso. Así mismo, se observó que a nivel paracentral las gotas anestésicas cambian la localización donde se encuentra el mayor grosor corneal medio, cosa que no sucede en los ojos control, y quizá esto también debería de tenerse en cuenta en la cirugía refractiva cuando se realice la técnica LASIK para corregir la hipermetropía, ya que en estos pacientes la ablación corneal es paracentral (Price et al., 1999).

## **Anexo II**

Se estudió el efecto de las gotas de Tetracaína 0.1% y Oxibuprocaina 0.4% (*Colircusí anestésico doble*®) sobre el espesor corneal central. No se encontró diferencias significativas ( $p=0.714$ ) en los valores del espesor corneal central previos y tres minutos posteriores a la instilación de suero salino en gotas. Sin embargo, tras la anestesia se encontró un incremento significativo de los valores medios del espesor central ( $p<0.001$ ). Los aumentos oscilaron entre 22 y 131  $\mu\text{m}$ , con una media de aproximadamente 47  $\mu\text{m}$ . Por tanto, sí que se produce un incremento de los valores del espesor corneal central tras la instilación de Tetracaína HCL 0.1% y Oxibuprocaina HCL 0.4% en gotas.

---

### **Anexo III**

Se midió el efecto de ambos tipos de gotas analizados en los anexos I y II y se comparó en que medida modifican cada uno los valores del espesor corneal central. Tras las gotas de Oxibuprocaina 0.4% se produjo un incremento medio del espesor corneal de  $25\pm 11$   $\mu\text{m}$ . Tras la combinación de Tetracaína 0.1% y Oxibuprocaina 0.4% el incremento alcanzó las  $48\pm 20$   $\mu\text{m}$ . Es decir, la combinación de gotas anestésicas de Tetracaína 0.1% y Oxibuprocaina 0.4% causa mayores incrementos en los valores del espesor corneal central que las gotas de Oxibuprocaina 0.4% aisladas.

### **DISCUSIÓN**

Los estudios realizados se han llevado a cabo en sujetos sanos porque en condiciones fisiológicas normales y estables el espesor corneal no se modifica (*Bonkë et al.,1996*). Es conocido que el espesor corneal está sujeto a variaciones debido a multitud de causas fisiológicas y patológicas (*Longanisi et al.,1996*), así que con los criterios de exclusión empleados se han evitado esos factores que podrían afectar a los valores del espesor corneal (*Bonkë et al.,1996; Harper et al.,1996; Liu y Pflufelder, 1999; Bechmann et al.,2001;Patel et al.,2000; Copt et al.,1999; Bron et al.,1999;Shah et al., 1999; Liesegang,2002; Harper et al., 1996*). Los experimentos



---

se realizaron en las mismas condiciones ambientales de temperatura y humedad relativa, ya que el espesor corneal se puede ver condicionado por estos factores ( ver apartado " *Factores que pueden condicionar los valores del espesor corneal*").

Para hacer las mediciones se utilizó el sistema paquimétrico **Orbscan System II** (*Orbscan, Inc., Salt Lake City, UT*), porque permite medir el espesor de toda la superficie corneal, y también porque es una técnica que presenta mejor reproductibilidad que la paquimetría óptica o por ultrasonidos (*Marsich y Bullimore, 2000*). De todos modos, la paquimetría ultrasónica viene a ser la técnica más comúnmente utilizada para medir el espesor corneal (*Doughty y Zaman, 2000*), y varios estudios han analizado los valores del espesor corneal mediante esta técnica (*Liu y Pflugfelder, 2000; Marsich y Bullimore, 2000; Sanchis-Gimeno et al., 2003*). Otras técnicas también se han utilizado para medir el espesor corneal tal y como se ha descrito previamente en el apartado correspondiente.

La proliferación de nuevos métodos de medición ayuda a los investigadores en el estudio del espesor corneal, pero a la vez complica la interpretación de resultados debido a que cada método de medición aporta mediciones diferentes. Diversos estudios muestran que las medidas obtenidas por el Orbscan sin emplear el equivalente acústico del 0,92 son mayores que aquellas medidas obtenidas con la

---

paquimetría ultrasónica convencional; las diferencias son de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  (*Marsich y Bullimore, 2000*). Sin embargo, el Sistema Topográfico Orbscan II se empleó con el equivalente acústico de 0.92, con lo cuál los valores serán equivalentes (*Suzuki et al., 2003*) a los obtenidos con la más comúnmente utilizada paquimetría ultrasónica (*Doughty y Zaman, 2000*).

