



Presence of Fluorescein induces a temporal aleatorization of posterior corneal data as measured with a double Scheimpflug camera – a pilot study

La presencia de fluoresceína induce una aleatorización temporal de los datos de cara posterior corneal medidos por un sistema de doble cámara de Scheimpflug – Estudio Piloto

Kepa Balparda MD MSc¹, Miguel Maldonado MD PhD²

- ¹ Oftalmólogo Subespecialista – Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva, Clínica de Oftalmología Sandiego y Clínica de Especialidades Oftalmológicas, Candidato a Doctor (PhD) en Ciencias de la Visión, Universidad de Valladolid Medellín, Colombia
- ² Director, Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada, Docente, Universidad de Valladolid Valladolid, España

Trabajo de investigación realizado en el Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada IOBA (Valladolid, España). Este estudio es resultado de la Trabajo de Fin de Máster del primer autor. No hay conflictos de interés relevantes

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido 30/06/2017

Aceptado 30/06/2017

RESUMEN

Antecedentes: La medición fidedigna de parámetros tomográficos corneales es de gran importancia para el oftalmólogo general y para el cirujano de córnea, por cuanto permite un mejor diagnóstico y enfoque del paciente evaluado. Se ha visto que la presencia de fluoresceína en superficie ocular aumenta falsamente las paquimetrías según medida del Pentacam pero no se conoce si sucede algo similar con el equipo Galilei.

Métodos: Estudio prospectivo, de intervención, aleatorizado, que pretendió evaluar si la presencia de una mezcla comercialmente disponible de fluoresceína induce cambios sobre los parámetros tomográficos tomados con el equipo Galilei G4 en un grupo de voluntarios sanos. Como control se utilizó la instilación de solución salina fisiológica en el ojo contralateral.

Resultados: En total se incluyeron 36 ojos pertenecientes a 18 voluntarios sanos ocularmente. En el estado basal no se encontraron cambios en los parámetros tomográficos del grupo control con respecto al grupo intervención. Al minuto y a los cinco minutos de observación, se encontró una dispersión marcada de los datos correspondientes y derivados de la cara posterior corneal. Estos cambios se normalizaron a los 20 y 40 minutos de seguimiento luego de la instilación.

Conclusiones: La presencia de fluoresceína sobre la superficie ocular induce cambios artefactuales importantes que pueden llevar a errores diagnósticos. Es recomendable esperar un tiempo prudencial desde la instilación de fluoresceína en el consultorio antes de realizar un estudio tomográfico en el paciente.

ABSTRACT

Background: Trustable measuring of tomographic parameters is of outmost importance for both the comprehensive ophthalmologist and the corneal surgeon, as it allows for a correct diagnosis of the patient. It has been shown that the presence of fluorescein on the corneal surface artefactually increases pachimetry values when measured with a Pentacam device, but it is unknown whether the same behavior is seen when a Galilei equipment is used.

Methods: Prospective, randomized, intervention study, which sought to evaluate if the presence of a commercially available fluorescein mixture induced changes on tomographic parameters as measured by a Galilei G4 equipment on healthy subjects. Instillation of sodium chloride was used as a control.

Results: 36 eyes belonging to 18 healthy volunteers were included. Before intervention, there was no difference on tomographic data between the intervention and the control groups. At one and five minutes after intervention, the fluorescein group exhibited an important dispersion of posterior corneal surface data. These changes subsided at 20 and 40 minutes after fluorescein instillation.

Conclusions: The presence of fluorescein on the corneal surface induced a number of important errors in tomographic data.

INTRODUCCIÓN

La medición fidedigna de parámetros corneales de la máxima importancia tanto para el Oftalmólogo General como para el Cirujano de Córnea.¹ La medición confiable de la paquimetría es fundamental de cara a la evaluación de ectasias corneales, determinar si el paciente es candidato para cirugía queratorefractiva, para evaluar seguridad en pacientes que van a ser sometidos a entrecruzamiento del colágeno corneal y para una mejor evaluación de la presión intraocular. Por su parte, las gráficas y valores de elevación de ambas caras de la córnea (especialmente la cara posterior) poseen una enorme importancia para detectar alteraciones corneales como el queratocono. Por su parte, la fluoresceína es el fluoróforo más usado

en la consulta oftalmológica, utilizado para el examen físico del paciente en situaciones tan diversas como evaluación de ojo seco, toma de la presión arterial y adaptación de lentes de contacto.^{2,3}

Recientemente, diversos autores han llamado la atención sobre la posibilidad que tiene la fluoresceína de inducir cambios artefactuales (falsos) sobre los valores de paquimetría arrojados por un sistema de tomografía corneal con cámara de Scheimpflug simple (Pentacam).^{4,6}

Sin embargo, a la fecha y según el mejor conocimiento de los autores, no se conoce si un equipo que utiliza una construcción diferente (Galilei G4, el cual utiliza una doble cámara de Scheimpflug) puede estar

sujeto a los mismos cambios luego de la instilación de fluoresceína. Se pretende de esta forma conocer un poco más acerca de distintos comportamientos y situaciones que pueden llevar a pérdidas de sensibilidad y especificidad al realizar estudios tomográficos corneales en los pacientes.

