Biomecánica corneal en el queratocono
Corneal biomechanics in keratoconus

Mª A. del Buey Sayas, C. Peris Martínez

Resumen

La biomecánica corneal como ciencia toma mayor relevancia clínica en las dos últimas décadas, ligada a los grandes avances tecnológicos en el entorno de la cirugía refractiva mediante láser de excímero. Las aplicaciones prácticas actuales de la biomecánica corneal engloban dos vertientes: el desarrollo de dispositivos diagnósticos para la medida clínica de la biomecánica corneal y el diagnóstico precoz, y los modelos biomecánicos de comportamiento.

La caracterización de la córnea solo mediante parámetros morfológicos no es suficiente para evaluarla como tejido vivo. La posibilidad de medir las propiedades biomecánicas de la estructura del tejido corneal marca un comienzo en el estudio y la comprensión en la valoración de enfermedades oculares clínicas o subclínicas, como el queratocono, las ectasias postquirúrgicas asociadas a LASIK *(Laser Assisted in Situ Keratomileusis)*, las distrofias corneales, las queratoplastias o el glaucoma.

En la actualidad, se han diseñado nuevos dispositivos experimentales para caracterizar *in vivo* los parámetros biomecánicos del modo más fiable.

Resum

La biomecànica corneal com a ciència pren major rellevància clínica en les dues últimes dècades, lligada als grans avanços tecnològics a l'entorn de la cirurgia refractiva mitjançant làser excímer. Les aplicacions pràctiques actuals de la biomecànica corneal engloben dos vessants: el desenvolupament de dispositius diagnòstics per a la mesura clínica de la biomecànica corneal i el diagnòstic precoç, i els models biomecànics de comportament.

La caracterització de la còrnia només mitjançant paràmetres morfològics no és suficient per a avaluar-la com a teixit viu. La possibilitat de mesurar les propietats biomecàniques de l'estructura del teixit corneal marca un començament en l'estudi i la comprensió en la valoració de malalties oculars clíniques o subclíniques com el queratocono, les ectàsies posquirúrgiques associades a LASIK *(Laser Assisted in Situ Keratomileusis)*, les distròfies corneals, les queratoplastias o el glaucoma.

En l'actualitat, s'han dissenyat nous dispositius experimentals per a caracteritzar *in vivo* els paràmetres biomecànics de la manera més fiable.

Abstract

Corneal biomechanics as a science takes greater clinical relevance in the last two decades, linked to the great technological advances in the environment of refractive surgery using excimer laser. The current practical applications of corneal biomechanics encompass two aspects: the development of diagnostic devices for the clinical measurement of corneal biomechanics and early diagnosis, and biomechanical models of behavior.

Characterization of the cornea only by morphological parameters is not enough to evaluate it as living tissue. The possibility of measuring the biomechanical properties of the corneal tissue structure marks a beginning in the study and understanding in the assessment of clinical or subclinical eye diseases such as keratoconus, post-surgical ectasias associated with LASIK (Laser Assisted in Situ Keratomileusis), corneal dystrophies, keratoplasties or glaucoma.

At present, new experimental devices have been designed to characterize biomechanical parameters *in vivo* in the most reliable way.

2. Biomecánica corneal en el queratocono

Corneal biomechanics in keratoconus

Mª A. del Buey Sayas[1], C. Peris Martínez[2]

[1]Sección de Segmento Anterior, Córnea y Superficie. Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Profesor Asociado en Ciencias de la Salud y Óptica de la Universidad de Zaragoza. Zaragoza. [2]Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO) Oftalmología Médica (FOM). Unidad de Córnea y Enfermedades del Segmento Anterior. Valencia. Clínica Oftalmológica Aviñó-Peris, Valencia. Profesora Asociada de la Universidad de Valencia. Valencia.

Correspondencia:
Mª Ángeles del Buey Sayas
E-mail: madelbuey@gmail.com

Introducción

El concepto de biomecánica corneal surge del pensamiento clínico y del análisis conjunto del estado de salud, forma, estructura y función de los tejidos. De esta manera, ya en 1978, Foster y Yamamoto[1] se plantearon medir la resistencia de córneas con queratocono, y confirmar sus sospechas de encontrarse disminuida en comparación con el tejido corneal sano.

El interés por la biomecánica corneal como ciencia surge ligado a los grandes avances tecnológicos clínicos y terapéuticos en el entorno de la cirugía refractiva. La aparición de nuevas patologías iatrogénicas como la ectasia post-LASIK[2], obliga a perfeccionar la evaluación preoperatoria y a plantear criterios de seguridad. Los oftalmólogos son conscientes de que la córnea es un tejido vivo, y se debe valorar bien no solamente su morfología, sino también su resistencia a la aplicación de fuerza externas. Como apuntaba Cynthia Roberts en su famoso editorial[3], "*la córnea no es un trozo de plástico*".

En la práctica clínica diaria, no se debe ligar este concepto a "un aparato nuevo más", sino a pensar que en la córnea, además del grosor y la forma, existe una estructura que tiene unas propiedades que se deben considerar, y que estas pueden estar sujetas a variaciones de su entorno, como son los niveles de presión intraocular (PIO) o la acción mecánica del frotamiento.

Se ha demostrado que patologías como el queratocono revelan una debilidad en la estructura corneal que queda patente en los análisis histológicos realizados. Se han sugerido distintas causas para que ocurran estos cambios histológicos en el tejido corneal, como la disminución en el número de fibras de colágeno, las anomalías en la membrana de los queratocitos, la fragmentación de la membrana basal epitelial, los cambios degenerativos de las células basales epiteliales, las alteraciones de la capa de Bowman[4,5], la disminución del nivel de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa[1] y la disminución de colágeno con aumento de la glicoproteína estructural. Además, se valora el efecto mecánico de presiones externas a la córnea, como el frotamiento y la PIO, así como un componente inflamatorio y/o alérgico, entre otros.

