



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Estudio clínico de la influencia del vaso sanguíneo
sobre la lesión campimétrica en el glaucoma.
Una nueva teoría molecular.

Autor:

Dña. Yaiza Cánovas Serrano

Directores:

Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa

Dra. Dña. María de los Llanos Martínez Martínez

Murcia, marzo de 2022



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Estudio clínico de la influencia del vaso sanguíneo
sobre la lesión campimétrica en el glaucoma.
Una nueva teoría molecular.

Autor:

Dña. Yaiza Cánovas Serrano

Directores:

Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa

Dra. Dña. María de los Llanos Martínez Martínez

Murcia, marzo de 2022



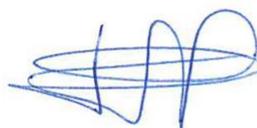
AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa y la Dra. Dña. María de los Llanos Martínez Martínez como Directores⁽¹⁾ de la Tesis Doctoral titulada “Estudio clínico de la influencia del vaso sanguíneo sobre la lesión campimétrica en el glaucoma. Una nueva teoría molecular.” realizada por Dña. Yaiza Cánovas Serrano en el Programa de Doctorado Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que fimo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 4 abril de 2022.



Fdo. Dr. Jerónimo Lajara Blesa



Fdo. Dra. Mª Llanos Martínez Martínez

⁽¹⁾ Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.

AGRADECIMIENTOS

Al director de la presente Tesis Doctoral, el Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa, por la oportunidad que me ha brindado de realizar este trabajo.

A la codirectora, Dra. Dña. María de los Llanos Martínez Martínez, por su absoluta disponibilidad, consejos y gran ayuda.

A los compañeros (ópticos y auxiliares) de la clínica Vista-Ircovisión, Murcia, que tan amablemente me han acogido y atendido durante toda mi labor de campo.

A Rafael López Serrano, por su colaboración y más que ayuda, de nuevo, en el mundo de la estadística.

A mi familia, Ester, Álvaro y Lucía. Mención especial a mi compañero de viaje, Esteban. A mis padres, Francisco y Luz, a quienes debo cada logro alcanzado en mi vida y porque sé que puedo si están junto a mí.

A mis hijos, Daniel Lanzarote y Olivia, todo es por y para ellos. A mi fiel compañero Catota, que siempre permanece acostado a mis pies durante mis largas horas de estudio.

Y a ti, Tito, que sólo puedo darte las gracias. No hay mayor honor para un alumno que haberte tenido de maestro en lo profesional y en lo personal.

"El ojo que ves no es ojo porque tu lo veas,
es ojo porque te ve". Antonio Machado.

RESUMEN

El glaucoma queda definido como una neuropatía óptica progresiva multifactorial donde la presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante. Los cambios estructurales que se producen durante el desarrollo de la enfermedad están bien definidos, a diferencia de su etiología, que aún hoy permanece incierta.

Tan solo dos grandes teorías han intentado explicar los mecanismos generados a través de los cuales se produce el daño en el glaucoma. La teoría mecánica y vascular. La insuficiente explicación de la patogenia del glaucoma por parte de ambas teorías ha despertado un suscitado interés por la permeabilidad del nervio óptico. Dando paso a una nueva hipótesis que determina la existencia de un flujo retrógrado del humor acuoso como posible causa del glaucoma.

Existiría una cuarta vía posterior por donde parte del humor acuoso deja el ojo, a través del vítreo y la retina, sin haber entrado en la cámara anterior. Esto es debido a la falta de una barrera epitelial en la superficie anterior del vítreo. Cuando hay un aumento de la resistencia en la regulación de la vía normal de salida del humor acuoso con un incremento de la presión intraocular, se produce un aumento del flujo acuoso hacia el polo posterior. Este proceso queda avalado por la existencia de la permeabilidad de la cabeza del nervio óptico. La interfaz entre éste y el vítreo se encuentra formada por astrocitos.

En estos astrocitos se describen fenestraciones que permiten el paso de fluido y solutos libremente desde el vítreo al tejido prelaminar. Están unidos entre sí y a la matriz extracelular por uniones adherentes ricas en N-cadherina, una molécula de adhesión dependiente del calcio. Este tipo de uniones se caracterizan por permitir el paso de agua y pequeñas moléculas. Lo que confiere una permeabilidad a la cabeza del nervio óptico. Cuando el humor acuoso, pobre en calcio, pasa por el nervio óptico y entra en contacto con los astrocitos, se produce una separación de las uniones adherentes debido a una disminución de las concentraciones de calcio en estas uniones. Esto produciría una ruptura de las uniones de membrana entre los astrocitos, permitiendo la introducción del humor acuoso en los espacios extracelulares del nervio óptico. No olvidemos que los astrocitos se consideran

elementos esenciales para la protección de los axones del nervio óptico.

Esta nueva hipótesis defendida en el presente estudio daría explicación a la pérdida de axones en condiciones de presión intraocular alta o baja. A la vez que explicaría el daño inicial y precoz del glaucoma como consecuencia de la salida del humor acuoso a través del polo posterior, donde se le atribuye al vaso sanguíneo un factor protector sobre los axones subyacentes. Este nuevo postulado permitiría determinar el patrón de pérdida del campo visual debido a que la extensión de los escotomas estaría limitada por la proyección de los vasos sanguíneos en el campo visual. Pudiéndose realizar una detección lo más precozmente posible, mediante las técnicas de datos perimétricos y morfológicos, para adoptar las medidas terapéuticas adecuadas.

Actualmente el abordaje de la enfermedad se centra en la aplicación de un plan terapéutico precoz. Detectando los cambios estructurales iniciales que impida la muerte de los axones en la retina sin que haya que esperar a las manifestaciones funcionales en el campo visual. Esto ha hecho que los nuevos dispositivos diagnósticos de imagen, como la tomografía óptica de coherencia (OCT), adquieran gran relevancia en el glaucoma.

Pero el gran reto de esta nueva práctica clínica es que no hay un consenso unánime sobre cuál es el tipo de lesión que primero se es capaz de identificar: lesión estructural o lesión funcional en los ojos glaucomatosos. Probablemente se deba a un problema de definición debido a la limitación de la capacidad instrumental utilizada. En concreto de su especificidad y sensibilidad. Además, no debemos olvidar que definimos y entendemos como diagnóstico precoz a la presencia de los signos tempranos del glaucoma los cuales a su vez se caracterizan por ser muy variables y de difícil catalogación. Pues es muy frecuente en la práctica clínica pacientes con signos glaucomatosos sin cambios en campo visual, pacientes sin cambios estructurales con alteración del campo visual o pacientes con estadios semejantes de alteración estructural glaucomatosa, pero con niveles de afectación diferente en el campo visual. Todo esto nos lleva a no deber realizar un juicio diagnóstico y monitorización del glaucoma en base a una única prueba.

Nosotros creemos, al igual que otros estudios, que el problema realmente reside en la dificultad de concordancia y relación entre la percepción de umbral diferencial obtenido mediante el campo visual y la disminución de células ganglionares detectada por la tomografía óptica de coherencia. El problema de todo ello reside, en que no existe una relación lineal entre las medidas usadas en cada prueba. El campo visual utiliza unidades de medición logarítmicas (db). Expresa la luz detectada en función de la luminancia del fondo como un valor relativo. Por el contrario, la OCT mide el grosor de fibras nerviosas peripapilares en unidades lineales (μm). Dando un valor de medición directo con la densidad de células ganglionares.

Se ha intentado, sin éxito, crear un modelo consensuado que cubra la necesidad de buscar una función matemática que relacione ambas pruebas. Algunos autores creen más correcto generar modelos donde ambas pruebas se traspasen a unidades lineales. Otros, por el contrario, encuentran, que la asociación es más correcta si se hace en unidades logarítmicas.

Una posible solución y aportación, en concreto a la mejora de los modelos lineales, es la que proponemos en nuestro estudio. Determinar un mapa que relacione lesión estructural y lesión funcional. De tal manera que pudiéramos obtener, el grosor de fibras nerviosas peripapilares y los valores de sensibilidad correspondiente a cada una de las secciones en las que el círculo horario de la OCT divide el nervio óptico. El mejor modelo considerado y más usado para ello es el de Galway Heath (2000) sobre el cual se basa el modelo retinotópico de Jansonius (2009), y que hemos usado para generar nuestro propio modelo. Se diferencia del resto por realizar un modelo matemático de las trayectorias de las fibras de la retina, diferenciar claramente la asimetría en la trayectoria de fibras nerviosas en el hemisferio superior e inferior y dar una estimación detallada de la magnitud de la variabilidad.

Palabras clave: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto, vaso sanguíneo, humor acuoso, campo visual.

Tesaurus: Ciencias Clínicas, Oftalmología.

ABSTRACT

Glaucoma is a multifactorial progressive optic neuropathy in which elevated intraocular pressure is a strong risk factor. The structural changes that occur during the development of the disease are well-defined, unlike its etiology, which remains uncertain today.

Only two theories have tried to provide an explanation about the mechanisms underlying damage in glaucoma. The mechanical and vascular theory. The insufficient explanation of the pathogenesis of glaucoma by both theories raises interest in the permeability of the optic nerve. Making way for a new hypothesis that name the existence of posterior aqueous humor flow could be a possible cause of glaucoma.

There would be a fourth posterior pathway through which part of the aqueous humor leaves the eye, through the vitreous and the retina, without entering the anterior chamber. This is due to the lack of an epithelial barrier on the anterior surface of the vitreous. When there is an increase in resistance in the regulation of the aqueous humor outflow normal pathway with an increase in intraocular pressure, these discontinuities or holes produce an increase in aqueous humor flow toward the posterior pole. This process is supported by the existence of optic nerve head permeability. The nerve's vitreous interface is formed by astrocytes.

Fenestrations are described in these astrocytes that allow the free passage of fluid and solutes from the vitreous to prelaminar tissue. These astrocytes are united to each other and to the extracellular matrix by adherent junctions rich in N-cadherine, a calcium dependent adhesion molecule. These types of unions are characterized by allowing the passage of water and small molecules. Which confer a permeability to the optic nerve head. When the aqueous humor, poor in calcium, passes through the optic nerve and comes into contact with astrocytes, it produces a separation of the adherent junctions due to a drop in calcium concentrations in these junctions. This would produce a rupture of the membrane junctions between the astrocytes, allowing the introduction of the aqueous humor into the

extracellular spaces of the optic nerve. Do not forget that astrocytes are considered as essential elements for protecting axons of the optic nerve.

This new hypothesis which is defended in the present study should explain the loss of axons in conditions of high or low intraocular pressure. It would explain the initial or early damage of glaucoma in the optic nerve head because of the deviation of the aqueous humor outlet during the development of glaucoma toward the posterior pole, in which there is protective role played by the blood vessel covering the underlying axons. This new postulate would allow determining the pattern of visual field loss because the scotomas would be limited in their extent by the projection of the blood vessels in the visual field. Being possible to carry out a detection as early as possible, through the techniques of perimetric and morphological data, to adopt the appropriate therapeutic measures.

The approach to the disease currently focuses on the application of an early therapeutic plan. That is based on the detection of the initial structural changes to prevent the death of the axons in the retina, without having the need to wait for functional manifestations in the field visual. Thus, making new diagnostic imaging devices, such as optical coherence tomography (OCT), of great relevance in glaucoma.

But the main challenge of this new clinical practice is that there is no unanimous consensus on whether structural damage precedes functional progression in glaucomatous eyes. It is probably caused by a definition problem due to the limitation of instrumental capacity specificity and sensitivity. In addition, we must not forget that we define and understand the term early diagnosis as the presence of early signs of glaucoma, which in turn are characterized by being highly variable and difficult to catalog. In the clinical setting, we often find patients with evidence of glaucomatous optic neuropathy without a detectable visual field abnormality, patients with a glaucomatous visual field without detectable structural abnormality and patients with a similar degree of stages of glaucomatous structural alterations but with different levels of losses in the field visual. Therefore, the diagnosis and monitoring of glaucoma cannot be made based on a single examination.

We believe, like other researchers, that the problem really lies in the difficulty of the concordance and relationship between the perception of the differential threshold obtained by the visual field and the reduction of ganglion cells detected by the OCT. The problem with all this lies in the fact that there is no linear relationship between the measurements used in each test. The visual field uses logarithmic units of measurement, decibels (dB). Measuring the differential light sensitivity of the subject which are related to the luminance of the stimulus relative to the background. Express the value of the detected luminosity as a relative value. In addition, OCT measures the thickness of retinal nerve fiber layer peripapillary in linear units (μm). Giving a reference value which has a direct measurement relationship with retinal ganglion cell density.

It has been tried, without success, to create a model that relates both tests. Some authors believe it is better to generate models whose both tests are transferred to linear units. Others believe that, on the contrary, the association is better if it is done in logarithmic units.

A possible solution and contribution, particularly for the improvement of lineal models, is the model we propose in our study. We suggest determining a map which determines a relationship between structure and functional damage in glaucoma. In this way, we could obtain the thickness of peripapillary nerve fibers and the sensitivity values corresponding to each clock-hour sector. The best-considered and most-used model for this is the Galway Heath (2000) on which the Jansonius (2009) retinotopic model is based, and which we have used to generate our own model. It differs from the rest by making a mathematical model mapping nerve fiber bundle trajectories in the retina, describing a clear asymmetry between the superior and inferior hemifields and providing a detailed location-specific estimate of the magnitude of variability.

Keywords: Primary Open Angle Glaucoma, blood vessel, aqueous humor, visual field.

Tesauro: Clinical Sciences, Ophthalmology.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES	
AGRADECIMIENTOS	
CITA	
RESUMEN	
ABSTRACT	
ÍNDICE GENERAL	
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	21
ÍNDICE DE FIGURAS.....	23
ÍNDICE DE TABLAS.....	25
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	29
ÍNDICE DE ANEXOS.....	31
I INTRODUCCIÓN.....	33
1.1 HISTORIA DEL GLAUCOMA.....	35
1.2 DEFINICIÓN DE GLAUCOMA.....	38
1.3 FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO.....	39
1.4 CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA.....	44
1.5 PREVALENCIA.....	45
1.6 ANATOMÍA DEL NERVIÓ ÓPTICO.....	47
1.7 VASCULARIZACIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO.....	56
1.8 SEMIOLOGÍA ORGÁNICA.....	58
1.8.1 Papila óptica.....	59
1.8.2 Anillo neuroretiniano.....	60
1.8.3 Excavación papilar.....	61
1.8.4 Capas de fibras nerviosas de la retina.....	62
1.8.5 Modificación en los vasos de la retina.....	63
1.8.6 Atrofia peripapilar.....	63
1.8.7 Hemorragias papilares.....	66
1.9 SEMIOLOGÍA FUNCIONAL.....	67
1.10 FACTORES DE RIESGO.....	74

1.11 MODELOS DE RETINA.....	76
1.12 TEORÍA MECANICISTA.....	85
1.13 TEORÍA VASCULAR.....	88
1.14 FLUJO RETRÓGRADO DEL HUMOR ACUOSO.....	90
1.15 FACTOR PROTECTOR DEL VASO SANGUÍNEO.....	93
II JUSTIFICACIÓN.....	95
III OBJETIVOS.....	99
IV MATERIAL Y MÉTODO.....	103
4.1 MATERIAL.....	105
4.1.1 Octopus-600.....	105
4.1.2 Cirrus HD-OCT.....	113
4.2 MÉTODO.....	120
4.2.1 Diseño de estudio.....	120
4.2.2 Aspectos éticos de la investigación.....	120
4.2.3 Participantes y selección de la muestra.....	121
4.2.4 Grupo de pacientes diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.....	121
4.2.4.1 Criterios de inclusión.....	121
4.2.4.2 Criterios de exclusión.....	122
4.2.5 Grupo de sujetos sanos/control.....	122
4.2.5.1 Criterios de inclusión.....	122
4.2.5.2 Criterios de exclusión.....	123
4.2.6 Protocolo de examen.....	123
4.2.6.1 Examen oftalmológico realizado por médico especialista.....	123
4.2.6.2 Pruebas complementarias realizadas por examinador entrenado no médico especialista.....	124
4.2.7 Procedimiento clínico.....	125
4.2.8 Variables de pendientes de estudio.....	128
4.2.9 Metodología de diseño de estudio.....	130
V RESULTADOS.....	143
5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	145
5.1.1 Características del grupo diagnosticado de glaucoma.....	145
5.1.2 Características del grupo sano/control.....	149

5.1.3 Valores de sensibilidad umbral y grosor de fibras nerviosas de la retina por secciones.....	152
5.1.4 Valores de sensibilidad umbral y grosor de fibras nerviosas de la retina por hemirretina.....	164
5.2 ESTADISTICA INFERENCIAL.....	173
5.2.1 Análisis de la sensibilidad umbral y grosor de fibras nerviosas de la retina por hemirretina.....	173
5.2.2 Cálculo del tamaño muestral óptimo en el estudio de las variables dB_SJ y RNF_S.....	178
5.2.3 Análisis del factor protector del vaso sanguíneo en la lesión funcional glaucomatosa por secciones en sujetos diagnosticados de glaucoma y sanos/control.....	180
5.2.3.1 Análisis de la implicación del vaso sanguíneo en la sensibilidad en cada una de las secciones en sujetos enfermos glaucomatosos (dB_SJ).....	182
5.2.3.2 Análisis de la implicación del vaso sanguíneo en la sensibilidad en cada una de las secciones en sujetos sanos (dB_SJ).....	184
5.2.4 Análisis del factor protector del vaso sanguíneo en la lesión estructural glaucomatosa por secciones en sujetos diagnosticados de glaucoma y sujetos sanos.....	187
5.2.4.1 Análisis de implicación del vaso sanguíneo en el grosor de fibras nerviosas en cada una de las secciones en sujetos enfermos glaucomatosos (RNF_S).....	189
5.2.4.2 Análisis de implicación del vaso sanguíneo en el grosor de fibras nerviosas en cada una de las secciones en sujetos sanos (RNF_S).....	192
5.2.5 Análisis de la proyección del vaso sanguíneo en los escotomas del campo visual.....	194
5.2.5.1 Cálculo del tamaño muestral óptimo en el estudio de confrontación de las variables ASJ y V_S.....	194
5.2.5.2 Análisis de confrontación de las variables ASJ y V_S.....	195
VI DISCUSIÓN.....	199
VII CONCLUSIONES.....	219
VIII LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	223
IX REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍAS.....	227
X ANEXOS.....	249

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Tomografía Óptica de Coherencia (OCT)

Tomografía Retina Heidelberg (HRT)

Decibelio (dB)

Fibras nerviosas de la retina (RNF)

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS, DE GRÁFICAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujo convencional del humor acuoso.....	39
Figura 2. Vista ampliada malla trabecular.....	40
Figura 3. Diagrama de flujo pulsátil cardíaco.....	41
Figura 4. Representación esquemática de la vía visual y sus sinapsis.....	48
Figura 5. Esquema tridimensional de las regiones del nervio óptico.....	50
Figura 6. Orden axonal de entrada en la cabeza del nervio óptico.....	51
Figura 7. Glioarquitectura de la región prelaminar anterior.....	52
Figura 8. Glioarquitectura de la región prelaminar posterior.....	53
Figura 9. Sectores de la región laminar.....	54
Figura 10. Entrada de las arterias ciliares.....	57
Figura 11. Variabilidad tamaño disco óptico entre individuos sanos.....	59
Figura 12. Evaluación del tamaño del disco óptico.....	60
Figura 13. Regla ISNT.....	61
Figura 14. Ejemplo de diferentes tamaños de excavación papilar.....	62
Figura 15. Pérdida de bandas de fibras nerviosas.....	63
Figura 16. Atrofia parapapilar alfa y beta.....	64
Figura 17. Hemorragia en disco óptico.....	66
Figura 18. Ejemplo límites del campo visual en ojo derecho.....	67
Figura 19. Escala numérica de umbral visual.....	69
Figura 20. Escala de grises de umbral visual.....	69
Figura 21. Isla de visión de Traquair.....	71
Figura 22. Perfil de la isla de visión de Traquair.....	71
Figura 23. Escotomas rodeados de zonas de normalidad.....	72
Figura 24. Defectos glaucomatosos en campo visual.....	73
Figura 25. Mapa topográfico resultado de los vectores	77
Figura 26. Mapas de correspondencias.....	79
Figura 27. Trayectoria de las bandas de fibras nerviosas en pasos de 10º	80
Figura 28. Perímetro Octopus modelo 600.....	105
Figura 29. Pantalla de monitorización en Octopus 600.....	106
Figura 30. Malla de examen en campímetro.....	107
Figura 31. Mapa de impresión siete en uno en Octopus 600.....	110

Figura 32. Cirrus HD-OCT.....	113
Figura 33. Esquema de escáner OCT.....	114
Figura 34. Pantalla del programa Optic Disc Cube 200x200.....	116
Figura 35. Examen Optic Disc Cube 200x200 con Cirrus HD-OCT.....	117
Figura 36. LH modelo Topcon SL/3FD. Tonómetro modelo Haag-Streit AT900.....	124
Figura 37. Autorrefractómetro Topcon KR-8900.....	126
Figura 38. Examen del círculo horario.....	131
Figura 39. Orden numérico de cada sección según ojo derecho e izquierdo...	132
Figura 40. Mapa de color de pérdida de fibras nerviosas peripapilares.....	133
Figura 41. Imagen de fondo de ojo en OCT.....	134
Figura 42. Superposición del círculo horario sobre imagen de fondo de ojo...	134
Figura 43. Trayectorias de bandas de fibras nerviosas en pasos de 10 ^º	135
Figura 44. Trayectorias de bandas de fibras nerviosas en pasos de 10 ^º adaptando el círculo horario en nervio óptico.....	136
Figura 45. Adaptación del examen del círculo horario sobre el modelo de Jansonius.....	138
Figura 46. Campo visual con glaucoma correspondiente con la OCT.....	139
Figura 47. Representación del campo visual y región correspondiente de retina en ojo izquierdo.....	140
Figura 48. Superposición del modelo de Jansonius sobre el examen de escala de grises del campo visual en ojo izquierdo.....	141
Figura 49. Superposición del modelo de Jansonius sobre el mapa de valores de sensibilidad del campo visual en ojo izquierdo.....	142

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos genéricos: grupo de pacientes glaucomatosos.....	147
Tabla 2. Datos obtenidos de examen de campo visual y OCT: grupo de pacientes glaucomatosos.....	148
Tabla 3. Datos genéricos: grupo de sujetos sanos.....	150
Tabla 4. Datos obtenidos de examen de campo visual y OCT: grupo de sujetos sanos.....	151
Tabla 5. Medias de sensibilidad y grosor de fibras nerviosas por secciones.....	152
Tabla 6. Primer grupo: sensibilidad media en cada uno de los sujetos con lesión en hemirretina superior del grupo de glaucomatosos.....	165
Tabla 7. Segundo grupo: sensibilidad media en cada uno de los sujetos con lesión en hemirretina inferior del grupo de glaucomatosos.....	166
Tabla 8. Tercer grupo: sensibilidad media en cada uno de los sujetos con lesión en ambas hemirretinas del grupo de glaucomatoso.....	166
Tabla 9. Valores de sensibilidad por hemirretina en cada uno de los grupos...	167
Tabla 10. Comparación de sensibilidades en cada hemirretina afectada con hemirretina no afectada dentro del primer y segundo grupos formados.....	168
Tabla 11. Grosor fibras nerviosas en cada uno de los grupos.....	170
Tabla 12. Comparación del grosor de fibras nerviosas en cada hemirretina afectada con hemirretina no afectada dentro del primer y segundo grupos formados.....	171
Tabla 13. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable sensibilidad en pacientes glaucomatosos con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.....	174
Tabla 14. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable sensibilidad en pacientes glaucomatosos con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.....	174
Tabla 15. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras nerviosas en pacientes glaucomatosos con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.....	175

Tabla 16. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable grosor de fibras nerviosas en pacientes glaucomatoso con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.....	175
Tabla 17. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable sensibilidad en pacientes sanos medida en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.....	176
Tabla 18. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable sensibilidad en sujetos sanos medida en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.....	177
Tabla 19. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos medida en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.....	177
Tabla 20. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos medida en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.....	178
Tabla 21. Valores de sensibilidad obtenidos en cada una de las secciones del nervio óptico en función de la presencia de un vaso o no en glaucomatosos y sujetos sanos.....	180
Tabla 22. Valores de sensibilidad máxima en función de la presencia o no del vaso en grupo enfermos glaucomatosos.....	181
Tabla 23. Valores de sensibilidad máxima en función de la presencia o no del vaso en grupo control/sano.....	182
Tabla 24. Test Wilcoxon-Mann-Whitney en glaucomatosos.....	183
Tabla 25. Test Wilcoxon-Mann-Whitney en sujetos sanos.....	184
Tabla 26. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable sensibilidad en sujetos sanos con vaso y sanos sin vaso.....	185
Tabla 27. Test F para la comprobación de varianzas sobre la variable dB_{SJ}	185
Tabla 28. Test t de Student para la comparación de medias sobre la variable dB_{SJ}	185
Tabla 29. Valores de grosor de fibras nerviosas obtenidos en cada una de las secciones del nervio óptico en función de la presencia de un vaso o no en glaucomatosos y sujetos sanos.....	187

Tabla 30. Grosor máximo de fibras nerviosas en función de la presencia o no del vaso en grupo enfermos glaucomatosos.....	188
Tabla 31. Grosor máximo de fibras nerviosas en función de la presencia o no del vaso en grupo control/sano.....	189
Tabla 32. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicable a la variable grosor de fibras en pacientes glaucomatosos con vaso y glaucomatosos sin vaso.....	190
Tabla 33. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras en pacientes glaucomatosos con vaso y glaucomatosos sin vaso.....	190
Tabla 34. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos con vaso y sanos sin vaso.....	192
Tabla 35. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos con vaso y sanos sin vaso.....	193
Tabla 36. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras en pacientes sanos con vaso y sanos sin vaso.....	193
Tabla 37. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable <i>ASJ</i> y <i>V_S</i> en enfermos glaucomatosos.....	196

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Comparación gráfica del grosor medio de fibras nerviosas (μm) entre grupo sujetos sanos (línea naranja) y diagnosticados de glaucoma (línea azul) estudiados en cada una de las nueve secciones estudiadas en la Tabla 5.....	153
Gráfica 2. Comparación gráfica de la sensibilidad media (dB) entre grupo de sujetos sanos (línea naranja) y diagnosticados de glaucoma (línea azul) estudiados en cada una de las nueve secciones estudiadas en la Tabla 5.....	153
Gráfica 3. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 1 (S1) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	154
Gráfica 4. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 2 (S2) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	155
Gráfica 5. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 6 (S6) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	155
Gráfica 6. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 7 (S7) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	156
Gráfica 7. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 8 (S8) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	156
Gráfica 8. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 9 (S9) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	157
Gráfica 9. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 10 (S10) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	157
Gráfica 10. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 11 (S11) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	158
Gráfica 11. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 12 (S12) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	158
Gráfica 12. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 1 (S1) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	159
Gráfica 13. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 2 (S2) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	159
Gráfica 14. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 6 (S6) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	160
Gráfica 15. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 7 (S7) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	160

Gráfica 16. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 8 (S8) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	161
Gráfica 17. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 9 (S9) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	161
Gráfica 18. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 10 (S10) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	162
Gráfica 19. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 11 (S11) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	162
Gráfica 20. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 12 (S12) en cada sujeto sano y glaucomatoso.....	163
Gráfica 21. Comparación de la sensibilidad en cada uno de los grupos de los pacientes glaucomatosos y sujetos sanos.....	168
Gráfica 22. Sensibilidad en cada uno de los pacientes con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior en pacientes glaucomatosos frente a la hemirretina sana del mismo grupo.....	169
Gráfica 23. Sensibilidad en cada uno de los pacientes con lesión en hemirretina inferior/campo visual superior en pacientes glaucomatosos frente a la hemirretina sana del mismo grupo.....	169
Gráfica 24. Comparación grosor de fibras en cada uno de los grupos de los pacientes glaucomatosos y sujetos sanos.....	171
Gráfica 25. Grosor de fibras en cada uno de los pacientes con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior frente a la hemirretina sana del mismo grupo.....	172
Gráfica 26. Grosor de fibras en cada uno de los pacientes con lesión en hemirretina inferior/campo visual superior frente a la hemirretina sana del mismo grupo.....	172
Gráfica 27. Valor medio de sensibilidad en cada uno de los grupos formados de la Tabla 21.....	181
Gráfica 28. Valor medio del grosor de fibras en cada uno de los grupos formados de la Tabla 29.....	188

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Protocolo de Comité Ético de la UCAM.....	251
ANEXO 2. Compromiso confidencialidad.....	253

I - INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

Actualmente el glaucoma, pese a todos los años de estudio de diversa índole y por autores de gran talla, sigue resistiéndose al conocimiento exacto sobre los mecanismos de producción, y es exactamente por esto que es estimulante para la investigación científica, pues sólo en el contexto de la misma se puede tener la posibilidad de derrotar la primera causa de ceguera irreversible en todo el mundo civilizado.

1.1 HISTORIA DEL GLAUCOMA

La palabra glaucoma procede del griego “glaukos” cuyo significado hace referencia al color verde azulado o gris azulado observado en la antigüedad en aquellos ojos con una patología que conducía a la ceguera, y no estaba relacionada con otras causas conocidas en la época¹. No relacionaban la ceguera del “glaucoma” con la pupila blanca de la catarata ni con la existencia de leucomas corneales (manchas blancas en la superficie anterior del ojo).

Celsius describió el glaucoma como una enfermedad que ocurría en la lente. Pero no fue hasta 1622 cuando Richard Banister, en el libro titulado “Un digno tratado de los ojos”, hizo una descripción de la enfermedad, que junto con las aportaciones de otros grandes autores posteriores como Bourdelot, Brisseau, Maréchal concluyeron que el proceso del glaucoma no ocurría en la lente² siendo Mackenzie, en 1835, quien involucra por primera vez el aumento de la presión intraocular con el glaucoma³.

Durante mucho tiempo, toda la Edad Media, el concepto de enfermedad glaucomatosa no sufrió modificación sobre lo descrito por los griegos. No olvidemos que el conocimiento de la Medicina Egipcia no nos fue revelado hasta principios del siglo XIX (a través de la traducción de la piedra de la Roseta). Fueron los árabes los que nos transmitieron el conocimiento griego y romano a través de

sus traducciones, pero sin aportar grandes cambios sobre lo ya conocido en el apartado que nos incumbe.

A partir de los siglos XVII y XVIII es cuando la medicina y la técnica mejoran nuestro conocimiento de la enfermedad. Por una parte, aparece el concepto anatómico-clínico y de su aplicación surge una auténtica revolución de la medicina. Por otra las mejoras de las técnicas hacen surgir nuevos medios de observación y medida que nos permiten acceder a un mayor y mejor conocimiento de nuestro cuerpo.

Salzmann consiguió visualizar el ángulo camerular directamente con el uso de una lente. Esta técnica posteriormente fue mejorada por Goldmann en 1936 introduciendo la gonioscopia².

En 1851 fue cuando Helmholtz inventa el oftalmoscopio directo para la observación de la cabeza del nervio óptico y en 1857 Von Graeffe relaciona la elevación de la presión intraocular como el factor causante del glaucoma⁴.

En 1905 aún la medida de la presión intraocular se realizaba y cuantificaba con los dedos hasta que Schiøtz's introdujo la tonometría².

Bjerrum introduce la campimetría y describe como lesión campimétrica al daño en los fascículos longitudinales de la retina (escotoma de Bjerrum), y posteriormente, su discípulo Rønne, describe otra lesión campimétrica característica (el escalón nasal)².

Desde que Helmholtz descubriese la manera de acceder a la exploración del fondo de ojo mediante el oftalmoscopio se ha descrito una peculiar manera de afectación de la cabeza del nervio óptico en sujetos diagnosticados de glaucoma: excavación papilar glaucomatosa^{5,6}.

La presión intraocular es el resultado de un equilibrio entre la producción de humor acuoso y su posterior evacuación. La configuración de la presión intraocular

se debe a que existe una cierta resistencia al flujo de salida de dicho humor y ello determina, como resultado final, una cierta presión intraocular^{7,8}.

Ya en la primera mitad del siglo XX Leydhecker⁹ realizó un exhaustivo trabajo de campo determinando la presión intraocular en más de 20.000 sujetos sanos, llegando a la conclusión que la presión intraocular normal era de 18.00 mmHg de media con una desviación típica de +/- 2.5 mmHg.

Todo ello nos acercaba al conocimiento de la clínica de un proceso patológico que afecta a determinados sujetos: el glaucoma. Asociábamos aumento de la presión intraocular con afectación orgánica (excavación papilar típica) y afectación funcional (daño campimétrico electivo)⁵.

Ahora bien, no se había elaborado ninguna teoría que explicase los daños experimentalmente conocidos. Para seguir evolucionando en el conocimiento de dicha patología era preciso establecer el mecanismo por el cual el aumento de la presión intraocular era capaz de producir los daños tan altamente específicos que conocíamos. Ello se ve dificultado por el hecho de que existen pacientes con lesiones orgánicas y funcionales típicas del glaucoma pero que no van asociadas a un aumento de la presión intraocular: "glaucoma de baja presión" o "glaucoma sin glaucoma"^{10,11}.

Actualmente las técnicas para detectar la progresión y cambios glaucomatosos han sufrido un gran avance, especialmente en el campo de los cambios estructurales y funcionales. Recientemente encontramos la introducción de la Tomografía Óptica de Coherencia (OCT) para el estudio del grosor de fibras nerviosas de la retina y análisis de la cabeza del nervio óptico¹². Desde hace algunas décadas, la evolución sufrida por la incorporación de las técnicas de perimetría automática ha mejorado el análisis de los defectos campimétricos. Sin embargo, sigue sin ser suficiente el uso de una sola prueba para la detección de cambios/progreso de la enfermedad por lo que debe ser combinada con pruebas de análisis de daño orgánico y funcional, donde la perimetría automática sigue considerándose la prueba gold standart¹³.

1.2 DEFINICIÓN DE GLAUCOMA

Una posible definición laxa de glaucoma sería: neuropatía óptica progresiva de causa multifactorial bilateral y asimétrica, en la que la elevación de la presión intraocular es un importante factor de riesgo, aunque no el único. La enfermedad va acompañada de muerte programada de los axones ganglionares de la retina y/o de los cuerpos celulares ganglionares que condicionan la pérdida axonal. Ello ocasiona una pérdida progresiva e irreversible del campo visual, en cuyo estadio más avanzado genera una discapacidad visual importante e, incluso, ceguera irreversible¹⁴⁻¹⁸.

Durante el siglo XX se han intentado determinar, desde el punto de vista clínico, las bases de la etiopatogenia del glaucoma, siendo muchos los estudios destacados que determinan diversos factores de riesgo causantes de padecer y/o progresar la enfermedad^{19,20}.

Destaca entre ellos como factor principal el aumento de presión intraocular, sólo considerándose éste como factor principal pero no como único o directo. No obstante, no deja de ser una enfermedad actualmente desconocida de la que no sabemos a ciencia cierta su etiopatogenia. Ello la hace interesante como tema de estudio para cualquier investigador, teniendo en cuenta que está considerada, por su alta prevalencia a nivel mundial, como la primera causa de ceguera irreversible¹⁶.

La enfermedad es asintomática en sus inicios. Su principal característica es la afectación silente de la enfermedad y el paciente no es consciente de los síntomas hasta que no se ha producido la muerte/afectación estructural de un 40% de las fibras nerviosas de la retina, que traducido a la función visual ocasiona una pérdida del campo visual periférico o producción de visión en túnel en el caso de estadios muy avanzados^{14,17}. Esto se debe principalmente a que la afectación del campo visual es a nivel periférico y de forma asimétrica, lo que permite una superposición y compensación del campo visual del otro ojo menos afectado¹⁷.

1.3 FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO

El factor determinante de la presión intraocular es la dinámica de producción y evacuación del humor acuoso. El humor acuoso es un líquido transparente compuesto mayoritariamente por agua, en un 98%, además de otros componentes²¹. Entre las funciones que se le atribuyen destaca el equilibrio existente entre su producción y drenaje, que tiene como fin mantener un volumen constante de líquido retenido en el interior del globo ocular y por consiguiente configurar una determinada presión intraocular. Además, aporta nutrientes y elimina productos de desecho²².

Su tasa de flujo es de $2.75 \pm 0.63 \mu\text{l}/\text{min}$ en ojos normales, siendo mayor durante las horas de la mañana y menor durante las horas de la tarde²³. Este es originado a partir de los plexos vasculares de los procesos ciliares, para ser transportado a través del epitelio pigmentario, mediante un proceso activo, a la cámara posterior, y desde allí es vertido a la cámara anterior, a través de la pupila, para ser drenado mediante la vía convencional que está situada en el ángulo camerular (canal de Schlemm) (Figura 1). Ambas cámaras están conectadas por la pupila y llenas de humor acuoso. Es en la estructura situada en el ángulo camerular donde la velocidad y resistencia al flujo de salida del humor acuoso determina, concretamente, la presión intraocular del globo ocular²⁴.

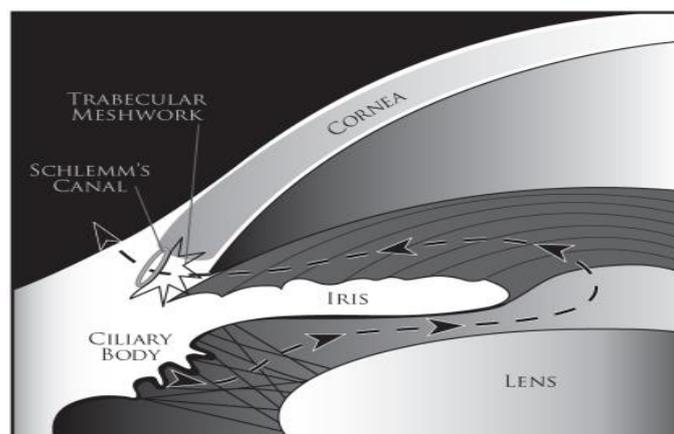


Figura 1. Flujo convencional del humor acuoso²⁴.

Una vez que el humor acuoso alcanza la cámara anterior se encuentra con un tapón mucoso antes de ser filtrado por la malla trabecular (Figura 2), estructura que, de región proximal a distal, está configurada por una malla uveal, una malla corneo escleral y un tejido yuxtacanalicular. Una vez traspasado todas estas capas el humor acuoso atraviesa, mediante conductos transcanaliculares, el tejido endotelial del canal de Schlemm para alcanzar el conducto excretor que vierte el humor acuoso a las venas acuosas y, posteriormente, a las venas epiesclerales, para ser devuelto a la circulación general. Esta vía de eliminación del acuoso se produce de manera unidireccional y continúa mediante una condición pulsátil por lo que este mecanismo depende de la presión que exista para su correcto funcionamiento^{22,25}.

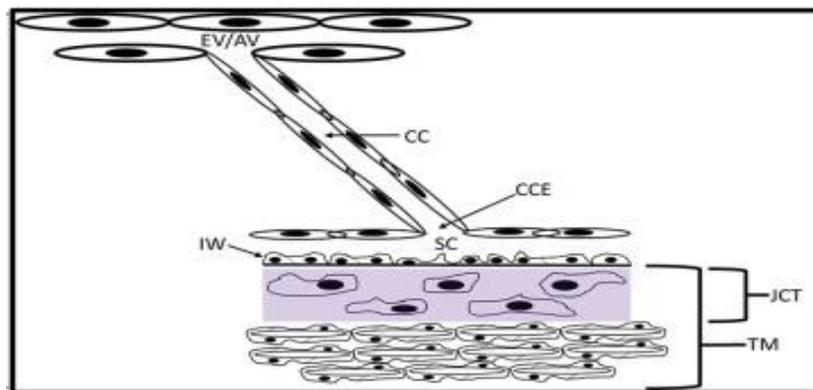


Figura 2. Vista ampliada malla trabecular. TM: malla trabecular; JCT: Tejido yuxtacanalicular; IW: Endotelio pared interna Canal de Schlemm; SC: Canal de Schlemm; CCE: Entrada Canal Colector; CC: Canal Colector; EV: Venas Epiesclerales; AV: Venas Acuoso²².

El flujo pulsátil ocular se genera a partir de un gradiente de presión continua, ejercida durante la sístole y la diástole del pulso cardiaco, los cuales generan un cambio de volumen vascular corioideo. Este efecto es el considerado como el causante del movimiento pulsátil desde la malla trabecular hacia el canal de Schlemm, generando una onda pulsátil que aumenta la tensión en el canal de

Schlemm y permite el flujo del humor acuoso desde este hacia los vasos venosos (Figura 3). El pulso ocular queda también sincronizado con el flujo pulsátil generado por las venas del acuso²².

Durante la sístole se produce una entrada de sangre en el interior del ojo que condiciona un aumento de la presión ocular. Dicha presión actúa sobre la malla trabecular distendiéndola sobre el canal de Schlemm acortándolo y transfiriendo una onda de pulso del acuso hacia las venas. Como la presión en ese momento en las venas del acuso es mayor que la existente en las venas episclerales se tiene capacidad para empujar el bolo de sangre. Durante la diástole no entra flujo de sangre en el ojo por lo que no se produce un aumento de la presión ocular que actúe en la malla trabecular, lo que repercute en una elongación del canal de Schlemm. En esta fase la presión de las venas episclerales es mayor que la presión que existe en las venas del acuso, entrando la sangre en su interior. Algo que queda detenido cuando las venas del acuso vuelven a recuperar su presión durante la sístole (Figura 3)^{22,25}.

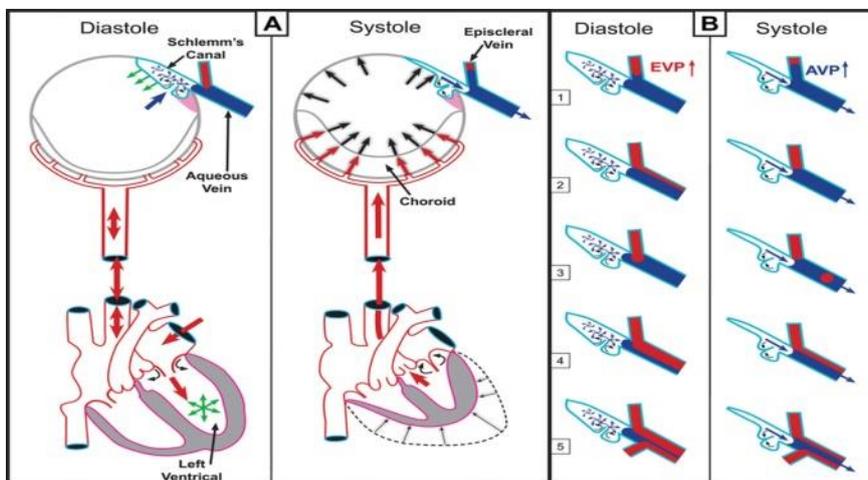


Figura 3. Diagrama de flujo pulsátil cardíaco²⁵.

Otra vía de eliminación utilizada por el humor acuoso es la vía no convencional: la vía uveoescleral. A través de ella es por donde se supone se realiza, en condiciones normales, alrededor del 12% del drenaje del humor acuoso. Esta vía es menos dependiente de la presión²⁶.

Existe, además, otra posibilidad alternativa de drenaje del humor acuoso, que en condiciones normales no es utilizada: la vía posterior, a través del vítreo, y por las estructuras que envuelven al nervio óptico. Esta vía puede llegar a representar un alto porcentaje del drenaje del humor acuoso en condiciones de bloqueo de la vía convencional²⁷.

La presión intraocular en el ojo no es constante y, en ojos sanos, sufre oscilaciones dentro de un rango de valores normales entre 16 y 18 mmHg²². Pero esto no es lo que ocurre en ojos afectados por Glaucoma Primario de Ángulo Abierto donde las oscilaciones de la presión intraocular varían anormalmente, cursando con frecuencia con persistencia de cifras elevadas.

El aumento de la presión intraocular se sabe que es debido a una mayor y anómala resistencia al drenaje natural del humor acuoso por su vía principal y no de un exceso de su producción. Si no existe entrada del humor acuoso para ser drenado el flujo pulsátil se verá disminuido hasta desaparecer por completo con el avance de la enfermedad.

Cabe por tanto pensar que los mecanismos que determinan las cifras de presión ocular se alteran en pacientes con glaucoma. Se culpa principalmente, por ser uno de los mecanismos más importante de mantener la homeostasia, a la malla trabecular ya que es la región donde se inicia el pulso ocular hasta el canal de Schlemm para drenar el humor acuoso. En concreto se culpa a la matriz extracelular de la red trabecular de la región yuxtacanalicular^{7,22}.

La malla uveal y la malla corneo-escleral están dispuestas en lamelas y son estructuras de una alta porosidad por lo que parece concluyente en un principio que no sean estas las estructuras causantes de la resistencia a la salida del humor acuoso.

El tejido yuxtacanalicular es tejido conectivo laxo formado por matriz extracelular y células de largas ramificaciones que se unen entre sí, a la propia matriz y a las células endoteliales del canal de Schlemm. Los cambios que se originan durante la enfermedad es un aumento de la matriz extracelular en la que se observa la deposición de un material placa formado por glicoproteínas.

Es por lo tanto razonable pensar que es en la pared interna del canal de Schlemm (formada por la membrana basal del canal, su endotelio y el tejido yuxtacanalicular) el lugar más probable donde ocurra la resistencia al flujo de salida del humor acuoso.

Pero aun así queda sin ser explicada una resistencia significativa del humor acuoso, que, en caso de ojos con presión intraocular elevada o glaucoma inicial, la deposición de material placa no es elevado. Por lo que hace pensar que en lugar de ser causa sea síntoma de dificultad de drenaje pudiendo sólo afirmar que son los cambios estructurales de la matriz extracelular la causante de la resistencia del drenaje en pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto²⁸.

Debiéndose esta dificultad a la alteración o modificación de la matriz extracelular de la malla trabecular, generada por la combinación de material placa, material microfibrilar y proteínas, o al aumento del tapón mucoso previo a la estructura del ángulo camerular.

1.4 CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA

El glaucoma queda clasificado, atendiendo a los criterios establecidos por la Sociedad Europea de Glaucoma de la siguiente manera²⁹:

1. Formas congénitas, presentes desde el nacimiento.
 - 1.1 Glaucoma Congénito Primario.
 - 1.2 Glaucoma Infantil Secundario.

2. Glaucoma primario, en el cual el ineficaz drenaje del humor acuoso no se debe a ningún trastorno ocular o sistémico.
 - 2.1. Glaucoma Primario de Ángulo Abierto: neuropatía óptica progresiva, crónica, que cursa con cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico y pérdida progresiva de células ganglionares:
 - 2.1.1. Glaucoma Primario de Ángulo Abierto con presión intraocular elevada.
 - 2.1.2. Glaucoma Primario de Ángulo Abierto con presión intraocular normal.
 - 2.1.3. Glaucoma Juvenil Primario.
 - 2.1.4. Sospecha de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.
 - 2.1.5. Hipertensión ocular.
 - 2.2. Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado: se define por la presencia de contacto iridotrabecular combinado con presión intraocular elevada junto con sinequia periférica anterior:
 - 2.2.1. Sospecha Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado.
 - 2.2.2. Cierre angular agudo.
 - 2.2.3. Cierre angular intermitente.
 - 2.2.4. Glaucoma Crónico de Ángulo Cerrado.
 - 2.2.5. Estado posterior tras ataque de cierre angular agudo.

3. Glaucoma secundario, donde el aumento de la presión intraocular se asocia a trastornos oculares o sistémicos.
 - 3.1 Glaucoma secundario de ángulo abierto causado por enfermedad ocular:
 - 3.1.1 Glaucoma pseudoexfoliativo.

- 3.1.2 Glaucoma pigmentario.
- 3.1.3 Glaucoma inducido por lentes.
- 3.1.4 Glaucoma asociado con hemorragias intraoculares.
- 3.1.5 Glaucoma uveítico.
- 3.1.6 Glaucoma neovascular.
- 3.1.7 Glaucoma debido a tumor intraocular.
- 3.1.8 Glaucoma asociado con desprendimiento de retina.
- 3.2 Glaucoma Secundario de Ángulo Abierto debido a traumatismo ocular.
- 3.3 Glaucoma Secundario de Ángulo Abierto Iatrogénico:
 - 3.3.1 Glaucoma corticosteroideo.
 - 3.3.2 Glaucoma debido a cirugía ocular y laser.
- 3.4 Glaucoma Secundario de Ángulo Abierto por enfermedad extrabulbar:
 - 3.4.1 Glaucoma causado por incremento de presión venosa episcleral.
- 3.5 Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado:
 - 3.5.1 Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado con bloqueo pupilar.
 - 3.5.2 Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado con mecanismo de tracción anterior sin bloqueo pupilar.
 - 3.5.3 Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado con mecanismo de tracción posterior sin bloqueo pupilar.

1.5 PREVALENCIA

El Glaucoma Primario de Ángulo Abierto representa el mayor porcentaje de los glaucomas existentes y es el causante del mayor déficit funcional que aqueja a la población mundial³⁰.

