

Fátima Jiménez Aragón

Ecografía Doppler oftálmica en el diagnóstico precoz del glaucoma

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Larrosa Poves, José Manuel
Artigas Martín, José María

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ECOGRAFÍA DOPPLER OFTÁLMICA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL GLAUCOMA

Autor

Fátima Jiménez Aragón

Director/es

Larrosa Poves, José Manuel
Artigas Martín, José María

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

**ECOGRAFÍA DOPPLER
OFTÁLMICA EN EL
DIAGNÓSTICO
PRECOZ DEL
GLAUCOMA.**

TESIS DOCTORAL

FÁTIMA JIMÉNEZ ARAGÓN

2013

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Luis Pablo Júlvez, por ser el referente en este trabajo, cuyo amplio conocimiento en el campo de la investigación y su facilidad a la hora de transmitirlo así como su disponibilidad y accesibilidad, han sido a lo largo de estos años mi principal fuente de ánimo.

A los Directores de la tesis, Dr. Artigas y Dr. Larrosa, que me han ayudado en todos y cada uno de los pasos dados a lo largo de estos años y han resuelto todos mis dudas, a pesar de las dificultades debidas a la distancia.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, por permitirme colaborar con ellos en un proyecto tan interesante y hacerme partícipe de su afán investigador.

A mis compañeros del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet, por su apoyo y comprensión. En especial: al Dr. Remirez por confiar en el proyecto y facilitarnos los medios materiales y humanos necesarios; a la Dra. Larrosa por ser la pionera en la ecografía Doppler orbitaria en el Hospital y confiar en mí para acompañarla; y a la Dra. García Mur por ser un gran apoyo y la mejor maestra, compañera y amiga.

A mis compañeros del Hospital General Universitario de Ciudad-Real, Antonio, Javier y Trini, por su disponibilidad y su confianza en mí.

A mi familia por su ayuda incondicional y su entrega sin límites en todos mis proyectos, y en este en particular.

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN	1
2. HIPÓTESIS	3
3. OBJETIVOS	4
4. INTRODUCCIÓN	6
4.1. Glaucoma	6
4.1.1. Definición	6
4.1.2. Epidemiología	7
4.1.3. Clínica y evolución	9
4.1.4. Etiopatogenia del glaucoma	16
4.1.4.1. Factores de riesgo	16
4.1.4.2. Teorías etiopatogénicas clásicas	21
4.1.5. Flujo sanguíneo ocular y glaucoma	23
4.1.5.1. Anatomía vascular orbitaria	23
4.1.5.2. Fisiología del flujo sanguíneo ocular	26
4.1.5.3. Flujo sanguíneo ocular y glaucoma	32
4.2. Diagnóstico de glaucoma	34
4.2.1. Exploración oftalmológica básica	34
4.2.1.1. Anamnesis	34
4.2.1.2. Tonometría	34
4.2.1.3. Paquimetría	35
4.2.1.4. Gonioscopia	36
4.2.2. Métodos funcionales	36
4.2.2.1. Perimetría automatizada convencional	36
4.2.2.2. Perimetría automatizada de longitud de onda corta	38
4.2.2.3. Electrorretinograma	39
4.2.3. Métodos estructurales	40
4.2.3.1. Oftalmoscopia	41
4.2.3.2. Fotografía ocular.....	42
4.2.3.3. Planimetría	44
4.2.3.4. Fotografía monocromática de la CFNR	44
4.2.3.5. Laser confocal de barrido: HRT	47
4.2.4. Estudio del flujo sanguíneo ocular	56
4.2.4.1. Analizador de vasos retinianos	57
4.2.4.2. Estudio de la pulsatilidad del flujo sanguíneo ocular	57

4.2.4.3.	Flujometría con láser Doppler	58
4.2.4.4.	Flujometría con láser Speckle	59
4.2.4.5.	Angiografía oftalmoscópica con láser	59
4.2.4.6.	Ecografía Doppler color	60
4.3.	Ecografía Doppler y glaucoma	61
4.3.1.	Bases de la ecografía y principios físicos de los ultrasonidos	61
4.3.2.	Bases y principios físicos de la ecografía Doppler	67
4.3.3.	Seguridad en la ecografía	76
4.4.	Ecografía Doppler en oftalmología	78
4.4.1.	Descripción de la anatomía y vascularización orbitaria con ecografía Doppler	78
4.4.2.	Descripción de los valores velocimétricos con ecografía Doppler de los vasos orbitarios en la población normal	84
4.4.3.	Indicaciones de la ecografía Doppler en oftalmología	86
4.4.3.1.	Alteraciones orbitarias no vasculares	86
4.4.3.2.	Alteraciones vasculares orbitarias	87
4.5.	Ecografía Doppler orbitaria y glaucoma	89
4.5.1.	Antecedentes	89
4.5.2.	Reproducibilidad	90
4.5.3.	Descripción de los valores velocimétricos medios con ecografía Doppler de los vasos orbitarios en pacientes con GPAA	91
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
5.1.	Diseño del estudio	93
5.2.	Selección de la muestra para el estudio	93
5.2.1.	Consentimiento informado	93
5.2.2.	Criterios de inclusión y exclusión	94
5.2.3.	Tipos de pacientes incluidos en la muestra	95
5.2.3.1.	Pacientes control	96
5.2.3.2.	Pacientes sospechosos de glaucoma	97
5.2.3.3.	Pacientes con glaucoma incipiente	97
5.3.	Protocolo exploratorio	97
5.4.	Metodología de las pruebas complementarias	99
5.4.1.	Paquimetría ultrasónica corneal central	99
5.4.2.	Perimetría automatizada convencional	100
5.4.3.	Estereofotografías papilares	104
5.4.4.	Oftalmoscopia láser confocal de barrido	105

5.4.5. Estudio de flujo ocular con ecografía Doppler.....	114
5.5. Clasificación en grupos	124
5.5.1. Según el glaucoma probability score (GPS)	124
5.6. Estadística	125
5.6.1. Estadística descriptiva	125
5.6.2. Estadística analítica	125
6. RESULTADOS	128
6.1. Cálculo muestral	128
6.2. Clasificación de la muestra según los parámetros estructurales del HRT: Clasificación de la muestra por el glaucoma probability score (GPS).....	129
6.3. Características demográficas y clínicas de los pacientes	131
6.3.1. Características demográficas y clínicas de la muestra	131
6.3.2. Características demográficas y clínicas en los grupos de pacientes clasificados en función del valor del GPS	133
6.4. Resultados del estudio de reproducibilidad intraobservador	135
6.5. Características del flujo sanguíneo retrobulbar.....	137
6.5.1. Valores del flujo sanguíneo retrobulbar en los diferentes grupos de pacientes clasificados en función del GPS	137
6.5.2. Comparación de medias de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar entre los diferentes grupos de pacientes clasificados en función del GPS	142
6.6. Análisis multivariante entre los factores clínico-demográficos y oftalmológicos	148
6.7. Análisis multivariante de los valores hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar obtenidos por ecografía Doppler	149
6.8. Estudio de correlación entre las características clínicas y datos exploratorios oftalmológicos basales con los parámetros hemodinámicos retrobulbares obtenidos con ecografía Doppler	155
6.8.1. Correlación entre el grosor corneal central y los parámetros hemodinámicos	155
6.8.2. Correlación entre la presión de perfusión ocular y los parámetros hemodinámicos	156
6.8.3. Correlación entre la presión intraocular y los parámetros hemodinámicos.....	158

6.8.4. Correlación entre el cociente excavación-disco vertical y los parámetros hemodinámicos	159
6.8.5. Correlación entre los datos perimétricos (ccDM y ccDSMN) y los parámetros hemodinámicos	160
7. DISCUSIÓN	161
7.1. Justificación de la metodología de estudio	161
7.1.1. Comentario sobre la selección del tamaño muestral	162
7.1.2. Comentario sobre la selección de los sujetos de la muestra	164
7.2. Comentarios sobre la clasificación de pacientes	168
7.3. Comentarios sobre las características demográficas y clínicas	171
7.3.1. Características demográficas y clínicas de la muestra	171
7.3.2. Características demográficas y clínicas en los diferentes grupos de pacientes	174
7.4. Comentarios sobre el estudio de reproducibilidad intraobservador ...	178
7.5. Comentarios sobre el estudio Doppler de la vascularización retrobulbar.....	184
7.5.1. Comentarios sobre la metodología empleada en el estudio con ecografía Doppler de la vascularización orbitaria.....	184
7.5.2. Comentarios sobre los valores del flujo sanguíneo retrobulbar obtenidos en los diferentes grupos de pacientes clasificados en función del GPS.....	186
7.5.3. Comentarios sobre los resultados obtenidos en la comparación de medias de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar entre los diferentes grupos de pacientes clasificados en función del GPS.....	189
7.6. Comentarios sobre el análisis multivariante entre los factores clínico-demográficos y oftalmológicos en relación con el desarrollo de glaucoma.....	193
7.7. Comentarios sobre el análisis multivariante de los valores hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar obtenidos por ecografía Doppler.....	194

7.8. Comentarios sobre el estudio de correlación entre las características clínicas y datos exploratorios oftalmológicos basales con los parámetros hemodinámicos retrobulbares obtenidos con ecografía Doppler.....	198
7.8.1. Correlación entre el grosor corneal central y los parámetros hemodinámicos	198
7.8.2. Correlación entre la presión de perfusión ocular y los parámetros hemodinámicos	200
7.8.3. Correlación entre la presión intraocular y los parámetros hemodinámicos.....	203
7.8.4. Correlación entre el cociente excavación-disco vertical y los parámetros hemodinámico	204
7.8.5. Correlación entre los datos perimétricos (ccDM y ccDSMN) y los parámetros hemodinámicos	206
8. CONCLUSIONES	208
9. BIBLIOGRAFÍA	210
10.ABREVIATURAS	240
11.ANEXOS	243
11.1. Anexo 1	243
11.2. Anexo 2	247

1. JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es una neuropatía multifactorial en la que se produce una pérdida adquirida e irreversible de las fibras del nervio óptico. Como consecuencia de ello tiene lugar una pérdida progresiva y característica del campo visual.

Las consecuencias sociales y económicas de esta enfermedad son muy importantes, ya que constituye la segunda causa de ceguera en el mundo, principalmente debido al glaucoma de ángulo abierto, por detrás de las cataratas en el mundo desarrollado y de las enfermedades infecciosas oculares en el mundo subdesarrollado.

Debido al patrón de pérdida de campo visual, el daño glaucomatoso puede pasar desapercibido hasta etapas en las que ya se ha producido una cantidad importante de tejido nervioso a nivel del anillo neuroretiniano o de la capa de fibras nerviosas de la retina. Por lo tanto, **la detección precoz del glaucoma** es crucial para prevenir esta pérdida visual.

Si bien el aumento de la presión intraocular (PIO) constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, su presencia no es una constante, y son muchos los factores que se han barajado, entre los que el flujo sanguíneo ocular (FSO) parece desempeñar un papel etiopatogénico fundamental. El interés creciente en los factores vasculares radica, por una parte, en su implicación en el mecanismo etiopatogénico y, por otra, en su potencial utilidad como dianas terapéuticas.

De todos los métodos disponibles para estudiar el FSO, la ecografía

Doppler constituye un método rápido, no invasivo, ampliamente disponible y reproducible que permite el estudio de los vasos retrobulbares y de su hemodinámica.

A pesar de todos los métodos de los que se disponen para el diagnóstico de glaucoma (funcionales y estructurales), especialmente en estadios precoces, ninguno ha demostrado una utilidad completa en todo tipo de pacientes.

2. HIPÓTESIS

El flujo sanguíneo ocular y los factores vasculares en general forman parte de la etiopatogenia del glaucoma desde etapas precoces de la enfermedad. La ecografía Doppler color permite obtener imágenes y datos de la vascularización retrobulbar de forma reproducible, por lo que se perfila como una herramienta diagnóstica potencial complementaria en algunos pacientes con glaucoma.

3. OBJETIVOS

1. Analizar la reproducibilidad intraobservador de la ecografía Doppler en el estudio de la vascularización orbitaria.
2. Describir y comparar los valores de varias características clínicas y datos exploratorios oftalmológicos basales (incluidos el grosor corneal central, la presión intraocular, la presión de perfusión ocular, el cociente excavación-disco y los datos perimétricos) en los pacientes de nuestra muestra, clasificados por grupos de menor a mayor afectación glaucomatosa por técnicas estructurales.
3. Describir y comparar los valores del flujo sanguíneo retrobulbar estudiado mediante ecografía Doppler en los pacientes de nuestra muestra, clasificados por grupos de menor a mayor afectación glaucomatosa por técnicas estructurales. Analizar en qué vasos orbitarios y en qué parámetros hemodinámicos se producen diferencias entre los grupos.
4. Desarrollar una función logística discriminante a partir de los parámetros hemodinámicos más representativos según un análisis multivariante de los mismos. Evaluar la capacidad diagnóstica de dicha función logística discriminante.

5. Analizar la correlación entre las características clínicas y datos exploratorios oftalmológicos basales con los parámetros hemodinámicos retrobulbares obtenidos con ecografía Doppler.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. GLAUCOMA

4.1.1. DEFINICIÓN

El término glaucoma engloba un grupo de neuropatías ópticas caracterizadas por la pérdida lenta y progresiva de las fibras del nervio óptico (NO) que provoca cambios morfológicos característicos de la papila (excavación del NO) y de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) que se traducen en la pérdida de campo visual (CV) con un patrón también característico (1, 2). Inicialmente es asintomático pero conduce a una pérdida progresiva e irreversible del CV. Incluso antes de que el deterioro sea cuantificable, la pérdida de tejido nervioso del anillo neuroretiniano puede ser importante (3), por lo que la detección precoz es un aspecto fundamental en el manejo de esta patología. No existe todavía una prueba lo suficientemente sensible y específica para que se pueda usar como único método de diagnóstico.

La forma más frecuente de esta enfermedad es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o glaucoma crónico simple (GCS), en el que hay ausencia de alteraciones congénitas y otras enfermedades oculares.

El glaucoma es una entidad multifactorial, de etiopatogenia parcialmente inexplicada, en la que confluyen múltiples elementos determinando una susceptibilidad individual al daño glaucomatoso. Si bien el aumento de la presión intraocular (PIO) constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (4), su presencia no es una constante, y son muchos los factores que se han barajado, entre los que

el flujo sanguíneo ocular (FSO) parece desempeñar un papel etiopatogénico fundamental.

4.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Existe cierta disparidad entre los resultados de los estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre la enfermedad glaucomatosa, debido al empleo de distintas poblaciones con diferentes criterios diagnósticos y métodos de análisis.

El glaucoma es la 2ª causa de ceguera en el mundo, representando el 12% de la ceguera global, principalmente debido al glaucoma de ángulo abierto, por detrás de las cataratas en el mundo desarrollado y de las enfermedades infecciosas oculares en el mundo subdesarrollado (5). Además constituye la cuarta causa de ceguera irreversible, con aproximadamente 6,8 millones de personas ciegas por esta enfermedad en el mundo entero (6) .

La incidencia aumenta con la edad; se estima que es de 0,08/1000 al año en la cuarta década de la vida y pasa al 1,46/1000 al año en las personas mayores de 80 años, y lo más preocupante es que un 50% de todos los casos están sin diagnosticar.

En cuanto a la prevalencia también se incrementa exponencialmente con la edad en todos los grupos raciales, y aunque este incremento es más rápido en blancos que en negros o asiáticos, sin embargo, para cualquier grupo de edad, la prevalencia es mayor en sujetos de raza negra (6). Se estima que en poblaciones de blancos presenta un rango de 0,4-1,6% entre los 40-65 años, incrementándose a un 6% en mayores de 70 años. En

sujetos de raza negra, la prevalencia varía desde un 2,9 a un 7,2%, y en torno a un 16% para los mismos grupos de edad. En asiáticos las cifras se sitúan entre un 0,6 y un 1,6% para el primer rango de edad y en un 3% para los mayores de 70 años.

En Estados Unidos (EE.UU.) existen casi dos millones de americanos mayores de 35 años afectados de la enfermedad glaucomatosa. Cada año se detectan aproximadamente 300.000 casos nuevos. El glaucoma determina unos gastos de tratamiento médico directo que ascienden a 400 millones de dólares así como otros 1900 millones en concepto de coste de trabajo productivo (7).

En Europa la prevalencia varía entre el 0,41% y el 1,86%, llegando a superar el 3% en personas mayores de 75 años (8).

En España, la prevalencia se sitúa entre el 1 y el 2%, aumentando al 3-4% en mayores de 70 años, y al 10% si los padres padecen la enfermedad. La octava parte de los casos de ceguera se deben a esta enfermedad. En nuestro país el glaucoma, la retinopatía diabética y los traumatismos oculares son las principales causas de ceguera permanente (9, 10). En un estudio realizado en 1987 por la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) y la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) se determinó que el glaucoma era la 5ª enfermedad ocular más frecuente y la causa del 12,5% de las cegueras en nuestro medio. Según la SEO, entre el 2-5% de la población mayor de 45 años padece alguna de las formas clínicas de la enfermedad y según estudios realizados por el servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Servet esta incidencia podría situarse en más del 7% y a pesar de los

esfuerzos realizados para el diagnóstico y tratamiento la mitad de los pacientes no habrían sido identificados por el momento.

Las consecuencias sociales y económicas son muy importantes, alrededor del 8.5% de las visitas de pacientes a la consulta oftalmológica son por causa del glaucoma. Según Lee (11), en EE.UU. el gasto sanitario específico para el glaucoma crónico simple en el primer año tras el diagnóstico, asciende a 1570 \$ por paciente, lo que supone el 13% del total del gasto sanitario para pacientes glaucomatosos menores de 65 años y el 10% para pacientes glaucomatosos de 65 ó más años. En los años siguientes al diagnóstico el cargo sanitario específico relativo al glaucoma crónico simple se mantiene en 1458 \$ (7,8% del total del gasto sanitario invertido en estos pacientes glaucomatosos).

4.1.3. CLÍNICA Y EVOLUCIÓN

La pérdida de las fibras nerviosas (axones de las células ganglionares), es el primer cambio producido en el nervio óptico desde el inicio de la enfermedad glaucomatosa. Suele iniciarse en el cuadrante infero-temporal de la papila, a continuación en el cuadrante supero-temporal y posteriormente en la zona temporal más horizontal, siguiendo el cuadrante nasal inferior y por último el sector nasal superior llegándose en estadios finales a sustituir todo el tejido nervioso del nervio óptico por tejido glial (12). Estos hechos se traducen en una serie de cambios característicos de la enfermedad, tanto morfológicos a nivel de la papila, como su correlación funcional en el campo de visión.

PAPILA ÓPTICA NORMAL

El **disco óptico** está delimitado por el **anillo escleral de Elschnig**, más visible en el lado temporal, que presenta una forma discretamente oval en sentido vertical, (el diámetro vertical es un 9% mayor que el horizontal). El tamaño del disco óptico está condicionado por la amplitud del canal escleral por lo que existe una gran variabilidad interindividual. Se ha comprobado que en ojos con errores refractivos superiores a -8 dioptrías (D) las papilas son significativamente más grandes y en ojos con errores refractivos superiores a $+5$ D significativamente más pequeñas (13).

La **excavación papilar** se define como la depresión central de la papila por debajo del plano retiniano, delimitada por el contorno interno del anillo neuroretiniano. Puede ser estimada por el cambio de contorno de la superficie papilar, (para lo que es indispensable la visión estereoscópica) o por la desviación de los pequeños vasos. La excavación papilar fisiológica presenta una morfología discretamente oval en el eje horizontal, siendo el diámetro horizontal un 7% mayor que el vertical ya que es en los polos superior e inferior de la papila por donde penetran un mayor número de fibras nerviosas. La superficie de la excavación presenta una elevada variabilidad interindividual que depende de la acomodación de los axones retinianos al espacio del canal escleral. Mientras el número de axones de células ganglionares retinianas permanece relativamente estable en personas normales o sanas ($1.158.000 \pm 222.000$, con un rango entre 77.000 y 1.679.000) (14), el tamaño del canal escleral varía considerablemente (15), en relación a la longitud axial ocular (16), de manera que cuanto mayor es el

tamaño del canal escleral y de la papila, mayor es el de la excavación y viceversa.

El **anillo neuroretiniano** es el tejido neural papilar que se encuentra comprendido entre la excavación y el límite interno del anillo escleral de Elschnig. Se considera el equivalente intrapapilar de la capa de fibras nerviosas de la retina. Es significativamente más ancho en los polos superior e inferior por donde penetran un mayor número de axones ganglionares y su porción más delgada corresponde al sector temporal.

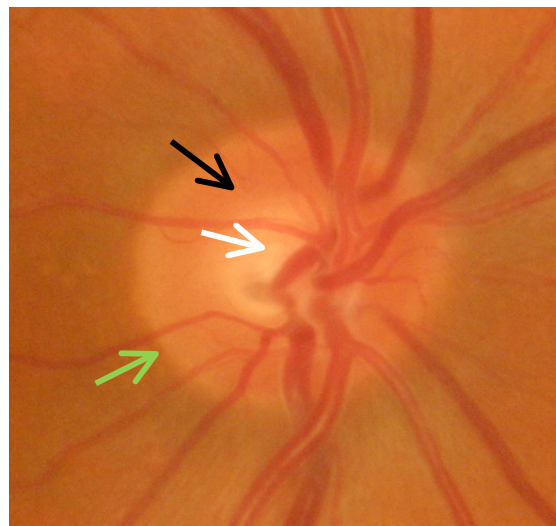


Figura 1: Representación esquemática de los diferentes componentes de la papila óptica normal. Flecha verde anillo de Elschnig (límite externo del disco óptico), flecha negra anillo neuroretiniano y flecha blanca, excavación

Rodeando el contorno papilar y por fuera del anillo escleral de Elschnig pueden encontrarse zonas de atrofia coriorretiniana. Las zonas de atrofia peripapilar pueden ser de 2 tipos: alfa y beta:

- Alfa: Más periférica. Se caracteriza por la presencia de áreas de hipo e hiperpigmentación irregular.

- Beta o interna: Puede reconocerse la esclera y los grandes vasos coroideos.

En casi todos los ojos normales es posible distinguir la zona Alfa, sin embargo, es muy raro encontrar una zona Beta, cuya localización más frecuente es la temporal inferior.

En la región peripapilar se puede distinguir el patrón estriado característico de la CFNR, más fácilmente visible con luz aneritra.

PAPILA ÓPTICA GLAUCOMATOSA

Como consecuencia de la pérdida progresiva de fibras nerviosas siguiendo un patrón típico, al analizar la papila de pacientes glaucomatosos podemos encontrar los siguientes cambios característicos de esta patología:

- **Relación excavación/disco (E/D) grande:** El aumento generalizado de la excavación papilar es el cambio más frecuente (pero menos específico) de la papila óptica glaucomatosa. Existe una gran variabilidad interindividual en la proporción E/D lo que puede dificultar la diferenciación de una excavación grande como resultado del glaucoma, de una excavación fisiológicamente grande. Sin embargo un aumento en el tamaño de la excavación al comparar con fotografías o dibujos previos, es virtualmente patognomónico de glaucoma. En general puede considerarse como sugestiva de patología una proporción E/D mayor de 0,6.

- **Excavación vertical y muescas:** Debido a que la lesión glaucomatosa es más probable en el borde neuroretiniano temporal-inferior, seguida en frecuencia por la lesión temporal-superior (12), a medida que las

fibras se lesionan, el nervio óptico puede desarrollar una muesca en el borde infero-temporal o supero-temporal. Una proporción E/D vertical superior a 0,2 DD (diámetros de disco) de la proporción E/D horizontal puede considerarse como sugestiva de patología.

- **Excavación asimétrica de la papila óptica:** Una diferencia en las proporciones E/D mayor a 0,2 indica lesión en el ojo con una proporción mayor. Esto es cierto incluso si ambos nervios ópticos tienen bordes neuroretinianos aparentemente sanos.

- **Cambios en el ANR:** La exploración del nervio óptico no debe limitarse a la excavación ya que ésta, según se ha descrito previamente, puede presentar una gran variabilidad incluso en individuos sanos. Por ello también se debe prestar especial atención a la distribución del ANR. En la neuropatía glaucomatosa la pérdida se localiza inicialmente en los polos temporales inferior y superior, afectándose ya en estadios muy evolucionados la región nasal. Este patrón característico ha sido atribuido al mayor número, menor grosor y superior vulnerabilidad de los axones temporales superiores e inferiores (17, 18).

- **Hemorragia del disco:** Son frecuentes pequeñas hemorragias en forma de llama en el nervio óptico que cruzan el margen del disco y se reabsorben. Generalmente son indicativas de enfermedad en curso. Su localización más frecuente es temporal inferior. Son más típicas en el glaucoma de tensión normal.

- **Atrofia peripapilar:** La frecuencia de aparición de la zona beta en los ojos con glaucoma es significativamente mayor que en los ojos normales. Las áreas de atrofia están correlacionadas con la pérdida de ANR:

- **Pérdida del patrón estriado** de la capa de fibras nerviosas, apareciendo defectos que pueden ser lineales, en sector o difusos.

Todos estos signos deben evaluarse con detenimiento, ya que ninguno de ellos es suficientemente específico como para permitir por sí solo diagnosticar un glaucoma.

CORRELACIÓN FUNCIONAL: PÉRDIDA GLAUCOMATOSA DEL CV

Cualquier defecto del campo visual debido al glaucoma debe correlacionarse con la orientación de las fibras nerviosas en su recorrido. Las fibras nerviosas en la parte nasal de la retina tienen orientación radial, mientras que en la zona temporal deben pasar alrededor del fascículo papilomacular y entrar en el nervio óptico por los polos supra e infratemporal, lo que las hace más sensibles al daño. Por este motivo es más frecuente que se produzca un defecto focal en el campo visual nasal.

Los patrones típicos de pérdida de campo visual en el glaucoma pueden presentarse de varias maneras:

1. Depresión y contracción del campo visual

- Depresión generalizada del campo visual: no es específica ya que también se puede producir por el tratamiento con mióticos, defectos de refracción, cataratas y otras opacidades. Se produce un aumento del defecto

medio (DM) con desviación estándar de la media (DSM) y desviación estándar patrón corregida (DSPC) normales.

- Depresiones focales, con alteración de la DSM y la DSPC.
- Exclusión de mancha ciega (es una forma de depresión focal).
- Contracción concéntrica generalizada.
- Contracción focal.

2. Escotomas

- Escotomas paracentrales: son pequeños, abruptos y generalmente superonasales. Respetan la línea media horizontal.

- Escalón nasal (Roenne): representa la diferencia de sensibilidad por encima y por debajo de la línea media horizontal en el campo nasal.

- Escotomas arqueados (Bjerrum): próximos a la zona de fijación en áreas que constituyen extensiones hacia arriba o hacia abajo de la mancha ciega.

- Escotoma de Seidel: extensión de los defectos de forma circunferencial a lo largo de la distribución de las fibras nerviosas arqueadas que en ocasiones pueden conectar con la mancha ciega. Pérdida de hemicampo, profundización de los defectos y aparición de otros nuevos.

3. Estadios finales

- Isla central.

- Isla temporal (suele extinguirse antes que la central).