Hasta hace unos años, solo se podía imaginar la existencia de una estructura corneal alterada por los síntomas y los signos clínicos o por su morfología, y la única forma de evidenciar su daño estructural y valorar sus propiedades biomecánicas era con estudios ex vivo, confirmados en patologías como el queratocono[6-9]. Con todos estos antecedentes y el cambio de pensamiento en la forma

de valorar la córnea, era necesario diseñar nuevas tecnologías para tratar de evaluar sus propiedades biomecánicas. En la actualidad, existen en el mercado dispositivos capaces de "medir" parámetros biomecánicos *in vivo*, como el *Ocular Response Analyzer* (ORA®) y el Corvis ST®, pero es necesario conocer cómo realizan la medición, qué parámetros miden y su relevancia, los rangos de normalidad y las patologías por las que pueden verse afectados. De esta manera, dejan de ser curvas y cifras, y pasan a ser valores que, como tal, pueden ser tan considerados como los aportados por la topografía, la paquimetría, la perimetría o la biometría.

Biomecánica corneal. Concepto y desarrollo

La biomecánica corneal es la ciencia que estudia la deformación del tejido corneal en estado de equilibrio, al ser sometido a cualquier acción exterior. De esta manera, la biomecánica corneal explora la función y la estructura de la córnea, y trata de establecer unas bases físico-matemáticas que la definan[10,11]. Gracias al desarrollo de esta ciencia, se podrá llegar a crear modelos de comportamiento corneal y predecir su respuesta dinámica en condiciones fisiológicas y patológicas.

Las aplicaciones prácticas actuales de la biomecánica corneal engloban dos vertientes que se desarrollan en paralelo, pero que están relacionadas entre sí (Figura 1):

- Una vertiente de diagnóstico clínico: basada en el estudio y desarrollo de dispositivos para la medida clínica de la biomecánica corneal, útiles en el diagnóstico y la valoración *in vivo* de determinadas patologías oculares[12-15].

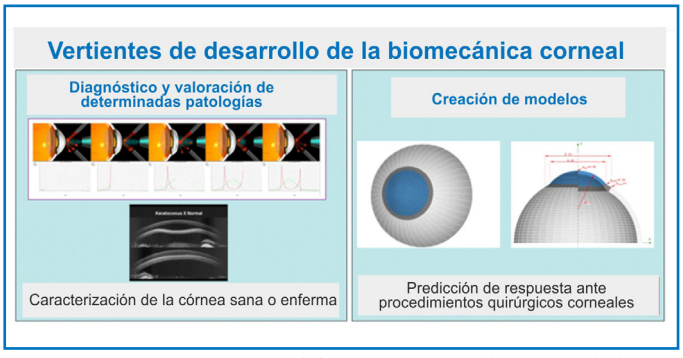


Figura 1. Aplicaciones prácticas de la biomecánica corneal. Vertientes de desarrollo: dispositivos para el diagnóstico y valoración del estado de la córnea y desarrollo de modelos de comportamiento para la aplicación clínica.

- Una vertiente de desarrollo de modelos de comportamiento para la aplicación clínica, que crea y perfecciona modelos biomecánicos capaces de analizar y predecir la respuesta de la córnea ante procedimientos quirúrgicos corneales. Se han utilizado para el estudio de los efectos de la cirugía incisional[16] y refractiva[17], o para el análisis de terapias que intentan proporcionar a la córnea un refuerzo estructural, como la cirugía aditiva con segmentos intraestromales[18-21] o el cross-linking corneal[4,5,22].

Biomecánica corneal y queratocono. Pasado, presente y futuro

Aunque las bases de la biomecánica corneal tienen su origen en los conocimientos de las características estructurales y fisiológicas de la córnea[23] y en el desarrollo de modelos para el estudio de la tonometría[24-25], los primeros estudios biomecánicos sobre córnea (1978-1980) analizaron la patología ectásica natural y progresiva por excelencia, el queratocono, donde los investigadores constatan una rigidez corneal disminuida y una debilidad estructural como causa de la protrusión observada[1,26]. Pero el verdadero auge del interés por la biomecánica corneal surge con el desarrollo y la expansión de la cirugía refractiva de la córnea con láser de excímero. Con su práctica, pronto aparecieron casos con resultados no predecibles, regresiones inesperadas y cuadros de ectasias corneales postoperatorias. Pese a la aplicación de criterios más rigurosos y ablaciones más conservadoras, siguen existiendo un notable número de casos de ectasias no explicables por parámetros topográficos, de corte o de ablación[27], por lo que se propone a la respuesta biomecánica como una de las principales causas[28-31]. En estos momentos, la posibilidad de detectar alteraciones estructurales abre una nueva ventana diagnóstica para el conocimiento de la córnea[32,33].

Si se considera la patología ectásica por excelencia, en el queratocono, la tecnología ha marcado distintas *etapas evolutivas* de diagnóstico (Figura 2):

- *Diagnóstico clínico. Queratocono clínico.* El diagnóstico se realizaba motivado por una alteración refractiva que provocaba déficit visual, y se evidenciaba con la exploración clínica con lámpara de hendidura, queratometría y refractometría. La llegada de la topografía corrobora la protrusión y el adelgazamiento de la córnea en fases más tempranas.

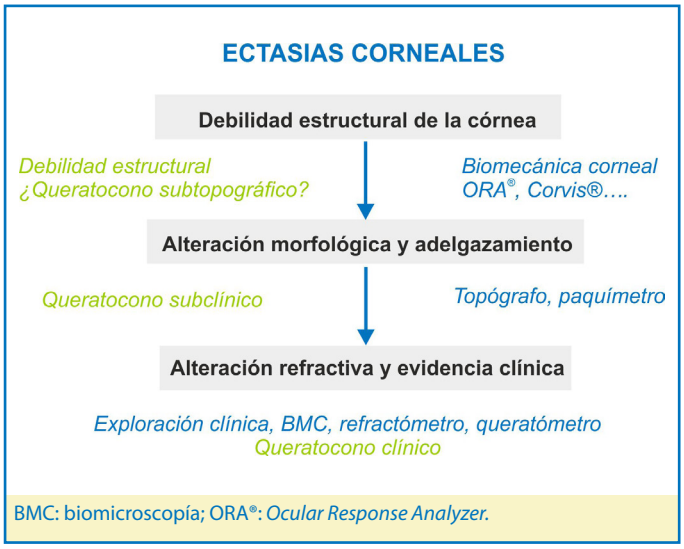


Figura 2. Etapas evolutivas en el diagnóstico del queratocono en relación con el desarrollo de nuevas tecnologías.