Determinar en cifras el porcentaje y número de personas afectadas por el glaucoma resulta tarea complicada pues los datos dependerán de la edad, la raza o el continente en consideración³¹, pero se determina que alrededor del 10% de los afectados a nivel mundial son ciegos por esta causa^{30,32}. No obstante, lo que sí se concluye de manera unánime es que se trata de la segunda causa ceguera mundial irreversible^{30,33}.

De todas las posibles formas de glaucoma existentes destaca una mayor prevalencia del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Es la determinación de la raza, etnia y país las variables principales que determinan el riesgo o predisposición a padecer un tipo de glaucoma u otro^{30,34}.

Existe una mayor predisposición inherente en la raza negra a padecer Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Incluso África es considerada la región que posee la mayor prevalencia e incidencia de Glaucoma de Ángulo Abierto con respecto al resto del mundo³¹⁻³⁵, pues sólo en ella se considera que el 15% de la población posee la enfermedad³². Incluso dentro de la misma región africana existen diferencias de prevalencia en función de la etnicidad, habiendo una mayor prevalencia en las regiones ghanesas (África Occidental) y en el Caribe^{32,36,37}.

Es decir, la prevalencia de Glaucoma de Ángulo Abierto en la raza negra sigue el siguiente orden: Caribe, África y USA. Para el resto del mundo, en la raza caucásica, la prevalencia se mantiene semejante entre Europa, Asia y Australia³².

Por el contrario, el Glaucoma de Ángulo Cerrado tiene una mayor prevalencia en Asia^{33,34}, donde China y la India representan entre el 70% y 90% del Glaucoma de Ángulo Cerrado, a excepción de Japón³¹.

Además, se confirma que, en la raza negra, aparte de tener una mayor incidencia de Glaucoma de Ángulo Abierto, la enfermedad incide cada vez más en edades tempranas, sobre los 40 y 49 años, y con un desarrollo inicial de la enfermedad de modo agresivo. Esta incidencia ocurre con un determinado orden de etnicidad: Caribe, África y USA. Cuando consideramos la raza blanca la edad frecuente de aparición es sobre los 65 años^{32,35,37}. Esto se debe a un cambio en estos países donde aumenta la esperanza de vida y disminuye la natalidad junto con otros factores como la homogeneidad genética, factores ambientales, dieta, ejercicio, metabolismo, vitamina D, exposición al sol, padecer diabetes o hipertensión. Las cuales son más frecuentes en estas regiones y hacen que la incidencia y edad de inicio en edades más avanzadas sea mayor en la región del África Occidental en comparación con los africanos residentes en USA o con los del sur de África³⁷.

El componente hombre o mujer también tiene implicaciones. Son las mujeres las que padecen mayor proporción de glaucoma de todos los tipos³³, pero existe mayor predisposición del hombre de padecer Glaucoma de Ángulo Abierto^{30,37,38} y la mujer Glaucoma de Ángulo Cerrado³³.

En concreto en España encontramos un estudio³⁹ que determinó una incidencia para el Glaucoma Primario de Ángulo Abierto del 2,1%, concordando la cifra con la estudiada en la raza caucásica en general. La cual se ve aumentada con la edad. Además de ver más afectados por la enfermedad a los hombres.

El aumento de la esperanza de vida repercutirá en aumento de casos nuevos. Algunos estudios determinaron una cifra de 60.5 millones de personas con glaucoma en todo el mundo en 2010, viéndose aumentada esta cifra en 20 millones de personas más en 2020. Por lo que países que están cambiando su pirámide demográfica sufrirán un aumento del padecimiento de esta enfermedad como es el caso de India que se calcula que para el 2020 sea el segundo país con más pacientes afectados de glaucoma, llegando a superar a Europa^{33,34}.

1.6 ANATOMÍA DEL NERVIO ÓPTICO

Dada la cifra de afectación de individuos con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto que encontramos en nuestro medio y, dadas las nefastas consecuencias que ello tiene sobre la función visual es de importancia capital que estudiemos los tejidos oculares sobre los que incide la enfermedad: su normalidad y los cambios que en ellos genera la misma.

Los axones de las células ganglionares que se encuentran distribuidas a lo largo de toda la retina viajan de manera ordenada, siguiendo un patrón de distribución determinado, desde los campos receptores periféricos hasta la papila para abandonar el globo ocular formando el nervio óptico que continua su trayecto hacia el cuerpo geniculado lateral (Figura 4)⁴⁰.

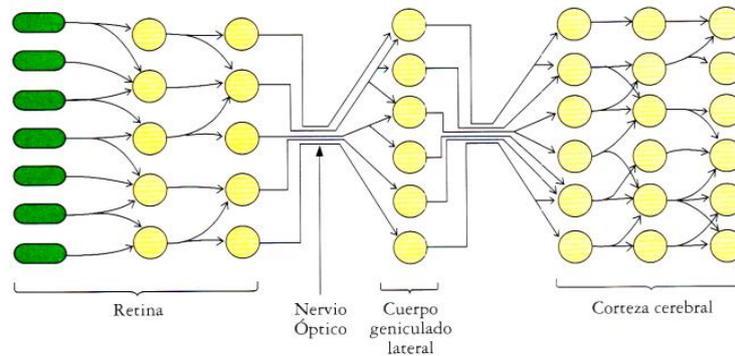


Figura 4. Representación esquemática de la vía visual y sus sinapsis⁴⁰.

Los componentes celulares que acompañan a las fibras nerviosas en la formación del nervio óptico son⁴¹:

1. Células de la glía:
 - 1.1 Astrocitos.
 - 1.2 Oligodendrocitos.
 - 1.3 Microglía.
2. Tejido conectivo:
 - 2.1. Lámina cribosa.
 - 2.2. Septum que fasciculan el nervio óptico.
3. Vasos sanguíneos:
 - 3.1. Procedentes del sistema arterial.
 - 3.2. Procedentes del sistema ciliar.

El número de axones que lo conforman oscila alrededor de un millón, teniendo siempre en cuenta variaciones interindividuales⁴². Su diámetro es de aproximadamente 1.5 - 2 mm y la longitud total del nervio óptico es de entre 35 - 55 mm⁴³.

Las partes en las que se divide el nervio óptico a lo largo de toda su trayectoria, desde que se forma hasta que alcanza el cuerpo geniculado lateral son^{41,43}:

1. Porción intraocular: forma la papila.
2. Porción intraorbitaria: desde la papila hasta el agujero óptico del esfenoides.
3. Porción intracanalicular: zona del canal óptico donde es acompañado por la arteria oftálmica.
4. Porción intracraneal: donde termina uniéndose al nervio contralateral para formar el quiasma óptico.

A su vez la porción intraocular junto con la mitad anterior de la porción intraorbitaria es la denominada cabeza del nervio óptico. Esta cabeza del nervio óptico se divide en (Figura 5)^{44,45}:

- Capa de fibras nerviosas: formada por los axones de las células ganglionares.
- Región prelaminar.
- Región laminar: donde encontramos la lámina cribosa.
- Región retrolaminar: es esta región retrolaminar la que coincide con la porción anterior de la parte intraorbitaria y se caracteriza por el comienzo de la mielinización axonal al estar cubiertas por las meninges del sistema nervioso central.

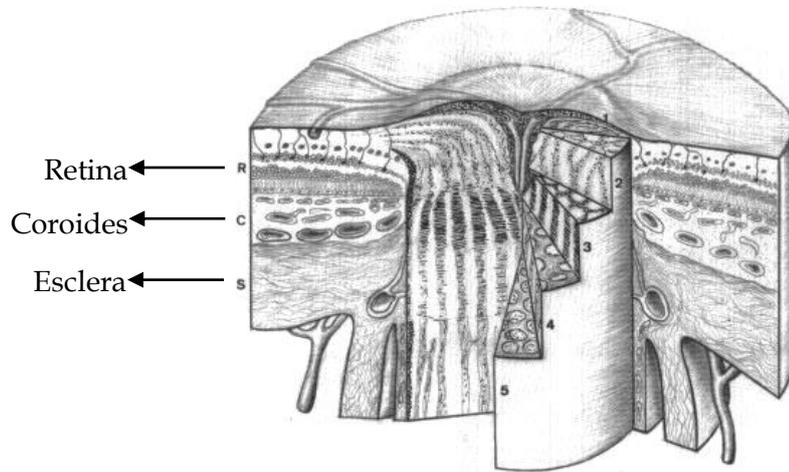


Figura 5. Esquema tridimensional de las regiones del nervio óptico. 1 CSFN: capa de fibras nerviosas de la superficie; 2 Prelaminar anterior; 3 Prelaminar posterior; 4 Región laminar; 5 Región retrolaminar⁴⁵.

Los axones procedentes de cada célula ganglionar de la retina viajan desde los campos receptores periféricos hacia el disco óptico de manera ordenada y predefinida, formando capas de fibras nerviosas, que a su vez se agrupan en haces, donde los axones de un mismo haz seguirán una trayectoria predeterminada hacia la papila en función de su localización y altura de espesor de fibras⁴⁶.

Los axones de la región nasal al disco entran directamente y de forma recta al disco óptico, los de la región temporal nasal a la fóvea también lo harán de manera rectilínea, formando el haz papilomacular, y los axones procedentes de la región temporal a fóvea se dirigirán al disco óptico con una trayectoria curvilínea para evitar pasar por delante de la fóvea⁴⁷.

La disposición del orden de entrada en la cabeza del nervio óptico, en función de si hablamos de fibras nerviosas periféricas o centrales, varía según diferentes autores y épocas. Estudios recientes^{48,49} asumen que los axones procedentes de los campos receptores más periféricos viajan en posiciones más externas de la retina

para entrar por región periférica del disco óptico, mientras que los axones procedentes de la región central viajan más cercanos a la superficie vítrea para entrar con un ángulo de 90° por la región central del disco óptico (Figura 6).

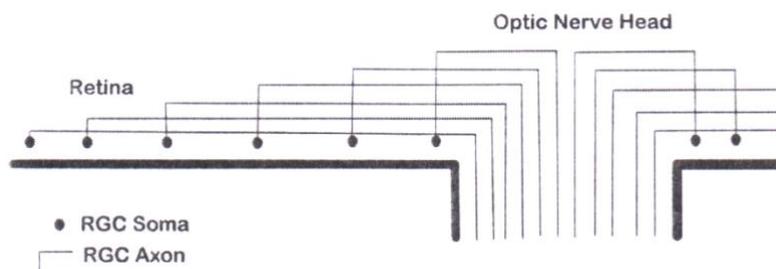


Figura 6. Orden axonal de entrada en la cabeza del nervio óptico⁴⁹.

Como ya se ha nombrado anteriormente, en esta región intraocular, los axones se caracterizan por ser amielínicos puesto que las células de la glía presente en esta región son las células astrogliales, no existiendo oligodendrocitos.

Los astrocitos que encontramos en la capa superficial de fibras nerviosas de la retina son de dos tipos:

1. Aquellos que tienen un cuerpo delgado con unas prolongaciones que acompañan a los axones, participando en su fasciculación.
2. Otros que poseen un cuerpo más robusto cuyas prolongaciones no son tan prolongadas como para acompañar a los axones durante todo su recorrido.

Los primeros se encargan de dar una función de apoyo, almacenamiento de glucógeno, regular niveles de potasio extracelular, eliminación de CO² de retina, ayudan en la homeostasia del agua y regulan metabolismo de neurotransmisores⁴⁵.

Los segundos tipos se encargan más de aislar los axones que van a formar parte del nervio óptico del resto de tejidos, por eso estos tipos de astrocitos forman la llamada membrana limitante interna de Elsching⁵⁰ que se encarga de aislar a los

axones del cuerpo vítreo. Esa membrana en su región más central aumenta de espesor de capa de astrocitos dando lugar al menisco central de Kuhnt que rodea la arteria y vena central de la retina en la excavación central de la papila, aislando a estas de los axones⁴⁵.

El papel principal que desempeña, tanto la membrana limitante interna de Elsching como el menisco central de Kuhnt, es aislar a los axones del nervio óptico para protegerlos del resto de elementos, por ejemplo, del humor vítreo entre otros⁴⁵.

La región prelaminar engloba el lugar donde los axones realizan un giro de 90° para introducirse dentro del disco óptico. Se subdivide en dos partes:

1. Región prelaminar anterior o retiniana: los astrocitos que encontramos en esta zona tienen forma de estrella y quedan dispuestos a lo largo de los vasos sanguíneos existentes en esa zona de tal manera que generan una disposición en forma de celdillas por cuyo interior se disponen los haces de fibras nerviosas. El entramado en malla generado por los astrocitos ofrece una función de soporte a la vez que protección sobre los axones de las células ganglionares que discurren por su interior en el momento de giro de 90° cuando aún siguen siendo amielínicos (Figura 7).

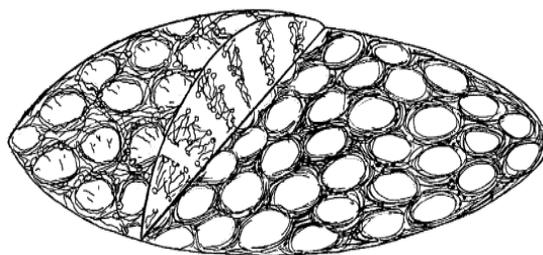


Figura 7. Glioarquitectura de la región prelaminar anterior⁴⁵.

2. Región prelaminar posterior o coroidea: se aprecia un cambio en la morfología del astrocito pasando a convertirse en células más gruesas que pasan a disponerse en forma tubular paralelos al eje del nervio óptico y entre sí, por cuyo interior discurren los axones de fibras nerviosas y cuyos tubos son rodeados por los capilares sanguíneos. Esta nueva disposición tubular prepara la organización de los haces para pasar por la próxima región que es la lámina cribosa (Figura 8). Además, los astrocitos rodean a modo de funda las fibras nerviosas para realizar una función protectora ante tensiones mecánicas originadas por ejemplo por los movimientos oculares.

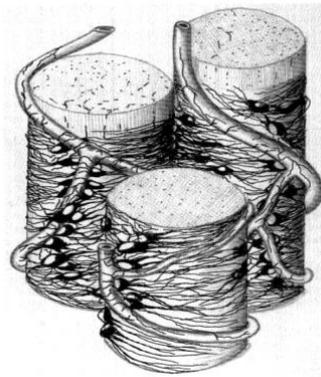


Figura 8. Glioarquitectura de la región prelaminar posterior⁴⁵.

En esta región prelaminar encontramos la membrana intermedia de Jacoby, continuación de la membrana intermedia de Kuhnt, formada por estas células gliales de astrocitos cuya función es aislar el nervio óptico de la retina y coroides respectivamente, además de servir como efecto protector y amortiguador especialmente de las fibras nerviosas más periféricas ante las presiones que puedan sufrir ocasionado por los desplazamientos del nervio óptico por los movimientos oculares^{45,50}.

Además de los astrocitos, las células de la microglía presentes en esta región se localizan adjuntas a las paredes de los vasos sanguíneos en la región prelaminar y en las paredes de los poros de la región laminar. Estas células en caso de normalidad permanecen quiescentes, pero en el caso de que la cabeza del nervio óptico sufra un daño se activan creando células ameboides que se desplazan hacia la lámina cribosa y alrededor de los vasos sanguíneos⁵¹.

La región laminar comprende una zona donde las fibras nerviosas atraviesan unos orificios cribiformes que conforman la lámina cribosa. Estos orificios oscilan entre un número de 550 - 650 por ojo y poseen un diámetro entre 10 - 100 micras de espesor, el cual disminuye conforme nos acercamos hacia la zona posterior. Estos orificios están formados por colágeno, fibras elásticas que sirven de amortiguación ante las tensiones soportadas por el nervio óptico y proteoglicanos encargados de regular las propiedades mecánicas de los tejidos⁴⁵.

En la propia lámina cribosa pueden apreciarse cuatro regiones (Figura 9)⁵²:

1. Superior.
2. Inferior.
3. Temporal.
4. Nasal.

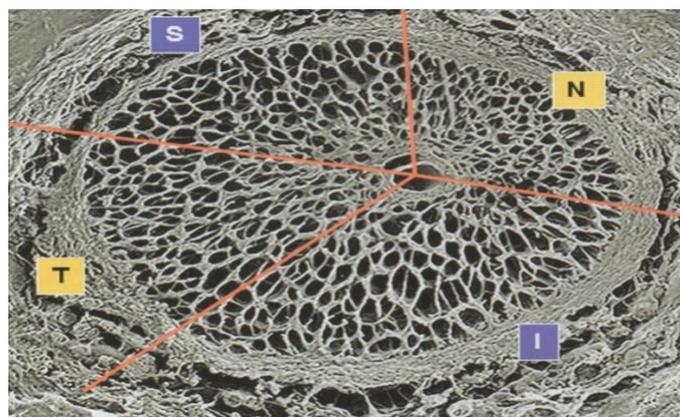


Figura 9. Sectores de la región laminar⁴³.

En esta región se vuelve apreciar un cambio tanto en la estructura de los astrocitos que se caracterizan por ser recios y cubrir la pared interna del poro criboso^{41,45}.

La región retrolaminar abarca desde el final de la lámina cribosa hasta el punto de inserción de los grandes vasos en el nervio óptico.

Esta región forma parte de la porción intraorbitaria, por lo que queda rodeada por las meníngeas: duramadre, piamadre y aracnoides.

Encontramos persistencia de astrocitos que fasciculan los axones y los separan tanto de vasos sanguíneos como de tejido conectivo y células de la microglía.

La gran diferencia respecto al resto de capas anteriormente citadas es la aparición de los oligodendrocitos que mielinizan los axones, hasta la fecha amielínicos^{41,45}.

1.7 VASCULARIZACIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO

En la vascularización del nervio óptico todas las arterias proceden de la arteria oftálmica:

1. Arteria central de la retina: penetra en el nervio óptico 10 – 12 mm posterior al globo ocular para posteriormente salir por el centro de la papila⁴⁴ y dividirse, a nivel de las capas de fibras nerviosas, en:
 - 1.1 Rama superior temporal.
 - 1.2 Rama superior nasal.
 - 1.3 Rama inferior temporal.
 - 1.4 Rama inferior nasal.

Las terminaciones finales de los capilares derivados de ellos se caracterizan por poseer células endoteliales unidas por uniones estrechas y zónula occludens, que junto a una lámina basal de gran espesor, los astrocitos que los rodean y los pericitos generan una gran barrera hematorretiniana interna⁵³.

2. Arterias ciliares posteriores: entran al ojo por la parte posterior, atravesando la esclerótica, para introducirse en la coroides en dirección adelante. Distinguimos dos clases de arterias ciliares:
 - 2.1 Arterias ciliares posteriores cortas: su número oscila entre 15 - 20, las cuales se dividen a su vez en:
 - 2.1.1 Paraópticas, aquellas arterias ciliares posteriores cortas que se introducen en el globo ocular más cercanas al disco óptico, de las cuales dos de ellas, al menos, penetraran hasta rodear el disco óptico formando el círculo de Zinn-Haller (Figura 10).
 - 2.1.2 El resto de arterias ciliares posteriores cortas, que entran alrededor de la lámina cribosa y una vez alcanzada la coroides formaran los plexos coroideos.

- 2.2 Arterias ciliares posteriores largas: hay dos una en cada meridiano horizontal del globo ocular que entran por la parte posterior del ojo para alcanzar el cuerpo ciliar sin ramificarse a través de la coroides.
3. Arterias ciliares anteriores: proceden de las arterias musculares y se introducen en el globo ocular por delante de la inserción de los músculos rectos. Junto con las dos arterias ciliares posteriores largas forman el círculo arterial mayor del iris situado en el cuerpo ciliar, cuyo círculo irrigará el cuerpo ciliar, iris y coroides periférica (Figura 10)⁵³.

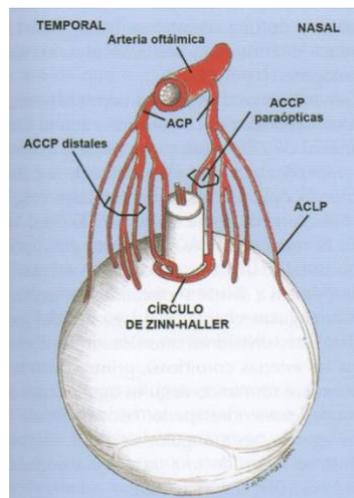


Figura 10. Entrada de las arterias ciliares⁴³.

El aporte principal de sangre al nervio óptico es realizado a través de las arterias ciliares posteriores, exceptuando la capa de fibras nerviosas más superficiales, que corre a cargo de la circulación propia de la retina^{44,54}.

La región preliminar y laminar se encuentran irrigadas por las arterias ciliares posteriores cortas y el círculo de Zinn-Haller⁴⁴.

La región retrolaminar, en zona central del nervio óptico, queda nutrida por los vasos procedentes de la arteria central de la retina. La zona periférica del nervio óptico queda irrigada por vasos derivados del círculo de Zinn-Haller y vasos procedentes de la coroides peripapilar^{43,44}.

Todas las venas oculares proceden de la vena oftálmica, que se divide en una rama superior y otra inferior. De entre ellas tenemos⁵³:

1. Vena central de la retina: que abandona el globo ocular por el mismo camino que entra la arteria central de la retina. Drenan en ella las venas correspondientes a sus homólogas arteriolas o arterias.
2. Vena vorticosa: salen del globo ocular a nivel del ecuador, una por cada cuadrante de este, drenando la sangre de la úvea posterior.
3. Venas ciliares anteriores: acompañan a las arterias ciliares anteriores drenando sangre de cuerpo ciliar, iris y esclera anterior.

El drenaje venoso es realizado principalmente por la vena central de la retina, donde las capas de fibras nerviosas de la retina drenan a las venas retinianas en la superficie del nervio óptico, mientras que la región prelaminar, laminar y retrolaminar drenan hacia la vena central de la retina. Por parte de las venas coroidales el drenaje es mínimo⁴⁴.

1.8 SEMIOLOGÍA ORGÁNICA

Conocida la estructura tanto del nervio óptico como la de la retina adyacente al mismo, estudiaremos ahora la secuencia de la afectación de dichas estructuras ante la historia natural del glaucoma. Cursa con una disminución progresiva de las células ganglionares de la retina, ocasionada por una muerte programada de los axones que conforman el nervio óptico en el punto de salida del globo ocular. Estos cambios son traducidos a una afectación funcional del campo visual de manera irreversible¹⁴. Esta cascada de acontecimientos lleva implícito la semiología del glaucoma, que engloba unos cambios anatómicos característicos de las estructuras

oculares situadas en polo posterior, afectadas durante el desarrollo de la enfermedad. Por ello la gran importancia de la valoración de la cabeza del nervio óptico para una evaluación precisa de la existencia o no de signos clínicos glaucomatosos en la papila óptica.

A la hora de valorar una papila hemos de tener en cuenta varios factores:

1. El tamaño.
2. El anillo neuroretiniano.
3. La relación excavación/disco óptico.
4. Atrofia peripapilar.
5. Hemorragias retinianas.

1.8.1 Papila óptica

Hemos de tener en consideración el tamaño papilar en la detección de un ojo glaucomatoso o no. Sus valores normales son de 1.8 mm de diámetro vertical y 1.7 mm de diámetro horizontal⁶. Pero se ha de tener en consideración la propia variabilidad entre individuos ya que tamaño mayores de papilas tienen excavaciones fisiológicas mayores, siendo estas normales, por lo que existe un riesgo fácil de diagnóstico erróneo al considerarlas papilas patológicas (Figura 11). Si el disco óptico es elíptico la excavación es más elíptica. Cuando la papila está inclinada el anillo neuroretiniano parece dar una sensación de más ancha en dirección a la inclinación, dando un aspecto más delgado en dirección contraria. La dirección de inclinación más común es la inferotemporal⁵⁵.



Figura 11. Variabilidad tamaño disco óptico entre individuos sanos⁶.

Una manera de evaluación es mediante la proyección directa del punto de luz emitida por el oftalmoscopio directo, cuyo tamaño de 5º es semejante al tamaño del disco. Éste se superpone o alinea con el disco óptico comparándose los tamaños. Otra forma es mediante la proyección de hendidura de luz horizontal emitida por la lámpara de hendidura superpuesta sobre el disco. El tamaño del disco será proporcionado por el calibrado de la lámpara de hendidura, a cuyo valor habrá que hacer un ajuste en función del tipo de lente usada para visualizar el fondo de ojo (Figura 12). En el caso de miopías elevadas o papilas inclinadas es dificultoso la evaluación del tamaño del disco⁶.

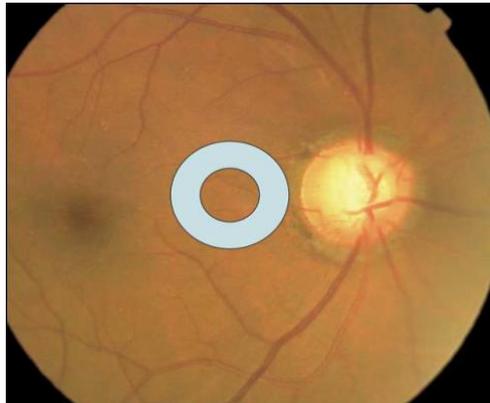


Figura 12. Evaluación del tamaño del disco óptico⁶.

1.8.2 Anillo neuroretiniano

Es la distancia entre el borde del disco óptico y posición de flexión de vasos sanguíneos⁶.

El grosor del anillo neuroretiniano es valorado subjetivamente mediante la regla ISNT: la anchura del anillo va de mayor a menor: polo inferior > polo superior > polo nasal > polo temporal (Figura 13), existiendo durante la afectación glaucomatosa diferentes patrones de afectación en el anillo neuroretiniano.

El adelgazamiento queda definido por su contorno y no por su color, manteniendo el color el resto del anillo que no sufre adelgazamiento el cual puede ser de tipo difuso, focal o combinación de ambos⁵⁶.

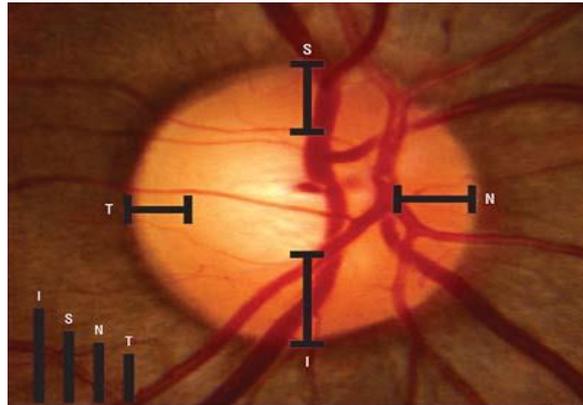


Figura 13. Regla ISNT⁵⁶.

La valoración clínica de la regla ISNT fue creada por Jonas et al⁵⁵ y se considera buena técnica para detección temprana del glaucoma en la práctica clínica diaria, independiente de la raza⁵⁶. Observándose mediante esta técnica que la pérdida de anillo neuroretiniano es 3.7 veces más rápido en pacientes glaucomatosos respecto a ojos sanos⁵⁷.

1.8.3 Excavación papilar

La disminución del grosor del anillo neuroretiniano debido a la pérdida de fibras nerviosas va acompañado como es lógico de un aumento de tamaño de la excavación papilar. Esta es la relación entre el tamaño de la copa y el tamaño del disco óptico, expresada con la relación entre el diámetro vertical de la copa y el diámetro vertical del disco, VCDR. El valor medio de VCDR en sujetos normales es de 0.43, aunque la variabilidad de su tamaño queda definido por la relación entre el tamaño de la excavación y tamaño del disco óptico⁵⁸.

Se considera glaucomatoso cuando es mayor de 0.5 o asimétrica entre ambos ojos de 0.2 (Figura 14)¹⁴.



Figura 14. Ejemplo de diferentes tamaños de excavación papilar.
Tamaño de excavación papilar de izquierda a derecha: 0.9, 0.7 y 0.2.
Imagen de elaboración propia.

1.8.4 Capas de fibras nerviosas de la retina

Al producirse una pérdida de fibras los vasos de la retina de segundo y tercer orden que normalmente se encuentran cubiertos son observados con mayor nitidez. Si la pérdida de fibras se produce de forma generalizada se aprecia una disminución de la estriación y brillo metalizado característico de un ojo sano, si por el contrario el defecto es localizado solamente se observa un área en forma de cuña oscura, como se aprecia en el ejemplo de la imagen (Figura 15)⁶.

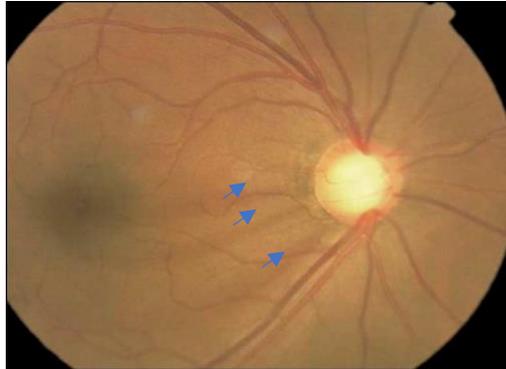


Figura 15. Pérdida de bandas de fibras nerviosas⁶.

1.8.5 Modificación en los vasos de la retina

Al aumentar la excavación durante el glaucoma, los vasos que ingresan en el interior del globo ocular se desplazan hacia posiciones nasales. Al aumentar la excavación durante la afectación papilar por la enfermedad los vasos se ven desplazados, cada vez más, hacia el borde de la excavación recibiendo el nombre de vasos en bayoneta. Esta morfología vascular no la encontramos en ojos sanos⁵⁹.

1.8.6 Atrofia peripapilar

La atrofia peripapilar es la disminución o afectación de tejido coreoretiniano más cercano a la papila. Esta alteración es posible verla en ojos sanos pero su frecuencia de incidencia es mayor en ojos de sujetos con glaucoma.

Se diferencian dos tipos de atrofia peripapilar:

1. Atrofia alfa: La atrofia alfa es una hipopigmentación o hiperpigmentación irregular del epitelio pigmentario de la retina que puede ser observada tanto en ojos sanos como glaucomatosos.

2. Atrofia beta. La atrofia beta es una atrofia el epitelio pigmentario de la retina y de la coriocapilar por lo que permite la visualización de los vasos posteriores situados en la coroides y esclera ubicados entre el disco y la zona de atrofia alfa (Figura 16)⁶⁰.

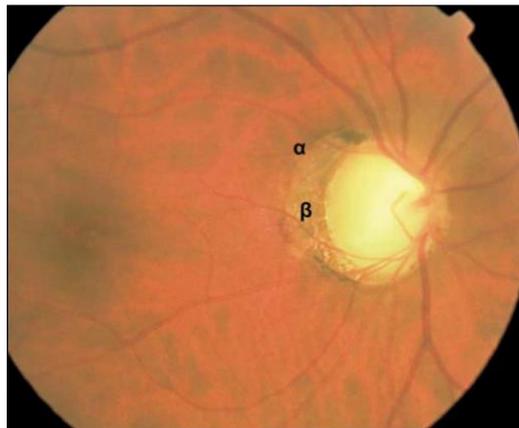


Figura 16. Atrofia parapapilar alfa y beta⁶.

En el caso de que los dos tipos de atrofas se encuentren presentes la atrofia alfa, se sitúa periféricamente respecto a la atrofia beta⁶.

La atrofia beta es más característico de ojos glaucomatosos, estando siempre presente cuando se desarrolla la enfermedad^{60,61}, mientras que la zona alfa está presente tanto en ojos glaucomatosos como ojos sanos.

La zona beta queda a su vez subdivida en dos microrregiones, una región corresponde a la zona de atrofia peripapilar donde hay membrana de Brunch, situada al margen de la apertura de la membrana de Brunch y otra región denominada zona gamma donde la atrofia peripapilar se caracteriza por la ausencia de membrana de Brunch, situada desde la apertura de la membrana de Brunch hasta el margen del disco.

Estudios como el de Jonas et al⁶⁰ asociaron que la presencia de la atrofia peripapilar sin membrana de Brunch, zona gamma, no se encontraba presente en ojos con glaucoma.

Con la introducción de la OCT, mediante la cual es más fácil detectar y por lo tanto estudiar la membrana de Bruch, se han favorecido estudios⁶² que determinan una asociación mediante la cual existe una progresión de pérdida de fibras nerviosas más rápidas en aquellos pacientes que presentaban una atrofia peripapilar con membrana de Bruch con respecto a ojos sanos en los que sólo presentaban atrofia peripapilar sin membrana de Bruch, por lo que hace pensar que pueda considerarse este signo clínico observable en el fondo del ojo como otro factor de riesgo más para desarrollo y/o la progresión del glaucoma.

No obstante, no hay que olvidar que la existencia de regiones beta en los ojos no es siempre útil para determinar la evolución del glaucoma porque esta zona beta también se encuentra en ojo miopes. Lo que este estudio sí determina es que la presencia de la micro-estructura beta con membrana de Bruch sí se asocia con una progresión más rápida de adelgazamiento de fibras nerviosas y por tanto de progresión más rápida en las lesiones del campo visual. Ocurría todo lo contrario en caso de haber regiones de micro-estructura de la zona beta sin membrana de Bruch, donde se asociaba con un retraso o desarrollo más lento del glaucoma, por lo que hace pensar en que esta zona tenga un poder inhibitorio en el progreso del glaucoma ya que puede que esta zona sin membrana de Bruch reduzca el estrés de la lámina cribosa al producirse una elongación axial en la miopía⁶¹.

1.8.7 Hemorragias papilares

Las hemorragias papilares son mucho más frecuentes en ojos glaucomatosos^{63,64}. Tienen forma de astilla y se localizan perpendicular al margen del disco óptico.

De manera aislada no son consideradas como signo exclusivo del glaucoma, ya que se encuentran presentes en otros contextos clínicos, pero su presencia debe considerarse, en conjunto con el resto de signos clínicos propios del glaucoma (anillo neuroretiniano disminuido, aumento de excavación papilar, palidez del disco óptico, atrofia y coriorretiniana parapapilar), como la inestabilidad de la enfermedad (Figura 17)^{63,65,66}.



Figura 17. Hemorragia en disco óptico⁶.

1.9 SEMIOLOGÍA FUNCIONAL

Para poder entender mejor este apartado, creemos que es necesario definir algunos conceptos previos.

Queda definido como campo visual al área del espacio donde quedan comprendidos los objetos que se sitúan delante nuestro y que son percibidos mediante la visión periférica a la vez que se mantiene la fijación en un punto central⁶⁷.

El campo visual se mide en grados y presenta los siguientes límites de configuración normal para cada ojo: 60° por el lado nasal, 90° por el lado temporal, 70° por el lado inferior y 60° por el lado superior (Figura 18). El campo visual binocular se constituye por la sumación de los campos visuales de cada ojo, superponiéndose en el lado nasal, dando lugar así al área del espacio que se es capaz de abarcar con ambos ojos y con la mirada dirigida al frente⁶⁸.

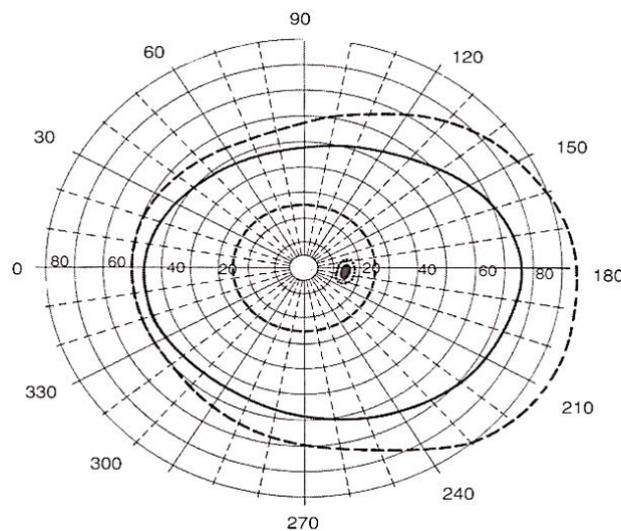


Figura 18. Límites del campo visual normal en ojo derecho⁶⁸.

La perimetría no es más que la medición psicofísica subjetiva del campo visual del sujeto⁵, mediante la detección de estímulos luminosos que son presentados de manera aleatoria a través de un sistema de proyección con un tamaño e intensidad diferente, sobre un fondo uniforme y en distintos puntos del campo visual⁶⁹. El sujeto examinado deberá pulsar el botón cada vez que sea capaz de percibir una luz, a la vez que mantiene la mirada fija en un estímulo central.

Es en 1950 cuando Goldmann introduce la perimetría manual³. Se trata de una perimetría cinética y su perímetro consiste en una cúpula de 33 cm de radio donde el campimetrista proyecta estímulos manualmente desde una región donde no se ven hacia una región con visión del campo visual. El examinado solo tiene que apretar el pulsador para indicar la visión de los estímulos proyectados. El procedimiento se repite para varios meridianos. Finalmente se obtienen la isópteras de visión que son las líneas que conectan aquellos puntos vistos con igual sensibilidad⁶⁷. La perimetría manual tiene como grandes inconvenientes el precisar de un gran adiestramiento para su manejo³, requerir de un tiempo de realización de la prueba mayor, un adecuado nivel de colaboración por parte del paciente y obtener resultados poco reproducibles⁶⁷.

En 1980 se estandariza la evaluación del campo visual mediante la perimetría computerizada, la cual es la utilizada actualmente³. Se trata de un método estático, aunque sigue basándose en la perimetría introducida por Goldmann, pero con la capacidad de repetir la prueba en las mismas circunstancias seleccionando la misma estrategia de examen⁶⁷.

Sin embargo, se trata de una prueba de gran subjetividad por parte del paciente y que requiere de un alto grado de colaboración. Esto no es posible en ocasiones, especialmente para pacientes ancianos que les puede resultar fatigosa la prueba ocasionando artefactos en el campo visual. Por ello los resultados obtenidos deben ser siempre interpretados bajo un juicio clínico profesional³.

Esta perimetría estática umbral, inicialmente presentaba como resultado de la prueba un mapa numérico (Figura 19), el cual no aportaba una información generalizada y fácil de interpretar⁷⁰.

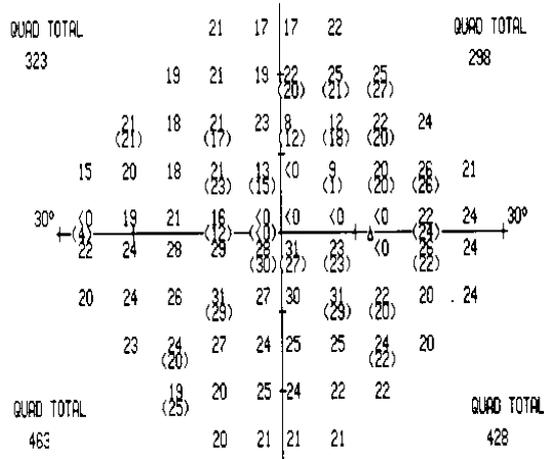


Figura 19. Escala numérica de umbral visual⁶⁷.

Ello hizo que determinadas casas comerciales como Octopus® desarrollaran una escala de grises que permitiese mediante una representación gráfica obtener una interpretación rápida del campo visual. Los estímulos tenues se representan por puntos más claros y los estímulos brillantes por puntos oscuros (Figura 20)⁷⁰.

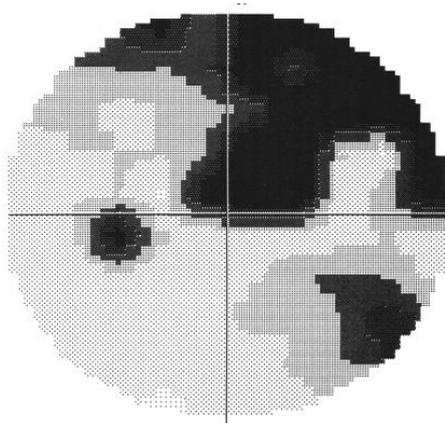


Figura 20. Escala de grises de umbral visual⁶⁷.

El valor de máxima sensibilidad visual se corresponde con el centro del campo visual, y este a su vez se corresponde con la fovea, punto de la retina que se corresponde con el valor máxima agudeza visual. Conforme nos acercamos a regiones periféricas de la retina la sensibilidad visual disminuirá progresivamente hasta ser mínima en la periferia de la retina.

En retina periférica el valor funcional que podemos cuantificar es el sentido luminoso diferencial. Capacidad que tiene un sujeto en localizar un punto luminoso que sobresale en un fondo uniformemente iluminado. Queda definido por tanto como umbral visual el mínimo de brillantez que un sujeto es capaz de percibir un punto localizado del campo visual⁶⁷.

La intensidad del estímulo luminoso para poder ser percibido dependerá de la iluminación ambiental, recibiendo el nombre del umbral diferencial ⁶⁷.

Cuando trasladamos las mediciones realizadas del sentido luminoso diferencial en un eje de coordenadas obtenemos una gráfica bidimensional del perfil de sensibilidad. La unión de un número importante de perfiles de varios meridianos da lugar a esta gráfica tridimensional que llamamos isla de visión de Traquair (Figura 21 y 22)^{67,71}.

Dentro de la isla de visión existen áreas donde se perciben estímulos con mismo tamaño e intensidad, reciben el nombre de isópteras⁶⁷.

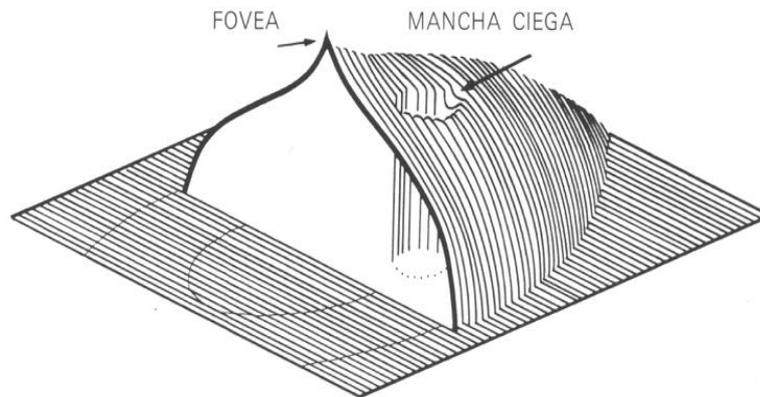


Figura 21. Isla de visión de Traquair⁶⁷.

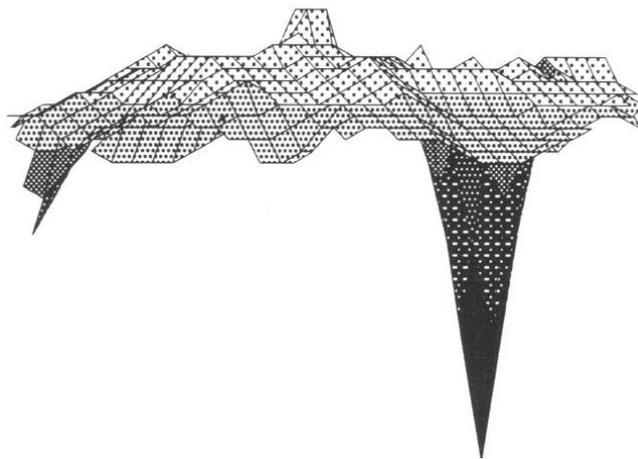


Figura 22. Perfil de la isla de visión de Traquair. La cima de la colina se corresponde con la fovea y el foso con la mancha ciega⁶⁷.

Cuando se produce una pérdida de fibras ganglionares de la retina (en el caso de glaucoma que nos ocupa) observamos una pérdida selectiva de sensibilidad al sentido luminoso diferencial, con respecto a zonas no afectadas. En la gráfica de la isla de visión de Traquair se traduce en una zona deprimida del perfil de sensibilidad rodeado de otras zonas de normalidad (escotoma) (Figura 23).

También, es posible encontrar una depresión generalizada de una zona determinada del perfil de la isla de visión, e incluso una depresión total de la misma⁶⁷.

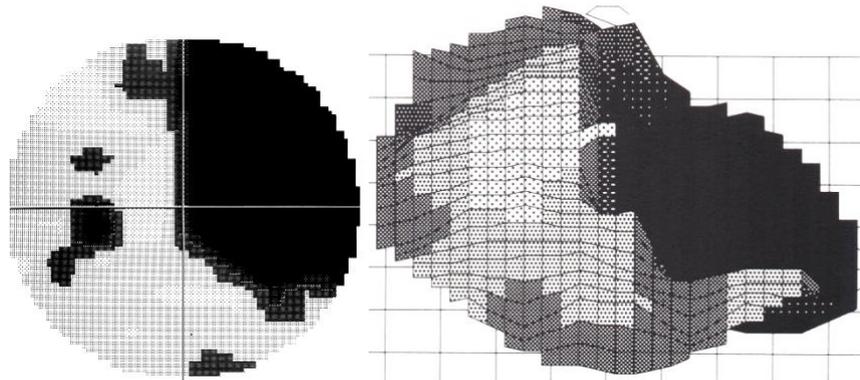


Figura 23. Escotomas rodeados de zonas de normalidad⁶⁷.

Quedan bien definidos, como ya hemos citado anteriormente, los cambios estructurales que cursan en la cabeza del nervio óptico durante el desarrollo de la enfermedad.

De igual manera se crea una relación entre la lesión anatómica del axón, en su trayectoria desde el soma de las células ganglionares de la retina hasta su punto de entrada en el nervio óptico, con la lesión funcional que afecta al campo de visión. La relación entre el defecto estructural y funcional queda evaluada mediante el campo visual⁷⁰.

De tal manera que lesiones campimétricas arqueadas en región inferior se corresponden con daño en las fibras nerviosas de región superior y lesiones campimétricas arqueadas en región superior se corresponden con daño funcional de fibras nerviosas en región inferior⁷².

Los defectos glaucomatosos se producen en los 30º centrales y son⁶⁷:

1. Defecto generalizado.
 - 1.1 Aumento de la mancha ciega y depresión generalizada: ambos signos precoces e inespecíficos del glaucoma, pero que se deberán considerar y correlacionar con otros hallazgos para su interpretación.
2. Defectos localizados.
 - 2.1 Escotomas paracentrales: pequeños escotomas situadas en el área de Bjerrum, región arqueada alrededor del punto de fijación (Figura 24a).
 - 2.2 Escalón nasal: lesión glaucomatosa que afecta a las fibras nerviosas de la retina cuya ubicación corresponde con los polos superior e inferior del disco óptico, produciendo un escotoma situado en el campo visual nasal. Puede iniciarse indistintamente en retina superior o inferior (Figura 24a).
 - 2.3 Escotoma arciforme en área de Bjerrum: escotoma que afecta toda la región arqueada (Figura 24b). En la evolución de la enfermedad evolucionan afectando hacia la periferia del escalón nasal provocando finalmente la supresión completa del cuadrante (cuadrantanopsia) e iniciándose la misma secuencia de lesión en hemisferio no afectado aún. Hasta que finalmente queda una isla de visión central y campo visual temporal.
 - 2.4 Cuadrantanopsia superior o inferior (Figura 24c).

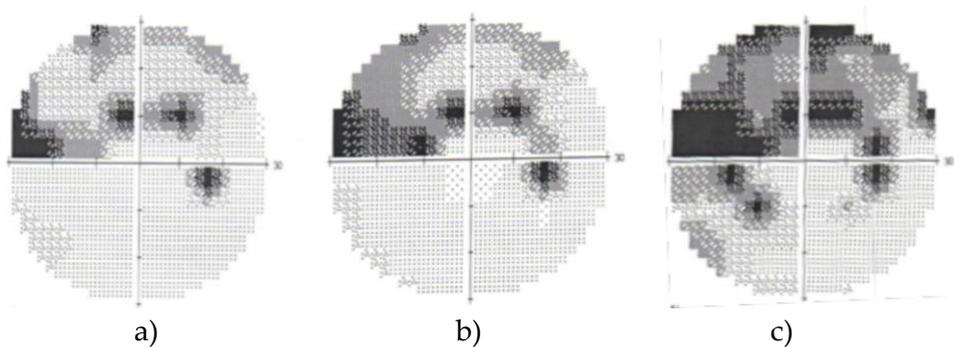


Figura 24. a) Escotoma paracentral y escalón nasal; b) Escotoma arciforme; c) Escotoma arciforme con cuadrantanopsia. Imagen de elaboración propia.

1.10 FACTORES DE RIESGO

Quedan bien definidos los cambios estructurales⁷³ que cursan durante el desarrollo de la enfermedad, pero su etiología sigue siendo incierta, por lo que muchos son los factores de riesgo considerados como posibles causas del desarrollo y progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa¹⁶.

La presión intraocular, además de ser considerada como el factor de riesgo principal coexistiendo con el resto de factores, es el único modificable^{16,74}. Queda definida la relación positiva entre el nivel de presión intraocular y la progresión de la enfermedad por diversos estudios multicéntricos^{75,76}, encontrándose una disminución del avance de la lesión del nervio óptico en pacientes que han sido sometidos a un abordaje terapéutico para reducir la presión intraocular⁷⁷⁻⁷⁹.