Para determinar si la enfermedad progresa o está estable son necesarios varios campos visuales, y se debe tener en cuenta que existe una curva de aprendizaje para la perimetría automatizada convencional.

4.1.4. ETIOPATOGENIA DEL GLAUCOMA.

4.1.4.1. FACTORES DE RIESGO

En la actualidad el glaucoma se concibe como una enfermedad en la que influyen, en mayor o menor medida, múltiples factores.

Numerosos estudios epidemiológicos han contribuido y contribuyen a nuestro entendimiento sobre la etiopatogenia de esta neuropatía multifactorial. A lo largo de los años se han realizado varios estudios multicéntricos que han analizado diversas características de la patología glaucomatosa, definiendo diferentes factores de riesgo de desarrollo y de progresión. Entre dichos estudios cabe destacar :

- **CNTGS (19, 20):** Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study = Estudio de Colaboración del grupo de glaucoma de tensión normal
- **AGIS (21-23):** Advanced Glaucoma Intervention Study = Estudio de Intervención del glaucoma avanzado
- **CIGTS (24):** Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study = Estudio Colaboración del tratamiento inicial del glaucoma
- **EMGT (25, 26):** Early Manifest Glaucoma Trial = Estudio del tratamiento del glaucoma incipiente
- **OHTS (27-30):** Ocular Hypertension Treatment Study = Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular;

- **EGPS** (31-33): European Glaucoma Prevention Study = Estudio europeo de prevención del glaucoma.

Basados en estos y otros estudios, en la actualidad se aceptan como los más relevantes los factores de riesgo de glaucoma que se exponen a continuación.

A. FACTORES DEMOGRÁFICOS

A.1. EDAD

La edad supone un factor de riesgo mayor para el desarrollo de GPAA (28), y muestra de ello es que esta patología rara vez tiene lugar antes de los 40 años.

Diferentes estudios han demostrado que la prevalencia de la enfermedad aumenta por cada década a partir de los 55 años (34, 35).

Estos hallazgos se podrían explicar por una mayor vulnerabilidad de las células nerviosas de la retina a los incrementos de la PIO con la edad así como más frecuentes fallos en la autorregulación. Numerosos estudios (36, 37) han demostrado que el envejecimiento está asociado con una reducción progresiva del flujo sanguíneo ocular que parece estar asociado con una insuficiente capacidad de autorregulación.

A.2. SEXO

La mayoría de los estudios no han encontrado una fuerte asociación entre el sexo y el glaucoma, sin embargo se ha sugerido un mayor riesgo de enfermedad o progresión en hombres que en mujeres.

A.3. RAZA

Independientemente del grupo de edad, la prevalencia de glaucoma es mucho mayor en la raza negra, hasta 4 veces más (38, 39). Esta raza presenta una edad de diagnóstico más temprana y una progresión más rápida y además puede ser más resistente al tratamiento médico y quirúrgico y, por tanto, presentar mayores tasas de ceguera.

A.4. ANTECEDENTES FAMILIARES

La genética familiar es un factor de riesgo bien establecido, implicando un claro aumento del riesgo de glaucoma respecto a la población general. En los familiares de primer grado de pacientes afectados de GPAA, el riesgo de padecerlo es del 4-16% en comparación al 1-2% de la población general, (3,7 veces más). El patrón de herencia parece ser multifactorial y poligénico.

B. FACTORES OCULARES

B.1. PRESION INTRAOCULAR

A lo largo de los años ha quedado sobradamente demostrada la fuerte relación entre presión intraocular y glaucoma, siendo la PIO elevada el principal factor de riesgo para el daño del nervio óptico.

Habitualmente el punto de corte entre normotensión e hipertensión ocular se sitúa en 21 mm Hg. Existe un aumento del riesgo relativo de GPAA con el aumento de la PIO (40), apreciando una fuerte correlación entre las cifras crecientes de PIO y un riesgo progresivamente mayor de desarrollo de glaucoma a los 5 años (41).

Sin embargo en estudios poblacionales se ha observado que entre 25% y 75% de personas con glaucoma tienen una presión intraocular dentro de límites normales.

B.2. MIOPIA

Varios estudios, incluyendo el Barbados Eye Study (42), el Blue Mountain Eye Study (43) y el Beijing Eye Study (44), han observado una mayor prevalencia de glaucoma en pacientes con gran miopía.

Una elongación del eje axial en los ojos con gran miopía podría conducir al adelgazamiento de la esclera y la lámina cribosa que podría exacerbar el estrés relacionado con la hipertensión ocular en la cabeza del NO, habiendo encontrado anomalías del tejido conectivo tanto en modelos animales como humanos de miopía (45, 46).

B.3. ESPESOR CORNEAL CENTRAL

Diversos estudios han mostrado una fuerte asociación entre un adelgazamiento del grosor corneal central y el desarrollo de glaucoma.

Una de las hipótesis planteadas es que un grosor corneal central disminuido podría reflejar una fina esclera y ésta una fina lámina cribosa, lo que conduciría a una mayor deformación de esta última pudiendo influir sobre los axones y los vasos sanguíneos que la atraviesan.

C. FACTORES SISTÉMICOS. ENFERMEDADES VASCULARES

C.1. DIABETES MELLITUS

La relación entre diabetes y glaucoma permanece aún hoy en debate. Numerosos estudios sugieren una asociación entre la Diabetes mellitus y el desarrollo del glaucoma (47-49), aunque no todos los autores la comparten (50-52).

Aunque estos hallazgos parecen controvertidos, estudios experimentales sugieren que la diabetes podría realzar la susceptibilidad del ojo al estrés que supone por ejemplo la hipertensión ocular (53).

C.2. TENSIÓN ARTERIAL

El papel de la tensión arterial como factor de riesgo sigue siendo controvertido. Mientras existen múltiples estudios que reportan una correlación entre glaucoma e hipertensión (54-56), otros tantos defienden lo contrario, una asociación entre glaucoma y cifras bajas de tensión arterial (57-59). Así por ejemplo en el “Barbados Eye Study” la presencia de bajas tensiones sistólicas, medias y diastólicas se asoció significativamente con una mayor incidencia de glaucoma (60).

Otras alteraciones sistémicas que se han sugerido como posibles factores de riesgo de glaucoma incluyen el síndrome de apnea obstructiva del sueño, las migrañas, dislipemias y fenómeno de Reynaud. No obstante la asociación ente ambos no es constante en todos los estudios, siendo su relación causal controvertida.

4.1.4.2. TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS CLÁSICAS

A pesar de los múltiples esfuerzos y estudios realizados, el mecanismo subyacente al desarrollo y progresión del glaucoma permanece incierto.

La presión intraocular es reconocida como el principal factor de riesgo, y la diana más importante en las diferentes estrategias terapéuticas. La mayoría de los mecanismos que explican el daño secundario a una elevada PIO se pueden agrupar en dos teorías, que lejos de ser mutuamente excluyentes, participan conjuntamente en el desarrollo de la enfermedad (61, 62):

- **Teoría mecánica:** sugiere que una PIO elevada causa anomalías en la cabeza del nervio óptico a nivel de la lámina cribosa, provocando una compresión mecánica que afecta al transporte intracelular en los axones de las células ganglionares de la retina. De este modo se altera el flujo axoplásmico tanto anterógrado como retrógrado, lo que impide que factores neurotróficos desde el núcleo geniculado alcancen el cuerpo de las células ganglionares. Esta ausencia de señales de supervivencia inicia una cascada de muerte celular o apoptosis (63).
- **Teoría vascular:** como consecuencia de la distorsión de la lámina cribosa secundaria a la elevada PIO se produce la compresión de los vasos sanguíneos en la cabeza del NO, reduciendo la presión de perfusión ocular (PPO) y produciendo hipoxia regional. La presencia de hipoxia activa el sistema de autorregulación en un intento por mantener un flujo sanguíneo normal.

La isquemia puede conducir a la neuropatía glaucomatosa a través de una pérdida del aporte metabólico y un aumento del estrés oxidativo y de la excitotoxicidad (64). La pérdida del aporte metabólico puede conducir a un estasis del transporte axoplásmico que, junto con el aumento del estrés oxidativo, pueden desencadenar el proceso de apoptosis.

De este modo, la elevación de la PIO, puede inducir cambios graduales en la cabeza del NO que resulten en un ambiente biomecánica y vascularmente alterado, que conduzca a la lesión del NO.

Sin embargo, la insuficiencia vascular puede deberse, no sólo a una elevación de la PIO, sino a otras condiciones que reduzcan la PPO. No obstante son muchas las observaciones clínicas que cuestionan el papel de la PIO como factor etiopatogénico único de la neuropatía glaucomatosa:

- La hipertensión intraocular (HTIO) no conduce necesariamente a daño glaucomatoso (29).
- Muchos pacientes con glaucoma presentan valores normales de PIO (glaucoma normotensivo).
- Aunque la reducción de la PIO es el único tratamiento satisfactorio para reducir la progresión del glaucoma (28, 29), muchos pacientes con una reducción adecuada de la misma mantienen una progresiva pérdida de visión (26).

Este papel no constante de la PIO en el glaucoma, se puede explicar por la participación de otros factores de riesgo. Entre ellos los **factores vasculares y su repercusión sobre el FSO**, son especialmente

interesantes, por lo que su análisis se detalla de manera específica en el capítulo siguiente. El interés creciente en estos factores radica, por una parte, en su implicación en el mecanismo etiopatogénico y, por otra, en su potencial utilidad como dianas terapéuticas.

4.1.5. FLUJO SANGUINEO OCULAR Y GLAUCOMA

4.1.5.1. ANATOMÍA VASCULAR ORBITARIA

La perfusión de la cabeza del NO depende de la arteria oftálmica (AO) que es una rama colateral de la arteria carótida interna. Nace por dentro de las apófisis clinoides anteriores, y se introduce en la órbita por el conducto óptico, inferior y temporal al NO, posteriormente lo cruza superiormente, colocándose medial al mismo en posición superonasal en la órbita anterior (Figura 2). La AO a lo largo de su recorrido orbitario se ramifica dando lugar a la arteria central de la retina (ACR) y arterias ciliares posteriores cortas y largas (ACPC y ACPL).

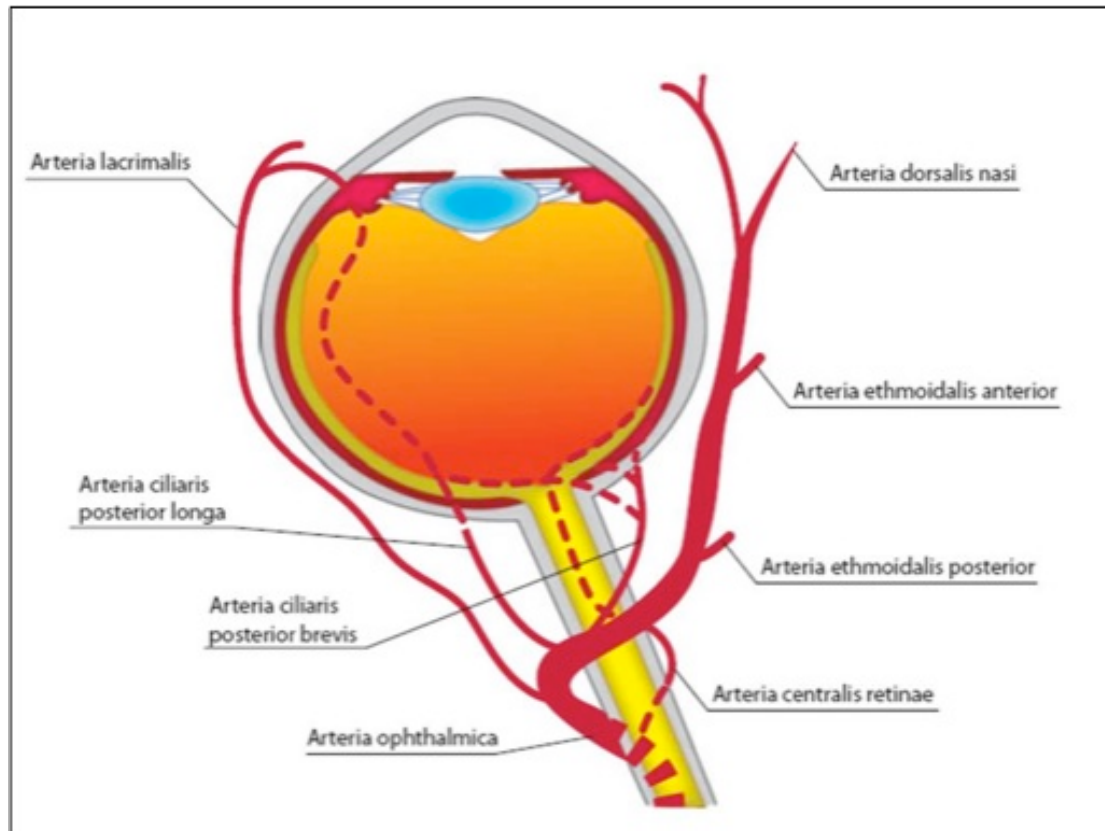


Figura 2: Esquema de la anatomía arterial retrobulbar. Harris A (2003), Atlas of ocular blood flow: vascular anatomy, pathophysiology and metabolism. 2003 Butterworth Heimann Boston ©.

Los vasos retinianos proceden de la ACR (Figura 3). Ésta penetra en el NO y se ramifica formando una red vascular en las capas internas de la retina irrigando la parte superficial de la capa de fibras nerviosas del NO. Esta red vascular se caracteriza por presentar uniones endoteliales estrechas que conforman una barrera hemato-retiniana, similar a la barrera hemato-encefálica, que está sometida a un sistema de autorregulación.

Las ACPC, en número variable, penetran en la esclerótica, en el polo posterior, formando plexos vasculares que constituyen la coroides. El endotelio de los capilares coroides, al contrario que los retinianos, es fenestrado.

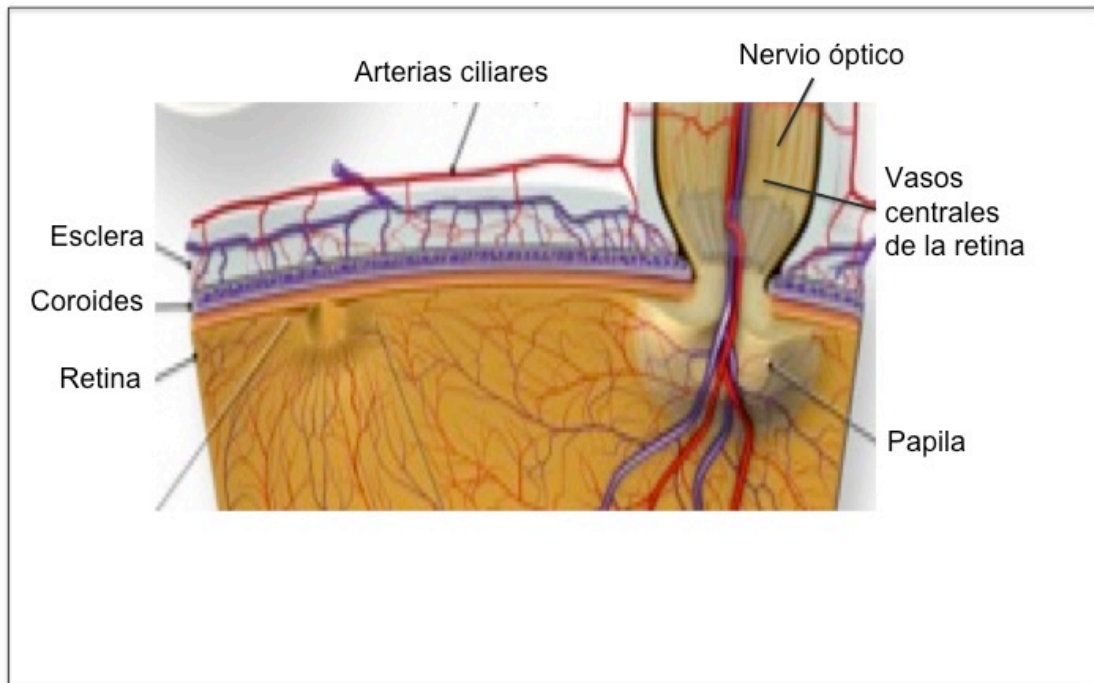


Figura 3: Esquema de la vascularización de la cabeza del Nervio óptico.

Las arterias ciliares posteriores largas se dirigen anteriormente hasta el cuerpo ciliar sin dar ramas.

De esta forma, la irrigación de la cabeza del nervio óptico (CNO) depende de dos sistemas vasculares. Por una parte, recibe irrigación de la circulación de las ACPC, bien directamente, bien a través del círculo arterial de Zinn-Haller. Por otra parte, a nivel de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), la irrigación procede de arteriolas de origen retiniano (ACR), suplementadas o no por ramas procedentes de la región temporal de las ACPC. Las regiones prelaminar y de la lámina cribosa se nutren de la circulación de las ACPC y en la región retrolaminar, el sistema periférico centripeto procedente de las ACPC puede ser reforzado, en un 75% de los casos, por un sistema axial centrífugo procedente de ramas recurrentes de la ACR (65, 66).

4.1.5.2. FISIOLÓGÍA DEL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR

El flujo sanguíneo ocular (FSO) está relacionado con la presión de perfusión ocular (PPO) y con la resistencia (R) al flujo por la siguiente fórmula:

$$FSO = PPO / R$$

La PPO se define como la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión venosa, y teniendo en cuenta que a nivel del ojo se asume que la presión venosa prácticamente es igual a la PIO, la PPO sería el resultado de restar a la PAM la PIO.

En la resistencia al flujo sanguíneo influyen varios factores como son el calibre del vaso y la viscosidad de la sangre, que se relacionan de la siguiente manera:

$$R = 8 n l / \pi r^2$$

4.1.5.2.1. FACTORES POTENCIALES DE DISMINUCIÓN DEL FSO

Teniendo en cuenta la fórmula anterior ($FSO = PPO/R$), existen tres posibilidades que motivarían una disminución del FSO:

1. Disminución de la PPO

Se puede producir bien por un aumento en la PIO o por una disminución en la presión sanguínea.

Varios estudios han demostrado una mayor prevalencia de glaucoma en pacientes con presión sanguínea baja (67, 68). En este mismo sentido, otro estudio comprobó que un tratamiento agresivo de la hipertensión arterial,

con bajada amplia y rápida, suponía una disminución importante en la PPO y conducía a un incremento en el riesgo de glaucoma (59).

Sin embargo, mientras muchos estudios ponen de manifiesto la relación entre glaucoma e hipotensión arterial otros muchos lo hacen entre glaucoma e hipertensión (54-56, 69). No obstante se ha encontrado una asociación entre la presión sanguínea alta y la PIO, de modo que, en general cada incremento de 10mmHg en el presión sanguínea se asocia a sólo un pequeño incremento en la PIO (0.27mmHg) (70, 71).

Recientemente *los Angeles Latino Eye Study* (72) mostró que tanto una presión diastólica baja como una presión sistólica alta se asociaban a un aumento en la prevalencia del glaucoma (Figura 4). Esta aparente paradoja sobre el efecto de los valores extremos de tensión arterial en el glaucoma, se puede explicar por la implicación de dos mecanismos diferentes. Por una parte, los pacientes con hipotensión arterial sufren una disminución de la presión de perfusión ocular a nivel de la cabeza del NO; y por otra parte, una hipertensión arterial mantenida en el tiempo conduce a un fenómeno de arterioesclerosis que provoca un incremento de las resistencias vasculares y un compromiso de la autorregulación y del intercambio de nutrientes en las camas capilares de la cabeza del NO.

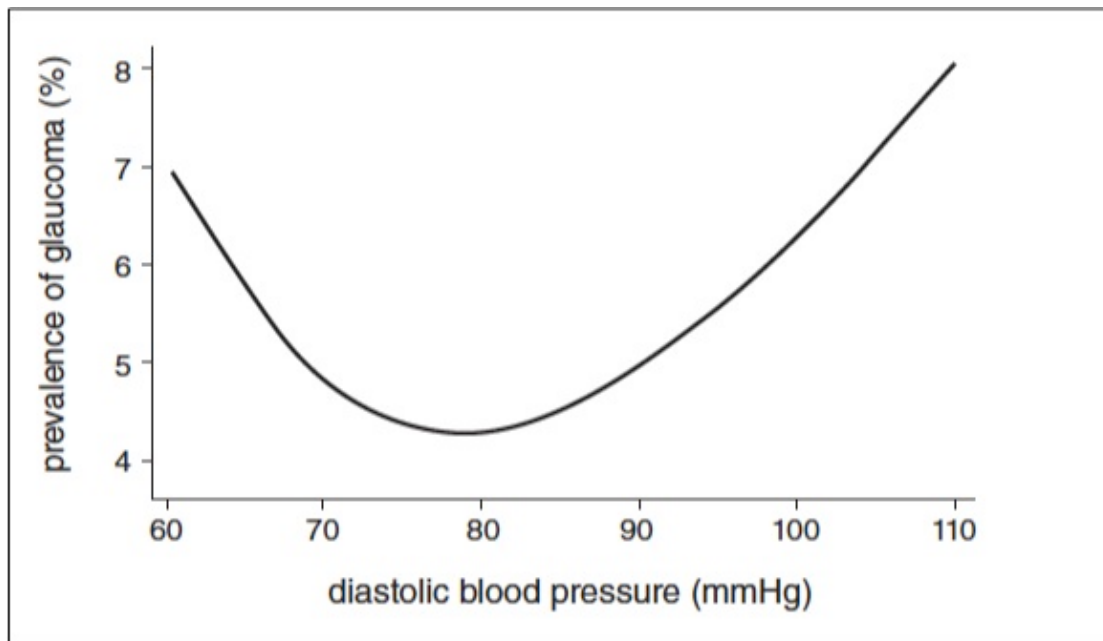


Figura 4: Relación entre la prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto y la presión diastólica, modificado de Los Angeles Latino Eye Study (72).

2. **Aumento de la resistencia al flujo**, ya sea por cambios anatómicos en el **calibre del vaso**, secundarios a arterioesclerosis u otros procesos inflamatorios, o a cambios funcionales como el vasoespasmo, o por **aumento de la viscosidad sanguínea**.

Un ejemplo de la importancia de la resistencia al FSO secundaria a cambios de calibre vascular es la afectación del FSO en el síndrome vasoespástico que fue postulada a principios de los años 80, cuando se pudo observar que pacientes con síndrome vasoespástico primario a menudo tenían alteraciones campimétricas.

El síndrome vasoespástico podría interferir en el FSO de dos formas. La primera es que estos pacientes tienden a tener la presión arterial baja, pudiendo tener períodos de baja presión de perfusión. La segunda es que los

pacientes glaucomatosos a menudo presentan alteración de la autorregulación, lo que puede ser una manifestación del síndrome vasoespástico primario. La reducción del FSO, por tanto, podría ser en algunos casos el resultado de una adaptación insuficiente a una baja presión de perfusión.

En cuanto al **aumento de la viscosidad sanguínea**, en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) han sido descritas alteraciones como una disminución de la deformabilidad de los eritrocitos y defectos en la integridad de las membranas de los hematíes, así como un aumento de la agregabilidad de las plaquetas (73).

No obstante, aunque algunos autores encuentran ligeros cambios, no ha sido corroborado en todos los estudios.

4.1.5.2.2. AUTORREGULACIÓN EN EL FSO

Debido al sistema de autorregulación, la relación de todos los componentes que influyen en el FSO es más compleja de lo que cabría esperar de las fórmulas descritas en el apartado anterior (74).

La autorregulación es la propiedad de un lecho vascular de adaptar su resistencia a los cambios en la presión de perfusión, de modo que el flujo sanguíneo permanezca relativamente estable. Por lo tanto este fenómeno es necesario para estabilizar la perfusión tisular y la presión hidrostática capilar durante las variaciones normales de la presión sanguínea. Esto hace que en un sistema autorregulado los cambios en la presión de perfusión que estén dentro de unos límites o “reserva”, no se traduzcan en alteraciones en la perfusión tisular. A nivel ocular es importante diferenciar entre

autorregulación estática y dinámica. La autorregulación estática asume que el FSO medio permanece constante para cambios en la tensión arterial (TA) o en la PPO. La autorregulación dinámica hace referencia a que ante cambios bruscos en la TA, el FSO se altera pero vuelve rápidamente a valores estables. Los mecanismos de autorregulación en los diferentes lechos vasculares orbitarios presentados anteriormente son diferentes.

• **Mecanismo de autorregulación retiniana:** debido a la ausencia de inervación de los vasos retinianos, los mecanismos de autorregulación de este lecho vascular son eminentemente locales. Se ha podido comprobar que las arteriolas retinianas responden a incrementos experimentales de la PPO con vasoconstricción (75), necesaria para mantener constante el FSO. Los mediadores reales de esta vasoconstricción todavía no son totalmente conocidos. De manera experimental se ha demostrado la participación de varios mediadores humorales. Entre ellos se encuentran:

- los gases sanguíneos (O_2 y CO_2), de modo que la hiperoxia y la hipoxia causan respectivamente una disminución y un aumento del FSO tanto en la retina como en la CNO, no así en la coroides (76, 77).
- Hormonas circulantes vasodilatadoras, como la adenosina (78) y el óxido nítrico (ON), y vasoconstrictoras, como la endotelina-1 (79), un potente vasoconstrictor producido predominantemente por el endotelio vascular y que parece que actúa a nivel ocular en respuesta a los aumentos de la PPO. En cambio no se ha podido demostrar un papel importante en el control de FSO en humanos

sanos de otros sistemas de regulación vascular sistémicos como el sistema renina angiotensina (80-82).

El óxido nítrico es un importante vasodilatador en el ojo, como en el resto de lechos vasculares, y su papel en el mecanismo de autorregulación vascular parece ser destacado. Se ha demostrado que un bloqueo en la ON-sintetasa produce una disminución del flujo sanguíneo retiniano y coroideo bajo condiciones de descanso en otras especies .

• **Mecanismo de autorregulación coroideo:** los datos a cerca de la autorregulación coroidea son algo contradictorios, y aunque en un principio se pensaba que era un lecho vascular totalmente pasivo, hay estudios que indican, que aunque menor que a nivel retiniano, también existe cierto grado de autorregulación en la coroides. Los mecanismos responsables de la misma serían principalmente:

- Mecanismo neural: al revés que los vasos retinianos, los vasos coroideos muestran una importante inervación, comprobando que los estímulos simpáticos son responsables de la disminución del flujo sanguíneo coroideo en varias especies (83).
- Mecanismo miogénico: se basa en el efecto Bayliss descrito en 1902 (84), que se caracteriza por la disminución en el diámetro del vaso como respuesta a un incremento en su presión transmural. De modo que se piensa que los cambios en la presión sanguínea son detectados por receptores mecánicos localizados en las células endoteliales, que responden liberando mediadores vasoactivos. La mayoría del volumen sanguíneo ocular se

encuentra en la coroides por lo que parece probable que los vasos coroideos estabilicen la PIO durante las variaciones en la presión arterial a través de este mecanismo (85). No obstante los datos en humanos a este respecto son aún contradictorios.

