

SECCIÓN ARTÍCULOS CIENTÍFICOS ORIGINALES

Presión intraocular en conejos albinos Nueva Zelanda: experiencia con tonómetro de Goldman

Dr. Javier Medrano-Palafox, Dr. Leopoldo Martín Baiza-Durán, Dra. Angélica Yussett Contreras-Rubio, Dr. Jaime Álvarez-Delgado, Dra. Kira Chávez-Villa, Dra. Anel De Luca-Brown, M.V.Z. Luis Gerardo Urquides-Espinoza

RESUMEN

Objetivo: Reportar la presión intraocular con tonómetro de Goldman en conejos albino Nueva Zelanda.

Material y métodos: Se estudiaron 125 conejos albino Nueva Zelanda. La medición de la presión intraocular se llevó a cabo en horario matutino y vespertino. Se calculó el promedio $\pm$ desviación estándar de la presión intraocular y de las mediciones en ambos horarios así como las diferencias de presión intraojo e interobservador.

Resultados: Se realizó un total de 860 mediciones obteniéndose una presión intraocular promedio de 9.0 ± 1.3 mm Hg, presión intraocular matutina de 9.0 ± 1.4 mm Hg y vespertina de 9.1 ± 1.3 mm Hg. Las diferencias intraojo fueron ≤ 2 mm Hg en 91% de los conejos. Las diferencias interobservador fueron ≤ 3 mm Hg en el 98% de las mediciones con un coeficiente de correlación de Pearson = 1.

Conclusiones: La presión intraocular normal en conejos albino Nueva Zelanda medida con tonómetro de Goldman se reportó con diferencias mínimas intraojo e interobservador.

Palabras clave: Presión intraocular, conejos albino Nueva Zelanda.

SUMMARY

Objective: To report the intraocular pressure of New Zealand albino rabbits measured with Goldman's tonometer.

Material and methods: One hundred twenty-five New Zealand albino rabbits were studied. The intraocular pressure measurements were carried out mornings and evenings. Mean $\pm$ standard deviation of the intraocular pressure and pressures measured mornings and evenings were calculated as well as intra-eye and inter-observer differences.

Results: A total of 860 measurements were conducted with a pressure result of 9.0 ± 1.3 mmHg, a morning pressure of 9.0 ± 1.4 mmHg and an evening pressure of 9.1 ± 1.3 mmHg. Intra-eye differences were ≤ 2 mm Hg in 91% of the rabbits. Inter-observer differences were ≤ 3 mmHg in 98% of measurements resulting a Pearson's correlation coefficient = 1.

Conclusions: The normal intraocular pressure in New Zealand albino rabbits measured with Goldman's tonometer were reported with minimal intra-eye and inter-observer differences.

Key words: Intraocular pressure, New Zealand albino rabbits.

INTRODUCCIÓN

En las investigaciones del glaucoma, frecuentemente se utilizan conejos para la valoración de nuevos fármacos y procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, no se ha establecido aún el método óptimo para medir la presión intraocular (PIO) en estos animales (1, 2). Estudios de modelo animal han reportado mediciones utilizando distintos tonómetros como el neumotonómetro y tonómetros de aplanación manual (Tono-Pen XL®, Perkins®, Mackay Marg®) (1-3). A pesar de que el tonó-

metro de Goldman es el estándar de oro para la medición de la PIO, existen pocos estudios en modelos animales que lo hayan utilizado. En estos casos se tuvo que modificar la técnica para su aplicación, sedar a los animales de estudio y alterar la estructura del prisma debido a la dificultad de usarlo en ojos que difieren del humano (4-14). A pesar de que utilizaron técnicas de calibración para validar las mediciones y comparar las variaciones de la PIO, ninguno determinó los niveles de PIO fisiológicas en la especie estudiada. Anteriormente se han reportado los valores promedio de la PIO fisio-

Departamento de Investigación Clínica, Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. Zapopan, Jalisco, México.

Correspondencia: Dr. Leopoldo Martín Baiza-Durán. Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. Av. Paseo Del Norte No. 5255. Col. Guadalajara Technology Park, Zapopan, Jal. C.P. 45010. Tel.: (33) 3001-4279 Fax: (33) 3942-5632, E-mail: baizaduran@yahoo.com.mx.

lógica en conejos, sin embargo estos fueron obtenidos por medio de neumotonómetro y tonómetro de aplanación MacKay Marg® (3, 15).