Pero pese a todo no puede ser considerado como único factor causante o sobre el único sobre el que se base el diagnóstico de que un paciente padezca o no la enfermedad, pues no explicaría los casos de pacientes que presentan lesión glaucomatosa con tensiones bajas que no superan los 21 mmHg⁸⁰.

El valor, de las cifras obtenidas de la medición de la presión intraocular, se encuentran influenciadas por otro factor de riesgo, el espesor corneal central. Se determina una tendencia a un daño del nervio óptico más avanzado cuando se poseen grosores corneales centrales más finos en comparación con corneas de grosor central más grueso^{18,81}, hecho controvertido por otros estudios^{82,83} que justifican que esta asociación podría deberse a una derivación tardía del paciente debido a la infraestimación del valor de la presión intraocular ocasionado por un error de medida del instrumento utilizado, el tonómetro de Goldmann⁸⁴.

Este es el método más aceptado y usado. Basado en el principio de aplanación ejercido sobre una cornea ideal de espesor central de 520 micras, por lo que si la córnea es más fina el valor de la presión intraocular será menor⁸⁵, infraestimándose el daño glaucomatoso y por tanto derivando más tardíamente a estos pacientes, que para cuando sean detectados el avance de la lesión será mayor.

Todo lo expuesto anteriormente nos hace pensar que la relación del espesor corneal es más compleja y su incidencia más que estar marcada por una infra o sobreestimación del valor de la presión intraocular dado por el sistema de medida, venga por la relación de sus mecanismos biomecánicos con la esclera y lámina cribosa. Aquí junto al espesor corneal entraría en juego el concepto de histéresis corneal⁸⁶.

Valores bajos obtenidos de la medición de la histéresis corneal⁸⁷ se asocian indirectamente con una mayor susceptibilidad del nervio óptico a sufrir cambios⁸⁸⁻⁹⁰.

A su vez la histéresis corneal se ve disminuida por los cambios sufridos en las fibras de colágeno tipo I que la conforman a causa de la edad⁹¹. Este otro factor de riesgo, la edad^{16,18}, que, junto con la raza negra^{32,35}, tener una historia familiar con miembros de primer grado (padre o hermano) afectados de glaucoma⁹², así como padecer miopía⁹³⁻⁹⁵ aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Otros factores de riesgo controvertidos se asocian en la predisposición de desarrollar glaucoma, como por ejemplo la diabetes. Hay estudios que concluyen^{96,97} que los cambios microvasculares en el nervio óptico generados por la diabetes facilitan la susceptibilidad de la lesión, en comparación con otros en los que no encuentran asociación alguna^{98,99}.

1.11 MODELOS DE RETINA

Queda definido como signo clínico patognomónico del glaucoma la pérdida de fibras nerviosas de la retina¹⁰⁰, siendo su evaluación de gran interés para determinar el daño glaucomatoso generado. Por ello es razonable pensar que es de vital importancia el conocimiento de la trayectoria de los haces de fibras nerviosas para determinar el daño generado en el campo visual o la pérdida de fibras en el área peripapilar a partir de la cabeza del nervio óptico^{100,101}.

Para ello se ha tenido en gran consideración el uso de la fotografía normalizada de fondo de ojo, a partir de la cual pueden visualizarse las fibras nerviosas de la retina. Muchos son los estudios pioneros que se han basado en esta tecnología para intentar describir de la forma más fehaciente la trayectoria que realizan los haces de fibras nerviosas en la retina. Actualmente esta técnica ha quedado relegada por las nuevas tecnologías incorporadas a la práctica clínica como son Tomografía Retina Heidelberg (HRT) u OCT.

Otros modelos creados por diferentes autores han intentado desarrollar y describir la trayectoria que realizan las fibras nerviosas de la retina en el ojo humano¹⁰⁰.

Desde que Bjerrum² describió un escotoma arqueado en el campo visual de los glaucomatosos se generó un gran interés por relacionar el curso de las fibras nerviosas arqueadas de los fascículos retinianos superior e inferior y el defecto del campo visual arqueado observado por Bjerrum. Pues ha sido y sigue siendo objeto de estudio establecer un modelo matemático capaz de relacionar exactamente el curso de las fibras nerviosas de la retina con cada punto representado en el campo visual. Se trata, pues, de dividir el campo visual en sectores que hagan coincidir las lesiones campimétricas con el daño en las fibras ganglionares de la retina. Y de manera recíproca que los daños axonales representen las lesiones del campo visual.

Unos de los pioneros a destacar en crear un primer modelo fue Weber et al¹⁰², los cuales delimitan el borde de los escotomas en los campos visuales realizados a pacientes con lesión glaucomatosa, que podrían ser usados para trasladar al campo

visual la topografía y correspondencia de fibras afectadas en la retina. Tras el análisis computacional de las líneas que determinan la posición de la frontera de los escotomas se obtiene un mapa topográfico en el campo visual de los haces de banda de la retina obtenidos mediante suma de vectores (Figura 25) donde se observa una gran correspondencia entre las líneas funcionales y el curso anatómico de las fibras de la retina. Muestra de ello es la inclinación hacia arriba de las líneas en la región centrocecal como consecuencia de una inclinación hacia arriba de las fibras nerviosas del haz de fibras para encontrarse con la cabeza del nervio óptico situada con una excentricidad superior respecto del rafe horizontal¹⁰².

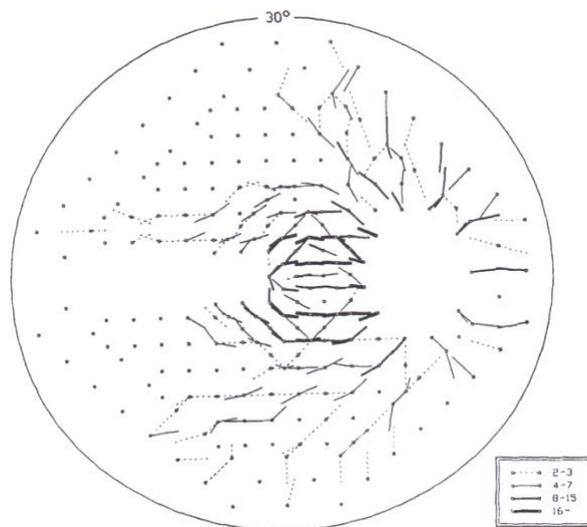


Figura 25. Mapa topográfico resultado de los vectores¹⁰².

El modelo creado se considera como válido pese a considerarse muy burdo y, además, presentar limitaciones en los límites representados del campo visual, ya que los márgenes de los escotomas se obtienen a partir de vectores¹⁰⁰⁻¹⁰².

Otros autores obtuvieron una ecuación matemática para describir el curso de las fibras nerviosas muy semejante a la obtenida por Jansonius et al¹⁰⁰, pero se diferencia porque su modelo no sirve para determinar la densidad de fibras

alrededor del disco óptico y por tanto el grosor de fibras nerviosas de la retina¹⁰⁰. Otros¹⁰³, determinaron la correspondencia de cada uno de los puntos del campo visual (Humphrey) con la circunferencia del nervio óptico, a través de los límites de los bordes de las capas de fibras nerviosas de la retina obtenidas mediante fotografía de fondo en pacientes con glaucoma normotensional¹⁰⁰.

Si bien queda estudiada la relación estrecha entre los cambios funcionales del campo visual y su cercana representación anatómica en la afectación de las capas de fibras nerviosas de la retina no queda tan claro la relación entre los cambios funcionales en el campo visual con los cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico. Para ello Garway-Heath et al¹⁰³ superpuso pruebas de campo visual sobre fondos de fotografías de las capas de fibras nerviosas de la retina. Asigna a cada punto del defecto en el campo visual con el haz de fibras y ese punto adquiere su ubicación en la cabeza del nervio óptico, el cual se encuentra dividido en sectores.

Para la división de sectores se basa en estudios anteriores como los de Wirtschafter et al⁷⁰ o Weber et al⁷². Debemos destacar que el mapa de división realizado por Wirtschafter et al⁷⁰, sobre el que se basa Garway-Heath et al¹⁰³, no se configuró con el propósito de correlacionar los sectores del campo visual con los sectores del nervio óptico, por lo que se encuentran diferencias entre los tres estudios respecto a la posición de los sectores en los que se divide el nervio óptico (Figura 26)¹⁰³.

Jansonius et al¹⁰⁰ tiene como objetivo desarrollar un modelo matemático que describa el curso medio y la trayectoria de los haces de fibras nerviosas de la retina dentro de una cierta variabilidad permitida. Para ello realizó fotografías del fondo de ojo en las cuales trazó todos los haces de las fibras nerviosas de la retina que fueron visibles electrónicamente y hasta donde eran visibles su trayectoria. A cada una de esas imágenes les marcó el centro del disco óptico y la foveola para, posteriormente, superponerlas ajustando la trayectoria de las fibras nerviosas con un sistema de coordenadas modificado cuyo centro se sitúa en el centro del disco óptico con una excentricidad de 15° y de 2° por encima del meridiano horizontal. Finalmente consiguió obtener un modelo matemático capaz de describir 1660 bandas de fibras cuya trayectoria coincidía con la de las capas de fibras nerviosas de la retina al superponerlas dentro de los 20° de excentricidad. Las limitaciones que presenta es que describe la trayectoria de las fibras de una forma muy generalizada en la región superior desde $+60^\circ$ a $+180^\circ$ e inferior desde -60° a -180° , no pudiendo detectarse las fibras más cercanas a los 4° centrales del disco óptico. (Figura 27)¹⁰⁰.

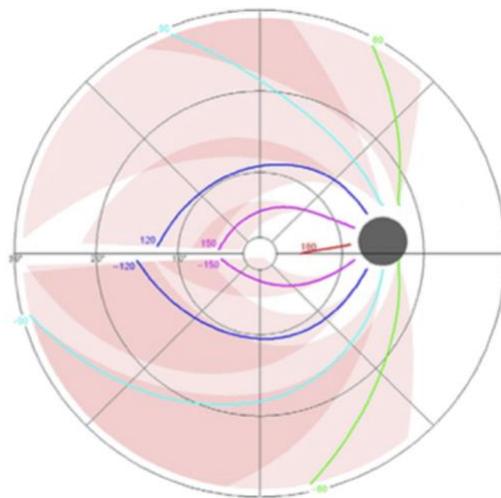


Figura 27. Trayectoria de las bandas de fibras nerviosas en pasos de 10° ¹⁰⁰.

Los inconvenientes de este modelo podrían ser resumidos en los siguientes puntos¹⁰⁰:

1. La edad, opacidad de medios y miopía se relacionan e influyen en la visibilidad de las capas de fibras nerviosas en la fotografía de fondo de ojo.
2. La visibilidad de los haces de fibras y de los defectos de las capas de fibras nerviosas es mejor en región peripapilar y se deteriora hacia la periferia.
3. Las capas más superficiales de las fibras nerviosas de la retina (las adyacentes al vítreo) representan la región central y las más profundas se originan en la periferia de la retina. Por eso el modelo solo queda representado en los 20º de excentricidad, porque las fibras periféricas no son observables al ir más profundas: sólo las centrales son observables.
4. Hay poca información de la región nasal, por eso el modelo presentado en este artículo sólo engloba un ángulo de 60º. Pero esto no genera limitación real alguna a la hora de extrapolar el modelo porque la región de retina nasal no se ve afectada por las lesiones típicas glaucomatosas.

Pero Jansonius et al¹⁰¹ va más allá para mejorar su modelo matemático y aún a sus esfuerzos para validar el modelo anterior, extrapolar el modelo a todas las retinas y determinar la influencia de la refracción, tamaño del disco y su posición con la trayectoria de fibras nerviosas para así considerar el factor de variabilidad entre sujetos. Consigue finalmente validar su nuevo modelo matemático para describir la trayectoria de fibras nerviosas en región ínfero y supero- temporal, pudiendo ser aplicado a toda la circunferencia del nervio óptico y con una excentricidad de 30º.

Se encontró una gran diferencia entre hemirretina superior e inferior y entre sujetos, esto último se puede explicar por la influencia de la refracción e inclinación del disco óptico.

Al aplicarse a toda la circunferencia del nervio óptico también se incluye la región nasal, en la cual encontramos dos particularidades. La singularidad superior, situada a 60º, es una amplia gama de trayectorias de fibras de diferentes direcciones convergentes. En la singularidad inferior, situada a -60º se observa una

pequeña brecha de fibras nerviosas en forma de cuña que es falsa porque sí existen fibras, sólo que son visibles por encima de los 5º centrales del disco óptico. En este punto de la región inferior la trayectoria de las fibras parece presentar cierta organización y no se ven tan al azar, sino en dirección z o perpendicular a la retina. No se debe de olvidar que la estructura, y por tanto la de las capas de fibras nerviosas, es tridimensional y al hacer una foto del fondo de la retina se pierde esta dimensión pasando a ser bidimensional. La diferencia entre ambas regiones, superior e inferior, podría explicarse como consecuencia del cierre de la fisura fetal.

No obstante, aunque dichas áreas presenten ciertas diferencias en el diagnóstico del glaucoma ambos puntos se comportan de igual manera¹⁰¹.

En este trabajo de Jansonius et al¹⁰¹, por profundizar en el estudio detallado de la singularidad de retina inferior, reveló que las fibras nerviosas pueden cruzarse y no tener por qué seguir el mismo curso en todas las capas. Estas trayectorias de cruces ya fueron anteriormente descritas¹⁰⁴ siendo sólo visibles las trayectorias de las fibras más superficiales y sólo se harán visibles las capas más profundas en el caso de que se dañen las superiores a estas. Esto derivó en un nuevo debate con la involucración de múltiples trabajos¹⁰⁵ determinando que las fibras nerviosas que nacen en la retina circulan por las capas más profundas de esta y llegan hasta la periferia de la cabeza del nervio óptico y según Garway-Heath et al¹⁰³ las capas más profundas de la retina no parecen estar bien organizadas, solamente lo hacen las fibras con dirección al rafe temporal y haces arqueados. Esto implicaría que el modelo del artículo sería válido para la zona de retina correspondiente con el campo visual central.

Cuáles son los factores que pueden sesgar la trayectoria de fibras nerviosas: foto de fondo, selección del paciente, rastreo y diferencias anatómicas entre sujetos, siendo esta última la más relevante de todas.

Muchos otros modelos han intentado describir la trayectoria de las fibras, pero el modelo de Jansonius et al¹⁰¹ se diferencia del resto por poseer tres características importantes¹⁰¹:

1. Realiza un modelo matemático de la trayectoria de las fibras de la retina.
2. Diferencia claramente la asimetría en la trayectoria de fibras nerviosas en el hemisferio superior e inferior.
3. Da una estimación detallada de la magnitud de la variabilidad.

Clínicamente, especialmente en el caso del glaucoma, es de gran interés la realización de pruebas funcionales y de pruebas estructurales (a partir de las nuevas tecnologías introducidas). En el caso del resultado de una única prueba funcional no es representativo del estado o avance de la enfermedad, por lo que es especialmente de gran interés, sobre la prueba funcional para la detección el realizar pruebas de medición estructural.

Denniss et al¹⁰⁶ desarrollan un modelo computacional capaz de mapear los puntos del campo visual con su correspondencia en la cabeza del nervio óptico de forma personalizada para cada sujeto introduciendo las variables: longitud axial, posición de la cabeza del nervio óptico y su vertical y horizontal. Y Jansonius et al¹⁰¹ intenta reducir en su modelo los efectos interindividuales mediante la superposición y rotación que hace para obtener la trayectoria de los haces de fibras nerviosas y haciendo diferenciaciones entre la retina superior e inferior. Este modelo obtenido, pese a las diferencias de trabajo, obtuvo gran similitud con los modelos de Jansonius et al¹⁰¹ y Garway-Heath et al¹⁰³ en la gran mayoría de las ubicaciones¹⁰⁶.

Puesto que sigue siendo imprescindible el conocimiento de la trayectoria de las fibras nerviosas de la retina para cualquier modelo perimétrico, es necesario conocer la correspondencia entre regiones de la retina con su región correspondiente en nervio óptico. Esta relación (mapas de correspondencia entre localizaciones de determinadas regiones de la retina con sectores de fibras nerviosas de la retina peripapilar) sigue siendo aún objeto de estudio para poder determinar una relación estructura/función, ya que el daño localizado en el campo visual corresponde con una determinada región del nervio óptico que a su vez

depende de la localización del soma de esa célula ganglionar de la retina, del tamaño del campo receptor, curso axónico y entrada de estos en el nervio óptico.

Un modelo informático más reciente es el aportado por Carreras et al^{48,49}, basado en los modelos anteriormente descritos. Carreras da un paso más y consigue desarrollar un modelo que representa la vía visual desde el campo receptor periférico hasta la cabeza del nervio óptico, con determinación de entrada de los axones en este, siendo este último paso necesario para determinar la proyección de la lesión en el campo visual. Con ello busca que el modelo computerizado sea capaz de relacionar la fibra ganglionar procedente de un determinado receptor periférico sobre la superficie de la retina y su punto de entrada exacto del axón en el nervio óptico y poder así crear un modelo real de la vía visual anterior y su campo visual correspondiente.

Su modelo asume la presencia de un solo tipo de células ganglionares cuyo soma es el campo receptor. La densidad de células ganglionares disminuye del centro a la periferia, pero no lo hace de igual manera en todos los meridianos. Disminuye de una forma más lenta en el meridiano en dirección hacia la retina nasal, por lo que la retina nasal presenta una densidad de células ganglionares, respecto a retina temporal, superior en un 300%. Y la retina superior gana a la inferior en un 60%. Una vez realizado estos pasos previos divide la retina en 7 sectores y determina el camino realizado por el axón desde el soma hasta su entrada en la cabeza del nervio óptico. Esta trayectoria la traza respetando y basándose en trabajos previos como los de Jansonius et al¹⁰⁰ o Garway-Heath et al¹⁰³ y se basa única y exclusivamente en hechos histológicos y no de datos clínicos. Finalmente se obtiene como resultado que cada célula realiza una conexión correspondiente con su sitio en la cabeza del nervio óptico. En principio, el disco óptico es simétrico respecto a la distribución de entrada de los axones pero sí existe una densidad axonal mayor en retina temporal. El orden y/o prioridad de entrada de los axones en el disco óptico será determinado por un principio de saturación, si una región del disco está saturada por prioridad de entrada de los axones procedentes de una región de la retina entonces el axón tendrá que buscar otra región para entrar en el nervio óptico.

En retina central la prioridad de entrada viene ordenada por el haz papilomacular, el cual tiene prioridad de entrada al disco, y por lo tanto el resto de axones no pueden cubrirlas y deben bordear esas fibras para buscar otras regiones de acceso al disco mediante un proceso de fasciculación.

Su modelo asume que los axones de células ganglionares periféricas entran por la periferia del nervio óptico pero los axones procedentes de células ganglionares intermedias, cerca de la mácula, viajan más superficialmente a las fibras nerviosas de la retina y entran al nervio óptico por el centro (Figura 6).

1.12 TEORÍA MECANICISTA

El mecanismo o mecanismos que generan el daño en el glaucoma ha sido motivo de estudio o controversia y aún hoy lo sigue siendo. Hasta hoy el debate ha estado centrado en si la presión intraocular explica la causa que genera la muerte de las células ganglionares, la cual queda determinada en el ojo por el equilibrio existente entre la producción y drenaje del humor acuoso⁸.

Hasta la fecha han sido dos las teorías más aceptadas como válidas para explicar el hecho conocido del daño orgánico sobre las células ganglionares de la retina y nervio óptico:

1. Teoría mecanicista.
2. Teoría vascular.

La teoría mecanicista defiende que el equilibrio causante de la presión intraocular queda alterado por la resistencia al drenaje del flujo del humor acuoso, principalmente por la malla trabecular en el caso del Glaucoma de Ángulo Abierto, provocando un aumento de tensión ocular que produce a su vez un estrés con el consiguiente daño de origen mecánico sobre el nervio óptico posterior. En concreto el daño se realiza sobre la lámina cribosa, punto más débil de todos, donde la presión intraocular puede generar una presión y deformación que si es superior a la que es capaz de soportar puede terminar ocasionando un daño neuronal por la interrupción del transporte del flujo axonal¹⁰⁷.

En el polo posterior del globo ocular, como ya hemos descrito en otro apartado, encontramos una estructura de gran interés respecto a esta enfermedad que es la cabeza del nervio óptico. En ella cerca de aproximadamente 2 millones de axones convergen desde los somas de células ganglionares para emerger a través de la apertura de tejidos internos como la membrana de Brunch y externos como la esclerótica para formar el nervio óptico¹⁰⁸.

En un primer momento se sugería como lógico que los cambios de presión intraocular generasen un daño sobre la biomecánica del nervio óptico, en concreto sólo sobre la lámina cribosa, que al generar sobre ella una deformidad y desplazamiento anteroposterior ocasionase la muerte de los axones discurrentes por sus orificios, a consecuencia del estrés originado. Dando por tanto lugar a la pérdida de visión característica del glaucoma¹⁰⁷.

La presión intraocular ejerce su agresión sobre la biomecánica de la cabeza del nervio óptico. Esta queda definida como los mecanismos por los que los tejidos que conforman la cabeza del nervio óptico son capaces de soportar la fuerza, tensión y deformación generada por la presión intraocular. Los tres tipos de tejidos que quedan afectados por la presión intraocular son:

1. Los de tipo conectivo, localizado en la lámina cribosa y conducto escleral.
2. Tejido neural, los axones.
3. Componentes celulares, astrocitos, células de la glía, pericitos, membranas basales y células endoteliales.

Cuando estos tejidos se ven sometidos a presiones o fuerzas de deformidad sufren cambios que dan lugar a la morfología característica de las lesiones glaucomatosas: adelgazamiento del anillo neuroretiniano y, consiguientemente, aumento de excavación papilar¹⁰⁸.

Todo este constructor determina la teoría mecanicista, cuyo paradigma defiende que las tensiones provocadas por la presión intraocular en la parte posterior del ojo son la causante del daño glaucomatoso a través del compromiso de los correspondientes tejidos. El gradiente de presión hace que el flujo axónico

de las neuronas ganglionares quede interrumpido y ello se deriva en una muerte celular⁴. Esa apoptosis neuronal conforma la excavación glaucomatosa de la cabeza del nervio óptico con adelgazamiento del anillo neuroretiniano. La muerte de células ganglionares genera en el campo visual la presencia de lesiones funcionales características de dicho proceso: escalón nasal de Rønne, escotomas en el área de Bjerrum, escotoma arciforme y, finalmente, cuadrantanopsia¹⁰⁹.

Actualmente se conoce que no sólo se encuentra afectada la lámina cribosa, sino que el ataque/descompensación de la biomecánica de la cabeza del nervio óptico es mucho más compleja, haciéndolo en conjunto con la esclerótica¹⁰⁷.

Las propiedades mecánicas de la esclerótica también se ven afectadas por el aumento de la presión intraocular convirtiéndose en el elemento desencadenante o factor principal de la biomecánica de la cabeza del nervio óptico. Esto tiene fácil explicación si recordamos que el tejido que mayor presión de carga es capaz de recibir en el ojo es la esclerótica, por lo que cualquier factor como la presión intraocular que altere la biomecánica de la esclera transferirá su deformación al resto de tejidos de la cabeza del nervio óptico, siendo quizás la lámina cribosa el elemento de mayor afectación. No obstante, no debemos de olvidar que no sólo depende las lesiones generadas de la afectación de las propiedades biomecánicas, también influye los elementos geométricos como por ejemplo el grosor corneal, dando con esto luz al entendimiento de porqué algunos sujetos soportan mejores cifras de valores de presión intraocular determinadas o incluso altas. Quizás sea el grosor escleral el que determina un mayor o menor riesgo de padecer daño glaucomatoso ante determinadas presiones intraoculares. Es el caso de ojos miopes, ojos grandes con esclera de menor grosor, frecuentemente afectados de un mayor riesgo de padecer papila glaucomatosa¹¹⁰.

La dificultad de explicar todos los fenómenos relacionados con el desarrollo de la teoría mecanicista y la clínica del glaucoma (glaucomas con presiones dentro de los límites de la normalidad y pacientes con presiones intraoculares elevadas que nunca desarrollaron lesiones funcionales)^{111,112} hicieron surgir la teoría vascular^{4,10}.

1.13 TEORÍA VASCULAR

La teoría vascular defiende ser la causa de la patogénesis del glaucoma debido a la disfunción vascular o suministro insuficiente de sangre, provocando la muerte de las células ganglionares y sus axones, traducándose en el daño estructural de la cabeza del nervio óptico y consecuente pérdida del campo visual^{113,114}.

Los defensores de la teoría vascular sostienen que la presión intraocular tiene implicación en el estrechamiento que ocasionan en las arteriolas y vénulas. Existe una relación más directa entre el estrechamiento de las arteriolas y la disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina. Afectación que se mantiene pese a compensarse la presión de perfusión ocular, la cual es determinante en el flujo de sangre¹¹⁵.

El aporte sanguíneo de la cabeza del nervio óptico pertenece a cargo de¹¹⁶:

1. Arteria central de la retina, que irriga a capas más superficiales.
2. Arterias ciliares posteriores cortas, que irrigan la región prelaminar y laminar.
3. Vasos de piamadre.

Los tejidos oculares necesitan para su correcto funcionamiento un equilibrio entre la presión de perfusión ocular, la presión intraocular, y la presión arterial de perfusión, sístole y diástole. La presión de perfusión depende del ciclo circadiano, considerándose qué presiones de perfusión ocular serían causa de glaucoma: presión arterial baja, presión intraocular elevada o combinación de ambas, aunque esta interpretación debe de hacerse de forma cuidadosa¹¹⁷.

Esta teoría coge su fuerza teórica en la asociación entre el glaucoma y la hipertensión o hipotensión arterial, hipertensión arterial nocturna, trastornos cardiovasculares, diabetes, así como otros trastornos circulatorios⁵⁴, que dificultan la irrigación del nervio óptico y por tanto el desarrollo del glaucoma¹¹⁵.

La teoría vascular establece que esta enfermedad es consecuencia de la insuficiencia vascular de la cabeza del nervio óptico debido a una caída de la perfusión ocular⁵⁴.

Se sabe que el flujo sanguíneo depende de la resistencia al flujo de sangre, de la presión arterial y de la presión intraocular.

La resistencia al flujo de sangre está compensada por los mecanismos de autorregulación que poseen los tejidos para cerciorarse de una correcta perfusión sanguínea. En el caso de la cabeza del nervio óptico sería mediante los cambios de calibre realizados por las arteriolas que irrigan el lecho vascular del nervio óptico, procedente de las arterias ciliares posteriores cortas. Estas aumentan su calibre para aumentar el flujo sanguíneo en caso de que la perfusión caiga, y disminuyen su calibre en caso de que la perfusión aumente o en caso de hipertensión arterial elevada. Pero estos mecanismos de autorregulación, en base a la contracción o distensión de las arteriolas, compensará el flujo sanguíneo dentro de un rango determinado, por eso se postula la implicación de los pericitos en los mecanismos de autorregulación^{54,118}.

Esto conlleva al no conocimiento exacto de los mecanismos implicados en la autorregulación del flujo sanguíneo¹¹⁹.

Al igual que es importante tener en consideración en qué rango de valores actúan estos mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo, pues fuera de los límites críticos el sistema cae. Determinando entre 15 mmHg y 30 mmHg, el rango de valores de perfusión ocular donde los sistemas de autorregulación del flujo caen. Y esto puede ser debido a la involucración que tienen enfermedades como envejecimiento, hipertensión arterial, diabetes mellitus, arterioesclerosis, trastornos endoteliales...que se involucran en los sistemas de autorregulación y que por tanto le otorgan un carácter individual entre cada individuo⁵⁴.

Teniendo en cuenta el desconocimiento cierto de los procesos implicados en los mecanismos de autorregulación (no conocer los límites del rango de normalidad, no poder determinar con precisión la presión de perfusión a nivel de la cabeza del nervio óptico y las variables cardiovasculares individuales) no está claro que la teoría de la disfunción en la regulación del flujo sanguíneo provoque el daño isquémico del que se deriva la neuropatía óptica glaucomatosa. Esta puede

estar condicionada por circunstancias propias del sujeto o enfermedades metabólicas¹²⁰.

Además, otro factor importante implicado en la presión de perfusión es el valor de la presión intraocular. La presión de perfusión se define como la presión arterial media menos la presión intraocular, generando una relación inversa. Luego a mayor presión intraocular menor presión de perfusión y menor flujo en la cabeza del nervio óptico⁵⁴.

1.14 FLUJO RETRÓGRADO DEL HUMOR ACUOSO

La insuficiente explicación de la etiología del glaucoma por parte de las teorías mecanicista y vascular, generan la aportación de nuevas teorías que determinen la posible causa de padecer glaucoma, hecho hasta ahora no logrado¹²¹.

Es bien sabido que los mecanismos como la presión intraocular alta o presiones de perfusión sanguínea bajas pueden ser causas de la patogénesis del glaucoma, pues ambos factores crean isquemia de vasos sanguíneos y cambios morfológicos característicos de la enfermedad, pero esto no explica la existencia de cambios glaucomatosos en pacientes con tensión ocular baja o normales, por lo que estas causas actualmente no son catalogadas como el origen o factor desencadenante de padecer glaucoma, sino como un factor de riesgo más. Sí se ha de destacar que actualmente se consideran como los únicos factores modificables de todos los que desencadena el origen del glaucoma¹²¹.

Esto hace despertar un interés por la permeabilidad del nervio óptico que ha dado paso a nuevos postulados que nombran, como posible causa del glaucoma, a la existencia de un flujo retrógrado del humor acuoso.

Las tres vías de drenaje del humor acuoso son el canal de Schlemm, la vía uveoscleral y la vía transcorneal provocada por la evaporación de las lágrimas. Existe una cuarta vía posterior por donde parte del humor acuoso deja el ojo, a través del vítreo y la retina, sin haber entrado en la cámara anterior. Esto es debido a la falta de una barrera epitelial en la superficie anterior del vítreo, que en el caso de un incremento de la resistencia con incremento de la presión intraocular,

acompañado o no de un descenso en la presión coloidosmótica en la cavidad vítrea, produce un aumento del flujo acuoso hacia el polo posterior¹²². Este proceso queda avalado por la existencia de la permeabilidad de la cabeza del nervio óptico, pues la interfaz entre éste y el vítreo se encuentra formada por astrocitos, donde se describen fenestraciones (en la membrana basal de los astrocitos en contacto con el vítreo) que permiten el paso de fluido y solutos libremente desde el vítreo al tejido prelaminar^{123,124}.

El enfoque de esta nueva teoría intenta solventar los puntos inconsistentes que encontramos en el paradigma formado por isquemia-aumento de presión, como teorías explicativas de la etiopatogeneidad del glaucoma, las cuales hasta ahora tan sólo se centran en las células ganglionares y sus axones¹²¹.

No olvidemos que los astrocitos, hasta la fecha ignorados, se determinan como elementos esenciales para proteger a los axones del nervio óptico. Su ausencia determina una especial vulnerabilidad de estos, tanto a nivel mecánico como trófico, ya que dependen de ellos¹²¹.

Si recordamos, son los astrocitos, el tipo celular que se unen en la región de las capas de fibras nerviosas de la retina para formar la membrana limitante interna e incompleta de Elsching (la cual a su vez se continua con la membrana limitante interna de la retina), la cual separa los axones o cabeza del nervio óptico del humor vítreo.

Son los más frecuentes en la región prelaminar, generan un entramado en malla al unirse a los vasos sanguíneos y tejido conectivo por cuyo interior discurren los axones ofreciendo una protección a estos ante presiones mecánicas producidas por ejemplo por movimientos oculares o por aumento de presión hidrostática¹²⁴.

Estos astrocitos, de las membranas limitantes, se unen entre sí y a la matriz extracelular mediante moléculas N-CAM, no dependientes de calcio, además de por uniones complejas encontradas a este nivel como uniones adherens, especialmente en la región anterior del tejido prelaminar y columnar. Dentro de estas uniones tipo adherens se localiza la molécula N-Cadherina, que sí es dependiente del calcio. Este tipo de uniones se caracterizan por ser no

impermeables, permitiendo el paso de agua y pequeñas moléculas, lo que confiere una permeabilidad a la cabeza del nervio óptico.

La N-cadherina requiere del ión calcio para formar uniones, mientras que el ión potasio rivaliza con el calcio por los mismos lugares de unión impidiendo la formación de enlaces. Por tanto, como ahora desarrollaremos, la molécula de Cadherina es la encargada de regular, en último término, la apoptosis celular¹²⁴.

Recordemos que el axón se alimenta de glucosa y lactato llevado desde los capilares a través de los astrocitos hasta alcanzar el axón. Si el humor, que posee menor concentración de calcio que el plasma, alcanza a contactar con los astrocitos atrapa el calcio de las uniones de estos, las cuales las rompe y genera una compartimentalización, que produce una muerte axonal al quedar desprovistos de los axones con la consecuente muerte no solo del axón de la célula ganglionar sino incluso de su soma^{121,122,124}.

Si el mecanismo de evacuación de humor acuoso a través del nervio óptico fuese el causante de la aparición y progresión del glaucoma, al contactar el humor acuoso con los astrocitos, que separan la cabeza del nervio óptico del cuerpo vítreo, al tener el humor acuoso baja concentración de calcio lavaría el calcio existente en las uniones de las zonas adherens con lo que produciría una rotura de las uniones de membrana entre los astrocitos incluyendo la muerte del mismo, quedando hueco libre para la introducción del humor acuoso dentro de los espacios extracelulares del nervio óptico¹²⁴.

Al perder el astrocito su soporte de anclaje y sufrir una muerte deja desprotegido a los axones de las fibras nerviosas de la retina, los cuales podrían sufrir daño o muerte que posteriormente podría afectar al soma de la célula del axón pudiendo explicarse así una nueva vía de patogenia en el glaucoma²⁷.

Esta nueva hipótesis que se defiende explicaría o debería dar explicación a la pérdida de axones en condiciones de baja o alta presión intraocular y explicaría el daño inicial del glaucoma en la cabeza del nervio óptico como consecuencia de la salida del humor acuoso alterado durante el desarrollo del glaucoma a través del polo posterior^{121,122}.

La confirmación clínica de que el Glaucoma Crónico de Ángulo Abierto, la forma más frecuente en nuestro medio, se relaciona con la desviación del flujo del acuso al polo posterior abriría nuevos cauces para el diagnóstico y tratamiento de esta invalidante y difícil enfermedad.

1.15 FACTOR PROTECTOR DEL VASO SANGUÍNEO

Trabajos como el de Chihara et al¹²⁵ manifiestan la sensación clínica de que la afectación o defectos determinados en la capa de fibras nerviosas de la retina viene determinada por la posición que adoptan los vasos en la misma. Detectando dentro del escotoma del campo visual en ojo glaucomatosos, áreas localizadas con menor déficit de decibelios que coincidían con la posición de los vasos, concluyendo una menor lesión de fibras nerviosas asociadas a la presencia de vasos intrapapilares¹²⁵.

Otros trabajos más recientes¹²⁶, también defiende la existencia de que el vaso pueda tener un factor protector, explicando así la consecuencia de la disposición que adoptan las lesiones presentes en el campo visual. Explicando incluso el hecho de que la parte temporal del campo visual es la última en perderse debido a la posición nasal que estos adoptan en retina.

Más actualizado, Carreras et al^{48,49} vuelve hacer referencia al factor protector que pueden tener los vasos sanguíneos en la pérdida de axones durante el Glaucoma Primario de Ángulo Abierto, dependiendo de la posición del vaso en la cabeza del nervio óptico. Y así lo demuestra en su programa de modelización informática de la vía óptica anterior donde determina a cada axón como salvado o no, en función de si queda dañado en la simulación del daño que quiera realizarse en el programa, en función de que se encuentre anatómicamente bajo el vaso sanguíneo o no. Cuando en su programa quedaba anulada la opción de que el vaso tuviese un factor protector dejando con vida los axones bajo este, las lesiones que se producían no seguían el patrón característico del glaucoma puesto que las lesiones aparecían en la periferia primero y luego en el centro, y cuando se activa la protección de los vasos la región nasal y central permanece sana hasta estadios finales, explicando así las sucesivas afectaciones del campo glaucomatoso. Podría por tanto tener el vaso sanguíneo la capacidad protectora sobre las fibras nerviosas,

actuando como un efecto paraguas sobre los axones que quedan debajo de ellos, protegiéndolos de lesiones como la afectación del humor acuoso por un flujo retrógrado de éste^{48,49}.

II - JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

Este trabajo está motivado por el interés en las causas y procesos del Glaucoma de Ángulo Abierto, el más prevalente de los glaucomas, siendo una enfermedad que de no ser debidamente diagnosticada y tratada puede conducir a la ceguera.

Tan sólo dos grandes teorías han intentado determinar, desde el punto de vista clínico, las bases de la etiopatogenia del glaucoma, concluyendo finalmente en la determinación de diversos factores de riesgo como posibles causantes de padecer y/o progresar la enfermedad^{19,20}.

Como hipótesis más novedosa encontramos otra teoría reciente, la teoría molecular. Como consecuencia de la dificultad de salida por las vías convencionales, el humor acuoso puede desplazarse al polo posterior del ojo y evacuarse por el nervio óptico. En virtud de su baja concentración en calcio y alta en potasio el acuoso puede inducir a la anoikis de los astrocitos de la región prelaminar y secundariamente a la destrucción progresiva de los axones. Esta actuación anteroposterior de la noxa responsable de la eliminación de los axones apunta a que el vaso actúa como barrera protectora sobre los axones subyacentes en el glaucoma.

Los escotomas del campo visual de los pacientes con glaucoma estarían por tanto limitados en su extensión por la proyección del vaso sanguíneo en el campo visual^{27,122,124}. Existen modelos matemáticos que pueden ser empleados para predecir la situación y progresión de los escotomas en el glaucoma. Nosotros proponemos emplear el modelo de Jansonius^{100,101}, basado en imágenes fotográficas de la retina, relacionando el área de la papila cubierta por los vasos centrales de la retina con el borde papilar, mediante la división del nervio óptico en secciones. Las secciones delimitan el segmento del borde papilar, mientras que el algoritmo de

Jansonius determina el área de la retina donde se localizan los árboles dendríticos de las células ganglionares.

Creemos que la profundización en los postulados de este trabajo: desviación del flujo del humor acuoso, daño antero-posterior de la cabeza del nervio óptico y el factor protector del vaso sanguíneo, no sólo justifican, sino que aconsejan la búsqueda científica de su posible participación en el glaucoma. Lo que puede generar un mejor conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y derivarse en nuevas técnicas de interpretación de los datos perimétricos y morfológicos.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

Nuestra hipótesis central de trabajo se basa en valorar si la presencia del vaso sanguíneo en la región papilar protege de la destrucción progresiva de los axones del nervio óptico, así como determinar la proyección y/o limitación de los escotomas en el campo visual marcada por los vasos sanguíneos.

Con nuestro estudio a realizar en pacientes con glaucoma que presentan afectación del campo visual, pretendemos aportar información sobre posibles nuevas teorías, que puedan colaborar para determinar la etiopatogenia del glaucoma.

Objetivos generales:

1. Desarrollar un modelo que relacione la correspondencia entre la función estructural y la funcional examinadas mediante la tomografía óptica de coherencia y campo visual respectivamente.
2. Contrastar la hipótesis del papel protector del vaso sanguíneo de la superficie papilar sobre la lesión glaucomatosa.

Objetivos específicos:

1. Establecer la correspondencia entre las regiones de retina periférica y su región de entrada correspondiente en el nervio óptico mediante el mapa de modelo creado a través del grosor de fibras nerviosas.
2. Relacionar la correspondencia entre cada una de las regiones de la retina examinadas en el campo visual (sensibilidad lumínica) con sus regiones anatómicas correspondientes en retina y su región de entrada en el nervio óptico mediante el mapa de modelo creado.
3. Analizar el factor protector del vaso sanguíneo sobre el daño estructural y funcional en la lesión glaucomatosa.
4. Definir las proyecciones glaucomatosas en el campo visual a través del modelo matemático de Jansonius en función del vaso sanguíneo.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

4.1 MATERIAL

El material empleado en este trabajo ha sido el siguiente.

4.1.1 Octopus-600

El perímetro Octopus modelo 600, utilizado en este estudio, se caracteriza por no poseer cúpula, haciéndolo más manejable, e incorporar monitor TFT sin flicker que permite la presentación de estímulos sin sonido favoreciendo que la fiabilidad de la prueba sea mayor, además de no ser necesario la consideración de la luz ambiental para captación de estímulos durante la prueba (Figura 28).



Figura 28. Perímetro Octopus modelo 600.

Imagen de elaboración propia.

Presenta una pantalla táctil que permite la introducción de los datos del paciente, así como navegar por los programas que ofrece.

Durante la realización completa del examen presenta una monitorización y control continuo del parpadeo, posición de pupila y movimiento de la cabeza del

sujeto examinado quedando interrumpida la prueba cuando se detecta una alteración de la fijación, volviéndose a presentar los estímulos perdidos una vez el examinado recupere el punto de fijación y colocación de cabeza de forma correcta (Figura 29).

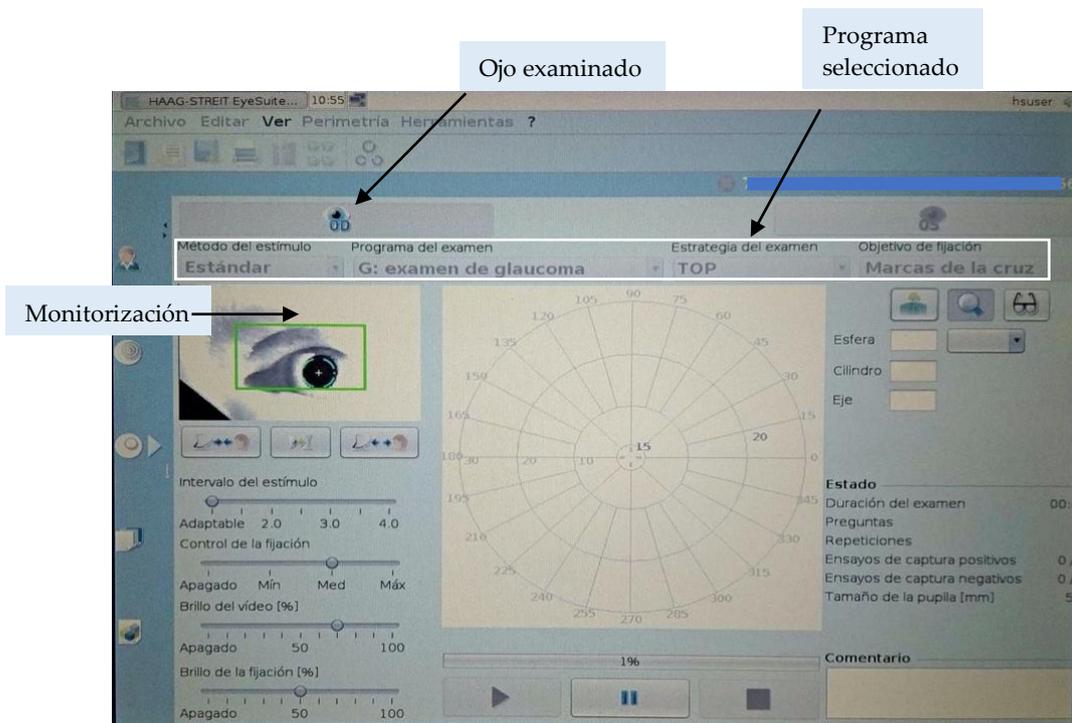


Figura 29. Pantalla de monitorización en Octopus 600.
Imagen de elaboración propia.

El tipo de examen seleccionado para nuestro estudio fue:

Programa G-Estándar, con estrategia TOP, 30° de campo visual examinado, perimetría blanco-blanco, tamaño de estímulo III, duración del estímulo 100 ms y luminosidad de fondo 4 astilbenios.

1. El programa G-Estándar: consta de una malla fisiológica que evalúa los 30° del campo visual mediante un mapa de correlación de haces de fibras nerviosas, lo que permite examinar con más detalle los puntos más significativos de la lesión glaucomatosa. Durante el examen un total de 59 puntos no equidistantes son presentados conformando una malla irregular, en la que se puede apreciar una mayor densidad de puntos evaluados en la zona central (Figura 30).

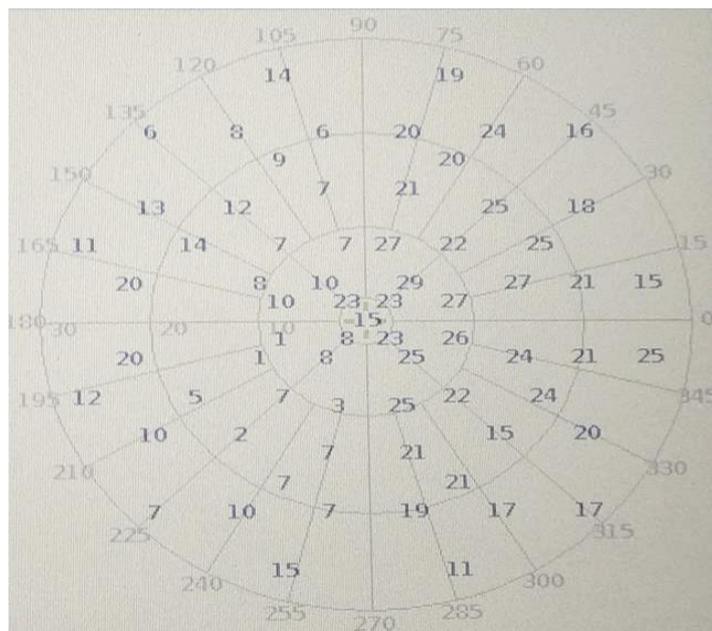


Figura 30. Malla de examen en campímetro.
Imagen de elaboración propia.

2. Estrategia TOP: hace referencia a la estrategia utilizada por el campímetro para determinar el valor final del estímulo lumínico presentado al sujeto. Con ello se consigue reducir el tiempo de realización de la prueba para evitar artefactos ocasionados como los causados por la fatiga.

La estrategia TOP evalúa cada punto de la malla solamente una vez y el valor obtenido lo correlaciona con el adyacente ya que relaciona los puntos del campo visual entre sí, especialmente los contiguos. Los 59 puntos se exploran en cuatro fases. En las dos primeras se exploran aquellos puntos de mayor significación para la lesión glaucomatosa y en las otras dos el resto de puntos menos significativos. El primer estímulo presentado será con un valor de intensidad lumínica la mitad del estimulado considerado como normal para ese punto de la retina en un sujeto sano de la misma edad. Según el paciente responda al estímulo como visto o no visto disminuirá o aumentará la intensidad del estímulo a presentar para la segunda fase y así sucesivamente para la tercera y cuarta fase, proyectándose estímulos con una intensidad lumínica cada vez más tenue en caso de sujetos normales. No se debe confundir el significado del valor de un punto representando como 0 decibelios (dB) en el mapa de resultados obtenidos ya que corresponde a un estímulo presentado con máxima intensidad lumínica en un área de la retina donde el paciente no es capaz de percibir estímulo luminoso alguno. Al contrario, ocurriría con un punto representado como 32 dB, cuya intensidad lumínica del estímulo presentado es muy tenue correspondiéndose con un área de la retina donde el paciente percibe máxima intensidad lumínica.

3. Perimetría blanco-blanco: la evaluación del daño glaucomatoso se hace con fondo y estímulo color blanco.
4. El tamaño de los estímulos presentados en perimetría se nombran con números romanos, dando a cada tamaño un valor en mm²: Tamaño I = 0.25 mm², Tamaño II = 1 mm², Tamaño III = 4 mm², Tamaño IV = 16 mm² y Tamaño V = 64 mm². El estímulo seleccionado para la realización de la prueba fue el Tamaño III, ya que resulta idóneo para la detección de escotomas. Tamaños mayores o inferiores superan o no abarcan la dimensión de estos.

5. Duración del estímulo: es el tiempo que el estímulo luminoso es presentado durante la prueba. Ha de ser el suficiente para poder ser captado a la vez que tener una presentación menor que el tiempo de respuesta necesario para que el sujeto realice movimientos oculares para la fijación del estímulo, ya que recordamos que el paciente debe permanecer durante toda la prueba mirando a un punto de fijación y no puede localizar o fijar la mirada en los diferentes estímulos presentados. En perimetría Octopus el tiempo de presentación del estímulo es de 100 ms.

6. La luminosidad de fondo utilizada en Octopus es de 4 astilbenios.
Los diferentes estímulos presentados durante la prueba variarán en intensidad y cada uno de ellos resultará de la suma de la intensidad de luz con la que se proyecte ese estímulo y la iluminación del fondo expresados en dB.

El mapa de impresión seleccionado a obtener tras la prueba fue el denominado siete en uno, donde encontramos los siguientes datos de información explicados en el ejemplo de examen realizado a uno de los pacientes diagnosticados de glaucoma seleccionados (Figura 31).