La paquimetría ultrasónica y el Sistema Orbscan pueden medir la córnea en diferentes posiciones. Pero las medidas obtenidas mediante el Sistema Orbscan no pueden ser intercambiadas con medidas obtenidas mediante paquimetría ultrasónica. Esto es debido a que para obtener las medidas corneales con ultrasonidos es necesario el contacto de la sonda con la superficie corneal y resulta dificultoso localizar de forma exacta cada vez los mismos puntos en mediciones seriadas (*Longanisi et al., 1996*).

En el presente estudio, realizado con el Sistema Orbscan, al paciente se le solicita que mire fijamente a una luz roja, y las lecturas realizadas por el aparato se hacen en un área de 2 mm de diámetro tanto en la zona central corneal como en otras seis localizaciones paracentrales, localizadas cada una a 3 mm del eje visual. Por el contrario, el paquímetro ultrasónico carece de fijaciones luminosas para el control del eje visual durante las mediciones; las medidas cambian según la persona que las realiza, por lo que no son

---

reproducibles. El Sistema Orbscan no se ve afectado por este tipo de error (*Marsich y Bullimore, 2000*). Es razonable pensar que las mediciones Orbscan del espesor corneal son más fiables que las ultrasónicas, que son dependientes de la persona que las toma.

La anestesia tópica tiene gran importancia en la exploración y diagnóstico en Oftalmología, e implica la acción de un anestésico local sobre la superficie corneal. La anestesia en forma de gotas se emplea para mitigar el dolor asociado con técnicas exploratorias como la biometría (*Sanchis Gimeno et al., 2002*), paquimetría ultrasónica (*Sanchis Gimeno et al., 2001; Leó et al., 2003*) o la tonometría Goldmann de aplanación, (*Leó et al., 2003; Sanchis-Gimeno et al., 2000; Alonso Muñoz et al., 2002*), así como en el tratamiento de las lesiones corneales (*Janda, 1991; Abrahamson, 1976*). La administración de gotas sobre la córnea se ha convertido en el método anestésico preferido para la cirugía de cataratas (*Barequet et al., 1999; Fichman, 1996; Patel et al., 1996*), o para la cirugía refractiva empleando la técnica laser in situ keratomileusis (LASIK) encargada de corregir la miopía, hipermetropía y astigmatismo. En la técnica LASIK es necesario conocer previamente el espesor corneal (*Price et al., 1999*) con la finalidad de evitar el riesgo de queratectasias postquirúrgicas (*Sanchis Gimeno et al., 2001*). Para ello se suele emplear la paquimetría ultrasónica, técnica considerada

---

bastante exacta y fiable (*Price et al., 1999*), y en la cuál también es necesario el uso de anestesia tópica .

Sólo se encontró un estudio que refleja el efecto en el espesor corneal central del uso directo de gotas anestésicas (*Herse y Siu, 1992*). Herse y Siu (1992) observaron un incremento del espesor corneal central (2'9 % del espesor corneal) tras administrar gotas de proparacaína 0.5 %, y lo atribuyeron al desarrollo de edema corneal.

En el presente trabajo se muestran resultados dispares. En el anexo I, en el que se refleja el estudio con Oxibuprocaina 0'4% (*Prescaina®*), no se encontró diferencias significativas en los resultados, aunque sí una gran variabilidad interindividual, con ascensos y descensos en las mediciones del espesor corneal. En el anexo II, que muestra el estudio del compuesto Tetracaína 0.1% y Oxibuprocaína 0.4% (*Colircusí® anestésico doble*), sí que se encontraron diferencias significativas previas y posteriores al uso del anestésico local, y como la Oxibuprocaína al 0.4% aisladamente no provoca cambios tan marcados en el espesor corneal, es factible que sea la Tetracaína al 0.1% la responsable de los cambios tan marcados observados en algunos individuos. Sin embargo, sólo el análisis por separado del efecto de la Tetracaina al 0.1% podría confirmar esta sospecha, aunque no se ha encontrado en las

---

búsquedas bibliográficas ninguna mención específica al efecto de las gotas de Tetracaína sobre el espesor corneal.