- *Diagnóstico topográfico. Queratocono subclínico.* Con el uso generalizado de la topografía, surge el concepto de queratocono subclínico. Es aquella patología que, sin provocar signos clínicos, presenta signos topográficos patológicos o sospechosos, que contraindican la práctica de cirugía refractiva.
- *Diagnóstico biomecánico.* Correspondería a una etapa de diagnóstico precoz. La llegada del ORA® y de otros equipos posteriores como el Corvis ST® constatan un notable debilitamiento estructural en patologías como el queratocono. El diagnóstico de esta debilidad estructural previa al cambio de forma conduciría a una nueva etapa diagnóstica que se podría denominar *queratocono subtopográfico o pretopográfico,* como la que se puede encontrar en algunos ojos contralaterales a un queratocono, que no evidencian alteración topográfica, pero presentan disminución de sus parámetros biomecánicos.

Biomecánica corneal en la práctica clínica

Ocular Response Analyzer

El *Ocular Response Analyzer*, desarrollado por Reichert (Depew, New York, Estados Unidos), fue el primer dispositivo de uso clínico para la determinación in vivo de las propiedades biomecánicas corneales, que aportó dos novedades relevantes en cuanto a la aplicación clínica:

- *Definir el estado estructural de la córnea* a través de los parámetros de histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF).
- Conocer en qué medida las variaciones de estos parámetros influyen *la estimación de la PIO*, a través de un valor de PIO compensada corneal (PIOcc) con las propiedades biomecánicas de la córnea de ese paciente.

Aunque el ORA® se diseñó con la intención de detectar córneas ectásicas y/o queratocono frustre[34-36], numerosos estudios revelaron su utilidad clínica en el entorno de otras patologías corneales y en el glaucoma[37-41].

El estudio prospectivo, desde 2006, de un grupo amplio de población (1.203 ojos de 632 sujetos) permitió definir las características biomecánicas propias de la córnea sana, validar el papel del ORA® como tonómetro[42,43], e identificar las alteraciones en los parámetros analizados con el ORA® en diferentes grupos de patologías.

Los valores medios obtenidos en la población sana control (574 ojos), para cada variable estudiada con el ORA®, sirven de referencia para la valoración de la población general y se muestran en la Tabla 1. Se puede observar que la media de CH es de 10,7 mmHg, con una desviación típica de 1,55; y la de CRF es de 10,7 mmHg, con una desviación típica de 1,67. Por lo que se podría definir como normal para la población unos valores de CH y CRF superiores a 9 mmHg. Las medias de CH y CRF en otros estudios sobre sujetos sanos son similares a las obtenidas en nuestro trabajo[44,45].

Población sana (n=574)	Media	Desv. típ.
IOPg (mmHg)	15,6	3,11
IOPcc (mmHg)	15,7	3,06
CRF (mmHg)	10,7	1,67
CH (mmHg)	10,7	1,55
ECC (µ)	556	35

Se muestran los valores medios obtenidos18 y las desviaciones típicas (para las variables estudiadas en 574 ojos de sujetos sanos).
CH: histéresis corneal; CRF: factor de resistencia corneal; ECC: espesor corneal central; Desv. típ.: desviaciones típicas; IOPg: PIO equivalente a Goldmann; IOPcc: PIO compensada corneal; ORA®: *Ocular Response Analyzer*; PIO: presión intraocular.

Tabla 1. Media de valores para las variables analizadas con el ORA® en la población sana sin patología ocular

En cuanto a la PIO, se comprueba que el grupo de pacientes sanos presentan unos valores medios de PIO equivalente a Goldmann (IOPg) e IOPcc similares (15,6 mmHg y 15,7 mmHg, respectivamente). Estos valores son a su vez similares a las medias referidas de la tonometría por aplanación de Goldmann (TAG) en la literatura en la población sana (15,5 mmHg), lo que validaría el ORA® como tonómetro. En un estudio realizado por Ping-Bo *et al.*[46], sobre 296 ojos de sujetos sanos, encuentran valores similares a los obtenidos en nuestro trabajo, y, en el análisis de valores según el espesor corneal que realizan, concluyen que las mediciones con ORA® probablemente sean mucho más cercanas al verdadero valor de la PIO que la TAG.

En cuanto a los resultados referentes al espesor corneal central (ECC o CCT), la media obtenida en el grupo de pacientes sanos es de 556 µ[24], que coincide con la mayoría de los trabajos publicados.

En casos de *queratocono clínico* y *ectasias postquirúrgicas*, se observa un notable deterioro biomecánico, con valores bajos de CH y CRF unido a la pérdida de espesor corneal, estadísticamente significativo respecto a la población sana (Tablas 2-3 y Figura 3). El estudio de la PIO, en casos de queratocono, muestra valores de IOPg y TAG bajos, mientras que los valores de IOPcc, más reales, son superiores y similares a los de la población sana, lo que indica una infraestimación de la PIO mediante TAG[24,47]. Pero son valores determinados en pacientes jóvenes, y se sabe que el glaucoma aumenta su incidencia en la cuarta década, por lo que sería necesario un seguimiento de estos pacientes para detectar un posible futuro glaucoma, que sería de baja tensión si la determinación fuera por TAG.

