

# Nueva estrategia para la curva diaria de presión ocular: Estimación de la presión de las 6 a.m

Roberto Borrone

Trabajo leído en Sesión Ordinaria

---

## RESUMEN

*Objetivos:* 1) Investigar la concordancia existente entre la Presión Ocular de las 6 A.M. (P.O. 6 A.M.) en posición acostada al despertar, y la Presión Ocular de las 8 A.M. (P.O. 8 A.M.) acostada luego de 30 a 45 minutos en esa posición y en condiciones controladas. 2) Estudiar la posibilidad de estimar la P.O. 6 A.M. en base a la P.O. de las 8 A.M.

*Método:* En una muestra de 100 ojos de 50 pacientes (normales, sospechosos y glaucomatosos) se registra la P.O. 6 A.M. acostado al despertar y la P.O. 8 A.M. acostado luego de 30 a 45 minutos en esa posición. Además del factor postural se controlan otras variables.

*Resultados:* La diferencia entre valores promedio de PO 6 A.M. y P.O. 8 A.M. fue de 0,018 +- 1,1 en pacientes no medicados. (I.C. 95 % = - 0,2 - 0,3). En los pacientes medicados la diferencia fue de 0,37 +- 0,8 (I.C. 95 % = 0,12 - 0,62). Por regresión lineal múltiple la corrección se estimó en 0,42 para el grupo medicado. (P.O. 6 A.M. = P.O. 8 A.M. + 0,42).

*Conclusiones:* En los pacientes sin medicación (normales y sospechosos) los registros de P.O. a las 8 A.M. en las condiciones descriptas fueron equivalentes a los de las 6 A.M. En los pacientes medicados a la P.O. 8 A.M. se le debe sumar 0,42 para estimar la P.O. 6 A.M. Esta nueva estrategia para la curva diaria de presión ocular posibilitará su difusión en la práctica diaria evitando la necesidad de internación ó de registros a domicilio.

*Palabras clave:* Curva diaria de presión ocular / Estimación P.O. 6 A.M. / Glaucoma / Presión Ocular / Tonometría.

## SUMMARY

*Objectives:* 1) To research the agreement of the ocular pressure in a supine position at 6 a.m. (6 a.m. IOP) upon awakening, and the ocular pressure at 8 a.m. (8 a.m. IOP) after 30 to 45 minutes in a supine position under controlled conditions.

2) To study the possibility of estimation the 6 a.m. IOP based upon the 8 a.m. IOP recording.

*Method:* The 6 a.m. IOP is recorded upon awakening in a supine position and the 8 a.m. IOP is recorded after 30 to 45 minutes in the same position in 100 eyes of 50 patients (normal, suspected and glaucomatous). Other variables are taken into account besides the postural factor.

Lugar de realización: Hospital de Clínicas "José de San Martín". Buenos Aires - Cátedra de Oftalmología (UBA). Prof. Tit. Dr. Carlos Argento - Centro Oftalmológico Universitario.

Dirección del Autor: Coronel Díaz 2333. Piso 2 "D" (1425) Buenos Aires - Tel/Fax: 4802-7430. e mail: rborrone@intramed.net.ar

*Results.* There was agreement between 6 a.m. IOP and the 8 a.m. IOP recorded under the described conditions in no treatment group. In the treated group IOP 6 A.M. = IOP 8 A.M. + 0.42.

*Conclusions:* It is possible and valid to estimate the IOP at 6 a.m. based upon the 8 a.m. IOP recorded under conditions described thoroughly at this research.

In patients without treatment: IOP 6 A.M. = IOP 8 A.M.

In patients under treatment: IOP 6 A.M. = IOP 8 A.M. + 0,42.

This new strategie for the daily pressure ocular curve would enable its diffusion into the daily practice and thus avoid the need for admittance or house tonometry.

*Key words:* daily pressure curves / estimate of 6 a.m./ Glaucoma / Ocular Pressure / Tonometry.

*Arch Ophthalmol Bs. As. 2001; 77: 80-94.*

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento y estudio de las variaciones o ritmo circadiano de la presión ocular comienza en 1898 con la comunicación de Sidler-Huguenin (efectuando tonometría digital), hallazgo cuantificado luego por Maslenikow en 1904 utilizando el tonómetro de Maklakov (1-2).

Posteriormente este conocimiento se tradujo en la práctica clínica en la Curva Diaria de Presión Ocular, es decir, el monitoreo de la presión ocular durante un día.

Se determinó entonces que de acuerdo al momento del día en que eran registrados los picos de presión ocular, existían distintos patrones de curvas, de ellos, el mas frecuente era el que Katavisto clasificó luego como matinal, es decir, el registro del pico de presión a la mañana (entre las 4 A.M. y 8 A.M.) con el paciente acostado y antes del despertar e incorporarse (3).

Leydhecker, en 1956, había señalado esta situación haciendo hincapié en un reflejo a partir de la carótida (4). Diversos factores oculares, hemodinámicos y neurohormonales han sido descriptos vinculados a este tipo de curva matinal (variaciones en el flujo de entrada del humor acuoso, variaciones en la facilidad de salida, influencia de la presión de las venas epiesclerales, niveles de catecolaminas y corticoides endógenos, melatonina, etc)

Los registros clínicos cuantificaron la influencia postural. Sampaolesi comprobó que

la presión desciende mas de 4 mmHg en un 27 % de los casos al abandonar la posición supina y obtener con un intervalo de 15 minutos un nuevo registro (5).

Estas diferencias halladas en ojos normales se incrementan en ojos con glaucoma o sospechosos de padecerlo (6).

Es precisamente Sampaolesi en 1961 quien define claramente la metodología de la curva diaria de presión ocular anticipándose en el tiempo a lo que autores de la bibliografía anglosajona como Zeimer admiten 30 años después (7-8).

El aporte original de Sampaolesi a la literatura mundial en este tema pasa por tres ejes: 1) la importancia de la curva diaria de presión como el mejor método para evaluar uno de los elementos de la tríada del glaucoma (presión ocular; papila y campo visual); 2) la importancia de obtener el registro de las 6 A.M. con el paciente acostado y 3) la evaluación estadística de los valores de la curva calculando dos parámetros de gran trascendencia: la media y la variabilidad (desvío estándar).

Conocer los valores de la curva diaria tiene implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Entre las primeras se inscriben muchos casos de supuestos glaucomas de presión normal (low tension glaucoma; LTG) (9-10).

Las dificultades en la práctica asistencial de implementar la curva diaria de presión ocular fundamentalmente para obtener el registro matinal acostado de las 6 A.M. ha

sido el principal escollo para su utilización sistemática. Hoy nadie duda de su importancia, a tal punto que ya en 1983 Zeimer y Willensky diseñan un tonómetro hogareño para facilitar aquél registro, luego Draeger en 1985 perfecciona la autotonometría de aplanación y actualmente se vuelve a concentrar la atención en estos equipos (11).