Quando se usa un anestésico local tópico, la posible toxicidad del agente utilizado debe ser tenida en cuenta, tal y como aparece reflejado en el apartado "*La influencia de la anestesia en forma de gotas y como puede modificar los valores del espesor corneal*", donde se analiza la literatura publicada sobre alteraciones metabólicas, estructurales y funcionales producidas tanto por los propios anestésicos locales como por sus conservantes sobre las diferentes capas de la córnea.

Parece razonable deducir que si los anestésicos locales tópicos pueden provocar los cambios descritos, puedan producir también incrementos (*Herse and Siu., 1992; Asensio et al., 2003*) o decrementos del espesor corneal (*Asensio et al., 2003*). Dichos cambios son, entre otros, alteraciones en el grado de hidratación corneal observadas tras la administración de cocaína, lidocaína y oxibuprocaína (*Weeker , 1974*); generación de edema corneal (*Herse & Siu., 1992, Penna & Tabbara., 1992*); y grados variables de descamación epitelial (*Wilson et al.,1988*).

La toxicidad celular del anestésico local puede ser directa, por daño sobre la membrana celular (descenso de microvilli y microplicae, disrupción de los espacios intercelulares) (*Brewitt et al., 1980; Boljka*

---

*et al., 1994; Moreira et al., 1999*); o por alteraciones metabólicas sobre los queratocitos de las diferentes capas corneales, lo cuál puede conducir a edema (*Penna and Tabbara., 1986; Herse and Siu., 1992*). Además, la toxicidad celular puede ocurrir indirectamente por bloqueo de la mitosis o de la diferenciación celular (*Lapalus et al., 1990, Wilson et al., 1988; Yeung et al., 2000*). Tal y como se ha mencionado con anterioridad, los cambios corneales pueden ocurrir incluso después de una sola aplicación, y requieren más de una hora para recuperarse (*Brewitt et al., 1980; Carney et al., 1984; Yeung et al., 2000*). Por otro lado, también se ha descrito serias alteraciones sobre el endotelio corneal cuando los anestésicos locales se aplican en la superficie posterior de la cornea, tales como una rápida edematización corneal, con engrosamiento y opacificación (*Judge et al., 1997*). Las células endoteliales son muy sensibles y se alteran fácilmente tanto por sustancias ácidas como alcalinas, como es el caso de los anestésicos locales (*Barry-Smith et al., 1996*).

Wilson y Fullard (1988) detectaron que el epitelio corneal descama células directamente a la lágrima precorneal. En ese trabajo se comprobó la velocidad de descamación celular después de administrar una gota de anestésico (proparacaína 0.5%) encontrándose que inicialmente la córnea se descamaba menos, pero más tarde la velocidad era mayor. El estudio se realizó 5 minutos antes y 5 minutos después de administrar el anestésico; y luego a las

---

2, 4 y 6 horas. Del mismo modo, observaron que el efecto de las gotas dura unas 6 horas, y aunque la sensibilidad del ojo se recupera muy pronto, en unos 30 minutos, la recuperación total de la córnea es más tardía, porque existe un efecto más prolongado. Wilson y Fullard (1988) se refirieron, por tanto, a un aspecto de la fisiología corneal que es poco conocido y que se denomina velocidad de descamación celular de la superficie corneal.

Herse y Siu (1992) se plantearon qué efecto tendrían los anestésicos sobre el espesor corneal central, y observaron aumentos del espesor corneal después de 1 ó 2 minutos de la instilación de dos gotas de proparacaína 0'5% debidos a la aparición de un edema estromal transitorio. Esta situación la explicaron basándose en la denominada "*función de recuperación del edema corneal*", con lo que es posible calcular el porcentaje de recuperación por hora sobre la base de un modelo exponencial de desedematización que ya habían descrito otros autores anteriormente (*Mandell et al., 1989; Polse et al., 1989; Herse, 1990*).

En la afectación corneal por parte de los anestésicos tópicos también juegan un papel importante los conservantes (tales como el cloruro de benzalkonio o el clorobutanol), puesto que éstos pueden ser los responsables de un daño estructural/funcional tanto sobre el endotelio como sobre el epitelio corneal (*Burstein, 1980; Tripathi et*

---

*al., 1992; Yeung et al., 2000*), como se pudo comprobar con la Tetracaína (amida), donde la forma sin conservantes es menos tóxica (*Moreira ,1999*). Algunos de los cambios celulares descritos son edema en el citoplasma, roturas de la membrana celular externa, retracción celular inmediata o cese del proceso normal de citogénesis (*Colin, 1986*). Además, estos conservantes pueden aumentar la exfoliación de la superficie ocular entre un 5 y un 8% (*Doughty, 1992; Noecker, 2001*).