MÉTODOS

El presente es un estudio piloto, prospectivo, aleatorizado, controlado, analítico; que pretende dilucidar si la aplicación de fluoresceína sobre la superficie ocular genera cambios en los datos de anatomía de segmento anterior según mediciones en el equipo Galilei G4, usado un control en el ojo contralateral.

Muestra

Para la realización del presente estudio, se tomó una población de individuos voluntarios sanos pertenecientes al grupo de colaboradores del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) o a pacientes que hubiesen sido evaluados para cirugía refractiva en el Instituto y en quienes se hubiese descartado ya la presencia de cualquier alteración ocular detectable.

Se incluyeron pacientes con una edad igual o superior a 18 años e igual o inferior a 40 años al momento de firmar el consentimiento informado, y quienes voluntariamente desearan participar en el proyecto. Se excluyeron aquellos pacientes con cualquier tipo de trastorno neurológico o motriz que no permitiese una adecuada toma de las imágenes de tomografía corneal, aquellos con presencia de leucomas u otro tipo de opacidades oculares, aquellos en quien por cualquier motivo la mejor agudeza visual corregible fuese inferior a 20/25, aquellos con astigmatismos corneales iguales o superiores a -4.00D según la queratometría simulada (SimK) y aquellos con antecedente de cirugía ocular de cualquier tipo en los últimos seis meses antes de la firma del consentimiento informado. Se tomó una muestra según conveniencia de 36 ojos, pertenecientes a 18 voluntarios.

Asignación de la Intervención

A todos los sujetos les fue seleccionado, de forma aleatoria, uno de sus ojos para ser usado como el ojo de intervención, mientras que el contralateral era

tomado como el de control. La selección aleatoria fue realizada previo al inicio del estudio mediante una tabla de números aleatorios simple generada con el programa estadístico QuickCalcs de la casa GraphPad (La Jolla, California, Estados Unidos). Los pacientes eran seleccionados dentro de la tabla de números aleatorios según su orden de ingreso al estudio.

Intervención

Para la intervención se utilizó la instilación de 50µL de un solución comercialmente disponible de fluoresceína al 0.17% sin conservantes (Fluoreszein SE Thilo; Alcon Pharma GmbH; Freiburg, Alemania). A los ojos asignados como control se les instiló un volumen igual de cloruro de sodio 0.9% (Suero Fisiológico Braun; B. Braun; Melsungen, Alemania).

La instilación de ambos compuestos se realizó de forma controlada por medio de una micropipeta Proline Pipette 720050 (Sartorius Biohit Liquid Handling Oy; Helsinki, Finlandia) acoplada con puntas de micropipeta S63216 (Fisher Scientific; Madrid, España). Las puntas de micropipeta eran cambiadas después de cada instilación para eliminar el riesgo de mezcla de los compuestos entre sí.

Luego de la aplicación de los compuestos, a cada paciente se le permitió el secado del exceso de líquido que existiese por fuera de la superficie ocular, pero no se le permitió realizar presiones directamente sobre el ojo o sobre el párpado.

Medición de Parámetros Tomográficos

Para la medición de los parámetros tomográficos se utilizó un equipo comercialmente disponible de tomografía corneal con doble cámara de Scheimpflug acoplado también a medición de anillos de Plácido (Galilei G4; Ziemer Ophthalmic Systems AG; Port, Suiza). La toma de imágenes fue realizada según recomendaciones de la casa productora, teniendo en cuenta sólo imágenes que cumplieran con la totalidad de los parámetros de calidad según protocolo interno del equipo de medición.

A todos los pacientes les fue realizada medición de parámetros tomográficos previa a la instilación de los compuestos de intervención y control. Posteriormente, se realizó de nuevo medición de tomografía con el mismo equipo transcurridos 1, 5, 20 y 40 minutos desde la instilación. En todos los casos se realizó

primero la toma de imágenes del ojo derecho y luego del ojo contralateral, independiente de cuál de los ojos hubiese sido asignado a la intervención y cuál fuese tenido como control. En los casos en que la imagen obtenida no cumpliera con todos los parámetros de calidad, se procedió a su repetición inmediata.