El motivo del presente trabajo fue investigar la validez de una alternativa práctica que nos permitiera estimar el valor de las 6 A.M. sin necesidad del registro con internación o a domicilio. El objetivo fue dar respuesta a dos preguntas: 1) que diferencias podrían existir en una muestra de pacientes con ojos sanos, sospechosos y glaucomatosos entre el valor de la presión ocular a las 8 A.M. registrada con los pacientes acostados luego de 30 a 45 minutos de permanecer en reposo en esa posición respecto a la presión registrada previamente en esos mismos pacientes y el mismo día a las 6 A.M., también acostados pero en el momento del despertar y antes de incorporarse; 2) qué valor predictivo podría tener el registro de las 8 A.M. en esas condiciones para estimar la presión que en ese mismo paciente se hubiera registrado a las 6 A.M.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Muestra poblacional:

El estudio se efectuó en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" Bs. As. (Cátedra de Oftalmología UBA) y en el Centro Oftalmológico Universitario (Bs. As.) en el período Febrero / Agosto de 2001.

Se incluyeron pacientes con examen oftalmológico completo correspondientes a tres subgrupos: normales, sospechosos de padecer glaucoma y glaucomatosos medicados.

Los registros procesados corresponden a

una muestra de 50 pacientes (100 ojos; n=100).

La distribución según sexo fue: 30 mujeres y 20 hombres.

El rango de edad fue 10 a 90 años, con una media de 69 años ( $x = 68,94$ ) y una mediana y modo de 71 años.

A los efectos de un análisis estadístico más preciso, además de evaluar los registros de toda la muestra (100 ojos), ésta se subdividió en tres submuestras:

a) pacientes normales. (7 pacientes = 14 ojos).

b) pacientes sospechosos según presión, semiología y/o factores de riesgo. (21 pacientes= 42ojos)

c) pacientes glaucomatosos medicados. (22 pacientes = 44 ojos).

El detalle de la medicación del grupo glaucomatoso (c) era el siguiente:

17 pacientes recibían B bloqueantes ya sea como monoterapia (6 pacientes), ó combinado con otras drogas (11 pacientes), en éste último caso la /s drogas complementarias fueron las siguientes: Latanoprost (3 pacientes); brinzolamida (1 paciente) y Latanoprost + dorzolamida (1 paciente).

5 Pacientes no recibían beta bloqueantes, ellos estaban medicados con las siguientes drogas: Latanoprost (3 pacientes); brinzolamida (1 paciente) y la combinación de Latanoprost con dorzolamida (1 paciente).

### INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

El instrumento de registro de presión ocular empleado fue el tonómetro aplanático de mano marca Kowa Ha-1, con cono de aplanación H-S 20 (Made in Japan), (Modelo Perkins), previamente testeado y controlado.

Los colirios utilizados fueron:

A) Anestésico: Proparacaína Clorhidrato 0.5 % Solución Oftálmica Estéril.

B) Fluoresceína Sódica 0.25 % (Solución de Grant).

## PROCEDIMIENTO

Las instrucciones suministradas a los pacientes y familiares corresponden a las detalladas por el Prof. Sampaolesi en la descripción de su técnica para los pacientes sometidos a curva diaria de presión ocular (12). Se hizo especial hincapié en las indicaciones referidas a no incorporarse hasta que se efectuara el registro de las 6 A.M.; no restregarse los ojos para evitar el efecto masaje y el control de la iluminación del ambiente.

Todos los registros fueron efectuados con el mismo equipo y por el mismo operador (R.B.), en tanto que la lectura del registro lo hacía un observador independiente (médico o paramédico). Se efectuaron tres mediciones en cada ojo, registrando el promedio de ellas.

El criterio del operador en cuanto a la evaluación de los semianillos fue el descrito por el Prof. Sampaolesi en la bibliografía citada (tamaño, centraje y momento de detención del movimiento giratorio del tambor o rueda dentada del tonómetro para efectuar la lectura).

Estos detalles adquieren especial importancia para seguir un criterio único de medición y otorgar validez al ulterior tratamiento estadístico (13).

En cuanto al medio en que se efectuó el estudio, de los 50 pacientes, en 32 los registros se efectuaron en internación y en los 18 restantes, el registro de las 06.00 A.M. se realizó en el domicilio.

Una vez efectuado el registro de las 6 A.M. las instrucciones eran las siguientes: El paciente se debía incorporar de la cama, deambular libremente, tenía terminantemente prohibido cualquier maniobra que implicara presión sobre sus párpados (no higienizar su cara y/o restregarse los párpados), no podía efectuar ejercicios físicos ni beber café, alcohol ni agua en exceso. En el subgrupo de pacientes con medicación antiglaucomatosa, ambos registros (6 A.M. y 8 A.M.) fueron efectuados sin la medicación de la mañana.

En el caso de pacientes internados, debían acostarse nuevamente a las 07.30 A.M. en tanto que los pacientes cuyo registro de las 06.00 A.M. fue en el domicilio, eran citados en el consultorio a las 07.30 A.M. y acostados en camilla articulada con la cabeza angulada en posición equivalente a la de una almohada.

En ambas situaciones los pacientes eran instruídos para aflojar su vestimenta, especialmente a nivel del cuello, relajarse, cerrar suavemente sus párpados y, de ser posible intentar dormir.

Luego de permanecer en la situación descripta un tiempo mínimo de 30 minutos y máximo de 45 minutos, se registró, siempre en posición acostada, la presión ocular que en adelante identificaremos como la presión de las 08.00 A.M.(P.O. 8 A.M.).

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores promedio se presentan como media  $\pm$  desvío estándar. Para establecer la concordancia entre ambos métodos se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, se aplicó el método de Bland & Altman y Regresión Lineal Múltiple (14).

El nivel de significación establecido fue 0.05. Los Intervalos de Confianza (I.C.) se calcularon para el 95 %.

Para evaluar la existencia de una relación funcional entre ambas mediciones se realizaron diagramas de dispersión entre ambas variables (P.O.8 A.M. y P.O. 6 A.M.) tanto para la muestra total como para los pacientes sin medicación y los medicados. En estos diagramas se ha marcado la recta de identidad que pasa por el origen. Si las mediciones son equivalentes deberían alinearse en torno de dicha recta. La significación estadística de lo observado en los diagramas de dispersión se evaluó mediante un modelo de regresión lineal múltiple.

Se consideró como variable dependiente a la medición de la presión ocular de las 6 A.M. y como independiente a la medición de las 8 A.M. Se agregó también una variable dummy, indicativa si el paciente estaba ó no medicado.

Dado que el objetivo era investigar la existencia ó no de concordancia entre ambas mediciones, se definió que si existía equivalencia lo resultados de la regresión debían dar como resultado una línea con ordenada al origen en cero y una pendiente igual a 1.

## RESULTADOS

La muestra total de 100 ojos registró los siguientes valores a las 6 A.M.: promedio 16.3  $\pm$  3 mmHg; mediana 16 mmHg (Rango: 10-29 mmHg). En los registros de las 8 A.M., el promedio fue de 16.1  $\pm$  4 mmHg y la mediana 15.75 mmHg (Rango: 10-29 mmHg).