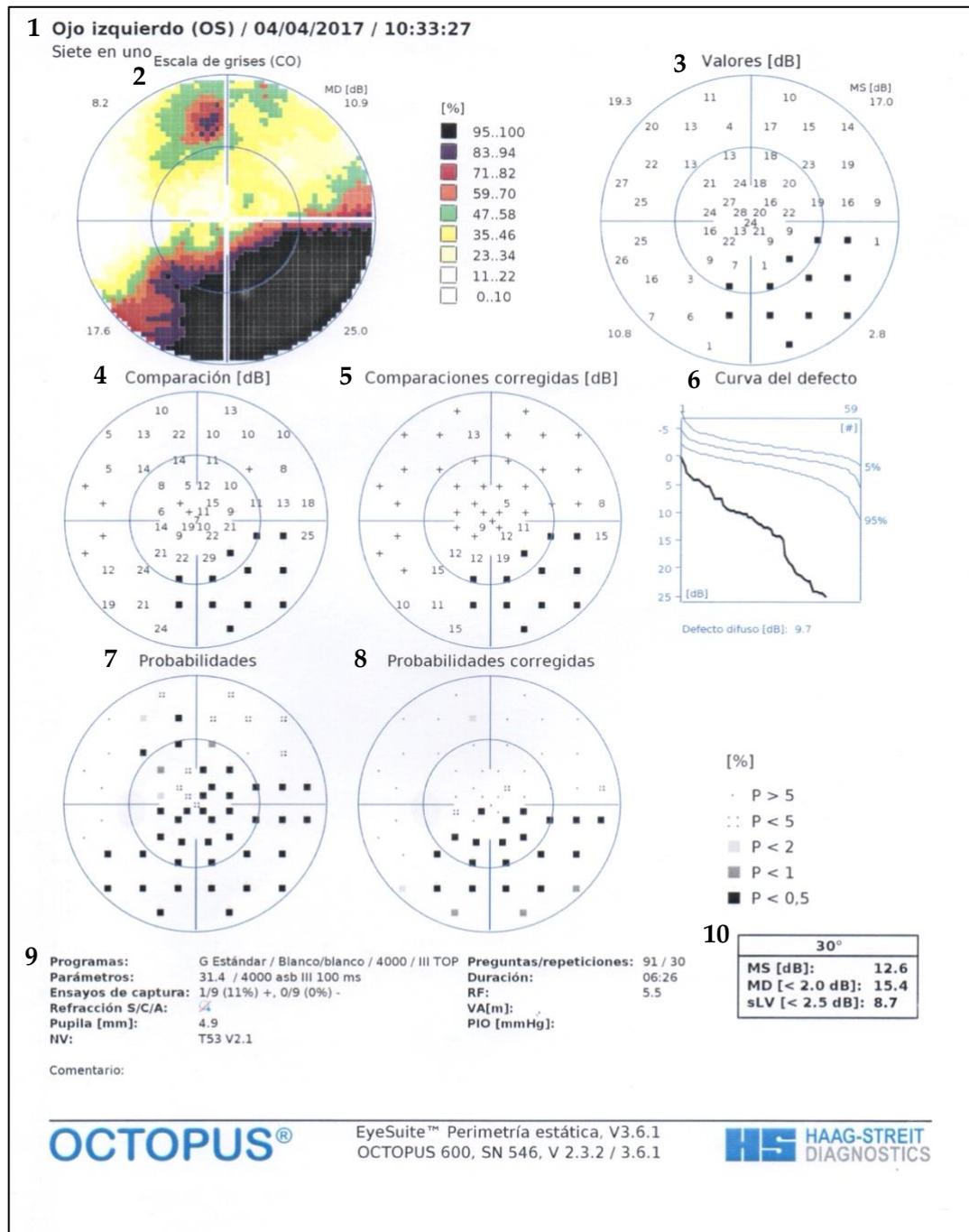


Figura 31. Mapa de impresión siete en uno en Octopus 600. Imagen de elaboración propia.

Los datos de información obtenidos en la prueba (Figura 31) se detallan a continuación:

1. Ojo del paciente examinado (Ojo Derecho = OD; Ojo Izquierdo = OS).
Fecha de realización del examen.
Hora de realización del examen.
2. Escala de grises: mapa en color. Representan las zonas de mayor sensibilidad umbral en colores claros y las zonas de menor sensibilidad umbral en colores oscuros. Hay dos opciones de representar la escala de grises. La opción estándar donde quedan representados los valores reales de sensibilidad y la opción CO (comparación), como la que se muestra en la prueba realizada, donde se representan los valores de desviación umbral respecto a los valores normales corregidos por la edad.
3. Mapa de valores de sensibilidad: Valores de sensibilidad en dB obtenidos en cada punto durante la prueba.
4. Mapa de comparación: representa la diferencia entre la sensibilidad del paciente y los datos de sensibilidad de pacientes incorporados en la base de datos normativa del campímetro en función de la edad.
5. Mapa de comparación corregida: se obtiene de restar los valores del mapa de comparación y la desviación. Sirve para resaltar las pérdidas focales frente a las pérdidas difusas.
6. Curva del defecto o Curva de Babie: curva que representa los defectos acumulados. Ordena los valores de los defectos focales de menor a mayor. Si se observa una caída de la curva hacia la derecha indica que hay un defecto focal en el campo visual. Si la curva se mantiene paralela a la del percentil 50 indica que los puntos del campo visual tienen valores similares. A su vez la curva representa un rango de normalidad entre 5% - 95%. El número situado debajo de la curva como defecto difuso es la desviación que se usa para la obtención del mapa de comparación corregida.

7. Mapa de probabilidades: Se calcula sobre los valores del mapa de comparación. La representación gráfica es mediante un pequeño cuadrado. Cuanto más oscuro sea menos posibilidades hay de que el daño se deba al azar.
8. Mapa de probabilidades corregidas: Se calcula sobre los valores del mapa de comparación corregido. La representación gráfica es igual que en el mapa anterior.
9. Datos del examen realizado: programa, parámetros, duración de la prueba, factor de fiabilidad, índices perimétricos, etc.
10. MS: Sensibilidad Media. Se obtiene a partir de las sensibilidades de todos los puntos estudiados.

MD: Defecto Medio. Se obtiene a partir de la diferencia entre la sensibilidad estudiada en cada punto del paciente con respecto al valor normal de ese punto para una persona sana de la misma edad. Su valor normal se incluye entre -2 dB y 2 dB.

sLV: Raíz Cuadrada de la Varianza de Pérdida. La Varianza de Pérdida indica la variabilidad representada en el campo visual. Valores numéricos elevados indican la presencia de irregularidades en la respuesta funcional del paciente a la detección de estímulos lumínicos. Se consideran normales valores entre 0 dB y 2.5 dB.

4.1.2 Cirrus HD-OCT

El análisis papilar se obtuvo mediante tomografía óptica de coherencia, haciendo uso de Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, CA; software versión: 6.0.2.81, basado en tecnología de dominio espectral (SD) (Figura 32).



Figura 32. Cirrus HD-OCT.

Imagen de elaboración propia.

OCT fue descrita por primera vez por Huang et al¹²⁸. Se trata de una técnica no invasiva a partir de la cual se obtiene imágenes transversales de tejidos vivos mediante la reflexión óptica de éstos.

La reflectometría de baja coherencia (830 nm) usa la luz reflejada para proporcionar información sobre su retardo de tiempo. Esta es emitida por un diodo superluminiscente que incide sobre los tejidos, las reflexiones captadas procedentes de los tejidos de este combinadas con las reflexiones producidas por un espejo de referencia serán utilizadas para determinar la ubicación de los sitios de reflexión, en función de su retardo de tiempo, generando un mapa bidimensional (Figura 33)¹²⁸.

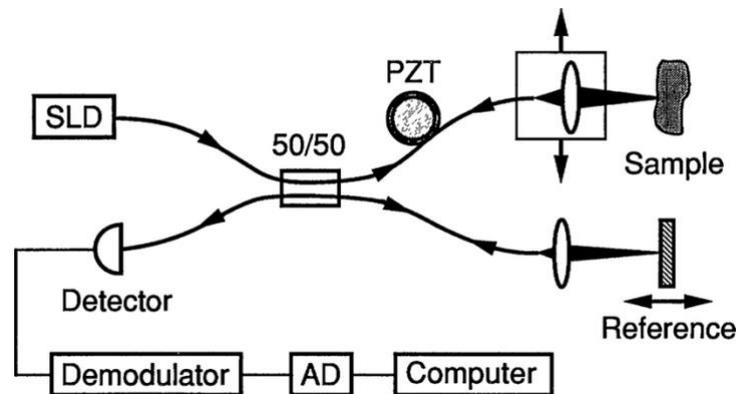


Figura 33. Esquema de escáner OCT¹²⁸.

Esta nueva tecnología ha sido ampliamente utilizada en el campo de la oftalmología, en concreto en el estudio de las estructuras oculares debido a la elevada resolución de tejidos profundos como son la parte posterior del globo ocular¹²⁸.

Las imágenes de alta resolución que ofrece permiten una valoración cuantitativa y reproducible de los parámetros topográficos de la cabeza del nervio óptico y fibras nerviosas peripapilares, las cuales ayudan para diferenciar, respecto a la enfermedad que nos incumbe, entre ojos normales y glaucomatosos, especialmente en las mediciones realizadas como son los parámetros obtenidos en cabeza del nervio óptico, así como en el grosor de fibras nerviosas peripapilares¹²⁹.

La dificultad del uso de los parámetros ofrecidos por la introducción de esta nueva tecnología radica en la variabilidad interindividual de la propia estructura del nervio óptico presente en individuos de ojos sanos, papilas de tamaño grande o pérdida fisiológica de fibras nerviosas debido a la edad entre otros, que pueden ser interpretados por los algoritmos normativos introducidos en la base de datos del software como erróneos de padecer la enfermedad^{130,131}.

Además, la etnia, error de refracción y la presencia de papilas con disco inclinado pueden afectar a la medición del grosor de fibras nerviosas, aumentando el número de falsos positivos en sujetos sanos¹³².

Actualmente los parámetros normativos introducidos en el software de la OCT solamente contemplan el parámetro de la edad¹³³.

Sin embargo, es considerada la OCT, y en concreto Cirrus-HD OCT, como una herramienta útil para diferenciar entre ojo sano y ojo con glaucoma incluso en estadio inicial¹³⁴. Considerándose más que válida el uso de esta herramienta para la detección de cambios estructurales en la capa de fibras nerviosas de la retina en el glaucoma^{135,136}.

La OCT de tecnología más reciente es la de dominio espectral (SD). Utiliza un espectrómetro para detectar la amplitud de diversas frecuencias ópticas a la vez. Esto le permite medir diferentes retrasos luminosos al mismo tiempo, lo que aumenta la obtención de imágenes de mayor velocidad y resolución.

El aparato de medida utilizado para este estudio fue el Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, CA; software versión: 6.0.2.81) basado en tecnología de dominio espectral (SD)¹³⁰.

De todos los protocolos de escáner que podemos encontrar en Cirrus HD-OCT, se seleccionó el Optic Disc Cube 200x200 (Figura 34) para el análisis de la cabeza disco óptico, explorando un área de 6x6 mm² capturando un cubo de datos que consta de 200 A escaneos de 200 B-escaneos lineales (40.000 puntos) en aproximadamente 1.5 seg (27.000 escaneos A/seg). El software determina el centro del disco óptico y extrae un anillo circumpapilar de 3.46 mm de diámetro sobre el que crea un B-scan artificial que consta de 256 escaneos, a partir del cual obtiene el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en cada punto del círculo representado en los diferentes mapas de grosor que obtenemos en dicha prueba. Mientras se produce el centrado y realización de la prueba, Cirrus HD-OCT permite una monitorización constante del paciente.

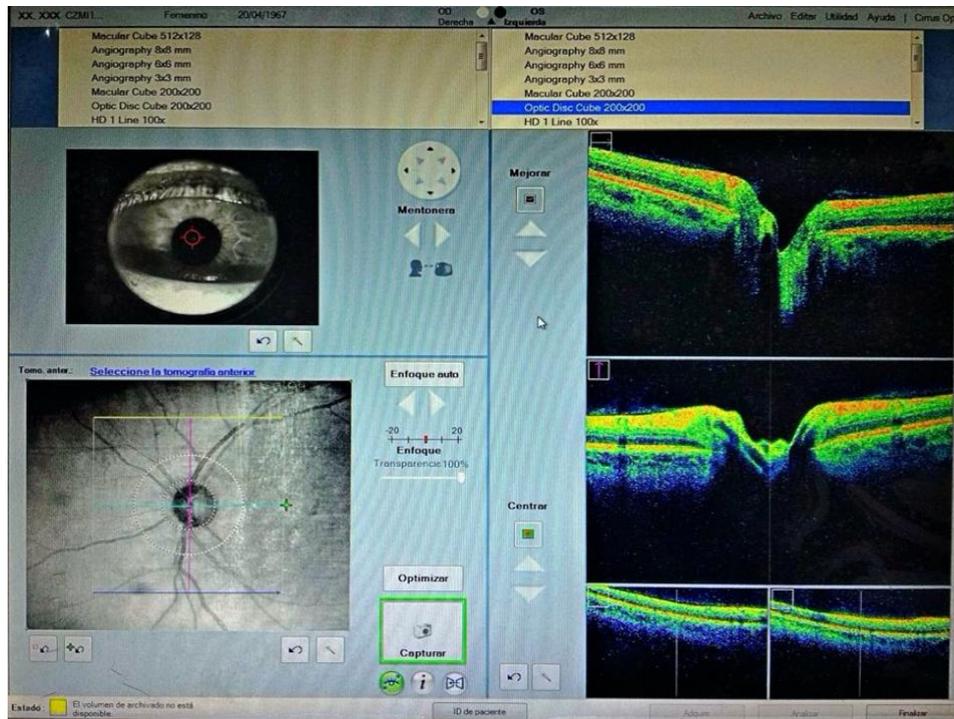


Figura 34. Pantalla del programa Optic Disc Cube 200x200.
Imagen de elaboración propia.

El mapa de impresión obtenido tras la prueba se muestra a continuación con un ejemplo de examen en unos de los pacientes con glaucoma seleccionados en la muestra (Figura 35), donde encontramos los siguientes datos de información:

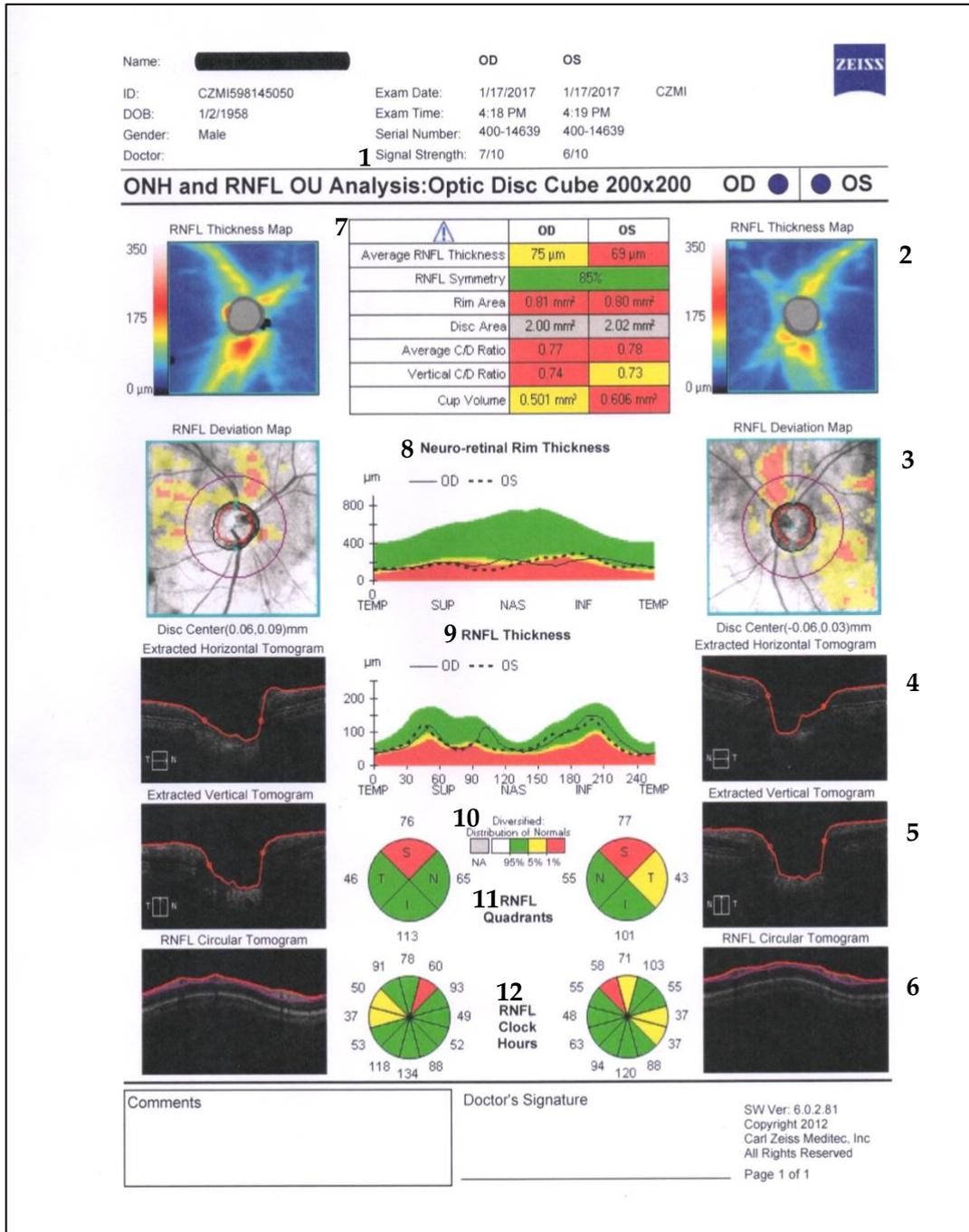


Figura 35. Examen Optic Disc Cube 200x200 con Cirrus HD-OCT. Imagen de elaboración propia.

Los datos de información obtenidos en la prueba se detallan a continuación:

1. Intensidad de señal: informa de la adecuada adquisición de la prueba. Se requieren valores mayores o iguales a 6 sobre 10 (6/10) para ser considerados como adecuados.
2. Mapa de grosor de capas de fibras nerviosas peripapilar. No tiene en cuenta la base normativa del software. A mayor grosor de esta capa se representa con color rojo o blanco y menor grosor en color azul o negro.
3. Mapa de desviación: mide grosor de fibras nerviosas peripapilar en un área cuadrada de examen de 6x6 mm.
4. Sección horizontal del polo posterior donde se observa por reflectancia las diferentes capas, los límites de la retina y membrana de Brunch. Dos pequeños puntos delimitan una zona de 150 micras por encima de la membrana de Brunch que define el inicio de la cavidad.
5. Sección vertical del polo posterior.
6. Posición de la retina a 3.4 mm del centro óptico.
7. Grosor promedio de la capa de fibras nerviosas.
Simetría de la capa de fibras nerviosas entre los dos ojos.
Área del borde.
Área del disco óptico.
Proporción de C/D.
Proporción de C/D vertical.
Volumen de la copa.
8. Espesor del borde neuroretiniano: grosor del anillo neuroretiniano en la región temporal, superior, nasal e inferior. El OD (Ojo Derecho) se muestra con una línea continua y OS (Ojo Izquierdo) con una línea discontinua. Las regiones

normales se representan en color verde, y las que se encuentra fuera de lo normal en amarillo o en rojo en función de la gravedad.

9. Grosor de Capa Fibras Nerviosas de la Retina (RNFL): grosor de la capa de fibras nerviosas en la región temporal, superior, nasal e inferior medido a 3.4 mm del centro del nervio óptico. El OD (Ojo Derecho) se muestra con una línea continua y OS (Ojo Izquierdo) con una línea discontinua. Las regiones normales se representan en color verde, y las que se encuentra fuera de lo normal en amarillo o en rojo en función de la gravedad.
10. Escala de valores de distribución normal: Los datos normativos se representan con mapas codificados en escala de colores que indican la probabilidad de dichos valores en la población normal. Color verde se encuentran en el 90% de los sujetos normales, color amarillo y blanco se encuentran en el 5% de los sujetos normales y color rojo en menos de 1% de los sujetos normales.
11. Cuadrantes de RNFL: grosor de capas de fibras nerviosas en cuadrante temporal, nasal, inferior y superior.
12. Horas de reloj de RNFL: grosor de capas de fibras nerviosas circumpapilar en 360°, diámetro del círculo 3.46 mm y dividida en 12 secciones basadas en círculo horario que no coinciden esta división con la distribución anatómica real de los axones de las células ganglionares de la retina¹³⁷.

De la representación de exámenes obtenidos en el Optic Disc Cube 200x200 el mapa de desviación presenta una sensibilidad mayor para la detección de defectos de la capa de fibras nerviosas de la retina en comparación con el mapa de reloj. Quizás esto se deba a que el grosor de fibras nerviosas solo sea medido en el área circumpapilar dentro de un área de exploración de diámetro de 3.46 mm y dividido en 12 secciones de forma arbitraria sin seguir la distribución anatómica de los axones^{137,138}.

4.2 MÉTODO

4.2.1 Diseño de estudio

Este proyecto integra un estudio retrospectivo de corte transversal observacional.

4.2.2 Aspectos éticos de la investigación

El protocolo de estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) (Anexo I).

Una vez fueron seleccionados los sujetos de estudio, se redactó un documento de consenso de los participantes de conformidad con la normativa legal vigente sobre las pautas éticas de la investigación de acuerdo a la normativa de la Ley Orgánica de Protección de datos 15/1999 por el que se adquiere el compromiso para proteger la confidencialidad de los datos manejados así como poner los medios necesarios para que la información no sea divulgada ni cedida y no aparezcan datos personales, siendo imposible la identificación de ninguno de ellos (Anexo II).

Es importante destacar que en este estudio se analizaron los datos de los sujetos, pero no se realizaron pruebas adicionales a las regulares durante una revisión de glaucoma, de forma que los pacientes no fueron sometidos a otras actuaciones o mediciones adicionales. Por lo que esta investigación se adhiere estrictamente a los principios de la Declaración de Helsinki 1964-2013 y como rezan los principios éticos para las investigaciones en seres humanos adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y ratificada por la 64ª Asamblea General, Brasil, Octubre 2013: "El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad"¹³⁹.

4.2.3 Participantes y selección de la muestra

Para la realización de este estudio todos los sujetos incluidos fueron seleccionados del centro oftalmológico Vista-Ircovisión, Murcia.

El periodo de reclutamiento para la obtención de la muestra fue durante el año 2016 y 2018.

La muestra final obtenida fue de 72 ojos subdividida en dos grupos:

1. Grupo formado por pacientes diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (n=36 ojos).
2. Grupo formado por sujetos sanos (n= 36 ojos).

Ambos grupos fueron conformados de edades semejantes y que cumpliesen con los criterios de inclusión y exclusión que se definen a continuación.

4.2.4 Grupo de pacientes diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

4.2.4.1 Criterios de inclusión

1. Haber sido diagnosticado previamente de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto por médico especialista.
2. Mayor de 18 años.
3. Defectos de refracción menor/igual a 5 dioptrías de equivalente esférico y un cilindro menor/igual a 3 dioptrías.
4. Presencia de lesión glaucomatosa en nervio óptico (papila excavada).
5. Afectación del área de Bjerrum en campo visual.
6. Capacidad de entender los procedimientos relacionados con el estudio.
7. Fiabilidad de las pruebas realizadas.

Los criterios de inclusión para la selección de pacientes realizados en base a la calidad de las pruebas, en concreto de los campos visuales recogidos, se hizo

atendiendo a la variabilidad que presenta la prueba. Para aceptar un campo visual fiable el factor de fiabilidad, RF, no debe de ser mayor del 15%¹⁴⁰.

Los criterios para considerar lesión glaucomatosa adquirida fueron de tres o más puntos deprimidos en una localización típica de glaucoma (área de Bjerrum) con un patrón de desviación $p < 5\%$ o una desviación estándar corregida que ocurra en menos del 5% de los campos normales.

Respecto a la fiabilidad de la OCT, no se aceptó ninguna prueba de examen cuya intensidad de señal fuese menor de 6 sobre 10.

4.2.4.2 Criterios de exclusión

1. Comorbilidad ocular acompañante que reste agudeza visual: cataratas, leucoma u otras patologías de retina cuya pérdida de campo visual o fibras nerviosas no sea exclusivamente por el Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.
2. Enfermedad sistémica como diabetes o hipertensión arterial.
3. Pacientes intervenidos de cirugía refractiva bien mediante cirugía de superficie o lensectomía refractiva.
4. Dificultad de entendimiento para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.

4.2.5 Grupo de sujetos sanos/control

4.2.5.1 Criterios de inclusión

1. No haber sido diagnosticados de ninguna enfermedad oftalmológica por médico especialista.
2. Mayor de 18 años.
3. Defectos de refracción menor/igual a 5 dioptrías de equivalente esférico y un cilindro menor/igual a 3 dioptrías.
4. Ausencia de lesión funcional en el campo visual.
5. Ausencia de lesión orgánica o afectación de fibras nerviosas de la retina en OCT.
6. Capacidad de entender los procedimientos relacionados con el estudio.

7. Fiabilidad de las pruebas realizadas. Factor de fiabilidad, RF, del campo visual menor del 15% e intensidad de señal de examen en OCT mayor o igual a seis sobre diez.

4.2.5.2 Criterios de exclusión

1. Comorbilidad ocular acompañante que reste agudeza visual: cataratas, leucoma u otras patologías de retina.
2. Enfermedad sistémica como diabetes o hipertensión arterial.
3. Sujetos intervenidos de cirugía refractiva bien mediante cirugía de superficie o lensectomía refractiva.
4. Dificultad de entendimiento para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.

4.2.6 Protocolo de examen

Todos los pacientes seleccionados para este estudio, que no incumpliesen ninguno de los criterios de inclusión establecidos para el grupo de pacientes diagnosticados de glaucoma y grupo de sujetos sanos, fueron sometidos a las siguientes técnicas de examen descritas a continuación, para las cuales se hizo uso de los siguientes aparatos.

4.2.6.1 Examen oftalmológico realizado por médico especialista

1. Biomicroscopía: Lámpara de hendidura (LH) modelo Topcon SL/3FD, Japón (Figura 36).
2. Tonometría de aplanación: Tonómetro modelo Haag-Streit AT900, Zug, Suiza (Figura 36).



Figura 36. LH modelo Topcon SL/3FD (imagen de la izquierda). Tonómetro modelo Haag-Streit AT900 (imagen de la derecha). Imagen de elaboración propia.

3. Valoración de papila óptica: Lente de 90D modelo Volk, USA.

4.2.6.2 Pruebas complementarias realizadas por examinador entrenado no médico especialista

1. Valoración de Agudeza Visual: haciendo uso para su obtención del autorrefractómetro Topcon KR-8900, Japón, usando un test de agudeza visual de Snellen situado a 6 metros del observador, proyector de test de agudeza visual Topcon ACP-7EM, Japón y foróptero modelo Nidek RT-210, Japón.
2. Valoración funcional de la lesión glaucomatosa mediante perimetría. Se utilizó para ello el perímetro Octopus modelo 600, Bloss. Software versión 3.6.1. Haag-Streit, Suiza.
3. Análisis objetivo de la cabeza del nervio óptico mediante OCT. Para ello se hizo uso de Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, CA ; software versión: 6.0.2.81, basado en tecnología de dominio espectral (SD).

4.2.7 Procedimiento clínico

Los pacientes fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa para el control y seguimiento del glaucoma. Siendo posteriormente recogidos los datos una vez fueron incluidos en el estudio.

Los procedimientos realizados, así como el orden de las pruebas de examen realizadas fueron las siguientes:

Recibimiento del paciente, por parte de médico especialista para inicio de la revisión oftalmológica de control, dejando registrada la información más relevante obtenida mediante una breve entrevista control detallada a continuación. De igual manera se procedía a una comprobación para verificar que los datos recogidos respecto a antecedentes generales, oculares y familiares estuviesen debidamente recogidos y no hubiesen sufrido cambio alguno.

Preguntas control:

1. Cumplimiento adecuado del tratamiento oftalmológico, si lo lleva pautado.
2. Si percibe empeoramiento de síntomas visuales.
3. Si refiere alguna queja o síntoma nuevo.

El programa de ordenador utilizado para el manejo y registro de todos los datos obtenidos durante la exploración fue STCGR versión 1.0.641.

Finalizada la entrevista inicial se procedía a iniciar las pruebas requeridas para la exploración oftalmológica de control por Glaucoma Primario de Ángulo Abierto, realizada por examinador entrenado para ello, realizando:

Determinación de refracción y valoración de agudeza visual

Para evaluar la máxima agudeza visual de ambos ojos a cada uno de los pacientes se les realizó una refracción objetiva mediante el autorrefractómetro modelo Topcon KR-8900, Japón (Figura 37). Para ello se situó al paciente frente

dicho aparato, instruyó en la forma adecuada en la que debía colocar frente-mentón sin gafas, si es que las porta, para conseguir una alineación correcta del eje visual con el aparato indicando el punto de referencia sobre el que debía mantener la visión para realizar la medida.



Figura 37. Autorrefractómetro Topcon KR-8900.
Imagen de elaboración propia.

El valor de la refracción objetiva se comprobó mediante refracción subjetiva utilizando el test de Snellen siempre en la misma habitación y según normas establecidas¹⁴¹. Como proyector de test de agudeza visual se usó el modelo Topcon ACP-7EM, Japón.

Realización del campo visual

Para la realización de la perimetría se utilizó un campímetro Octopus modelo 600. El programa de examen elegido fue G-Estándar, con estrategia TOP, 30º de campo visual examinado, perimetría blanco-blanco, tamaño de estímulo III, duración del estímulo 100 ms y luminosidad de fondo 4 astilbenios.

Para proceder al examen el paciente era sentado frente al campímetro, en un asiento que permitiese alinear la altura del paciente con el centrado necesario

respecto al aparato, favoreciendo una postura lo más cómoda posible y colocación correcta de la frente. A continuación se procedía a explicar el procedimiento de la prueba y cómo debía de responder ante la visualización de los estímulos proyectados, ya que debe de mirar siempre a una cruz central que sirve de punto de fijación y pulsar el mando que el paciente sostiene en la mano ante los diferentes estímulos lumínicos presentados en diferentes posiciones y de diferente intensidad lumínica, manteniendo la mirada siempre en el punto de fijación, ya que no debe en ningún momento mirar los estímulos presentados directamente.

Una vez colocado al paciente y haber comprobado que ha entendido la prueba adecuadamente se procedería a su inicio empezando siempre por el ojo derecho y ocluyendo el contralateral. Para posteriormente examinar el ojo izquierdo y ocluir el contralateral.

Realizadas estas pruebas hasta ahora descritas el paciente de nuevo es valorado por el médico especialista para obtener el valor de la presión intraocular mediante el tonómetro de Goldmann⁸⁴ modelo AT900 Haag-Streit, Zug, Suiza. Para ello, se aplicó una gota de Fluotest en el saco conjuntival de cada ojo.

Posteriormente al paciente se le administró 3 gotas en cada ojo cada 15 minutos de tropicamida 0,5% para conseguir midriasis farmacológica máxima y así poder realizar:

Valoración de la cabeza del nervio óptico

1. Valoración objetiva de las fibras nerviosas de la cabeza del nervio óptico mediante Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, CA ; software versión: 6.0.2.81, basado en tecnología SD).

Tras explicar al paciente el objetivo de la prueba a realizar, este era colocado frente al aparato instruyendo al sujeto de la adecuada colocación frente al aparato. Una vez el paciente es alineado, en condiciones escotópicas, se evaluó el ojo derecho, sin ocluir el ojo izquierdo, y viceversa.

En primer lugar, se le indica al paciente se fije en el punto de luz con forma de estrella, sobre la que ha de mantener la mirada fija, mientras el examinador elije

el examen a realizar y centra la imagen del fondo del ojo para el escaneo, ya que Cirrus-HD OCT permite una visualización continua del iris y fondo.

2. Valoración subjetiva por médico especialista, con lente de 90D y lámpara de hendidura, de la papila óptica valorando los cambios o existencia de signos fisiopatológicos característicos de la enfermedad.

4.2.8 Variables de pendientes de estudio

A continuación, se exponen las variables que fueron utilizadas para el estudio, tanto en el grupo de paciente diagnosticados de glaucoma como en el grupo de sujetos sanos, así como una explicación de las mismas.

N: código que identifica inequívocamente el paciente incluido en el estudio.

AVcc: se define agudeza visual como la capacidad de ver un objeto mínimo visible en el campo visual. Se midió la mejor agudeza visual de cada ojo examinado con corrección. Los posibles valores van de 0 a 1 medidos en escala decimal.

E.E: potencia esférica con la que el paciente con astigmatismo alcanza la mejor agudeza visual. Se obtiene sumando algebraicamente el defecto esférico con la mitad del defecto cilíndrico. Ha de ser menor de 5 dioptrías para ser incluido en nuestro estudio.

CIL: es el defecto de refracción correspondiente al astigmatismo. Ha de ser menor de 3 dioptrías para ser incluido en nuestro estudio.

SdM: conjunto de rasgos clínicos donde consideramos la presencia de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia o alteración de factores de coagulación como causas excluyentes para que los sujetos fueran incluidos.

QxF: si el paciente ha sido o no intervenido de facoemulsificación. En el caso de ser intervenido se incluirán en el estudio sólo si la lente intraocular implantada es monofocal.

QxG: si el paciente ha sido o no sometido a cirugía filtrante como tratamiento para disminuir la presión intraocular (cirugía de glaucoma mínima invasiva, esclerotomía profunda no penetrante, canalostomía, canaloplastia, trabeculectomía, trabeculotomía o implante de drenajes subconjuntivales.)

EN: presencia o ausencia de pérdida de transparencia del cristalino. Se excluyeron a todos los sujetos que presentaban opacidad cristaliniiana.

E/P: excavación papilar de cada ojo examinado. Los posibles valores van de 1/10 a 10/10. Medida obtenida mediante la realización de OCT.

MS: índice perimétrico que indica la sensibilidad media en decibelios, definida como la media aritmética de las sensibilidades de todos los puntos estudiados en el campo visual para cada ojo. Su valor es obtenido mediante el campo visual.

MD: índice perimétrico que indica defecto medio, definido como la media aritmética de las diferencias de sensibilidad de cada punto estudiado en el campo visual respecto al valor normal para una persona de la misma edad para cada ojo. Sus valores normales oscilan entre -2 dB y +2 dB. Su valor es obtenido mediante el campo visual.

sLV: índice perimétrico. Desviación típica de la varianza de pérdida en cada ojo. Su valor es obtenido mediante el campo visual. Se consideran normales valores entre 0 dB y 2.5 dB.

RNF: promedio de espesor de capas de fibras nerviosas de la retina medido en región papilar de cada ojo expresado en micras. Su valor es obtenido mediante el examen del círculo horario en la OCT.

ASJ: árbol dendrítico perteneciente a un haz de fibras de una región determinada de la retina delimitado por el modelo matemático de Jansonius perteneciente a cada una de las 12 secciones correspondientes en los que ha sido dividido el nervio óptico. Esta variable se clasifica en afectado (dándole el valor de

“sí”) y no afectado (dándole el valor de “no”) en función de la existencia de escotoma o no en el haz de fibras valorado.

dB_Sj: nivel de sensibilidad umbral perteneciente al haz de fibras de una región determinada de la retina delimitado por el modelo matemático de Jansonius perteneciente a cada una de las 12 secciones correspondientes en las que ha sido dividido el nervio óptico. Los posibles valores van desde 0 dB hasta 33 dB.

V_S: presencia o no de vaso sanguíneo en cada una de las 12 secciones en los que queda dividido el nervio óptico en el examen del círculo horario en OCT. Se determina con la imagen de fondo de ojo dado por la OCT. Se le dio los valores de “sí” y “no”.

RNF_S: grosor de fibras nerviosas de la retina medida en cada una de las 12 secciones en los que se divide el nervio óptico en el examen del círculo horario obtenido mediante la OCT. Esta variable se clasifica en 3 niveles de mayor a menor afectación en función del color con que el examen de círculo horario, obtenido por la OCT, representa la probabilidad del valor obtenido respecto a los datos normativos:

Nivel afectación intenso: color rojo.

Nivel de afectación leve: color amarillo.

Nivel de afectación normal: color verde.

4.2.9 Metodología de diseño de estudio

La obtención, de las variables de estudio, se confeccionaron principalmente a partir de las pruebas de examen OCT y campo visual.

Respecto a la OCT, en concreto al análisis del círculo horario que divide al nervio óptico en 12 secciones, se obtuvo la variable nombrada *RNF_S* que analiza el grosor en micras (μm) de las fibras nerviosas peripapilares en cada una de las secciones.

Observamos el examen de círculo horario (resaltado en cuadro rojo) en un ejemplo de examen realizado a uno de los pacientes diagnosticados de glaucoma de nuestra muestra (Figura 38).

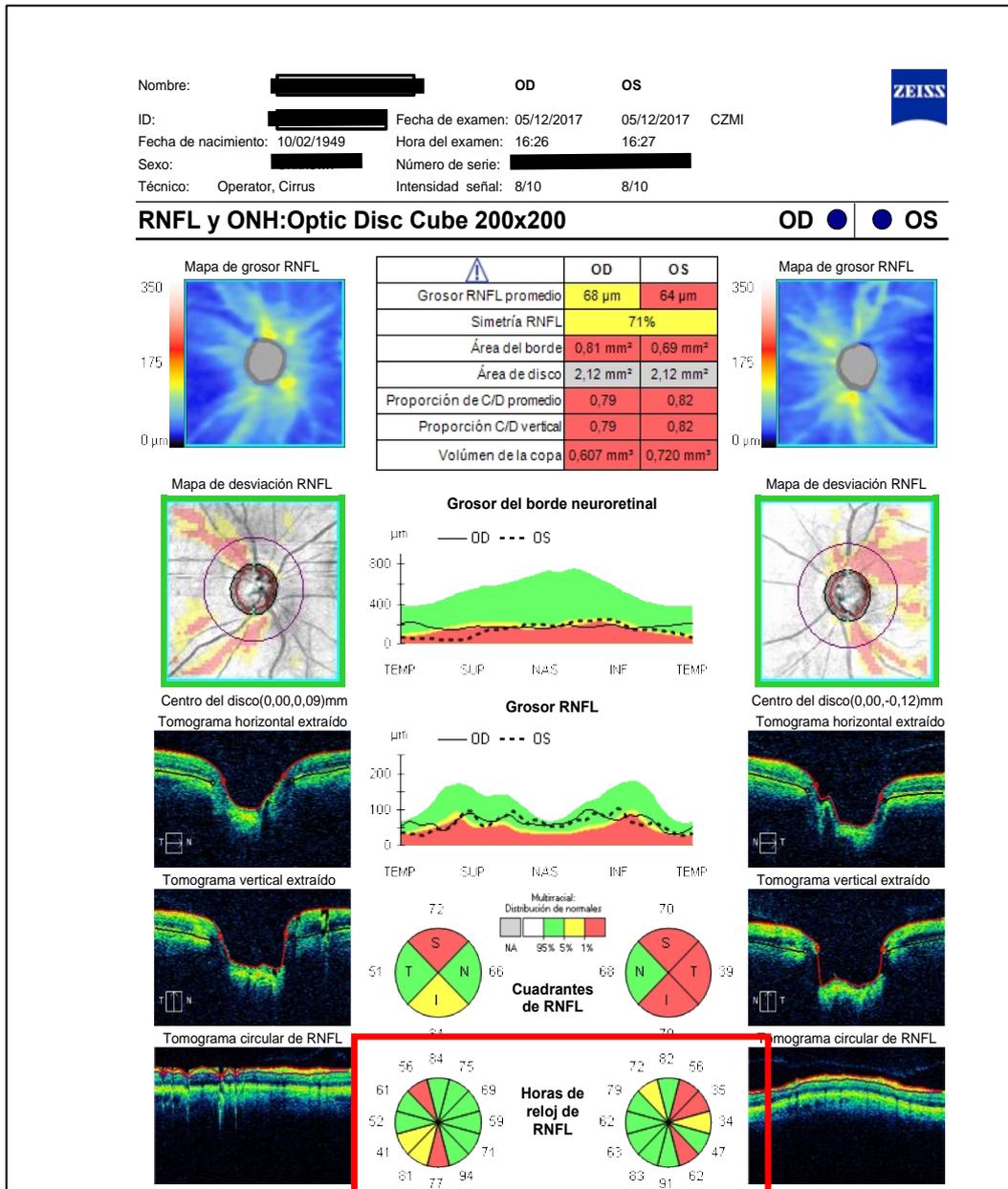


Figura 38. Examen del círculo horario. Imagen de elaboración propia.

En un detalle aumentado del examen del círculo horario (Figura 39) observamos en la numeración indicada por fuera del círculo el valor medido del grosor de fibras nerviosas de la retina peripapilar en cada una de las 12 secciones.

Procedimos a enumerar, numeración del interior del círculo (Figura 39), a cada una de las 12 secciones del examen realizado en sentido horario en ojo derecho y en sentido antihorario en el ojo izquierdo. De tal manera que independientemente del ojo a estudio la sección 1 siempre ocupa la posición superior para el análisis de fibras peripapilares en la cabeza del nervio óptico, la sección 7 la posición inferior, la sección 10 la posición temporal y la sección 4 la posición nasal. Las secciones intermedias 2 y 3 ocupan una posición supero-nasal, sección 5 y 6 posición ínfero-nasal, sección 8 y 9 posición ínfero-temporal y sección 11 y 12 posición supero-temporal.

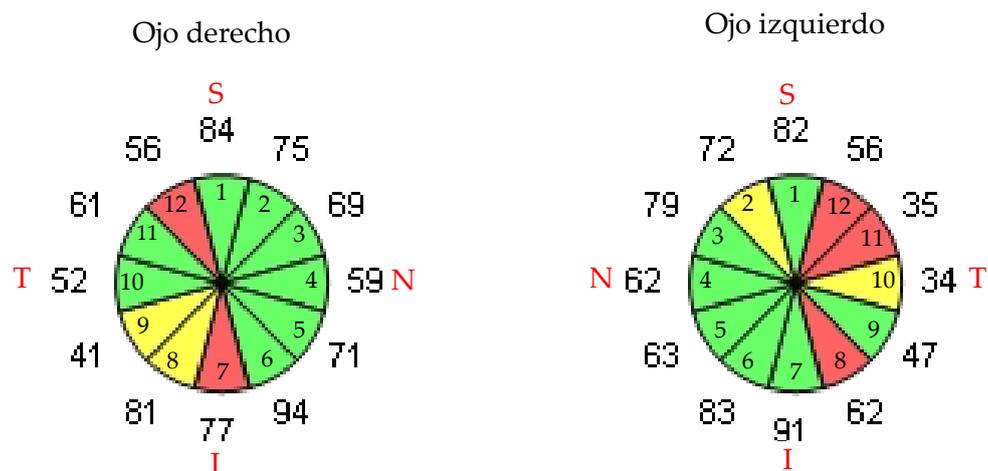


Figura 39. Orden numérico de cada sección según ojo derecho e izquierdo. En letras rojas mayúsculas, las regiones de retina con las que se corresponden cada sección (N: nasal, T: temporal, S: superior, I: inferior). Imagen de elaboración propia.

Este examen nos permite analizar las fibras nerviosas peripapilares obteniendo el grosor de estas en cada una de las 12 secciones mediante un valor numérico expresado en micras (μm). Así podemos observarlo en los valores

situados fuera del círculo horario, los cuales nos permite configurar los resultados de nuestra variable a estudio nombrada *RNF_S*.

A su vez la OCT ofrece, en este mismo examen mediante un mapa de colores, una representación del grosor de fibras nerviosas del sujeto a estudio con respecto a una distribución de datos normativos que incorpora el software de la OCT en una población sana de la misma edad: Color verde indica que el valor obtenido tiene una probabilidad de encontrarse en el 90% de los sujetos normales, el color amarillo tiene una probabilidad de encontrarse en el 5% de los sujetos normales y color rojo tiene una probabilidad de encontrarse en menos del 1% de los sujetos normales. De tal manera que el nivel de intensidad de pérdida de fibras nerviosas peripapilares queda nombrando al color rojo como nivel de afectación más intenso, color amarillo nivel de afectación leve y color verde nivel de normalidad (Figura 40).

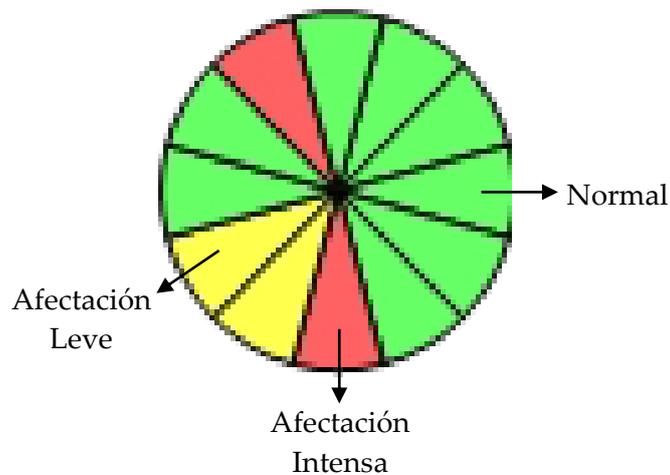


Figura 40. Mapa de color de pérdida de fibras nerviosas peripapilares.

Imagen de elaboración propia.

La variable V_S se obtiene a través de la imagen del fondo de ojo dada por el examen de OCT, como se muestra en la imagen a continuación (Figura 41).

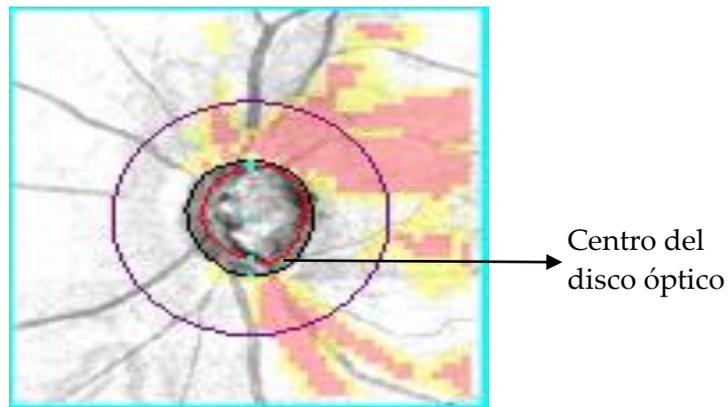


Figura 41. Imagen de fondo de ojo en OCT.

Imagen de elaboración propia.

Como podemos apreciar, en la imagen superior, nos permite una visualización de los vasos principales de la retina en el nervio óptico, así como de su posición. Atendiendo al análisis de las fibras nerviosas en las 12 secciones se realizó una superposición del examen del círculo horario sobre la imagen de fondo de ojo de este examen quedando como se muestra a continuación (Figura 42):

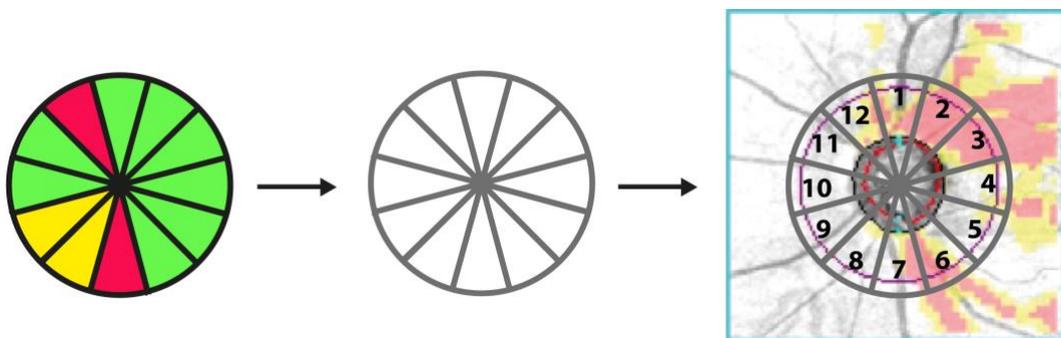


Figura 42. Superposición del círculo horario sobre imagen de fondo de ojo.
Imagen de elaboración propia.

De tal manera que nos permite determinar cuáles son las secciones que poseen un vaso sanguíneo de gran calibre pudiendo así realizar una relación entre el grosor de fibras nerviosas peripapilares medida por el examen del círculo horario y la presencia o no de un vaso de gran calibre en esa sección. En el caso del ejemplo mostrado la sección 1, 6, 7 y 9 tiene la presencia de un gran vaso procedente de las arterias principales de la retina.

Para las variables ASJ y dB_SJ se hizo uso del examen obtenido con el campo visual, pero para configurar estas variables antes fue necesario hacer una correlación mediante el modelo matemático de la retina de Jansonius et al¹⁰⁰ para poder tributar el árbol dendrítico procedente de un haz de fibras nerviosas de una determinada región de la retina examinada por el campo visual con el área correspondiente de entrada de ese haz de fibras en cada una de las 12 secciones en las que OCT divide la región peripapilar del nervio óptico (Figura 43).