El propósito de este estudio fue determinar la PIO normal en conejos albino Nueva Zelanda utilizando el tonómetro de Goldman.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron un total de 125 conejos albino Nueva Zelanda con un peso de 2 a 3 kg durante mayo a agosto de 2009. Todos los animales de estudio fueron alojados en jaulas individuales durante un mínimo de 7 días antes de dar inicio a la evaluación. Los conejos fueron estudiados en cuatro grupos: 35 sujetos (un grupo) y 30 sujetos (tres grupos). A cada grupo se le valoró la PIO en un sólo día y ninguno se volvió a utilizar para mediciones posteriores. Este estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO por sus siglas en inglés).

Se utilizó un tonómetro de Goldman previamente calibrado y montado en una lámpara de hendidura. Las mediciones se llevaron a cabo a las 9:00 ± 1:00 hora (AM) y a las 15:30 ± 1:00 hora (PM) por dos oftalmólogos. Se utilizó fluoresceína tópica para la tinción de la superficie ocular, aplicada previa a la toma de la PIO.

Sobre una superficie plana, el conejo fue sometido con sujeción manual. Se colocó su cabeza encima de la mentonera exhibiendo el ojo lateralmente para la aplicación de fluoresceína y medición de la PIO. Se procedió de la misma forma para el ojo contralateral (Figura 1). No se utilizó sedante ni anestésico tópico en los conejos durante el estudio.

Se calculó el promedio ± desviación estándar (DE) de la PIO, PIO máxima y mínima así como promedio ± DE de la PIO por horario AM y PM. Asimismo, las diferencias de PIO intraojo se calcularon en cada conejo obteniendo el valor absoluto de la resta de la PIO de OD menos OI. Las diferencias interobservador fueron analizadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

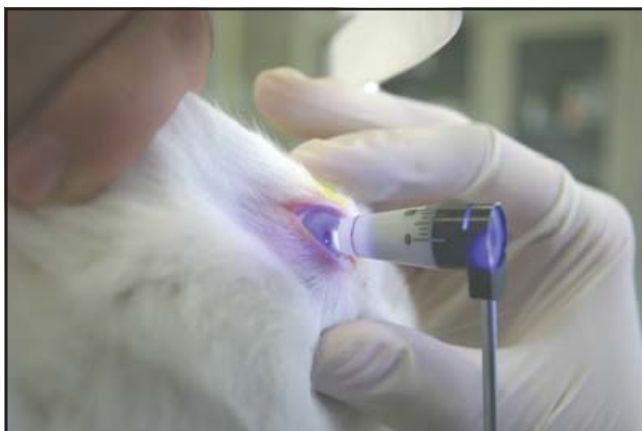
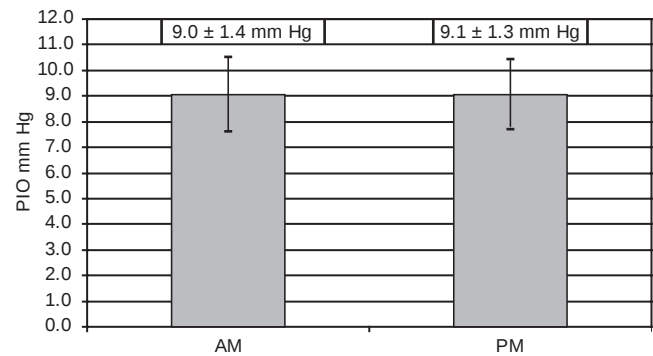


Fig. 1. Tonometría en la lámpara de hendidura.

Gráfica 1. PIO promedio, AM vs PM



La gráfica muestra el promedio ± de de pio obtenida a las 9:00 ± 1:00 h (AM) y a las 15:30 ± 1:00 h (PM). Se realizaron un total de 860 mediciones: 430 tomasAM y PM. Nótese la diferencia mínima de 0.1 mm Hg entre ambas mediciones.