Para cada reporte de tomografía, se midieron las siguientes variables: queratometría simulada promedio (SimK), astigmatismo de queratometría simulada (SimK - Astig), curvatura axial posterior promedio (PAC), poder corneal total promedio (TCP), paquimetría en el punto más delgado (TCT), paquimetría central (CCP), paquimetría en zona central (CenCT), paquimetría en zona intermedia (MidCT), paquimetría en zona periférica (PerCT), blanco a blanco nasal-temporal (WTW), volumen de cámara anterior (ACV), profundidad de cámara anterior (AQD) e índice de probabilidad de queratocono (KPI). Todos son variables expresadas por defecto en la presentación de Cirugía Refractiva del equipo Galilei G4.

Medición de Producción Lagrimal

Todos los pacientes fueron sometidos a medición de su producción lagrimal basal mediante prueba de Schirmer tipo II al menos una hora después de la realización de la última tomografía (es decir, al menos 100 minutos luego de la instilación de la intervención y el control). A todos los sujetos le fueron instilados 50µL de clorhidrato de tetracaína 0.1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0.4% (Anestésico Doble Colircusí; Alcon Cusí; Barcelona, España) en cada uno de sus ojos. Posteriormente, mediante el uso de una tirilla de papel de filtro especialmente diseñada para esta prueba, se midió la producción basal de lágrima durante un periodo de cinco minutos. Se consideró como 'Schirmer bajo' todo ojo que mostrara un valor inferior a 10mm durante este periodo de cinco minutos.

Manejo de la Información

Todos los datos clínicos fueron recolectados por medio de un cuestionario estandarizado, mientras que los datos tomográficos fueron exportados directamente desde el equipo de medición. Los datos fueron inicialmente alojados en un fichero de Numbers for Mac versión 3.5.3 (Apple Inc, Cupertino, California, Estados Unidos) y fueron exportados posteriormente para su análisis en una base de datos *ad hoc* creada en el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión

20.0 (International Business Machines Corp IBM; New York, Estados Unidos). En este programa se realizaron todos los análisis estadísticos.

Para salvaguardar la integridad de la información y evitar que personal no autorizado tuviese acceso a la misma, todos los datos relativos al estudio se mantuvieron de manera permanente en una carpeta encriptada bajo un algoritmo tipo Rijndael (AES-256) mediante el programa Conceales for Mac (BeLight Software Ltd; Odessa, Ucrania).

Análisis Estadístico

Para la descripción de todas las variables se usaron medidas de tendencia central y de dispersión. El supuesto de distribución normal fue evaluado por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. Los parámetros obtenidos entre los grupos control e intervención fueron comparados mediante la prueba de *t-Student* o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, dependiendo de que las variables incluídas mostrasen o no una distribución normal, respectivamente.

Adicionalmente, como segunda forma de medición, y siguiendo las recomendaciones de Matthews y colaboradores⁷, se decidió realizar una medición del comportamiento general de cada variable a través del tiempo con el uso de medidas resumen. En este caso, la medida resumen de cada variable correspondió a su Área Bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) medida para cada uno de los pacientes de forma individual. Posteriormente, las diferencias en las AUC de cada variable tanto para el grupo intervención como control fueron evaluadas con las mismas pruebas de *t-Student* y Wilcoxon, siguiendo los mismos lineamientos.

Para todas las pruebas se tomó como significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Aspectos Éticos

El presente estudio se llevó a cabo en cumplimiento con el protocolo estricto y definido del mismo, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y otros estatutos relacionados. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito el cual ha quedado bajo el resguardo del centro donde fue realizado. Recibió autorización para su realización por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Valladolid, según reposa en el registro PI-16-361.

RESULTADOS

En total, se incluyeron 36 ojos pertenecientes a un total de 18 voluntarios sanos. Dieciocho ojos fueron incluidos dentro del grupo de intervención y un número equivalente pertenecieron al grupo control. Once (61.1%) de los sujetos evaluados eran de sexo femenino, con una edad promedio de 27.8 ± 5.3 años, mostrando una distribución normal ($p = 0.150$).

Tres (16.7%) sujetos tenían antecedente de cirugía querato-refractiva previa: Dos (11.1%) habían sido sometidos a queratectomía fotorefractiva (PRK) mientras que el otro tenía un antecedente de una queratomileusis in situ asistida con láser (LASIK). No había antecedente de otras intervenciones quirúrgicas a nivel ocular.

Al test de Schimer II, tres (16.7%) personas mostraban un valor de producción lagrimal por debajo de lo normal, todos lo mostraban en ambos ojos.

Estudio Previo a la Intervención

En 10 (55.6%) pacientes, el ojo asignado a la intervención fue el derecho. El valor promedio al test de Schimer II fue de 19.0 ± 7.8 mm en los ojos intervención, mientras que fue de 18.9 ± 7.9 mm en los ojos control; una diferencia que no fue estadísticamente significativa. Previa a la aplicación de la intervención, ninguno de los parámetros tomográficos mostraban diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 1**).