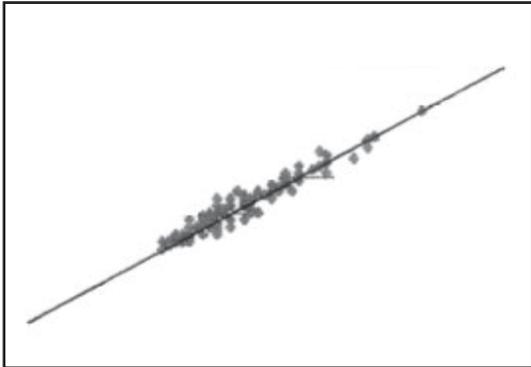
En la tabla 1 se presentan los valores de presión ocular a las 6 A.M.; a las 8 A.M. y la diferencia de ambos métodos entre pacientes no medicados y medicados.

El coeficiente de correlación de Pearson entre las variables P.O. 6 A.M. y P.O. 8 A.M. en el total de la muestra fue  $r = 0.97$  ( $p < 0.05$ ). En la submuestra "pacientes sin medicación" fue  $r = 0.96$  ( $p < 0.05$ ) en tanto que en los "pacientes medicados" fue  $r = 0.98$  ( $p < 0.05$ ).

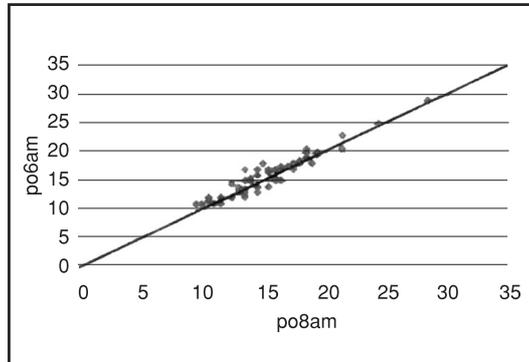
En las figuras 1, 2 y 3 se presentan los gráficos de dispersión entre ambas variables tanto para la muestra total como para las submuestras "pacientes sin medicación" y "pacientes medicados" respectivamente. En dichos gráficos se ha marcado la recta de identidad que pasa por el origen. Las variables muestran un comportamiento de equivalencia en todos los casos. En los pacientes medicados, sin embargo, se observa que los puntos tienden a ubicarse por encima de la recta de equivalencia. Esto indica la existencia de un sesgo: en la medición de los pacientes medicados la P.O. 6 A.M. es sistemáticamente superior a la P.O. 8 A.M.

La significación estadística de lo observado en los diagramas de dispersión se evaluó mediante un modelo de regresión lineal múltiple. Se consideró como variable depen-

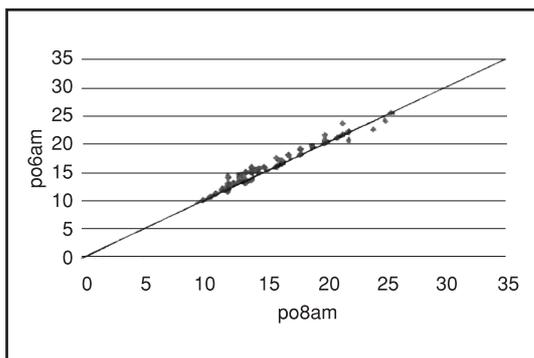
<b>Tabla 1</b>				
<b>DESCRIPCIÓN DE LOS VALORES DE PRESIÓN OCULAR A LAS 6 A.M. (P.O. 6 A.M.); 8 A.M. (P.O. 8 A.M.) Y LA DIFERENCIA DE AMBOS MÉTODOS EN PACIENTES NO MEDICADOS Y MEDICADOS</b>				
<i>Valores de PIO</i>	<i>Sin medicación</i> ( <i>n</i> = 56)		<i>Con medicación</i> ( <i>n</i> = 44)	
<i>Mediciones</i>	PO6AM	PO8AM	PO6AM	PO8AM
Media $\pm$ desvío estándar	16.1 $\pm$ 3	16.1 $\pm$ 3	16.6 $\pm$ 4	16.2 $\pm$ 4
Mediana (Rango)<	16 (11-29)	15.5 (10-29)	16 (10-25.5)	14.75 (10-25.5)
Diferencia (PO6AM - PO8AM) <i>media <math>\pm</math> desvío estándar (IC95%)</i>	0.018 $\pm$ 1.1 (-0.2 - 0.3)		0.37 $\pm$ 0.8 (0.12 - 0.62)	

**Figura 1**

*Diagrama de Dispersión. Muestra Total.*

**Figura 2**

*Diagrama de Dispersión. Pacientes sin medicar.*

**Figura 3**

*Diagrama de Dispersión. Pacientes Medicados.*

diente a la P.O. 6 A.M. y como independientes a la P.O. 8 A.M. y la variable dummy (indicativa si el paciente estaba o no medicado). Los coeficientes de la regresión fueron todos significativos ( $p < 0.05$ ). La ordenada al origen del modelo fue cero (intercept). El coeficiente de P.O. 8 A.M. ( $B = 0.99$ ; I.C. =  $0.98 - 1.01$ ) que indica la pendiente de la recta puede considerarse no significativamente distinto de 1, por los valores del intervalo de confianza.

La significación del parámetro correspondiente a la variable dummy ( $B = 0.42$ ; I.C. =  $0.020.81$ ) confirma la presencia del sesgo en el caso de los pacientes con medicación.

De los resultados se desprende que en el caso de los pacientes sin medicación, la medición realizada a las 8 A.M. (P.O. 8 A.M.) presentó concordancia con la realizada a las 6 A.M. (P.O. 6 A.M.). En cuanto a los pacientes medicados, el registro de las 8 A.M. requiere una corrección sumándole 0.42 para estimar la presión de las 6 A.M.

## DISCUSIÓN

### Consideraciones preliminares

El desarrollo de las nuevas tecnologías de diagnóstico y seguimiento en el glaucoma está claramente orientado hacia la evaluación del nervio óptico tanto en el procesamiento de imágenes de la papila, la cual y cuantificación de su microcirculación y la evaluación de la integridad de la capa de fibras nerviosas y la sensibilización de la metodología de estudio de su funcionalidad. Todo esto enmarcado en una concepción del glaucoma como una neuropatía a la cual se

puede llegar por mas de un caminno, uno de ellos la hipertensión ocular. Esta "filosofía del glaucoma" entraña un riesgo reiteradamente puntualizado por el Profesor Sampaolesi. Subliminalmente puede llevar al lector inadvertido a minimizar el "factor presión ocular".

Nadie duda de la existencia de un factor vascular y de un factor de vulnerabilidad individual del nervio óptico, pero de acuerdo al estado actual del conocimiento y a la realidad clínica, el "FACTOR PRESIÓN OCULAR" sigue siendo, por lejos, el principal y más frecuente camino por el que se llega a la lesión de las fibras del nervio óptico.