Ambos mecanismos de autorregulación, miogénico y metabólico, se llevan a cabo a través de la liberación de sustancias vasoactivas o vasorrelajantes. Entre estas sustancias, el óxido nítrico (vasodilatador) y la endotelina-1 (vasoconstrictor), son probablemente los factores más importantes en la autorregulación del FSO.

4.1.5.3. FLUJO SANGUÍNEO OCULAR Y GLAUCOMA

Amplios estudios epidemiológicos han demostrado que una PPO disminuida constituye un factor de riesgo de prevalencia, incidencia y progresión del glaucoma. En un estudio llevado a cabo en 4774 sujetos, se comprobó que aquellos con valores menores de PPO diastólica tenían más posibilidad de desarrollar glaucoma (69), y el *Early Manifest Glaucoma Trial* reportó que pacientes con PPO sistólica baja mostraban hasta casi un 50% más de posibilidades de progresión de glaucoma (86).

Dentro de las teorías etiopatogénicas del glaucoma, la teoría vascular considera esta neuropatía como una consecuencia de un insuficiente y comprometido aporte sanguíneo y, por tanto, un disminuido FSO. Este hecho se puede deber en parte a una elevada PIO, sin embargo, como se ha explicado en el capítulo de etiopatogenia, existen varias evidencias que ponen de manifiesto la existencia de una disrregulación vascular que actúa

con independencia de la PIO y que, por tanto, abogan por una alteración primaria de la vascularización ocular, no secundaria al incremento de la PIO. En esta línea se ha demostrado que pacientes con GPAA presentan una alteración de la vascularización retrobulbar mayor que pacientes hipertensos no glaucomatosos con cifras comparables de PIO entre ambos grupos (87). Galassi y colaboradores demostraron una mayor tasa de capilaroscopias alteradas y menores cifras de PPO media y diastólica en pacientes con glaucoma normotensivo comparados con controles sanos (88).

Un fallo o alteración en los mecanismos de autorregulación podría estar en la base de la alteración del FSO en el glaucoma y múltiples estudios han abordado este aspecto. Evans y colaboradores (89) observaron que mientras los sujetos sanos respondían a cambios posturales, desde la posición de sentados a supino con un incremento en el índice de resistencia en la arteria central de la retina, no se pudieron demostrar esos cambios en los pacientes glaucomatosos. Por otra parte, Nagel y colaboradores (90) observaron como la reacción de los vasos retinianos a un incremento experimental de la PIO fue más pronunciado en sujetos sanos que en sujetos con GPAA lo que indicaba una alteración en la autorregulación del FSO en este grupo.

Todas estas observaciones indican que los factores vasculares y una alteración en la autorregulación del FSO, juegan un papel fundamental en la etiopatogenia del glaucoma y que, al menos una parte importante de la reducción del FSO es primaria.

4.2. DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA.

4.2.1. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA BÁSICA

4.2.1.1. ANAMNESIS

Toda exploración oftalmológica debe ir precedida de una adecuada anamnesis en la que se recojan de manera detallada la edad, antecedentes familiares de glaucoma, enfermedades y antecedentes personales así como tratamientos tópicos o sistémicos que puedan suponer un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma.

4.2.1.2. TONOMETRÍA

La tonometría nos proporciona las mediciones de la PIO. Se basa en la relación existente entre la presión intraocular y la fuerza necesaria para deformar la forma normal de la córnea hasta un determinado punto. El método utilizado más habitualmente para su medición es el tonómetro de aplanación de Goldmann (91), que se fundamenta en el principio de Imbert-Fick, que determina la fuerza necesaria para aplanar una esfera seca de paredes delgadas, ya que asumía que la córnea tenía un radio de curvatura constante, la rigidez era igual en todos los ojos, el globo era esférico y el humor acuoso no se movería de la cámara anterior durante la medida.

Hay que tener presente que la PIO “normal” es un término estadístico que hace referencia al rango de la PIO en la población general. Habitualmente se acepta en 21 mmHg el punto de corte entre la normotensión e hipertensión ocular. Esto supone según Tielsch (92) una sensibilidad de la tonometría del 47,1 y una especificidad del 92,4%.

La tonometría de aplanación de Goldmann precisa una córnea lisa por lo que las mediciones de PIO pueden verse afectadas por otras

características corneales, como la existencia de cirugía refractiva, cambios en su potencia refractiva o concomitancia de ciertas patologías corneales (como edema corneal). Además también se afecta por el grosor de la córnea, se sobreestima en ojos con córneas gruesas y se infraestima en aquellos con córneas delgadas (93, 94).

4.2.1.3. PAQUIMETRÍA

La paquimetría ultrasónica, se considera la referencia para la estimación del grosor corneal. Los valores de espesor corneal normal son de aproximadamente 520-540 micras en el centro y 650-670 micras en la periferia, pero existe variabilidad según la raza (95).

El tonómetro de Goldmann se calibró asumiendo un espesor corneal estándar de 550 μm , lo que puede supra o infraestimar el valor de la PIO (96). Lo que se traduce que en la práctica clínica en que al encontrar espesores corneales superiores o inferiores a lo normal se deben interpretar cuidadosamente las cifras de PIO para, respectivamente, evitar el tratamiento innecesario en pacientes con “pseudo-hipertensión ocular” o bien realizar el diagnóstico de hipertensión ocular a pesar de encontrar cifras tensionales inferiores a 21mmHg.

Aunque la mayoría de los autores reconocen la existencia de una relación positiva entre la medida del espesor corneal y los valores de la PIO, existe en la literatura una posición más dividida con respecto a qué tipo de corrección se debe aplicar (97-99).

El desacuerdo entre investigadores en cuanto al algoritmo de corrección válido inclina a algunos autores a intentar aplicar nuevas tecnologías que puedan permitir al clínico medir con una exactitud aceptable

la PIO sin tener que confiar en un algoritmo de corrección. Un ejemplo sería el tonómetro dinámico de contorno o el tonómetro de Proview (100).

4.2.1.4. GONIOSCOPIA

El propósito de la gonioscopia es determinar la topografía de la cámara anterior. Entre sus objetivos está valorar las estructuras del ángulo iridocorneal, lugar de salida del humor acuoso, sobre todo el grado de apertura, que permite la distinción clínica entre ángulo abierto, estrecho o cerrado. También permite valorar el grado de pigmentación y la posible existencia de anomalías angulares ya sean congénitas o adquiridas.

4.2.2. MÉTODOS FUNCIONALES DE DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA

4.2.2.1. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL (PAC)

El término de perimetría hace referencia a la medida del campo visual.

La perimetría estática es la más apropiada y la habitualmente utilizada en la perimetría automatizada (PA). En ubicaciones estacionarias o fijas del campo visual, se presentan estímulos de corta duración (unos 200 milisegundos) y el paciente aprieta un botón cuando lo percibe. La sensibilidad visual para detectar la luminancia del estímulo se expresa en decibelios (dB) y los resultados se presentan generalmente en forma gráfica según una escala de grises, donde las áreas de baja sensibilidad se expresan en tonos más oscuros. La perimetría automatizada convencional recurre a la medición del umbral de luz entre los diferentes puntos

perimétricos. Los dos perímetros convencionales más utilizados son el perímetro Humphrey (programas 24-2 ó 30.2) y el Octopus 32. Estos programas miden la sensibilidad retiniana en 54 ó 76 puntos de los 24 ó 30 grados centrales, respectivamente. Los puntos explorados están alineados, con 3 grados de decalaje, con los meridianos principales vertical y horizontal. Inicialmente, se calcularon los valores a partir de los cuales se podía comenzar a pensar en una pérdida de sensibilidad patológica, basándose en el concepto de que la variabilidad de los umbrales de sensibilidad a lo largo del campo visual era constante, y que la distribución de la variabilidad fisiológica en la población normal, seguía un modelo gaussiano. De esta manera se estableció un descenso de sensibilidad de 5dB como un criterio de daño glaucomatoso en cualquiera de los puntos explorados del campo visual (101). Posteriormente, se profundizó en el conocimiento de las características del campo visual en la población normal, lo que determinó el desarrollo de nuevos mapas probabilísticos a partir de los cuales se fueron estableciendo criterios clínicos que permitían definir un campo visual como alterado (102, 103).

La exploración perimétrica SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm, Algoritmos Suecos de Umbrales Interactivos), introducida en 1997 por Bergtsson y col. (104), permite reducir notablemente el tiempo de exploración respecto a los algoritmos de exploración de umbral completo, manteniendo la calidad de la prueba. Así, el número de estímulos presentados al individuo es menor, y el tiempo de ejecución se reduce hasta un 50% en la estrategia tipo SITA Standard, o incluso un 70% si se realiza un SITA Fast. Las estrategias SITA, tienen una reproducibilidad al menos tan

buena como las demás, y presentan una sensibilidad y especificidad similar a la estrategia umbral completo para cada edad, por lo que pueden ser útiles para detectar defectos glaucomatosos con perimetrías de menor duración (105).

4.2.2.2. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA DE LONGITUD DE ONDA CORTA (PALOC)

La enfermedad glaucomatosa produce una discromatopsia adquirida principalmente en el espectro azul-verde y azul-amarillo (defectos tritanópsicos) de la escala calorimétrica.

La PALOC fue diseñada con el objeto de aislar y medir la actividad de las células ganglionares sensibles a estímulos de longitud de onda corta, dañadas precozmente en la enfermedad glaucomatosa y responsables de la discromatopsia adquirida (106). Numerosos estudios han puesto de manifiesto que las pérdidas campimétricas mostradas por medio de la PALOC son significativamente mayores a las que aparecen en la perimetría automatizada convencional (107, 108). Dado que la presencia de defectos glaucomatosos iniciales en la PA convencional se asocia a una pérdida ya importante de elementos neuronales, la finalidad de la PALOC es detectar qué sujetos sospechosos de glaucoma desarrollarán daño en el campo visual, para instaurar un tratamiento con la mayor precocidad posible. Como inconvenientes presenta la necesidad de tener medios transparentes y limitación para cuantificar progresión en estadios avanzados de la enfermedad.

La estrategia SITA para PALOC consigue resultados similares con una reducción notable de la variabilidad y del tiempo de realización(109).

4.2.2.3. ELECTORRETINOGRAMA

La electrorretinografía intenta valorar la pérdida de la función retiniana, registrando el potencial de acción producido por la retina cuando se estimula con una fuente de luz de intensidad adecuada. Una variante del electrorretinograma (ERG) clásico es el ERG patrón (ERG-P), que recurre a patrones estructurados (cuadrados, barras o sinusoides) en los que se alterna el blanco y el negro manteniendo la misma luminancia.

En la señal del ERG-P hay dos componentes distintos, el componente P1 (luminancia dependiente), generado por los elementos nerviosos de la retina distal, y el componente N2 (contraste dependiente), producido por los elementos nerviosos de la retina interna.

Los procesos que dañan a las células ganglionares y /o fibras nerviosas ópticas afectarán sólo al componente N2, mientras que los procesos de la retina externa afectarán a ambos componentes (110). Por ello se ha visto una relación entre la atrofia de las células ganglionares y fibras nerviosas, y el glaucoma, implicando una mayor alteración del componente N2 respecto al componente P1 en esta enfermedad (111).

4.2.3. MÉTODOS ESTRUCTURALES DE DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA

Existen dos líneas de estudio para valorar el daño estructural producido por el glaucoma: una se centra en el estudio de la morfología de la cabeza del nervio óptico y otra valora el estado de la CFNR.

La valoración de los parámetros morfológicos de la cabeza del nervio óptico constituye un pilar básico en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Las fotografías de la papila y las estereofotografías aportan un análisis morfológico de la CNO, permitiendo realizar mediciones directas, como diámetro papilar, diámetro de excavación y grosores del anillo neuroretiniano y sus limitaciones principales radican en que precisan exploradores con gran experiencia, y se ven influenciadas por la subjetividad del observador (variabilidad interobservador).

La CFNR está constituida por 1 a 1,2 millones de fibras nerviosas, formadas por axones de células ganglionares, que convergen en la papila para formar el nervio óptico, con la peculiaridad de que las fibras de las mitades retinianas superior e inferior no cruzan nunca la línea media. El estudio de la capa de fibras ha sido y continúa siendo una pieza clave en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, existiendo numerosos estudios que han encontrado que los defectos en la CFNR anteceden a las alteraciones en el campo visual (112-114). Existen diversas técnicas para el análisis de la CFNR, con diferencias entre ellas que les confieren una serie de ventajas y desventajas (Tabla 1).

Técnica	Ventajas	Limitaciones
Oftalmoscopia	Equipo necesario mínimo. Fácil de realizar.	Difícil si medios no transparentes. La CFNR es difícil de observar en fondos poco pigmentados.
Fotografía monocromática de la CFNR	Los defectos de la CFNR son fáciles de detectar.	Requiere un fotógrafo cualificado y dilatación pupilar.
Láser confocal de barrido (HRT)	No requiere gran midriasis. Sencilla, rápida y cómoda. Puede realizarse con medios poco transparentes.	El equipo es caro. Requiere delimitación manual del contorno de área papilar. El espesor de la retina no es una medida real de la CFNR.
Tomografía óptica de coherencia (OCT)	No precisa gran midriasis. Diferencia capas de la retina con alta resolución. Tiene correlación con la histología conocida.	El equipo es caro. La resolución puede no ser lo suficientemente buena como para detectar cambios.
Polarimetría láser (GDx VCC)	Sencillo, rápido y cómodo. No exige medios perfectamente claros.	El equipo es caro. No correlación histológica. Compensación corneal no siempre completa.

A continuación detallamos los empleados en nuestro estudio.

4.2.3.1. OFTALMOSCOPIA

La valoración papilar mediante oftalmoscopia, directa o indirecta, ha sido una herramienta fundamental para el diagnóstico y seguimiento evolutivo

del glaucoma. Ésta debe ir enfocada a la detección de anomalías asociadas al glaucoma como son el adelgazamiento del anillo neuroretiniano, las áreas de atrofia peripapilar, las muescas, las hemorragias peripapilares, la relación excavación-disco o las asimetrías entre ambos ojos. Dado que la documentación de los hallazgos se basa en descripciones clínicas o dibujos papilares, esta prueba posee escaso valor en el seguimiento y se halla muy condicionada por la experiencia del explorador.

4.2.3.2. FOTOGRAFÍA OCULAR

Las fotografías en color permiten apreciar mejor los detalles papilares e incluso pueden ser evaluadas tridimensionalmente si han sido realizadas estereoscópicamente, bien de manera secuencial o simultánea(115). El principio de la estereopsis se basa en la diferente perspectiva de ambas fotografías, lo que produce 2 imágenes ligeramente diferentes en algunas de sus características que son percibidas con relieve por el explorador. Esta técnica permite evaluar el posible cambio producido en exploraciones sucesivas. Las características papilares que no hayan variado no presentarán tridimensionalidad, mientras que las diferencias serán percibidas como relieve, tanto más acentuado cuanto mayor haya sido el cambio.

En las fotografías estereoscópicas en color de la papila óptica el examinador debe establecer manualmente el contorno del disco óptico y el de la excavación para determinar, con ayuda de sistemas de magnificación de imagen y de reglas, características bidimensionales de la papila como la medida del ANR, el cociente excavación-disco (E/D) o diámetros papilares (Figura 5).

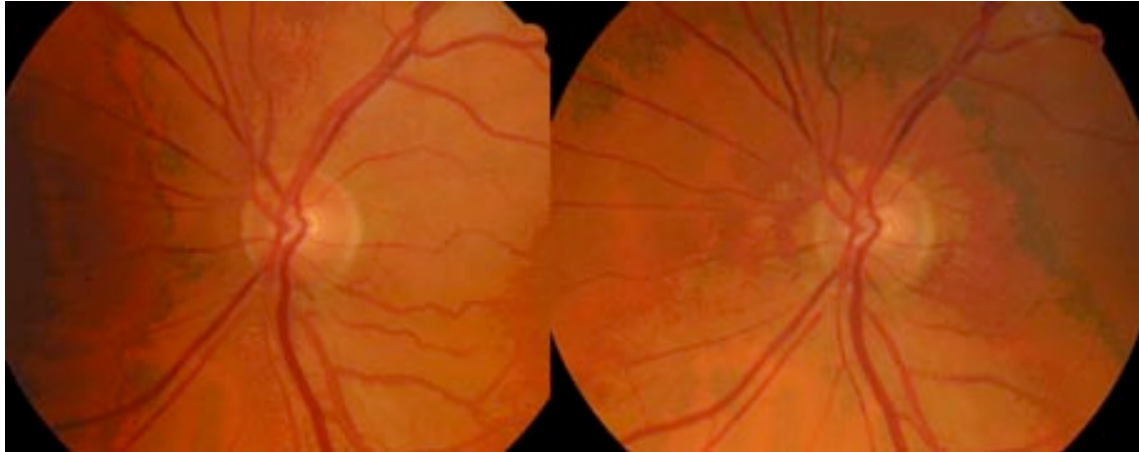


Figura 5: Estereofotografías de papila óptica (ojo izquierdo).

En cuanto a la reproducibilidad de la técnica, existe una variabilidad considerable en la interpretación de los cambios papilares. En el Estudio Europeo sobre Prevención del Glaucoma (EGPS), el valor de concordancia inter-observador (k) variaba desde 0,45 hasta 0,75; mientras que la reproducibilidad intra-observador iba de 0,79 a 1,00. Factores como el foco, la calidad de la estereopsis, tipo de cámara utilizada y la experiencia del observador pueden afectar a los resultados (116).

La sensibilidad para la detección de glaucoma con esta técnica para glaucomas incipientes-moderados (con defectos iniciales en la perimetría) es buena, al igual que la sensibilidad para detectar progresión en la enfermedad temprana-moderada. Una vez que la pérdida del campo visual es más avanzada, la detección del cambio con fotografías es menos satisfactoria que con la perimetría (116).

4.2.3.3. PLANIMETRÍA

Las técnicas planimétricas permiten realizar un estudio de las características bidimensionales de la papila. Las mediciones se pueden realizar sobre una imagen magnificada mediante un proyector, o tras la digitalización de la imagen en un programa de análisis. Sobre estas imágenes se pueden realizar: mediciones directas, (diámetros de papila y excavación, grosores del anillo neuroretiniano y del calibre de los vasos retinianos), y mediciones de área (área papilar, de excavación y de ANR total y por sectores). Estas últimas requieren programas de análisis de imagen para el cálculo de la superficie de polígonos irregulares. Jonas y col. (117) describieron las características papilares y del ANR en sujetos normales, estableciendo la configuración del anillo normal, más grueso en su zona inferior, seguido de la superior, nasal y temporal. En otro estudio se determinó que la valoración del cociente excavación-papila presentaba una menor fiabilidad que el análisis de la morfología papilar (118). Larrosa observó que en las fases iniciales de la enfermedad se producían alteraciones en la zona temporal del ANR y desplazamiento relativo de la excavación hacia este sector junto con una verticalización de la misma (119).

4.2.3.4. FOTOGRAFÍA MONOCROMÁTICA DE LA CFNR

Se basa en el principio de reflectancia espectral que hace referencia al porcentaje de luz reflejada por una estructura en una región determinada del espectro luminoso. Al iluminar el fondo de ojo, la penetración de la luz aumenta a medida que lo hace la longitud de onda de la luz incidente, ya

que el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la coroides poseen melanina, que absorbe menos las longitudes de onda más largas. Por ello, al iluminar la retina con longitudes de onda de entre 475 y 520 nm, parte de la luz penetra hasta el EPR, dando lugar a un fondo oscuro sobre el que destacan de forma bien contrastada la membrana limitante interna y la CFNR.

En ojos normales la visualización es mejor en la parte temporal inferior de la retina, seguida de la región temporal superior, nasal superior y nasal inferior, hecho que se relaciona con la distribución del anillo neuroretiniano, calibre de arteriolas retinianas, localización y características de la foveola y morfología de la lámina cribosa. Con la edad existe una pérdida fisiológica de 3000 a 5000 fibras por año, lo cual supone una disminución de 0,2 micras en espesor de la CFNR (120). Esto, asociado a menor transparencia de medios, dificulta esta exploración en sujetos mayores.

En los ojos sanos se pueden ver las estriaciones del haz arciforme superior, inferior, y el haz papilomacular y nasal con su reflejo blanco plateado y brillante saliendo del nervio óptico (121).

En los ojos con glaucoma podemos encontrar los siguientes patrones en la CFNR (Figura 6):

a) Defecto localizado en cuña: Se observan zonas con ausencia de estriación, en forma de cuña, cuyo ancho debe superar el diámetro de una vena en el borde de la papila, se observa en 1/3 de los casos y pueden evolucionar con aumento de tamaño o permanecer estables con la aparición de defectos en otras zonas.

b) Atrofia difusa: desaparición de la estriación brillante de la CFNR, que se puede observar hasta en el 50 % de los casos de glaucoma.

c) Atrofia difusa más defecto en cuña o en sector: Se observa en 1/6 de los casos.

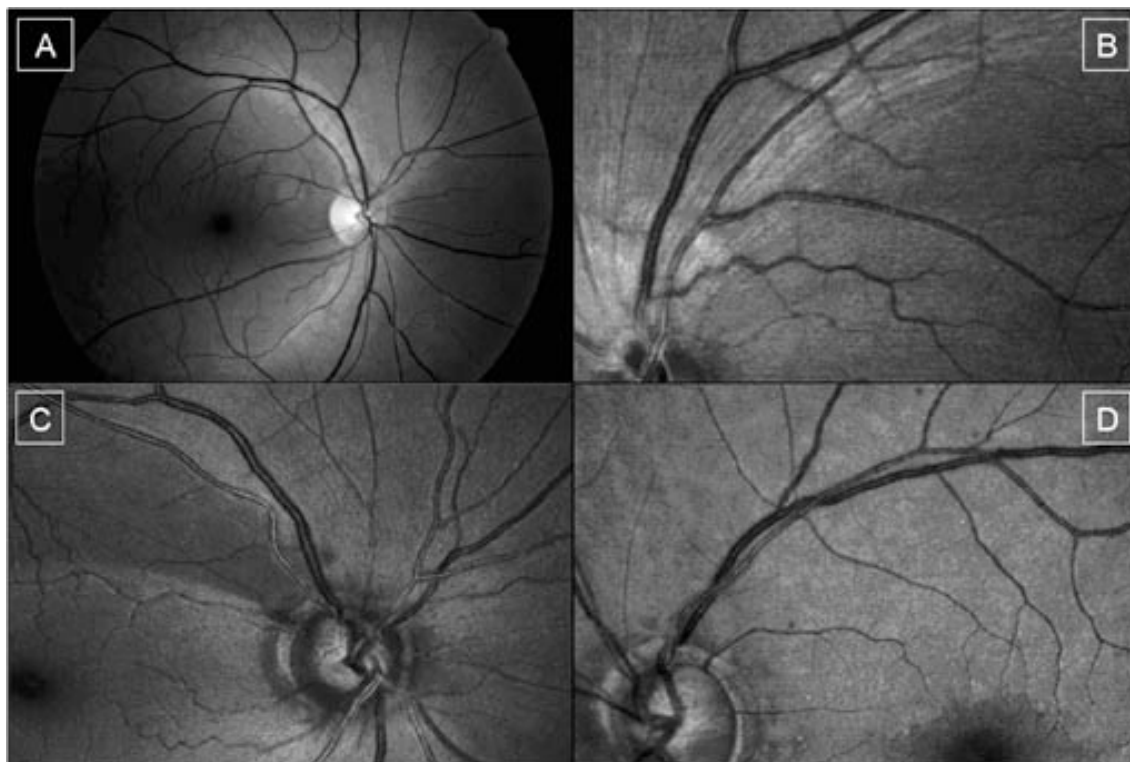


Figura 6: Fotografías monocromáticas de la CFNR: A ojo normal; **B**, defectos en hendidura; **C**, defectos en cuña; **D**, atrofia global.

Algunos estudios han estimado que la pérdida de la CFNR precede en unos 1-6 años a los defectos reconocibles en el campo visual mediante perimetría estándar automatizada (116). González en un estudio longitudinal prospectivo con un período de seguimiento mínimo de cinco años, realizado en pacientes hipertensos oculares, observó que un 87,8% de los pacientes que desarrollaron defectos campimétricos presentaban defectos en la CFNR

cuatro años antes de la aparición de dichos defectos a nivel del campo visual (122).

Sin embargo, esta técnica es un método subjetivo y precisa de gran experiencia por parte del examinador. Con el objeto de aumentar la objetividad de la valoración y mejorar, de este modo, la reproducibilidad, han surgido diversas técnicas de análisis digital que realizan una determinación cuantitativa del espesor de la CFNR.

4.2.3.5. LASER CONFOCAL DE BARRIDO: HRT

Se trata de un instrumento que permite obtener una reconstrucción tridimensional de la cabeza del nervio óptico a partir de cortes seriados enfocados en diferentes planos.

El Heidelberg Retinal Tomograph (HRT) o tomógrafo retiniano desarrollado por Heidelberg Engineering, es un láser confocal de barrido diseñado para obtener y analizar imágenes tridimensionales del segmento posterior del ojo, siendo una de las principales aplicaciones clínicas de éste el análisis cuantitativo de la cabeza del nervio óptico (CNO). Para ello el explorador debe marcar los contornos del disco óptico, lo que en teoría podría incrementar la variabilidad externa, sin embargo, estudios comparativos con la planimetría muestran una mayor reproducibilidad del HRT(123).

El modelo más difundido corresponde al HRT2, pero su última versión, el HRT3 presenta mejoras en el software de captura y análisis de las imágenes, aunque el cabezal de adquisición es el mismo en ambas versiones.

El principio de la imagen confocal se basa en la utilización de agujeros estenopeicos conjugados. La retina se ilumina a través de un agujero estenopeico, y un segundo agujero estenopeico situado en un plano ópticamente conjugado con el primero, permite pasar únicamente la luz que proviene del punto en que el primero la concentra. Cualquier otro punto que esté situado por delante o por detrás del foco queda extraordinariamente atenuado, dando como resultado gran contraste y resolución. De este modo, en cada corte óptico el sistema va a recoger únicamente información procedente de un plano determinado, al eliminar la luz difusa proveniente de otros planos focales situados por delante o por detrás del que nos interesa. Se utiliza un haz luminoso puntiforme (láser diodo rojo de 670 nm) que recorre la retina iluminando cada punto en un corto espacio de tiempo y la luz reflejada por la retina es almacenada (Figura 7).