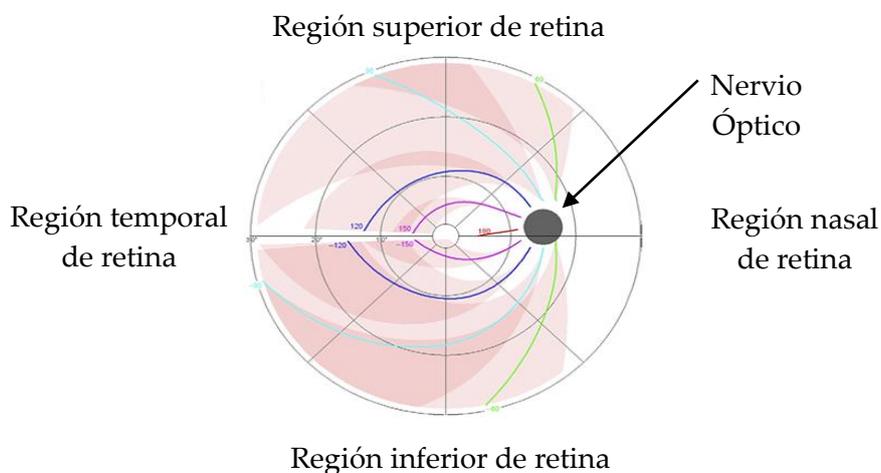


Figura 43. Trayectorias de bandas de fibras nerviosas en pasos de $10^{\text{q}100}$.

En el modelo de Jansonius, puede observarse la distribución de los fascículos de células nerviosas mediante la trayectoria que realiza el axón a lo largo de la retina desde el soma celular hasta el lugar de entrada que ocupa en la cabeza del nervio óptico para formar parte de él. Las líneas de colores del interior del dibujo

representan cada uno de los haces de fibras nerviosas en los que agrupa Jansonius las fibras nerviosas de la retina.

Jansonius considera, como así puede observarse en la representación de su modelo, 10 haces de fibras nerviosas. Adaptamos el examen del círculo horario dentro de la posición determinada para el nervio óptico haciendo coincidir cada haz de fibras con cada una de las 12 secciones del examen círculo horario (Figura 44).

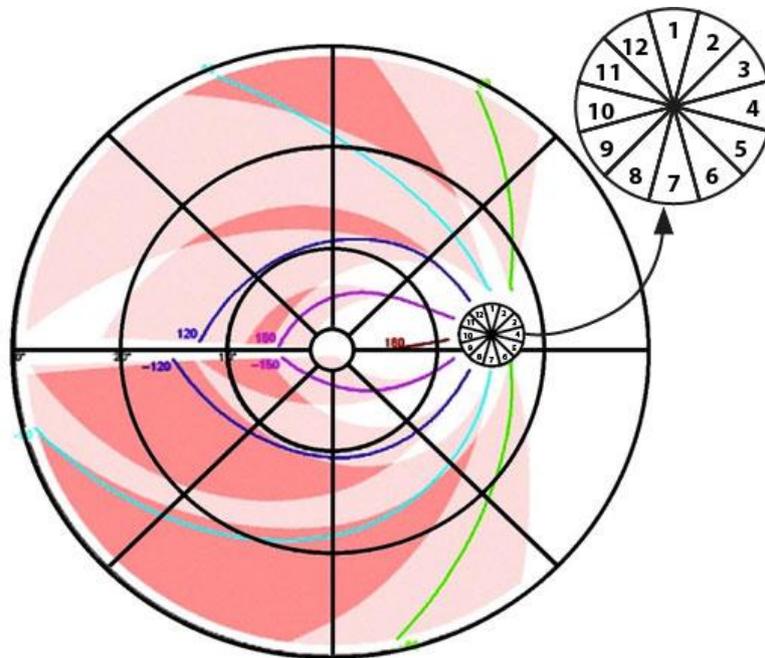


Figura 44. Trayectorias de bandas de fibras nerviosas en pasos de 10° adaptando el círculo horario en nervio óptico.
Imagen de elaboración propia.

En el dibujo arriba indicado se observa como en la imagen superior las secciones 9, 10 y 11 forma parte del haz papilo-macular (la sección 10 da soporte al centro del haz papilo-macular y las secciones 9 y 11 a las regiones periféricas del haz permaneciendo por dentro del área de Bjerrum), las secciones 8 y 12 son

secciones tributarias del área de Bjerrum, las secciones 1 y 7 dan soporte a las regiones adyacentes más periféricas del área de Bjerrum y las secciones 2 y 6 a los fascículos de las regiones periféricas del área de Bjerrum (región temporal del campo visual). Jansonius, como se aprecia y así explicamos en el apartado Introducción, no realiza limitación alguna en la región nasal de la retina debido a la poca información que se obtiene de esta zona, además de no verse afectada por lesiones glaucomatosas¹⁰⁰ por lo que decidimos ignorar las secciones 3, 4 y 5 correspondientes al lado nasal de la retina por no presentar ningún interés para nuestro estudio.

En la imagen a continuación (Figura 45) se muestra un ejemplo de la correspondencia que hemos realizado entre cada uno de los fascículos en los que agrupa Jansonius en su modelo, en función de la trayectoria que realiza los axones a lo largo de la retina, y su región tributaria de entrada con la cabeza del nervio óptico coincidiendo con las 12 secciones en las que divide el nervio óptico el examen del círculo horario obtenido en OCT. A continuación, mostramos un ejemplo de las zonas correspondientes a las secciones 1, 2, 6 y 7 siguiendo la enumeración explicada de cada una de las 12 secciones en las que se divide el nervio óptico, así como su región tributaria en retina (resaltada en color amarillo) en función de la distribución de los haces de retina que realiza Jansonius.

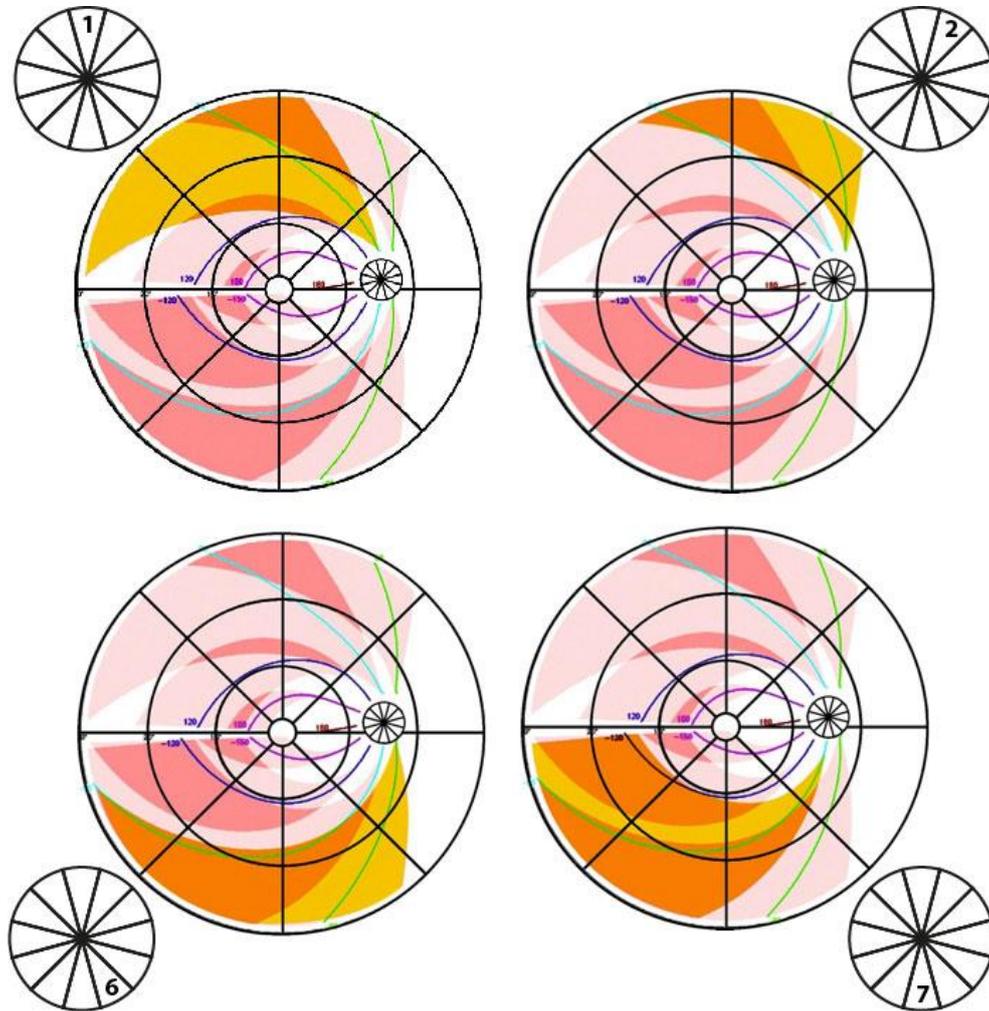


Figura 45. Adaptación del examen del círculo horario sobre el modelo de Jansonius en: sección 1 (arriba-izquierda), sección 2 (arriba-derecha), sección 6 (abajo-izquierda) y sección 7 (abajo-derecha).

Imagen de elaboración propia.

6

7

La afectación glaucomatosa de las fibras nerviosas de la retina correspondientes con cada una de las secciones afectadas se traduce en lesiones funcionales representadas en el campo visual mediante la disminución de percepción de intensidad lumínica. Escotomas de supresión que podemos observar

en el ejemplo del campo visual de un paciente diagnosticado de glaucoma (Figura 46).

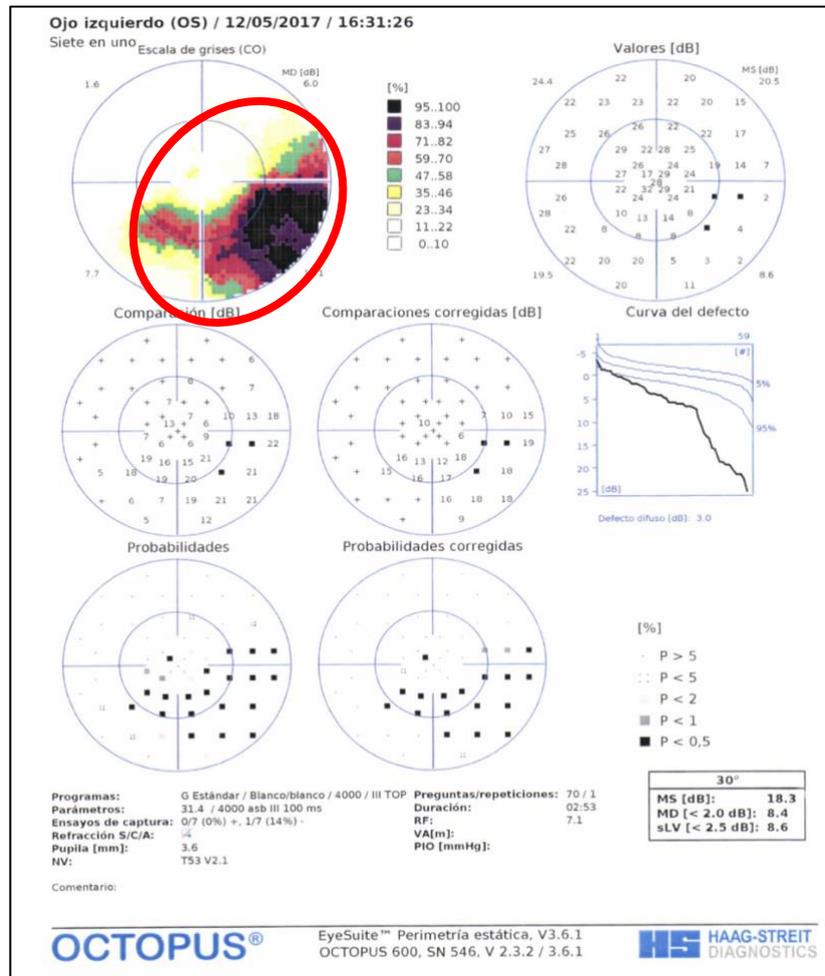


Figura 46. Campo visual con glaucoma correspondiente con OCT. Indicado con círculo rojo se señala escotoma. Imagen de elaboración propia.

Para configurar las variables ASJ y dB_{SJ} proyectamos el modelo de representación de trayectorias de bandas de fibras nerviosas de Jansonius sobre el campo visual obtenido de cada paciente.

Para ello se debe de tener en cuenta la consideración de inversión que se debe de hacer pues recordamos que la hemirretina nasal es evaluada por campo visual temporal, la hemirretina temporal es evaluada por campo visual nasal, hemirretina superior es evaluada por campo visual inferior y hemirretina inferior es evaluada por campo visual superior (Figura 47).

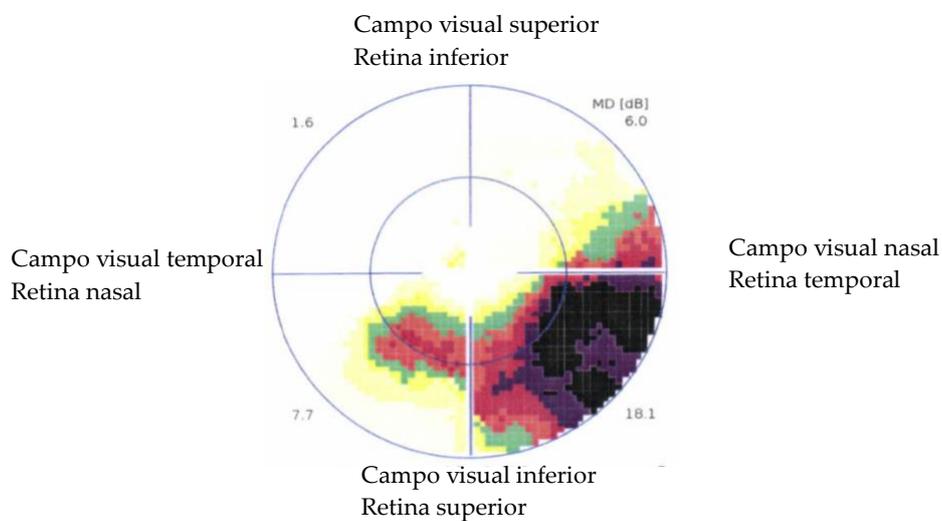


Figura 47. Representación del campo visual y región correspondiente de retina en ojo izquierdo.

Imagen de elaboración propia.

Atendiendo a la consideración descrita, para la obtención de la variable *ASJ* se hizo una superposición del modelo de Jansonius sobre el examen de escala de grises obtenido del campo visual, tal como podemos apreciar a continuación (Figura 48).

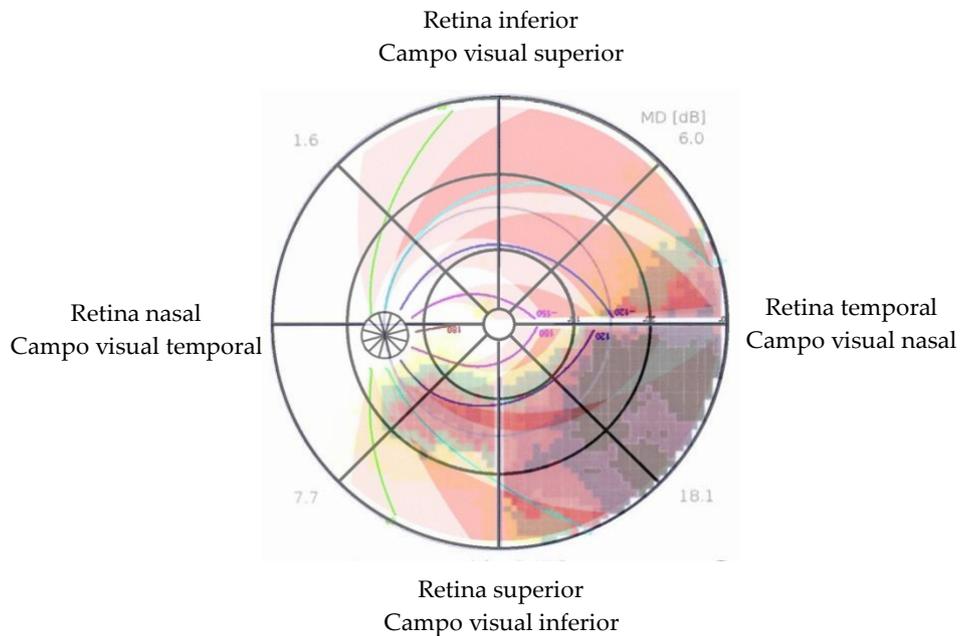


Figura 48. Superposición del modelo de Jansonius sobre el examen de escala de grises del campo visual en ojo izquierdo.
Imagen de elaboración propia.

Según el escotoma se encontrase presente o no en cada una de las bandas de fibras nerviosas definidas por Jansonius se procedió a obtener la variable ASJ , la cual obtuvo el valor de “sí” cuando el escotoma afectase a esa banda de fibras o el valor de “no”, cuando el haz de fibras se encontrase libre de escotoma.

La variable dB_{SJ} se obtuvo superponiendo el modelo de Jansonius sobre el mapa de valores de sensibilidad del campo visual (Figura 49).

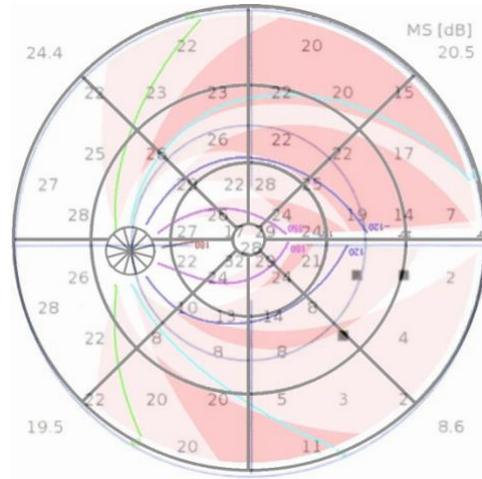


Figura 49. Superposición del modelo de Jansonius sobre el mapa de valores de sensibilidad del campo visual en ojo izquierdo.

Imagen de elaboración propia.

La media del valor de intensidad lumínica de cada sección se obtuvo a través de los valores de decibelios mapeados correspondientes a cada una de las trayectorias de fibras nerviosas que considera Jansonius tributaria de su sección en el nervio óptico.

V - RESULTADOS

V – RESULTADOS

Se utilizó como material informático para la recogida de datos hoja de cálculo Microsoft Excel versión 16.20 y para su procesado y análisis estadístico se utilizó lenguaje de programación RStudio versión 1.1.423, siendo este el IDE para ejecutar de forma sencilla las sentencias de R y R versión 3.5.0 (2018-04-23) como lenguaje de programación en el que se han ejecutado las sentencias necesarias para obtener los resultados deseados.

5.1 ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Para llevar a cabo el estudio de Tesis Doctoral se realizaron dos grupos: grupo de enfermos diagnosticados de glaucoma y grupo control.

5.1.1 Características del grupo diagnosticado de glaucoma

Para obtener la muestra final se reclutaron inicialmente 203 campos visuales pertenecientes a sujetos incluidos en la consulta de hipertensión ocular por haber sido sometidos a estudio por glaucoma. De todos ellos, fueron seleccionados un total de 57 pacientes con un diagnóstico clínico y certero de glaucoma, en tratamiento médico por sus elevadas presiones intraoculares, es decir, todos ellos presentaban una elevación de la presión intraocular por encima de la media y además presentaban otros signos clínicos objetivos que apoyaban, en principio, el diagnóstico médico de la enfermedad. De esta muestra final seleccionada se eliminaron aquellos que no cumplían con todos los criterios de inclusión en nuestro estudio y pormenorizados en el capítulo de Material y Método. De tal manera que hemos eliminado a 9 pacientes por no presentar lesión funcional campimétrica, pese a estar en tratamiento por glaucoma por presiones elevadas por encima de la media y tener una excavación papilar de difícil interpretación por su morfología. Del mismo modo hemos eliminado a 9 pacientes que pese a tener presiones intraoculares por encima de la media y presentar lesiones funcionales, mas o menos típicas de la enfermedad, la prueba superaba los límites de fiabilidad establecidos

en el perímetro que hemos utilizado (factor de reproducibilidad por debajo del 15%). También hemos eliminado 10 pacientes que, pese a tener todos los criterios establecidos para poder ser incluidos en nuestro estudio la OCT presentaba regiones de baja resolución por mala colaboración del paciente.

Finalmente, el grupo de sujetos enfermos de glaucoma se compone de 29 pacientes, que representan un total de 36 ojos estudiados. En todos ellos encontramos presiones intraoculares elevadas por encima de la media (previo al tratamiento), alteraciones funcionales específicas de glaucoma en el campo visual, lesión orgánica de la papila y afectación de la capa de fibras de la retina medidas mediante OCT. En la Tabla 1 y 2 se resumen las principales características del grupo diagnosticado de glaucoma.

<i>N</i>	<i>AVcc</i>	<i>E.E</i>	<i>CIL</i>	<i>SdM</i>	<i>QxF</i>	<i>QxG</i>	<i>E.N</i>
1	1	-0.5	-0.75	NO	NO	NO	NO
2	0.6	-1.75	-1.50	NO	NO	NO	NO
3	1	0.5	-1.00	NO	NO	NO	NO
4	1	-0.5	-0.75	NO	NO	NO	NO
5	1	0.75	-2.00	NO	SI	NO	NO
6	1	1.25	-1.25	NO	SI	NO	NO
7	1	0.25	-1.75	NO	NO	NO	NO
8	0.9	-4.25	-0.75	NO	NO	NO	NO
9	1	0.75	-0.25	NO	NO	NO	NO
10	0.9	-1.25	-0.50	NO	NO	NO	NO
11	1	-1.25	1.25	NO	SI	NO	NO
12	0.8	0.25	-0.75	NO	NO	NO	NO
13	0.9	3.75	-0.50	NO	NO	NO	NO
14	0.5	5.00	-2.00	NO	NO	NO	NO
15	0.9	0.75	0.00	NO	SI	NO	NO
16	0,9	1.00	-1.00	NO	SI	NO	NO
17	0.8	-0.75	-1.25	NO	SI	NO	NO
18	0.9	0.50	-1.00	NO	NO	NO	NO
19	0,8	1.50	-0.50	NO	NO	NO	NO
20	1	1.00	-1.00	NO	NO	NO	NO
21	0.6	-0.25	-2.25	NO	NO	NO	NO
22	0.7	-0.75	-0.75	NO	NO	NO	NO
23	0.7	-1.50	-2.25	NO	NO	NO	NO
24	0.9	-0.25	-0.75	NO	SI	NO	NO
25	1	-0.25	-0.75	NO	SI	NO	NO
26	1	0.75	-1.25	NO	NO	NO	NO
27	0.9	-0,75	-1.50	NO	NO	NO	NO
28	1	2.00	-0.50	NO	NO	SI	NO
29	1	-2.25	-1.00	NO	NO	NO	NO
30	1	-0.50	-0.25	NO	SI	NO	NO
31	0.6	0.00	-0.75	NO	SI	SI	NO
32	1	-5.00	-1.25	NO	NO	NO	NO
33	1	-5,00	-0.75	NO	NO	NO	NO
34	0.8	1.25	-2.25	NO	NO	NO	NO
35	0.9	0.50	-1.75	NO	NO	NO	NO
36	0.8	1.25	-1.00	NO	SI	NO	NO

Tabla 1. Datos genéricos: grupo de pacientes glaucomatosos.

<i>N</i>	<i>MS</i>	<i>MD</i>	<i>RNF</i>	<i>E/P</i>
1	12.6	15.4	56	0.8
2	4.4	21.9	57	0.9
3	22.4	4.7	75	0.8
4	17.5	9.4	59	0.8
5	22.3	4.0	71	0.8
6	21.2	5.1	67	0.8
7	17.1	9.7	75	0.7
8	15.6	11.8	47	0.8
9	16.5	10.8	75	0.7
10	21.1	6.2	65	0.7
11	12.8	13.7	48	0.9
12	19	8.7	75	0.8
13	18.9	7.4	68	0.8
14	18.4	7.9	71	0.8
15	13.5	12.6	51	0.7
16	20.2	6.0	53	0.7
17	6.5	19.1	65	0.8
18	23.1	3.6	76	0.8
19	20.8	5.7	57	0.9
20	20.3	6.2	58	0.9
21	24.3	2.3	68	0.8
22	18.3	8.4	64	0.8
23	13.3	13.3	67	0.7
24	3.8	23.0	61	0.8
25	8.8	17.9	65	0.8
26	21.3	5.5	69	0.8
27	16.8	9.8	63	0.6
28	15.9	10.4	59	0.9
29	12.2	15.1	49	0.9
30	12.3	14.2	51	0.9
31	17.1	9.1	69	0.8
32	18.3	9.4	74	0.6
33	20.1	7.7	77	0.8
34	14.4	11.5	61	0.8
35	12.7	13.2	62	0.9
36	18	8.4	68	0.8

Tabla 2. Datos obtenidos del examen de campo visual y OCT: grupo de pacientes glaucomatosos.

Observamos que en la totalidad de los pacientes estudiados presentan en su campo visual del ojo afectado una sensibilidad media de 16.43 ± 5.05 dB, defecto medio de 10.25 ± 4.98 dB, el grosor medio de las fibras de la retina es de 63.77 ± 8.63 μm y la excavación papilar media es de 0.79 ± 0.07 (Tabla 2).

Todo ello pone de manifiesto que la totalidad de los pacientes incluidos en nuestro estudio cumplen con los criterios de selección establecidos en el capítulo de Material y Método.

5.1.2 Características del grupo sano/control

Un total de 184 campos visuales fueron estudiados y seleccionados pertenecientes a individuos sanos que habían acudido a una revisión oftalmológica de control o por patologías oculares banales como: cambios de refracción o epifora leve. De todos los sujetos seleccionados se eligieron aquellos que presentaban un mayor estado de salud ocular, ofrecían un apareamiento por edad con respecto al grupo de sujetos diagnosticado de glaucoma y cumplían todos los criterios de inclusión y exclusión determinados para el grupo control en el apartado de Material y Método. Del grupo seleccionado mediante un sistema aleatorio de números se seleccionaron un total de 27 sujetos que representan un total de 36 ojos, en donde encontramos que la sensibilidad media es de 27.48 ± 1.19 dB, el defecto medio en el campo visual es de -0.25 ± 1.03 dB, el grosor medio de las fibras de la retina es de 90.91 ± 5.43 μm y la excavación papilar media es de 0.52 ± 0.14 . En la Tabla 3 y Tabla 4 se resumen las principales características de grupo de sujetos control.

<i>N</i>	<i>AVcc</i>	<i>E.E</i>	<i>CIL</i>	<i>SdM</i>	<i>QxF</i>	<i>EN</i>
1	1	1.25	-0.50	NO	NO	NO
2	1	1.50	-0.25	NO	NO	NO
3	1	0.00	-0.75	NO	NO	NO
4	1	0.00	0.00	NO	NO	NO
5	1	0.50	-0.75	NO	NO	NO
6	1	1.00	-0.25	NO	NO	NO
7	1	1.50	0.00	NO	NO	NO
8	1	2.25	-1.50	NO	NO	NO
9	1	0.00	0.00	NO	NO	NO
10	1	1.25	0.00	NO	NO	NO
11	1	-1.00	-0.50	NO	NO	NO
12	1	0.00	-0.50	NO	NO	NO
13	0.9	0.25	-0.75	NO	NO	NO
14	0.8	0.25	-0.75	NO	NO	NO
15	1	0.75	0.00	NO	NO	NO
16	1	0.75	0.00	NO	NO	NO
17	1	0.00	0.00	NO	NO	NO
18	1	0.00	0.00	NO	NO	NO
19	1	0.00	0.00	NO	NO	NO
20	1	0.00	-0.50	NO	NO	NO
21	1	-0.25	-0.50	NO	NO	NO
22	1	0.00	0.00	NO	NO	NO
23	1	-1.00	-0.50	NO	NO	NO
24	1	0.75	-1.00	NO	NO	NO
25	1	0.50	-0.50	NO	SI	NO
26	1	-0.50	-0.50	NO	SI	NO
27	1	-0.50	-0.50	NO	NO	NO
28	1	-0.50	0.00	NO	NO	NO
29	1	-0.50	0.00	NO	NO	NO
30	1	-0.50	-1.50	NO	NO	NO
31	1	-0.75	0.00	NO	SI	NO
32	1	-0.75	-0.75	NO	NO	NO
33	1	-2.75	-1.25	NO	NO	NO
34	1	-0.75	-0.75	NO	NO	NO
35	1	0.00	0.00	NO	NO	NO
36	1	0.00	0.00	NO	NO	NO

Tabla 3. Datos genéricos: grupo de sujetos sanos.

<i>N</i>	<i>MS</i>	<i>MD</i>	<i>RNF</i>	<i>E/P</i>
1	30.1	-2.0	90	0.5
2	29.6	-1.6	96	0.5
3	25.5	1.5	94	0.6
4	27.6	0.2	78	0.6
5	27.8	-0.3	96	0.7
6	25.6	1.4	87	0.1
7	28.7	-1.2	90	0.7
8	26.3	0.1	77	0.6
9	26.8	0.0	92	0.7
10	26.4	1.1	97	0.6
11	29.0	-1.3	90	0.7
12	28.2	-0.5	95	0.6
13	28.0	-0.4	93	0.6
14	27.0	0.6	88	0.6
15	27.1	0.7	90	0.7
16	27.8	-0.1	96	0.7
17	28.9	-1.6	88	0.2
18	28.2	-1.2	89	0.5
19	28.2	-1.2	86	0.7
20	29.2	-1.9	97	0.5
21	28.4	-1.2	93	0.5
22	26.9	-0.4	89	0.4
23	27.8	-0.3	91	0.5
24	27.3	-0.5	96	0.4
25	26.2	0.6	87	0.4
26	27.1	-0.1	99	0.5
27	27.2	-0.2	97	0.5
28	26.3	1.1	87	0.5
29	27.0	0.4	91	0.6
30	27.5	-0.4	81	0.6
31	27.8	-1.0	89	0.3
32	26.1	0.6	90	0.3
33	25.7	1.7	95	0.5
34	28.2	-1.2	99	0.6
35	28.8	-1.8	84	0.5
36	25.3	1.3	96	0.4

Tabla 4. Datos obtenidos del examen de campo visual y OCT: grupo de sujetos sanos.

La comparación de todos estos datos nos da una idea muy adecuada de la afectación de los pacientes incluidos en el estudio, habida cuenta que los grupos son homogéneos en cuanto a la edad considerada. La edad media del grupo control/sanos es de 58.58 ± 6.61 años y la media de edad del grupo de glaucomatosos estudiados es de 67.91 ± 9.44 años.

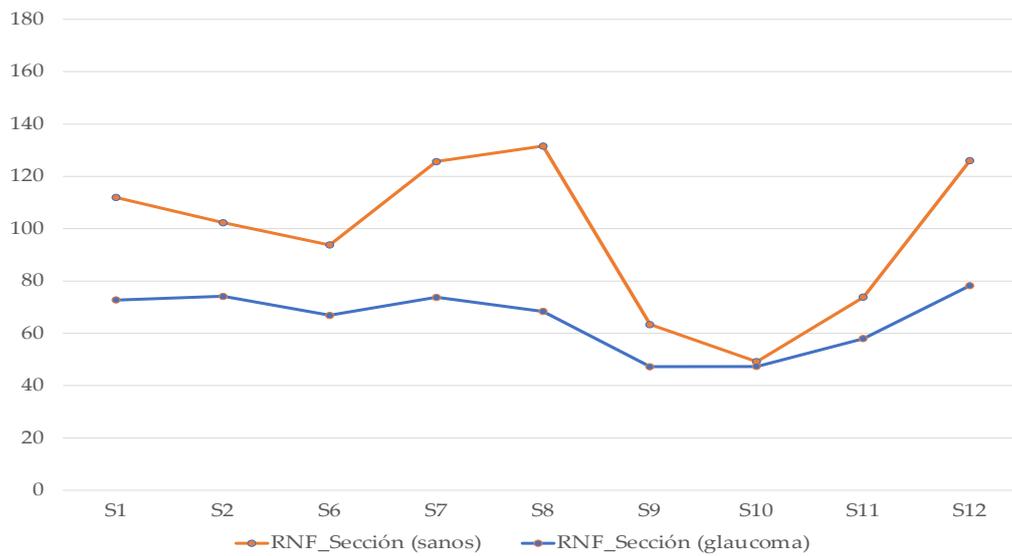
5.1.3 Valores de sensibilidad umbral y grosor de fibras nerviosas de la retina por secciones

Los resultados obtenidos (en sujetos sanos y diagnosticados de glaucoma), respecto a la sensibilidad umbral y grosor de fibras nerviosas de la retina estudiados en cada una de las áreas de la retina tributaria, según el modelo de Jansonius et al¹⁰⁰, correspondiente con cada una de las 12 secciones consideradas en las que divide el examen del círculo horario en la OCT el nervio óptico (apartado de Material y Método), se recogen en la Tabla 5.

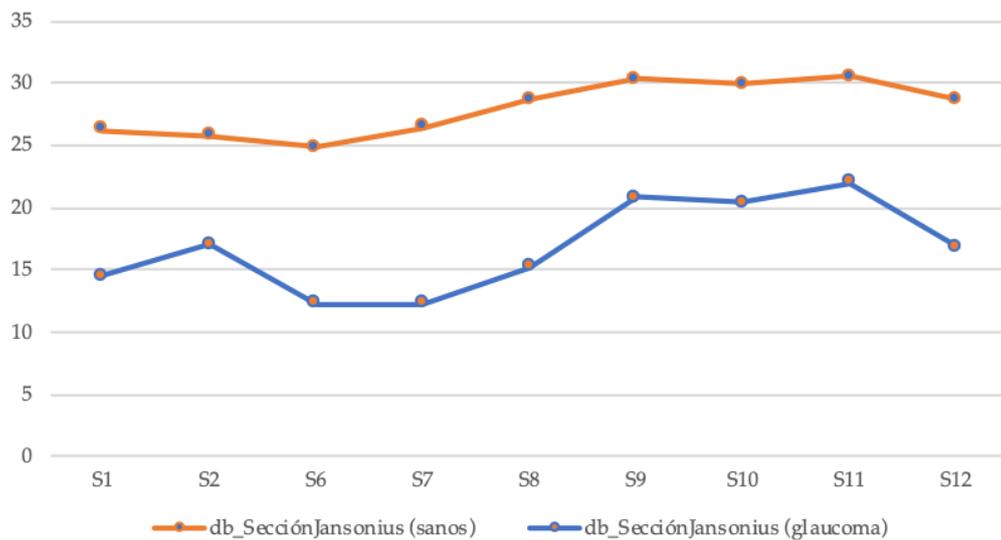
Sección	<i>dB_SJ</i> (sanos)	<i>dB_SJ</i> (glaucoma)	<i>RNF_S</i> (sanos)	<i>RNF_S</i> (glaucoma)
1	26.22 ± 1.36	14.50 ± 7.24	111.91 ± 22.22	72.72 ± 19.90
2	25.75 ± 1.89	16.98 ± 7.16	102.33 ± 13.00	74.11 ± 18.82
6	24.85 ± 1.92	12.24 ± 7.85	93.77 ± 16.09	66.88 ± 14.93
7	26.38 ± 1.58	12.28 ± 7.96	125.69 ± 17.34	73.80 ± 18.94
8	28.66 ± 1.23	15.21 ± 7.42	131.58 ± 16.84	68.41 ± 19.16
9	30.32 ± 1.49	20.85 ± 7.10	63.38 ± 9.45	47.27 ± 11.64
10	29.88 ± 2.08	20.44 ± 7.83	49.16 ± 5.16	47.36 ± 12.07
11	30.51 ± 1.79	22.00 ± 8.20	73.86 ± 9.97	58.00 ± 16.07
12	28.65 ± 1.65	16.83 ± 8.20	126.05 ± 15.05	78.25 ± 25.40

Tabla 5. Medias de sensibilidad y grosor de fibras nerviosas por secciones.

Dichos valores obtenidos en la Tabla 5 son representados en la Gráfica 1 y Gráfica 2:



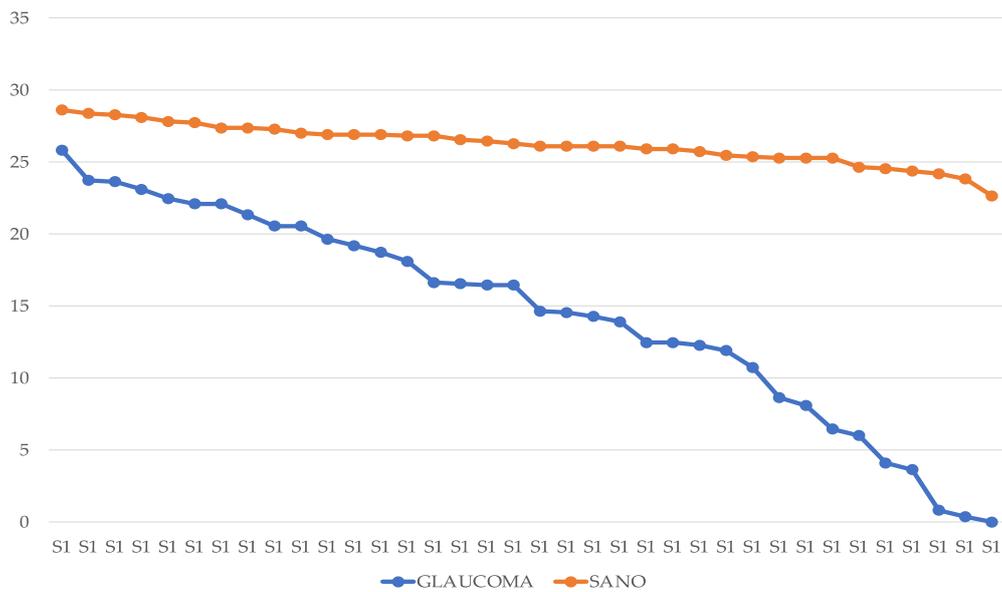
Gráfica 1. Comparación gráfica del grosor medio de fibras nerviosas (μm) entre grupo sujetos sanos (línea naranja) y diagnosticados de glaucoma (línea azul) estudiados en cada una de las nueve secciones estudiadas en la Tabla 5.



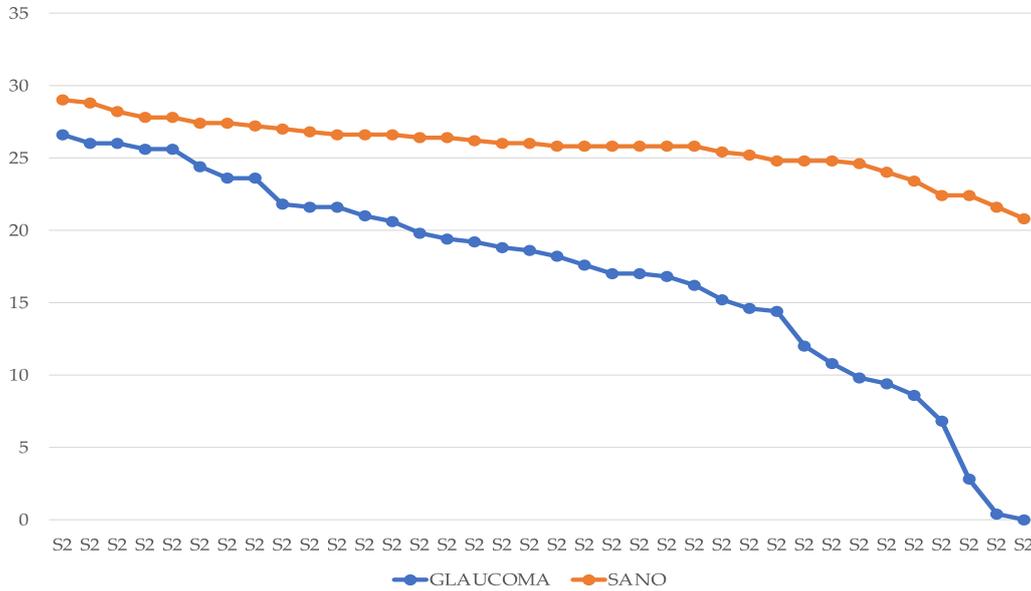
Gráfica 2. Comparación gráfica de la sensibilidad media (dB) entre grupo de sujetos sanos (línea naranja) y diagnosticados de glaucoma (línea azul) estudiados en cada una de las nueve secciones estudiadas en la Tabla 5.

Como en el campo visual obtenido de la exploración a cada sujeto no se especifica la sensibilidad media de cada una de las áreas en las que se divide el campo visual en función de la división artificial que hemos hecho de la mancha ciega (según la división del círculo horario de la OCT adaptado al modelo de Jansonius et al¹⁰⁰) nosotros procedemos a la representación gráfica de los valores obtenidos en cada sujeto y en cada sección del nervio óptico considerado.

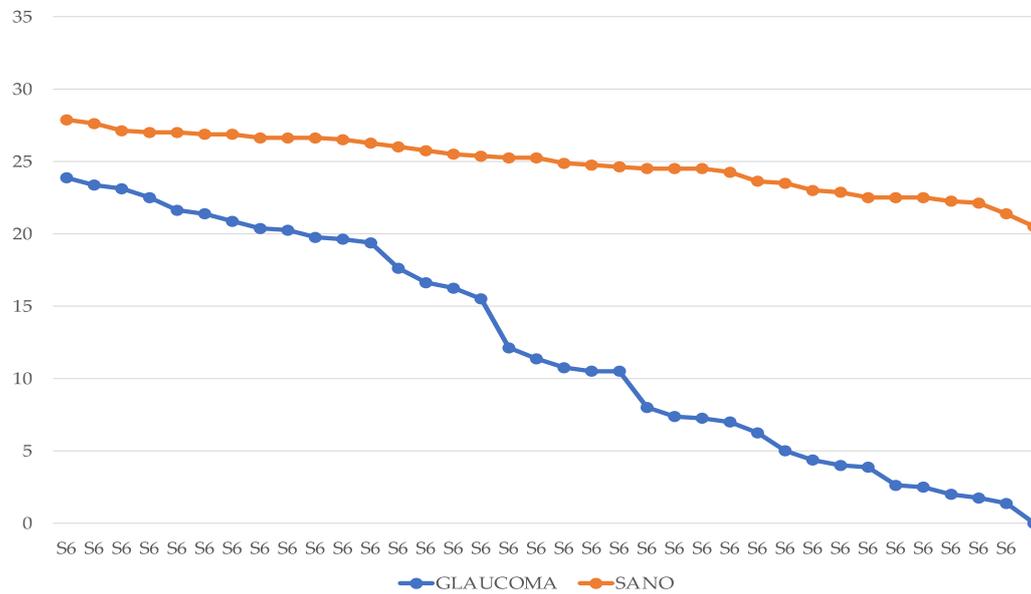
Los resultados podemos verlos en las gráficas dispuestas a continuación, Gráfica 3 a 11, donde quedan representados de manera descendente los valores de sensibilidad media (dB) en cada una de las 12 secciones tanto de los sujetos sanos como los diagnosticados de glaucoma.