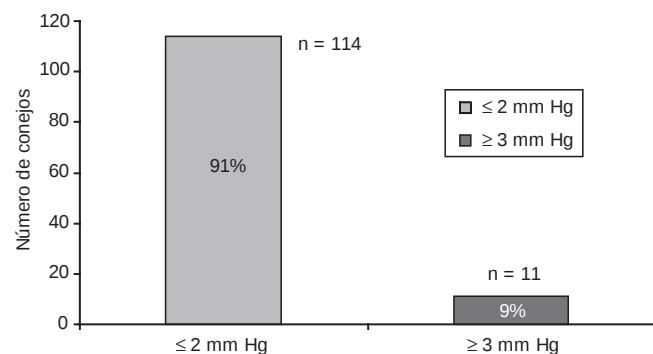
RESULTADOS

Se valoraron 250 ojos de 125 conejos albino Nueva Zelanda. El primer grupo de conejos (n = 35) fue evaluado en los horarios señalados por un oftalmólogo (140 mediciones); los 3 grupos restantes (n = 90) fueron evaluados por ambos oftalmólogos (720 mediciones), obteniéndose un total de 860 mediciones.

El promedio de la PIO fue de 9.0 ± 1.3 mm Hg. Los promedios en las mediciones AM y PM fueron de 9.0 ± 1.4 mm Hg y 9.1 ± 1.3 mm Hg, respectivamente (Gráfica 1). En ambos horarios la PIO máxima fue de 13 mm Hg y la mínima de 6 mm Hg.

La diferencia de presiones intraojo resultó menor o igual a 2 mm Hg en 91% de las mediciones (Gráfica 2). Asimismo, las diferencias interobservador fueron menores o igual a 3 mm Hg en 98% de las mediciones (Cuadro 1) obteniéndose un coeficiente de correlación de Pearson = 1.

Gráfica 2. Diferencias de PIO intraojo en 125 conejos estudiados



La gráfica representa el porcentaje de conejos que tuvieron 2 o menos mm Hg (barra mayor) o 3 o más mm Hg (barra menor) de diferencia en el ojo derecho e izquierdo durante las mediciones.

Cuadro 1. Diferencias interobservador (360 mediciones)

	Diferencias (mm Hg)					
	0	1	2	3	4	5
AM	40	62	49	24	4	1
PM	37	66	45	30	2	0
Total	77	128	94	54	6	1

Correlación de Person = 1.

DISCUSIÓN

En la investigación del glaucoma, los estudios de modelo animal juegan un papel importante en el desarrollo de nuevos tratamientos (1). El conejo albino Nueva Zelanda es utilizado ampliamente en estos estudios por su fácil manejo y resguardo en el laboratorio. Lo más importante en estas investigaciones es valorar los cambios de la PIO, por lo que el tonómetro ideal es aquel que sea preciso, pero también consistente y con una variabilidad mínima en las mediciones. Aunque el método óptimo para medir la PIO en estos animales no se ha establecido todavía (1, 2) decidimos utilizar el tonómetro de Goldman por ser el estándar de oro de medición. Sin embargo, debemos tener en consideración que éste y otros tonómetros están diseñados para humanos y que, al ser utilizados en otras especies, pueden presentarse limitantes por la diferencia de la anatomía corneal (ausencia de la membrana de Bowman en conejos), la rigidez corneal y la composición de la película lagrimal.

El presente estudio determinó la PIO normal en conejos albino Nueva Zelanda utilizando el tonómetro de Goldman. La PIO promedio resultó ser menor que en otros estudios realizados con distintos tonómetros y que difieren en número de conejos, peso y metodología. En el Cuadro 2 se describe que las presiones intraoculares en nuestro estudio oscilaron entre 6 y 13 mm Hg, un rango de 8 mm Hg que se compara con el reportado por Vareilles y cols. (3) quienes estudiaron una muestra de 1200 ojos. Estos datos nos sugieren que la variación normal de la PIO en conejos puede presentarse en ese rango independientemente del tonómetro utilizado.

Con respecto a las diferencias de presiones intraojo, 91% de los conejos presentaron presiones iguales o similares en ambos ojos con valores que oscilaron entre 0 y 2 mm Hg. En realidad, muy pocos conejos difirieron de 3 o más mm Hg, lo que nos sugiere que en reducidas ocasiones los conejos estuvieron expuestos a factores que pueden aumentar las diferencias intraojo como la manipulación del conejo durante las mediciones, el estrés del mismo, haber ejercido cierta presión manual en los párpados para tomar la PIO, entre otros. Por lo tanto, los observadores utilizaron una técnica constante y cuidadosa en la mayoría de las mediciones, donde no fue notoria una curva de aprendizaje.

