

EFFECTO DE LA INSTILACIÓN DEL COLICURSI® ANESTÉSICO DOBLE (TETRACAÍNA 0,1% Y OXIBUPROCAÍNA 0,4%) SOBRE EL ESPESOR CORNEAL CENTRAL Y PARACENTRAL

EFFECT OF DOUBLE ANAESTHETIC COLICURSI® (TETRACAINE 0.1% AND OXIBUPROCAINE 0.4%) ON CENTRAL AND PARACENTRAL CORNEAL THICKNESS

DÍAZ-REY JA¹, GIRÁLDEZ MJ², GARCÍA-RESÚA C², YEBRA-PIMENTEL E³

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es estudiar el efecto sobre el espesor corneal central (ECC) y paracentral a 2,5 mm del centro en los hemimeridianos nasal, temporal, superior e inferior, de la anestesia tópica en la que se combinan el clorhidrato de tetracaína 0,1% y el clorhidrato de oxibuprocaina 0,4%.

Material y método: Se determinó el espesor corneal central y paracentral a 2,5 mm del centro de la córnea en los ojos derechos de 12 varones jóvenes mediante Orbscan. Las medidas se realizaron cada dos minutos durante un periodo de 16 minutos previo y posterior a la instilación del anestésico.

Resultados: El análisis estadístico muestra que no existe variación en el espesor corneal central y paracentral antes y después de la instilación del anestésico Colircusi® anestésico doble con clorhidrato de tetracaína 0,1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0,4% (ANOVA para medidas repetidas, $p > 0,05$). Aunque no fueron estadísticamente significativas la

ABSTRACT

Objective: To study the effect of 1 drop of combined topical anaesthesia (tetracaine 0.1% and oxybuprocaine 0.4%) on central corneal thickness (CCT) values and at 2.5 mm from the corneal centre in nasal, temporal, superior and inferior hemimeridians, monitored by Orbscan over a period of 16 minutes.

Materials and methods: The corneal thickness of 12 right eyes of 12 young healthy men was determined using the Orbscan Topography System. Values were determined at the centre and paracentral regions 2.5 mm from the centre every 2 minutes for 16 minutes before and after the administration of 1 drop of double anaesthetic Colircusi® which contains tetracaine 0.1% and oxybuprocaine 0.4%.

Results: There was no obvious trend of central and paracentral corneal thickness value change before and after administration of Colircusi® (paired ANOVA, $p > 0.05$). Although corneal thickness variation was not statistically significant, higher differences were observed at the 6 minute time-

Recibido: 23/3/07. Aceptado: 29/12/08.

Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

¹ Licenciado en Medicina y Cirugía. Oftalmólogo. Universidad de Minho, Braga, Portugal.

² Diplomada en Óptica y Optometría.

³ Doctora en Farmacia.

Correspondencia:

Eva Yebra-Pimentel Vilar

Escuela Universitaria de Óptica y Optometría

Universidad de Santiago de Compostela

Campus Sur

15782 Santiago de Compostela

E-mail: eyebra@usc.es

mayor variación de espesor se observa para el ECC a los 6 minutos y para el paracentral a los 8 minutos en el hemimeridiano nasal.

Conclusiones: Una gota de Colircusi® anestésico doble con clorhidrato tetracaina 0,1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0,4% no produce una variación significativa del ECC ni paracentral a 2 mm del centro en los hemimeridianos nasal, temporal, superior e inferior.

Palabras clave: Córnea, espesor corneal, paquimetría, tetracaina, oxibuprocaina, anestesia tópica.

point for CCT and at 8 minutes for nasal paracentral corneal thickness.

Conclusions: One drop of double anaesthetic Colircusi® with tetracaine 0.1% and oxibuprocaine 0.4% does not produce any significant change in central corneal thickness or in paracentral regions 2.5 mm from the centre (nasal, temporal, superior and inferior hemi meridians) (*Arch Soc Esp Ophthalmol* 2009; 84: 23-30).

Key words: Cornea, corneal thickness, pachymetry, tetracaine, oxybuprocaine, topical anaesthesia.