Debido al comportamiento descrito de los anestésicos tópicos y/o sus conservantes sobre el epitelio y el endotelio corneal, a nuestro entender, en el caso de emplear gotas anestésicas en las mediciones previas a la cirugía con láser excimer, sería aconsejable calcular preoperatoriamente un mayor teórico lecho corneal postquirúrgico. Nuestros resultados muestran que la técnica anestésica tópica en forma de gotas, aunque aparentemente común e inofensiva, puede afectar anatómicamente a la córnea provocando marcados cambios en el espesor corneal de ciertos individuos. Los resultados presentados en los anexos II y III concuerdan con los presentados anteriormente por la bibliografía médica (*Herse y Siu, 1992*); no así los presentados en el anexo I. Esto hace difícil comprender el papel de los anestésicos en forma de gotas sobre el espesor corneal; podría variar según el anestésico utilizado. A la luz de lo expuesto, creemos que queda bastante por conocer sobre las consecuencias del



---

empleo de las gotas anestésicas sobre la córnea humana, y por este motivo consideramos que el presente estudio debería complementarse con nuevas investigaciones que descubran el efecto específico de los anestésicos tópicos sobre las diferentes capas corneales, y si los cambios en el espesor corneal tras anestésicar la córnea pueden ser indicativos de un posible daño corneal.



---

## CONCLUSIONES

1. El empleo de la anestesia tópica en forma de gotas se asocia generalmente con un aumento de los valores anatómicos del espesor corneal.
2. La Oxibuprocaina 0.4% HCL condiciona en algunos individuos descensos de los valores del espesor corneal, cosa que no ocurre con el compuesto de Tetracaína 0.1% HCL y Oxibuprocaina 0.4% HCL.
3. Los incrementos del espesor corneal secundarios al empleo de gotas anestésicas son más marcados al emplear el compuesto de Tetracaína 0.1% HCL y Oxibuprocaina 0.4% HCL que al emplear la Oxibuprocaina 0.4% HCL.
4. El empleo de gotas anestésicas durante la realización de estudios del espesor corneal condiciona la obtención de unos resultados que no se corresponden con la situación basal de la córnea, por lo que los valores obtenidos deben ser analizados con cautela.
5. Cuando se pretenda estudiar el espesor corneal sería preferible emplear técnicas que no necesiten del uso de anestesia en forma de gotas para evitar el efecto de la misma sobre los valores del espesor corneal.

---

## REFERENCIAS

ABRAHAMSON IA JR. (1976) Management of ocular foreign bodies. *Am Fam Physician*. 14:81-87.

ALONSO-MUÑOZ L, LLEÓ-PÉREZ A, RAHHAL MS ET AL. (2002) Assessment of applanation tonometry after hyperopic laser in situ keratomileusis. *Cornea*; 21:156-60.

ASENSIO I, RAHHAL SM, ALONSO L, ET AL. (2003) Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0.4% eye drops. *Cornea*; 22:527-32.

BAREQUET IS, SORIANO ES, GREEN WR, ET AL. (1999) Provision of anesthesia with single application of lidocaine 2% gel. *J. Cataract Refract. Surg*; 25:626-631.

BARRY SMITH G, HAMILTON RC, CARR CA. (1996) *Ophthalmic Anaesthesia*. London.

BECHMANN M, MARTIN JT, NEUBAUER AS, ET AL. (2001) Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea*; 20:50-54.

BÖHNKE M, CHAVANNE P, GIANOTTI R, ET AL. (1998) Continuous non-contact corneal pachymetry with a high speed reflectometer. *J. Refract. Surg*; 14:140-146.

BOLJKA M, KOLAR G, VIDENSEK J. (1994) Toxic side effects of local anaesthetics on the human cornea. *Br J Ophthalmol*; 78(5):386-9.

BOVELLE R, KAUFMAN SC, THOMPSON HW, ET AL. (1999) Corneal thickness measurements with the Topcon SP 2000P specular microscope and ultrasound pachymeter. *Arch Ophthalmol*; 177: 868-70.