Basados en este precepto, todo método que permita un mejor conocimiento del comportamiento de la presión ocular será una herramienta clínica fundamental para el diagnóstico precoz y el seguimiento de nuestros pacientes.

Justamente es la presión ocular el factor que está involucrado, en la gran mayoría de los casos, en el primer período evolutivo del glaucoma o período hipertensivo anticipándose a los períodos pre-perimétrico y perimétrico. La excepción sería, fundamentalmente el glaucoma de presión normal o Low Tension Glaucoma (LTG) de la literatura anglosajona, entidad que ocupa un espacio desproporcionadamente elevado en la bibliografía mundial en relación a nuestra realidad clínica en donde representa menos del 4 % de los casos.

Hay consenso en afirmar que sólo podemos comenzar a pensar en un glaucoma de presión normal (LTG) luego de una completa curva diaria de presión ocular (10).

Teniendo entonces claro el concepto de la importancia capital de la evaluación de la presión ocular, pocos dudan hoy en día que el mejor método para estudiarla es la curva diaria de presión ocular.

Fue precisamente el Prof. Sampaolesi quien definió claramente la metodología de

su realización (7 registros en 24 horas, incluyendo como fundamental la medición de las 6 A.M. con el paciente aún acostado en el momento del despertar) agregando su aporte original respecto al tratamiento estadístico de los valores obtenidos al incorporar el cálculo de la media y la variabilidad (5,7,8).

La importancia de sus ideas contó inmediatamente con el aval del Prof. Hans Goldmann, quien en el Congreso Internacional en Munich (1966), expresó: "El mejor método para el diagnóstico y el control de la regulación de la presión intraocular en el glaucoma simple es el de Sampaolesi..."(15).

Esta idea "obsesiva" de pesquisar los picos de presión no es un tema menor, Sampaolesi, fue quien claramente lo anticipó al comunicar sus hallazgos en un seguimiento entre 5 y 10 años en 100 pacientes sospechosos. Aquéllos cuya media en la curva diaria era superior a 19 mmHg y/o la variabilidad mayor de 2 mmHg presentaban lesión campimétrica (16).

A la misma conclusión arribaría años mas tarde Wilensky y colaboradores (1987) al comprobar que los pacientes con presiones aparentemente controladas pero que padecían un progresivo deterioro del campo visual, tenían una significativa frecuencia de picos tensionales fuera de los horarios de consulta respecto a los que tenían un campo estable (29% vs. 5 %) (17).

En un trabajo de Gloor y Robert (1997) sobre estrategias en la búsqueda de los picos de presión ocular, hay una expresión categórica: frente a un registro aislado el oftalmólogo se deberá preguntar cuál de los valores de las oscilaciones que se producen a lo largo del día ha medido: el máximo ?; el mínimo ? o algún valor intermedio ?

Estos autores sugieren la posibilidad de acostar al paciente ante la eventual imposibilidad de efectuar el registro de las 6 A.M. fuera del consultorio (18).

Nuevamente Sampaolesi, en una reciente comunicación presenta los resultados del

seguimiento de 40 ojos en el periodo preperimétrico, correlacionando los hallazgos de la tomografía confocal papilar (HRT) y los valores de la curva diaria de presión. Encuentra una correlación estadísticamente significativa entre los parámetros de la curva diaria de presión y las fases evolutivas papilares basadas en el volumen del anillo neuro-retinal. Enfatiza en sus conclusiones la importancia de la curva diaria en el primer período o período hipertensivo y la responsabilidad de los picos matinales en el aumento de la variabilidad conduciendo a defectos campimétricos (19).

Con el objeto de imprimirle un orden didáctico a la presente discusión, la dividiremos en TRES SECCIONES:

1) Importancia del conocimiento de los valores de la presión ocular fuera del horario de consulta convencional con especial referencia al valor de las 6 A.M.

2) Factores involucrados en la etiofisiología del ciclo circadiano diario de la presión ocular que fueron considerados para el diseño de la presente investigación.

3) Discusión del diseño, resultados obtenidos y su repercusión en la práctica diaria.

#### **Primer sección:**

La idea de monitorizar la presión ocular a lo largo de un día, a pesar que tenía fundamentos fisiológicos irrefutables, tardó en ser considerada en la literatura sajona.

Para su aplicación en la práctica diaria se le hicieron observaciones de costo, disponibilidad de tiempo ("time and money-consuming test") y generar una drástica modificación en las actividades normales del paciente (cuando se efectúa con internación pudiendo ser éste un factor exógeno que influya en las variaciones circadianas).

Por otra parte las propuestas de simplificarla disminuyendo el número de registros diarios se encontraban con un escollo importante: la inevitabilidad del registro con el paciente acostado a las 6 A.M. en el mo-

mento del despertar para no resignar sensibilidad.

El mismo Prof. Sampaolesi expresó: "si no se tiene la posibilidad de realizar las 7 tomas a que nos hemos referido, podrán hacerse las de las 6, 9 y 12 horas, o las de las 6 y 9 o la de las 6 horas" (12).

Otra vía de abordaje para evitar los inconvenientes prácticos de implementación de la curva de la curva ha sido el de intentar "predecir" el pico de presión. Con este enfoque trabajó Phelps correlacionando el pico con los valores registrados en consulta en 204 pacientes (controles normales e hipertensos preperimétricos). El error de predicción era elevado cuando se aplicaba individualmente debido a un intervalo de confianza excesivamente amplio de  $\pm 6,6$  mmHg.

Es decir que para un registro de 21 mmHg en consultorio, el pico podía ser de hasta 27,6 mmHg. situación que le quitaba valor diagnóstico (20).

En esta misma línea de investigación Kitazawa y Horie encontraron un elevado índice de correlación ( $r = 0.98$ ) entre la tonometría en consultorio en horas cercanas al mediodía y el pico tensional de la curva, pero la observación hecha a este trabajo fue que se basaban en curvas con una llamativa homogeneidad en cuanto al momento en que se registraba aquél pico de presión ("peaks around noon") (21). Una circunstancia similar se planteó con el trabajo de Aihara y col. quienes comunicaron una predictibilidad del pico tensional de la curva dentro de los 2.9 mmHg partiendo del pico tensional registrado en horarios de consulta (22).

Otra línea de trabajo para sortear el inconveniente práctico que plantea el registro de las 6 A.M. fue el diseño del tonómetro hogareño de mano por parte de Zeimer y Willonsky en 1983 y el posterior tonómetro aplanático de Draeguer (1985), también para autotonometrías (16).

A pesar del tiempo transcurrido la utilización de estos equipos aún no se ha difun-

dido, pero es un tema que mantiene plena vigencia.

Si bien es cierto que la idea predominante apunta a resaltar la importancia de conocer los valores de la presión ocular fuera de los horarios convencionales de consulta, existen trabajos que señalan que no es significativa la pérdida de sensibilidad cuando no se dispone de aquéllos registros.