INTRODUCCIÓN

El espesor corneal es un índice de integridad y de salud ocular, siendo sus variaciones un indicativo del estado metabólico de la córnea, ya que aumentos en el espesor corneal pueden correlacionarse linealmente con aumentos de hidratación (1). Resulta ser un indicador de excepción a la hora de evaluar el éxito o fracaso de una adaptación de lentes de contacto; resulta crucial en el diagnóstico de determinadas patologías corneales; es determinante en la evaluación pre-quirúrgica y seguimiento en cirugía refractiva, así como, en el efecto que ciertos medicamentos oculares y sistémicos tienen sobre el espesor corneal.

La anestesia corneal tópica es usada en diferentes exámenes visuales tales como biometría ultrasónica, tonometría de aplanación y paquimetría ultrasónica. Estudios previos sobre el efecto de diferentes anestésicos tópicos en el espesor de la córnea, llevados a cabo con diferentes métodos paquimétricos, se centraban en el espesor corneal central (ECC), existiendo diferencias en sus resultados; mientras que en algunos casos se observa un incremento transitorio de espesor, otros no encuentran variaciones significativas del ECC (2-5). En cuanto a las variaciones de espesor paracentral inducidas por anestesia tópica, Asensio y col (6), utilizando el Orbscan, observan que no existen variaciones significativas en el espesor corneal a los 3 minutos de la instilación de oxibuprocaina al 0,4%.

El objetivo del presente trabajo es estudiar el efecto de la anestesia tópica en la que se combinan el clorhidrato de tetracaina 0,1% y el clorhidrato de oxibuprocaina 0,4%, sobre el ECC y paracentral determinando el espesor corneal nasal (ECN), temporal (ECT), superior (ECS) e inferior (ECI) a

2,5 mm del centro en los hemimeridianos nasal (ECN). Para ello se utiliza el Orbscan, instrumento cuya utilización está muy extendida en la práctica oftalmológica en España.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO

En el presente estudio participaron 12 hombres jóvenes (media: 22,5 años) cuya refracción estaba comprendida entre +2,00 D y -3,00 D, el astigmatismo corneal era menor que 1,00 D, y presentaban una agudeza visual mayor o igual a 20/20. Todos los sujetos eran sanos, sin previa historia de uso de lentes de contacto ni cirugía ocular, ausencia de patología ocular o sistémica, con una presión intraocular menor a 21 mmHg y no estaban recibiendo ningún tipo de medicación tópica o sistémica. Con el fin de evitar los efectos hormonales sobre el espesor y curvatura corneal (7) no se incluyó en la muestra de estudio a ninguna mujer. Este estudio fue llevado a cabo de acuerdo a los estándares éticos establecidos en la declaración de Helsinki. Una vez los procedimientos fueron explicados a los pacientes, éstos firmaron el consentimiento informado.

El anestésico utilizado en este estudio fue Colircusi® anestésico doble con clorhidrato tetracaina 0,1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0,4%, agentes que se suelen utilizar al 0,5% y al 0,4% respectivamente cuando son el único agente anestésico presente. El agente preservante presente en dicho anestésico es el clorbutanol.

Se determinaron los datos de espesor mediante paquimetría de barrido óptico Orbscan II® en el centro y en 4 localizaciones corneales paracentrales:

Tabla I. Valor medio en μm (media \pm DE) de EC central y paracentral (nasal, temporal, superior e inferior a 2,5 mm del centro de la córnea) en una muestra de $n=12$ sujetos, previo a la instilación del anestésico (valor basal) y después de la instilación del anestésico en intervalos de 2 minutos

	Central	Nasal	Temporal	Superior	Inferior
Basal	558 DE 43	647 DE 43	591 DE 32	649 DE 39	620 DE 43
2 minutos	556 DE 44	644 DE 48	592 DE 34	653 DE 44	614 DE 45
4 minutos	557 DE 45	647 DE 42	589 DE 33	649 DE 42	621 DE 44
6 minutos	554 DE 44	642 DE 45	588 DE 36	642 DE 45	620 DE 46
8 minutos	556 DE 43	640 DE 42	590 DE 32	650 DE 39	618 DE 40
10 minutos	555 DE 44	646 DE 43	595 DE 39	648 DE 33	616 DE 49
12 minutos	555 DE 46	636 DE 61	599 DE 32	645 DE 45	617 DE 39
14 minutos	557 DE 42	643 DE 48	595 DE 34	645 \pm 43	617 DE 45
16 minutos	556 DE 44	640 DE 49	595 DE 33	644 \pm 45	624 DE 50

DE: Desviación estándar.