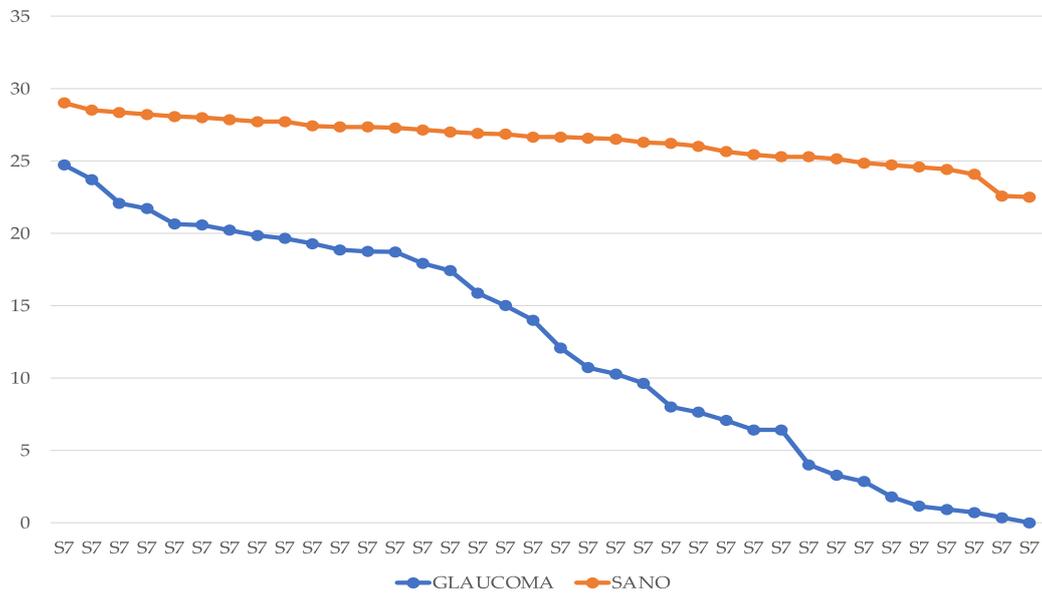
Gráfica 3. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 1 (S1) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos



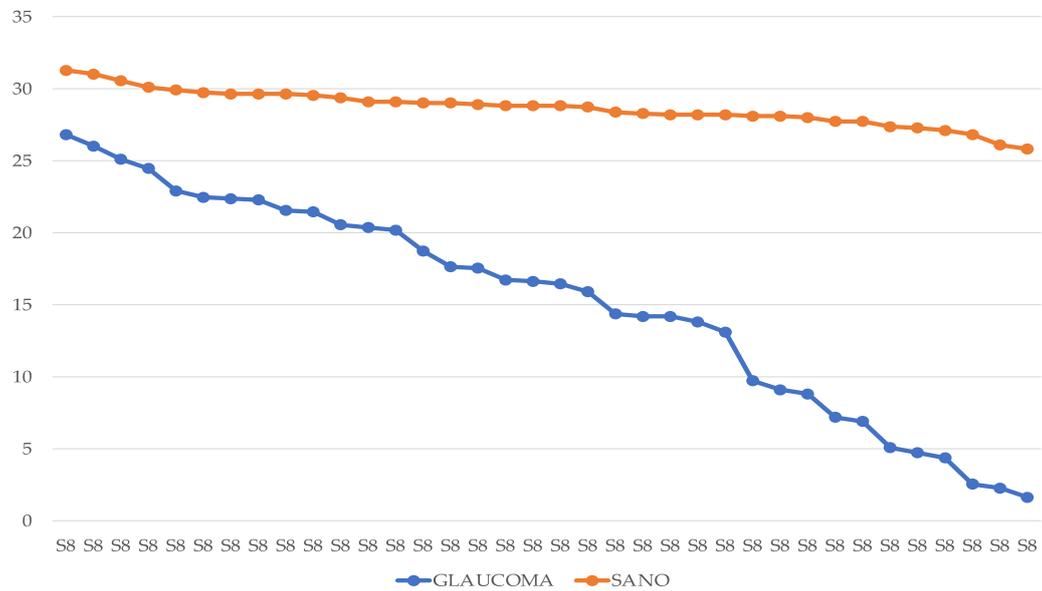
Gráfica 4. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 2 (S2) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos



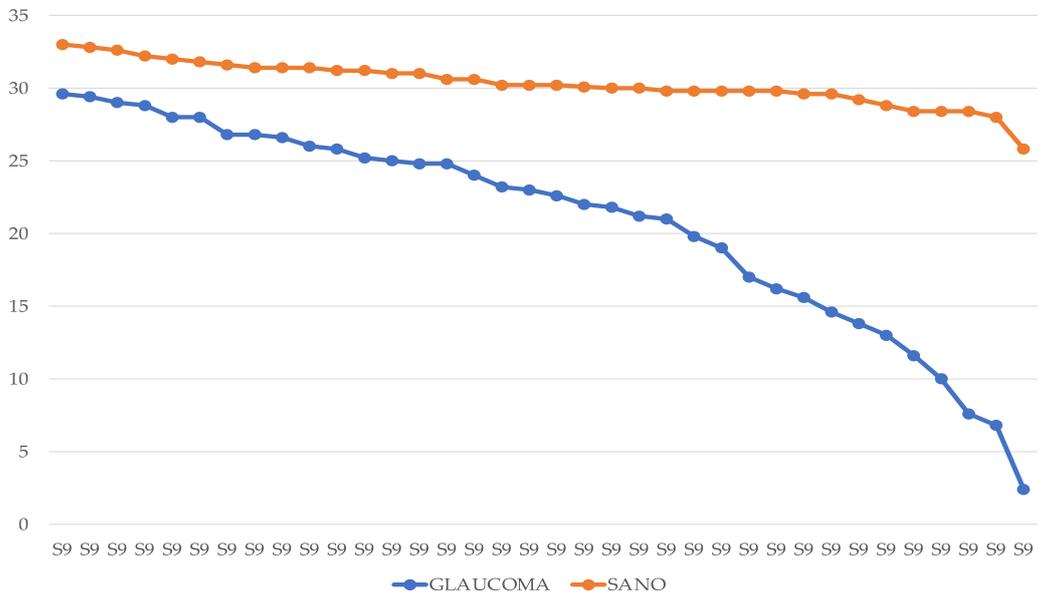
Gráfica 5. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 6 (S6) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos



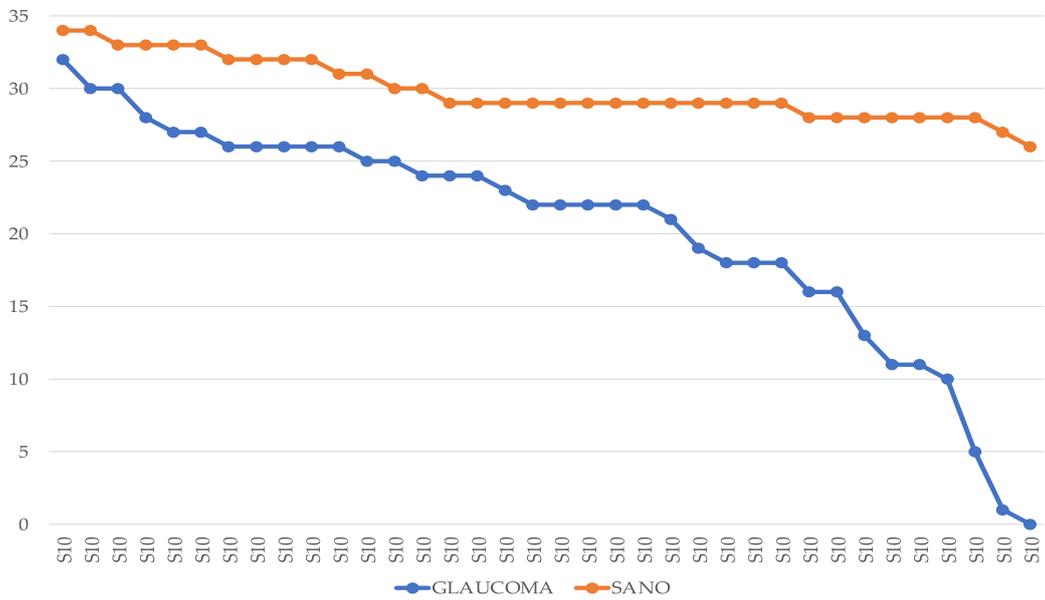
Gráfica 6. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 7 (S7) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



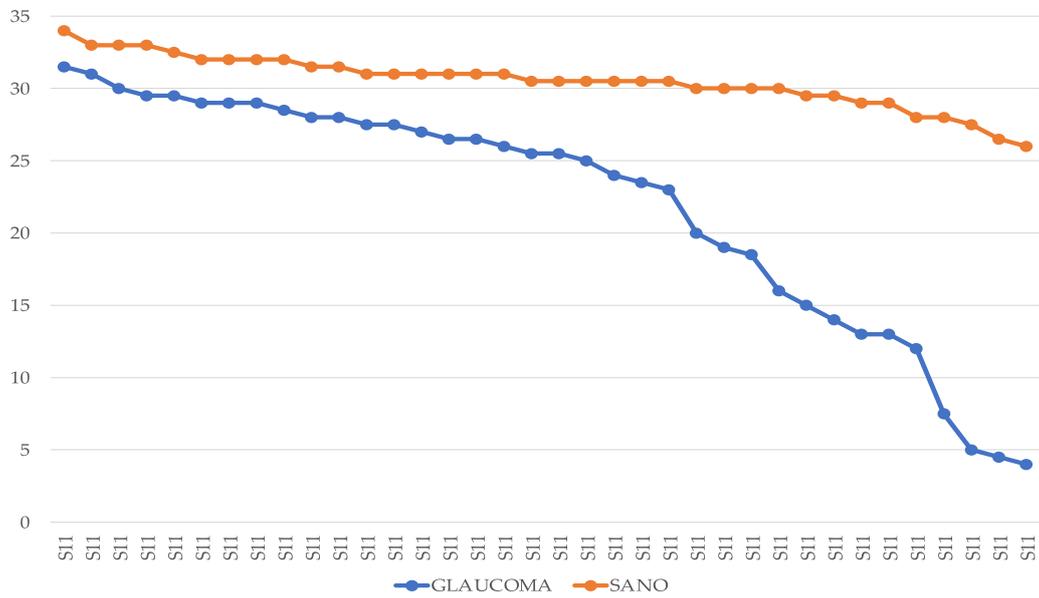
Gráfica 7. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 8 (S8) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



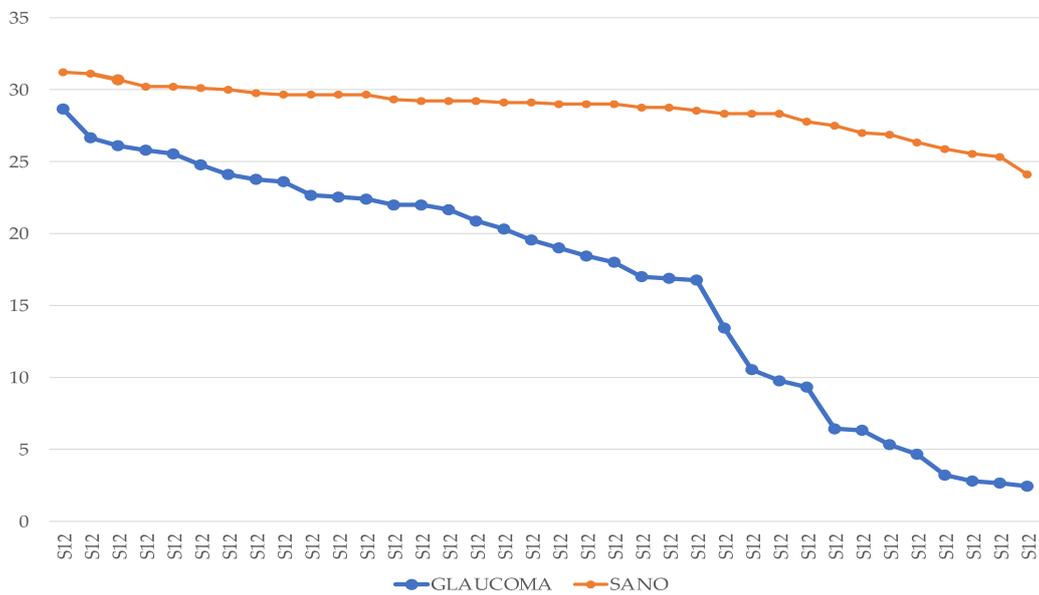
Gráfica 8. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 9 (S9) en cada sujeto sano y glaucomatosos.
 Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



Gráfica 9. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 10 (S10) en cada sujeto sano y glaucomatosos.
 Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.

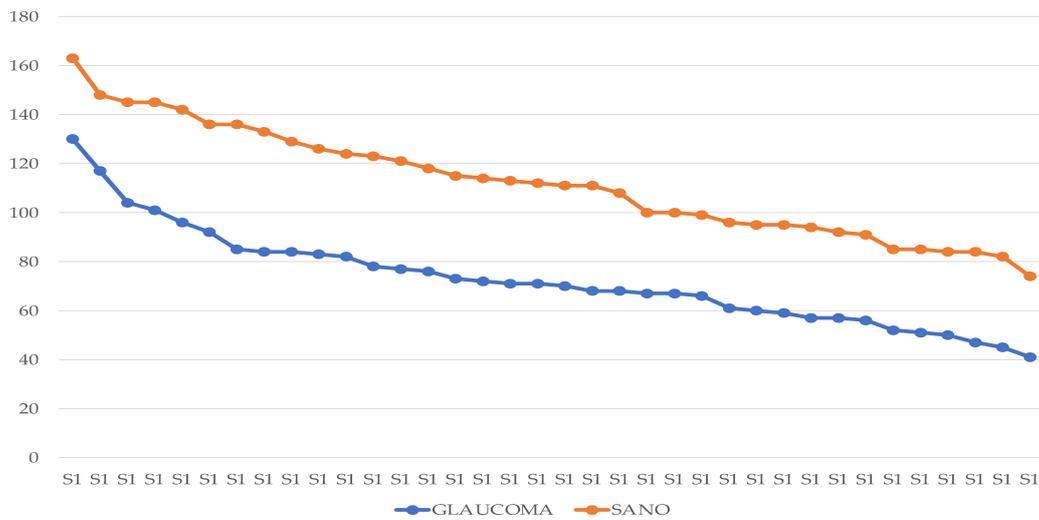


Gráfica 10. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 11 (S11) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.

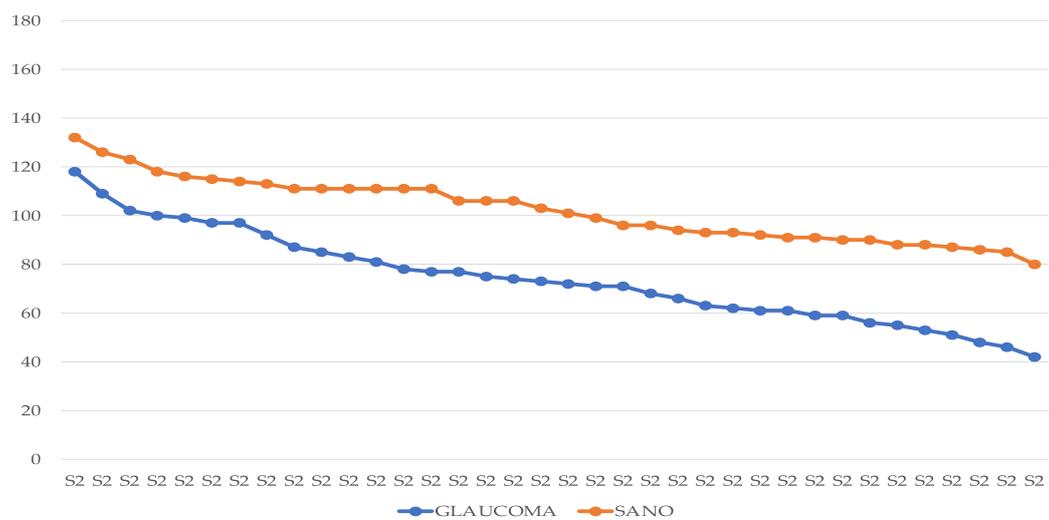


Gráfica 11. Comparación de sensibilidad (dB) en sección 12 (S12) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = los sujetos sanos.

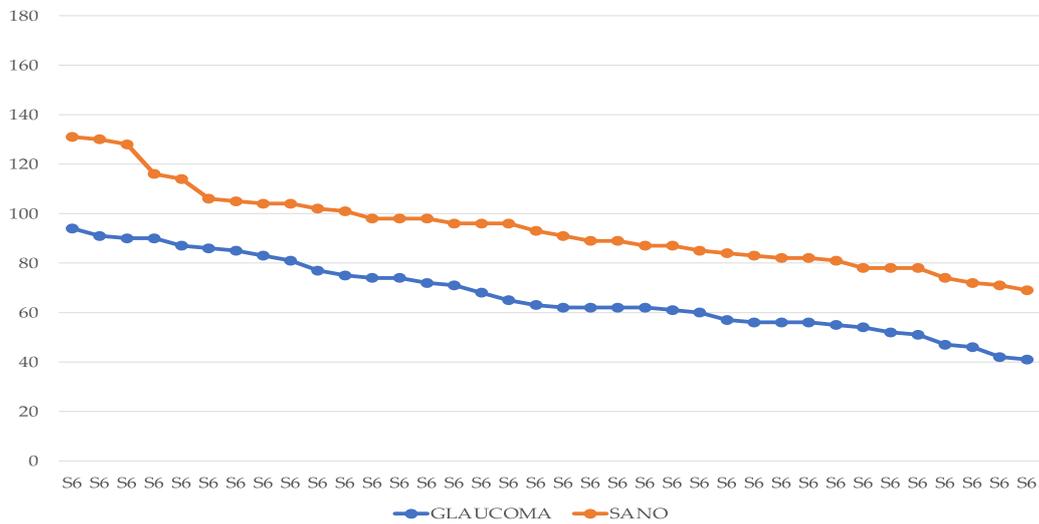
Del mismo modo podemos ver los resultados, Gráfica 12 a 20, donde quedan representados de manera descendente los valores del grosor de fibras nerviosas obtenidos en cada una de las 12 secciones con el examen del círculo horario, tanto de los sujetos sanos como los diagnosticados de glaucoma.



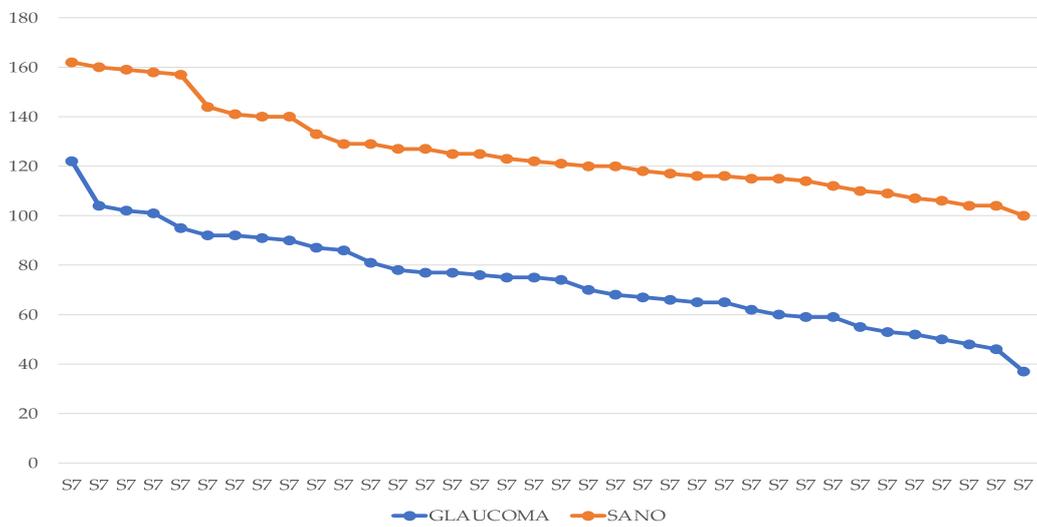
Gráfica 12. Comparación del grosor RNF (µm) en sección 1 (S1) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



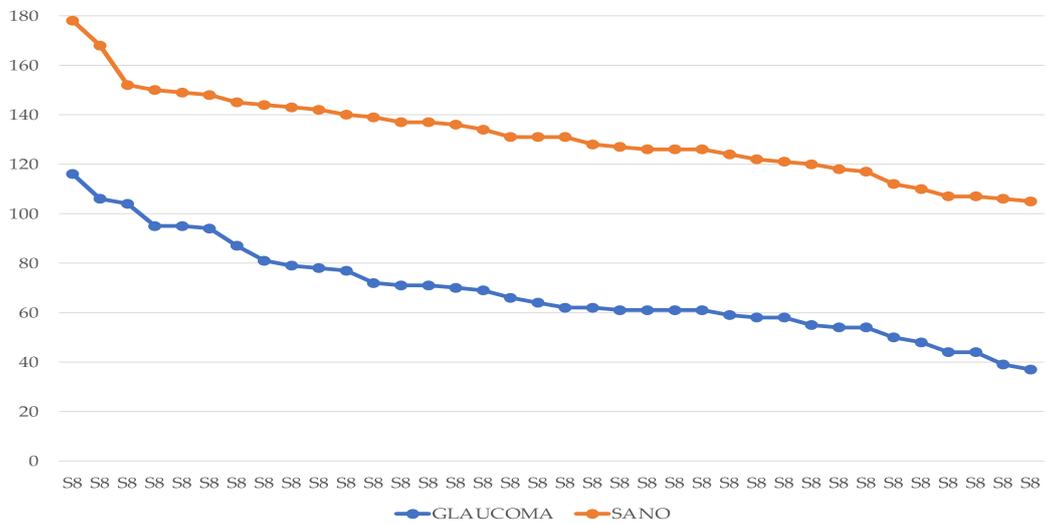
Gráfica 13. Comparación del grosor RNF (µm) en sección 2 (S2) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



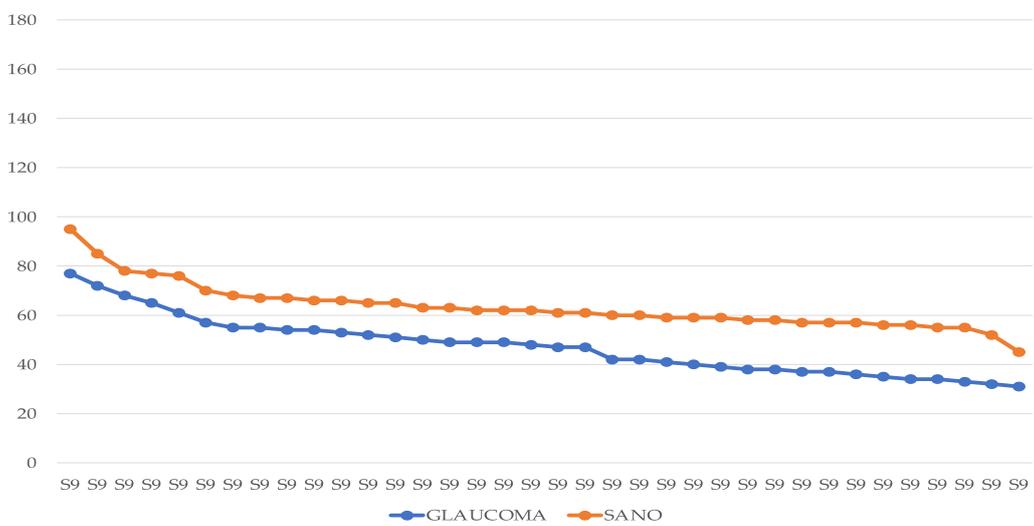
Gráfica 14. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 6 (S6) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



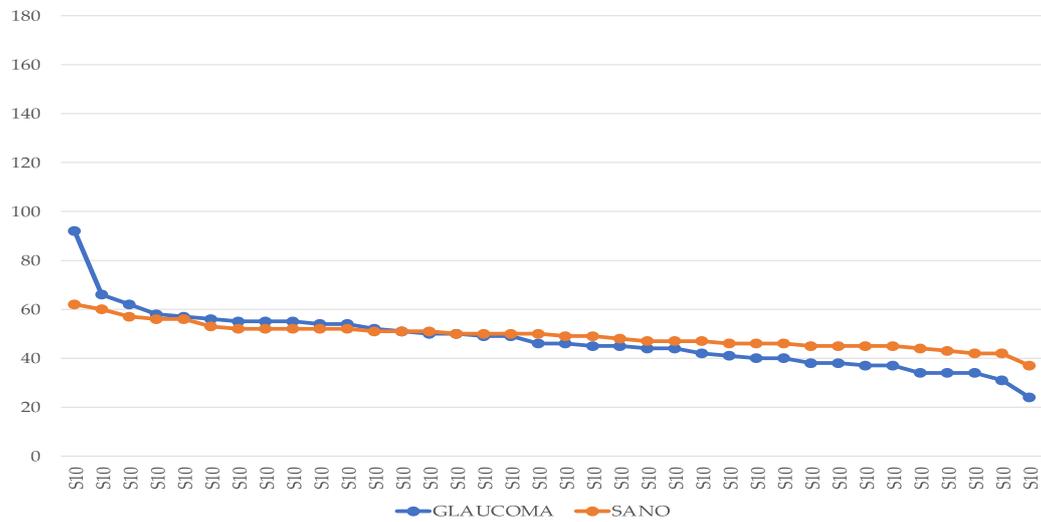
Gráfica 15. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 7 (S7) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



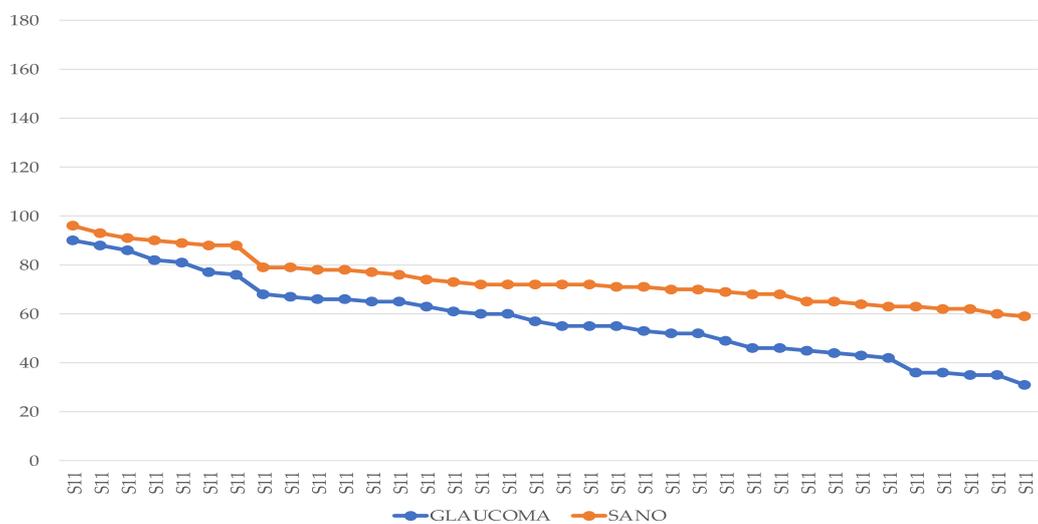
Gráfica 16. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 8 (S8) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



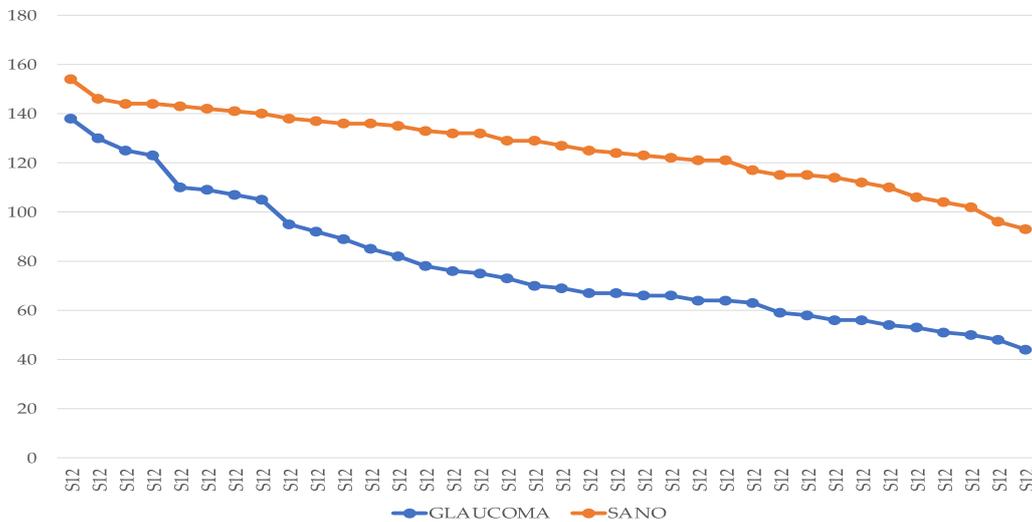
Gráfica 17. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 9 (S9) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



Gráfica 18. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 10 (S10) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



Gráfica 19. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 11 (S11) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.



Gráfica 20. Comparación del grosor RNF (μm) en sección 12 (S12) en cada sujeto sano y glaucomatoso. Línea azul = pacientes glaucomatosos; línea naranja = sujetos sanos.

Según vemos, en nuestras Gráficas 3 a 11, las secciones más sensibles en sujetos sanos son la 11, 9 y 10, es decir las secciones que dan soporte al fascículo papilo-macular y sus adyacentes superior e inferior (por dentro del área de Bjerrum). Le siguen las secciones 8 y 12 (superior e inferior en el campo visual respectivamente) que dan soporte a los fascículos provenientes del área de Bjerrum. A continuación, le siguen, y por ese orden, las secciones 7 y 1 (superior e inferior en el campo visual), zonas adyacentes más periférica al área de Bjerrum y las secciones 2 y 6 (inferior y superior en el campo visual) que dan soporte a los fascículos provenientes de las zonas más periféricas con respecto a las áreas de Bjerrum.

Al considerar el grosor de fibras observamos, en nuestras Gráficas 12 a 20, que en pacientes sanos las secciones más gruesas son las 8 y 12 (inferior y superior respectivamente en retina) procedentes del área de Bjerrum y las secciones 7 y 1 (inferior y superior respectivamente en retina) que recogen las fibras inmediatamente más periféricas del área de Bjerrum. Le siguen en grosor de fibras de las secciones 2 y 6 (las más periféricas) y las secciones 11, 10 y 9 (fascículo del haz papilo-macular).

Cuando consideramos la sensibilidad de los pacientes glaucomatosos incluidos en nuestra serie (Gráficas 3 a 11) la sensibilidad de las secciones 11, 9 y 10 es la mayor de todos los pacientes considerados. Le siguen las secciones 2, 12 (área más periférica a Bjerrum y área de Bjerrum respectivamente), las secciones 8 y 1 (área de Bjerrum y área inmediatamente más periférica a Bjerrum respectivamente) y las secciones 7 y 6 (ambas superiores).

Al considerar el grosor de fibras en pacientes glaucomatosos (Gráficas 12 a 20) las secciones más gruesas son la 12 y 2 (regiones tributarias del área de Bjerrum y más periféricas respectivamente, ambas superiores), en segundo lugar, las secciones 7 y 1 (inferior y superior respectivamente), en tercer lugar, las secciones 8 y 6 (ambas inferiores) y por último las secciones 11, 10 y 9 (centrales).

5.1.4 Valores de sensibilidad umbral y grosor de fibras nerviosas de la retina por hemirretina

Al elaborar nuestros datos tuvimos en cuenta que la afectación del campo visual fuese en hemirretina inferior o superior considerando como dato de sensibilidad la media de todas las secciones del nervio óptico que se corresponden con la hemirretina superior e inferior.

Para ello, tanto para el grupo de sujetos sanos como para el de los pacientes glaucomatosos, las secciones consideradas que forman la hemirretina superior/campo visual inferior fueron: sección 10, 11, 12, 1 y 2. Para la hemirretina inferior/campo visual superior fueron: sección 10, 9, 8, 7 y 6. Aclarar que la sección 10 es considerada para ambas hemirretinas por formar parte de la región central del haz papilo-macular y por tanto esta formada por fibras nerviosas de ambas hemirretinas.

Al considerar el grupo de pacientes glaucomatosos hemos tenido en cuenta que se afecte la hemirretina superior, la inferior o ambas (por el avanzado estado de la enfermedad).

Por lo tanto, en este apartado hemos considerado tres grupos en función de la presencia de lesiones glaucomatosas en el campo visual. En la Tabla 6, 7 y 8 se resumen las principales características de cada uno de los grupos formados:

- Primer grupo: presenta lesión glaucomatosa en hemirretina superior/campo visual inferior (n = 7 ojos) (Tabla 6).
- Segundo grupo: presenta lesión glaucomatosa hemirretina inferior/campo visual superior (n = 10 ojos) (Tabla 7).
- Tercer grupo: presenta lesión glaucomatosa en ambas hemirretinas/campo visual inferior y superior (n = 19 ojos) (Tabla 8)

N	<i>Sensibilidad con lesión glaucomatosa en hemirretina superior/campo visual inferior (dB)</i>
3	23.92
4	13.59
6	21.99
18	22.81
19	19.99
21	24.72
32	19.28

Tabla 6. Primer grupo: sensibilidad media en cada uno de los ojos con lesión en hemirretina superior del grupo de glaucomatosos.

N	<i>Sensibilidad con lesión glaucomatosa en hemirretina inferior/campo visual superior (dB)</i>
5	19.09
7	9.72
9	7.35
12	11.79
13	14.68
14	12.63
23	6.78
27	8.74
28	15.08
33	19.4

Tabla 7. Segundo grupo: sensibilidad media en cada uno de los ojos con lesión en hemirretina inferior del grupo de glaucomatosos.

N	<i>Sensibilidad con lesión glaucomatosa en ambas hemirretinas/campo visual inferior y superior (dB)</i>
1	12.6
2	3.98
8	16.67
10	22.37
11	14.24
15	15.23
16	20.66
17	6.99
20	21.18
22	19.44
24	2.44
25	7.46
26	22.7
29	12.56
130	11.98
31	18.48
34	15.35
35	11.34
36	19.67

Tabla 8. Tercer grupo: sensibilidad media en cada uno de los ojos con lesión en ambas hemirretinas del grupo de glaucomatosos.

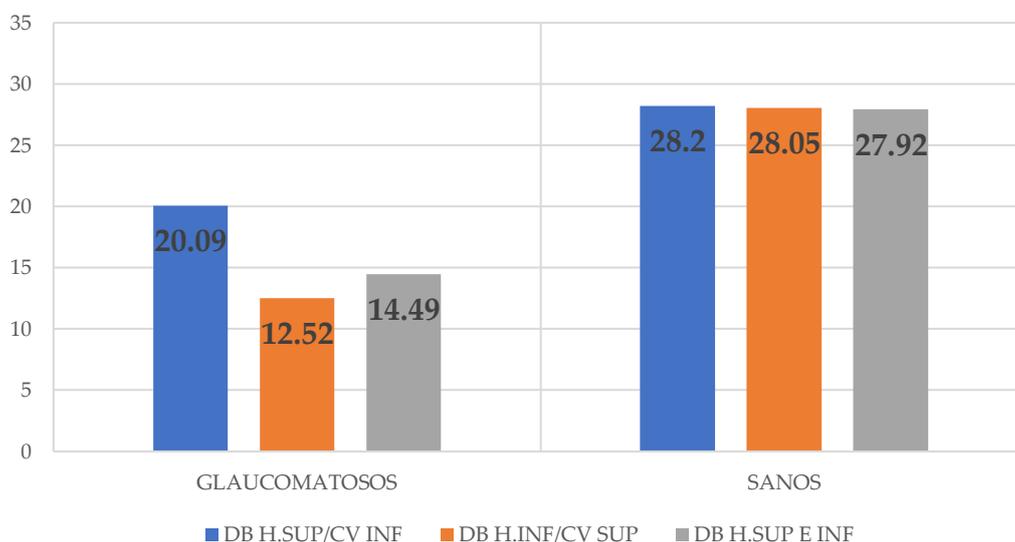
Los datos obtenidos para los valores de sensibilidad media en cada grupo formado quedan representados en la Tabla 9. En ella cada uno de los grupos de pacientes glaucomatosos con afectación en una de la hemirretinas es comparado con los valores de sensibilidad media en su hemirretina correspondiente de todos los sujetos que forman el grupo control.

En el caso con afectación de ambas retinas la comparación se ha hecho con respecto a los todos los sujetos sanos considerando la sensibilidad y grosor de fibras de todo el ojo.

	<i>Sensibilidad (dB)</i>	
	Glaucomatosos	Sanos
Hemirretina superior/ cv inferior	20.09 ± 3.77	28.20 ± 1.30
Hemirretina inferior/ cv superior	12.52 ± 4.52	28.05 ± 1.36
Ambas hemirretinas	14.49 ± 6.10	27.92 ± 1.25

Tabla 9. Valores de sensibilidad por hemirretina en cada uno de los grupos.

Los datos obtenidos quedan representados en la Gráfica 21:



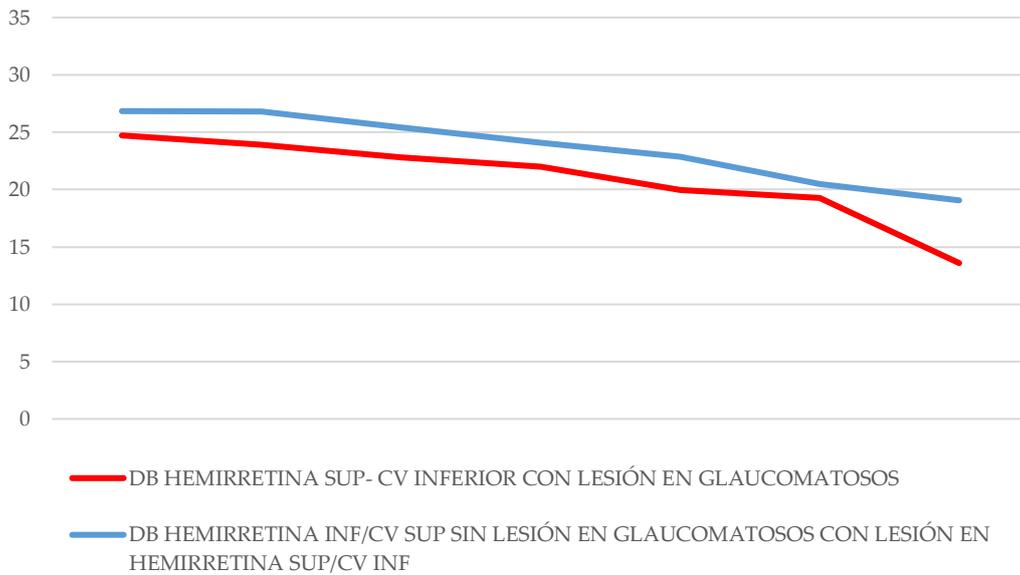
Gráfica 21. Comparación de la sensibilidad en cada uno de los grupos de los pacientes glaucomatosos y sujetos sanos. (DB H.SUP/CV INF = decibelios en hemirretina superior/campo visual inferior. DB H.INF/CV SUP = decibelios en hemirretina inferior/campo visual superior. DB H.SUP E INF = decibelios en hemirretina superior y hemirretina inferior).

Procedimos a comparar, en el primer y segundo grupo formado de glaucomatosos, los valores de sensibilidad de la hemirretina con lesión glaucomatosa con la propia hemirretina sin afectación de lesión del mismo grupo (Tabla 10).

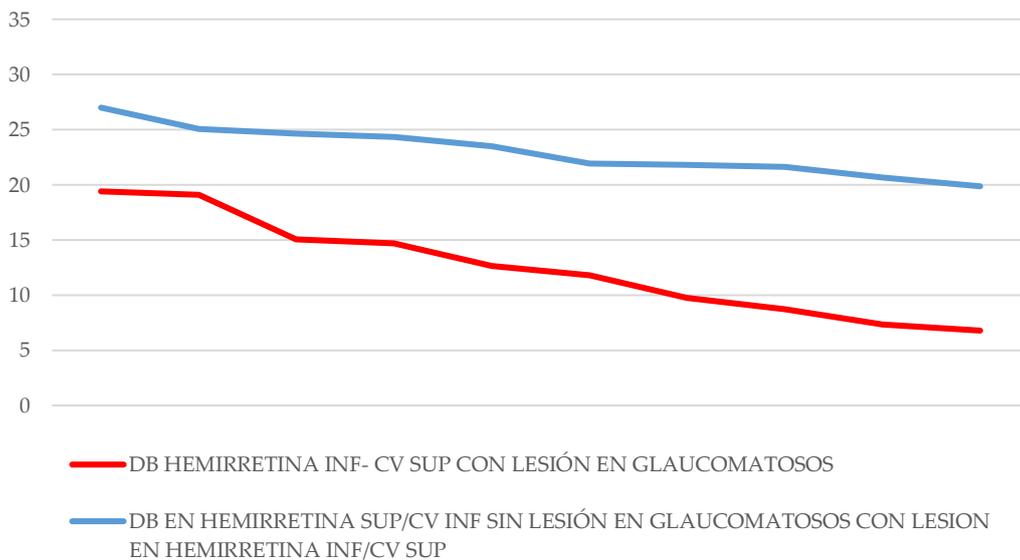
<i>Sensibilidad (dB)</i>	
Glaucomatosos	
Hemirretina afectada	Hemirretina sana
Hemirretina superior/cv inferior 20.09 ± 3.77	Hemirretina inferior/cv superior 23.66 ± 3.03
Hemirretina inferior/cv superior 12.52 ± 4.52	Hemirretina superior/cv inferior 23.03 ± 2.23

Tabla 10. Comparación de sensibilidades en cada hemirretina afectada con hemirretina no afectada dentro del primer y segundo grupos formados.

Los datos de la Tabla 10 pueden observarse de una manera más representativa en la Gráfica 22 y 23.



Gráfica 22. Sensibilidad en cada uno de los pacientes con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior en pacientes glaucomatosos frente a la hemirretina sana del mismo grupo.



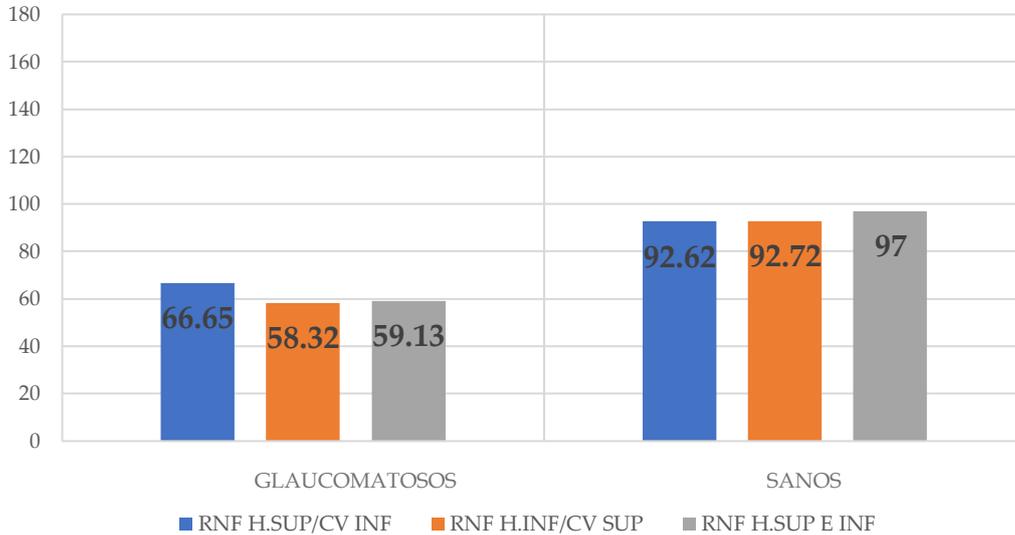
Gráfica 23. Sensibilidad en cada uno de los pacientes con lesión en hemirretina inferior/campo visual superior en pacientes glaucomatosos frente a la hemirretina sana del mismo grupo.

A la hora de considerar el grosor de fibras de ambas hemirretinas mantuvimos el criterio de clasificación de los tres grupos de glaucomatosos, con los individuos integrantes de los mismos. Medimos el grosor de las hemirretinas correspondientes y agrupamos los resultados en los mismos grupos que al considerar los defectos campimétricos. Ello fue así a pesar de que en algunos casos encontramos pérdida de fibras por debajo de la norma en algunas secciones que no presentaban alteración campimétrica correspondiente. Es decir, primamos en estos casos la lesión funcional sobre el déficit neurológico medido mediante OCT. Los datos quedan recogidos en la Tabla 11 en la se compara cada grupo de los pacientes glaucomatosos con los valores de grosor de fibras nerviosas con su hemirretina correspondiente de todos los sujetos que forman el grupo control.

	<i>Grosor fibras nerviosas (μm)</i>	
	Glaucomatosos	Sanos
Hemirretina superior/ cv inferior	66.65 \pm 11.88	92.62 \pm 7.41
Hemirretina inferior/ cv superior	58.32 \pm 8.38	92.72 \pm 6.69
Ambas hemirretinas	59.13 \pm 9.06	97 \pm 6.18

Tabla 11. Grosor fibras nerviosas en cada uno de los grupos.

En la Gráfica 24 quedan representados los valores obtenidos de la Tabla 11 en los diferentes grupos realizados de enfermos diagnosticado de glaucoma y grupo control.



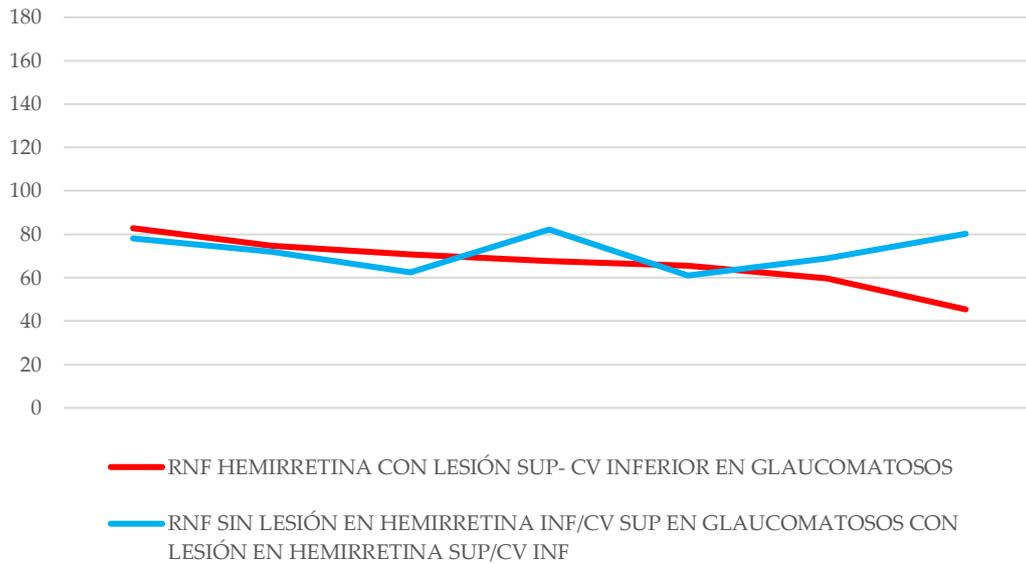
Gráfica 24. Comparación grosor de fibras en cada uno de los grupos de los pacientes glaucomatosos y sujetos sanos. (RNF H.SUP/CV INF= Grosor fibras nerviosas retina en hemirretina superior/campo visual inferior; RNF H.INF/CV SUP= Grosor fibras nerviosas retina en hemirretina inferior/campo visual superior; RNF H.SUP E INF= Grosor fibras nerviosas retina en hemirretina superior y hemirretina inferior).

Al igual que con los valores de sensibilidad, procedimos a comparar, en el primer y segundo grupo formado de glaucomatosos, el grosor de fibras nerviosas de la hemirretina con lesión glaucomatosa con la propia hemirretina sin afectación de lesión del mismo grupo (Tabla 12).

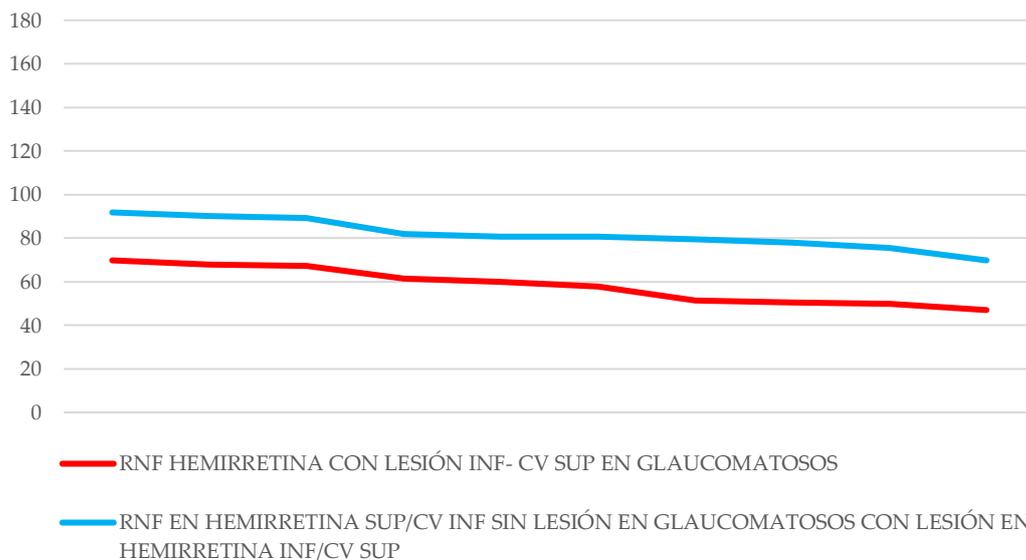
<i>Grosor de fibras nerviosas (µm)</i>	
Glaucomatosos	
Hemirretina afectada	Hemirretina sana
Hemirretina superior/cv inferior 66.65 ± 11.88	Hemirretina inferior/cv superior 72.11 ± 8.45
Hemirretina inferior/cv superior 58.32 ± 8.38	Hemirretina superior/cv inferior 81.76 ± 6.9

Tabla 12. Comparación del grosor de fibras nerviosas en cada hemirretina afectada con hemirretina no afectada dentro del primer y segundo grupos formados.

Los datos de la Tabla 12 pueden observarse de una manera más representativa en la Gráfica 25 y 26.



Gráfica 25. Grosor de fibras en cada uno de los pacientes con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior frente a la hemirretina sana del mismo grupo.



Gráfica 26. Grosor de fibras en cada uno de los pacientes con lesión en hemirretina inferior/campo visual superior frente a la hemirretina sana del mismo grupo.

5.2 ESTADISTICA INFERENCIAL

A continuación, se muestran los procedimientos estadísticos utilizados para deducir las características de la población a partir de nuestra muestra.

5.2.1 Análisis de la sensibilidad umbral y grosor de fibras nerviosas de la retina por hemirretina

Para valorar, si los valores de las medias de sensibilidad y grosor de fibras nerviosas medidas en hemirretina superior/campo visual inferior y en hemirretina inferior/campo visual superior tanto en sujetos sanos y en enfermos de glaucoma (Tabla 9 y 11 respectivamente) puedan hacer considerar a cada uno de los grupos confrontados como independientes o no y no se deba meramente a una condición azarosa, sometimos a cada uno de los grupos nombrados a la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W), test no paramétrico aplicable a cualquier tipo de variable, sea cual sea su función de distribución, el cual compara las medias de dos muestras obtenidas de la misma población, ya que las manejadas en este caso son tanto normales como no normales¹⁴².

El test Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W):

- Acepta como hipótesis nula la igualdad de medias cuando $p \geq 0.05$.

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2; p \geq 0.05$$

- Acepta como hipótesis alternativa la desigualdad de medias cuando $p < 0.05$.

$$H_a = \mu_1 \neq \mu_2; p < 0.05$$

- a) Si comparamos en el grupo de los enfermos glaucomatosos las medias de sensibilidad entre el grupo de sujetos formados por los que presentan lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y el grupo que presenta lesión en hemirretina inferior/campo visual superior (Tabla 9), comprobamos que las variables son normales y no normales respectivamente mediante el test de Shapiro-Wilk (Tabla 13):

	<i>Test Shapiro-Wilk</i>		
	Glaucomatosos		
	W	p-valor	Hipótesis de normalidad
Hemirretina superior/cv inferior	0.957	0.18	Se acepta normalidad
Hemirretina inferior/cv superior	0.918	0.0021	Se rechaza normalidad

Tabla 13. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable sensibilidad en pacientes glaucomatosos con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.

Por lo que aplicamos el test no paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) al ser nuestras variables no normales (Tabla 14):

	<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>	
	W	p-valor
Hemirretina superior/cv inferior	1377.5	0.0000073 ~ 0
Hemirretina inferior/cv superior		

Tabla 14. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable sensibilidad en pacientes glaucomatosos con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.

Se rechaza la igualdad de medias, por lo que se consideran que los valores de las medias de sensibilidad obtenidas en hemirretina superior e inferior en sujetos glaucomatosos son distintas.

- b) Si comparamos en el grupo de los enfermos glaucomatosos el grosor de fibras nerviosas entre el grupo de sujetos formados por los que presentan lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y el grupo que presenta lesión en hemirretina inferior/campo visual superior (Tabla 11), comprobamos que las variables son normales y no normales respectivamente mediante el test de Shapiro-Wilk (Tabla 15):

	<i>Test Shapiro-Wilk</i>		
	Glaucomatosos		
	W	p-valor	Hipótesis de normalidad
Hemirretina superior/cv inferior	0.970	0.451	Se acepta normalidad
Hemirretina inferior/cv superior	0.920	0.025	Se rechaza normalidad

Tabla 15. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras nerviosas en pacientes glaucomatosos con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.

Por lo que aplicamos el test no paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) al ser nuestras variables no normales (Tabla 16):

	<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>	
	W	p-valor
Hemirretina superior/cv inferior	1124	0.0264
Hemirretina inferior/cv superior		

Tabla 16. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable grosor de fibras nerviosas en pacientes glaucomatosos con lesión en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/cv superior.

Se rechaza la igualdad de medias por lo que se considera que los valores de las medias del grosor de fibras nerviosas medidos en hemirretina superior e inferior en sujetos glaucomatosos obtenidos son distintas, pese a encontrarse el p-valor muy cercano a la región de aceptación del test, con lo que no puede decirse categóricamente que los grupos sean iguales o distintos.

- c) Si comparamos en el grupo de los sanos las medias de sensibilidad medidas en hemirretina superior/campo visual inferior con las medias de sensibilidad medidas en hemirretina inferior/campo visual superior (Tabla 9), comprobamos que ambas variables son normales mediante el test de Shapiro-Wilk (Tabla 17).