Las diferencias interobservador resultaron menores o iguales a 3 mm Hg en 98% de las mediciones y 2% difirieron de 4 a 5 mm Hg. No se obtuvieron diferencias interobservador mayores a 5 mm Hg. Estos resultados concuerdan con la

Cuadro 2. Comparación de la PIO en distintos estudios publicados

	Vareilles P.	Katz R.	Estudio actual
No. conejos	NE	10	125
Peso (kg)	2.5-3.5	2.3-4.5	2-3
No. ojos	1200	20	250
No. mediciones	1200	50	860
PIO promedio	18.8	NE	9
PIO max	23	16	13
PIO min	15	8.5	6
Periodo del estudio	1 año	24 horas	4 meses
Tonómetro	TN	MM	TG

NE = No específica; TN = Tonómetro neumático; MM = Mackay Marg; TG = Tonómetro de Goldmann.

revisión de Whitacre y Stein donde se considera que la variabilidad interobservador puede ser de ± 3 mm Hg (16). Asimismo, obtuvimos un coeficiente de correlación interobservador = 1 con la fórmula de Pearson, lo que nos indica una similitud entre ambos oftalmólogos tanto en las mediciones AM y PM (Cuadro 1).

Concluimos que la PIO normal en conejos, medida con tonómetro de Goldman, no presentó variaciones por arriba de los rangos establecidos con otros tonómetros en estudios anteriores. Asimismo, la PIO promedio en conejos será diferente de acuerdo al tipo de tonómetro utilizado. Las diferencias de PIO intraojo fueron mínimas así como las diferencias interobservador. Los resultados que mostramos en este estudio pueden servir como marco de referencia para ensayos preclínicos posteriores.

REFERENCIAS

1. Lim KS, Wickremasinghe SS, Cordeiro MF, Bunce C, Khaw PT. Accuracy of intraocular pressure measurements in New Zealand white rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(7): 2419-2423.
2. Abrams LS, Vitale S, Jampel HD. Comparison of three tonometers for measuring intraocular pressure in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(5):940-944.
3. Vareilles P, Conquet P, Le Douarec JC. A method for the routine intraocular pressure (IOP) measurement in the rabbit: range of IOP variations in this species. *Exp Eye Res* 1977; 24(4):369-375.
4. Kaufman PL. Aqueous humor dynamics following total iridectomy in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18(8):870-874.
5. Kaufman PL, Davis GE. "Minified" Goldman applanating prism for tonometry in monkeys and humans. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(3):542-546.
6. Oltmanns MH, Samudre SS, Castillo IG y cols. Topical WIN55212-2 alleviates intraocular hypertension in rats through a CB1 receptor mediated mechanism of action. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24(1):104-115.
7. Gabelt BT, Okka M, Dean TR, Kaufman PL. Aqueous humor dynamics in monkeys after topical R-DOI. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(12):4691-4696.

8. Gabelt BT, Seeman JL, Podos SM, Mittag TW, Kaufman PL. Aqueous humor dynamics in monkeys after topical 8-iso PGE (2). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(3):892-899.
9. Gabelt BT, Gottanka J, Lütjen-Drecoll E, Kaufman PL. Aqueous humor dynamics and trabecular meshwork and anterior ciliary muscle morphologic changes with age in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(5):2118-2125.
10. Gabelt BT, Millar CJ, Kiland JA, Peterson JA, Seeman JL, Kaufman PL. Effects of serotonergic compounds on aqueous humor dynamics in monkeys. *Curr Eye Res* 2001; 23(2):120-127.
11. Cohan BE, Bohr DF. Measurement of intraocular pressure in awake mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(11):2560-2562.
12. Cohan BE, Bohr DF. Goldman applanation tonometry in the conscious rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(2):340-342.
13. Tian B, Gabelt BT, Crosson CE, Kaufman PL. Effects of adenosine agonists on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. *Exp Eye Res* 1997; 64(6):979-989.
14. Green K. Techniques of intraocular pressure determination. *Lens Eye Toxic Res* 1990; 7(3-4):485-489.
15. Katz RS, Henkind P, Weitzman ED. The circadian rhythm of the intraocular pressure in the New Zealand White rabbit. *Invest Ophthalmol* 1975; 14(10):775-780.
16. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldman-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993; 38(1):1-30.