2,5 mm nasal, 2,5 mm temporal, 2,5 mm superior y 2,5 mm inferior respecto del centro de la córnea.

Primeramente se determinó el ECC y el espesor corneal paracentral sin anestésico, durante 16 minutos a intervalos de 2 minutos, tras lo cual se instiló una gota de anestésico (tetracaína al 0,1% y de oxibuprocaina clorhidrato al 0,4%. Colircusí anestésico doble. Alcon Cusí SA, Barcelona). A continuación se realizó de nuevo la paquimetría mediante Orbscan cada 2 minutos durante un periodo de 16 minutos después de la instilación.

Para el análisis estadístico de la influencia del anestésico en el ECC y paracentral, se utilizó el programa informático SPSS[®] Professional Statistics 14.0. (SPSS for Windows, Chicago, Illinois, USA). Para estudiar las variaciones de espesor corneal

durante los 16 minutos previos a la instilación del anestésico, o variación espontánea, se utilizó un test ANOVA para medidas repetidas para la zona central, y para cada una de las zonas paracentrales, determinando en cada caso el valor de espesor corneal basal. Para estudiar la variación de espesor corneal después de instilar el anestésico se comparó el valor basal con todos los valores de espesor en cada momento utilizando nuevamente el test ANOVA de medidas repetidas. Los parámetros de tendencia central utilizados fueron la media y la desviación estándar (DE). Además, para obtener el 95% de probabilidad de las diferencias de espesor también se determinó el intervalo del 95% de las diferencias (IC 95%), mediante la expresión: $\text{media} \pm 1,96 \times \text{DE}$. El nivel de significación estadística del presente estudio se estableció en el 5% ($p \leq 0,05$).

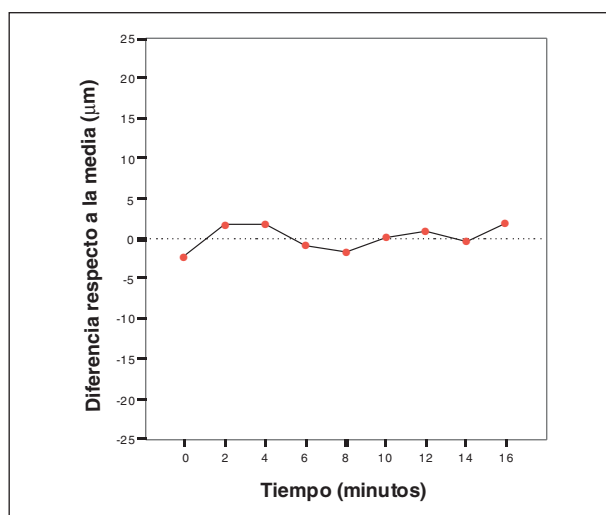


Fig. 1: Variación espontánea media de ECC, medido cada 2 minutos durante un periodo de 16 minutos previa a la instilación del anestésico.

RESULTADOS

El análisis de las variaciones de espesor en las localizaciones corneales estudiadas durante los 16 minutos previos a la instilación de anestésico muestra que no existía variación en el espesor corneal central y paracentral durante dicho periodo de tiempo (ANOVA de un factor para medidas repetidas, $p > 0,05$). Por lo tanto, para cada sujeto y en cada zona corneal, se consideró la media de los valores obtenidos durante el periodo previo a la instilación del anestésico como el valor basal, frente al que se compararon los sucesivos valores de espesor tras la instilación del anestésico (tabla I). Los valores mínimos y máximos del espesor corneal paracentral se observaron en las localizaciones temporal y superior respectivamente. Las variaciones espontáneas de ECC y paracentral se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente.