<i>Test Shapiro-Wilk</i>			
Sanos			
	W	p-valor	Hipótesis de normalidad
Hemirretina superior/cv inferior	0.991	0.36	Se acepta normalidad
Hemirretina inferior/cv superior	0.988	0.15	Se acepta normalidad

Tabla 17. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable sensibilidad en pacientes sanos medida en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.

Aplicamos de nuevo el test de Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) para determinar la heterogeneidad de los grupos, considerándolo adecuado pese a ser las variables normales en ambos grupos ya que el p-valor adquiere un valor muy superior al 0.05 (Tabla 18).

	<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>	
	W	p-valor
Hemirretina superior/cv inferior	16572	0.7
Hemirretina inferior/cv superior		

Tabla 18. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable sensibilidad en sujetos sanos medida en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.

Se acepta la igualdad de medias, no encontrando diferencia entre los valores de sensibilidad media obtenida en hemirretina superior e inferior en sujetos sanos y por lo tanto los grupos se consideran iguales.

- d) Si comparamos en el grupo de los sanos las medias de grosor de fibras medidas en hemirretina superior/campo visual inferior con las medias de grosor de fibras medidas en hemirretina inferior/campo visual superior (Tabla 11), comprobamos que ambas variables son no normales mediante el test de Shapiro-Wilk (Tabla 19).

	<i>Test Shapiro-Wilk</i>		
	Sanos		
	W	p-valor	Hipótesis de normalidad
Hemirretina superior/cv inferior	0.964	0.00014	Se rechaza normalidad
Hemirretina inferior/cv superior	0.938	0.0000006	Se rechaza normalidad

Tabla 19: Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos medida en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.

Aplicamos de nuevo el test de Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) para determinar la heterogeneidad de los grupos, considerándolo adecuado pese a ser las variables normales en ambos grupos ya que el p-valor adquiere un valor muy superior al 0.05 (Tabla 20):

	<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>	
	W	p-valor
Hemirretina superior/cv inferior	16282	0.9338
Hemirretina inferior/cv superior		

Tabla 20. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos medida en hemirretina superior/campo visual inferior y hemirretina inferior/campo visual superior.

Se acepta la igualdad de medias, no se encuentran diferencias entre las medias de grosor de fibras nerviosas obtenidas en hemirretina superior e inferior en sujetos sanos, considerándose que ambos grupos son iguales.

5.2.2 Cálculo del tamaño muestral óptimo en el estudio de las variables dB_{SJ} y RNF_S .

Procedimos a calcular el tamaño muestral óptimo necesario para que las conclusiones extraídas a partir de los análisis estadísticos sean fiables. Las variables objeto de estudio son dB_{SJ} y RNF_S (variables explicadas en apartado Material y Método), haciéndose un cálculo independiente para cada caso. La formulación para calcular este dato es la siguiente:

$$n = \frac{z^2 * \sigma^2}{e^2}$$

donde n es el tamaño muestral mínimo necesario para que los cálculos sean fiables, z es el nivel de confianza de la variable normal que aceptamos en nuestros cálculos, σ^2 es la varianza de la variable y e es el error que se está dispuesto a cometer.

Vamos a asumir un nivel de confianza del 95% para ambos casos y supondremos que el error asumible en cada caso será el entero más pequeño al valor de la desviación típica. El resultado de dicho cálculo se expone a continuación:

$$n_{DB_Jansonious} = \frac{z^2 * \sigma^2}{e^2} = \frac{1.96^2 * 8.2985^2}{8^2} \approx 5$$

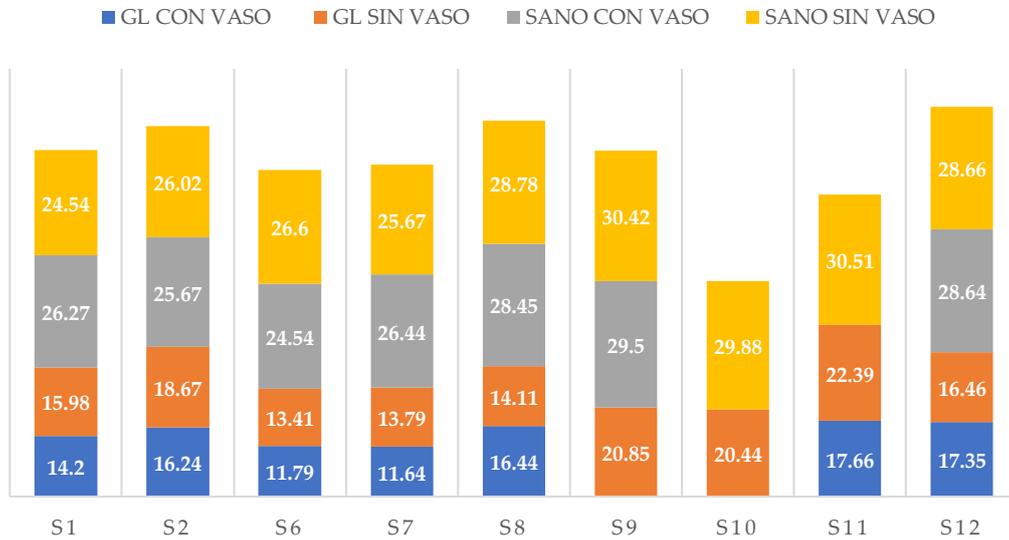
$$n_{Grosor} = \frac{z^2 * \sigma^2}{e^2} = \frac{1.96^2 * 31.2606^2}{31^2} \approx 4$$

5.2.3 Análisis del factor protector del vaso sanguíneo en la lesión funcional glaucomatosa por secciones en sujetos diagnosticados de glaucoma y sanos/control

Si introducimos en el análisis de nuestros resultados la implicación del vaso sanguíneo como papel protector en las 9 secciones consideradas en la cabeza del nervio óptico tributaria con la lesión glaucomatosa del campo visual en la muestra obtenida (pacientes enfermos de glaucoma y sanos) atendiendo a la presencia o no de un gran vaso sanguíneo en la región papilar obtenemos los datos correspondientes a los valores de sensibilidad en cada uno de los grupos formados (Tabla 21) (Gráfica 27).

<i>Sensibilidad (dB)</i>				
	Glaucomatosos con vaso	Glaucomatosos sin vaso	Sanos con vaso	Sanos sin vaso
Sección 1	14.20 ± 7.33 (n=30)	15.98 ± 7.17 (n=6)	26.27 ± 1.35 (n=35)	24.54 (n=1)
Sección 2	16.24 ± 7.22 (n=25)	18.67 ± 7.03 (n=11)	25.67 ± 1.92 (n=28)	26.02 ± 1.88 (n=8)
Sección 6	11.79 ± 7.77 (n=26)	13.41 ± 8.35 (n=10)	24.54 ± 1.91 (n=30)	26.6 ± 0.93 (n=6)
Sección 7	11.64 ± 7.83 (n=29)	13.79 ± 9.06 (n=7)	26.44 ± 1.58 (n=30)	25.67 ± 1.38 (n=6)
Sección 8	16.44 ± 7.09 (n=17)	14.11 ± 7.73 (n=19)	28.45 ± 1.15 (n=14)	28.78 ± 1.29 (n=22)
Sección 9	0.00 ± 0.00 (n=0)	20.85 ± 7.10 (n=36)	29.5 ± 1.24 (n=4)	30.42 ± 1.50 (n=32)
Sección 10	0.00 ± 0.00 (n=0)	20.44 ± 7.83 (n=36)	0.00 ± 0.00 (n=0)	29.88 ± 2.08 (n=36)
Sección 11	17.66 ± 11.01 (n=3)	22.39 ± 8.01 (n=33)	0.00 ± 0.00 (n=0)	30.51 ± 1.79 (n=36)
Sección 12	17.35 ± 8.19 (n=15)	16.46 ± 8.39 (n=21)	28.64 ± 1.66 (n=18)	28.66 ± 1.69 (n=18)

Tabla 21. Valores de sensibilidad obtenidos en cada una de las secciones del nervio óptico en función de la presencia de un vaso o no en glaucomatosos y sujetos sanos.



Gráfica 27. Valor medio de sensibilidad en cada uno de los grupos formados de la Tabla 21. (Gl. con vaso= glaucomatosos con vaso; Gl. sin vaso = glaucomatosos sin vaso; Sano con vaso= sujetos sanos con vaso; Sano sin vaso= sujetos sanos sin vaso).

En la Tabla 22, se detalla los valores máximos de sensibilidad comparando la misma sección entre los grupos enfermos de glaucoma con vaso con enfermos de glaucoma sin vaso. Despreciamos las secciones 9, 10 y 11 al ser el tamaño de la muestra insuficiente en el primer grupo considerado.

<i>Sensibilidad máxima (dB)</i>	
Glaucomatosos con vaso	Glaucomatosos sin vaso
Sección 12 = 17.35 ± 8.19	Sección 2 = 18.67 ± 7.03
Sección 8 = 16.44 ± 7.09	Sección 1 = 15.98 ± 7.17
	Sección 7 = 13.79 ± 9.06
	Sección 6 = 13.41 ± 8.35

Tabla 22. Valores de sensibilidad máxima en función de la presencia o no del vaso en grupo enfermos glaucomatosos.

Los valores de sensibilidad máxima entre las mismas secciones al comparar los grupos de sujetos sanos con vaso con sujetos sanos sin vaso se representan en la Tabla 23. Se vuelven a despreciar las secciones 9, 10, 11 y 1 al ser el tamaño de la muestra insuficiente en el grupo considerado.

<i>Sensibilidad máxima (dB)</i>	
Sanos con vaso	Sanos sin vaso
Sección 7 = 26.44 ± 1.58	Sección 8 = 28.78 ± 1.29
	Sección 12 = 28.66 ± 1.69
	Sección 6 = 26.6 ± 0.93
	Sección 2 = 26.02 ± 1.88

Tabla 23. Valores de sensibilidad máxima en función de la presencia o no del vaso en grupo control/ sano.

Sometimos por tanto los datos obtenidos a los siguientes análisis para corroborarlos estadísticamente.

5.2.3.1 Análisis de la implicación del vaso sanguíneo en la sensibilidad en cada una de las secciones en sujetos enfermos glaucomatosos (dB_SJ)

Para estudiar si hay o no implicación por parte del vaso sanguíneo, mediante la presencia o ausencia de éste, sobre los valores de sensibilidad en cada una de las secciones consideradas realizamos el test de hipótesis de igualdad de medias, Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W), confrontando los grupos formados por enfermos que presentan vaso con enfermos sin vaso. (grupos de la Tabla 21).

Aplicamos de nuevo el test no paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney ya explicado anteriormente, ya que las variables manejadas en este caso son tanto normales como no normales. Los resultados obtenidos al aplicar el test pueden observarse en la Tabla 24:

	<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>	
	W	p-valor
Sección 1	76.5	0.58
Sección 2	105.5	0.28
Sección 6	112	0.536
Sección 7	84	0.5
Sección 8	190.5	0.366
Sección 11	28	0.23
Sección 12	160.5	0.93

Tabla 24. Test Wilcoxon-Mann-Whitney en glaucomatosos.

Para todas las secciones consideradas (sección 1, 2, 6, 7, 8, 11 y 12) se acepta la hipótesis de igualdad de medias, ya que el p-valor obtenido en cada una de ellas es muy superior ($p \geq 0.05$), en cuyo caso se acepta la hipótesis nula del test, que nos indica que las medias de sensibilidad de los dos grupos son iguales, no influyendo la presencia o no del vaso para los valores de sensibilidad obtenidos en cada una de las secciones consideradas. No fue necesario comprobar la normalidad de las variables en este caso ya que el p-valor obtenido en el test queda muy lejos de la zona de rechazo, por lo que nos es válido la aplicabilidad de Wilcoxon-Mann-Whitney.

En el caso de las secciones 9 y 10, no pudo realizarse el test al tener un tamaño muestral de cero sujetos para el grupo de glaucomatosos con vaso.

Debido al cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para esta variable en 5, aunque se incluyó en el análisis del test la sección 11, no lo aceptaremos como suficientemente representativo al no considerar el resultado fiable por no poseer para el grupo de sujetos enfermos con vaso el tamaño muestral mínimo necesario.

5.2.3.2 *Análisis de la implicación del vaso sanguíneo en la sensibilidad en cada una de las secciones en sujetos sanos (dB_SJ)*

Aplicamos de igual manera el test de igualdad Wilcoxon-Mann-Whitney entre los grupos de sujetos sano sin vaso con sano con vaso para determinar la influencia del vaso sanguíneo sobre los valores de sensibilidad en cada una de las secciones (Tabla 21).

Aplicamos el test Wilcoxon-Mann-Whitney por ser variables tanto normales como no normales. Los resultados obtenidos al aplicar el test pueden observarse en la Tabla 25.

	<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>	
	W	p-valor
Sección 1	31	0.21
Sección 2	115.5	0.9
Sección 6	29.5	0.01
Sección 7	125.5	0.13
Sección 8	116.5	0.23
Sección 9	34.5	0.14
Sección 12	157.5	0.9

Tabla 25: Test Wilcoxon-Mann-Whitney en sujetos sanos.

Para las secciones 1, 2, 7, 8, 9 y 12 se acepta la hipótesis de igualdad del test por tener un p-valor $\geq 0,05$, con lo que se consideran las medias de sensibilidad de ambos grupos confrontados como iguales, no influyendo la presencia o no del vaso en cada una de las secciones consideradas.

Para el caso de la sección 6 se rechaza la igualdad de medias tras aplicar el test Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) ya que se consideran que los grupos son distintos pese a que el p-valor obtenido para dicha sección queda muy cercano a la

zona de aceptación. Al proceder a la comprobación de la normalidad de las variables mediante el test Shapiro-Wilk para comprobar la aplicabilidad del test Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) obtenemos que ambas variables son normales (Tabla 26).

<i>Test Shapiro-Wilk</i>			
Sección 6	W	p-valor	Hipótesis de normalidad
Sanos con vaso	0.9675	0.4736	Se acepta normalidad
Sanos sin vaso	0.8795	0.2668	Se acepta normalidad

Tabla 26. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable sensibilidad en sujetos sanos con vaso y sanos sin vaso.

Por tanto, para determinar el test a aplicar procedimos en primer lugar a realizar un contraste de hipótesis sobre la igualdad de las varianzas entre las muestras perteneciente a la variable valor de sensibilidad en sujetos sanos con vaso y sano sin vaso (test F de varianzas) (Tabla 27).

<i>Variable</i>	<i>F</i>	<i>p-valor</i>
<i>dB_SJ</i>	4.1665	0.1171

Tabla 27. Test F para la comprobación de varianzas sobre la variable *db_SJ*.

En este caso el test F de varianzas nos indica que las varianzas de la variable para ambos grupos son iguales. Esto nos conduce a aplicar el test t de Student para comprobar la igualdad de medias (Tabla 28):

<i>Variable</i>	<i>t</i>	<i>p-valor</i>
<i>dB_SJ</i>	-2.5562	0.015

Tabla 28. Test t de Student para la comparación de medias sobre la variable *db_SJ*.

Vemos que tras aplicar el test de t de Student el p-valor obtenido es muy similar al obtenido con el test de Wilcoxon-Mann-Whitney, por lo que no podemos asumir la igualdad de medias, asumiendo la diferencia entre ambos grupos. Esto nos lleva a decir que para la sección 6 sí hay diferencia entre los valores de sensibilidad obtenidos cuando tenemos la presencia de un vaso sanguíneo o no.

Las secciones 10 y 11, no pudieron ser sometidas al test al tener un tamaño muestral de cero sujetos para el grupo de sujetos sanos con vaso.

Por el cálculo del tamaño muestral mínimo necesario realizado, aunque se incluyó en el análisis del test la sección 1 y 9, no lo aceptaremos como suficientemente representativo al no considerar el resultado fiable por no poseer para el grupo de sujetos sanos sin vaso y sanos con vaso respectivamente el mínimo de tamaño muestral requerido.

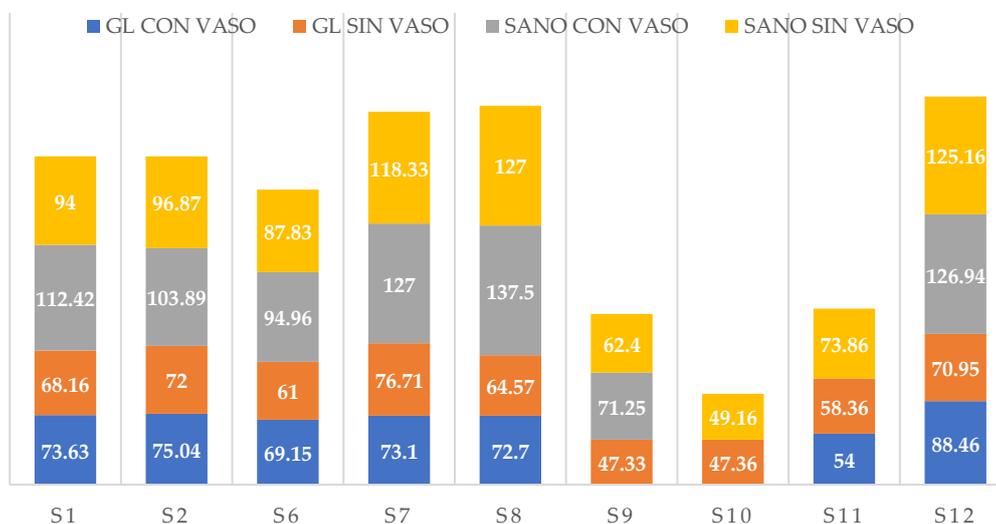
5.2.4 Análisis del factor protector del vaso sanguíneo en la lesión estructural glaucomatosa por secciones en sujetos diagnosticados de glaucoma y sujetos sanos

De igual manera, que la realizada para la valoración de implicación del vaso en la sensibilidad obtenida mediante el campo visual, estudiamos la existencia de su implicación en la protección de pérdida de fibras nerviosas en la lesión glaucomatosa en cada una de las secciones consideradas del círculo horario a través del grosor de fibras nerviosas medido por la OCT.

Obtuvimos los valores representados en la Tabla 29 en los diferentes grupos formados anteriormente. (Gráfica 28).

<i>Grosor de fibras nerviosas (μm)</i>				
	Glaucomatosos con vaso	Glaucomatosos sin vaso	Sanos con vaso	Sanos sin vaso
Sección 1	73.63 \pm 19.82 (n=30)	68.16 \pm 21.57 (n=6)	112.42 \pm 22.33 (n=35)	94 (n=1)
Sección 2	75.04 \pm 19.89 (n=25)	72 \pm 16.81 (n=11)	103.89 \pm 13.59 (n=28)	96.87 \pm 9.44 (n=8)
Sección 6	69.15 \pm 14.48 (n=26)	61 \pm 15.20 (n=10)	94.96 \pm 17.18 (n=30)	87.83 \pm 6.96 (n=6)
Sección 7	73.10 \pm 18.52 (n=29)	76.71 \pm 21.90 (n=7)	127.16 \pm 16.58 (n=30)	118.33 \pm 20.82 (n=6)
Sección 8	72.70 \pm 17.40 (n=17)	64.57 \pm 20.29 (n=19)	137.5 \pm 10.33 (n=14)	127.81 \pm 19.2 (n=22)
Sección 9	0.00 \pm 0.00 (n=0)	47.33 \pm 11.65 (n=36)	71.25 \pm 12.17 (n=4)	62.40 \pm 8.81 (n=32)
Sección 10	0.00 \pm 0.00 (n=0)	47.36 \pm 12.07 (n=36)	0.00 \pm 0.00 (n=0)	49.16 \pm 5.16 (n=36)
Sección 11	54 \pm 11.13 (n=3)	58.36 \pm 16.52 (n=33)	0.00 \pm 0.00 (n=0)	73.86 \pm 9.97 (n=36)
Sección 12	88.46 \pm 23.96 (n=15)	70.95 \pm 24.35 (n=21)	126.94 \pm 16.47 (n=18)	125.16 \pm 13.91 (n=18)

Tabla 29. Valores de grosor de fibras nerviosas obtenidos en cada una de las secciones del nervio óptico en función de la presencia de un vaso o no en glaucomatosos y sujetos sanos.



Gráfica 28. Valor medio del grosor de fibras en cada uno de los grupos formados de la Tabla 29. Gl. con vaso= glaucomatosos con vaso; Gl. sin vaso = glaucomatosos sin vaso; Sano con vaso= sujetos sanos con vaso; Sano sin vaso= sujetos sanos sin vaso).

En la Tabla 30 se representan los valores máximos, entre mismas secciones obtenidas, del grosor de fibras nerviosas de los grupos enfermos de glaucoma con vaso con enfermos de glaucoma sin vaso.

<i>Grosor de fibras máximo (μm)</i>	
Glaucomatosos con vaso	Glaucomatosos sin vaso
Sección 12 = 88.46 ± 23.96	Sección 7 = 76.71 ± 21.90
Sección 2 = 75.04 ± 19.89	
Sección 1 = 73.63 ± 19.82	
Sección 8 = 72.70 ± 17.40	
Sección 6 = 69.15 ± 14.48	

Tabla 30. Grosor máximo de fibras nerviosas en función de la presencia o no del vaso en grupo enfermos glaucomatosos.

En el caso de comparar los valores de grosor de fibras entre los grupos de sujetos sanos con vaso con sujetos sanos sin vaso los sectores con máximos valores quedan expuestos en la Tabla 31.

<i>Grosor de fibras máximo (μm)</i>	
Sanos con vaso	Sanos sin vaso
Sección 8 = 137.5 ± 10.33	
Sección 7 = 127.0 ± 16.00	
Sección 12 = 126.94 ± 16.47	
Sección 2 = 103.89 ± 13.59	
Sección 6 = 94.96 ± 17.18	

Tabla 31. Grosor máximo de fibras nerviosas en función de la presencia o no del vaso en grupo control/sano.

Sometimos de nuevo los datos obtenidos a los siguientes análisis para corroborar estadísticamente las impresiones obtenidas hasta ahora:

5.2.4.1 Análisis de implicación del vaso sanguíneo en el grosor de fibras nerviosas en cada una de las secciones en sujetos enfermos glaucomatosos (RNF_S)

Para estudiar si hay o no implicación por parte del vaso sanguíneo, mediante la presencia o ausencia de este, sobre el grosor de fibras nerviosas en cada una de las secciones del círculo horario seleccionadas realizamos el test de hipótesis de igualdad de medias, Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W), confrontando los grupos formados por enfermos que presentan vaso con enfermos sin vaso (grupos de la Tabla 29).

Aplicamos de nuevo el test Wilcoxon-Mann-Whitney, test no paramétrico aplicable a cualquier tipo de variable, ya que nuestras variables vuelven a ser tanto normales como no normales. Los resultados obtenidos al aplicar el test pueden observarse en la Tabla 32.

<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>		
	W	p-valor
Sección 1	97.5	0.766
Sección 2	149	0.705
Sección 6	173	0.132
Sección 7	86.5	0.562
Sección 8	212	0.112
Sección 11	42	0.68
Sección 12	228.5	0.023

Tabla 32. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicable a la variable grosor de fibras en pacientes glaucomatosos con vaso y glaucomatosos sin vaso.

Para todas las secciones consideradas (sección 1, 2, 6, 7, 8 y 11) se acepta la hipótesis de igualdad de medias, ya que el p-valor obtenido en cada una de ellas es mayor que 0.05, en cuyo caso se acepta la hipótesis nula del test, que nos indica que las medias del grosor de fibras nerviosas en ambos grupos son iguales, no influyendo la presencia o no del vaso para los valores de sensibilidad obtenidos en cada una de las secciones consideradas.

En el caso de la sección 12 se rechaza la igualdad de medias tras aplicar el test Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) ya que se consideran que los grupos son distintos pese a obtener un p-valor muy cercano a la zona de aceptación. Por lo que precedimos a la comprobación de la normalidad de las variables mediante el test Shapiro-Wilk para corroborar la aplicabilidad de este test (Tabla 33):

<i>Test Shapiro-Wilk</i>			
Sección 12	W	p-valor	Hipótesis de normalidad
Glaucomatoso con vaso	0.927	0.253	Se acepta normalidad
Glaucomatoso sin vaso	0.813	0.0010	Se rechaza normalidad

Tabla 33. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras en pacientes glaucomatosos con vaso y glaucomatosos sin vaso.

Como las variables que confrontamos no son ambas normales nos vemos obligados a aplicar el test de Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W), por lo que se corrobora el rechazo de igualdad de medias pese a que el p-valor obtenido sea muy próximo a la zona de aceptación ($p \geq 0.05$). En esta sección el test sí considera que el vaso influya en el valor del grosor de fibras nerviosas en sujetos glaucomatosos.

En el caso de las secciones 9 y 10, no pudo realizarse el test al tener un tamaño muestral de cero sujetos para el grupo de enfermos glaucomatosos con vaso.

Debido al cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para esta variable en 4, aunque se incluyó en el análisis del test la sección 11, no lo aceptaremos suficientemente representativo al no considerar el resultado fiable por no poseer para el grupo de sujetos enfermos con vaso el tamaño muestral mínimo necesario

5.2.4.2 *Análisis de implicación del vaso sanguíneo en el grosor de fibras nerviosas en cada una de las secciones en sujetos sanos (RNF_S)*

Aplicamos de igual manera el test de igualdad Wilcoxon-Mann-Whitney entre los grupos de sujetos sano sin vaso con sano con vaso para determinar la influencia del vaso sanguíneo sobre el grosor de fibras nerviosas.

Aplicamos de nuevo el test Wilcoxon-Mann-Whitney por ser válido para cualquier tipo de variables, ya que las manejadas en este caso son tanto normales como no normales (Tabla 34):

	<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>	
	W	p-valor
Sección 1	27	0.386
Sección 2	142.5	0.252
Sección 6	111	0.383
Sección 7	132	0.077
Sección 8	224	0.02
Sección 9	94	0.137
Sección 12	173	0.739

Tabla 34. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos con vaso y sanos sin vaso.

Para las secciones 2, 6 y 12 se acepta la hipótesis de igualdad del test por tener un p-valor ≥ 0.05 , considerándose las medias de grosor de fibras nerviosas en los grupos iguales, con lo que no se considera influyente la presencia o no del vaso en cada una de las secciones consideradas.

Para las sección 7 se acepta la igualdad de medias por lo que se consideran ambos grupos enfrentados como iguales pese a encontrar el p-valor muy cerca de la zona de rechazo, por lo que procedimos a comparar la normalidad de las variables para corroborar la aplicabilidad del test Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) mediante el test de normalidad de Shapiro-Wilk (Tabla 35):

<i>Test Shapiro-Wilk</i>			
Sección 7	W	p-valor	Hipótesis de normalidad
Sanos con vaso	0.936	0.073	Se acepta normalidad
Sanos sin vaso	0.687	0.0044	Se rechaza normalidad

Tabla 35. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos con vaso y sanos sin vaso.

Como las variables que confrontamos no son ambas normales nos vemos obligados a aplicar el test de Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W), por lo que se corrobora la aceptación de igualdad de medias pese a que el p-valor obtenido sea muy próximo a la zona de rechazo ($p < 0.05$). Por lo que para esta sección no influye la presencia o no de un vaso sanguíneo en el valor de medio de grosor de fibras nerviosas.

Para las sección 8 se rechaza la igualdad de medias, por lo que se consideran como distintos los grupos enfrentados. Al encontrar el p-valor muy cerca de la zona de aceptación procedimos a estudiar la normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk para corroborar la aplicabilidad del test Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) (Tabla 36):

<i>Test Shapiro-Wilk</i>			
Sección 7	W	p-valor	Hipótesis de normalidad
Sanos con vaso	0.893	0.091	Se acepta normalidad
Sanos sin vaso	0.892	0.021	Se rechaza normalidad

Tabla 36. Test Shapiro-Wilk aplicado a la variable grosor de fibras en sujetos sanos con vaso y sanos sin vaso.

Tras comprobar la normalidad de las variables observamos como una de las variables no cumple la hipótesis de normalidad. Esto implica que solo es posible aplicar el test de W-M-W anteriormente expuesto, que da como resultado el rechazo de igualdad de medias ($p < 0.05$), y por tanto corrobora la influencia de la presencia de vaso para el grosor de fibras en la sección 8.

Las secciones 10 y 11, no pudieron ser sometidas al test al tener un tamaño muestral de cero sujetos para el grupo de sujetos sanos con vaso.

Las secciones 1 y 9 pese a que fueron sometidas a la aplicabilidad del test no analizaremos los resultados obtenidos por no considerarlos suficientemente representativos ya que la muestra obtenida es inferior al tamaño muestral mínimo calculado.

5.2.5 Análisis de la proyección del vaso sanguíneo en los escotomas del campo visual.

Por último, decidimos estudiar si existe alguna correlación entre la disposición de formación de lesión funcional glaucomatosa presente en el campo visual con la presencia o no del vaso sanguíneo en región papilar. Para ello relacionamos las variables *ASJ* con la variable *V_S*, ya descritas en el apartado de Material y Método, solamente para el grupo enfermos glaucomatosos.

5.2.5.1 Cálculo del tamaño muestral óptimo en el estudio de confrontación de las variables ASJ y V_S

En el caso de las variables a confrontar debemos volver a realizar un nuevo cálculo del tamaño muestral ya que en el caso de la variable *ASJ* se debe tener en cuenta que dicha variable es dicotómica y que solamente presenta valores “sí” o “no”, con lo que se debe hacer una transformación de la variable para poder incluirla en los cálculos del test.

Esta transformación a valores numéricos se efectúa de la siguiente forma:

- Cuando la variable presenta un “sí”, se le asigna el valor 1.
- Cuando la variable presenta un “no”, se le asigna el valor 0.

Añadido a esto, la variable es cualitativa que se transforma en cuantitativa discreta, es decir, que pasa de tener valores “sí” o “no” a valores de 1 o 0. Para el cálculo del tamaño muestral es necesario aplicar la corrección por continuidad para variables discretas, que se expone a continuación:

$$n = \frac{n}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{2}{(n) * \delta}} \right\}^2$$

$$n_{Afectación_{Jansonious}} = \frac{z^2 * \sigma^2}{e^2} = \frac{1.96^2 * 0.4555^2}{0.4^2} \approx 5$$

$$n_{Afectación_{Jansonious}} = \frac{n}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{2}{(n) * \delta}} \right\}^2 \approx 7$$

Se considera que en este caso el error asumible es 0.4, que no es el entero menor a la desviación típica, ya que ese valor siempre sería 0 puesto que los valores están entre 0 y 1. Para ajustarnos más a la realidad, se supone que en este caso 0.4 es lo más próximo a la desviación típica (0.4555).

5.2.5.2 Análisis de confrontación de las variables ASJ y V_S

Ambas variables mencionadas son dicotómicas, presentando sólo dos valores, por lo que ambas variables se consideran que no van a ser normales quedando por tanto excluidos los test de normalidad, lo que nos lleva a aplicar de nuevo para la comparación entre estas variables el test de Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W).

Los posibles valores a obtener de ambas variables, son el valor de “sí” y “no”. Nosotros vamos a realizar sólo la transformación para la variable ASJ, en el que daremos para el valor de “sí” = 1 y para el valor de “no” = 0.

Finalmente, para estudiar la implicación del vaso sanguíneo con la lesión funcional del campo visual aplicamos el test Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) en cada una de las secciones consideradas en el campo visual tributaria de la división realizada en la región papilar por el examen del círculo horario en OCT solamente en el grupo de enfermos de glaucoma.

Al confrontar ambas variables estudiamos la correlación entre si la sección se encontraba afectada con presencia de lesión funcional glaucomatosa o no, *ASJ*, con la presencia de un vaso sanguíneo o no en esa misma sección, *V_S*.

Aplicamos el test en todas las secciones menos en la sección 9 y 10 por ser la muestra de sujetos para dichas secciones igual a cero en el caso de secciones con presencia de un vaso sanguíneo.

Los valores obtenidos para el resto de secciones lo podemos observar en la Tabla 37.

	<i>Test Wilcoxon-Mann-Whitney</i>	
	W	p-valor
Sección 1	81	0.63
Sección 2	170	0.204
Sección 6	150	0.415
Sección 7	113	0.52
Sección 8	149	0.58
Sección 11	51	0.94
Sección 12	150	0.77

Tabla 37. Test Wilcoxon-Mann-Whitney aplicado a la variable *ASJ* y *V_S* en enfermos glaucomatosos.

Para todas ellas se acepta la hipótesis de igualdad de medias por lo que estadísticamente se consideran iguales las secciones del campo visual que presentan afectación funcional o no con la presencia o no de un vaso sanguíneo.

Detallar que para las secciones 1 y 11, aunque se considere igualmente aceptada la hipótesis de igualdad de medias, los resultados obtenidos en dichas secciones no los consideraremos representativos por estar formados por un tamaño muestral menor del mínimo calculado ($n = 7$). En el caso de la sección 1 el tamaño muestral es de 6 cuando se confrontan la variable *ASJ* y no hay presencia de vaso

sanguíneo. Para la sección 11 el tamaño muestral es de 3 al confrontar la variable *ASJ* y sí hay presencia de vaso sanguíneo.

VI - DISCUSIÓN

VI – DISCUSIÓN

El interés en el estudio del glaucoma surge, desde la práctica asistencial, por la visión crítica y no conformista de los métodos utilizados para su análisis, así como de la necesidad de organizar las teorías y el conocimiento conocido sobre dicha enfermedad.

Son más que especificadas las secuelas de padecer glaucoma¹⁴³, que de ser cierto en su diagnóstico genera secuelas visuales irreversibles e incluso incapacitantes en estadios avanzados. Más concretamente, hemos centrado nuestro trabajo en el Glaucoma Primario de Ángulo Abierto, el cual es considerado como uno de los más prevalentes³⁰.

Durante todo este proceso, que nos ha llevado a la puesta a punto del conocimiento para concluir con este último apartado al desarrollo de esta Tesis Doctoral, obtuvimos la confirmación de una impresión ya sabida. Muchos son los estudios, desde tiempos antaño, que tienen como único fin esclarecer las incógnitas que presenta dicha enfermedad y que la hacen incapaz actualmente de ser derrotada. Incluso hoy en día, se siguen generando aportaciones influenciadas por las escuelas de conocimientos previas aceptadas como válidas sobre la enfermedad, así como nuevas e innovadoras teorías, que ayuden a determinar cuál es el origen que la causa.

Sin embargo, no es extraño y por todos es sabido, que hasta los conocimientos de investigaciones científicas pasan por modas, y actualmente, la tendencia de estudio sobre la que se encuentra sumergido el glaucoma aún todos sus esfuerzos para conseguir en la práctica clínica una detección temprana de aquellos cambios iniciales a nivel estructural que puedan preceder a la lesión funcional, con el fin de lograr que la detección de la enfermedad sea lo más precozmente posible y no haya que esperar a las manifestaciones funcionales detectables en el campo visual, en

cuyo caso, la pérdida de fibras nerviosas en la retina es irreversible y de gran cuantía (alrededor del 40%)¹⁴⁴.

Es por ello que han adquirido gran importancia los nuevos dispositivos diagnósticos cuyo tecnología imagenológica ha ido mejorando con la incorporación de nuevos principios ópticos físicos, como así ocurre con la OCT, donde podemos encontrar un gran número de estudios clínicos que demuestran la eficiencia y sensibilidad de estos métodos en la detección precoz de la lesión estructural glaucomatosa a través de la medición de defectos precoces en el grosor de fibras nerviosas de la retina, bien sea en la cabeza del nervio óptico o en la región macular^{132,134,145-147}.

Aunque las técnicas clínicas utilizadas para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma sea la OCT y el campo visual, independientemente de la exploración personal por parte del médico especialista, no debemos olvidar que no se debe de realizar un juicio diagnóstico y monitorización del glaucoma en base a una única prueba donde únicamente se analicen los cambios estructurales.

Pese a todos los estudios dedicados (como ya hemos visto en el apartado anterior) al análisis de las nuevas técnicas de imagen que defienden y confirman, en base a los datos obtenidos, que son buenas predictoras de una lesión precoz glaucomatosa, encontramos lo que parece la visión de una escuela de conocimiento opositora, en la que diversos estudios^{137,148-150}, ponen de manifiesto la dificultad de dichas técnicas para la detección de lesiones estructurales. Uno de los motivos que justifican esta última afirmación es debido a la propia capacidad de medida del aparataje que, o bien, presenta amplios límites de normalidad introducidos en el software dificultando la diferenciación entre valor normal y anómalo, bien porque su intensidad de señal es pobre, o bien porque se caracteriza por la dificultad de detección correcta del grosor de fibras nerviosas debido a la proyección de sombras, como por ejemplo la generada por los vasos sanguíneos. Otro motivo que también influye es la propia dificultad en sí de la patología de la enfermedad a causa de la diversidad interindividual de la fisiología natural del polo posterior influenciada por papilas anómalas, errores refractivos, discos inclinados o etnicidad entre otros.

En esta incesante búsqueda centrada únicamente en determinar cuál es la mejor tecnología y examen realizado capaz de detectar lo más precozmente posible el daño estructural glaucomatoso que permita administrar el plan terapéutico adecuado que frene la progresión de la muerte axonal, encuentra en contraposición otro gran debate en el que se discute si la lesión estructural precede realmente o no a la lesión funcional. Se abre por tanto otra vía paralela, que no excluyente ni independiente, que lo que intenta es seguir generando aportaciones para ayudar a derrotar aquellos aspectos de la enfermedad que siguen sin poder ser explicados ni justificados. Para algunos estudiosos, no queda tan claro que la lesión estructural pueda preceder a la lesión funcional y esto es debido a que el problema de la definición reside en la limitación de la capacidad instrumental utilizada, en concreto de su especificidad y sensibilidad¹⁵¹ y además a que no se debe de olvidar que definimos y entendemos como diagnóstico precoz a la presencia de los signos tempranos del glaucoma los cuales a su vez se caracterizan por ser muy variables y de difícil catalogación¹⁵², siendo muy frecuente en la clínica pacientes con signos glaucomatosos sin cambios en campo visual, pacientes sin cambios estructurales con alteración del campo visual o pacientes con estadios semejantes de alteración estructural glaucomatosa semejante pero con niveles de afectación diferente en el campo visual¹⁵³.

No obstante, hay autores que abogan¹⁵⁴ que la lesión estructural sí es detectable mediante las técnicas de imagen antes de que aparezca la lesión funcional, pero solamente en caso de estadios iniciales, algo que no ocurre en el caso de pacientes que presenten lesiones correspondientes con un estadio avanzado de la enfermedad, considerándose en estos casos el campo visual como la prueba más adecuada al presentar una mayor sensibilidad para monitorizar los cambios que puedan producirse. Esto nos lleva a afirmar que no hay un consenso unánime sobre cuál es el tipo de lesión que primero se es capaz de identificar, lesión estructural o lesión funcional, en los ojos glaucomatosos^{153,155,156} algo que quizás se subsane, más adelante, conforme se sigan mejorando los dispositivos usados para las pruebas estructurales.

Aunque el problema, de la controversia sobre si la lesión estructural es anterior o no a la lesión funcional, realmente reside en la dificultad de concordancia

y falta de relación que existe entre ambas pruebas, tanto en la percepción de umbral diferencial obtenido mediante el campo visual como en la disminución de células ganglionares detectadas por la OCT. No podemos obviar que las unidades de medida utilizadas en cada prueba son distintas, no existiendo relación entre ellas, lo cual repercute en que no se sabe cuál es la correspondencia entre la disminución funcional (disminución de sensibilidad a la luz) y disminución de axones de células ganglionares¹⁵⁷. El campo visual utiliza unidades de medición logarítmicas, decibelios (dB), y mide la sensibilidad del sujeto a la luz diferencial expresando la luz detectada en función de la luminancia del fondo, por lo que no expresa el valor de la luminosidad detectada como un valor absoluto sino como un valor relativo. Por el contrario, la OCT mide el grosor de fibras nerviosas peripapilares en unidades lineales (μm) dando un valor de referencia respecto a medidas de normalidad. Como el μm es una unidad lineal tiene una relación de medida directa con la densidad de células ganglionares^{151,153,158}.

La solución para poder relacionar el daño estructural y el funcional pasa por crear un modelo que cubra la necesidad de buscar una función matemática que relacione ambas pruebas, pero actualmente se sigue sin llegar a un acuerdo consensuado, por lo que encontramos una gran diversidad de opiniones. Algunos autores creen más correcto aquellos modelos que generan una asociación si ambas pruebas se traspasan a unidades lineales¹⁵⁹, en cuya afirmación otros estudiosos añaden que no hay que olvidar que en las mediciones de fibras nerviosas por parte de la tecnología instrumental siempre existe un grosor de fibras residual para cuando los valores de sensibilidad umbral son de cero absoluto y que si intentamos transformar la unidad logarítmica del campo visual (dB) en escala lineal debemos tener en cuenta que una mínima variación de decibelios en diferentes niveles de sensibilidad lumínica generaría diferencias escalares muy grandes en una escala lineal¹⁵³. Otros que por el contrario encuentran que la asociación es más correcta si se hace en unidades logarítmicas¹⁶⁰.

Todo esto hace presente, por tanto, la necesidad de conseguir un modelo consensuado que evite hacernos pensar que la lesión precoz detectada antes de la lesión funcional quede asumida de una manera controvertida¹⁵¹ debido entre otros motivos a que las unidades de medidas son diferentes, y además, a que los

instrumentos de imagen sólo miden con una sensibilidad mayor en determinadas regiones de retina que concuerdan con sus regiones correspondientes con el campo visual pero no para todas las regiones. Incluso esa sensibilidad puede caer cuando nos encontramos en sujetos que se catalogan como sospechosos de padecer glaucoma o glaucoma leve¹⁵⁸.

El mejor modelo considerado y más usado en los prototipos creados anteriormente, es el de Garway-Heath et al¹⁰³ que se basa en el mapa retinotópico de Jansonius et al¹⁰⁰, el cual hemos usado de base para generar nuestro propio modelo. En consecuencia y tras el análisis, de los datos obtenidos como de la bibliografía existente que a continuación procedemos a desarrollar, consideramos como una posible solución y aportación en concreto a la mejora de los modelos lineales, el modelo propuesto en nuestro estudio, ya que conseguimos crear un mapa que nos permita relacionar estructura y función, subsanando la falta de conocimiento entre todas las regiones examinadas del campo visual con sus sectores de fibras nerviosas correspondientes en retina, así como de su región de entrada en el disco óptico.

Se analizó el grosor de fibras nerviosas medidas mediante la OCT en las 12 secciones consideradas del círculo horario para evaluar la correspondencia entre retina y nervio óptico a partir de la configuración de nuestro modelo creado según nuestra metodología de diseño de estudio.

Encontramos, que el grosor medio de fibras en los sujetos sanos (Tabla 5, Gráfica 1) disminuye desde la región media, área de Bjerrum y su zonas más periféricas adyacentes (sección 8, 12, 7 y 1) pasando por la región más alejada de la línea media, región temporal del campo visual (sección 2 y 6), siendo la región central (haz papilomacular) la que menor fibras nerviosas presenta. Con respecto al grupo de sujetos diagnosticado de glaucoma (Tabla 5, Gráfica 1) observamos como existe un comportamiento similar al de las fibras del grupo de sujetos sanos, siendo las secciones más gruesas las 12 y 2, le siguen posteriormente las secciones 7 y 1, en tercer lugar, las secciones 8 y 6 y finalmente las secciones 11, 10 y 9. Es decir, tras las mediciones realizadas, para medir el grosor de fibras nerviosas peripapilares a través del examen del círculo horario, observamos como las

secciones centrales, la sección 10 (haz papilo-macular) y las secciones 9 y 11 (por dentro del área de Bjerrum superior e inferior) son las que presentan un menor grosor de capas de fibras nerviosas de la retina y con forme nos alejamos del rafe medio, en general, el grosor de fibras aumenta tanto en pacientes sanos como en glaucomatosos para posteriormente ir disminuyendo desde la hemirretina superior e inferior hacia la región temporal del campo visual (Tabla 5, Gráfica 1).

Cuando decidimos analizar el grosor de fibras, en función de la sumación de las secciones que conforman la hemirretina superior e inferior, comparando el grupo control con los tres grupos de sujetos glaucomatosos conformados, explicados en el apartado de resultados (Tabla 6, 7 y 8), encontramos que en sujetos sanos no existe diferencia entre ambas hemisferas en lo que respecta al grosor de fibras nerviosas. Respecto a los correspondientes grupos de sujetos sanos el grosor de hemirretina superior e inferior es muy semejante, aunque menor cuando consideramos la suma de fibras de ambas hemirretinas (Tabla 11). Al considerar los grupos de pacientes glaucomatosos (Tabla 11) y comparando ambas hemirretinas encontramos que la diferencia entre grosores de fibras, aun existiendo, no es muy marcada, siendo para aquellos que presentan lesión en hemirretina inferior, sensibilidad del campo visual superior, menor que el grosor de las fibras para el grupo con lesión en ambas hemirretinas (superior e inferior), sensibilidad de ambos campos visuales (inferior y superior). El grupo que menos pérdida de grosor de fibras presenta es el que tiene afectación en hemirretina superior, sensibilidad del campo visual inferior (Tabla 11).

Además, comprobamos como el grosor de fibras (Tabla 11) es menor en el grupo glaucomatoso que en el sano correspondiente (Gráfica 24).

En caso de realizar la comparación, en el primer y segundo grupo formado, del grosor de fibras nerviosas de hemirretina con lesión glaucomatosa con la propia hemirretina sin afectación de lesión del mismo grupo apreciamos que el valor del grosor de fibras en la hemirretina sin afectación de lesión glaucomatosa es mayor que la propia hemirretina con afectación en el campo visual dentro de cada uno de los grupos, que a su vez resulta ser de valores similares (Tabla 12). El valor medio del grosor de las fibras nerviosas de cada una de la hemirretinas sanas en cada uno

de los grupos (Tabla 12) es menor en comparación con el grosor medio de fibras de cada una de las hemirretinas del grupo de sujetos sanos (Tabla 11).

Se aprecia como la pérdida de grosor de fibras nerviosas es mayor cuando se produce afectación en hemirretina inferior que cuando ocurre en hemirretina superior (Gráfica 25 y Gráfica 26). No encontramos valores tan similares para el grosor de fibras nerviosas en las hemirretinas sanas correspondientes de ambos grupos (Tabla 12) como si podemos apreciar ocurre para el caso de las sensibilidades (Tabla 10).

En base a todo ello, y pese a que el factor que más influye en la pérdida de sensibilidad general en el campo visual y en la pérdida de grosor de capas de fibras de la retina es la edad¹⁶¹ diversas revisiones confirman de forma unánime que los resultados obtenidos son análogos y se encuentran en concordancia con los de otros estudios^{129,162,163} en lo que respecta tanto a los valores medios de grosor de fibras nerviosas en cada una de las secciones consideradas individualmente como por hemirretina. También encontramos concordante el comportamiento que sigue, en el mapa de retina, la ordenación de fibras nerviosas de mayor a menor grosor tanto en la muestra formada por sujetos sanos como en el obtenido para los glaucomatosos en función de la edad de los grupos a estudio. De igual modo, el comportamiento de ordenación en grosor de fibras nerviosas es concordante con el conocimiento anatómico que tenemos de cada uno de los haces de fibras que conforman la retina, siendo los fascículos longitudinales superior e inferior los más numerosos en axones y el haz papilo-macular el que menos número de axones presenta. De nuestros datos generales, concluimos también que son coincidentes con el conocimiento que tenemos de la evolución del glaucoma y su repercusión a nivel del grosor de fibras ya que en ellos observamos, en todos los casos de nuestra muestra analizada, como su grosor (Gráfica 12 a 20) en cada sección considerada es menor en paciente glaucomatosos que en pacientes sanos.

Cuando comparamos la diferencia de grosor de fibras perdidas en las mismas secciones entre sujetos sanos y pacientes glaucomatosos (Gráfica 1), encontramos, que la menor diferencia en grosor de fibras, es decir, la menor pérdida de fibras en los pacientes glaucomatosos se da en la sección 10, correspondiente al área papilo-macular, última en afectarse en los procesos glaucomatosos. Las siguientes secciones en verse poco afectadas son la 9 y la 11, que se corresponden con las áreas inferior y superior al haz papilo-macular, situadas en la región temporal de la retina y cuya proyección espacial en el campo visual están situadas por dentro del área de Bjerrum. Las zonas de la retina que más se ven afectadas son las ínfero-temporales (sección 8 y 7) y súpero-temporales (sección 12 y 1), cuya proyección espacial en el campo visual están situadas en el área de Bjerrum (región mas afectada en el campo visual), seguidas por fuera de ella en el campo temporal (sección 2 y 6). Este patrón de comportamiento resulta por tanto concordante tanto en la secuencia de aparición de la lesión glaucomatosa en el campo visual como en la posición de los haces de fibras de la retina que se ven afectados por la presencia de los escotomas.