BREWITT H, BONATZ E, HONEGGER H. (1980) Morphological changes of the corneal epithelium after application of topical anaesthetic ointments. *Ophthalmologica*; 180:198-206.

BRON AM, CREUZOT-GARCHER C, GOUDEAU-BOUTILLON S, ET AL. (1999) Falsely elevated IOP due to increased CCT. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 237:220-224.

BURSTEIN NL. (1980) Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol*; 25:15-30. Review.

CARNEY LG, O'LEARY DJ, MILLODOT M. (1984) Effect of topical anaesthesia on corneal epithelial fragility. *Int Ophthalmol*; 7:71-3.

COLIN J. (1986) Current treatment of corneal herpes simplex. *Fr Ophthalmol*; 9:671-8. Review.

COPT RP, THOMAS R, MERMOUD A. (1999) Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*; 117:14-16.

DOUGHTY MJ. (1992) Twice-daily use of a chlorobutanol-preserved artificial tear on rabbit corneal epithelium assessed by scanning electron microscopy. *Ophthalmic Physiol Opt*; 12:457-66.

DOUGHTY MJ, ZAMAN ML. (2000) Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*; 44:367-408. Review.

---

DURSUN D, MONROY D, KNIGHTON R ET AL. (2000) The effect of experimental tear film removal on corneal surface regularity and barrier function. *Ophthalmology*; 17:1754-1760.

FICHMAN RA. (1996) Use of topical anesthesia alone in cataract surgery *J. Cataract Refract. Surg* .22:612-614.

FRANCO S, ALMEIDA JB, PARAFITA M. (2000) Measurement of corneal thickness by videopachymetry: preliminary results. *J Refract Surg*; 16:S661-S663

HARPER CL, BOULTON ME, BENNETT D, ET AL. (1996) Diurnal variations in human corneal thickness. *Br. J. Ophthalmol.* 80:1068-1072.

HERSE P, SIU A. (1992) Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*.70:740-744.

HERSE PR. (1990) Corneal edema recovery dynamics in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 31:2003-2007.

HITZENBERGER CK, DREXLER W, FERCHER AF. (1992) Measurement of corneal thickness by laser Doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 33:98-103.

HOLLADAY JT, PRAGER TC, RUIZ RS, ET AL. (1986) Improving the predictability of intraocular lens power calculations. *Arch Ophthalmol*; 104:539-541.

JANDA AM. (1991) Ocular trauma: Triage and treatment. *Postgrad Med*; 90: 51-2.

JUDGE AJ, NAJAFI K, LEE DA, MILLER KM. (1997) Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. *Ophthalmology*; 104:1373-9.

LAPALUS P, ETTAICHE M, FREDJ-REYGROBELLET D, ET AL. (1990) Cytotoxicity studies in ophthalmology. *Lens Eye Toxic Res*; 7:231-42.

LIESEGANG TJ. (2002) Physiologic changes of the cornea with contact lens wear. *CLAO J* ; 28:12-27.

LIU Z, PFLUGFELDER SC. (1999) Corneal thickness is reduced in dry eye. *Cornea*;18:403-407.

LLEÓ A, MARCOS A, CALATAYUD M ET AL. (2003) The relationship between central corneal thickness and Goldmann applanation tonometry. *Clin Exp Optom*; 86: 104-8.

LONGANESI L, CAVALLINI GM, TONI R.(1996) Quantitative clinical anatomy of the human cornea in vivo. *Acta Anat* ;157:73-79.

MANDELL R B, POLSE K A, BRAND R J, ET AL. (1989) Corneal hydration control in Fuch's dystrophy. *Invest Ophthalmol Visc Sci*;30:845-852.

MARSICH MW, BULLIMORE MA. (2000) The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*; 19:792-5.

MOREIRA LB, KASETSUWAN N, SANCHEZ D ET AL. (1999) Anesthetic toxicity on human keratocytes. *J. Refract. Surg*; 25: 975-80.

NOECKER R. (2001) Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*; 18:205-15. Review.

---

OLSEN T. (1987) Theoretical approach to intraocular lens calculation using Gaussian optics. J Cataract Refract Surg; 13:141-145.

PATEL BCK, BURNS TA, CRANDALL A ET AL. (1996) A comparison of topical and retrobulbar anesthesia for cataract surgery. Ophthalmology; 103:1196-1203.