Para comprender el origen de esta su-puesta controversia es importante resaltar que no todas las curvas diarias tienen incorporado el registro de las 6 A.M. y, por otro lado, que no todos tenemos el mismo ciclo o pattern diario de variaciones de la presión ocular.

Zeimer describe, en principio, dos grandes grupos de curvas circadianas: Regulares e Irregulares. Las primeras presentan un biorritmo que es similar en diferentes días, las segundas, tienen picos de presión que ocurren en forma errática (23).

Si bien es cierto que el ciclo predominante es el clásicamente descrito con un pico próximo a las 6 A.M. en posición acostada, en el momento del despertar y antes de incorporarnos, Katavisto en 1964, ya había descrito cuatro tipos de curvas de presión ocular:

1) El tipo matinal ("morning type") en donde el pico tensional ocurre en las primeras horas de la mañana (entre las 4 A.M. y las 8 A.M.);

2) El tipo diurno ("day type") con el pico durante el día;

3) El tipo nocturno ("night type") y

4) El tipo de curva plana ("flat type") sin picos evidentes (24).

También se ha descrito el tipo de curva "errático" y el tipo "bifásico".

Este conocimiento nos conduce a un concepto de fundamental importancia clínica: se ha estimado que aproximadamente el 50 % de los picos de presión ocular ocurren fuera del horario convencional de consultas.

En contraposición con ello, la escuela sue-

ca de Botling Taube y Alm encontraron en un trabajo retrospectivo analizando 134 curvas de pacientes con glaucoma aún sin tratamiento, que el 85% tuvieron sus picos en horario de consulta (9 a.m. a 3 p.m.) (25).

Este trabajo coincidió con el publicado por Horie y Kitazawa, en 1979, quienes detectaron el pico en sus curvas entre las 11 a.m. y 1 p.m. (26).

En contrapartida, Zeimer y col. reafirman la importancia de los registros fuera de los horarios de consulta, basándose en registros con auto-tonometría hogareña. Resaltan que las grandes fluctuaciones registradas con el auto-tonómetro son un factor de riesgo de progresión de la lesión campimétrica y le otorgan una gran importancia al parámetro variabilidad incorporado por Sampaolesi en la evaluación de la curva. La conclusión es muy significativa por su actualidad (2000) y venir de la literatura sajona: "Fluctuation in intra-ocular pressure is a risk factor that can only be measure outside of the clinic" (27).

En un trabajo previo, Wilensky con la coautoría de Ziemer enfatizaban el concepto de la existencia de diferentes patterns de curvas diarias (agregando a las cuatro básicas descritas por Katavisto, los tipos: bifásico y errático). Remarcaban que predominan las curvas con pico matinal y expresan que entre el 43 y el 48% de los casos, los picos se registran fuera del horario de consulta (28).

Reafirmando la importancia de los registros de presión ocular fuera de los horarios convencionales de consulta, un trabajo efectuado en la Universidad de Shanghai basado en registros durante todo el día en pacientes normales y en "hipertensos oculares", encuentran que los picos ocurren en horas tempranas de la mañana antes de que el paciente se incorpore (entre las 2 A.M. y las 4 A.M.) en el 94 % de los normales y en el 68% de los "hipertensos oculares" (29).

Podríamos sintetizar esta primer sección de la discusión "rescatando" la "antigua" enseñanza de Sampaolesi: la curva diaria de

presión ocular incluyendo el registro de las 6 A.M. es la metodología que nos proporciona la información mas completa respecto al comportamiento del principal factor de riesgo del glaucoma: la presión ocular.

### Segunda sección:

Existe una diversidad de factores locales (oculares) y sistémicos, exógenos y endógenos, cuya influencia en las variaciones diarias de la presión ocular ha sido investigada por numerosos autores. Nos detendremos brevemente en aquéllos que resultaron de particular interés para el presente trabajo.

*Producción del humor acuoso:* el ritmo de producción del humor acuoso varía durante las 24 hs. siguiendo las oscilaciones del cortisol y catecolaminas endógenas. El pico tensional de presión ocular ocurre, predominantemente, 3 o 4 horas después que el pico del cortisol.(30). Durante la noche la producción de humor acuoso disminuye a aproximadamente la mitad (31), incrementándose drásticamente inmediatamente antes del despertar (32).

El mantenimiento de la vigilia durante la noche atenúa pero no anula la reducción en la producción de humor acuoso (33)

*Salida del humor acuoso* (facilidad de salida): vías convencional (trabecular) y no convencional (uveal) Esta última es constante, independiente de la presión intraocular.

Las fluctuaciones diarias de la facilidad de salida son de insuficiente magnitud para explicar las variaciones de la presión ocular (19).

*Presión de las venas epiesclerales:* su aumento genera una disminución del drenaje del humor acuoso a travez del trabeculado al aumentar la resistencia post-trabecular. Si la presión en las venas epiesclerales aumenta 1 mmHg, la presión en la cámara anterior aumenta 0.82 mmHg (34).

*Presión venosa central:* sus variaciones generan cambios en la presión venosa epies-

cleral y por ende, en la presión intraocular (29). Esta influencia es clara en los cambios posturales.

*Posición corporal:* el pasar de la posición erecta a supina puede generar un incremento inmediato de la presión intraocular de hasta 16 mmHg. (29).

Sampaolesi, en 1964, comunicó que de 45 ojos normales en quienes efectuó una curva diaria, al registrar la presión 15 minutos después de haberse incorporado luego de la toma de las 6 A.M., en el 27 % la presión descendió mas de 4 mmHg (confirmando hallazgos previos de Leydecker) (5). La influencia postural es mayor en ojos con glaucoma.

El incremento al pasar a la posición supina se estabiliza entre los 15 y 30 minutos de permanecer en ella. La influencia postural es contundente en la posición de inversión total del cuerpo: en 5 minutos la presión de los ojos normales se incrementa de  $16 \pm 2.8$  a  $32.9 \pm 7.9$  mmHg. Se adjudica al aumento de la presión venosa central y, por ende, de las venas epiesclerales (6, 35).

*Corticoides y catecolaminas:* en párrafos previos adelantamos la existencia de una correlación entre las fluctuaciones de la presión ocular y los niveles plasmáticos de glucocorticoides y catecolaminas.

Se describe un intervalo de cuatro horas entre el pico del nivel plasmático de corticoides y el pico de presión intraocular. Se ha efectuado la contraprueba administrando SU4885, un inhibidor de la síntesis de gluco y mineralocorticoides, registrándose una atenuación en la fluctuación diaria de la presión ocular.(36) (37). Los corticoides actúan a nivel de la resistencia a la salida del humor acuoso y su efecto es controversial respecto a la producción. Importantes trabajos con flourofotometría han mostrado que epinefrina e hidrocortisona causan un aumento en la producción de humor acuoso.