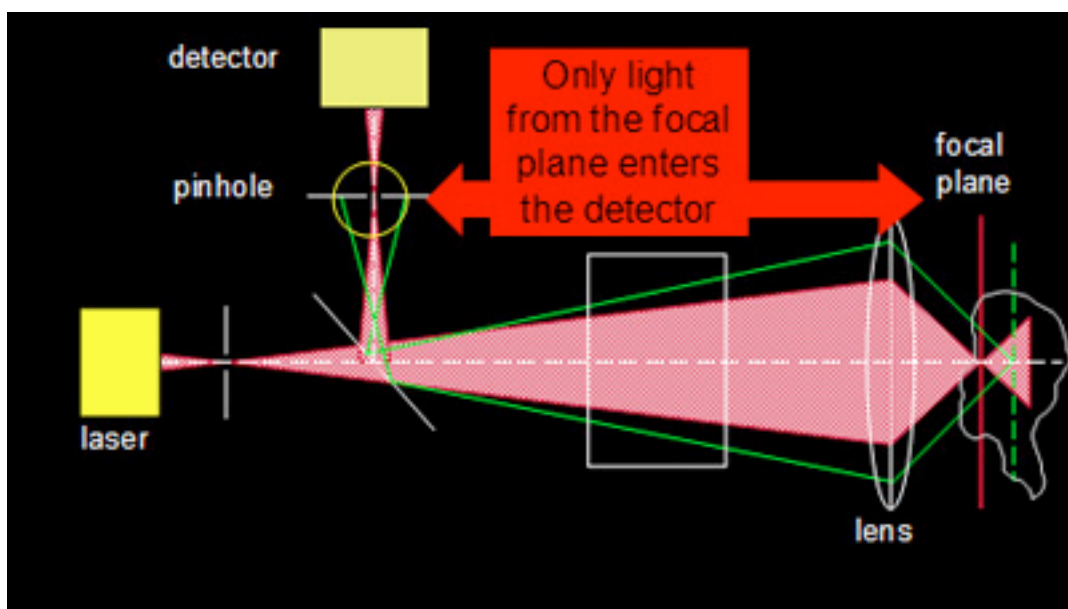


Figura 7: Esquema óptico de un sistema de microscopía confocal (© Heidelberg Engineering).

Al repetir el proceso en toda la zona mediante barridos horizontales sucesivos, se logra construir una imagen de la superficie explorada. El aparato realiza automáticamente de 16 a 64 planos equidistantes a una profundidad de 0.5 a 4 mm, con una resolución transversal de 10 $\mu\text{m}/\text{píxel}$ (Figura 8).

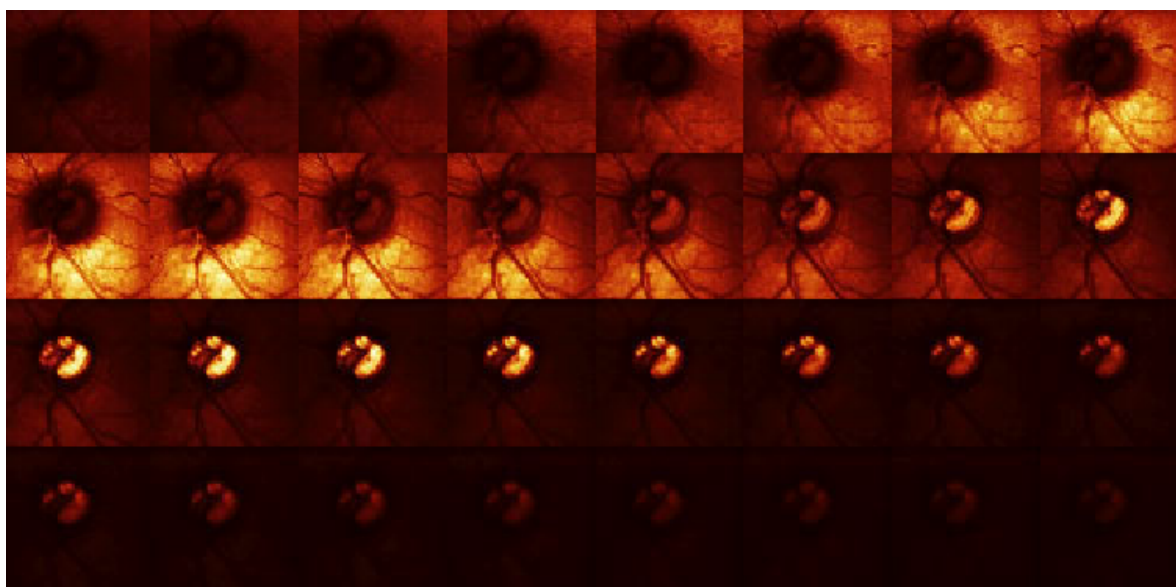


Figura 8: Cortes ópticos obtenidos con HRT

Una vez se ha realizado la primera toma de imágenes, se obtienen dos tomas más para mejorar la calidad y reducir los efectos de cualquier mínimo movimiento del ojo o la cabeza durante la adquisición de los cortes, aumentando así la reproducibilidad, sin que existan mejoras significativas con mayor número de análisis (124). A partir de estas 3 series de imágenes, el programa informático que incorpora el aparato realiza una reconstrucción tridimensional de la estructura analizada, presentándola como imagen en pseudocolor con valor topográfico (Figura 9). El área analizada corresponde a 15° de campo transversal y una profundidad de 0,5 a 4 mm, con una resolución transversal de 10 $\mu\text{m}/\text{píxel}$.

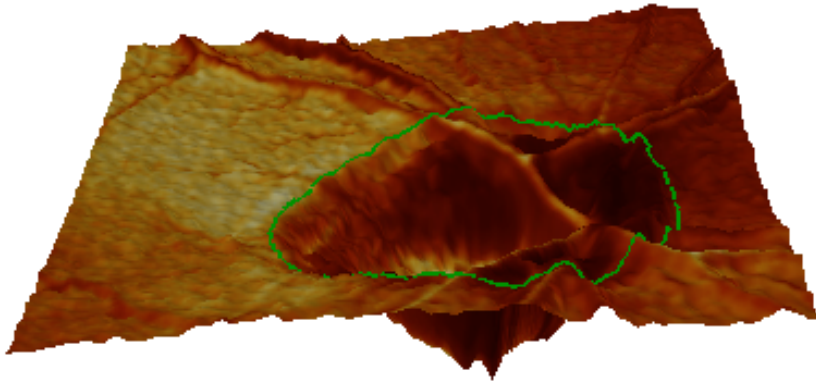


Figura 9: Imagen tridimensional de la papila ofrecida por el HRT.

Una vez presentada la imagen topográfica en dos dimensiones se debe definir manualmente el contorno papilar. Para ello se marcan una serie de puntos en torno al margen del disco, a nivel del anillo escleral de Elschnig, sobre la imagen que muestra el monitor (Figura 10). A veces los bordes son difíciles de definir, y es mejor hacerlo con la ayuda de estereofotografías.

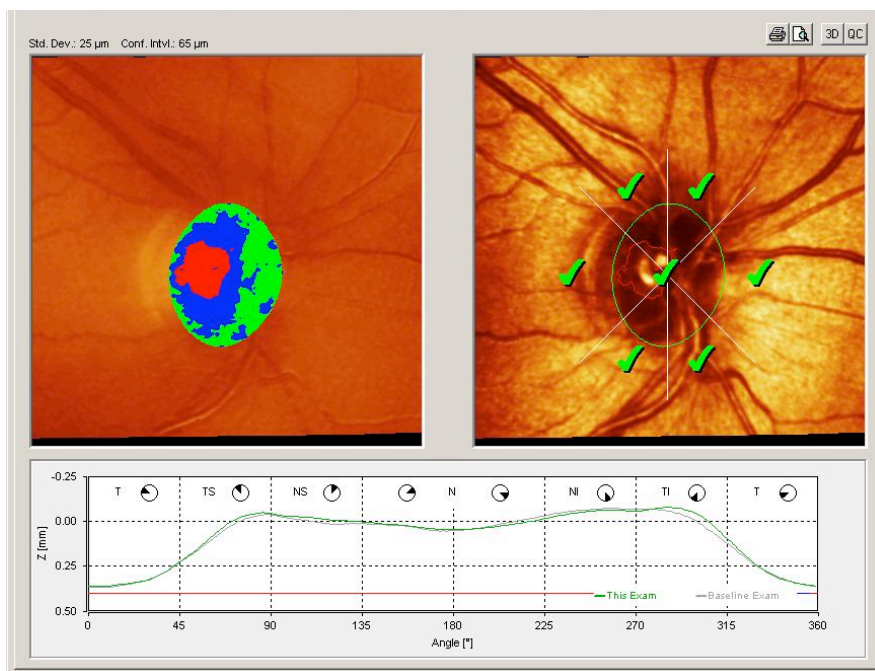


Figura 10: Imagen de HRT3: Sobre la imagen topográfica se debe delimitar el contorno del disco óptico de forma manual.

Tras la definición del contorno papilar, el programa presenta diversos parámetros estructurales del nervio óptico. Por ello la medición del tamaño del disco óptico es uno de los parámetros de mayor influencia en la interpretación de los demás resultados.

Una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma se debe a la gran variabilidad interindividual en los discos ópticos, por eso, la posibilidad de realizar mediciones objetivas de los mismos, puede aumentar nuestra precisión diagnóstica. Para el análisis de seguimiento en un mismo paciente, el programa superpone las imágenes y emplea el mismo contorno papilar de la imagen original, por lo que esta fuente de variabilidad se minimiza.

Otra de las dificultades de interpretación que conlleva el empleo de los topógrafos papilares, es la necesidad de establecer un plano de referencia para el cálculo de los parámetros topográficos, que son medidas de altura o profundidad en la estructura papilar. En el HRT 2 y 3, el plano de referencia para el cálculo de los parámetros papilares, es establecido automáticamente por el programa tras la determinación del contorno papilar pero a pesar de usar el mismo contorno en el seguimiento de un mismo paciente, este plano de referencia puede sufrir variaciones de posición en un mismo nervio óptico a lo largo del tiempo debidas a la edad o a la progresión del daño glaucomatoso. Si el tamaño del disco óptico suponía una dificultad para el diagnóstico de glaucoma, el plano de referencia supone una dificultad para el seguimiento (125).

Algunos estudios han evaluado la variabilidad entre los distintos planos de referencia calculados para realizar el análisis de los parámetros papilares, y consideran más adecuado, el plano paralelo al plano focal localizado 50 μm por debajo de la altura del contorno retiniano en el sector temporal entre los 350° y 356° (126), definido por Burk y col en el año 2000 (127).

Una clasificación topográfica que incorpora el HRT (versiones 2 y 3) es la regresión de Moorfields, que fue desarrollada en este hospital de Londres(128). En ella se comparan los valores del área de ANR, tanto global como por sectores papilares (nasal superior, temporal superior, nasal inferior, temporal inferior, nasal y temporal) con los valores de normalidad incluidos en la base normativa del aparato, corregidos por edad y según el tamaño papilar. De esta manera, si los valores del área de ANR para un sector, se encuentran dentro del intervalo del 95% de la distribución de normalidad, el programa marca ese sector como normal (color verde). Aquellos valores de ANR que se sitúan fuera del intervalo del 99,9% de la distribución de normalidad se interpretan como un valor de anomalía (color rojo). Y aquellos valores de anillo situados entre los dos intervalos previos (95% y 99,9%), se interpretan como un valor límite entre la normalidad-anomalía (color amarillo) (Figura 11).

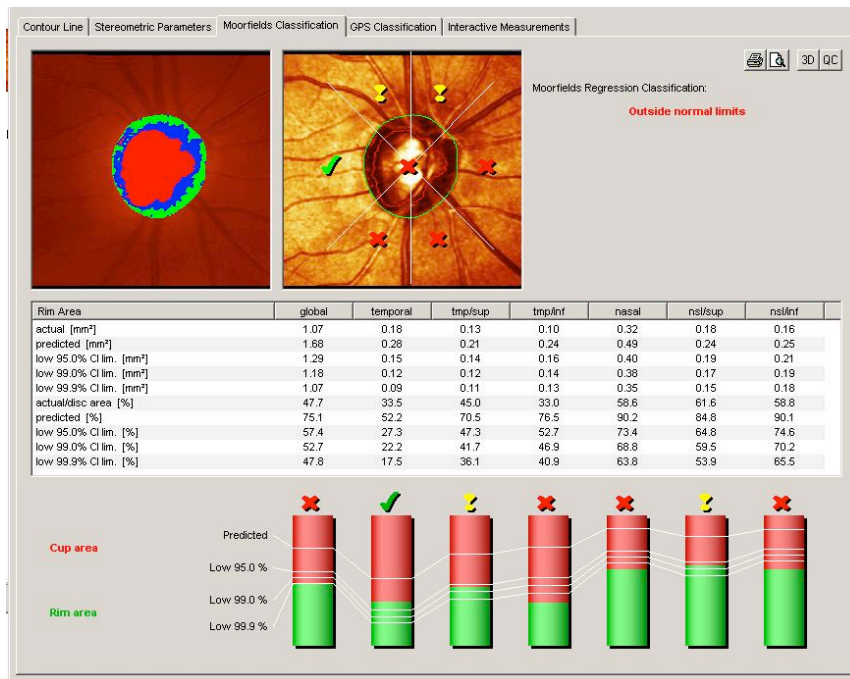


Figura 11: Clasificación de Moorfields del HRT3.

La versión 3 del HRT además incorpora otra clasificación automática, el **Glaucoma Probability Score (GPS)**, que establece una clasificación de los sectores papilares similar a la que se presenta en la clasificación de Moorfield, pero que no depende del trazado de la línea de contorno ni de ningún plano de referencia, por lo que elimina el factor operador-dependiente, considerado uno de las principales causas de variabilidad. El GPS aporta un valor de probabilidad de la enfermedad basado en la morfología tridimensional de la papila óptica y la capa de fibras nerurorretiniana peripapilar, comparándolos con unos modelos de normalidad y de aspecto glaucomatoso para establecer un valor numérico de probabilidad de glaucoma. Aporta una clasificación global (que indica la probabilidad derivada del área completa analizada), una clasificación por sectores (indica la probabilidad de la enfermedad de cada uno de los seis sectores papilares) y

clasificación final (que es un valor resultado de la combinación de los dos anteriores). La clasificación aportada por el GPS y que divide a los ojos en “dentro de los límites normales”, “borderline” o “fuera de los límites normales”, indica la probabilidad de glaucoma pero no el nivel de daño de la enfermedad, de modo que valores más altos en el GPS no indican necesariamente una enfermedad más avanzada (129). De manera subjetiva el HRT 3 muestra estos resultados con una escala de colores, de modo que sitúa un icono de color en el centro de la imagen y en cada uno de los sectores papilares que es verde cuando el GPS está dentro de los límites normales, amarillo en los casos “borderline” y rojo cuando el GPS está fuera de los límites normales (Figura 12).

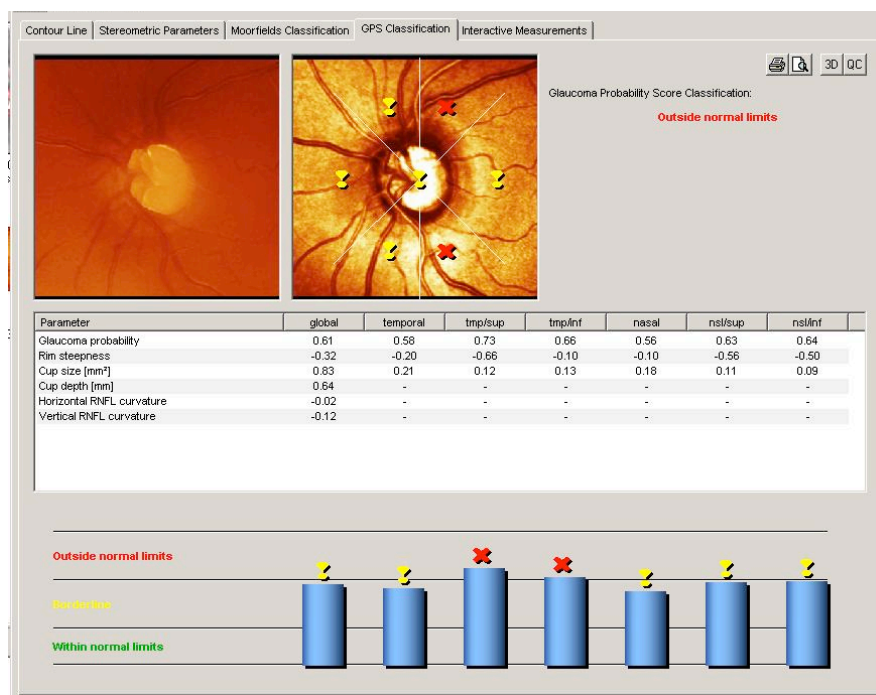
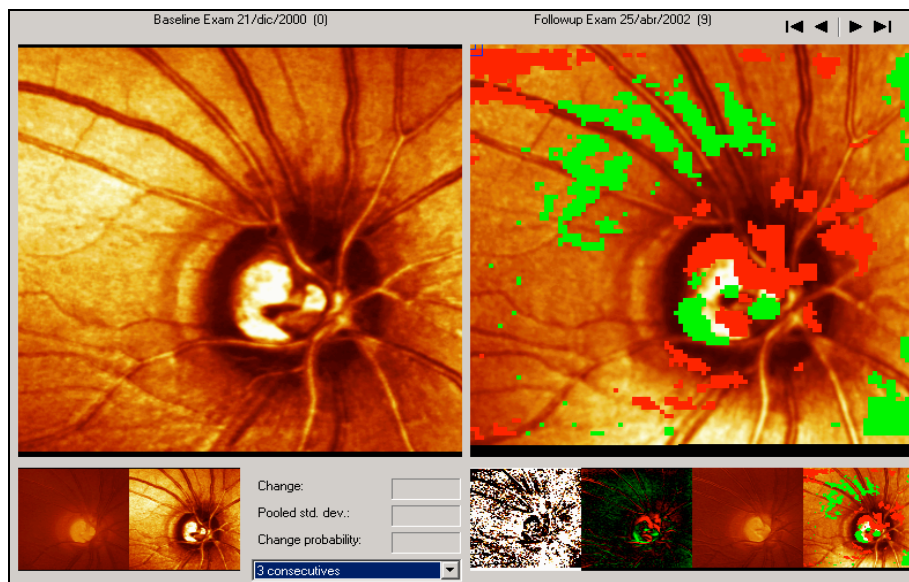


Figura 12: Representación del GPS del HRT 3: El Glaucoma Probability Score es una clasificación de la morfología papilar independiente del trazado de la línea de contorno alrededor del disco. Aporta una clasificación global y por sectores.

El HRT es un método objetivo de detección y monitorización de los cambios en la cabeza del nervio óptico. Los datos obtenidos son objetivamente comparados píxel por píxel con los datos existentes del examen previo. Cuando los datos de al menos 3 exámenes están disponibles, el HRT nos aporta un análisis de los cambios más significativos (Figura 13). El análisis topográfico papilar puede detectar la progresión del daño glaucomatoso antes de que existan pérdidas funcionales detectables, lo que puede mejorar el diagnóstico precoz de la enfermedad o de su progresión, aunque hay que combinar la exploración funcional y estructural a la hora de tomar una decisión diagnóstica.



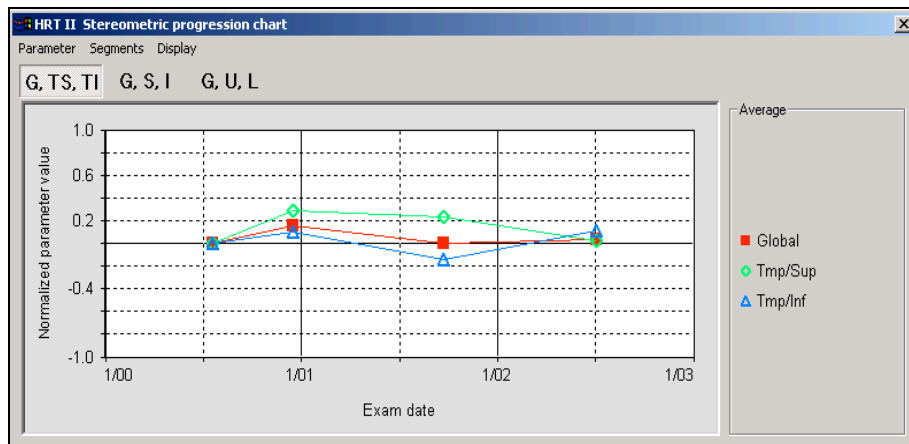


Figura 13: Imágenes del HRT 3 que muestran progresión del daño glaucomatoso papilar. La progresión aparece representada en escala colorimétrica arriba y en parámetros en la figura de abajo.

La reproducibilidad del aparato en sus mediciones se considera muy alta, y algunos autores han evaluado la concordancia entre distintos examinadores y por tanto distintos trazados de contorno, obteniendo excelentes resultados:

Las ventajas del HRT se pueden resumir en que es sencillo y rápido de manejar y es una prueba incruenta que puede realizarse de manera rutinaria en la práctica clínica. Además es preciso y reproducible, y presenta datos cuantitativos, que permiten la comparación interindividual de cara al seguimiento de la enfermedad.

4.2.4. ESTUDIO DEL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR

Existen diversos métodos para el estudio del FSO. Cada uno de ellos aborda unos aspectos diferentes del flujo sanguíneo: velocidad, pulsatilidad, calibre vascular... lo que implica una serie de ventajas e inconvenientes en

cada uno, que los hacen más o menos útiles en función de los objetivos que se deseen obtener.

4.2.4.1. ANALIZADOR DE VASOS RETINIANOS

Permite conocer el diámetro de los vasos retinianos. Se compone de una cámara retinográfica, una cámara de vídeo, un monitor en tiempo real y un ordenador con un software específico. Permite cálculos precisos en tiempo real del diámetro de vasos arteriales y venosos retinianos basados en su perfil de brillo en función de las propiedades de absorción de la hemoglobina (130).

Aunque permite el estudio simultáneo de numerosos segmentos vasculares, su principal limitación es que mide los diámetros del vaso retiniano, pero no proporciona una medida del flujo sanguíneo.

4.2.4.2. ESTUDIO DE LA PULSATILIDAD DEL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR

El flujo sanguíneo que llega al ojo varía con el ciclo cardíaco. Concretamente, el volumen y la PIO son mayores en la sístole que en la diástole.

En la **tonometría de contorno**, los cambios de la PIO a lo largo del ciclo cardíaco se registran con un dispositivo pneumotométrico. El cambio máximo de la PIO durante el ciclo cardíaco se denomina *amplitud de pulso* (AP) y a partir de la misma se puede calcular el flujo sanguíneo ocular pulsátil (FSOP) (131).

Otra técnica para estudiar la pulsatilidad del FSO es la **Interferometría láser** que permite medir la “amplitud de pulsación del fondo” que consiste en las variaciones de la distancia que existe entre córnea y retina a lo largo del

ciclo cardiaco. Está basado en el patrón de interferencia formado por dos fuentes de luz, una reflejada desde el fondo ocular y otra desde la córnea. Se correlaciona con la AP y el FSOP (132).

Aunque hay estudios que sugieren que el FSOP está relacionado con el FSO, esta presunción aún no se ha confirmado y el amplio rango de valores normales así como el bajo poder del FSOP para discriminar entre ojos normales, glaucomatosos e hipertensos oculares limitan el uso del FSOP en el manejo clínico de pacientes glaucomatosos.

4.2.4.3. FLUJOMETRÍA CON LÁSER DOPPLER

Se basa en el efecto Doppler. Es un dispositivo de láser Doppler que utiliza una cámara retinográfica modificada combinada con un sistema informático que permite medir de forma no invasiva la velocidad media de los glóbulos rojos, el volumen sanguíneo y el flujo sanguíneo, pero todo en unidades relativas. Mientras esta técnica es útil para medir cambios en estos parámetros como respuesta a estímulos, no permite la comparación de datos entre diferentes grupos de pacientes al utilizar mediciones relativas (133, 134).

Una variante es la **Tomografía óptica Doppler**, que combina la flujometría con láser Doppler con la tomografía confocal con láser para suministrar un mapa bidimensional del flujo sanguíneo del nervio óptico y la retina circundante. Esta técnica es muy sensible a los cambios de iluminación y a los movimientos oculares, y mide flujo sanguíneo sólo en un pequeño rango de velocidad.

4.2.4.4. FLUJOMETRÍA CON LASER SPECKLE

Está basada en el fenómeno de interferencia, observado cuando fuentes de luz son diseminadas por una superficie difusora. Un haz de láser con una longitud de onda de 808 nm se focaliza en el área del fondo ocular. Simultáneamente, una cámara infrarroja se enfoca en el mismo área, mientras una cámara digital de alta resolución registra fotografías. La luz del láser diseminado forma un patrón “moteado” que es captado por un sensor de imágenes y posteriormente caracterizado estadísticamente. Mediante esta técnica es posible obtener índices cuantitativos de velocidad sanguínea en la retina, la coroides y la cabeza del nervio óptico (135).

4.2.4.5. ANGIOGRAFÍA OFTALMOSCÓPICA CON LASER

Se trata de una angiografía que permite medir diversos parámetros de la vasculatura retiniana y coroidea a partir de diferentes compuestos fluoresceínicos. Los compuestos fluorescentes se introducen vía intravenosa y se observa cómo rellenan la vasculatura ocular a través de un láser escáner que ilumina la retina excitando estos compuestos y dando como resultado una luz de una longitud de onda mayor que es cuantificada por un detector. A partir de la información obtenida en esta técnica se pueden calcular varios parámetros vasculares retinianos cuantificables en el tiempo (136) como son: la velocidad media del contraste (se determina midiendo el lapso de tiempo entre la aparición del contraste en dos localizaciones de una misma arteria) y el tiempo de tránsito arterio-venoso (es el tiempo entre la aparición de contraste en la arteria y en la vena asociada).

De forma similar se puede utilizar la angiografía con verde de indocianina para estudiar la hemodinámica de la circulación coroidea. La redundancia de la vasculatura coroidea limita la capacidad para estudiar vasos individuales, y por tanto, las medidas son relevantes sólo si se estudian grupos de vasos.

4.2.4.6. ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR

Se trata de una técnica de ultrasonidos que combina el modo B con información velocimétrica obtenida a partir del efecto Doppler. Gracias a esta técnica se pueden calcular velocidades de flujo en la AO, la ACR y las ACP además de diferentes índices de resistencia.

Su principal inconveniente radica en la imposibilidad de calcular el flujo sanguíneo ocular real al no disponer del diámetro vascular.

Sin embargo se trata de una técnica no invasiva y ampliamente accesible, con alta reproducibilidad en manos expertas y que puede ser utilizada en medios opacos y con independencia del tamaño pupilar. Todos estos factores han hecho de ésta una de las técnicas de estudio del FSO más utilizadas en nuestros días.

En el capítulo siguiente se abordan de manera detallada sus propiedades, principios físicos y utilidad en el estudio del FSO.

4.3. ECOGRAFIA DOPPLER Y GLAUCOMA (137, 138)

Los ultrasonidos (US) son aquellos sonidos cuya frecuencia se sitúa por encima del límite de la audición humana (20.000 Herzios –Hz-). La ecografía diagnóstica en medicina emplea ondas de más de 1 Megaherzio – MHz-.

Todas las aplicaciones diagnósticas de los US están basadas en la detección y representación de la energía acústica reflejada por interfases del organismo, generando imágenes de los diferentes tejidos en escala de grises así como información relacionada con el flujo sanguíneo.

4.3.1. BASES DE LA ECOGRAFÍA Y PRINCIPIOS FÍSICOS DE LOS ULTRASONIDOS

a) LA ONDA SONORA.

El sonido es la energía mecánica que viaja a través de la materia produciendo compresión y rarefacción alternas en forma de ondas, cuyo trazado tiene forma sinusoidal, en el que el eje X indica el tiempo y el eje Y representa la presión en un punto determinado. De este modo, los cambios de presión en el tiempo definen las unidades básicas para medir el sonido (Figura 14):

- Longitud de onda (λ): es la distancia entre puntos correspondientes en la curva o distancia de un ciclo. Se mide en metros (m).
- Periodo (T): tiempo necesario para completar un ciclo.