Variable	Población	N	Media
IOPg (mmHg)	Control	(574)	**15,6***
	Queratocono	(40)	**12,2**
IOPcc (mmHg)	Control	(574)	**15,7**
	Queratocono	(40)	**15,8**
CRF (mmHg)	Control	(574)	**10,7***
	Queratocono	(40)	**7,2**
CH (mmHg)	Control	(574)	**10,7***
	Queratocono	(40)	**7,8**
ECC (µ)	Control	(574)	**556***
	Queratocono	(40)	**452**

Se muestran los valores medios obtenidos para ambos grupos de población, para las variables las variables estudiadas con el ORA®.

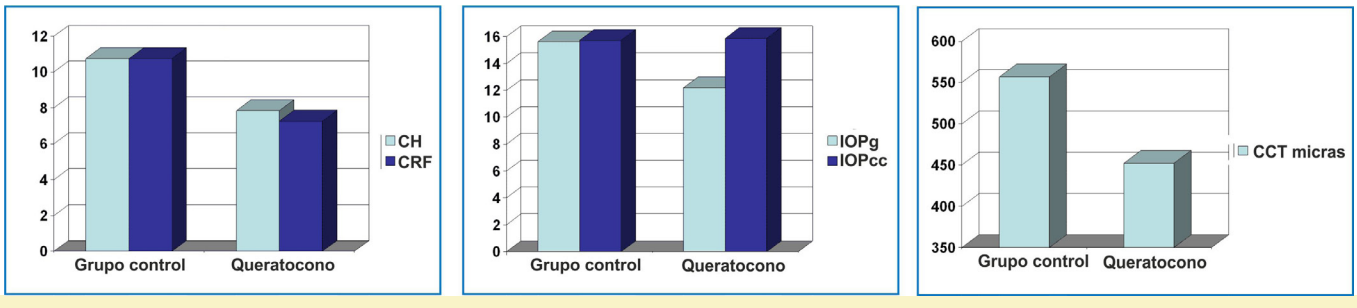
*Señala la existencia de diferencias estadísticamente significativas. CH: histéresis corneal. CRF: factor de resistencia corneal; ECC: espesor corneal central; IOPg: PIO equivalente a Goldmann; IOPcc: PIO compensada corneal; ORA®: *Ocular Response Analyzer*; PIO: presión intraocular.

Tabla 2. Media de valores para las variables analizadas con el ORA® en la población sana sin patología ocular y en pacientes con queratocono.

QC	CH	CRF	IOPg	IOPcc	CCT
Alto					
Medio				X	
Bajo	X	X	X		X

CH, CRF, IOPg y CCT disminuidos con IOPcc equivalentes a la población sana.
CCT: espesor corneal; CH: histéresis corneal; CRF: factor de resistencia corneal; IOPg: PIO equivalente a Goldmann; IOPcc: PIO compensada corneal; PIO: presión intraocular.

Tabla 3. Perfil biomecánico corneal de los pacientes con queratocono.



CCT: espesor corneal; CH: histéresis corneal; CRF: factor de resistencia corneal; IOPcc: PIO compensada; IOPg: PIO: presión intraocular.

Figura 3. Gráficos comparativos de las medias de valores de pacientes normales y el grupo de pacientes con queratocono. Se aprecia un deterioro biomecánico con disminución de CH, CRF y CCT. En cuanto a los valores de PIO, la IOPg muestra valores inferiores a la población normal, pero la IOPcc muestra valores similares.

Analizando los resultados, se puede considerar como *córnea biomecánicamente precaria aquella que presenta valores de CH y CRF inferiores a 8 mmHg y un espesor inferior a 500 µ,* ya que las medias y las desviaciones encontradas en sujetos sanos (≈10,7±1,5) determinan que el 95% de esta población presenta valores superiores a 9 mmHg. Los valores de CH, CRF y CCT bajos son habituales en casos de cirugía refractiva corneal previa, pero una vez descartado este antecedente, pueden obedecer a un deterioro biomecánico primario (queratocono), o secundario a patologías oculares que interesa identificar. Por ello, ante la obtención de valores precarios en una exploración con el ORA®, se debería considerar la práctica de otras pruebas diagnósticas (tomografía, microscopía endotelial, campimetría computarizada, examen de papila, tomografía de coherencia óptica, etc.), con el objeto de detectar una patología subclínica o no diagnosticada.

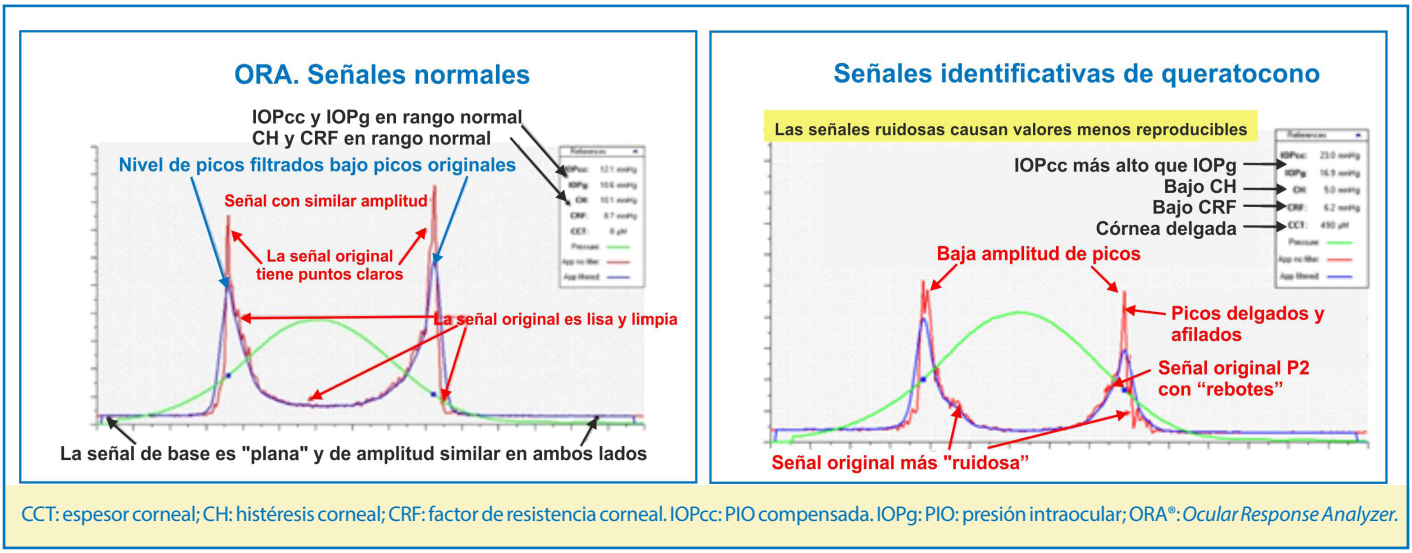
La exploración con el ORA®, además de valores, muestra unas señales que varían en la exploración de ojos normales y ojos con patología ectásica (Tabla 3). En la exploración de pacientes con queratocono, se obtienen señales atípicas con menor reproductibilidad, picos de baja amplitud más delgados o afilados y la señal original es más ruidosa, con aspecto abigarrado y "rebotes" tras P2 (Figura 4).