Parámetro	Intervención (n = 18)	Control (n = 18)	Valor p
Queratometría Simulada (D) (SD)	42.9 (1.7)	43.0 (1.6)	0.837
Queratometría Cara Posterior (D) (SD)	-6.2 (0.3)	-6.2 (0.2)	0.602
Total Corneal Power (D) (SD)	42.0 (1.9)	42.1 (1.8)	0.619
Paquimetría en el Ápex (μm) (SD)	565.7 (41.4)	568.2 (35.5)	0.508
Paquimetría Más Delgada (μm) (SD)	562.6 (41.4)	564.8 (34.9)	0.450
Paquimetría Área Central (μm) (SD)	573.6 (39.8)	575.4 (34.4)	0.554
Paquimetría Área Intermedia (μm) (SD)	615.3 (32.9)	615.4 (29.3)	0.879 [†]
Paquimetría Área Periférica (μm) (SD)	684.4 (30.4)	683.3 (26.2)	0.552 [†]
Blanco a Blanco (mm) (SD)	11.9 (0.3)	11.9 (0.3)	0.560
Volumen de Cámara Anterior (μL) (SD)	146.2 (32.2)	144.1 (37.6)	0.490
Profundidad de Cámara Anterior (mm) (SD)	3.1 (0.5)	3.1 (0.4)	0.787
Índice Probabilidad de Queratocono (SD)	4.1 (6.1)	5.1 (5.6)	0.565

Tabla 1. Valores tomográficos basales tanto de ojos asignados a intervención como a control.

D = Dioptría. SD = Desviación Estándar. [†] = Valor obtenido por prueba No Paramétrica.

Un Minuto de Observación

Un minuto luego de la intervención, se notó una extrema dispersión y aleatorización de los datos queratométricos de cara posterior corneal, de paquimetría y de anatomía de segmento anterior, manifestado por un aumento marcado en la desviación estándar de estos valores. Se encontró que, al minuto de observación, la medida de ACV arrojada por el

equipo para el ojo intervención era significativamente superior a la del ojo control ($p = 0.012$). Las diferencias en el resto de variables no alcanzaron significancia estadística. (**Tabla 2**). Durante el periodo de observación, se encontraron imágenes artefactuales claras de dirección horizontal en las mediciones de cara posterior (**Figura 1** y **Figura 2**).

Parámetro	Intervención (n = 18)	Control (n = 18)	Valor p
Queratometría Simulada (D) (SD)	43.1 (1.6)	43.0 (1.6)	0.207
Queratometría Cara Posterior (D) (SD)	-5.9 (0.5)	-6.2 (0.2)	0.214 [†]
Total Corneal Power (D) (SD)	42.4 (1.8)	42.1 (1.9)	0.098 [†]
Paquimetría en el Ápex (μm) (SD)	544.3 (109.9)	565.7 (37.8)	0.349 [†]
Paquimetría Más Delgada (μm) (SD)	496.6 (189.9)	562.8 (37.5)	0.653
Paquimetría Área Central (μm) (SD)	549.94 (112.7)	573.8 (36.5)	0.500 [†]
Paquimetría Área Intermedia (μm) (SD)	583.3 (122.8)	615.22 (31.3)	0.647 [†]
Paquimetría Área Periférica (μm) (SD)	643.1 (134.4)	684.4 (26.2)	0.983 [†]
Blanco a Blanco (mm) (SD)	11.9 (0.4)	11.9 (0.3)	0.818
Volumen de Cámara Anterior (μL) (SD)	144.8 (33.5)	134.7 (27.9)	0.021 ^{*†}
Profundidad de Cámara Anterior (mm) (SD)	3.1 (0.4)	3.1 (0.4)	0.619 [†]
Índice Probabilidad de Queratocono (SD)	3.1 (4.1)	4.5 (5.7)	0.202

Tabla 2. Valores tomográficos al minuto de observación tanto de ojos asignados a intervención como a control.

D = Dioptría. SD = Desviación Estándar. [†] = Valor obtenido por prueba No Paramétrica. * = Diferencia estadísticamente significativa