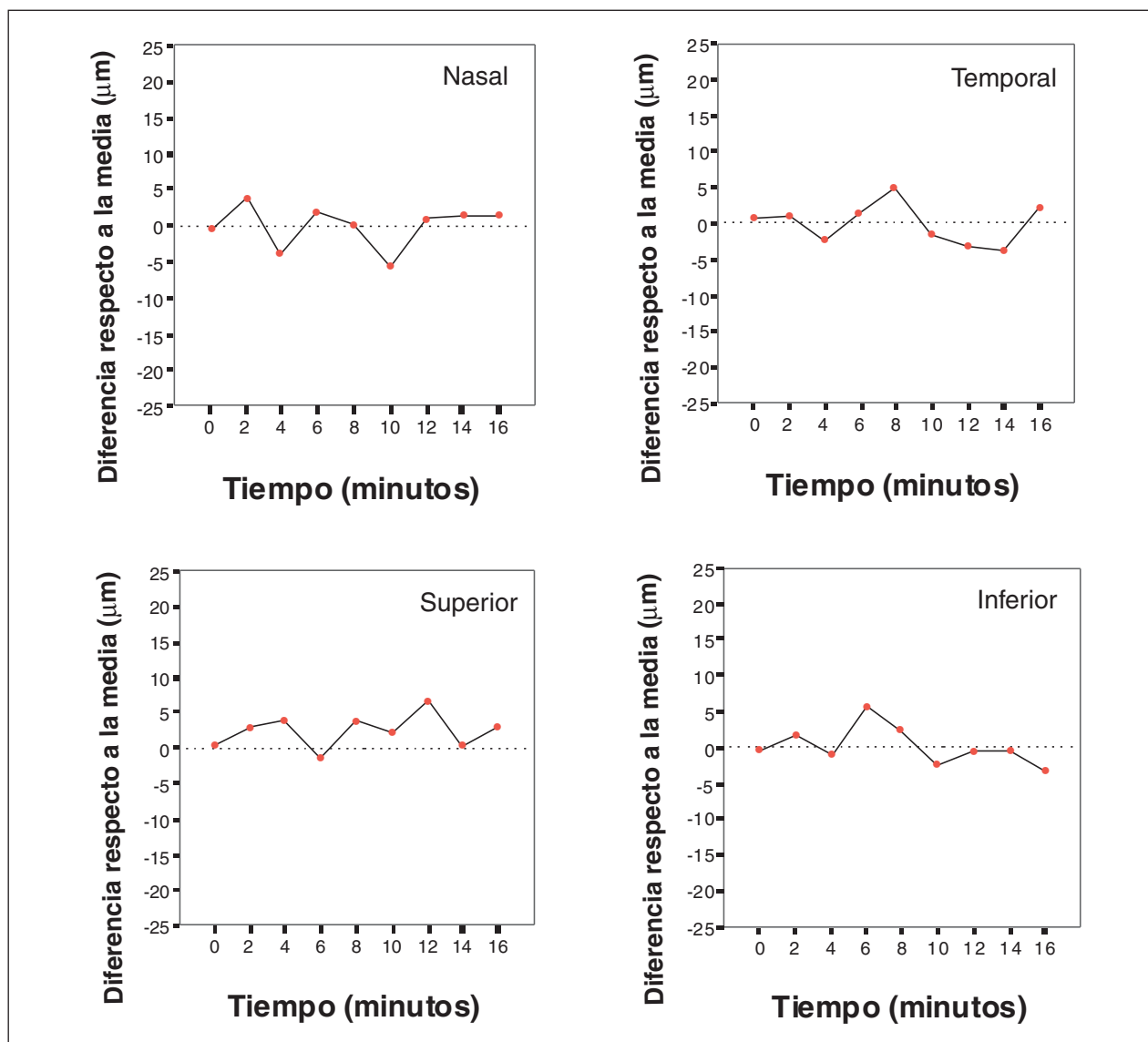


Fig. 2: Variación espontánea media de ECN, ECT, ECS y ECI, medido cada 2 minutos durante un periodo de 16 minutos previa a la instilación del anestésico.

En la tabla I también se muestran los valores medios para cada localización corneal estudiada, obtenidos cada 2 minutos durante un periodo de 16 minutos después de la instilación de Colircusi® anestésico doble con clorhidrato de tetracaina 0,1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0,4%.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para cada zona corneal entre los valores basales y los obtenidos tras la instilación del anestésico en ninguno de los momentos medidos (ANOVA para medidas repetidas, $p > 0,05$). En la

tabla II se muestra la variación media y los IC 95% correspondiente a cada momento de medida para el ECC y paracentral, observándose que la mayor variación se corresponde para el ECC a los 6 minutos y para el paracentral a los 8 minutos en el hemimeridiano nasal. La representación gráfica de las variaciones (media, DE) en los 16 minutos posteriores a la instilación del anestésico doble (oxibuprocaina 0,1% y tetracaina 0,4%) se muestran en las figuras 3 para el ECC y en la figura 4 para el espesor corneal paracentral.