- Frecuencia (f): número de ciclos por unidad de tiempo. Su unidad es el Hertzio (Hz). La frecuencia y el período mantienen una relación inversa ($f=1/T$).
- La amplitud de la onda es la intensidad relativa de la onda acústica. La amplitud disminuye a medida que el sonido se propaga a través del cuerpo. La intensidad de la energía acústica se expresa en decibelios (dB). El dB es la décima parte del Belio, que es una unidad logarítmica, adimensional y escalar que expresa la diferencia de intensidad sonora entre el punto de salida y cualquier otro del trayecto del haz.

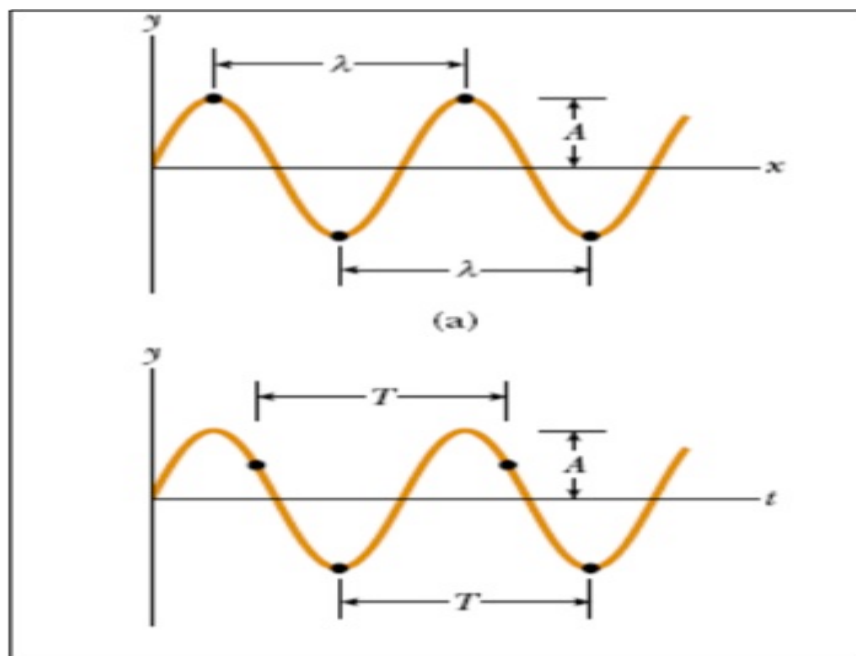


Figura 14: Representación gráfica de la onda sonora

b) VELOCIDAD DE PROPAGACION

La mayoría de las aplicaciones clínicas de los US emplean pulsos de energía que se transmiten al cuerpo donde se propagan a través del tejido.

La velocidad a la que se propaga la onda a través del tejido es muy variable y está influida por las características del mismo (rigidez y densidad). No obstante, a efectos prácticos, la velocidad de propagación del sonido (c) en el organismo se considera una constante igual a 1540 m/s, cifra promedio de las determinaciones obtenidas en tejidos blandos normales. Sin embargo hay medios en los que la velocidad de propagación es muy diferente, como el aire, donde es menor (331 m/s) o el hueso donde es mayor (4080 m/s). Ninguno de estos medios es adecuado para la transmisión del sonido, bien porque no lo atraviesa (aire) o porque es completamente absorbido o reflejado (hueso). La frecuencia y la longitud de onda están relacionadas con la velocidad de propagación del sonido (c) de modo que:

$$c = f\lambda$$

De esta fórmula se deduce que un aumento en la frecuencia de los US conlleva una disminución en la longitud de onda y, por tanto, un aumento en la resolución. Por este motivo, en la práctica clínica, debe utilizarse la mayor frecuencia posible que permita una penetración adecuada.

Las ondas sonoras en los equipos de ecografía se producen por el efecto piezoeléctrico, propio de algunos cristales como el cuarzo, capaces de transformar la energía eléctrica en mecánica y viceversa, con lo que pueden emplearse como emisor y receptor. Actualmente, los cristales incluidos en los transductores de ultrasonidos de uso médico son artificiales. Un sistema pulsado de US es el que envía ondas un 1% del tiempo y las recibe un 99%, y un sistema continuo, envía y recibe ondas durante todo el tiempo. La frecuencia de repetición de pulsos o PRF (del inglés *pulse repetition frequency*), hace referencia al número de pulsos emitidos por segundo.

c) IMPEDANCIA

Una variable fundamental para entender la formación de imágenes es la impedancia acústica. La imagen ecográfica se genera a partir de la detección y representación del sonido reflejado o eco, y para producir un eco es necesario que exista una interfase reflectante. Al atravesar un medio totalmente homogéneo, el sonido no encuentra interfases y no se refleja, siendo por tanto este medio anecoico. En cambio entre tejidos con diferentes propiedades físicas existen interfases que son las responsables de la reflexión de una parte variable del sonido incidente. Pues bien, ese grado de reflexión viene determinado por diferencia en las impedancias acústicas (Z) de los materiales que forman la interfase. Las interfases con gran diferencia de impedancia como entre el tejido blando y el hueso o el aire, reflejan casi toda la energía incidente, y en cambio, la interfase entre tejidos con menor diferencia de impedancias (por ejemplo músculo y grasa) reflejan sólo parte de la energía permitiendo la transmisión del resto. Cuando los ecos vuelven a chocar con el transductor se producen voltajes a través de los elementos piezoeléctricos. El receptor detecta y amplifica estas señales débiles y además permite compensar las diferencias en la potencia del eco debidas a la atenuación por tejidos con diferente grosor mediante la compensación de la ganancia en el tiempo, que permite al operador amplificar de forma selectiva las señales provenientes de estructuras más profundas.

d) PRESENTACION DE LA IMAGEN

Las señales de los US pueden presentarse de diferentes formas, con equipos que han ido evolucionando a lo largo de los años y adaptándose a las necesidades en sus diferentes aplicaciones. En un primer momento la imagen se representaba en **modo A** (*amplitude*), en la que el voltaje producido a través del transductor por el eco reflejado se representa como una deflexión vertical en un osciloscopio calibrado para indicar la distancia entre el transductor y la superficie reflectante. Este sistema sólo aporta información acerca de la posición y potencia de la estructura reflectante. Es un sistema usado en oftalmología cuyas principales informaciones acústicas son: estructura, reflectividad, consistencia y medidas exactas de una lesión, siendo, por lo tanto más indicada para la diferenciación tisular (por ejemplo en tumores) y examen de la órbita. (139)

Otro método de representación de imagen, la ecografía en **modo M**, presenta la amplitud del eco y muestra la posición de reflectores en movimiento. Se utilizó para el estudio de las válvulas cardíacas.

La forma principal de representación de la imagen ecográfica en la práctica clínica es el **modo B** (*brightness*) **con escala de grises en tiempo real**, en la que se emplean las variaciones de intensidad o brillo para indicar la distinta amplitud en las señales reflejadas. Para conseguir una imagen bidimensional se envían múltiples pulsos de US en una serie de líneas de barrido sucesivas, con lo que es posible obtener una representación 2D de ecos surgidos a partir del objeto explorado. Las imágenes se representan sobre un fondo negro, de modo que las señales de mayor intensidad son blancas, la ausencia de señal es negra y las señales de intensidad intermedia

son grises. Las principales informaciones acústicas aportadas por el modo B son: topografía (localización), forma, tamaño y consistencia, todo ello en tiempo real. (139)

e) TRANSDUCTORES

Un transductor es cualquier dispositivo capaz de transformar un tipo de energía en otra. La mayoría de los equipos en la actualidad utilizan transductores formados por múltiples elementos o unidades de material piezoeléctrico, cada una de las cuales con sus propios electrodos. Estos sistemas pueden tener diferentes configuraciones, de las cuales las más empleadas en la práctica diaria son la sonda lineal y los sistemas curvos (Figura 15). Los transductores con configuración **lineal** se emplean con frecuencia en zonas pequeñas y en aplicaciones vasculares. Los elementos individuales de estos transductores está colocados de manera lineal y mediante la activación secuencial de estos elementos, bien de manera individual o en grupos, se genera una serie de pulsos paralelos, cada uno de los cuales forma una línea de visión perpendicular a la superficie del transductor. Los transductores **curvos** presentan una superficie convexa y producen una imagen que combina un campo de visión de superficie relativamente amplia con un formato de representación sectorial. Sus principales aplicaciones son, en los de gran tamaño, el rastreo abdominal y pélvico, y en los de menor tamaño con alta resolución, estudios transvaginales y transrectales.

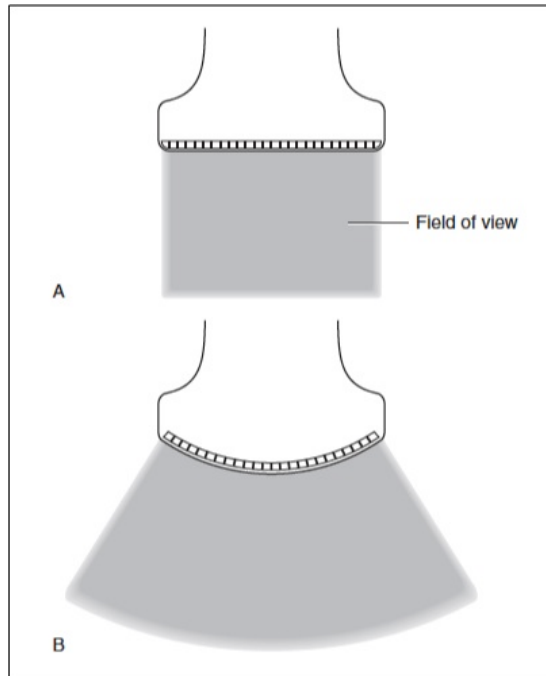


Figura 15: Tipos de transductores ecográficos: A es lineal y B convex.

A la hora de elegir un transductor, además de tener en cuenta estas características de resolución espacial, también es muy importante considerar la distancia entre el transductor y el objeto a estudiar, para determinar la frecuencia mejor para su valoración. Como regla general se utilizará la mayor frecuencia de US que permita la penetración a la profundidad deseada. Así, para vasos sanguíneos y estructuras superficiales que están entre 1-3 cm de profundidad suelen emplearse frecuencias entre 7.5-15 MHz, mientras que para el estudio de estructuras más profundas como las vísceras abdominales son necesarias frecuencias bajas (3-5 MHz).

4.3.2. BASES Y PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA ECOGRAFÍA

DOPPLER (140-142)

a) EFECTO DOPPLER.

Fue descrito por primera vez por el austriaco Christian Andreas Doppler en 1842, y define el aparente cambio de frecuencia de una onda

producido por el movimiento relativo de la fuente respecto a su observador. Este concepto aplicado a la ecografía implicaría que cuando un sonido de alta frecuencia alcanza una interfase estacionaria, el US reflejado tiene prácticamente la misma frecuencia y longitud de onda que el sonido transmitido; en cambio, si la interfase reflectante se mueve respecto al haz de US emitidos por el transductor, se produce un cambio en la frecuencia del sonido reflejado por el objeto en movimiento, que es proporcional a su velocidad. En el caso del estudio ecográfico del sistema vascular, el reflector móvil son los glóbulos rojos del torrente sanguíneo. Este cambio de frecuencia se cuantifica según la ecuación Doppler, en la que, F_r es la frecuencia reflejada, F_e la frecuencia emitida, v la velocidad del objeto hacia el transductor, c la velocidad del sonido en el medio (se asume constante y de 1540 m/s) y θ el ángulo Doppler que corresponde al ángulo entre el eje del flujo y el haz de ultrasonidos.

$$\Delta F = (F_r - F_e) = 2 F_e v \cos\theta / c$$

Por tanto, si se conoce el ángulo θ es posible calcular la velocidad de la sangre en diferentes vasos del organismo. Conforme el ángulo de insolación se aproxima a 90° su coseno se aproxima a 0 y, por tanto, para ese ángulo no se genera señal del objeto con respecto al transductor. Dado que el coseno del ángulo Doppler cambia con rapidez en caso de ángulos mayores de 60° , una corrección precisa del ángulo requiere que las mediciones Doppler se hagan con ángulos menores de 60 grados, ya que un pequeño error en la estimación del ángulo podría ocasionar un error sustancial en la estimación de la velocidad (Figura 16).

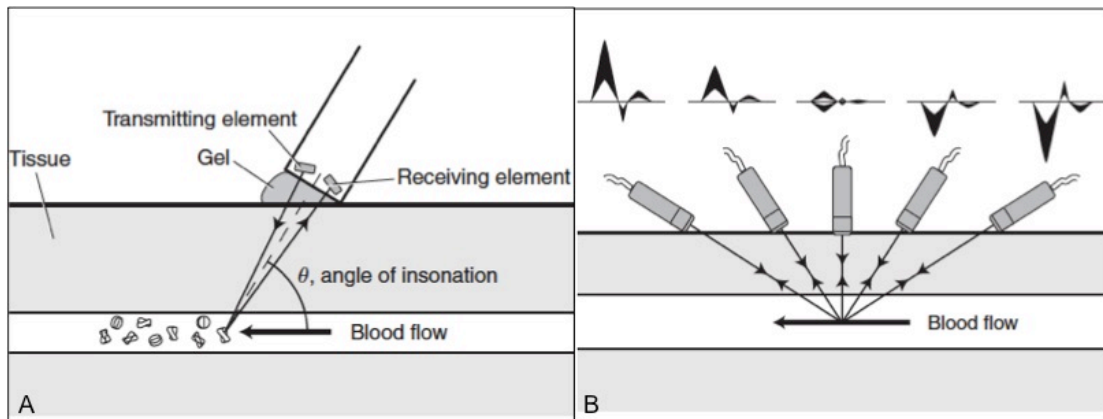


Figura 16: A: Esquema de realización de ecografía Doppler de un vaso sanguíneo. B: Esquema de la variación de la frecuencia Doppler detectada en función de los cambios del ángulo de insonación. © *Peripheral vascular ultrasound how why and when. Abigail Trush, Tim Hartshorne. Secind Edition. Elsevier. 2005.*

La composición de la sangre es la responsable de algunos aspectos importantes de la señal Doppler. La sangre es una suspensión de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en un plasma líquido. Debido al número relativamente bajo de los leucocitos y al pequeño tamaño de las plaquetas, se asume generalmente que los eritrocitos son los responsables de la dispersión de los ultrasonidos en la sangre. El diámetro medio del eritrocito es de 7 micras, mucho menor que la longitud de onda del ultrasonido, que es alrededor de 0,2-0,5 mm; por lo tanto, los eritrocitos actúan como dispersores puntuales, cuyo efecto combinado se denomina "*dispersión de Rayleigh-Tyndall*". Una consecuencia del proceso Rayleigh-Tyndall es que la intensidad de la onda dispersada aumenta con la cuarta potencia de la frecuencia. De esta forma doblando la frecuencia del ultrasonido obtendremos un eco de la sangre 16 veces mayor.

b) DOPPLER COLOR

La ecografía Doppler utilizada con más frecuencia en la práctica clínica es la imagen Doppler color. Supone la aplicación de un sistema de multidetección de volúmenes de muestra sobre la pantalla de representación de la imagen planar bidimensional, aplicando escala de color para codificar las diferentes variaciones en la frecuencia de desviación Doppler, que se superpone a la imagen convencional en escala de grises. De este modo aparecen coloreadas las diferentes estructuras vasculares y la información contenida en estas imágenes y presentada al operador en tiempo real es, por tanto, una combinación de datos anatómicos y de flujo. De este modo permite una estimación semicuantitativa del flujo a partir de la imagen (Figura 17).

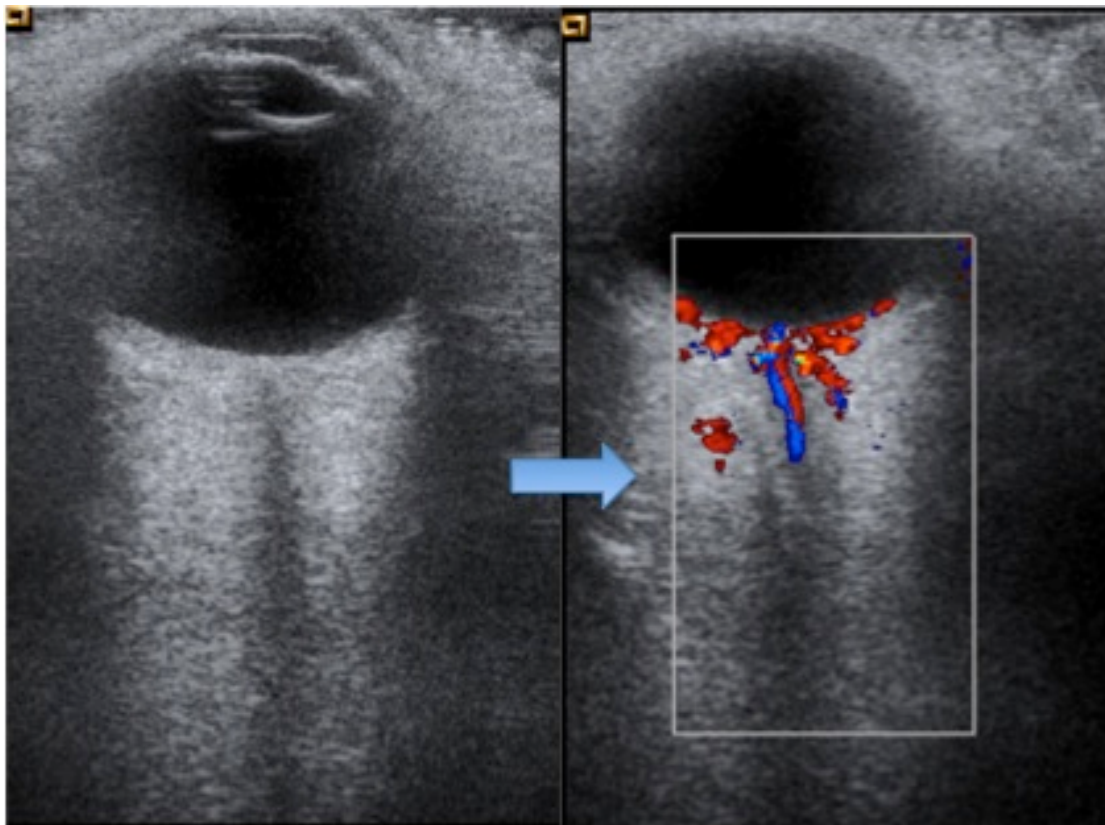


Figura 17: Ecografía oftálmica en modo B y Doppler color: A la izquierda de la imagen se observa una ecografía en modo B orbitaria de un paciente del estudio. A la derecha, una ecografía Doppler color, apreciando la coloración de las estructuras vasculares localizadas en el volumen muestral.

La dirección del flujo sanguíneo se representa según un código de color. Convencionalmente se presentan en rojo las señales de flujos cuyo sentido se aproxima al transductor y en azul las que se alejan (Figura 18).

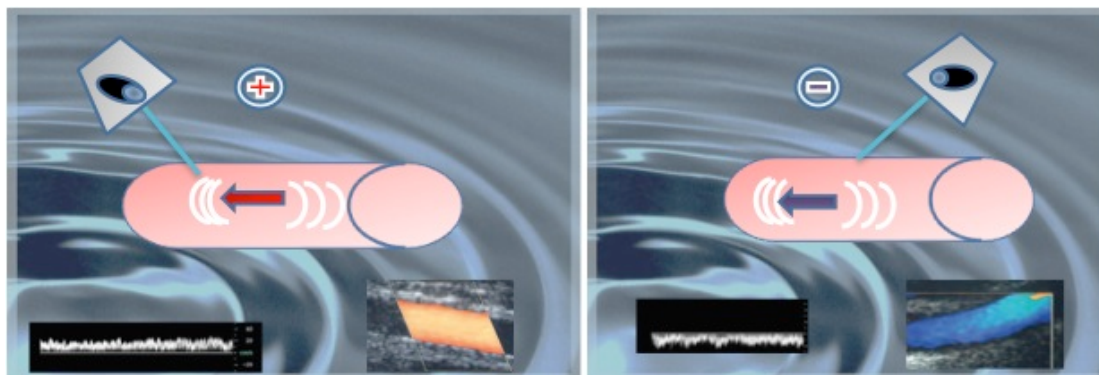


Figura 18: Esquema de la variación del color de la señal Doppler en función de la dirección del flujo con respecto al transductor. En la primera imagen se acerca y se representa en rojo, y en la segunda se aleja y aparece representado en azul.

Las limitaciones de este tipo de imagen son la dependencia del ángulo, los artefactos de muestreo (*aliasing*), la incapacidad para representar todo el espectro Doppler en la imagen y los artefactos provocados por el ruido.

c) TIPOS DE SEÑAL DOPPLER: DOPPELR CONTINUO Y PULSADO

Hay dos modalidades de Doppler, el continuo y el pulsado. Los equipos de Doppler continuo transmiten y reciben constantemente la señal acústica a través de dos receptores. Presentan el inconveniente de que ambos haces, emisor y receptor, se solapan a cierta distancia de la superficie del transductor, por lo que puede resultar difícil determinar el origen de la señal detectada. Su uso en la actualidad se limita a

aplicaciones intraoperatorias para determinar la presencia de flujo en vasos superficiales. Los aparatos de Doppler pulsado en vez de una onda continua emiten pulsos breves de energía ultrasónica. De este modo se puede utilizar el tiempo entre la emisión del pulso y el retorno del eco para determinar la profundidad a la que se produce la desviación Doppler. El sistema de imagen más utilizado es aquel que unifica la imagen en modo B con Doppler pulsado, a lo que se conoce como *sistema duplex*.

En la modalidad de Doppler pulsado es muy relevante el parámetro *frecuencia de repetición de pulsos* o PRF, que expresa en KHz el número de pulsos que serán efectuados cada segundo. El teorema de muestreo de Nyquist-Shanon establece que la máxima frecuencia de señal que puede ser detectada es igual a la mitad de la PRF. De este modo, una señal periódica podrá ser reconstruida a partir de una secuencia de muestras cuando el valor del cambio en la frecuencia Doppler sea inferior a la mitad del valor del PRF. Este concepto, básico en la aplicación Doppler pulsado y color se conoce como "*limite Nyquist*". A la forma errónea o artefactada de representación de la señal por mal ajuste de la secuencia de muestreo se denomina artefacto de plegamiento o *aliasing*.

El uso del sistema duplex, permite la obtención combinada de imágenes en modo B con Doppler color y simultáneamente la visualización del registro espectral velocimétrico del vaso a estudiar ha supuesto una gran ayuda en el estudio ecográfico de la patología vascular en general y del ojo en particular.

d) REPRESENTACION ESPECTRAL DE LA SEÑAL DOPPLER

El análisis espectral determina la presencia, dirección y características del flujo sanguíneo. El procesamiento de las señales Doppler lo lleva a cabo un analizador espectral que descompone la señal acústica en sus componentes de frecuencias básicas. La técnica que se emplea para realizar el análisis espectral es la *transformación de Fourier*. El espectro de frecuencias Doppler resultante presenta la variación en el tiempo (representado en el eje horizontal) de las frecuencias Doppler presentes en el volumen de la muestra (representadas en el eje vertical). La envolvente del espectro representa las frecuencias máximas presentes en un punto de tiempo concreto y la anchura del espectro en cualquier punto indica el rango de frecuencias presente. La presencia de un número elevado de frecuencias en un momento concreto del ciclo cardiaco provoca el denominado *ensanchamiento espectral*. Esta situación se da por ejemplo en casos de estrechamiento de los vasos sanguíneo pero también se puede producir como artefacto por la elección de un volumen de muestra muy amplio o por la colocación del volumen de muestra muy próximo a la pared del vaso donde las velocidades son más lentas, circunstancias que deberá evitar el radiólogo.

Por convenio se establece que las frecuencias de flujos cuyo sentido se aproxima al transductor se representan por encima de la línea de base y por debajo las que se alejan.

e) ANÁLISIS DE LA SEÑAL DOPPLER

La imagen Doppler en sus diferentes variedades de representación aporta información:

1) Cualitativa: señalando ausencia o presencia de flujo así como direccionalidad y sentido del mismo con respecto al transductor.

2) Semicuantitativa: el análisis subjetivo del perfil velocimétrico respecto a la línea de base permite reconocer básicamente dos tipos de situaciones:

- espectro plano o levemente ondulado propio de las venas
- espectro pulsátil propio de las arterias, que pueden presentar un flujo diastólico mantenido o bien una caída brusca o incluso inversión del flujo diastólico propio de las arterias de alta resistencia.

3) Cuantitativa: permite el cálculo concreto de:

- Velocidad del flujo sanguíneo (cm/s), que se obtiene aplicando directamente la fórmula Doppler siempre que se conozca el ángulo de insonación. Podemos obtener la velocidad del flujo en un momento concreto del ciclo cardíaco, siendo lo más común el cálculo de (Figura 19):

- Velocidad pico sistólica (VPS): se define como la velocidad más alta durante la fase sistólica del ciclo cardíaco.

- Velocidad final diastólica (VFD): se define como la mínima velocidad del flujo al final de la fase diastólica, antes del próximo ciclo cardíaco.

- Velocidad media (VM): es la media de todas las velocidades del flujo sanguíneo durante la sístole y la diástole .

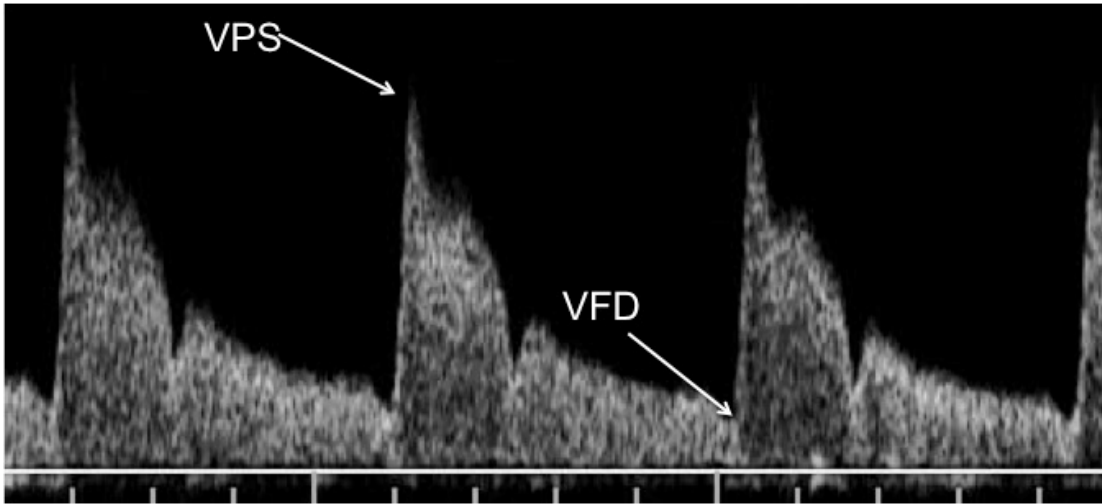


Figura 19: Ejemplo de representación Doppler espectral: se muestra la velocidad máxima o velocidad pico sistólica (VPS) y la velocidad mínima o velocidad final diastólica. El software del ecógrafo calcula automáticamente la velocidad media así como los índices de resistencia y pulsatilidad y el cociente S/D.