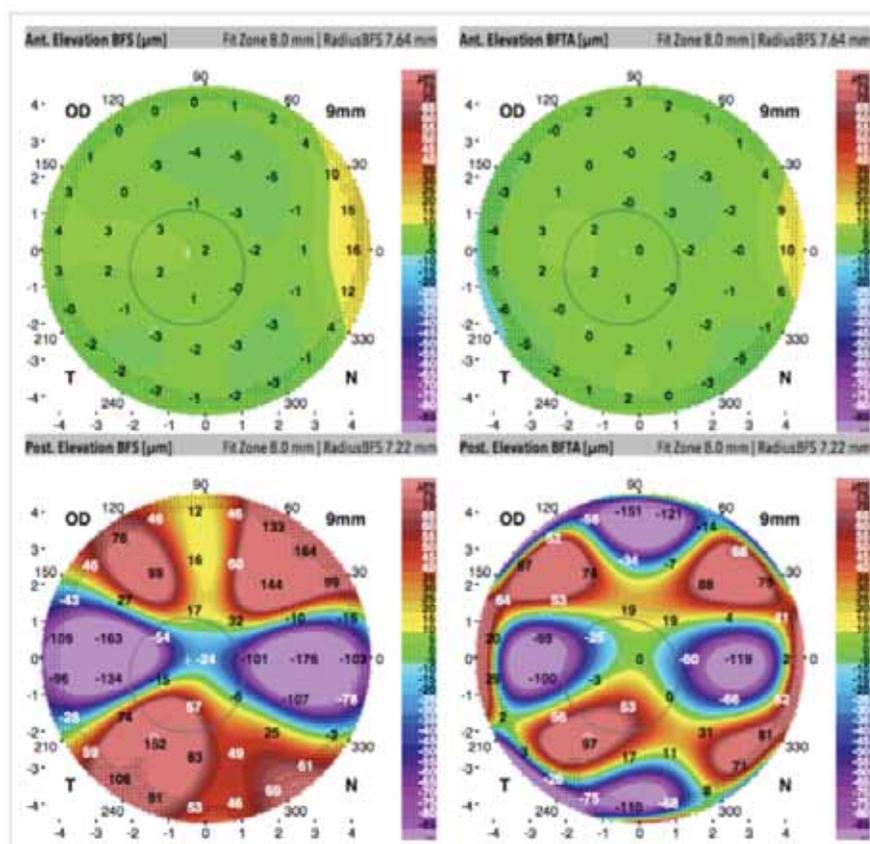


Figura 1. Representación de las elevaciones de la cara anterior y posterior de la córnea en uno de los pacientes del estudio, un minuto luego de la instilación de fluoresceína. Nótese la morfología artefactual lineal horizontal que se observa en las representaciones de la cara posterior, mientras que la cara anterior permanece normal. Todas las proyecciones corresponden a un paciente un minuto después de la instilación de fluoresceína.

BFS = Esfera Mejor Adaptada. BFTA = Superficie esferotórica Mejor Adaptada.

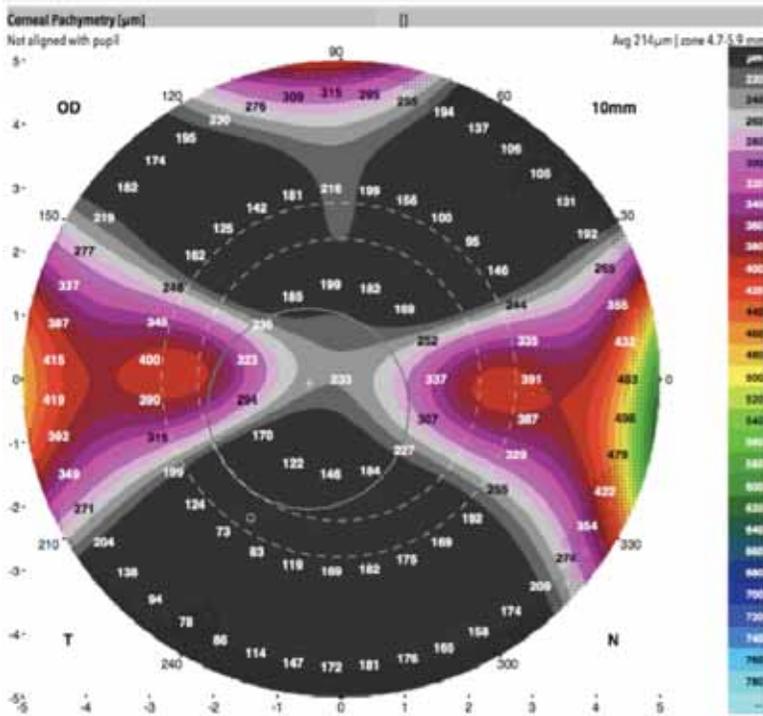


Figura 2. Representación de las medidas de paquimetría en el mismo sujeto de la figura previa. Nótese la morfología artefactual horizontal y la marcada alteración en los valores arrojados por el equipo.

Cinco Minutos de Observación

Cinco minutos luego de la intilación de la intervención y el control, se observó un mantenimiento de la dispersión de los datos, aunque un poco menos que en el primer minuto de observación. En esta medición, el valor de la MidCT arrojado por el equipo era superior a la del ojo control ($p = 0.023$). Las diferencias en el

resto de las variables no alcanzaron significancia estadística (**Tabla 3**). Las imágenes artefactuales horizontales disminuyeron, pero eran aún observables subjetivamente.