Tabla II. Diferencia media (μm) y 95 % IC del ECC basal y paracentral basal (ECN, ECT, ECS y ECI) de doce sujetos con el obtenido a diferentes tiempos después de instilar el anestésico

	ECC	ECN	ECT	ECS	ECI
2 min	-1,08 DE 9,25	-2,54 DE 18,79	0,82 DE 19,54	5,00 DE 17,70	-5,17 DE 19,93
4 min	-0,50 DE 10,59	-1,90 DE 19,82	-2,09 DE 22,03	1,54 DE 19,31	1,83 DE 17,14
6 min	-3,17 DE 6,62	-3,90 DE 17,20	-2,09 DE 15,09	-1,91 DE 25,79	0,083 DE 14,80
8 min	-1,17 DE 13,55	-6,90 DE 17,34	-1,73 DE 17,81	0,45 DE 21,10	-1,33 DE 20,54
10 min	-2,42 DE 12,32	0,45 DE 14,83	4,18 DE 23,74	-3,00 DE 21,49	-3,83 DE 22,56
12 min	-2,25 DE 12,48	-5,18 DE 20,09	4,00 DE 21,52	-2,09 DE 21,78	-2,25 DE 18,61
14 min	-0,92 DE 8,42	-3,36 DE 18,32	5,36 DE 18,03	-2,54 DE 22,04	-2,42 DE 25,48
16 min	-1,17 DE 15,45	-6,09 DE 22,99	5,45 DE 20,91	-6,27 DE 23,55	4,00 DE 27,17

DE: Desviación estándar.

DISCUSIÓN

El valor de espesor corneal basal central encontrado en este estudio (558 DE 43 μm) se aproxima a los encontrados por otros autores (3,5,6,8), y, aunque difiere de otros estudios (2,4), esta diferencia podría deberse a los diferentes procedimientos de medida utilizados así como a las diferencias en las muestras de estudio. En cuanto al espesor corneal basal observado a 2,5 mm del centro en la córnea nasal, temporal, superior e inferior, los valores en el presente estudio concuerdan en gran medida con los referidos por otros autores utilizando también el Orbscan (6,8), con el menor espesor en la localización temporal, y mayor en la zona superior. En cuanto a la utilidad del Orbscan en la medida del espesor corneal, estudios previos han demostrado que el Orbscan proporciona valores más altos que los paquímetros ópticos y ultrasónicos (9,10). Sin embargo, Marsich y Bullimore (9) observaron que el Orbscan mostraba una repetibilidad en las medidas centrales (IC 95% de -10 a $+17$ μm), e incluso en las periféricas, mejor que la paquimetría óptica y ultrasónica, y también se ha demostrado su utilidad para la medida del espesor corneal en investigación y en clínica (11,12). Por otra parte, Cho y Cheung (13), si bien observan unos IC 95% similares a los observados por Marsich y Bullimore (9) en cuando al ECC, cuestionan la aplicación clínica de dicho instrumento cuando encuentran unos 95% IC en las localizaciones paracentrales temporal, superior e inferior entre 25 y 30 para el límite superior y entre -27 y -34 para el límite inferior, siendo dichos intervalos mayores en el caso de la localización nasal. Esto implica que variaciones de espesor de 30 micras medidas con el Orbscan pueden estar no indicando un cambio real.

La anestesia corneal tópica es usada en diferentes exámenes visuales tales como biometría ultrasónica, tonometría de aplanación de Goldmann y paquimetría ultrasónica. Además, el efecto de los anestésicos tópicos sobre el espesor corneal es importante en las evaluaciones previas a la cirugía refractiva, puesto que el espesor corneal es uno de los principales parámetros a tener en cuenta en la indicación o no de este tipo de cirugía. Estudios previos indican que el espesor corneal residual después de la ablación es un factor crítico en el desarrollo de una ectasia corneal post-cirugía, situación que resultaría en un aumento de la miopía, astigmatismo irregular y disminución de la agudeza visual (14-16).