La epinefrina, hormona de la glándula adrenal, tiene un ritmo circadiano e incre-

menta la producción de humor acuoso ya sea aplicada tópicamente o por vía intravenosa durante el sueño. Pero, por otra parte, se sabe a pesar de la ausencia de glándula adrenal, se mantiene el ritmo circadiano del flujo de humor acuoso (30).

Estudios recientes sugieren que la norepinefrina también estimula la producción de humor acuoso. La liberación de epinefrina y norepinefrina es mayor durante el día respecto a la noche (38).

*Hipotálamo:* se afirma que el hipotálamo es el sitio del sistema nervioso central más involucrado con las fluctuaciones de la presión ocular. Esto se debería a la correlación entre la P.O. y diferentes procesos circadianos controlados por esta área tales como actividades neuroendócrinas, temperatura corporal, alternancia sueño-vigilia, actividad autonómica, etc.

*Ciclo luz-oscuridad:* este factor puede explicar, en parte las variaciones estacionales de la presión ocular (mas baja en verano y elevada en invierno) y también estar vinculado a las fluctuación día-noche. Gloster y Poinosawmy concluyeron que 1 hora en la oscuridad puede generar un aumento en la presión ocular (39).

Este punto es aún controversial dado que Koskela afirma que el dormir tanto en una habitación intensamente iluminada o en una habitación sin luz no influye en la reducción nocturna de producción de humor acuoso (40). Por otro lado Liu, en un trabajo reciente (1998), encuentra en un grupo de voluntarios sanos y pacientes con glaucoma que, luego que la luz es encendida, la presión rápidamente cae en 7 minutos (41).

*Melatonina:* no existen evidencias sólidas de su influencia en el ritmo circadiano de producción del humor acuoso. (6)

*Consumo de agua, café y alcohol:* en un trabajo efectuado en la Universidad de Bradford mediante tonometría de no contacto en estudiantes sanos, se obtuvieron los siguientes resultados:

a) luego de beber 1 litro de agua se produce un pico de presión con una elevación de 4 mmHg a los 70 minutos y un retorno a los niveles tensionales pre-test a los 140 minutos; la causa es controversial, una hipótesis es la variación de la osmolaridad hemática, otra se orienta hacia una reducción en la facilidad de salida por edema de la malla trabecular.

b) Luego de consumir dos pocillos de café el incremento promedio fue de 3 mmHg a los 30 minutos, retornando a los niveles pre-test, a los 95 minutos. Este efecto sería la resultante de dos acciones contrapuestas: un incremento en la eficiencia de la producción de humor acuoso por incremento del flujo sanguíneo y una estimulación vagal con vasodilatación periférica.

c) Bebiendo 100 ml de vermouth, el descenso promedio de presión ocular fue de 3.7 mmHg, recuperando los valores pre-test a los 65 minutos. El alcohol tiene una acción simpáticomimética, un potente efecto osmótico e inhibe la liberación de hormona antidiurética (42)

*Efecto del ejercicio:* en el mismo trabajo previamente citado en la Universidad de Bradford se evaluó el efecto del ejercicio físico sobre la presión ocular. Sus resultados muestran que luego de 2 minutos de ejercicio existe un inmediato descenso de la presión ocular de 4 mmHg en promedio, recuperándose los valores pre-test a los 65 minutos. El efecto es atribuido a la acción osmótica que genera el incremento de lactato.

*Medicación antiglaucomatosa:* respecto a los beta bloqueantes como el timolol, Krag, Andersen y Sorensen, realizando curvas de presión con tonómetro de nocontacto, encontraron que las presiones nocturnas eran significativamente mas elevadas que las diurnas. Las diferencias superaban los 5 mmHg en el 34 % de los pacientes (n=25) y los 10-18 mmHg en el 15% (43).

Dentro de esta línea de trabajos cuyo objeto es estudiar la influencia de la medica-

ción antiglaucomatosa en las variaciones diarias, Reynold y Crick realizaron curvas parciales (entre las 9 A.M. y las 5 P.M.) en pacientes tratados con timolol detectando que los valores se van incrementando en el transcurso del día registrando niveles máximos en la medición de las 5.

P.M. En base a esto recomiendan una citación vespertina para el control tensional (44).

Resultados similares obtuvieron Rota-Bartelink, Pitt y Story (1996) (45).

En otros estudios no se ha detectado esta inversión en la tendencia de los valores de la presión post-medicación respecto al descenso de las presiones a lo largo del día previo a la medicación (se detectó una reducción de los valores pero se mantuvo el pattern de la curva).

### Tercer sección:

El punto de partida para la presente investigación estuvo cimentado en cuatro pilares:

1) La importancia de pesquisar el pico diario de presión ocular con fines diagnósticos, pronósticos, de seguimiento y evaluación de la terapia instituída;

2) El patrón predominante de curva diaria de presión ocular es el tipo matinal con el pico alrededor de las 6 A.M.;

3) Las dificultades prácticas para registrar la presión de las 6 A.M. con el paciente aún acostado en el momento del despertar (necesidad de internación o registro a domicilio);

4) El fracaso de los intentos para poder disponer de una predicción o estimación de la presión de las 6 A.M. tomando como base de cálculo los valores registrados en los horarios

convencionales de consulta.

Estos conceptos fueron desarrollados en la primer sección de la discusión.

En función de las consideraciones previas se planteó la necesidad de desarrollar una

alternativa que nos permitiera en la práctica diaria estimar la presión que a un paciente determinado se le hubiera medido a las 6 A.M. pero partiendo de un valor registrado en otro horario en condiciones que "aproximaran" la situación a las de aquél registro.

Los factores de los cuales se tiene evidencia que influyen en la presión ocular y que, fundamentalmente están involucrados en el pico tensional de las 6 A.M. fueron analizados en la segunda sección de la discusión.

Estos factores necesariamente debían ser tenidos en cuenta para que las condiciones del registro predictor o base de la estimación "mimetizaran" las de las 6 A.M.

El razonamiento del diseño final fue el siguiente:

a) el paciente debía estar acostado y en esa posición efectuarse la medición "predictora", (factor en juego: posición corporal, presión venosa central, presión de venas epiesclerales);

b) respecto al momento del día, debía ser muy próximo a las 6 A.M. pero que permitiera ser implementado en la práctica diaria (factores en juego: corticoides y catecolaminas endógenas);

c) en cuanto al tiempo que debía permanecer en posición supina antes de medir la presión ocular, debía ser el suficiente para permitir que los factores que están vinculados a la posición corporal y la presión ocular entren en juego pero no ser excsecivo para no quitar practicidad al método. Se llegó a la conclusión que un período de reposo acostado mínimo de 30 minutos y máximo de 45 minutos reunía ambas condiciones. (recordar lo analizado al respecto en la segunda sección).

d) Era importante también establecer qué tiempo debía transcurrir entre la incorporación del paciente luego del registro de las 6 A.M. y el momento en que debía acostarse nuevamente para luego ser medido a las 8 A.M.