Parámetro	Intervención (n = 18)	Control (n = 18)	Valor p
Queratometría Simulada (D) (SD)	43.1 (1.7)	43.0 (1.7)	0.907
Queratometría Cara Posterior (D) (SD)	-6.2 (0.2)	-6.2 (0.2)	0.978
Total Corneal Power (D) (SD)	42.2 (2.0)	42.2 (1.9)	0.500 [†]
Paquimetría en el Ápex (µm) (SD)	573.2 (42.3)	567.9 (34.0)	0.301
Paquimetría Más Delgada (µm) (SD)	557.8 (69.2)	565.0 (33.9)	0.620
Paquimetría Área Central (µm) (SD)	581.1 (41.8)	575.5 (33.0)	0.263
Paquimetría Área Intermedia (µm) (SD)	620.7 (38.3)	615.1 (28.8)	0.023 ^{*†}
Paquimetría Área Periférica (µm) (SD)	687.1 (31.0)	682.4 (25.3)	0.085 [†]
Blanco a Blanco (mm) (SD)	11.9 (0.3)	12.0 (0.3)	0.403
Volumen de Cámara Anterior (µL) (SD)	134.0 (33.0)	134.2 (29.7)	0.165
Profundidad de Cámara Anterior (mm) (SD)	3.1 (0.4)	3.1 (0.5)	0.641
Índice Probabilidad de Queratocono (SD)	3.4 (4.2)	5.1 (5.1)	0.087 [†]

Tabla 3. Valores tomográficos tras cinco minutos de observación tanto de ojos asignados a intervención como a control. D = Dioptría. SD = Desviación Estándar. [†] = Valor obtenido por prueba No Paramétrica. * = Diferencia estadísticamente significativa.

Veinte y Cuarenta Minutos de Observación

Se encontró una normalización de la dispersión de los datos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas. Las imágenes artefactuales horizontales desaparecieron.

Relación con la Producción Lagrimal

No se encontró que los parámetros observados entre los ojos con Schirmer II normal y los de prueba alterada fuese diferentes en ningún momento del estudio.

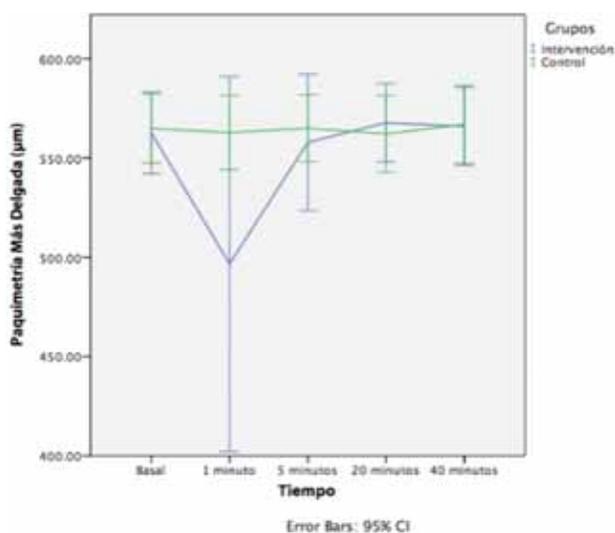


Figura 3. Comportamiento en el tiempo de los parámetros de paquimetría más delgada, junto con sus respectivas barras de error. Nótese la gran dispersión de los datos en el grupo intervención, principalmente al uno y cinco minutos luego de la instilación.

DISCUSIÓN

La medición fidedigna de los parámetros anatómicos corneal es de la máxima importancia tanto para el oftalmólogo general como para el subespecialista en córnea, ya que le permitirá determinar de la forma más adecuada si existe o no una patología a ese nivel.¹ Adicionalmente, cobra importancia especial en los sujetos que se están evaluando para cirugía refractiva. Es por esto que todas las aproximaciones encaminadas a mejorar la exactitud, sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas son bienvenidas.

La tomografía corneal obtenida por medio del principio de Scheimpflug es considerada hoy en un día un estándar internacional para la medición de distintos parámetros de la anatomía de la córnea y

del segmento anterior. En este segmento, los dos equipos más utilizados en Latinoamérica y España son el Oculus Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH; Wetzlar, Alemania) y el Galilei. Sin embargo, y aunque utilizan el mismo principio, su construcción es diferente. Mientras que el Pentacam se basa en la presencia de una sola cámara de Scheimpflug, el Galilei G4 utiliza dos, lo cual según algunos autores, podría brindar teóricamente una mejor exactitud.