Si bien es conocido el efecto de los anestésicos sobre el epitelio, estroma y endotelio corneal con el

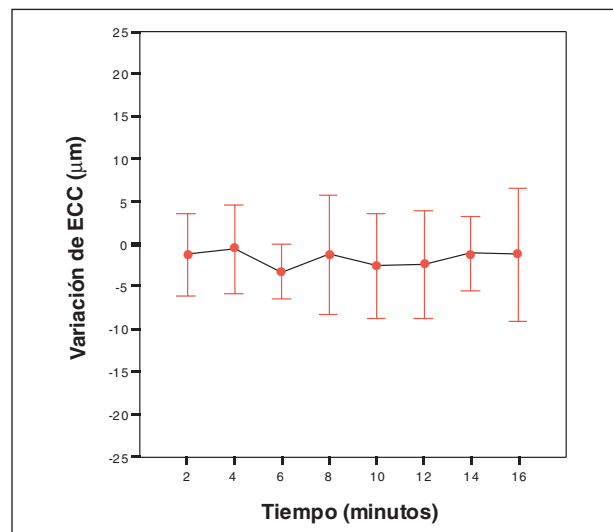


Fig. 3: Variación de ECC (media \pm DE), medido cada 2 minutos durante un periodo de 16 minutos tras la instilación del anestésico.