PATEL S, ALIÓ JL, PÉREZ-SANTONJA JJ. (2000) A Model to Explain the Difference Between Changes in Refraction and Central Ocular Surface Power After Laser in situ Keratomileusis. J Refract Surg; 16:330-335.

PENNA EP, TABBARA KF. (1986) Oxybuprocaine keratopathy: a preventable disease. Br J Ophthalmol; 70:202-204.

POLSE K A, BRAND R J, VASTINE D, ET AL. (1989) Age differences in corneal hydration control. Invest Ophthalmol Visc Sci; 30:392-399.

PRICE FW, KOLLER DL, PRICE MO. (1999) Central Corneal Pachymetry in Patients Undergoing Laser In Situ Keratomileusis. Ophthalmology; 106:2216-2220.

SANCHIS GIMENO, JA, CASANOVA J, ALONSO L, ET AL. (2001) Morphometric study of the hyperopic central cornea. Eur J Anat; 5:77-81.

SANCHIS-GIMENO JA, ALONSO L, ARRIBAS I ET AL. (2002) Assessment Of Differences In Ocular Morphometric Measurements By Using Optical And Applanation Ultrasound Biometry In The Same Eye. Eur J Anat; 6: 127-32.

SANCHIS-GIMENO JA, ALONSO-MUÑOZ L, AGUILAR-VALENZUELA LA ET AL. (2000) Influence of refraction on tonometric readings after photorefractive keratectomy and laser assisted in situ keratomileusis. Cornea; 19: 512-6.

SANCHIS-GIMENO JA, LLEO A, ALONSO L, ET AL. (2003) Differences in corneal anatomy in a pair of monozygotic twins due to continuous contact lens wear. Cornea; 22:243-5.

SANHEMERLANDO MV, LLEÓ A, ALONSO L, ET AL. (2002) Repeatability of central corneal thickness and ocular anterior chamber depth measurements with the Orbscan Topography System. Eur J Anat; 6:59-64.

SHAH, S, A. CHATTERJEE, M. MATHAI, SP. ET AL. (1999) Relationship between Corneal Thickness and Measured Intraocular Pressure in a General Ophthalmology Clinic. Ophthalmology; 106:2154-2160.

SUZUKI S, OSHIKA T, OKI K ET AL. (2003) Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. J Cataract Refract Surg; 29:1313-1318.

TRIPATHI BJ, TRIPATHI RC and KOLLI SP (1992) Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. Lens Eye Toxic Res; 9: 361-375.

WEEKERS JF. (1974) Recherches expérimentales sur la genèse des lésions cornéennes dues aux anesthésiques. Arch Ophthalmol (Paris); 34:121.

WILSON G, FULLARD RJ. (1988) Cell Sloughing with proparacaine. J Am Optom Assoc; 59:701-702.

---

YEUNG KK, KAGEYAMA JY, CARNEVALI T. (2000) A comparison of Fluoracaine and Fluorox on corneal epithelial cell desquamation after Goldmann Applanation Tonometry. J Am Optom Assoc; 71:49-54.





# ANEXOS





## **ANEXO I**

### **Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0.4% eye drops.**

*ASENSIO I, RAHHAL SM, ALONSO L, PALANCA-SANFRANCISCO JM, y  
SANCHIS-GIMENO JA*

Publicado en **Cornea**. 22:527-32. (2003)







## **ANEXO II**

**The effect of a combination of tetracaine HCL 0.1% and oxybuprocaine HCL 0.4% on human central corneal thickness measurements.**

*ASENSIO I, PALANCA-SANFRANCISCO JM, GRANELL-GIL M, ALONSO L, RAHHAL MS, MARTÍNEZ-SORIANO F y SANCHIS-GIMENO JA.*

Publicado en **European Journal of Anatomy**. 8:7-10. (2004)





## **ANEXO III**

**Quantitative central corneal anatomy and anesthetic eye drops effects: Comparison between 0.4% oxybuprocaine and a combination of 0.1% tetracaine and 0.4%.oxybuprocaine.**

*ASENSIO I, PALANCA-SANFRANCISCO JM, GRANELL-GIL M, ALONSO L, RAHHAL MS, MARTÍNEZ-SORIANO F y SANCHIS-GIMENO JA.*

Publicado en **European Journal of Anatomy. (2005)**; *EN PRENSA (page proofs)*