Por su parte, la fluoresceína es un fluoróforo ampliamente utilizado en la consulta oftalmológica en todas sus subespecialidades. Con anterioridad se ha postulado que la presencia de fluoresceína sobre la superficie ocular podría inducir cambios artefactuales muy importantes sobre las mediciones de paquimetría corneal según datos arrojados por el Pentacam.

A la fecha, existen sólo tres estudios a nivel mundial (dos publicados y uno no publicado pero sí presentado) que hayan evaluado los cambios paquimétricos inducidos por fluoresceína en pacientes sometidos a medición con equipo Pentacam. En un artículo publicado en 2012, Hirnschall y colaboradores⁴ tomaron un total de 15 voluntarios británicos, sometiendo uno de sus ojos a la instilación de una mezcla comercialmente disponible de fluoresceína 0.25% e hidrocortisona 0.5%. Se tomaron muestras seriadas con el Pentacam, encontrando que la instilación de la mezcla inducía un aumento artefactual en valor de CCT de $46.6 \pm 11.4 \mu\text{m}$. En 10 (66.7%) de los ojos incluidos en este grupo, aún se notaba el efecto de la fluoresceína tras 40 minutos de la instilación de la misma. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el valor del Schirmer II y los cambios en la CCT. Sin embargo, este estudio tiene varios puntos en contra; especialmente el no haber hecho uso de un grupo control que permitiese comprobar que los cambios encontrados fuesen secundarios a la presencia de la fluoresceína. Adicionalmente, el haber usado una mezcla de fluoresceína y anestésico induciría sesgos en la medición de la CCT, ya que se ha demostrado que la instilación de anestésicos tópicos pueden inducir cambios transitorios (unos 80 segundos en promedio) en el grosor corneal.⁸ Un segundo estudio, publicado en 2016 por Briggs y Bin-Moammar, en el cual sí se usó un control de ojo contralateral intilado con cloruro de sodio 0.9%, encontró que la instilación de fluoresceína 2% inducía un aumento artefactual de $37.0 \pm 34.0 \mu\text{m}$ en la CCT un minuto luego de la instilación, según mediciones realizadas con Pentacam. Este efecto del fluoróforo disminuía

de forma progresiva hasta desaparecer alrededor de los 20 minutos desde la instilación.⁶ Finalmente, un tercer estudio realizado por Vélez y colaboradores, de hallazgos aún no publicados pero ya presentados por Balparda en 2013, encontró también un aumento artefactual estadísticamente significativo de los valores de CCT y TCT en pacientes sometidos a la intilación de fluoresceína 0.25% diluída en cloruro de sodio 0.9% cuando se comparaban contra un control constituído sólo por cloruro de sodio a la misma concentración.⁵ Sin embargo, a la fecha y según el conocimiento de los autores, no existe ningún artículo a nivel mundial que haya evaluado si en las mediciones realizadas por el equipo Galilei G4 ocurren cambios similares. A pesar de ambos usar una tecnología de cámaras por sistema Scheimpflug, no se encuentran necesariamente sujetas a la misma clase de interferencias por factores externos, en parte por la presencia de una doble cámara de Scheimpflug en el sistema Galilei G4 (lo cual teóricamente podría ayudar a compensar inconsistencias de paralelaje), y también por lo hecho de que este último equipo integra también una medición de cara anterior por medio de discos de Plácido, lo cual teóricamente podría brindar una mayor exactitud en los datos medidos.

En el presente estudio se encontró que la presencia de fluoresceína sobre la superficie ocular generaba unos cambios artefactuales importantes sobre las mediciones de la cara posterior de la córnea, mientras que la medición de la cara anterior permanecía esencialmente inalterada. Evidentemente, al generarse artefactos sobre lo que el equipo percibe como la cara posterior de la córnea, se provocarán alteraciones en los valores que dependen parcialmente de esta, como es la paquimetría y el volumen de cámara anterior, entre otros.

Un punto a favor de que estos cambios son inducidos por la presencia de la fluoresceína sobre la película lagrimal (aparte de lo obvio, que es la presencia del control) sería la forma artefactual de forma horizontal que se encontró en las mediciones de cara posterior. Resulta muy probable que esto se deba a la distribución horizontal del menisco lagrimal sobre el párpado inferior, el cual representaría una zona de concentración de fluoresceína más alta que el resto de la superficie ocular. Por eso en esos puntos horizontales específicos, la alteración artefactual sería también mayor.