- Aceleración sistólica (m/s^2): hace referencia al modo en que la sangre pasa desde la posición más lenta al final de la diástole a la más alta velocidad en el pico sistólico, siendo necesario conocer el tiempo transcurrido entre ambos eventos.

- Flujo (Q): se calcula a partir de la velocidad máxima media (V) y el área de superficie insonada (A_i), a través de la fórmula:

$$Q = V \cdot A_i = V \pi R^2$$

En vasos pequeños, como los orbitarios, no es posible medir el radio del vaso, lo que impide medir el flujo de forma directa. No obstante, se ha visto buena correlación de los incrementos de las velocidades con incrementos del flujo en los vasos cerebrales (143)

Además de los parámetros cuantitativos mencionados, existen tres índices que aportan información semicuantitativa y que, al contrario de los anteriores, no son dependientes del ángulo de insonación. Éstos son:

- Índice de resistencia (IR) o de Pourcelot que se define por la siguiente fórmula: $IR = V_{\max} - V_{\min} / V_{\max}$; donde V_{\max} corresponde al valor registrado en la parte más alta del espectro y que en el caso arterial coincide con la VPS, y V_{\min} corresponde al valor registrado en la parte más baja del espectro que en las arterias corresponde a la VFD.

- Índice de pulsatilidad (IP) o de Gosling definido por la siguiente fórmula: $IP = V_{\max} - V_{\min} / V_{\text{media}}$. La V_{\min} y V_{\max} corresponden al igual que en el caso anterior a la VFD y la VPS respectivamente y la V_{media} al valor medio de la velocidad a lo largo del tiempo.

- Ratio Sístole-Diástole,(S/D) que corresponde a V_{\max} / V_{\min}

4.3.3. SEGURIDAD EN LA ECOGRAFIA

La ecografía es una prueba ampliamente utilizada en la práctica clínica debido a la ausencia de efectos biológicos y a su bajo coste. Cada año se realizan millones de ecografías, sin que existe evidencia de causalidad entre las aplicaciones cónicas de la ecografía diagnóstica y efectos nocivos en el paciente o el ecografista. Los potenciales efectos biológicos de los US se deben a los efectos físicos del sonido que pueden dividirse en dos grupos: térmicos y no térmicos.

Los efectos térmicos son los más importantes. En la ecografía diagnóstica, parte de los US son retrodispersados en la dirección del transductor y utilizados para formar la imagen, pero otra parte de la energía

es absorbida por los tejidos durante el trayecto y convertida en calor, siendo este calentamiento la principal fuente de bioefectos producidos por los US y depende de varios factores entre los que se incluye la frecuencia del US, la duración de la exposición y el tipo de tejido. Así por ejemplo el hueso calcificado, por su elevada atenuación de la energía acústica recibe más calor que otras estructuras. Los órganos de contenido líquido, como la vejiga, el líquido amniótico en la embazada o el globo ocular provocan una escasa atenuación del sonido favoreciendo por ello un mayor calentamiento de estructuras subyacentes.

En la actualidad la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos regula la potencia máxima de los aparatos de ecografía mediante un programa de aprobación para la comercialización que obliga a que estos aparatos tengan una potencia eficaz equivalente a los fabricados antes de 1976, límite que establece un margen de seguridad ante la exposición a los US permitiendo un estudio de calidad. En general hay un acuerdo unánime de las instituciones oficiales en la seguridad de la ecografía, y así la *American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM)* aprobó en marzo de 1977 y revisó posteriormente (144, 145) una memoria que señalaba el no conocimiento de bioefectos con el uso de los aparatos de ecografía diagnóstica. No obstante, la recomendación es que el médico haga todo lo que esté en su mano para minimizar al máximo esos potenciales efectos siguiendo el criterio ALARA (“as low as reasonably achievable”). Entre estas medidas controlables por el ecografista se incluyen la adecuada selección de PRF, transductor y ganancia en relación con cada tipo de exploración.

4.4. ECOGRAFÍA DOPPLER EN OFTALMOLOGIA (146)

El comienzo de la aplicación de la ecografía en escala de grises para el estudio de la órbita data de los años 50.

El ojo humano es un órgano cuya localización periférica y características anatómicas y estructurales, con un contenido líquido en una gran proporción, lo hacen fácilmente accesible al estudio ecográfico, que aporta información tanto morfológica como funcional. Además la ecografía Doppler presenta una serie de características que hacen de ella una herramienta útil y práctica, como son: su bajo coste, el no empleo de radiaciones ionizantes ni de contrastes (yodados u otros), su amplia disponibilidad, el corto tiempo de exploración, así como la posibilidad de estudiar los vasos orbitarios, que no son fácilmente accesibles con otras técnicas de imagen.

4.4.1. DESCRIPCIÓN DE LA ANATOMÍA Y VASCULARIZACIÓN ORBITARIA CON ECOGRAFÍA DOPPLER

El estudio ecográfico en **modo B** del ojo normal permite diferenciar los siguientes componentes (Figura 20): el humor acuoso de la cámara anterior y el humor vítreo, que se observan como dos grandes áreas anecoicas, separadas por una banda hiperecogénica, correspondiente a la banda posterior del cristalino. Las cubiertas posteriores (complejo retino-coroideo) se identifican como estructuras hiperrefringentes rodeando al globo ocular. En su cara posterior, se localiza el cono graso retrobulbar, hiperecogénico, atravesado por una banda hipoecoica central, de 4-5mm de grosor, correspondiente al complejo del NO.

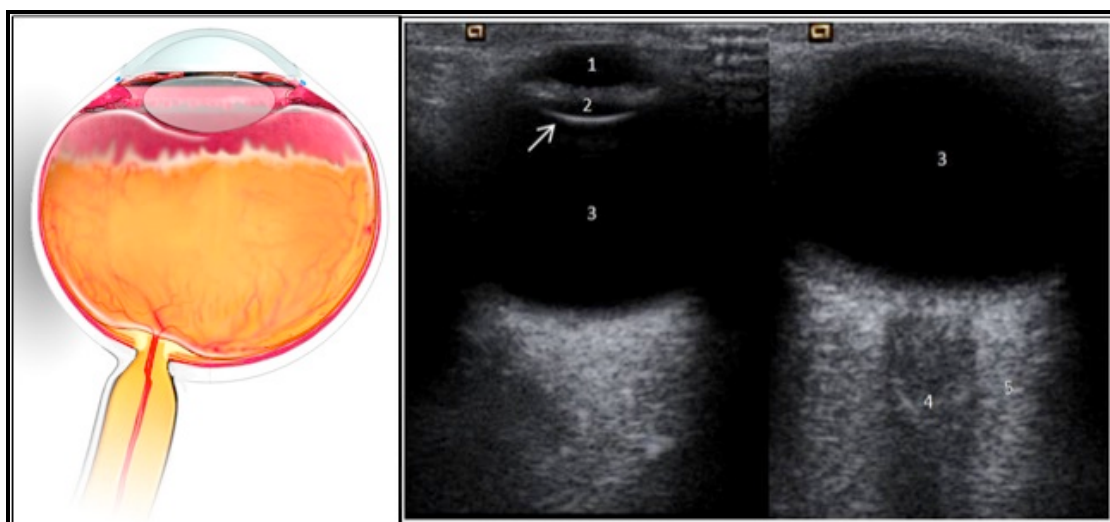


Figura 20: Esquema del globo ocular y su correspondiente correlación ecográfica. Las imágenes de ecografía corresponden a dos cortes transversales del globo ocular y la región retrobulbar en Modo B o escala de grises. En ellas se puede identificar la anatomía normal de las estructuras oculares: la cámara anterior (1), el cristalino (2), el humor vítreo (3), y en el espesor de la grasa retrobulbar (5) una banda hipoeoica que corresponde al nervio óptico (4).

La ecografía ocular constituye una herramienta clásica para el estudio morfológico de la patología oftálmica, siendo de gran utilidad en aquellas situaciones que cursan con “opacidad de medios” (leucocoria, hemorragia vítrea...). La posibilidad de aplicar la técnica Doppler al estudio ecográfico orbitario añade información de gran valor diagnóstico en el estudio de la patología oftálmica, permitiendo el estudio de síndromes isquémicos oculares y otras alteraciones vasculares. Los sistemas duplex permiten la valoración simultánea de una imagen estructural orbitaria y del flujo sanguíneo (147), de modo que usando el Doppler color como guía para localizar las diferentes estructuras vasculares, somos capaces de obtener registros espectrales de los diferentes vasos orbitarios. Las estructuras vasculares que se pueden

valorar en un estudio Doppler orbitario así como las propiedades velocimétricas que las caracterizan son (148, 149):

- **Arteria oftálmica (AO):** se puede reconocer como una estructura vascular que cruza el NO de temporal a nasal siendo preferible su estudio en la región nasal al NO, inmediatamente tras cruzarlo. Su onda velocimétrica es característicamente de alta resistencia, con un patrón dícroto en fase de desaceleración similar a la arteria carótida interna, apreciando un afilado pico sistólico y un relativo bajo flujo diastólico. Para su estudio generalmente no es necesario corregir el ángulo de insonación (Figura 21).

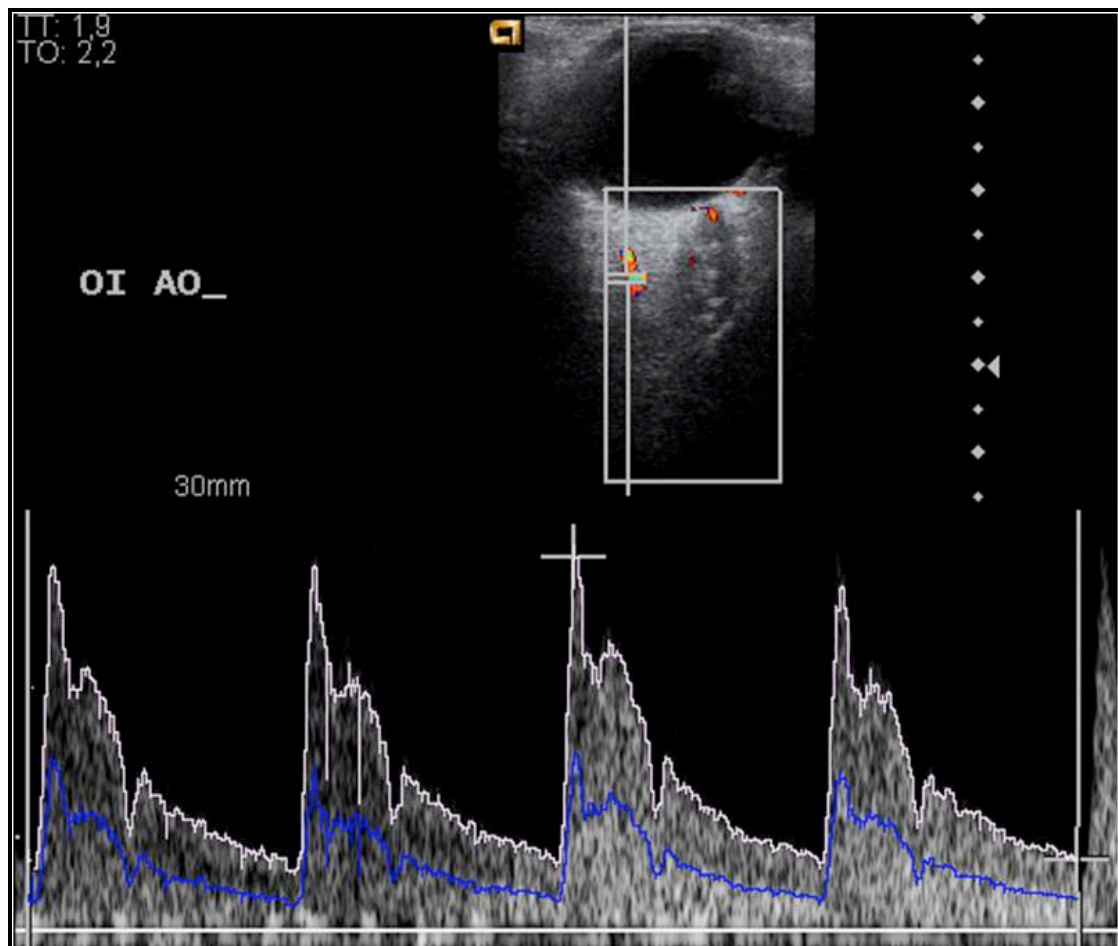


Figura 21: Registro espectral de la Arteria Oftálmica (AO). En la parte superior de la figura se aprecia la imagen Doppler color del ojo izquierdo (OI) de un paciente del estudio, identificando en la región nasal una estructura vascular correspondiente a la AO sobre la que se coloca el volumen muestral sin corrección del ángulo y mediante la herramienta dúplex permite ver simultáneamente su espectro velocimétrico (en la parte inferior de la figura). Se comprueba como el registro espectral de la AO se caracteriza por ser de alta resistencia, fruto de un afilado pico sistólico y un relativo bajo flujo diastólico, con un patrón dícroto en fase de desaceleración.

- **la arteria central de la retina (ACR) y la vena central de la retina (VCR):** se reconocen como dos estructuras paralelas, adyacentes, de flujo opuesto, sumergidas en la banda hipoecóica retrobulbar que representa el NO, por lo que su medición Doppler no se puede tomar de manera aislada. Ambas presentan un ángulo Doppler de 0° , por coincidir su dirección de flujo con el haz de ultrasonidos. El espectro velocimétrico de la ACR se caracteriza por una onda de baja resistencia localizada sobre la línea de base, con un pico sistólico redondeado y un flujo continuo durante la diástole. La VCR se caracteriza por un flujo bajo y continuo por debajo de la línea de base (Figura 22). Para obtener medidas lo más reproducibles posibles el registro Doppler de los vasos centrales de la retina se debe hacer inmediatamente posterior a la lámina cribosa (150).

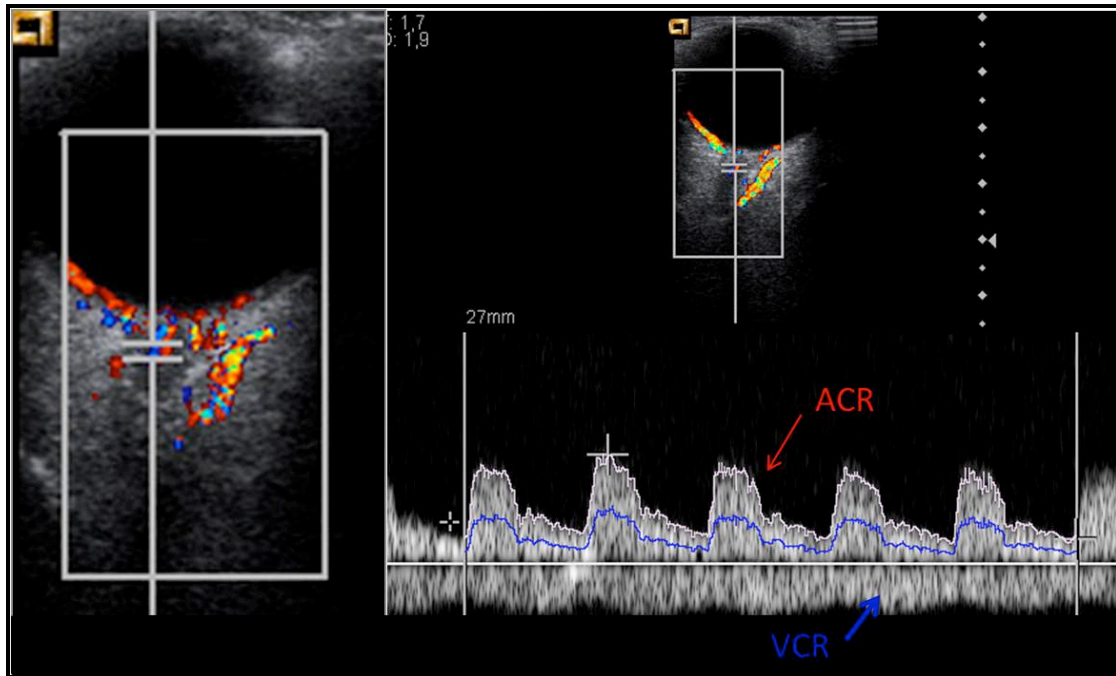


Figura 22: Registro espectral de los vasos centrales de la retina: En la parte izquierda de la figura se aprecia una imagen de Doppler color del globo ocular y la órbita de un paciente del estudio. Dicha imagen está centrada en el nervio óptico (NO), identificando en el espesor del mismo dos estructuras vasculares paralelas con flujo opuesto, la arteria central de la retina (ACR) en rojo, y la vena central de la retina (VCR) en azul. Se puede visualizar el volumen muestral sin corrección del ángulo colocado sobre las mismas. En la parte derecha de la figura se aprecia la representación del espectro velocimétrico de ambas: la ACR, por encima de la línea de base, con una onda de baja resistencia con un pico sistólico redondeado y un flujo continuo durante la diástole; la VCR, por debajo de la línea de base, con un flujo bajo y continuo.

- **las arterias ciliares posteriores cortas (ACPC):**

se visualizan a ambos lados de la papila, y por tanto del lugar de reconocimiento de los vasos centrales de la retina. En estos segmentos presentan una dirección variable, y para su estudio velocimétrico es necesario corregir el ángulo Doppler, que normalmente se localiza entre 45-60° (Figura 23). Es importante tener en cuenta que estos vasos ciliares no podrán ser estudiados de manera individualizada por Doppler y, por tanto, el

espectro resultante representa el efecto producido por un conjunto de vasos. Presentan típicamente un espectro velocimétrico intermedio entre la AO y la ACR, con un pico sistólico no muy afilado y una velocidad moderada durante la diástole.

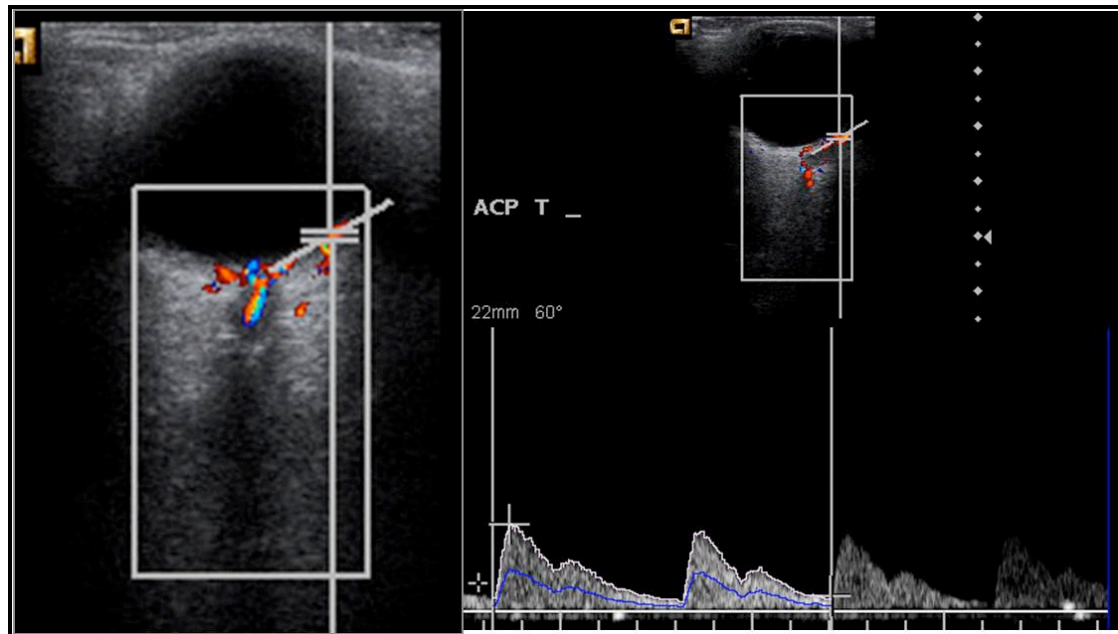


Figura 23: Registro espectral de las Arterias Ciliares Posteriores Cortas (ACPC). En la parte izquierda de la figura se aprecia la imagen Doppler color del ojo izquierdo (OI) de un paciente del estudio, identificando lateralmente al nervio óptico y los vasos centrales de la retina un conjunto de vasos correspondientes a las ACPC temporales. Sobre ellas se identifica el volumen muestral con un ángulo de Doppler corregido a 60 grados. En la parte derecha de la figura se aprecia la representación del espectro velocimétrico de éstas, con una onda de resistencia intermedia, con un pico sistólico no muy afilado y una velocidad moderada durante la diástole.

- **la vena oftálmica superior (VOS):** se localiza en la región superior y nasal de la órbita, siendo su análisis más dificultoso que el del resto de vasos, identificándose en el 95% de los individuos normales. Su espectro velocimétrico es como en del resto de venas, típicamente continuo, aunque puede mostrar variaciones influenciadas tanto por el ciclo cardíaco como por la respiración (Figura 24).

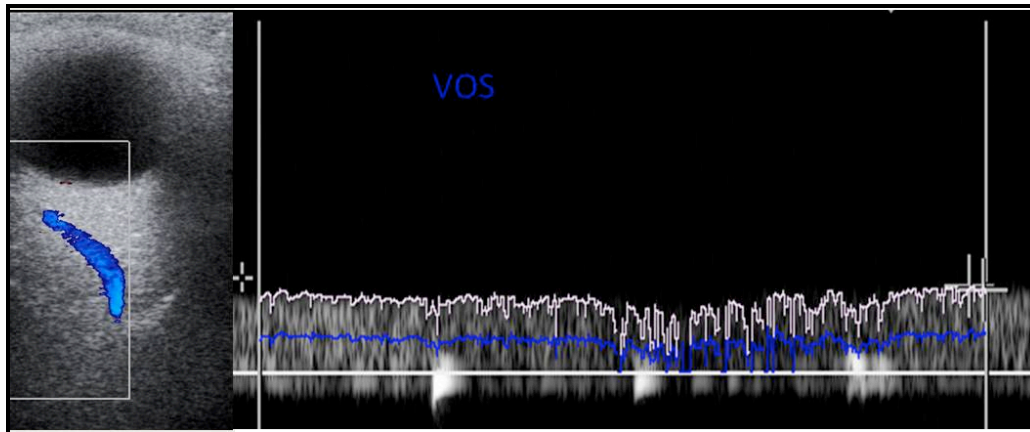


Figura 24: Registro espectral de la vena oftálmica superior (VOS). En la parte izquierda de la figura se aprecia la imagen Doppler color de la región superior de la órbita de un paciente del estudio, identificando una estructura vascular con dirección de flujo venoso, alejándose del transductor, correspondiente a la VOS. En la parte derecha de la figura se aprecia la representación del espectro velocimétrico de ésta, con una onda típicamente venosa, continua, con fluctuaciones respiratorias. En esta imagen el espectro se sitúa por encima de la línea de base por haber activado la función de inversión del registro para poder calcular automáticamente su perfil velocimétrico, ya que el equipo no permite esta función en los registros bajo la línea de base.

4.4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS VALORES VELOCIMÉTRICOS NORMALES CON ECOGRAFÍA DOPPELR DE LOS VASOS ORBITARIOS

Desde que se empezó a emplear la ecografía Doppler para el análisis de la vascularización ocular fueron varios los estudios que se realizaron en individuos sanos para tratar de establecer los valores velocimétricos medios de los vasos orbitarios que caracterizaban la

normalidad. Analizándolos se puede comprobar una importante heterogeneidad en los diseños de los estudios, en el número de pacientes incluidos y el número de vasos y tipo de parámetros estudiados.

En un reciente artículo de Stalmans et al (151) se incluye una revisión sistemática de los estudios publicados hasta el momento sobre el papel del Doppler color en las investigaciones del flujo orbitario. En referencia a los valores velocimétricos de los vasos orbitarios en la población normal, basándose en la bibliografía disponible, y asumiendo las posibles diferencias que pudieran existir debidas a los diferentes equipos y técnicas, calcula y recoge en una tabla la media, desviación estándar (DS) y el valor mínimo y máximo de la VPS, la VFD y el IR en la AO, la ACR y la VCR, las ACPC y la VOS. Esta información se muestra en la Tabla 2.

ARTERIA	PARÁMETRO	n	MEDIA	DS	RANGO
AO	VPS	73	37.5	7.1	22.2 - 57.8
	DE	65	8.6	3.8	3.0 - 22.4
	VFD	68	9.0	2.1	3.7 - 14.1
	DE	60	3.2	1.4	1.3 - 8.1
	IR	71	0.8	0.1	0.7 - 0.9
	DE	62	0.06	0.03	0.01 - 0.18
ACR	VPS	67	11.5	2.6	6.6 - 20.1
	DE	60	2.9	1.5	0.6 - 8.1
	VFD	64	3.5	1.2	1.6 - 6.7
	DE	57	1.3	0.6	0.2 - 3.4
	IR	62	0.8	0.9	0.4 - 7.8
	DE	55	0.10	0.26	0.2 - 1.98
ACPCN/ ACPCT	VPS	33	11.8	3.0	5.8 - 17.1
	DE	29	2.5	1.4	0.8 - 6.6
	VFD	28	3.7	1.2	1.4 - 6.5
	DE	24	1.1	0.7	0.3 - 3.0
	IR	30	0.7	0.1	0.5 - 0.8
	DE	26	0.06	0.4	0.00 - 0.17

ACPCN	VPS	16	11.0	2.7	7.6 - 17.0
	DE	14	3.0	1.7	1.6 - 8.2
	VFD	16	4.0	1.4	2.3 - 6.8
	DE	14	1.4	0.9	0.3 - 3.6
	IR	15	0.7	0.1	0.5-0.8
	DE	13	0.07	0.02	0.02-0.10
ACPCT	VPS	18	12.7	5.9	7.5-29.7
	DE	16	4.1	4.1	1.0-17.5
	VFD	18	4.3	2.0	2.4-9.9
	DE	16	1.7	1.7	0.4-7.6
	IR	17	0.7	0.1	0.5-0.8
	DE	15	0.12	0.17	0.01-0.72

Tabla 2: Valores velocimétricos medios con ecografía Doppler de los vasos orbitarios. Arteria oftálmica (AO), Arteria central de la retina (ACR), Arterias ciliares posteriores cortas nasales (ACPCN), Arterias ciliares posteriores cortas temporales (ACPCT). Velocidad pico sistólica (VPS), Desviación estándar (DE), Velocidad final diastólica (VFD), Índice de resistencia (IR).

4.4.3. INDICACIONES DE LA ECOGRAFIA DOPPLER EN OFTALMOLOGÍA

4.4.3.1. ALTERACIONES ORBITARIAS NO VASCULARES

Hay muchas situaciones inflamatorias que pueden afectar a la órbita, que incluyen: infecciones, pseudotumor inflamatorio, afectación ocular en enfermedades sistémicas como sarcoidosis o granulomatosis de Wegener, escleritis, uveitis y neuritis óptica. En todas ellas, el papel de la ecografía Doppler es limitado y tanto el TAC como la RM son más útiles en el diagnóstico de estas entidades, siendo las indicaciones fundamentales de la ED monitorizar la respuesta al tratamiento y descartar complicaciones como trombosis de la VOS o flebitis del seno cavernoso.