El queratocono avanzado muestra señales abigarradas de baja amplitud que suelen coexistir con valores muy bajos de CH y CRF. Además, los valores y señales pueden variar en relación con la evolución y la gravedad de la ectasia, hasta el punto de dar señales con picos de mínima amplitud que invalidan los valores biomecánicos estimados, en casos de ectasias muy avanzadas (Figura 5). La exploración diferida en el tiempo en pacientes con queratocono puede mostrar, junto con la topografía, si el proceso es evolutivo o permanece estable, por no evolucionar espontáneamente o por la implantación de segmentos intraestromales en un intento de detener esa evolución.

Queratocono subclínico. La exploración con el ORA® es de especial utilidad en la detección de queratocono subclínico sin signos topográficos evidentes de ectasia, al evidenciar cierto deterioro biomecánico en la exploración[48,49]. Se ha detectado un deterioro biomecánico subclínico e incluso pretopográfico en ojos contralaterales a queratoconos. En estos casos, se encuentran valores bajos de CH y/o CRF, sin signos topográficos de ectasia[24] (Figura 6).

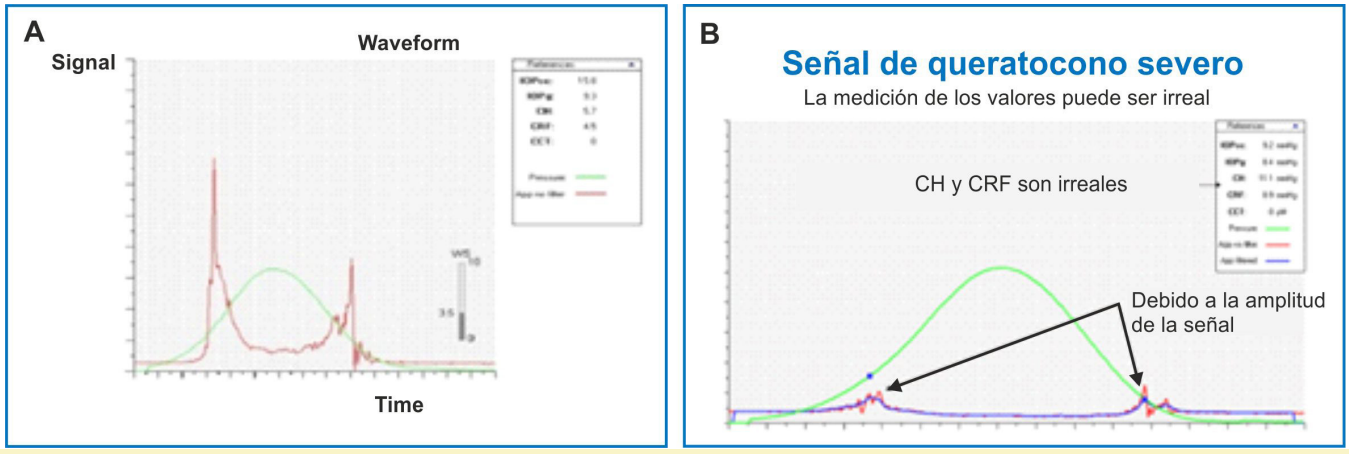
Corvis® ST

El dispositivo más conocido para evaluar los parámetros biomecánicos corneales es el ORA®, que mediante una doble aplanación de la córnea por un pulso de aire y con un sistema electroóptico incorporado, registra la curvatura corneal durante la deformación. Pero este dispositivo no es el único procedimiento que se encuentra para evaluar la biomecánica corneal. El Corvis® S, es un tonómetro de no contacto equipado, además, con un paquímetro óptico[50]. Su funcionamiento está basado también en el principio