Resulta interesante que, a pesar de los marcados cambios evidentes en el presente estudio, se haya

alcanzado un nivel de significancia estadística en muy pocas variables. Sin embargo, esto se explica fácilmente al considerar la marcada dispersión que sufrieron los datos de los pacientes evaluados. Al haber cambios segmentarios en el poder artefactual de la fluoresceína (como se mostró en los gráficos que muestran artefactos diferenciales horizontales), las alteraciones en los valores se alteran en ambas direcciones (tanto hacia aumento como hacia disminución de los valores medidos). De forma lógica, este aumento extremo en la dispersión de los datos esencialmente anula la capacidad de las pruebas estadísticas para detectar una diferencia, induciendo un claro error tipo β . Este comportamiento puede evidenciarse de forma clara cuando se evalúan los valores promedio y el índice de confianza del 95% de la paquimetría más delgada a través del tiempo de estudio. Es la **Figura 3** se observa cómo, a pesar de que el valor promedio de la paquimetría más delgada disminuye significativamente un minuto luego de la instilación de fluoresceína, la dispersión aumenta de una forma desproporcionada.

Resulta interesante que los estudios realizados con Pentacam no hayan mostrado este tipo de aumentos en la dispersión de los datos, sino que hayan mostrado cambios esencialmente consistentes. Probablemente se deba a una diferencia en la forma que ambos equipos interpretan y miden la cara anterior de la córnea. Mientras que en el Pentacam ambas caras sufren cambios artefactuales por igual (por lo que la dispersión de datos se mantiene), en el Galilei G4 las alteraciones en la medición se encuentran desproporcionadamente descargados sobre la cara posterior de la córnea, por lo que se presentarían los cambios presentados en el presente artículo.

Una explicación más amplia sobre la teoría de la interpretación diferencial de caras anterior y posterior que se expone en el presente artículo, puede ser encontrada en un documento de tesis disponible en línea.⁹

Los datos del presente estudio sugerirían fuertemente, que el oftalmólogo debe evitar la toma de tomografías corneales poco tiempo después de la aplicación de fluoresceína para métodos diagnósticos, ya que esto podría llevar a errores en la medición de los valores arrojados por el equipo, llevando a imprecisiones en el diagnóstico.

Los autores son conscientes que existen algunas limitaciones importantes en el diseño del presente

estudio. La primera es el tamaño de muestra relativamente pequeño característico de una prueba piloto. Un tamaño de muestra superior podría haber llevado a aumentar el poder de las pruebas estadísticas para detectar mejor los cambios, a pesar del aumento en la dispersión de los datos. Segundo, se debe hacer énfasis en que las teorías personales previamente postuladas respecto al papel diferencial de la fluoresceína en los sistemas Pentacam y Galilei se basan en una conjetura sustentada en el análisis de datos previos y actuales propios. Sin embargo, por ahora no se cuenta con modelos matemáticos ni de otra naturaleza que sustenten estas afirmaciones por lo que no deben ser tomadas como absolutas.

De acuerdo a los resultados del presente estudio, la instilación de fluoresceína sugiere provocar cambios artefactuales importantes sobre distintos parámetros de la córnea y la anatomía de segmento anterior. Se encuentra gran dispersión de los datos evaluados, principalmente al minuto y a los cinco minutos luego de la instilación. No se encontró que la producción lagrimal basal modificara los cambios secundarios al fluoróforo. De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, es adecuado recomendar que no se realicen mediciones de tomografía corneal en el periodo temprano luego de la aplicación de fluoresceína, ya que esto podría llevar a errores en la medición que podrían llevar a problemas graves de diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Balparda K, Diaz AM, Londono AM. Refractive surgery training during residency - do not be afraid of the dark. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2297-300.
2. Saini M, Vanathi M, Dada T, Agarwal T, Dhiman R, Khokhar S. Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy. *Int J Ophthalmol* 2017;10(6):931-8.
3. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15(3):539-74.
4. Hirnschall N, Crnej A, Gangwani V, Findl O. Effect of fluorescein dye staining of the tear film on Scheimpflug measurements of central corneal thickness. *Cornea* 2012;31(1):18-20.
5. Balparda K. Fluoresceína y Pentacam: Implicaciones Clínicas de un Estudio Piloto. VII Congreso Internacional de Oftalmología; Medellín, Colombia 2013.
6. Briggs S, Bin Moammar M. Effect of 2% fluorescein on Scheimpflug central corneal thickness measurements. *Int J Ophthalmol* 2016;9(2):239-42.
7. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990;300(6719):230-5.
8. Schmidl D, Schmetterer L, Witkowska KJ, Unterhuber A, dos Santos VA, Kaya S, et al. Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease. *Cornea* 2015;34(4):421-6.
9. Balparda K. Estudio de los Efectos a Corto Plazo de la Aplicación de Fluoresceína Sobre Medición de Parámetros de Grosor Corneal y Anatomía de Segmento Anterior Obtenidos con Doble Cámara de Schepflug - Un Estudio Piloto. Valladolid, España: Universidad de Valladolid; 2016. Disponible en <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/19596>.