La ED también puede ser de utilidad en el estudio de las masas orbitarias, concretamente para ayudar a caracterizar las lesiones, tratar de localizar el aporte sanguíneo, seguimiento de lesiones benignas (152-154) o incluso valoración de la respuesta al tratamiento en lesiones malignas como el melanoma de coroides (155). Sin embargo en este campo las técnicas de elección también son el TAC y/o la RM ya que permiten determinar la extensión extraorbitaria así como la infiltración de estructuras vecinas.

También se ha demostrado la utilidad de la ecografía en los traumatismos, como guía para diferentes intervencionismos (156) o para localización de cuerpos extraños

4.4.3.2. ALTERACIONES VASCULARES ORBITARIAS (157)

La principal indicación de la ecografía Doppler en oftalmología es el estudio la patología vascular orbitaria, debido a su capacidad de medir la dirección y velocidad de flujo en vasos que no son fácilmente abordables de otra manera. A lo largo de las últimas décadas son varios los trastornos vasculares que se han estudiado con ED:

- ◆ Fístula carótido-cavernosa: donde se aprecia una VOS engrosada, con aumento de su velocidad de flujo y arterialización de su patrón velocimétrico (158) (Figura 25).

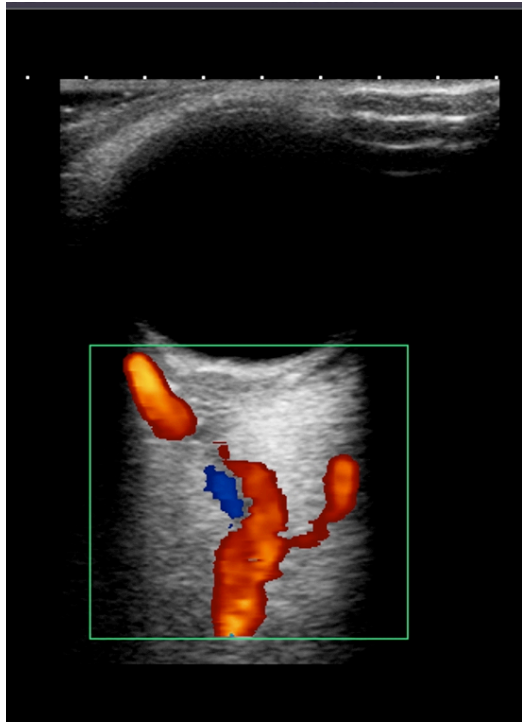


Figura 25: Ecografía Doppler ocular: el paciente presentaba enrojecimiento ocular tras traumatismo craneoencefálico. En la imagen se aprecia aumento de calibre de la vena oftálmica superior con flujo anterógrado compatible con la sospecha clínica de fístula carótido cavernosa.

- ◆ Oclusión de la ACR: donde el diagnóstico clínico se correlaciona con una ausencia de flujo demostrable en la ED a nivel de la ACR(159).
- ◆ Oclusión de la VCR: aunque en la mayoría de los casos, la sospecha clínica y el examen de fondo de ojo pueden llevar al diagnóstico, la ED es muy útil en los casos de opacidad de medios, demostrando ausencia de flujo en la VCR o una marcada disminución de la velocidad (160).
- ◆ Síndrome isquémico ocular: generalmente es el resultado de patología aterosclerótica carotídea que cuando se demuestra junto con alteraciones retinianas sugestivas de isquemia, suelen

ser suficientes para el diagnóstico. En cambio la ED puede ser muy útil en casos complicados y se ha demostrado en estos pacientes una disminución de la velocidad sistólica de las arterias oculares (161).

Además de estas entidades con patrones Doppler ya establecidos, la posibilidad de obtener registros cuantitativos sobre el flujo orbitario abre un gran campo de posibilidades diagnósticas en entidades que requieren una mayor discriminación entre lo normal y lo patológico. Este es el caso de la neuropatía diabética, para el estudio del aporte vascular a la retina, o el glaucoma, en el que en los últimos años ha habido un interés creciente en el potencial papel que podría tener la ED para valorar las alteraciones del aporte vascular a la cabeza del nervio óptico.

4.5. ECOGRAFIA DOPPLER ORBITARIA Y GLAUCOMA

4.5.1. ANTECEDENTES

Como se ha desarrollado a lo largo de esta Introducción, parece demostrado el papel de los factores vasculares en la patogenia del glaucoma. El hecho de que la perfusión de la cabeza del NO está directamente relacionada con la circulación retrobulbar y que ésta sea fácilmente accesible al estudio ecográfico, hace de la ecografía Doppler una herramienta potencial para la valoración de los cambios de flujo relacionados con glaucoma.

Desde hace años se ha estudiado y tratado de demostrar la utilidad de la ecografía Doppler para la evaluación de pacientes con glaucoma establecido, demostrando de manera más o menos consistente alteraciones en la velocidad de flujo de los vasos retrobulbares de los pacientes

glaucomatosos, consistentes en disminución de la misma así como aumento en el índice de resistencia, cuando eran comparados con pacientes sanos (162-166).

Sin embargo el papel de la ED para el estudio del glaucoma precoz todavía no ha sido estudiado de manera sistemática.

4.5.2. REPRODUCIBILIDAD

La ecografía Doppler de los vasos orbitarios está influenciada por una serie de aspectos, anatómicos unos y dependientes de la propia técnica otros, que hacen importante establecer unas premisas a cerca de la reproducibilidad de la misma.

Los vasos presentan un pequeño calibre, lo que hace difícil en muchos casos aislarlos, de manera que pueda obtenerse un registro individual de cada uno de ellos. Esto sucede especialmente en las ACPC. Además muchos de ellos tienen un curso en la órbita diferente a la del haz de US, lo que obliga a corregir el ángulo de insonación según se ha referido previamente. Esta corrección puede llegar a resultar difícil en vasos de tan pequeño calibre. Por otra parte, los parámetros hemodinámicas en algunos vasos, especialmente las venas, pueden verse influenciados por la presión intraocular, incluida la ejercida por el ecografista.

Teniendo en cuenta estas consideraciones iniciales, se han realizado múltiples estudios con objeto de analizar la reproducibilidad de la técnica. En la mayoría de la bibliografía se acepta que:

- El parámetro que mejor reproducibilidad ha demostrado es el índice de Resistencia, ya que es independiente del ángulo de incidencia del haz de

ultrasonidos, y por tanto no se ve influenciado por los errores derivados de la obtención de un ángulo inadecuado (167, 168).

- En la arteria donde se ha podido observar una mayor reproducibilidad es la AO (167-169), en parte debido a su mayor calibre y largo trayecto

- Se ha comprobado que se trata de una técnica con buena reproducibilidad intra e interobservador, y que además ésta aumenta con la experiencia de los operadores (143).

4.5.3. DESCRIPCIÓN DE LOS VALORES VELOCIMÉTRICOS MEDIOS CON ECOGRAFÍA DOPPELR DE LOS VASOS ORBITARIOS EN PACIENTES CON GPAA

La valores medios de los parámetros hemodinámicos más utilizados en ecografía Doppler orbitaria de los principales vasos retrobulbares han sido recientemente calculados y publicados por Stalmans y colaboradores(151) y se muestran en la Tabla 3:

ARTERIA	PARAMETRO	n	MEDIA	DE	RANGO
AO	VPS	32	34.6	4.5	26.9-36.9
	DE	28	7.1	3.6	1.7-13.5
	VFD	34	8.1	2.1	3.3-12.9
	DE	30	2.4	1.3	0.5-6.0
	IR	34	0.8	0.0	0.7-0.9
	DE	31	0.05	0.03	0.00-0.11
ACR	VPS	29	10.3	2.4	6.4-16.5
	DE	26	2.4	1.4	0.5-6.2
	VFD	31	2.8	1.2	1.4-5.4
	DE	28	0.8	0.5	0.1-2.3
	IR	31	0.7	0.1	0.5-1.0
	DE	28	0.07	0.07	0.01-0.39

ACPCN / ACPCT	VPS	11	11.2	3.0	5.1-15.0
	DE	9	2.6	1.5	0.6-5.7
	VFD	13	3.7	1.4	1.4-5.9
	DE	11	1.0	0.6	0.1-2.5
	IR	14	0.7	0.1	0.5-0.8
	DE	12	0.09	0.06	0.02-0.21
ACPCN	VPS	10	8.5	1.7	6.3-11.3
	DE	9	2.0	1.5	0.6-5.7
	VFD	10	2.5	0.5	1.6-3.2
	DE	9	0.7	0.4	0.1-1.2
	IR	10	0.7	0.0	0.7-0.8
	DE	9	0.05	0.03	0.01-0.10
ACPCT	VPS	14	10.4	3.5	5.9-18.1
	DE	13	2.4	1.6	0.3-5.6
	VFD	14	3.2	1.3	1.6-5.7
	DE	13	1.4	2.2	0.1-8.5
	IR	14	0.7	0.0	0.6-0.7
	DE	13	0.05	0.03	0.01-0.10

Tabla 3: Valores velocimétricos medios con ecografía Doppler de los vasos orbitarios en pacientes con GPAA. Arteria oftálmica (AO), Arteria central de la retina (ACR), Arterias ciliares posteriores cortas nasales (ACPCN), Arterias ciliares posteriores cortas temporales (ACPCT). Velocidad pico sistólica (VPS), Desviación estándar (DE), Velocidad final diastólica (VFD), Índice de resistencia (IR).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo transversal, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (Anexo 1). Su diseño se realizó siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para investigación biomédica.

5.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los pacientes incluidos en el estudio fueron prospectivamente preseleccionados desde El Programa de Diagnóstico Precoz de Glaucoma (DPG) del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza. Se trata de un estudio longitudinal prospectivo diseñado para evaluar la estructura del NO y la función visual en el glaucoma llevado a cabo en la Unidad de Glaucoma de dicho Hospital.

Todos los pacientes del programa DPG que, desde enero de 2006 a julio de 2008, cumplieron con los criterios de inclusión descritos a continuación, fueron consecutivamente incluidos en el estudio.

Sólo se consideró un ojo de cada sujeto, de modo que si los dos ojos eran candidatos, se eligió uno de forma aleatoria, aunque todas las exploraciones y pruebas fueron realizadas de forma bilateral.

5.2.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

A todos los participantes, con independencia del grupo de clasificación, se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante

un consentimiento informado en el que se explicaban las exploraciones y las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos, así como las posibles consecuencias de los resultados que pudieran aparecer (ver Modelo de Consentimiento en ANEXO 2).

También se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia facultativa que pudieran precisar.

A lo largo del período del estudio se comentaron los resultados obtenidos a los integrantes del mismo, y esta información fue tenida en cuenta a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéutica

5.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Cada uno de los sujetos preseleccionados debía cumplir los siguientes

criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años
- Agudeza visual corregida igual o superior a 20/40
- Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/ o un cilindro menor de 2 dioptrías
- Medios ópticos transparentes: opacificaciones del cristalino <1 según la Lens Opacities Classification System III (170)
- Ángulo de cámara anterior abierto grado IV en la escala de Scheffe
- Ausencia de enfermedades oculares o sistémicas que pudieran afectar al nervio óptico o al campo visual

- Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio
- Aceptación del consentimiento informado

Se excluyeron del estudio los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes **criterios de exclusión**:

- Cirugía ocular previa
- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico
- Ángulo no abierto, valorado mediante gonioscopía con lente de Goldmann (grado <III).
- Ametropías esféricas elevadas > 5 dioptrías (D) y astigmatismos > 3 D
- Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
- Retinopatías o maculopatías
- Uso de medicación que pudiera afectar la sensibilidad del campo visual
- Imposibilidad para realizar una midriasis superior a 5 mm

5.2.3. TIPOS DE PACIENTES INCLUIDOS EN LA MUESTRA

La muestra estaba formada por sujetos control, pacientes sospechosos de glaucoma y pacientes con daño perimétrico glaucomatoso incipiente.

5.2.3.1. PACIENTES CONTROL

Aquellos que presentaban unas cifras de PIO menores o iguales a 21 mm de Hg, un estudio de perimetría automatizada normal, una papila de morfología normal, así como una exploración oftalmológica sin alteraciones.

Los sujetos clasificados como normales en la Unidad de Glaucoma fueron desestimados para participar en el estudio, dado que en algún momento habían planteado alguna duda diagnóstica para ser enviados a dicha unidad. Por este motivo, el grupo de normales o controles se estableció a partir de trabajadores del hospital y personas que acudían a las consultas o a Urgencias sin patología oftalmológica (acompañantes, consultas oftalmológicas banales o revisiones de agudeza visual para graduación) y que aceptaban voluntariamente participar en el estudio.

5.2.3.2. PACIENTES SOSPECHOSOS DE GLAUCOMA

Los sujetos fueron definidos como sospechosos de glaucoma a partir de un examen clínico realizado por dos especialistas en glaucoma (LP y AF).

Bajo esta definición se incluyeron aquellos sujetos que presentaban una papila óptica de morfología sospechosa de glaucoma (según una evaluación subjetiva) y/o una PIO mayor de 21 mmHg. A su vez todos los pacientes presentaban una perimetría automatizada convencional al inicio fiable que mostrase un campo visual normal. El campo visual se repitió al menos dos veces, empleando el segundo para el estudio. En caso de no fiabilidad se repitió una tercera vez.

5.2.3.3. PACIENTES CON GLAUCOMA INCIPIENTE

Al igual que en el grupo anterior, los pacientes fueron clasificados como glaucomatosos incipientes a partir de un examen clínico realizado por dos especialistas en glaucoma (LP y AF).

Este grupo incluyó a aquellos pacientes con una papila óptica de morfología sospechosa de glaucoma (según una evaluación subjetiva) y/o una PIO mayor de 21 mmHg, al igual que en el grupo de sospechosos, pero en este caso todos presentaban una PA convencional al inicio fiable que mostrase un campo visual con daño glaucomatoso leve o moderado según se describe a continuación. El campo visual se repitió al menos dos veces, empleando el segundo para el estudio. En caso de no fiabilidad se repitió una tercera vez.

5.3. PROTOCOLO EXPLORATORIO

A todos los sujetos del estudio se les realizó un mismo protocolo exploratorio completo, que incluía los siguientes estudios clínicos y pruebas complementarias:

- Historia clínica y Oftalmológica en la que se recogió la siguiente información:
 - Datos epidemiológicos: edad, sexo.
 - Antecedentes personales: hipertensión o hipotensión arterial, diabetes (concretando su tipo, tratamiento, años de evolución y posible afectación oftalmológica), enfermedades generales

(especialmente enfermedades cardiovasculares, hematológicas y neurológicas), tratamientos generales actuales y previos (especialmente corticoideos, y motivo de su indicación).

- Antecedentes familiares de patología ocular: especialmente existencia de glaucoma en familiares de primer grado.
 - Antecedentes personales oftalmológicos: cirugías oculares, traumatismos, uveítis, tratamientos tópicos oculares previos o actuales.
 - Datos de presión sanguínea: Antes de la realización de la ecografía Doppler se registraron los datos de tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) así como la frecuencia cardíaca, tras 5 min de descanso. Posteriormente con estos datos se calcularon la tensión arterial media (TAM) y la PPO utilizando para ello las siguientes ecuaciones:
 - $TAM = TAD + 1/3(TAS - TAD)$
 - $PPO = 2/3 TAM - PIO.$
- Exploración oftalmológica completa, que incluyó:
 - Agudeza visual
 - Biomicroscopía de polo anterior usando lámpara de hendidura
 - Gonioscopia
 - Tonometría de aplanación Goldmann
 - Oftalmoscopia de segmento posterior
 - Paquimetría ultrasónica corneal central
 - Perimetría automatizada convencional

- Estereofotografías papilares
- Oftalmoscopio láser confocal de barrido (HRT)
- Estudio ecográfico Doppler de la vascularización orbitaria

Todas las exploraciones oftalmológicas, test perimétricos, análisis topográficos y estudios de flujo, se realizaron en un plazo máximo de ocho semanas desde la inclusión del sujeto en el estudio.

Durante el período del estudio, los pacientes fueron tratados según el criterio del oftalmólogo responsable.

5.4. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.4.1. PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA CORNEAL CENTRAL

A todos los participantes del estudio se les midió el espesor corneal central utilizando un paquímetro ultrasónico (modelo Ocusan (Alcon Laboratorios®, Fort Worth, Texas, USA)).

Las mediciones del espesor corneal central se obtuvieron seleccionando el método automático. Se realizó con el paciente sentado con la mirada dirigida en un punto situado delante de él, con iluminación adecuada. El terminal del instrumento se colocó perpendicular a la cornea del paciente, previamente anestesiada con anestésico tópico, sobre la zona central de la misma.

De cada ojo se obtuvieron 10 mediciones durante la misma visita, utilizando la segunda mínima medición con objeto de emplear la medición más perpendicular posible a la córnea. Se desestimó la mínima medición para evitar posibles artefactos en la medición.

5.4.2. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL

5.4.2.1. REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

Esta prueba se realizó utilizando un perímetro Humphrey Field Analyzer, model 750i (Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) con la estrategia 24-2 SITA Standard (Figura 26) en condiciones de baja iluminación. Para el análisis de los datos campimétricos se empleó el programa estadístico que incorpora el propio aparato.



Figura 26. Perímetro Humphrey Field Analyzer, modelo 750i

Los pacientes completaron la perimetría antes que cualquier otra prueba funcional o estructural, y cada perimetría automatizada se realizó en días diferentes para evitar el “efecto fatiga”.

La exploración fue realizada por dos Diplomadas Universitarias en Enfermería, con experiencia en el manejo del aparato. Previamente a la realización de la prueba se explicó detalladamente el objetivo de la misma y las instrucciones para realizarla correctamente, ofreciéndose la posibilidad de detener la exploración para descansar y continuar posteriormente. Para la realización de la prueba se añadió la corrección refractiva subjetiva adecuada para visión próxima, en función de la edad, tras haber realizado una corrección adecuada para visión lejana.

Se recogió el valor de sensibilidad umbral (en decibelios) de cada uno de los puntos del campo visual explorados por la perimetría SITA Standard 24.2; numerándolos del 1 al 26 en el hemisferio superior y del 27 al 52 en el hemisferio inferior (Figura 27).

TS										NS										NS										TS									
					4 3					2 1										1 2					3 4														
10					9 8					7 6 5										5 6 7					8 9 10														
18					17 16 15					14 13 12 11										11 12 13 14					15 16 17 18														
26					25 24					23 22 21 20 19										19 20 21 22 23					24 25					26									
34					33 32					31 30 29 28 27										27 28 29 30 31					32 33					34									
42					41 40 39					38 37 36 35										35 36 37 38					39 40 41 42														
48					47 46					45 44 43										43 44 45					46 47 48														
52					51					50 49										49 50					51 52														
TI										NI										NI										TI									
OJO IZQUIERDO																				OJO DERECHO																			

Figura 27. Detalle de la numeración de los 52 puntos explorados en la perimetría automatizada convencional SITA Standard 24-2.

5.4.2.2. CRITERIOS DE FIABILIDAD

Se realizaron al menos dos perimetrías fiables medidas en días diferentes para evitar el “efecto fatiga”. Se aceptaron como **criterios de fiabilidad**:

- Falsos positivos y/o falsos negativos menores del 20%
- Pérdidas de fijación inferiores al 20%(171)

En caso de no cumplir alguno de los criterios de fiabilidad la prueba fue desechada y repetida en otra visita. La última perimetría fiable realizada fue la utilizada en el estudio.

5.4.2.3. CRITERIOS DE ANORMALIDAD PERIMÉTRICA

Se definieron como **patrones anormales de perimetría**:

- Desviación estándar del modelo (DSM) con una $p < 0,05$
- En el mapa de desviación patrón, aparición de al menos un grupo de 3 ó más puntos contiguos con una $p < 0,05$ ó 2 puntos contiguos con una $p < 1\%$. Los grupos de puntos tenían que estar en el mismo hemisferio y fuera de los bordes de la mancha ciega (103)
- “Glaucoma hemifield test” fuera de límites normales (GHT; Humphrey Perimeter; Carl Zeiss Meditec, Inc., Oberkochen, Germany) (172)

Los mismos especialistas experimentados en glaucoma (LP y AF) verificaron que los defectos del campo visual eran concordantes con glaucoma. Los campos de visión clasificados como anormales se dividieron

en tres subgrupos de acuerdo al sistema de Nivel de Pérdida de Visión proporcionado por la puntuación Hodapp-Parrish-Anderson (173):

- **Daño inicial glaucomatoso:**
 - Desviación media (DM) por encima de -6 dB
 - Menos de 18 puntos por debajo del 5% de nivel de probabilidad en el mapa de puntos y/o menos de 10 puntos por debajo del 1%
 - Ausencia de puntos por debajo del 5% en los 10 grados centrales y de puntos menores de 15dB en cualquier localización.

- **Daño moderado glaucomatoso:**
 - DM entre -6 y -12 dB
 - Menos de 37 puntos por debajo del 5% del nivel de probabilidad en el mapa de puntos y/o menos de 20 puntos por debajo del 1%
 - Ausencia de puntos con 0 dB en los 10 grados centrales
 - Solo un punto menor de 15 dB en la localización central.

- **Daño severo glaucomatoso:**
 - $DM < -12$ dB
 - Más de 37 puntos por debajo del 5% del nivel de probabilidad en el mapa de puntos o más de 20 puntos por debajo del 1%
 - Al menos un punto con 0 dB en los 10 grados centrales
 - Presencia de puntos en la localización central con sensibilidades menores a 15 dB en ambos hemisferios

Basándose en estos datos, **sólo los sujetos con daño inicial o moderado** fueron incluidos en el estudio, excluyendo a aquellos pacientes con daño glaucomatoso severo.

5.4.3. ESTEREOFOTOGRAFÍAS PAPILARES

La evaluación clínica de la cabeza del nervio óptico se realizó mediante estereofotografía (Canon CF-60UV fundus camer; Canon Inc, Tokyo, Japan).

Se tomaron dos fotografías digitales estereoscópicas de la papila óptica de manera simultánea tras una midriasis farmacológica con colirio de tropicamida al 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, TX).

Posteriormente, las imágenes fotográficas fueron evaluadas por dos especialistas en glaucoma (LP y AF) que desconocían la identidad del paciente así como su historia clínica.

Las papilas ópticas se consideraron compatibles con glaucoma basándose en:

- La presencia de un adelgazamiento del anillo neuroretiniano, focal o difuso
- Las características de la excavación
- La existencia de muescas
- La visualización de defectos característicos en la capa de fibras nerviosas de la retina
- La constatación de asimetría papilar en el cociente excavación/disco (E/D) vertical de al menos 2/10 entre ambos ojos.

La relación vertical E/D se calculó visualmente estimando el cociente en función de contorno de la excavación.

Las discrepancias entre los dos evaluadores fueron resueltas por consenso.

5.4.4. OFTALMOSCOPIO LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO

El análisis topográfico de la cabeza del NO fue realizado utilizando un oftalmoscopio láser confocal de barrido, el Heidelberg Retina Tomograph, concretamente su tercera versión o HRT3 (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) con un láser diodo con una longitud de onda de 670 nm.

Para la realización de la prueba el error refractivo esférico de cada ojo fue ajustado con el anillo dióptrico del HRT y se introdujeron en el software las medidas queratométricas del sujeto para corregir el error de magnificación.

Las imágenes topográficas fueron obtenidas tras una midriasis farmacológica con colirio de tropicamida al 0,5 % (Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, TX). Se realizaron tres tomas de imágenes por ojo para optimizar la calidad de las mismas.

La calidad de las imágenes topográficas obtenidas fue comprobada con el control de calidad de adquisición del propio aparato, incluyendo sólo en el estudio las imágenes con calidad “aceptable”, “buena” o “muy buena”.

5.4.4.1. REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

Se pidió al sujeto que colocase la cabeza en el soporte del aparato preparado para ello y se situó el visor del láser orientado hacia su pupila, indicando al individuo que dirigiese la mirada al punto verde luminoso de modo que la imagen quedase centrada en la papila. Existe una ruleta en el visor para regular el defecto refractivo, de modo que se modificaba hasta conseguir una imagen nítida para realizar los barridos. El tiempo de adquisición de las imágenes es de 1,6 segundos, por lo que requiere cierta colaboración por parte del paciente para que la calidad de las mismas sea óptima.

Automáticamente el HRT-3 obtiene varias series de cortes tomográficos papilares de 64 planos focales cada una. A partir de estas series, el instrumento calcula la media y proporciona una imagen topográfica papilar final, sobre la que el explorador debe delimitar el contorno. Este trazado del contorno de la papila óptica se llevó a cabo manualmente por los mismos especialistas en glaucoma (LP y AF), sin conocer el grupo de inclusión al que pertenece el sujeto, ni el resultado de ninguna de las exploraciones practicadas. Para ello se marcaron al menos cuatro puntos en torno al margen del disco y a nivel del anillo escleral de Elschnig. Tras su determinación, el HRT estableció automáticamente el plano de referencia, 50 μm por debajo de la altura del contorno retiniano en el sector temporal entre los 350° y 356°, como definieron Burk y col. en el año 2000 (127).

El software del HRT ofrece múltiples ventanas que detallan diferentes parámetros topográficos: parámetros estereométricos, funciones

discriminantes, la clasificación de Moorfield o “Moorfields Rregression analysis” (MRA) y el Glaucoma Probability Score (GPS).

5.4.4.2. PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS

A partir del contorno papilar y del plano de referencia, el HRT calcula múltiples parámetros cuantitativos morfométricos de la papila descritos en la siguiente tabla (Tabla 4):

Área de disco	Área incluida dentro de la línea de contorno.
Área de excavación	Área incluida dentro del disco, situada por debajo del plano de referencia.
Área de anillo	Área incluida dentro del disco, situada por encima del plano de referencia.
Cociente área de excavación/disco	Cociente entre el área de excavación y el área de disco.
Cociente área de anillo/disco	Cociente entre el área de anillo y el área de disco.
Volumen de excavación	Volumen del espacio papilar situado por debajo del plano de referencia.
Volumen de anillo	Volumen del espacio papilar situado por encima del plano de referencia.
Profundidad media de la excavación	Profundidad media de los puntos de la superficie papilar localizados dentro de la línea de contorno y bajo el plano de referencia.
Profundidad máxima de la	Profundidad máxima de entre todos los puntos de la superficie papilar localizados dentro de la línea de contorno y bajo el plano de referencia.

excavación	
Variación de la altura de contorno	Diferencia entre la máxima altura y la máxima depresión de la línea de contorno.
Índice de morfología de la excavación (“cup shape measure”)	Es un indicador de morfología (verticalidad) de la excavación. Éste se define como el tercer momento central de la distribución de frecuencias de los valores de profundidad relativos a la superficie de las partes de la papila localizadas por debajo del plano de referencia. Es una medición de la profundidad y verticalidad de las paredes de la excavación y de las variaciones de profundidad que en ella se producen. En general, su valor será típicamente negativo en excavaciones de ojos normales (excavaciones pequeñas, de laderas suaves y con muchos puntos poco profundos), ya que la fórmula mantiene el signo de las diferencias. En el caso de excavaciones glaucomatosas (más profundas, de paredes más verticales), los valores serán menos negativos o incluso positivos.
Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina	Altura media de la línea de contorno con respecto al plano de referencia a nivel del borde temporal papilar. Debe tenerse en cuenta que no se trata de una medida real de la capa de fibras sino de un parámetro topográfico papilar, ya que el plano de referencia es establecido por el aparato a partir de la superficie retiniana y no tras buscar el plano profundo de la capa de fibras.
Área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina	Área de corte englobada entre la línea de contorno papilar y el plano de referencia. Éste es un parámetro papilar y no supone una medida real del área de la capa de fibras nerviosas de la retina.