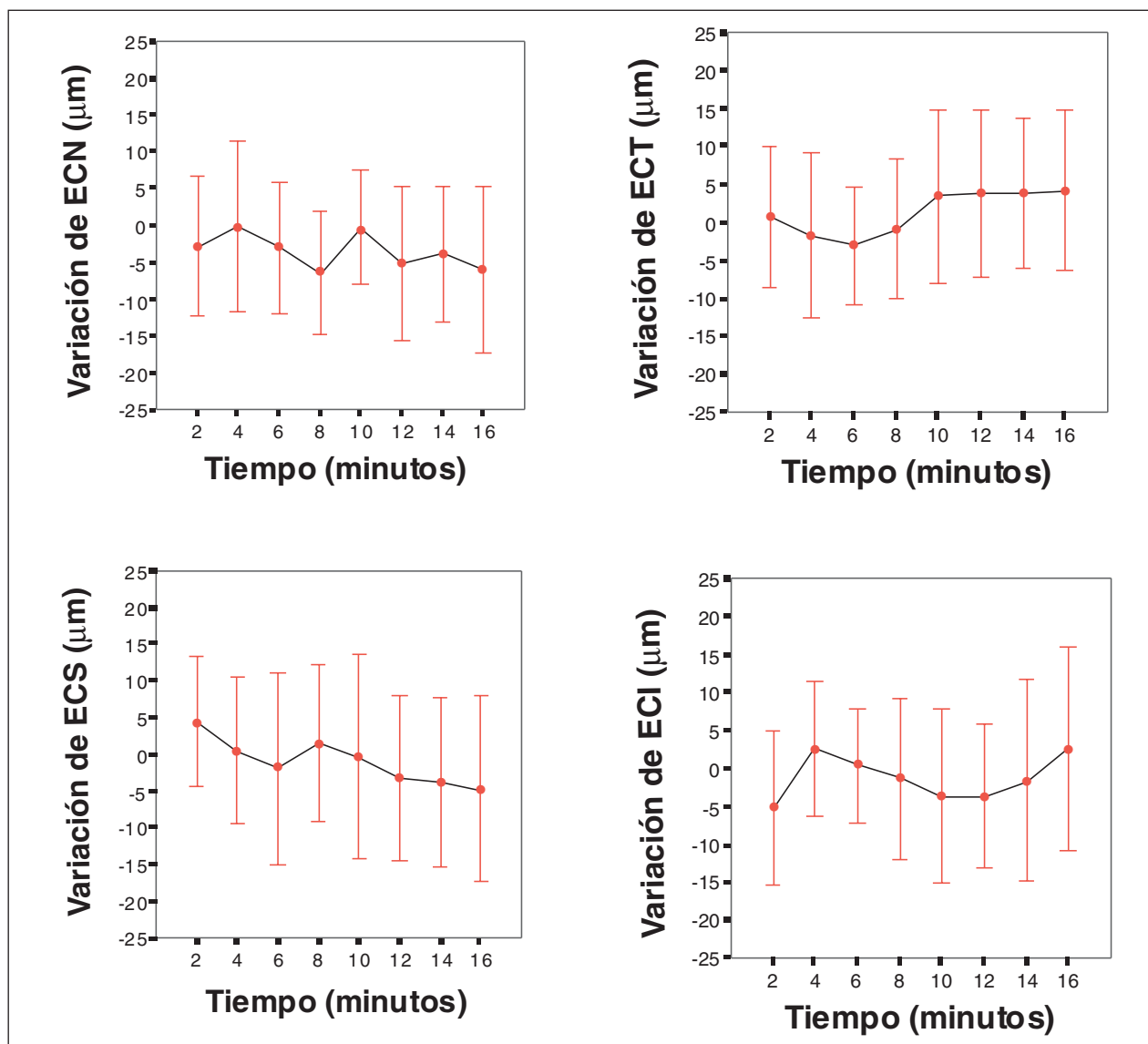


Fig. 4: Variación de ECN, ECT, ECS y ECI (media ± DE), medido cada 2 minutos durante un periodo de 16 minutos tras la instilación del anestésico.

consiguiente edema, en nuestro estudio no encontramos dicho efecto. Se observa que el Colircusi® anestésico doble con clorhidrato tetracaina 0,1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0,4% apenas influye en el espesor corneal, dado que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el ECC y paracentral al instilar anestésico. Herse y Siu (2), observaron que una gota de propacaina 0,5% provocaba un ligero aumento de ECC que se recuperaba en dos minutos, efecto que se hacía estadísticamente significativo cuando se instilaban dos gotas de dicho anestésico (incremento de aproxima-

damente 15 micras). Estos autores atribuyeron dicho incremento, que tardaba de 8 a 10 minutos en recuperarse, a un edema transitorio del estroma corneal (2). Alemán y col (3) estudiaron, también mediante Orbscan, los cambios en el espesor corneal después de aplicar tetracaina 0,5%, y observaron un aumento del espesor corneal de 9,4 micras, ligeramente mayor al encontrado por Herse y Siu (2) al instilar una gota de propacaina. Nam y col (4) aplicaron microscopía especular para medir el ECC y encontraron que tanto el benoxinato al 0,4% como la propacaina al 0,5% producían un incremento

medio transitorio en el ECC de 9 micras. Aunque el valor de ECC volvía a su valor basal en 80 segundos, observaron un incremento igualmente transitorio a los 5 minutos de instilar la propacaína. Observan que el espesor corneal es inestable en los 5 minutos posteriores a la instilación de propacaína y no en el caso de la oxibuprocaina, probablemente debido a edema o a inestabilidad de la película lagrimal. En concordancia con los resultados de nuestro estudio Lam y col. (5) no observaron ninguna tendencia en los cambios de ECC, medido con Pentacam y con microscopía especular, después de instilar una gota de propacaína al 0,5%, siendo las variaciones de espesor con respecto a los valores basales inferiores a 5 micras. En el presente estudio, la variación media de ECC también es menor de 5 micras, lo que concuerda con Lam y col (5), sin embargo, y atendiendo a los IC 95% (tabla II), se observa una mayor variabilidad en los resultados, que podría deberse al menor número de sujetos en este estudio.

En cuanto al efecto que los anestésicos tienen sobre el espesor corneal paracentral, nuestros hallazgos concuerdan con los encontrados por Asensio I y col (6), quienes utilizando Orbscan, estudiaron la influencia de dos gotas de oxibuprocaina 0,4% en el espesor corneal central y a 3 mm del eje visual en las localizaciones nasal, temporal, superotemporal, inferotemporal, superonasal e inferonasal. Aunque en algunos sujetos observaron un importante adelgazamiento y en otros engrosamiento de la córnea, los cambios de espesor corneal no eran estadísticamente significativos. En el presente estudio, el Colircusi[®] anestésico doble no produce variaciones estadísticamente significativas en el espesor corneal paracentral (ANOVA para medidas repetidas, $p > 0,05$), si bien el rango correspondiente a los IC 95% (tabla III) es mayor al observado en las medidas centrales. De hecho, las variaciones observadas en algunos casos y/o momentos de medida, se aproximan a los IC 95% encontrados por Cho y cheung (13) en la medida del espesor corneal con Orbscan, por lo que la interpretación de los resultados deberá realizarse con cautela.