De acuerdo a lo analizado en la segunda

sección respecto a los tiempos de descenso y estabilización en un nuevo valor de presión ocular, ese tiempo no debía ser menor a 30 minutos. En nuestro diseño el intervalo fue entre 75 y 90 minutos.

e) El siguiente factor a tener en cuenta fue definir qué actividad debía desarrollar el paciente entre el registro de las 6 A.M. y el momento en que retornaba a la posición supina.

De acuerdo a lo desarrollado en la segunda sección el paciente podía deambular pero no efectuar ningún esfuerzo físico y tenía prohibido lavarse la cara y/o restregarse los párpados para evitar el efecto de masaje con descenso de la presión ocular.

Además, no podría ingerir agua en exceso, ni café, ni alcohol.

f) Respecto a las condiciones del ambiente durante el período en la nueva posición supina, en lo posible debía estar oscuro o tenuemente iluminado;

g) El paciente debía aflojar su ropa especialmente a nivel del cuello y se le indicaba relajarse, no apretar los párpados e intentar conciliar el sueño.

h) De ser posible, la medida de las 8 A.M. siempre acostado, debería hacerse con la mínima iluminación ambiental posible o dentro de los 7 minutos de encendida la luz (Ver segunda sección).

Se considera que el haber tenido en cuenta este conjunto de factores en el diseño de la investigación y la standarización de la metodología empleada (mismo equipo-mismo operadorobservador independiente), coadyuvaron para lograr el alto nivel de correlación obtenido entre los valores de P.O. 6 A.M. y P.O. 8 A.M.

Como sólo la correlación no es suficiente para determinar la concordancia entre los datos de dos métodos de medición, se aplicó la metodología propuesta por Bland y Altman (14).

El procedimiento de regresión lineal fue aplicado tanto en la muestra total como en

las submuestras "ojos sin medicación" y "ojos con medicación" para despejar la influencia del factor "glaucoma medicado".

La aplicación práctica de la presente investigación determina que, si a un paciente no medicado le medimos en las condiciones descriptas la P.O. a las 8 A.M. y el registro es de por ejemplo, 18 mmHg, la estimación de la presión que a ese paciente se le hubiera medido a las 6 A.M. acostado en internación o en su domicilio será del mismo valor (18 mmHg.). En el caso de pacientes con medicación antiglaucomatosa al valor obtenido a las 8 A.M. le debemos sumar 0.5 mmHg., por lo que la P.O. 6 A.M. estimada será de 18.5 mmHg.

La metodología propuesta ofrece una alternativa para estimar el trascendente registro de las 6 A.M. mediante un procedimiento que no ofrece dificultades para ser incorporado en la práctica diaria.

La frase final del Trabajo del Prof. Sampaolesi presentado en el XI Congreso de la Sociedad Europea de Oftalmología (Budapest, Hungría 1997) encerraba un vehemente llamado de atención: "it is hard to understand why intraocular pressure monitoring by means of daily pressure curves is not part of routine practice".(9).

Los resultados de la presente investigación nos permitirán concretar aquél objetivo.

#### AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Roberto Sampaolesi por sus enseñanzas y el generoso apoyo a esta investigación

Al Prof. Dr. Carlos Argento por su estímulo para este tipo de iniciativas.

A los Dres. Vicente y Nora Castiglia por el rigor de su asesoría científica.

A la Dra. Marina Khoury y el Lic. Roberto Muiños por el análisis estadístico.

Al Prof. Dr. Daniel Cardinali (Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina; UBA); al Dr. Hernan Gomez Llambí (Instituto de Investigaciones Cardiológicas de la Facultad de Medicina, Prof. Alberto Taquini -UBA-), Sección Hipertensión Experimental, y al Dr. Agustín Ramírez (Investigador Principal del Instituto de Inves-

tigación en Ciencias Básicas de la Universidad Favaloro), por el asesoramiento en temas de hemodinamia, presorreceptores y regulación.

A los Médicos Residentes y Becarios del Htal. de Clínicas por el "sueño" compartido a las 6 a.m.

A los bibliotecarios Sr. Jorge Martins y Sra. Rosa Martínez por su profesionalismo.

A los enfermeros del Htal. de Clínicas Sala 3 Sra. Laura Chavero y Sr. Lorenzo Martel por su cooperación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sidler-Huguenin A. Die Späterfolge der Glaukombehandlung bei 76 Privatpatienten von Prof Haab, Zurich, Beitr Z Augenheilkd 32: 1, 1898. Citado por Zeimer R. C. Circadian Variations in Intraocular Pressure; en *The Glaucomas*, Robert Ritch; M. Bruce Shields, Theodore Krupin. Mosby, Second Edition, 1998; Capítulo 21, 429-445.
2. Maslenikow A. Ueber Tagesschwankungen des intraokularen Druckes bei Glaukom, Z Augenheilkd 11:564, 1904. Citado por Zeimer R. C. "Circadian Variations in Intraocular Pressure" en *The Glaucomas*; Ritch R., Bruce Shields M., Krupin T. Mosby, Second Edition, 1998; Chapter 21, 429-445.
3. Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1964; 78 (suppl): 1.
4. Leydhecker, W. Ein neues Verfahren der Klinischen Tonographie. *Klin. Mbl. Augenheilk*; 1958; 132:77-95.
5. Sampaolesi R.; Reza, R. La courbe tensionnelle journalière dans le diagnostic précoce du glaucome. *Etude statistique. Bull. Soc. Franc. Ophthal.* 1964; 77:252-261.
6. Bruce Shields, M. Intraocular Pressure and tonometry. Postural Variation. En *Textbook of Glaucoma*. William & Wilkins. Fourth Edition. Baltimore, 1998. Capítulo 4; pp 49.
7. Sampaolesi, R.; Calixto, N.; Carvalho, C.A.; Reza, R. Diurnal variations of intraocular pressure in healthy, suspected and glaucomatous eyes. 1 st. South. Amer. Symp. Glaucoma, Bariloche, 1966. *Mod. Probl. Ophthal.*, vol 6, pp 1-23. (Karger, Basel/New York, 1966).
8. Sampaolesi, R. Semiología del glaucoma, tonometría, curvas tensionales diarias. *Relato Oficial VII Congreso Argentino de Oftalmología*. Rosario, 1961; vol. 1 pp. 1289-94.
9. Sampaolesi R. The importance of close monitoring of intraocular pressure for detection and follow-up of the glaucoma. Long term follow up. XI th Congress of the European Society of Ophthalmology. Budapest, Hungary. 1-5 June 1997. *Monduzzi Editore, Bologna (Italy)*; 1997; pp 1395-1402.
10. Sampaolesi R. Concepto de Glaucoma y de Glaucoma con Presión Normal. En: "Glaucoma", Sampaolesi R. Edit. Panamericana, Segunda Edición, Buenos Aires, 1991; Capítulo 1 pp 17-38.
11. Zeimer, R. C.; Wilensky, J. T. Gieser, D. K. Evaluation of a self tonometer for home use. *Arch. Ophthalmol.* 1983; 101: 1791-1793.
12. Sampaolesi R. Curva Diaria de Presión. Indicaciones para la curva diaria de presión. En *Glaucoma*, Sampaolesi R.; Editorial Médica Panamericana, Segunda Edición, Buenos Aires, 1991; Capítulo 10; pp 139-40.
13. Sampaolesi R. Tonometría de Aplanación. En *Glaucoma*, Sampaolesi R.. Editorial Médica Panamericana, Segunda Edición, Buenos Aires, 1991; Capítulo 9; pp 126-128.
14. Bland, Martin. Altman Douglas G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, February 8; 1986; 307-310.
15. Goldmann, H. Bericht über das Symposium: Schwierigkeiten und Irrtümer bei Diagnose und Therapie des Glaukoms. *Excerpta Medica International Congress Series N 146*, Proceedings of the XX International Congress of Ophthalmology, 519-526, Munich, 1966.
16. Sampaolesi R. Entrevista personal en: *Highlights of Ophthalmology*; Edit.: Boyd B. 1975; 14: 414.
17. Wilensky, J. T. Self tonometry in the management of glaucoma patients with apparent control of intraocular pressure. *Arch. Ophthalmol.* 1987; 105:1072.
18. Gloor, B.; Robert, Y. Strategie bei der suche nach Druckspitzen. En: *Das Glaukom in der Praxis*; Prünter CH. und Flammer J. (Eds). Karger, Basel, 1997; pp 103-117.
19. Sampaolesi, R.; Sampaolesi, J. Correlation between the intraocular pressure according to daily pressure curves and optic disc changes in patients with open-angle glaucoma with normal visual fields. *Laser and Light*. Kugler Publications, The Netherlands, 1998; vol 8 n 3 pp 179-185.
20. Phelps C.D.; Woolson, R.F.; Kolker, A.E.; Becker, B. Diurnal variation in intraocular pressure. *Am. J Ophthalmol* 1974; 77:367.
21. Kitazawa Y.; Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure and its significance in the medical treatment of primary open-angle glaucoma. En