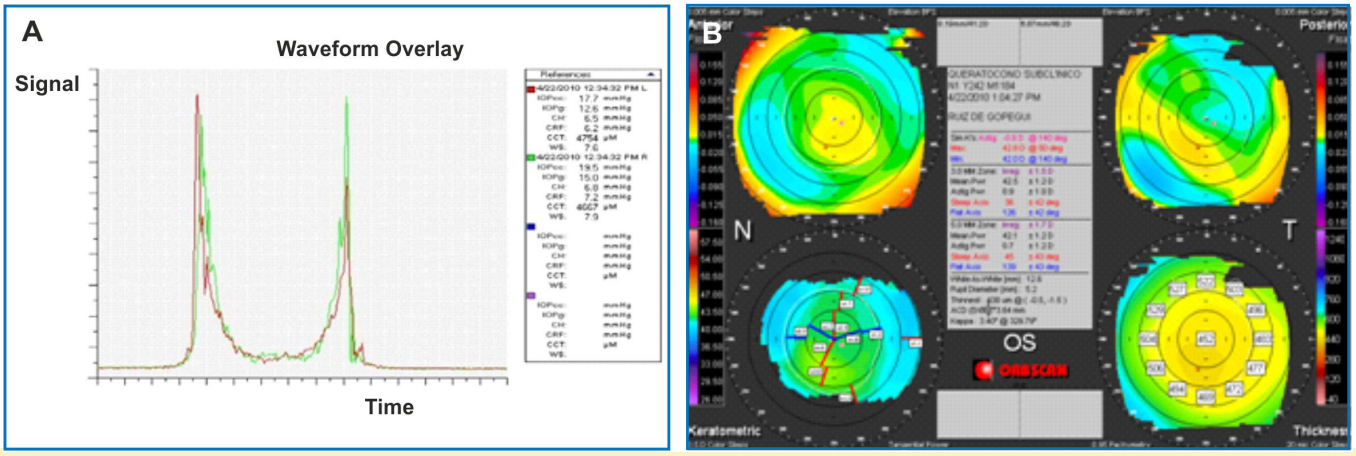
CCT: espesor corneal; CH: histéresis corneal; CRF: factor de resistencia corneal. IOPcc: PIO compensada. IOPg: PIO: presión intraocular; ORA®: *Ocular Response Analyzer.*

Figura 4. Imágenes de señales y valores con el ORA® en pacientes normales y con queratocono.



CCT: espesor corneal; CH: histéresis corneal; CRF: factor de resistencia corneal; IOPcc: PIO compensada corneal; IOPg: PIO equivalente a Goldmann; PIO: presión intraocular.

Figura 5. (A) Características de las señales obtenidas en pacientes con queratocono. Señales originales ruidosas, con aspecto abigarrado y "rebotes" tras P2. **(B)** Características de algunas de las señales obtenidas en pacientes con queratocono severo. Señales muy atípicas que confirman el diagnóstico de queratocono avanzado, en estos casos las cifras proporcionadas de CH y CRF no deben considerarse, ya que los valores son irreales, debido a la mínima amplitud de la señal.



CCT: espesor corneal; CH: histéresis corneal; CRF: factor de resistencia corneal; IOPcc: PIO compensada corneal; IOPg: PIO equivalente a Goldmann; WS: *waveform score*; PIO: presión intraocular.

Figura 6. Queratocono subclínico. Exploración de paciente miope considerado no apto para cirugía refractiva. **(A)** En la imagen, se muestran las señales superpuestas (ojo derecho=rojo, izquierdo=verde) y los valores obtenidos en ambos ojos en la exploración con el ORA®. Los valores de CH y CRF muestran el notable deterioro biomecánico en ambos ojos (AO), con valores de IOPg inferiores a la IOPcc. **(B)** En la imagen, se muestra la topografía del ojo izquierdo (OS) del paciente, con CCT disminuido, pero sin signos topográficos de ectasia.

de *Imbert-Fick*, en el que la PIO se calcula dividiendo la fuerza que ejerce el aire entre el área de superficie aplanada. El dispositivo experimental incorpora, además, una cámara central para enfocar y alinear el ápex corneal. También incorpora una cámara de Scheimpflug. Por otra parte, durante la medición, se produce una grabación en los 8,5 mm corneales centrales, en donde se observa la respuesta corneal al impulso de aire. A partir de esta medición, se pueden calcular varios parámetros que servirán para valorar el estado corneal[51].

Estos parámetros son:

- Amplitud de la deformación (*deformation amplitude*; milímetros).