Los posibles efectos farmacológicos adversos de los anestésicos tópicos incluyen disminución de la estabilidad de la lágrima, alteración en la secreción lagrimal, toxicidad epitelial, toxicidad endotelial, contaminación microbiana y reacciones alérgicas (17). En el caso de la oxibuprocaina y la tetracaina, los efectos secundarios de ambos anestésicos son

infrecuentes; siendo la toxicidad escasa, pueden aparecer sensación de quemazón, descamación del epitelio corneal y reacciones alérgicas (6). Además, los conservantes utilizados en las soluciones oftálmicas también pueden causar inestabilidad lagrimal y alteraciones estructurales/funcionales a nivel epitelial y/o endotelial de la córnea (18,19). En el Colircusi[®] anestésico doble el conservante utilizado es el clorbutanol, cuyos efectos sobre la córnea y conjuntiva son mínimos, sobre todo comparado con los que produce el cloruro de benzalconio (20,21).

En conclusión, una gota de Colircusi[®] anestésico doble con clorhidrato tetracaina 0,1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0,4% no produce una variación significativa del ECC ni paracentral a 2,5 mm del centro en los hemimeridianos nasal, temporal, superior e inferior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 367-408.
2. Herse P, Siu A. Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 740-744.
3. Díaz Alemán VT, Fernández-Baca Vaca G, Abreu González R, Díaz-Flores Varela L, Muiños Gómez-Camacho JA, Aguilar Estévez JJ, et al. Estudio comparativo de dos sistemas de paquimetría. Efecto de las gotas anestésicas sobre el espesor corneal. *Arch Soc Canar Oftal* 2003; 14: 7-10.
4. Nam SM, Lee HK, Kim EK, Seo KY. Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics: proparacaine versus oxybuprocaine. *Cornea* 2006; 25: 51-54.
5. Lam AK, Chen D. Effect of proparacaine on central corneal thickness values: an evaluation using noncontact specular microscopy and pentacam. *Cornea* 2007; 26: 55-58.
6. Asensio I, Rahhal SM, Alonso L, Palanca-Sanfrancisco JM, Sanchis-Gimeno JA. Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0.4% eye drops. *Cornea* 2003; 22: 527-532.
7. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt* 1983; 60: 822-829.
8. Sanchis-Gimeno JA, Lleó-Pérez A, Alonso L, Rahhal MS. Paquimetría orbscan: diferencias entre observadores al realizar mediciones del espesor corneal. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 283-287.
9. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* 2000; 19: 792-795.
10. Giraldez Fernandez MJ, Diaz Rey A, Cerviño A, Yebra-Pimentel E. A comparison of two pachymetric systems: silt-scanning and ultrasonic. *CLAO J* 2002; 28: 221-223.

11. Lattimore MR Jr, Kaupp S, Schallhorn S, Lewis R 4th. Orbscan pachymetry: implications of a repeated measures and diurnal variation analysis. *Ophthalmology* 1999; 106: 977-981.
12. Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC. Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 774-778.
13. Cho P, Cheung SW. Repeatability of corneal thickness measurements made by a scanning slit topography system. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002; 22: 505-510.
14. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 1796-1802.
15. Rao SN, Epstein RJ. Early onset ectasia following laser in situ keratomileusis: case report and literature review. *J Refract Surg* 2002; 18: 177-184.
16. 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: 1067-1072.
17. Ghose S, Garodia VK, Sachdev MS, Kumar H, Biswas NR, Pandey RM. Evaluation of potentiating effect of a drop of lignocaine on tropicamide-induced mydriasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1581-1585.
18. Cho P, Brown B. The effect of benoxinate on the tear stability of Hong Kong-Chinese. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995; 15: 299-304.
19. Blades KJ, Murphy PJ, Patel S. Tear thinning time and topical anesthesia as assessed using the HIRCAL grid and the NCCA. *Optom Vis Sci* 1999; 76: 164-169.
20. Pfister RR, Burstein N. The effects of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium: a scanning electron microscope study. *Invest Ophthalmol* 1976; 15: 246-259.
21. Silbert JA. Anterior segment complications of contact lens wear. New York: Churchill Livingstone; 1994; 150.