- Krieglstein G.; Leydhecker W.;(Eds).*Glaucoma update*, Berlin, SpringerVerlag,1979.
22. Aihara, M. Relationship of the office intraocular pressure (IOP) to diurnal fluctuation of IOP in low tension glaucoma: a multivariate analysis. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1992; 96: 1007.
  23. Zeimer Ran C. Circadian variations in intraocular pressure. En *The Glaucomas* de Ritch R.; Shields M.B. y Krupin T. Mosby, Second Edition, St. Louis. 1996. Capitulo 21; p 430.
  24. Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl* 1964; 78: 1.
  25. Botling Taube A., Alm A. Circadian intraocular pressure curves. Should we measure pressure around the clock? <http://www.glaucomaworld.com> N 12 Upsala (Sweden)- March 1998.
  26. Horie T., Kitazawa Y. The Clinical significance of diurnal pressure variations in primary open angle glaucoma. *Jpn J. Ophthalmol*, 1979; 23:310-333.
  27. Asrani S.; Zeimer R.; Wilensky J.; Giesser D.; Vitale S.; Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J. Glaucoma* 2000 Apr; 9 (2): 134-42.
  - 28) Wilensky J.T.; Gieser, D.K.; Dietsche, M.L.; Mori M.T.; Zeimer R. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology* 1993; 100 (6): 940-944.
  29. Xi X.R.; Qureshi I.A.; Wu X.D.; Huang Y.B.; Shiarkar E. Diurnal variation of intraocular pressure in normal and ocular hypertensive subjects of China. *J Pak. Med. Assoc* 1996; 46 (8): 171-174.
  30. Hart, W.M. M.D., PhD. Presión Intraocular.. En "Fisiología del Ojo". Aplicación Clínica. Adler. Mosby. Ninth Edition. Madrid. 1994; Capitulo 8; pp 250-269.
  - 31) Eapen Jacob, B.A.; Fitzsimon J.S.; Brubaker R. F. Combined Corticosteroid and Catecholamine Stimulation of Aqueous Humor Flow. *Ophthalmology*, 1996; 103 (8): 1303-1308.
  32. Brubaker, R. F. Flow of aqueous humor in humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991; 32:3145-3166.
  33. Reiss, G.R.; Lee, D. A.; Topper, J. E. Brubaker, R. F. Aqueous humor flow during sleep. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984; 25:776-778.
  34. Bill, A. Intraocular pressure. *Adler's physiology of the eye*. Fifth edition. De. Moses, pp 249- 272. C.V. Mosby. St. Louis, 1970. Citado por Sampaolosi en *Glaucoma*. Panamericana. Segunda Edición. Buenos Aires 1991. Capítulo 5. Presión Ocular y su regulación. Pp: 91-101.
  35. Tarkanen, A.; Leikola, J. Postural variations of the intraocular pressure as measured with the Mackay-Marg tonometer. *Acta Ophthalmol.* 1967; 45:569-574.
  36. Qureshi I.A.; Xiao B.J.; Yang, B. J.; Zhang J.; Ziang D.W.; Hui J.L. Seasonal and diurnal variations of ocular pressure in ocular hypertensive subjects in Pakistan. *Singapore Med. J.* 1999; 40 (05).
  37. Boyd T.A.S.; McLeod L.D. Circadian rhythms of plasma corticoid levels, intraocular pressure and aqueous outflow facility in normal and glaucomatous eyes. *Ann. N Y Acad Sci.* 1964; 117:597-613.
  38. Maus, T. L.; McLaren, J.W.; Shepard, J. W.; Brubaker, R. F. The effects of sleep on circulating catecholamines and aqueous flow in human subjects. *Exp. Eye Res.* 1996; 62:351-358.
  39. Gloster, J.; Poinoosawmy, D. Changes in intraocular pressure during and after the dark room test. *Br. J. Ophthalmol*; 1973; 57:170-178.
  40. Koskela, T.; Brubaker, R. F. The nocturnal suppression of aqueous humor flow in human is not blocked by bright light. *Invest. Ophthalmol. Vis.Sci.* 1991; 32:2504-2506.
  - 41) Liu J. H. K. Circadian Rhythm of Intraocular Pressure. *Journal of Glaucoma*; 1998; 7:141-147.
  42. Buckingham T.; Young R. The rise and fall of intraocular pressure: the influence of physiological factors. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 1986; 6 (1):95-99.
  43. Krag S.; Andersen H.B.; Sorensen T. Circadian intraocular pressure variations with beta blockers. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77 (5): 50-503;
  44. Reynolds P.M.; Crick P.R. Diurnal curves during topical timolol therapy: a one year study. *Glaucoma*; 1982; 4:262-266.
  45. Rota-Bartelink A.M.; Pitt A.; Story Y. Influence of diurnal variation on the intraocular pressure measurement of treated primary open-angle glaucoma during office hours. *J. Glaucoma* 1996;5 (6):410-415.