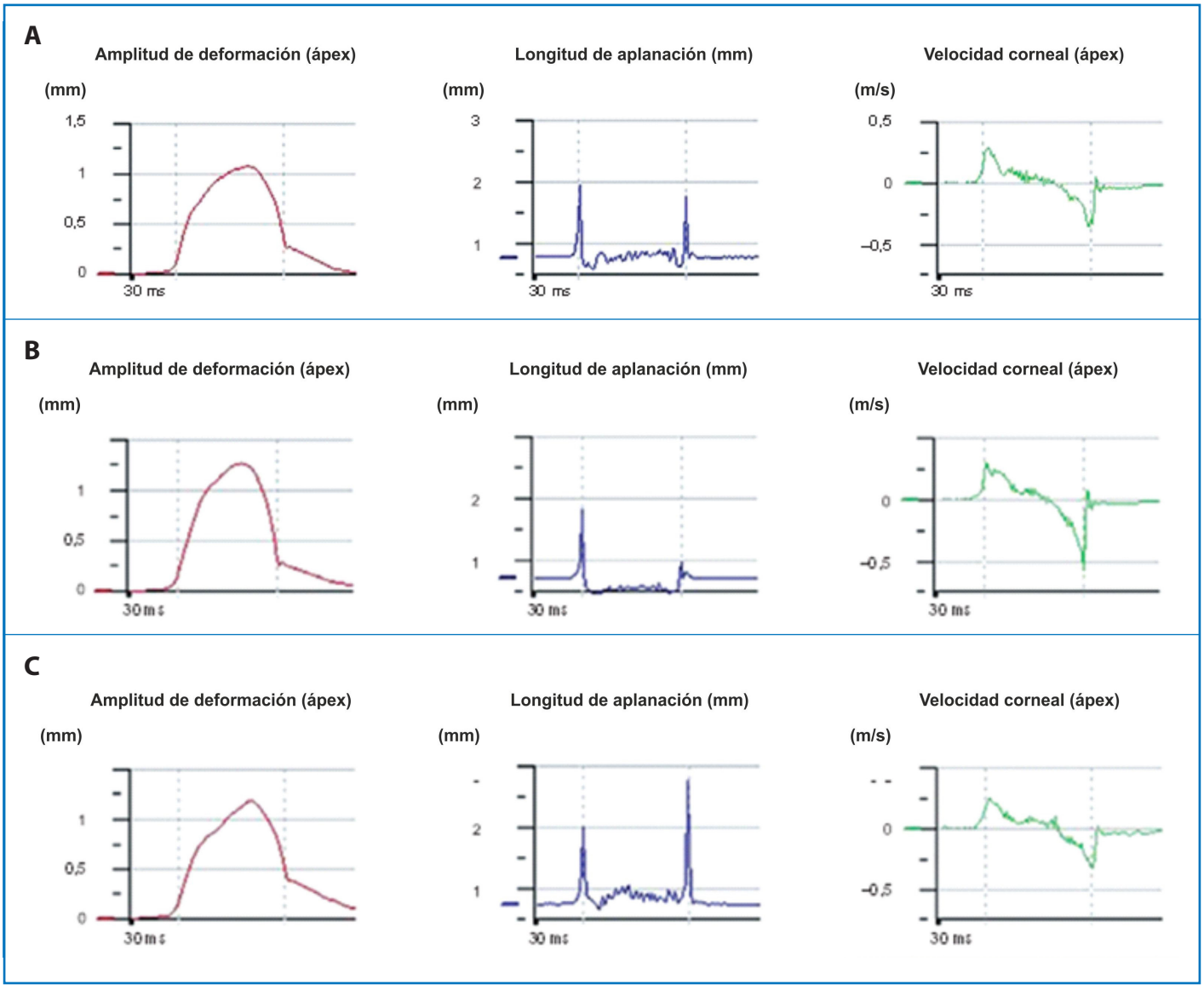


Figura 7. Resultados de la amplitud de deformación, longitud de aplanación y velocidad de la deformación corneal **(A)** en un paciente con implante de anillos; **(B)** otro con queratocono; **(C)** y otro con trasplante corneal.

- Longitud de aplanación (*applanation length;* milímetros).
- Velocidad de deformación corneal (*corneal velocity;* metros/segundo).
- Presión intraocular (PIO, mmHg).
- Máxima concavidad (*high concavity*).

Con todos estos parámetros, se puede estudiar el comportamiento de las córneas patológicas, para ver si su biomecánica difiere mucho o no de las córneas fisiológicas[12,52].

En la Figura 7, se muestra la imagen obtenida para el caso de varios pacientes con queratocono, con anillos implantados y con un trasplante corneal. Se puede apreciar que la variación de la amplitud de la deformación es diferente en los tres casos, siendo mayor en el caso del queratocono. Además, en el caso del queratocono, la longitud de la segunda aplanación también se ve comprometida, y los picos de las velocidades son mucho más pronunciados que en los otros dos casos, debido a la flacidez corneal.

Bibliografía

1. Foster CS, Yamamoto GK. Ocular rigidity in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1978;86:802-6.
2. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 1998;14:312-7.
3. Roberts C. The cornea is not a piece of plastic. *J Refract Surg.* 2000;16:407-13.
4. Chi HH, Katzin HM, Teng CC. Histopathology of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1956;42:847-60.
5. Teng CC. Electron microscope study of the pathology of keratoconus: *I. Am J Ophthalmol.* 1963;55:18-47.
6. Edmund C. Assessment of an elastic model in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 1987;65:545-50.
7. Hartstein J, Becker B. Research into the pathogenesis of keratoconus. A new syndrome: low ocular rigidity, contact lenses and keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 1970;84:728-9.
8. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res.* 1980;31:435-41.
9. Moses RA. Theory and calibration of the Shiotz tonometer. VA mathematical model of Shiotz tonometry; the volume of indentation. *Invest Ophthalmol.* 1971;10:601-4.
10. Fung YC. The mechanical properties of living tissues. En: Fung YC. *Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues.* New York: Springer-Verlag; 1981. p. 221-30.
11. Merayo J, Galarreta D. Biomecánica corneal. En: Peris C, Menezo JL. *Tratamiento de la ectasia corneal.* Mesa Redonda de la Sociedad Española de Oftalmología 2007. Mac Line; 2007.
12. Peña García P, Peris-Martínez C, Abbouda A, Ruiz-Moreno JM. Detection of subclinical keratoconus through non-contact tonometry and the use of discriminant biomechanical functions. *J Biomech.* 2016;49:353-63.
13. Lago MA, Rupérez MJ, Monserrat C, Martínez-Martínez C, Martínez-Sanchis S, Larra E, *et al.* Patient-specific simulation of the intrastromal ring segment implantation in corneas with keratoconus. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2015;51:260-8.
14. Del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Corneal biomechanical properties in normal, regular astigmatism, and keratoconic eyes. *J Emmetropia.* 2011;2:3-8.
15. Lanchares E, del Buey MA, Cristóbal JA, Calvo B. Propiedades Biomecánicas Corneales. Histéresis Corneal. Simuladores Matemáticos. En: Castillo A. *Métodos diagnósticos en segmento anterior.* Monografía de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva (SECOIR). Madrid: Mac Line; 2011.
16. Cristobal JA, del Buey MA, Ascaso FJ, Lanchares E, Calvo B, Doblaré M. Effect of Limbal Relaxing Incisions during Phacoemulsification Surgery Based on Nomogram Review and Numerical Simulation. *Cornea.* 2009;28:1042-9.
17. Lanchares E, Calvo B, del Buey MA, Cristóbal JA, Doblaré M. The effect of intraocular pressure on the outcome of myopic photorefractive keratectomy: a numerical approach. *J Healthc Eng.* 2010;1:461-76.
18. Lanchares E, del Buey MA. Aplicaciones del modelado biomecánico del globo ocular. En: Del Buey MA, Peris C. *Biomecánica y arquitectura corneal.* Monografía de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva (SECOIR). Elsevier; 2014.
19. Peris-Martínez C, Gregori Gisbert I. Random implantation of asymetric intracorneal rings. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2014;2014:839359.
20. Peris Martínez C, Bueno-Gimeno I, Álvarez-Arana I, Piñero D, Gené-Sanpedro A. Characterization of the effect of intracorneal ring segment in corneal ectasia after laser refractive surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2018:1120672118808968.
21. Peris-Martínez C, Dualde Beltrán C, Fernández-López E, Roig-Revert MJ, Hernández-Díaz M, Piñero DP. Effect of the variability in implantation depth of intracorneal ring segments using the femtosecond laser technology in corneal ectasia. *Eur J Ophthalmol.* 2019:1120672119852026.
22. Del Buey MA, Lanchares E, Cristóbal JA. Simulación numérica del refuerzo estructural de segmentos intracorneales sobre la biomecánica ocular. En: Técnicas de modelado corneal. Desde la ortoqueratología al cross-linking. Monografía de la SECOIR 2009. *Mac Line;* 2009. Cap. 21.
23. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol.* 1957;136:263-86.
24. Maurice DM. An aplanation tonometer of new principle. *Br J Ophthalmol.* 1951;35:178-82.
25. Mow CC. A theoretical model of the cornea for use in studies of tonometry. *Bull Math Biophys.* 1968;30:437-53.
26. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res.* 1980;31:435-41.
27. Twa MD, Nichols JJ, Joslin CE, Kollbaum PS, Edrington TB, Bullimore MA, *et al.* Characteristics of corneal ectasia after LASIK for myopia. *Cornea.* 2004;23:447-57.
28. Argento C, Cosentino MJ, Tytiun A, Rapetti G, Zarate J. Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:1440-8.
29. Rumelt S, Cohen I, Skandarani P, Delarea Y, Ben Shaul Y, Rehany U. Ultrastructre of the lamellar corneal wound after laser in situ keratomilusis in human eye. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:1323-7.
30. Wang JC, Hufnagel TJ, Buxton DF. Bilateral keratectasia after unilateral laser in situ keratomileusis: a retrospective diagnosis of ectatic corneal disorder. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:2015-8.
31. Miyata K, Tokunaga T, Nakahara M, Ohtani S, Nejima R, Kiuchi T, *et al.* Residual bed thickness and corneal forward shift after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1067-72.
32. Valdés-Mas MA, Martín-Guerrero JD, Rupérez MJ, Pastor F, Dualde C, Monserrat C, *et al.* A New Approach based on Machine Learning for Predicting Corneal Curvature (K1) and Astigmatism in Patients with Keratoconus after Intracorneal Ring Implantation. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;116:39-47.
33. Lago MA, Rupérez MJ, Martínez-Martínez F, Monserrat C, Larra E, Güell JL, *et al.* A new methodology to in-vivo estimate the elastic constants that characterize the patient-specific biomechanical behavior of the human cornea. *J Biomech.* 2015;48:38-43.

34. Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Kerautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:2403-10.
35. Labiris G, Gatzioufas Z, Sideroudi H, Giarmoukakis A, Kozobolis V, Seitz B. Biomechanical diagnosis of keratoconus: evaluation of the keratoconus match index and the keratoconus match probability. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:e258-62.
36. Ruiseñor Vázquez PR, Delrivo M, Bonthoux FF, Pförtner T, Galleti JG. Combining response analyzer metrics for corneal biomechanical diagnosis. *J Refract Surg*. 2013;29:596-602.
37. Del Buey MA, Cristóbal JA, Lanchares E, Neyor N, del Prado E, Rojo M. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and ocular pathology. En: Book of abstract, XXV ESCRS 2007.
38. Del Buey M, Cristóbal JA, Lavilla L, Palomino C, Lanchares E. The use of the Reichert Ocular Response Analyser to establish the relationship between biomechanical properties and ocular pathology. En: ARVO Annual Meeting Abstract; 2008.
39. Del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3199-202.
40. Ang GS, Bochmann F, Townend J, Azuara-Blanco A. Corneal Biomechanical Properties in Primary Open Angle Glaucoma and Normal Tension Glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17:259-62.
41. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology*. 2013;120:1533-40.
42. Del Buey MA. *Estudio de la biomecánica corneal. Relación entre las propiedades biomecánicas corneales, determinadas mediante el analizador de respuesta ocular ORA, y la patología ocular.* [Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2013.
43. Del Buey MA, Peris C. *Biomecánica y arquitectura corneal*. Monografía de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva (SECOIR). Elsevier; 2014.
44. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3026-31.
45. Kopito R, Gaujoux T, Montard R, Touzeau O, Allouch C, Borderie V, *et al*. Reproducibility of viscoelastic property and intraocular pressure measurements obtained with the Ocular Response Analyzer. *Acta Ophthalmol.* 2011;89:e225-30.
46. P Ouyang PB, Li CY, Zhu XH, Duan XC. Assessment of intraocular pressure measured by Reichert Ocular Response Analyzer, Goldmann Applanation Tonometry, and Dynamic Contour Tonometry in healthy individuals. *Int J Ophthalmol.* 2012;5:102-7.
47. Del Buey MA, Cristóbal JA, Lavilla L, Ascaso FJ, Lanchares E, Remón L, *et al.* Biomechanical properties of the cornea in moderate-high congenital astigmatism, keratoconus and normal eyes. En: ARVO Annual Meeting 2009. Fort Lauderdale, USA. 2009.
48. Spörl E, Terai N, Haustein M, Böhm AG, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes. *Ophthalmologe.* 2009;106:512-20.
49. Saad A, Lteif Y, Azan E, Gatinel D. Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:2912-6.
50. Wang YM, Chan TCY, Yu M, Jhanji V. Comparison of Corneal Dynamic and Tomographic Analysis in Normal, Forme Fruste Keratoconic, and Keratoconic Eyes. *J Refract Surg*. 2017;33:632-8.
51. Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ambrósio R Jr, Heidari HR, Maddah N, Danesh Z, *et al.* Diagnostic Ability of Corneal Shape and Biomechanical Parameters for Detecting Frank Keratoconus. *Cornea.* 2018;37:1025-34.
52. Montalt JC, Porcar E, España-Gregori E, Peris-Martínez C. Visual quality with corneo-scleral contact lenses for keratoconus management. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2018;41:351-6.