Todos estos datos nos hacen corroborar que los obtenidos de nuestra muestra analizada son correctos al encontrar hallazgos análogos comunes respecto a otros estudios y con el conocimiento previo que tenemos de la enfermedad y, por lo tanto, estamos en condiciones de afirmar que los datos y conclusiones obtenidas que procederemos a exponer de nuestro estudio son fiables.

La afirmación obtenida de que los datos analizados hasta ahora expuestos, así como de la selección de individuos que conforman la muestra utilizada, son correctos nos ayudan a dar peso a la aceptación como válido de las regiones coincidentes del campo visual con sus secciones correspondientes del nervio óptico establecidas mediante el uso de nuestro modelo, encontrándolas coincidentes con el único estudio hallado en la bibliografía que realiza una correspondencia topográfica entre pruebas funcionales y estructurales¹³⁵.

Creemos por tanto que partimos de la creación de un modelo correcto que tiene como base las ventajas incorporadas (ya explicadas en el apartado de introducción) del modelo matemático de retina de Jansonius et al¹⁰⁰, a partir del

cual nos permite relacionar la lesión estructural con la lesión funcional. Por lo que afirmamos estar en disposición de tributar el árbol dendrítico procedente de un haz de fibras nerviosas de una determinada región de la retina examinada por el campo visual con el área correspondiente de entrada de ese haz de fibras en su sección correspondiente del nervio óptico para obtener, al igual que hicimos con los valores del grosor de fibras nerviosas, los valores de sensibilidad medidos por el campo visual correspondiente a cada una de las secciones en los que el círculo horario de OCT divide el nervio óptico.

Una vez recopilados los datos, en sujetos sanos observamos como la sensibilidad media de las secciones va disminuyendo desde la línea media del haz papilo-macular (sección 11, 9 y 10) a la región temporal del campo visual (sección 2 y 6) (Tabla 5, Gráfica 2). En ellos vemos como la sección 10 (haz papilo-macular) y las secciones 9 y 11 (por dentro del área de Bjerrum superior e inferior) son las que presentan una mayor sensibilidad, siendo menor en las secciones situadas en zona limítrofe del área de Bjerrum, siendo las secciones 6 y 2 (área fuera de Bjerrum) las que presentan mayor pérdida de sensibilidad. Además, observamos en las gráficas elaboradas (Gráfica 3 a 11) que el comportamiento de la sensibilidad en todas las secciones del nervio óptico consideradas por nosotros sigue un patrón uniforme en todos los pacientes sanos.

Cuando consideramos la sensibilidad de los pacientes glaucomatosos incluidos en nuestra serie (Gráficas 3 a 11) se observa un comportamiento muy similar al observado en el grupo de los sujetos sanos, aunque su sensibilidad sea sensiblemente inferior. Es decir, la sensibilidad de las secciones 11, 9 y 10 es la mayor de todos los pacientes considerados, le siguen las secciones 2, 12 (área más periférica a Bjerrum y área de Bjerrum respectivamente), las secciones 8 y 1 (área de Bjerrum y área inmediatamente más periférica a Bjerrum respectivamente) y las secciones 7 y 6 (ambas superiores) (Tabla 5, Gráfica 2).

En resumen, la sensibilidad de las secciones va disminuyendo desde la línea media del haz papilo-macular (sección 9, 10 y 11) a la región temporal del campo visual. En función de nuestros resultados podemos decir que encontramos las secciones centrales (sección 9, 10 y 11) como las más sensibles y conforme nos

alejamos del rafe medio, en general, la sensibilidad disminuye, tanto en sujetos sanos como en glaucomatosos. En los pacientes glaucomatosos incluidos en nuestro trabajo encontramos que en la sección 10 la sensibilidad cae con respecto a los pacientes control pero de manera muy moderada, y solo en estadios avanzados encontramos una mayor caída y, por lo tanto, una mayor diferencia con los pacientes considerados como sanos.

Si volvemos a realizar el mismo comportamiento de organización, como el realizado para la evaluación de las fibras nerviosas en función de la sumación de las secciones que conforman la hemirretina superior e inferior (Tabla 6, 7 y 8) y volvemos a agrupar los datos según los pacientes tenga afectación o no del campo visual superior o inferior encontramos que los valores de sensibilidad por hemirretinas son muy semejantes en sujetos sanos y que de los grupos conformados por sujetos glaucomatosos obtenemos que de todos los grupos el que menor sensibilidad presenta es el que tiene afectada la hemirretina inferior (campo visual superior), seguido del grupo en los que hay afectación de ambas hemirretinas (con afectación de ambos campos visuales) y por último, el que menor pérdida de sensibilidad presenta es el grupo con afectación de hemirretina superior (campo visual inferior) (Tabla 9). Además, la sensibilidad, es menor en el grupo de glaucomatosos que en el sano correspondiente (Grafica 21).

Concluimos que al estudiar la respuesta de las hemirretinas de los grupos incluidos en el estudio vemos como, en sujetos sanos, tanto la sensibilidad (Tabla 9) como el grosor de la capa de fibras (Tabla 11) son semejantes para la hemirretina superior e inferior. Al considerar los pacientes glaucomatosos y comparando ambas hemirretinas encontramos que la diferencia entre grosores de fibras (Tabla 11), aun existiendo, no es muy marcada, pero al considerar la sensibilidad (Tabla 9) encontramos que la diferencia entre ambas hemirretinas es más marcada que en el caso del grosor de las fibras. Observamos como la pérdida del grosor de fibras se produce de una manera mucho más homogénea que la pérdida de sensibilidad (Gráfica 21 y Gráfica 24).

En el caso de comparar, en el primer y segundo grupo formado, la hemirretina con lesión glaucomatosa con la propia hemirretina sin afectación de

lesión del mismo grupo apreciamos que el valor de sensibilidad en la hemirretina sin afectación de lesión glaucomatosa es mayor que la propia hemirretina con afectación en el campo visual dentro de cada uno de los grupos, que a su vez resulta ser de valores similares (Tabla 10). El valor medio encontrado de la sensibilidad de las hemirretinas sanas en cada uno de los grupos (Tabla 10) es menor en comparación con el valor medio de sensibilidad de cada una de las hemirretinas del grupo control (Tabla 9).

Se aprecia como la pérdida de sensibilidad cuando se produce afectación en hemirretina inferior es mayor que cuando ocurre en hemirretina superior en comparación con los valores de sensibilidad de las hemirretinas sanas correspondientes del mismo grupo (Gráfica 22 y Gráfica 23).

Respecto a la diferenciación de valores obtenidos de sensibilidad media en cada una de las secciones entre sujetos sanos y pacientes glaucomatosos comprobamos que las secciones correspondientes al haz papilo macular son las que preservan un mayor valor medio de sensibilidad (secciones 11, 9 y 10), ya que en ellas existe una mayor preservación de fibras nerviosas, siendo las regiones ínfero-temporales y supero-temporales situadas en el área de Bjerrum e inmediatamente más periféricas a esta en el campo visual (sección 8, 12, 1 y 7) las que menor preservan un valor medio de sensibilidad. Las secciones situadas en región temporal del campo visual (sección 2 y 6) tienen una preservación moderada al ser la retina nasal la última en afectarse en la lesión glaucomatosa (Gráfica 2).

Con respecto a los valores de sensibilidad obtenidos por secciones, a partir del nuestro modelo utilizado, debemos decir que no encontramos una bibliografía con la que comparar los resultados de igual forma que confrontamos los obtenidos respecto al grosor de fibras y su comportamiento. Pero como el comportamiento obtenido de la sensibilidad medida por secciones es concluyente con el realizado por el grosor de fibras nerviosas, esta concordancia nos permite poder afirmar que los valores del sentido luminoso por secciones han de ser correctos y por tanto a poder volver a ratificar que nuestro modelo creado es correcto. Además, los datos de sensibilidad en cada sección considerada, es menor en pacientes glaucomatoso que en pacientes sanos, volviendo a estar acordes con el conocimiento previo que

tenemos de la enfermedad. Ello nos lleva a concluir que vamos un paso más allá al intentar estudiar la sensibilidad por secciones igual que hicimos con el grosor de fibras nerviosas en base al modelo que utilizamos, pues en todos los trabajos revisados siempre se hace referencia al valor del sentido luminoso diferencial con el valor del defecto medio del ojo proporcionado por la prueba perimétrica.

El auge que encontramos en la importancia de estudio de las nuevas tecnologías de imagen se debe a que todos los esfuerzos para ganar la batalla al glaucoma se basan en la detección más precoz de la lesión estructural, para así abordarlo lo antes posible con las consideraciones terapéuticas más adecuadas¹⁵². Queda ampliamente definido, como así lo hemos expuesto, cuáles son y cómo es la variabilidad de las manifestaciones estructurales de padecer la enfermedad, mediante las cuales el profesional al observarlas sólo es capaz de determinar, bajo sospecha, que ese sujeto pueda padecer o no realmente la enfermedad en estadios iniciales, pues el diagnóstico con juicio certero basado en la observación clínica del polo posterior no se tiene a no ser que el estadio de la enfermedad sea muy avanzando y nos encontremos ante papilas pálidas y de gran excavación. Sin embargo, queremos destacar, en contraposición, el consenso unánime que existe sobre las lesiones funcionales que presenta dicha enfermedad en el campo visual, las cuales quedan catalogadas como patognomónicas del glaucoma tanto en estadios iniciales, donde podemos apreciar en el sujeto enfermo un escalón nasal o un escotoma arciforme en el área de Bjerrum, como en estadios avanzados, en el que encontraríamos un escotoma arciforme con afectación nasal, cuadrantanopsia de un hemisferio de la retina con afectación o no iniciada en hemisferio contrario de retina o afectación completa del campo visual respetando fijación central. La presencia de la lesión funcional en cualquier tipo de estadio de la enfermedad, inicial o avanzado, no deja duda alguna a poder decir que ese sujeto padece glaucoma.

Obtenemos por tanto la impresión de cómo queda relegado a un segundo plano el examen perimétrico del cual nos atrevemos a decir es la única prueba que nos ofrece el único conocimiento certero de la enfermedad. Pero como ya hemos descrito anteriormente, todos los esfuerzos de investigación se centran y aúnan sus fuerzas en la lesión estructural, tanto de estudios recientes como posteriores. De

hecho, las dos teorías aceptadas como válidas, teoría mecánica y teoría vascular, que han descrito la historia natural de la enfermedad y han marcado la actitud terapéutica a considerar ante la enfermedad, también se han centrado en encontrar la causa que origine y de explicación a la cascada de signos clínicos apreciables en la cabeza del nervio óptico. Hecho que no han conseguido ya que muchos aspectos de la enfermedad, como ya desarrollamos en el apartado de introducción, quedan sin ser explicados por ambas teorías, pasando a considerarse actualmente los factores que determinaban cada teoría como los causantes de padecer la enfermedad a ser considerados como factores de riesgo para padecerla. Pero no hay ninguna teoría que dé explicación a la formas y secuencia de aparición de la lesión funcional glaucomatosa, ni siquiera que justifique la relación entre los signos de lesión estructural con la forma de afectación en el campo visual del sujeto. Llegados a este momento debemos ser críticos con el interés de estudio sobre la lesión estructural, así como de su detección precoz, pues si realmente no sabemos que origina la muerte del axón, ya que se sigue sin saber cuál es la etiopatogenia del glaucoma, cómo saber qué aplicación terapéutica precoz aplicar para frenar el progreso de la enfermedad.

Esto nos deriva al objetivo principal de nuestro trabajo, que no es más que colaborar mediante la comprobación clínica de teorías más novedosas, en concreto de la teoría molecular^{48,49}, que puedan dar luz para conseguir determinar cuál es la etiopatogenia del glaucoma. En base a este nuevo postulado cuyo autor lo único que busca es generar nuevos conocimientos teóricos que den luz al enigma del glaucoma, nosotros desde una implicación humilde decidimos comprobar clínicamente (no hay ningún estudio realizado anterior al nuestro) sus bases teóricas para corroborar uno de los postulados que defiende y que sólo se ha descrito teóricamente de esta nueva teoría que intenta dar solución o esclarecer los enigmas aún existentes del glaucoma: corroborar si realmente el vaso sanguíneo tiene un papel protector sobre la lesión glaucomatosa. De ser cierto este postulado que se defiende en su teoría nos haría pensar que este autor quedaría en las directrices correctas para determinar cuál es el agente causal de que una persona padezca o no la enfermedad.

Para resolver esta cuestión, programamos inicialmente una metodología de trabajo basada en la construcción de un modelo teórico, el cual tras ser comprobado con resultados de modelos anteriores (tal y como hemos hecho al principio de esta discusión) nos encontramos en disposición de afirmar que es correcto para sacar las conclusiones siguientes correspondientes al objetivo que ahora nos incumbe.

Al estudiar si el vaso sanguíneo tiene un papel protector sobre la lesión glaucomatosa, a nivel de grosor de fibras nerviosas como en valores de sensibilidad lumínica en cada una de las 9 secciones consideradas de nuestro modelo a través del cual vinculamos ambas pruebas, los resultados obtenidos fueron los siguientes en cada uno de los grupos formados y explicados en el apartado de resultados: grupo de sujetos con glaucoma en cuyas secciones hay presencia de un vaso, grupo de sujetos con glaucoma en cuyas secciones no hay presencia de un vaso, grupo de sujetos sanos en cuyas secciones hay presencia de un vaso y grupo de sujetos sanos en cuyas secciones no hay presencia de un vaso.

Debemos destacar que de los datos obtenidos observamos que tanto para el grosor de fibras nerviosas (μm) como para los valores de luminosidad (dB) para las secciones 9 y 10 del grupo de enfermos de glaucoma con presencia del vaso, como para las secciones 10 y 11 del grupo de sujetos sanos con presencia del vaso el tamaño total de sujetos encontrados de nuestra muestra final es cero ya que dichas secciones para ambos grupos se corresponden con la región del haz papilo-macular donde anatómicamente no encontramos distribución normal de grandes vasos.

Para la sección 11 del grupo de enfermos glaucomatosos con vaso y sección 9 del grupo de sujetos sanos con vaso el número de sujetos encontrados es tan pequeño (inferior al mínimo necesario de la muestra calculada) que podríamos decir que los sujetos encontrados no son representativos ya que siguen, dichas secciones, formando parte del haz papilo-macular, el cual se caracteriza por la ausencia anatómica normal de vasos sanguíneos de gran calibre.

De igual manera ocurre para las secciones 1 y 7 del grupo de enfermos glaucomatosos sin vaso y para las secciones 1, 6 y 7 del grupo de sujetos sanos sin vaso. Todas estas secciones ocupan una posición superior e inferior en la región papilar coincidente con la posición anatómica normal de los grandes vasos

papilares por eso la muestra de sujetos encontrados en ellos es también inferior al mínimo necesario del tamaño muestral calculado.

Por tanto, las secciones en las que vamos a encontrar mayoritariamente la posición de un vaso serán la sección 1 y 7, seguidas de la sección 2 y 6, correspondientes respectivamente con la región limitante a las fibras del área de Bjerrum e inmediatamente más periféricas a estas. Por el contrario, las secciones pertenecientes al haz papilo-macular (secciones 9, 10 y 11) son las más numerosas en la ausencia de un vaso sanguíneo. Siendo las secciones 12 y 8, correspondientes al área de Bjerrum, las que tienen un valor intermedio con respecto al tamaño muestral encontrado, referente a la presencia o no de un vaso sanguíneo. Todas estas observaciones son coincidentes y correctas con el conocimiento de la disposición anatómica de los grandes vasos en retina (Tabla 21 y Tabla 29; Gráfica 27 y Gráfica 28)

Como observamos de los resultados iniciales obtenidos (Tabla 22) al confrontar los valores de sensibilidad media de los grupos enfermos de glaucoma con vaso con enfermos de glaucoma sin vaso, en las secciones 1, 2, 6, 7, 8 y 12 se aprecia un mayor valor de la sensibilidad en las secciones 8 y 12 cuando hay un vaso, siendo el valor de la sensibilidad de las secciones 6, 7, 2 y 1 mayor cuando no hay vaso. Cuando comparamos los valores de sensibilidad entre sujetos sanos con vaso con sujetos sanos sin vaso (Tabla 23) observamos un mayor valor de sensibilidad en la sección 7 cuando hay vaso y para las secciones 2, 12, 8 y 6 mayor sensibilidad cuando no hay vaso.

Si comparamos el grosor medio de fibras nerviosas de los grupos enfermos de glaucoma con vaso con enfermos de glaucoma sin vaso observamos (Tabla 30) que el mayor grosor de fibras nerviosas son para las secciones 1, 2, 6, 8 y 12 cuando hay un vaso, siendo el valor del grosor de fibras nerviosas mayor para la sección 7 cuando no hay un vaso. Finalmente, observamos al comparar los valores de grosor de fibras entre los sujetos sanos con vaso con sujetos sanos sin vaso un comportamiento totalmente distinto del hasta ahora observado, ya que todos los grosores de fibras medidos (Tabla 31) son todos mayores para las secciones estudiadas cuando encontramos la presencia de un vaso.

Pese a no tener una bibliografía de estudios previos sobre los que poder comparar el valor de nuestros resultados, tras ser sometidos a un análisis estadístico que analizara la implicación del vaso sanguíneo sobre la sensibilidad en cada una de las secciones en sujetos enfermos glaucomatosos, no encontramos relación estadísticamente significativa (Tabla 24) al confrontar mismas secciones con vaso y sin vaso para el grupo de enfermos glaucomatosos. No podemos afirmar que los valores de sensibilidad umbral se encuentren influenciados por la presencia del vaso sanguíneo para las secciones consideradas (sección 1, 2, 6, 7, 8, 11 y 12). Respecto a la implicación del vaso sanguíneo sobre la sensibilidad en cada una de las secciones en sujetos sanos no encontramos relación estadísticamente significativa (Tabla 25) al confrontar mismas secciones con vaso y sin vaso para el grupo de sujetos sanos. No encontramos relación estadísticamente significativa entre la presencia del vaso sanguíneo con los valores de sensibilidad (dB) para cada una de las secciones consideradas (sección 2, 7, 8 y 12). No podemos afirmar que los valores de sensibilidad umbral se encuentren influenciados por la presencia del vaso sanguíneo para dichas secciones.

Sí encontramos, para la sección 6 (Tabla 28), una relación estadísticamente significativa entre la presencia del vaso sanguíneo con los valores de sensibilidad (dB) obtenidos en dicha sección. Afirmamos que los valores de sensibilidad umbral para esta sección sí se encuentren influenciados por la presencia del vaso sanguíneo.

Nuestros datos fueron también sometidos a un análisis estadístico que determinará si el vaso sanguíneo presentaba alguna implicación protectora sobre el grosor de fibras nerviosas en cada una de las secciones en sujetos enfermos glaucomatosos, no encontrando relación estadísticamente significativa al confrontar mismas secciones con vaso y sin vaso para el grupo de enfermos glaucomatosos. No encontramos relación estadísticamente significativa entre la presencia del vaso sanguíneo con los valores medios de grosor de fibras nerviosas (μm) para cada una de las secciones consideradas (sección 1, 2, 6, 7, 8 y 11). No podemos afirmar que los valores de grosor de fibras nerviosas se encuentren influenciados por la presencia del vaso sanguíneo para dichas secciones (Tabla 32).

Sí encontramos, para la sección 12 (Tabla 33), una relación estadísticamente significativa entre la presencia del vaso sanguíneo con los valores de grosor de fibras nerviosas (μm) obtenidos en dicha sección. Afirmamos que los valores de grosor de fibras nerviosas para esta sección sí se encuentren influenciados por la presencia del vaso sanguíneo. En el caso del grupo de sujetos sanos no encontramos relación estadísticamente significativa al confrontar mismas secciones con vaso y sin vaso para el grupo de sujetos sanos. No encontramos relación estadísticamente significativa entre la presencia del vaso sanguíneo con los valores medios de grosor de fibras nerviosas (μm) para cada una de las secciones consideradas (sección 2, 6, 7 y 12). No podemos afirmar que los valores de grosor de fibras nerviosas se encuentren influenciados por la presencia del vaso sanguíneo para dichas secciones (Tabla 34 y Tabla 35).

Sí encontramos, para la sección 8, una relación estadísticamente significativa entre la presencia del vaso sanguíneo con los valores de grosor de fibras nerviosas (μm) obtenidos en dicha sección. Afirmamos que los valores de grosor de fibras nerviosas para esta sección sí se encuentren influenciados por la presencia del vaso sanguíneo (Tabla 36).

Los datos obtenidos no podemos compararlos con los obtenidos por otros autores, por lo que sabemos este es el primer estudio que comprueba clínicamente la hipótesis del factor protector del vaso sanguíneo en la lesión glaucomatosa con el fin de dar apoyo a nuevas teorías que determinen la etiopatogenia del glaucoma.

Tan sólo encontramos estudios, de reciente investigación, donde relacionan la detección de disminución microvascular peripapilar coincidente con la presencia de lesión glaucomatosa en el campo visual^{113,114,164} o estudios^{115,116,165} que simplemente asocian la existencia de un estrechamiento vascular con una disminución de tejido nervioso o axones, asociando por tanto este hallazgo clínico con la presencia del glaucoma pero sin ser posible determinar la causa de esa disminución vascular, necesitándose de mas estudios esclarecientes, pues muchos de ellos los asocian al factor isquémico de la teoría vascular o alteración hemodinámica volviendo a dejar aspectos inconsistentes por ejemplo por falta de métodos reproducibles en la medición del flujo sanguíneo vascular.

No obstante, en el caso particular de nuestros datos obtenidos, no podemos considerar pese a encontrar diferencias estadísticas significativas para 3 secciones de todas las combinaciones posibles como afirmativo que el vaso tenga un papel protector sobre la lesión glaucomatosa. Destacando además que sólo encontramos una sección significativa para el grupo de sujetos con glaucoma referente al grosor de fibras nerviosas, correspondiendo las otras dos secciones estadísticamente significativas al grupo de sujetos sanos.

En contraposición el análisis estadístico realizado sobre la sensibilidad y grosor de fibras nerviosas por hemirretina considera que son distintas las medidas de ambos grupos sólo para el caso del valor umbral y grosor de fibras en enfermos glaucomatosos (Tabla 14 y Tabla 16), queriéndonos decir que hay algo que las diferencia y planteamos que quizás sea la variable de la presencia del vaso sanguíneo. En el caso de sujetos sanos los valores medios de sensibilidad y grosor de fibras nerviosas por hemirretina no se consideran como distintos cuando en ellos no existe la enfermedad (Tabla 18 y Tabla 20).

Seguimos insistiendo, desde nuestra más pura inquietud por la lesión funcional del glaucoma, en que nadie ha sido capaz de explicar por qué se produce esa lesión tan característica y reproducible y ninguna teoría ni ningún autor hace alusión a ese patrón, el cual queda más que objetivado que sigue con gran exactitud el patrón estructural de la retina. Podría por tanto esta nueva teoría, la teoría molecular, dar explicación a esta incógnita.

Analizamos estadísticamente (Tabla 37), en nuestra muestra reclutada de sujetos glaucomatosos si según la posición del vaso sanguíneo, considerando que tuviese el papel protector que defiende la teoría, pudiera dar explicación a la arquitectura con la que se presentan las lesiones del glaucoma en el campo visual.

Tras los análisis estadísticos realizados no encontramos ninguna significación estadística que corrobore esta hipótesis pues comprobamos la presencia de lesión funcional en secciones del campo visual exista o no un vaso sanguíneo. Por lo que no podemos decir que las proyecciones glaucomatosas retinianas en el campo visual se presenten en función del vaso sanguíneo.

VII - CONCLUSIONES

VII CONCLUSIONES

1. Encontramos nuestro modelo como válido para establecer la correspondencia entre las fibras nerviosas de la retina periférica con su región de entrada asignada en el nervio óptico.
2. Nuestro modelo es positivo en la relación de pruebas funcionales y estructurales a través de la tributación del árbol dendrítico de un haz de fibras nerviosas de la retina examinada con el campo visual con su sección de fibras correspondiente del nervio óptico.
3. No encontramos que el vaso sanguíneo ofrezca un factor protector sobre la lesión glaucomatosa a nivel funcional y estructural en sujetos que padecen la enfermedad.
4. La proyección de la lesión glaucomatosa en el campo visual no se encuentra determinada por la presencia de los vasos sanguíneos de la superficie papilar.

VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Creemos que nuestro modelo de estudio puede considerarse como válido, como así lo confirman los estudios comparativos en el grosor de fibras nerviosas por secciones, pues creemos que consigue dar un paso más del apartado por Garway-Heath et al¹⁰³ ya que Jansonius et al¹⁰¹ consigue crear un modelo matemático capaz de generar una reproducibilidad del orden retinotópico de los axones de la retina para cada individuo.

Por otro lado, nosotros en nuestro estudio no encontramos datos estadísticamente significativos con los cuales podamos determinar que el vaso sanguíneo tenga una implicación en la protección de la lesión glaucomatosa ni que determine la estructura y secuencia tan específica de aparición de la lesión en el campo visual. Creemos que habría que estudiar esta hipótesis que avala la aportación de esta nueva teoría molecular en sujetos que no se encuentren en estadios tan avanzados como los sujetos glaucomatosos incluidos en nuestra muestra (escotoma en área de Bjerrum), pues no desconfirmamos que el vaso pueda tener la función protectora que defiende Carreras pero en estadios más iniciales de la enfermedad debiéndose estudiar para ello en sujetos glaucomatosos que presenten estadios iniciales de lesión funcional en el campo visual (escalón nasal). Por ello pensamos, que serían nuevas líneas de investigación reproducir este método científico aplicado a sujetos con afectación inicial de escalón nasal en el campo visual para comprobar si existe un mayor avance de la afectación comparando aquellas secciones que presenten o no un vaso sanguíneo, siendo incluso interesante el estudio de la funcionalidad mediante microperimetría la cual tiene la capacidad de detectar variaciones mínimas de umbral visual y de una forma más precisa que el campo visual.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hong C, Yamamoto T, Pak K, Kim Y.Y. Angle closure glaucoma.[internet].The Hague, the Netherlands: Kugler Publications;2007[citado 26 Feb 2018].Disponible en: <http://www.worldcat.org/oclc/753576592>).
2. Barnshaw HD. Great names in the early history of glaucoma. *Int Ophthalmol Clin.* 1979;19(1):3-7.
3. Shaffer RN. The centennial history of glaucoma (1896-1996): American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 1996;103(8):S40-50.
4. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(4):359-393.
5. Goldberg I. Optic disc and visual field changes in primary open angle glaucoma. *Aust J Ophthalmol.* 1981;9(3):223-229.
6. Fingeret M, Medeiros FA, Susanna R Jr, Weinreb RN. Five rules to evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer for glaucoma. *Optometry.* 2005;76(1):661-668.
7. Grieshaber MC, Pienaar A, Olivier J, Stegmann R. Clinical evaluation of the aqueous outflow system in primary open-angle glaucoma for canaloplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1498-1504.
8. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. A review. *JAMA.* 2014;311(18):1901-1911.

9. Leyddhecker W, Akiyama K, Neumann HG. Intraocular pressure in normal human eyes [Abstract]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und für augenärztliche Fortbildung*. 1958;133(5):662-670.
10. Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma?. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(2):85-88.
11. Mi XS, Yuan TF, So KF. The current research status of normal tension glaucoma. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1563-1571.
12. Bussell II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):ii15-19.
13. Medeiros FA, Tatham AJ. Structure versus Function in Glaucoma: The Debate That Doesn't Need to Be. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1170-1172.
14. Distelhorst JS, Hughes GM. Open-angle glaucoma. *Am Fam Physician*. 2003;67(9):1937-1944.
15. Strouthidis NG, Vinciotti V, Tucker AJ, Gardiner SK, Crabb DP, Garway-Heath DF. Structure and Function in Glaucoma: The Relationship between a Functional Visual Field Map and an Anatomic Retinal Map. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(12):5356-5362.
16. Actis AG, Versino E, Brogliatti B, Rolle T. Risk Factor for Primary Open Angle Glaucoma (POAG) Progression: A Study Ruled in Torino. *Open Ophthalmol J*. 2016;10:129-139.
17. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician*. 2016;93(8):668-674.
18. Prum BE, Lim MC, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, Gedde SJ, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect Preferred Practice Pattern (®) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):112-151.

19. Coleman AL, Miglior S. Risk Factors for Glaucoma Onset and Progression. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(1):S3-10.
20. Blumberg D, Skaat A, Liebmann JM. Emerging risk factors for glaucoma onset and progression. *Prog Brain Res*. 2015;221:81-101.
21. Kinsey VE. Comparative chemistry of aqueous humor in posterior and anterior chambers of rabbit eye, its physiologic significance. *AMA Arch Ophthalmol*. 1953;50(4):401-417.
22. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK. Aqueous outflow - A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:108-133.
23. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans. [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(13):3145-3166.
24. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*. 2010;3(4):52-59.
25. Johnstone M, Martin E, Jamil A. Pulsatile flow into the aqueous veins: manifestations in normal and glaucomatous eyes. *Exp Eye Res*. 2011;92(5):318-327.
26. Konstas AGP, Katsanos A, Quaranta L, Voudouragkaki IC, Diafas S et al. Ritmo circadiano y fluctuación de la presión intraocular. En: García J, Honrubia FM, García J, Júlvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. España: Sociedad Española de Oftalmología; 2013.p.49-57.
27. Carreras FJ, Porcel D, Alaminos M, Garzón I. Cell-cell adhesion in the preliminar region of the optic nerve head: a possible target for ionic stress. *Ophthalmic Res*. 2009;42(2):106-111.

28. Tamm ER, Fuchshofer R. What increases outflow resistance in primary open-angle glaucoma?. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(2):S101-S104.
29. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):73-127.
30. Kim KE, Kim MJ, Park KH, Jeung JW, Kim SH, Kim CY, et al. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-Angle Glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Ophthalmology.* 2016;123(3):532-541.
31. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, Cesareo M, Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res.* 2008;173:3-14.
32. Kyari F, Abdull MM, Bastawrous A, Gilbert CE, Faal H. Epidemiology of glaucoma in sub-saharan Africa: prevalence, incidence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20(2):111-125.
33. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-267.
34. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-2090.
35. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med.* 1991;325(20):1412-1417.

36. Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y, West SK, Oliva MS, Mmbaga BB. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(1):40-48.
37. Budenz DL, Barton K, Whiteside-de Vos J, Schiffman J, Bandi J, Nolan W, et al. Prevalence of glaucoma in an urban West African population: the Tema Eye Survey. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(5):651-658.
38. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1994;101(11):1851-1855.
39. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma.* 2004;13(5):371-376.
40. Hubel HD. Ojo, cerebro y visión. 2ª ed. Murcia: Servicio de Publicaciones, Universidad. 2000.
41. Salazar JJ. Glioarquitectura de la cabeza del nervio óptico humano: estudio inmunohistoquímico con anti-PGFA. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Thesis Doctoralis. 1994.
42. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(6):2012-2018.
43. Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R, Rojas B, Gallego BI, García Martín ES, et al. Anatomofisiología del nervio óptico: Glioarquitectura y vascularización. En: García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento del Glaucoma de Ángulo Abierto. LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2013. 69-88.

44. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(1):92-102.
45. Triviño A, Ramírez JM, Salazar JJ, Ramírez AI, García-Sánchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res.* 1996;36(14):2015-2028.
46. Fitzgibbon T, Taylor SF. Retinotopy of the human retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *J Comp Neurol.* 1996;375(2):238-251.
47. Ronald L, Radius MD, Douglas R, Anderson MD. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(6):1154-1158.
48. Carrera FJ, Rica R, Delgado AV. Modeling the patterns of visual field loss in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2011;88(1): E63-79.
49. Carreras FJ, Medina J, Ruiz-Lozano M, Carreras I, Castro JL. Virtual tissue engineering and optic pathways: plotting the course of the axons in the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(5):3107-3119.
50. Anderson DR, Hoyt WF, Hogan MJ. The fine structure of the astroglia in the human optic nerve and optic nerve head. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1967;65:275-305.
51. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(3):297-321.
52. Dandona L, Quigley HA, Brown AE, Enger C. Quantitative regional structure of the normal human lamina cribosa. A racial comparison. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(3):393-398.

53. Fontela García JR, Guerra González A, Pastor Jimeno JC, Pita Salorio D. Sistema visual. Bases anatomofisiológicas. En: Pastor Jimeno JC. Guiones de Oftalmología. 1a ed. Madrid: McGraw-Hill;1999. 19-51.
54. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(5):595-624.
55. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(7):1151-1158.
56. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, Tello C, Marmor M, Ritch R, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1579-1583.
57. Hammel N, Belghith A, Bowd C, Medeiros FA, Sharpsten L, Mendoza N, et al. Rate and pattern of rim area loss in healthy and progressing glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2016;123(4):760-770.
58. Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(10):1118-1124.
59. Hitchings RA, Spaeth GL. The optic disc in glaucoma. I: Classification. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(11):778-785.
60. Jonas JB, Fernández MC, Naumann GO. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(11):2942-2947.
61. Yamada H, Akagi T, Nakanishi H, Ikeda HO, Kimura Y, Suda K, et al. Microstructure of peripapillary atrophy and subsequent visual field progression in treated primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2016; 123(3):542-551.

62. Kim YW, Lee EJ, Kim TW, Kim M, Kim H. Microstructure of β -zone parapapillary atrophy and rate of retinal nerve fiber layer thinning in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1341-1349.
63. Jonas JB, Xu L. Optic disk hemorrhages in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(1):1-8.
64. Suh MH, Park KH. Period prevalence and incidence of optic disc haemorrhage in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(6):513-519.
65. Bengtsson B, Holmin C, Krakau CE. Disc haemorrhage and glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copneh)*. 1981;59(1):1-14.
66. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish PK, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2137-2143.
67. Pérez GV. Atlas de perimetría computerizada. Madrid: I.M.&C.1994.
68. Alió Sanz J, Fernández Fernández M, Fernández Vigo J, García Sánchez J, Macarro Merino A, Ramírez Sebastian JM, et al. Neurooftalmología. En: Pastor Jimeno JC. Guiones de Oftalmología. 1a ed. Madrid: McGraw-Hill; 1999. 19-51.
69. Johnson CA, Wall M, Thompson HS. A history of perimetry and visual field testing. *Optom Vis Sci*. 2011;88(1):E8-15.
70. Wirtschafter JD, Becker WL, Howe JB, Younge BR. Glaucoma visual field analysis by computed profile of nerve fiber function in optic disc sectors. *Ophthalmology*. 1982;89(3):255-267.

71. Grzybowski A. Harry Moss Traquair (1875-1954), Scottish ophthalmologist and perimetrist. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(4):455-459.
72. Weber J, Dannheim F, Dannheim D. The topographical relationship between optic disc and visual field in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1990; 68(5):568-574.
73. Levin LA. Pathophysiology of the progressive optic neuropathy of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18(3):355-364.
74. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2008;115(7):1123-1129.
75. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:429-440.
76. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. The relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology.* 2009;116:1125-1133.
77. Leske MC, Heijil A, Hyman L, Bengtsson B. EMGT: design and baseline data. *Ophthalmology.* 1999;106(11):2144-2153.
78. Heijil A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M. EMGT Group. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268-1279.
79. Mackenzie P, Cioffi G. How Does Lowering of Intraocular Pressure Protect the Optic Nerve?. *Survey of ophthalmology.* 2008;53(1):S39-43.
80. Sommer A. Ocular hypertension and normal-tension glaucoma: time for banishment and burial. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(6):785-787.

81. Fernandez-Bahamonde JL, Roman-Rodriguez C, Fernández-Ruiz MC. Central Corneal Thickness as a Predictor of Visual Field Loss in Primary Open Angle Glaucoma for a Hispanic Population. *Semin Ophthalmol*. 2011;26(1):28-32.
82. Chauhan BC, Hutchison DM, LeBlanc RP, Artes PH, Nicolela MT. Central Corneal Thickness and Progression of the visual field and optic disc in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1008-1012.
83. Jonas JB, Stroux A, Velten I, Juenemann A, Martus P, Budde WM. Central Corneal Thickness Correlated with Glaucoma Damage and Rate of Progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1269-74.
84. Schmidt TA. The clinical application of the Goldman applanation tonometer. *Am J Ophthalmol*. 1960;49:967-978.
85. Cao KY, Kapasi M, Betchkal JA, Birt CM. Relationship between central corneal thickness and progression of visual field loss in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(2):155-158.
86. Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, Diniz-Filho A, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Corneal Hysteresis and Progressive Retinal Nerve Fibler Layer Loss in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:29-36.
87. Strehlo M, Dariel R, Giraud JM, Verret C, Fenolland JR, Crochelet O et al. Évaluation des facteurs biomécaniques cornéens mesurés à l'Ocular Response Analyzer dans l'hypertension intraoculaire, le glaucome primitif à angle ouvert et chez le sujet normal. Étude prospective sur 329 yeux. *J Fr Ophthalmol*. 2008;31(10):953-960.
88. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):868-875.

89. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan K, Sachdev N. Corneal Hysteresis but Not Corneal Thickness Correlates with Optic Nerve Surface Compliance in Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(8):3262-3268.
90. 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(8):1533-1540.
91. De Moraes CV, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma*. 2012;21(4):209-213.
92. Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(4):639-647.
93. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(2):216-220.
94. Jonas JB, Nagaoka N, Fang YX, Weber P, Ohno-Matsui K. Intraocular Pressure and Glaucomatous Optic Neuropathy in High Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(13): 5897-5906.
95. Sawada Y, Araie M, Ishikawa M, Yoshitomi T. Multiple Temporal Lamina Cribosa Defects in Myopic Eyes with Glaucoma and Their Association with Visual Field Defects. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1600-1611.
96. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004; 21(6):609-614.
97. Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmologica*. 2005;219(1):1-10.

98. Ellis JD, Evans JMM, Ruta DA, Baines PS, Leese G, MacDonald TM et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is a diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicine Monitoring Unit. Br J Ophthalmol. 2000;84(11):1218-1224.
99. Zheng Y, Wong TY, Cheung CY, Lamoureux E, Mitchell P, He M et al. Influence of diabetes and diabetic retinopathy on the performance of Heidelberg retina tomography II for diagnosis of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(11):5519-5524.
100. Jansonius NM, Nevalainen J, Selig B, Zangwill LM, Sample PA, Budde WM, et al. A mathematical description of. Nerve fiber bundle trajectories and their variability in the human retina. Vision Res. 2009; 49(17):2157-2163.
101. Jansonius NM, Schiefer J, Nevalainen J, Paetzold J, Schiefer U. A mathematical model for describing the retinal nerve fiber bundle trajectories in the human eye: average course, variability, and influence of refraction, optic disc size and optic disc position. Exp Eye Res. 2012;105:70-78.
102. Weber J, Ulrich H. A perimetric nerve fiber bundle map. Int Ophthalmol. 1991; 15(3):193-200.
103. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. Ophthalmology. 2000;107(10):1809-1815.
104. Jeoung JW, Kim TW, Kang KB, Lee JJ, Park KH, Kim DM. Overlapping of retinal nerve fibers in the horizontal plane. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(5):1753-1755.
105. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. Arch Ophthalmol. 1979; 97(6):1154-1158.

106. Denniss J, McKendrick AM, Turpin A. An anatomically customizable model relating the visual field to the optic nerve head in individuals eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):6981-6990.
107. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, Burgoyne CF, Downs JC. IOP-induced lamina cribosa displacement and scleral canal expansion: an analysis of factor interactions using parameterized eye-specific models. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(3):1896-1907.
108. Burgoyne CF, Downs JC. Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma.* 2008;17(4):318-328.
109. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(1):39-73.
110. Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(11): 4189-4199.
111. Holmin C, Thorburn W, Krakau CE. Treatment versus no treatment in chronic open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1988;66:170-173.
112. Leske MC, Hyman L, Hussein M, Heijl A, Bengtsson B. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(5):625-626.
113. Akagi T, Iida Y, Nakanishi H, Tereda N, Morooka S, Yamada H, et al. Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:237-249.

114. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016; 123(12):2498-2508.
115. Tham YC, Siantar RG, Cheung CY, Tan SP, Koh VT, Aung T. Inter-Relationships Between Retinal Vascular Caliber, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, and Glaucoma: A Mediation Analysis Approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(8):3803-3809.
116. Chihara E, Dimitrova G, Amano H, Chihara T. Discriminatory power of superficial vessel density and prelaminar vascular flow index in eyes with glaucoma and ocular hypertension and normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):690-697.
117. Konstas A, Mikropoulos DG, Irkec M. Open-angle glaucoma and ocular perfusion. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(10):1273-1274.
118. Anderson DR. Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation. *Ophthalmologica*. 1996;210(5):257-262.
119. Orgül S, Meyer P, Cioffi GA. Physiology of blood flow regulation and mechanisms involved in optic nerve perfusion. *J. Glaucoma*. 1995; 4(6):427-443.
120. Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwna J Ophthalmol*. 2016;6(4):182-186.
121. Carreras FJ. Pathogenesis of glaucoma: how to prevent ganglion cell from axonal destruction?. *Neural Regen Res*. 2014;9(23):2046-2047.
122. Carreras FJ, Porcel D, Muñoz-Avila JI. Mapping the Surface astrocytes of the optic disc: a fluid-conducting role of the astrocytic covering of the central vessels. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(3):300-308.

123. Wolter JR. Pores in the internal limiting membrane of the human retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1964;42:971-974.
124. Carreras FJ, Porcel D, Guerra-Tschuschke I, Carreras I. Fenestrations and preferential flow routes in the prelaminar optic nerve through wet scanning electron microscope and perfusion of tracers. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(7):705-717.
125. Chihara E, Honda Y. Preservation of nerve fiber layer by retinal vessels in glaucoma. *Ophthalmology*. 1992;99(2):208-214.
126. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(1):1-40.
127. Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(2):86-90.
128. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178-1181.
129. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):39-43.
130. Knight OJ, Girkin CA, Budenz DL, Durbin MK, Feuer WJ, Cirrus OCT Normative Database Study Group. Effect of race, age, and axial length on optic nerve head parameters and retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD-OCT. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(3):312-318.
131. Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):150-161.

132. Leal-Fonseca M, Rebolleda G, Oblanca N, Moreno-Montañes J, Muñoz-Negrete FJ. A comparison of false positives in retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular ganglion cell-inner plexiform layer from two spectral-domain optical coherence tomography devices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(2):321-330.
133. Baniasadi N, Wang M, Wang H, Jin Q, Elze T. Ametropia, retinal anatomy, and OCT abnormality patterns in glaucoma. 2. Impacts of optic nerve head parameters. *J Biomed Opt*. 2017;22(12):1-9.
134. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR, Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2011;118(2):241-248.
135. Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF, Fogagnolo P, García-Feijoo J. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3018-3025.
136. Wong E, Yoshioka N, Kalloniatis M, Zangerl B. Cirrus HD-OCT short-term repeatability of clinical retinal nerve fiber layer measurements. *Optom Vis Sci*. 2015;92(1):83-88.
137. Hwang YH, Kim YY, Kim HK, Sohn YH. Ability of cirrus high-definition spectral-domain optical coherence tomography clock-hour, deviation, and thickness maps in detecting photographic retinal nerve fiber layer abnormalities. *Ophthalmology*. 2013;120(7):1380-1387.
138. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Choi EH, Hong S, Kim CY. Spectral-domain optical coherence tomography for detection of localized retinal nerve fiber layer defects in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(9):1121-1128.

139. Mundial AM. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 1964-2013.
140. Méndez Hernández C, García Feijó J. Perimetría Octopus. En:García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijó J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento del Glaucoma de Ángulo Abierto. LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología; 2013. 193-212.
141. Carlson NB, Kurtz D, Heath DA, Hines C. Procedimientos Clínicos en el Examen Visual. Madrid: Artes Gráficas Rogar; 1994.
142. Martín Andrés A, Luna del Castillo JD. Bioestadística para las ciencias de la salud+.1ªedición.Madrid:Ediciones Norma-Capitel;2004.
143. Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. Prim Care. 2015;42(3):437-449.
144. Alasil T, Wang K, Yu F, Field MG, Lee H, Baniyadi N et al. Correlation of retinal nerve fiber layer thickness and visual fields in glaucoma: a broken stick. Am J Ophthalmol. 2014;157(5):953-959.
145. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1995;113(5):586-596.
146. Park SB, Sung KR, Kang SY, Kim KR, Kook MS. Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2009;127(12):1603-1609.
147. Lisboa R, Paranhos A Jr, Weinreb RN, Zangwill LM, Leite MT, Medeiros FA. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(5):3417-3425.

148. Hougaard JL, Heijl A, Bengtsson B. Glaucomatous retinal nerve fiber layer defects may be identified in Stratus OCT images classified as normal. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(5):569-575.
149. Pantcheva MB, Wollstein G, Ishikawa H, Noecker RJ, Schuman JS. Optical coherence tomography algorithm failure to detect nerve fiber layer defects: report of two cases. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(9):1141-1142.
150. Rao HL, Addealli UK, Chaudhary S, Kumbar T, Senthil S, Choudhari NS, Garudadri CS. Ability of different scanning protocols of spectral domain optical coherence tomography to diagnose preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7252-7257.
151. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26(6):688-710.
152. Chauhan BC. Detection of glaucoma: the role of new functional and structural tests. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):93-95.
153. Malik R, Swanson WH, Garway-Heath DF. Structure-function relationship in glaucoma: past thinking and current concepts. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(4):369-380.
154. Girka CA. Relationship between structure of optic nerve/nerve fiber layer and functional measurements in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):96-101.
155. Leung CK, Liu S, Weinreb RN, Lai G, Ye C, Cheung CY et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma a prospective analysis with neuroretinal rim and visual field progression. *Ophthalmology.* 2011;118(8):1551-1557.

156. Öhnell H, Heijl A, Anderson H, Bengtsson B. Detection of glaucoma progression by perimetry and optic disc photography at different stages of the disease: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(3):281-287.
157. Anderson RS. The psychophysics of glaucoma: improving the structure/function relationship. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25(1):79-97.
158. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Medeiros FA. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J Glaucoma.* 2012;21(1):49-54.
159. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Tavares IM, Hoffmann EM, Bourne RR, Sample PA et al. Structure-function relationship using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):2889-2895.
160. Leung CK, Chong KK, Chan WM, Yiu CK, Tso MY, Woo J et al. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by Stratus OCT and GDx VCC, II: structure/function regression analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(10):3702-3711.
161. Repka MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology.* 1989;96(1):26-32.
162. Li S, Wang X, Li S, Wu G, Wang N. Evaluation of optic nerve head and retinal nerve fiber layer in early and advance glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(3):429-434.

163. Schrems WA, Mardin CY, Horn FK, Juenemann AG, Laemmer R. Comparison of scanning laser polarimetry and optical coherence tomography in quantitative retinal nerve fiber assessment. *J Glaucoma*. 2010;19(2):83-94.

164. Lee EJ, Kim TW, Kim JA, Kim JA. Central visual field damage and parapapillary choroidal microvasculature dropout in primary open angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2018;125(4):588-596.

165. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Reddy HB, Riyazuddin M, Dasari S et al. Regional comparisons of optical coherence tomography angiography vessel density in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2016;171:75-83.

X - ANEXOS

ANEXO 1. Protocolo de Comité Ético, UCAM.

 UCAM UNIVERSIDAD CATÓLICA SAN ANTONIO		COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM	
DATOS DEL PROYECTO			
Título:	"Modelo virtual de la vía óptica retino cortical"		
Investigador Principal	Nombre	Correo-e	
Dr.	Jerónimo Lajara Blesa	jlajara@ucam.edu	
INFORME DEL COMITÉ			
Fecha	27/04/2018	Código	CE041809
Tipo de Experimentación			
Investigación experimental clínica con seres humanos			
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales			
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos			
Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos			
Uso de datos personales, información genética, etc.			X
Experimentación animal			
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas			
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)			
Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación			
Nada Obsta			
Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación			
Nada Obsta			
			



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	X
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	

MOTIVACIÓN

Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

El Secretario,



Fdo.: José Alarcón Teruel

ANEXO 2. Compromiso confidencialidad.**Compromiso de confidencialidad**

De conformidad con la normativa legal vigente y las pautas de ética de la investigación para la realización del proyecto de tesis doctoral adscrita al departamento de ciencias de la salud en la Universidad Católica de Murcia, los abajo firmantes aceptan el compromiso para proteger la confidencialidad de los datos de los pacientes de acuerdo a la normativa para realización de estudio tipo retrospectivo para que:

- 1- En el tratamiento de los datos de los pacientes que se generen en el desarrollo del citado estudio, se cumpla la Ley Orgánica de Protección de dato 15/1999.
- 2- La base de datos generada para la realización del estudio no contendrá datos personales de los pacientes, por lo que será imposible identificar a ninguno de ellos.
- 3- El compromiso de las partes a poner los medios necesarios para que la información no sea divulgada ni cedida. Adoptarán las medidas de seguridad respecto a información confidencial evitando su pérdida, robo o sustracción.

Doctorando:



Yaiza Cañovas Serrano
12-04-2018

Director de Tesis:



Gerónimo Luján Blesa
12-4-2018