Cociente excavación/papila horizontal	Cociente entre la longitud del eje horizontal del área incluida dentro del disco localizada por debajo del plano de referencia y la longitud del eje horizontal del área total incluida dentro de la línea de contorno.
Cociente excavación/papila vertical	Cociente entre la longitud del eje vertical del área incluida dentro del disco localizada por debajo del plano de referencia y la longitud del eje vertical del área total incluida dentro de la línea de contorno.
Máxima elevación del contorno	Punto de máxima altura de la línea de contorno.
Máxima depresión del contorno	Punto de la máxima depresión de la línea de contorno.
Línea de modulación de contorno temporal superior	Índice de morfología de la línea de contorno papilar en el sector temporal superior.
Línea de modulación de contorno temporal inferior	Índice de morfología de la línea de contorno papilar en el sector temporal inferior.

Tabla 4: Descripción de los parámetros papilares morfométricos proporcionados por el HRT-3.

Los parámetros descritos son mostrados por el aparato a nivel global y en concreto para cada uno de los seis sectores en que es dividida la papila.

5.4.4.3. FUNCIONES DISCRIMINANTES

Además de los parámetros papilares se valoraron las funciones discriminantes proporcionadas por el programa de análisis papilar del HRT, que se encuentran descritas en la Tabla 5:

Función discriminante FSM	Fue propuesta por Mikelberg (174) $FSM = (-13,079 \times (CSM + (0,001981 \times (50 - edad) + (10,99 \times \text{volumen de anillo neurorretiniano}) - (7,245 \times \text{variación de la altura de contorno}) - 2,662.$
Función discriminante RB	Fue propuesta por Burk (175) $RB = 4,197 (\text{Línea de modulación del contorno temporal superior} - \text{temporal}) + 5,642 (\text{Línea de modulación del contorno temporal inferior} - \text{temporal}) - 3,885 (CSM \text{ temporal superior}) - 0,974.$

Tabla 5: Funciones discriminantes proporcionadas por el HRT-II.

5.4.4.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE MOORFIELDS

Esta herramienta compara los valores del área de ANR, tanto global como por sectores papilares (nasal superior, temporal superior, nasal inferior, temporal inferior, nasal y temporal) con los valores de normalidad incluidos en la base normativa del aparato, corregidos por edad y según el tamaño papilar. De esta manera, clasifica las papilas analizadas en normales, sospechosas o patológicas en función de que los valores de anillo neurorretiniano del sujeto evaluado se encuentren dentro del intervalo de confianza del 95% (normales), por debajo del intervalo de confianza del 95%

(sospechosas) o por debajo del intervalo de confianza del 99,9% (patológicas) de la distribución de normalidad, y los representa con un símbolo de color verde, amarillo o rojo respectivamente (Figura 28).

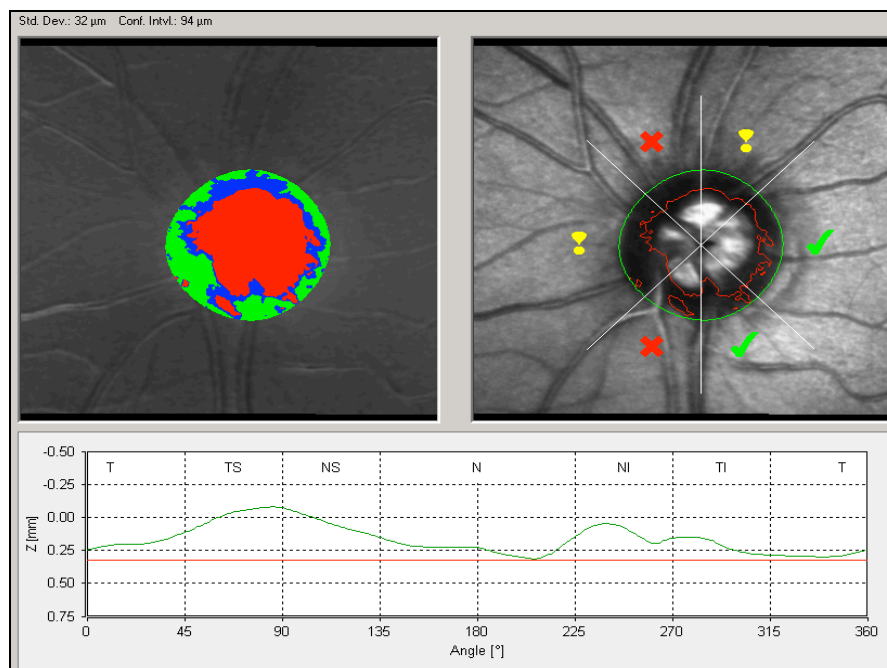


Figura 28: Representación gráfica de la valoración por sectores papilares según el análisis de regresión de Moorfields (MRA). En este ejemplo clasifica como fuera de los límites normales los sectores Nasal superior, Nasal Inferior y borderline los sectores temporal superior y nasal.

Los resultados de esta prueba se utilizaron como criterio estructural para la división de pacientes en grupos de análisis, según se describe en el próximo apartado.

5.4.4.5. GLAUCOMA PROBABILITY SCORE (GPS)

Se analizaron las características topográficas del ANR con la el GPS. Como se ha señalado en la descripción del HRT en el apartado de introducción, el GPS es una herramienta que incorpora la versión 3 del

tomógrafo que permite una clasificación automática de los pacientes, basándose en la comparación de la morfología de su CFNR peripapilar y la morfología de la excavación, con unos modelos de normalidad y de aspecto glaucomatoso. Con ello establece un valor numérico de probabilidad de glaucoma sin necesidad de trazar la línea de contorno ni de ningún otro plano de referencia. Este parámetro señala probabilidad o no de enfermedad, pero sus cifras no se asocian con la gravedad de la misma.

El HRT-3 establece una clasificación basada en el GPS tanto global del área papilar como de cada uno de los seis sectores papilares (Figura 29) así como una clasificación final resultado de las anteriores, que es la que se utilizó en el estudio. En función de los puntos de corte recomendados por el fabricante los ojos/sectores papilares se clasifican como dentro de los límites normales (representados en verde), “borderline” (amarillo) y fuera de los límites normales (señalados en rojo).

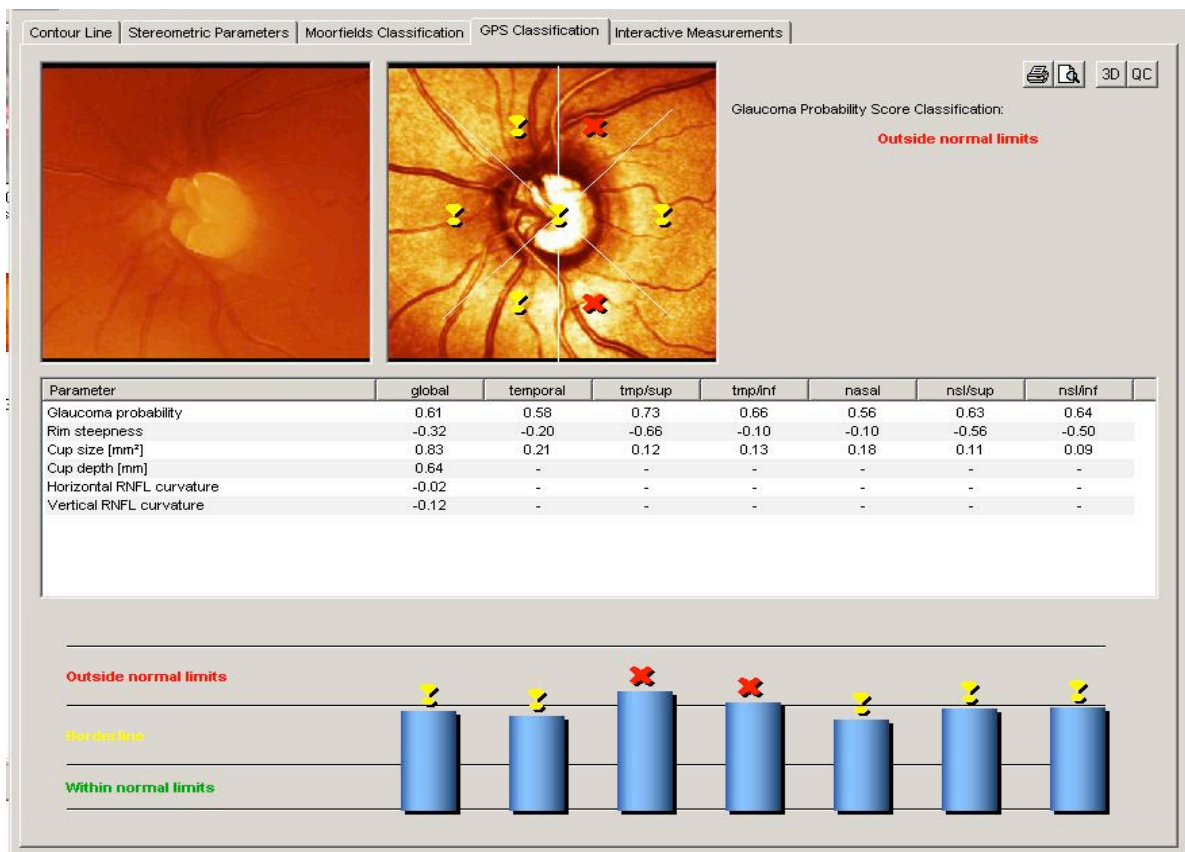


Figura 29: Representación gráfica de la valoración global y por sectores papilares según el Glaucoma Probability Score (GPS). En la representación papilar se pueden ver unos iconos sobre cada uno de los seis sectores papilares que son la representación esquemática de los valores numéricos del GPS por sectores que se muestran inferiormente. Concretamente se pueden ver iconos amarillos con forma de admiración de cierre que indican la categorización de dichos sectores como “borderline”, y otros iconos que consisten en cruces rojas que indican que dichos sectores se encuentran fuera de los límites normales. Esto mismo está representado en la parte inferior de la imagen en forma de gráficos de barras. En la parte superior derecha de la imagen aporta la clasificación final, conjunción de la global y por sectores, que en este caso es Fuera de los límites normales.

5.4.5. ESTUDIO DE FLUJO OCULAR CON ECOGRAFÍA DOPPLER

Todos los estudios ecográficos fueron realizados en el Servicio de Radiodiagnóstico del HUMS, con un mismo equipo de ultrasonidos, un ecógrafo Siemens Acuson Antares® (Figura 30), con posibilidad de utilización sincrónica de ecografía 2D y doppler color y pulsado, usando un transductor lineal multifrecuencia (VF 10-5) a una frecuencia preseleccionada de 7.3 MHz.

Se elaboró un programa denominado “ORBITA FLUJO” con una serie de características técnicas ajustadas para el estudio de la órbita que se almacenó en la memoria del ecógrafo. Todas las exploraciones se realizaron utilizando este programa predefinido con el propósito de disminuir los posibles sesgos del operador y las diferencias entre los pacientes. En la mayoría de los casos fue necesario ajustar ligeramente los valores del programa predefinido al tipo de vaso, de modo que para la ACR y las ACPC se utilizaron ajustes para “flujo bajo” y menor profundidad con PRF menores (menores de 2500 por lo general), y para la AO ajustes para “alto flujo” y mayor profundidad con valores de PRF mayores (por lo general mayores a 2500).



Figura 30: Ecógrafo Siemens Acuson Antares y transductor lineal multifrecuencia utilizados para realizar las ecografías Doppler orbitarias.

Las exploraciones fueron realizadas por un único explorador, MIR de radiodiagnóstico con entrenamiento previo en ecografía, que desconocía la historia clínica del paciente o la asimetría de la enfermedad, estudiando ambos ojos en todos los pacientes, comenzando siempre por el ojo derecho. El tiempo de realización de la prueba osciló entre 15 y 20 min.

Antes de la realización de la ecografía Doppler se registraron los datos de tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) así como la frecuencia cardíaca, tras 5 min de descanso. Posteriormente con estos datos se calcularon la tensión arterial media (TAM) y la PPO: $TAM = TAD + 1/3(TAS - TAD)$ y $PPO = 2/3 TAM - PIO$.

5.4.5.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ECOGRAFÍA DOPPLER ORBITARIA

Para la realización de la prueba, el paciente se colocaba en decúbito supino, tumbado sobre una camilla de exploración médica, con los brazos situados a ambos lados del cuerpo y con una elevación de la cabeza de unos 30°. El examinador se colocaba a la derecha del paciente, adoptando una postura cómoda, con el cable de la sonda sobre su hombro para disminuir el peso de la sonda y mejorar la estabilidad.

El estudio se realizaba con los ojos del paciente cerrados, apoyando suavemente el transductor, en el plano transversal ó ligeramente oblicuo, sobre el párpado superior, con una pequeña cantidad de gel de ecografía entre el párpado y la sonda para permitir una mejor transmisión. En todo momento se intentaba minimizar la presión aplicada sobre el ojo, lo que podría alterar la PIO y modificar erróneamente la hemodinámica retrobulbar, para lo cual se apoyaba suavemente la mano del explorador, concretamente la zona de las eminencias tenar e hipoténar, sobre el reborde orbitario del paciente, disminuyendo así la presión directa ejercida sobre el globo ocular.

Para evitar en lo posible los movimientos oculares, el paciente era instruido a mirar fijamente hacia adelante con los ojos cerrados, de modo que el globo ocular permaneciera en una posición neutral. En ocasiones, para obtener un registro más preciso de las arterias ciliares posteriores, se le solicitaba que, sin abrir los ojos, los moviera hacia derecha ó izquierda.

El protocolo de estudio estaba compuesto por tres fases:

a) **Exploración de la órbita en modo B:** con el objetivo de realizar una valoración morfológica del globo ocular y de las estructuras

retrobulbares, así como descartar patología concomitante. En esta fase se identificaba el nervio óptico (banda hipoecogénica en el seno de la grasa retrobulbar hiperecoica) como referencia anatómica para localizar las estructuras vasculares a estudiar (Figura 31).

b) **Estudio Doppler color:** para identificar y seleccionar el vaso a valorar. Los vasos que se estudiaron fueron la arteria oftálmica, la arteria y vena central de la retina, arterias ciliares posteriores cortas y vena oftálmica superior. Las características de cada una de ellas en el estudio de Doppler color fue explicado en el capítulo de introducción.

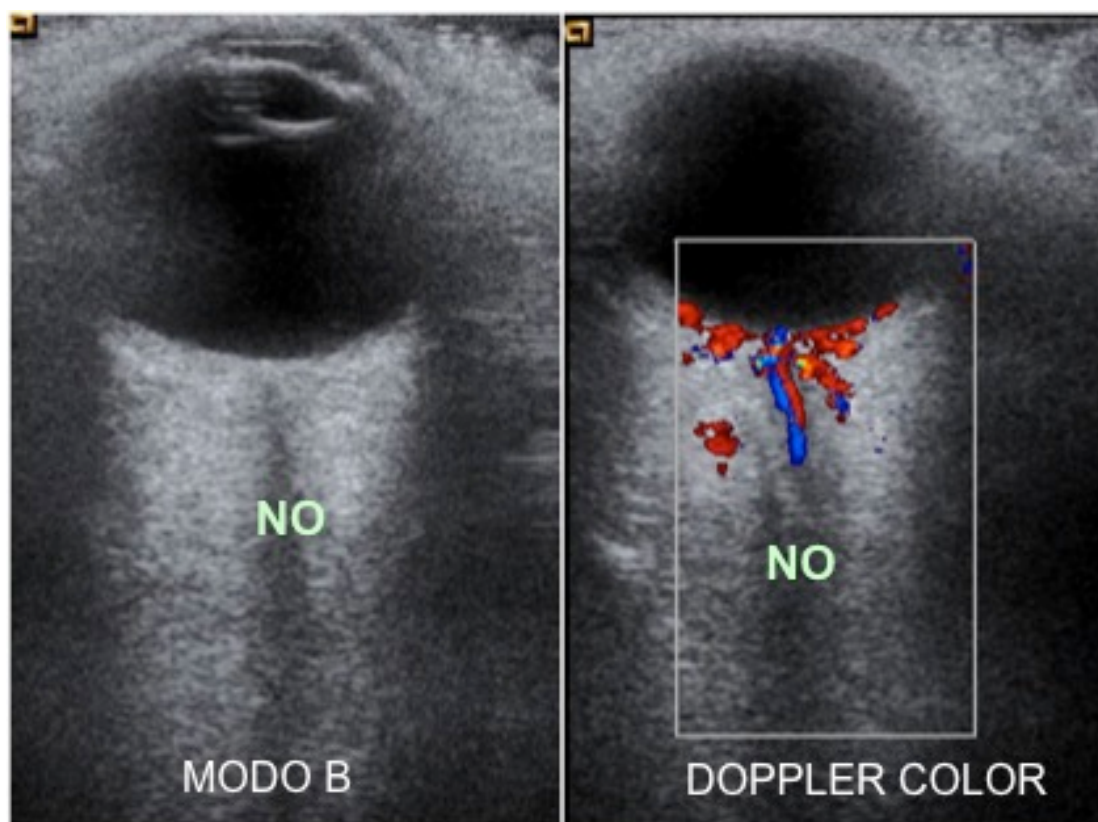


Figura 31: Ecografía orbitaria en Modo B, a la izquierda de la imagen, donde se puede ver una banda hipoecoica en el espesor de la grasa retrobulbar, correspondiente al nervio óptico (NO). La imagen de la derecha corresponde al mismo paciente tras introducir la función de **Doppler color**, lo que permite diferenciar los diferentes vasos retrobulbares.

c) **Estudio Doppler pulsado:** para la valoración espectral y de los diversos parámetros hemodinámicos de cada vaso. Para ello, una vez que el vaso se había seleccionado en la modalidad Doppler color, se colocaba el volumen de la muestra en el centro del mismo, del menor tamaño posible dentro de las posibilidades del equipo. En todos los casos se hizo un ajuste del ángulo, paralelo al eje del vaso, aunque en la ACR y la AO no se requirió hacer un ajuste del ángulo en la mayoría de los casos, ya que su recorrido es paralelo al eje del transductor. Seguidamente se obtenía la onda velocimétrica y se seleccionaban sobre ella el máximo número de ciclos consecutivos y uniformes posibles, con un mínimo de 2. Las propiedades velocimétricas características de cada uno de los vasos insonados se describió detalladamente en el capítulo de Introducción. Posteriormente mediante un sistema informático integrado en el equipo se obtenían automáticamente los diferentes parámetros de la onda de flujo (Figura 32).

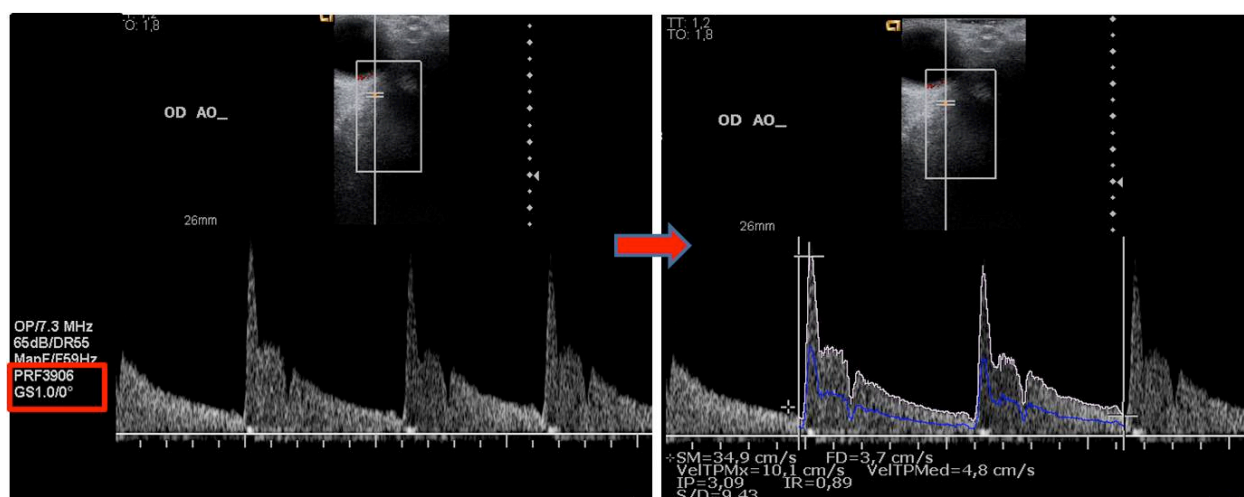


Figura 32: Registro velocimétrico de la arteria oftálmica (AO) de un paciente del estudio tras la utilización de la herramienta de Doppler pulsado, y la determinación de los parámetros hemodinámicos de la misma a través del software del ecógrafo.

La siguiente tabla muestra los vasos estudiados y los parámetros analizados en cada uno de ellos (Tabla 6):

Vaso retrobulbar	Parámetro hemodinámico
AO (Arteria Oftálmica)	VPS (Velocidad pico sistólica)
	VFD (Velocidad final diastólica)
	VM (Velocidad media)
ACR (Arteria central de la retina)	IR (Índice de resistencia)
	IP (Índice de pulsatilidad)
ACPC N (Arterias ciliares posteriores cortas nasales)	S/D (Cociende sístole-diástole)
ACPC T (Arterias ciliares posteriores cortas nasales)	
VCR (Vena central de la retina)	V max (Velocidad Máxima)
	V min (Velocidad mínima)
VOS (Vena oftálmica superior)	V pro (Velocidad promedio)
	IP (Índice de pulsatilidad)

Tabla 6: Vasos retrobulbares estudiados y los parámetros hemodinámicas analizados en cada uno de ellos.

Para obtener unas medidas lo más reproducibles posibles, estas determinaciones se realizaron en una serie de localizaciones específicas para cada vaso, elegidas en base a la bibliografía disponible (Figura 33):

- La arteria y vena centrales de la retina, se identificaron en el espesor del nervio óptico realizando las medidas por detrás de la lámina cribosa, obteniendo sus registros conjuntamente separados por la línea de base.
- La arteria oftálmica se midió en el lado nasal al nervio óptico, justo después de cruzar el mismo.
- Las arterias ciliares posteriores cortas, nasales y temporales, se identificaron a ambos lados del nervio óptico, realizando los registros

próximos al NO y tan anterior como fue posible. Las arterias ciliares posteriores cortas no pueden ser medidas de forma individual por esta técnica, sino que su registro es en realidad una suma de las ondas de varias de ellas.

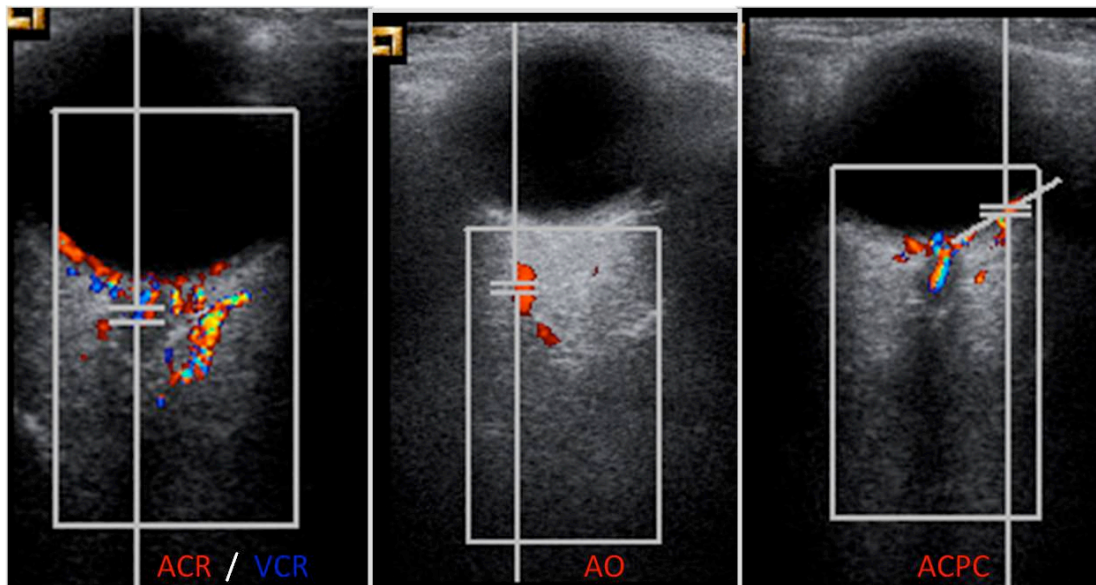


Figura 33: Ecografía Doppler color orbitaria, con el volumen muestral colocado sobre el vaso a insonar, de izquierda a derecha, la arteria central de la retina (ACR) y vena central de la retina (VCR), la arteria oftálmica (AO) y las arterias ciliares posteriores cortas (ACPC).

De manera sistemática se realizaron dos determinaciones en cada uno de los vasos estudiados. Si no había disparidad entre ambas se seleccionó la de mejor calidad. En los casos de disparidad de resultados se realizó una tercera medición, seleccionando en este caso la mediana de las determinaciones realizadas (o la media si no existía una clara mediana). En todo momento, si alguna determinación no tuvo calidad suficiente se desechó.

Para todos los pacientes, las imágenes de los registros espectrales y de los valores hemodinámicas obtenidos en cada vaso, se guardaba en el disco duro del ecógrafo y tras finalizar el último estudio de cada día, todas las imágenes obtenidas se grababan en un DVD para su posterior estudio y recogida de datos. Estos datos eran registrados posteriormente por los radiólogos que habían realizado las exploraciones en una ficha u hoja de datos individual para cada paciente (Figura 34).

ESTUDIO DOPPLER DE VASCULARIZACION ORBITARIA

Fecha de exploracion

Nombre
Apellidos
Hª Clinica
F de nacimiento

OD								OI							
	AO	ACR	ACPT	ACPN	VCR	VO		AO	ACR	ACPT	ACPN	VCR	VO		
VPS															
VFD															
VM															
IR															
IP															
S/D															
V max															
V min															
Vm															
IP															

Observaciones

Figura 34: Hoja de registro de datos del estudio Doppler de la vascularización orbitaria de cada paciente.

Posteriormente esos datos se introducían en una base de datos SPSS diseñada previamente. Finalmente, todos los DVD quedaban almacenados en el servicio de Oftalmología del hospital.

5.4.5.2. ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD

La concordancia entre mediciones puede alterarse no sólo por la variabilidad de los observadores, sino por la variabilidad del instrumento de medida o por el propio proceso a medir. Por ello, como paso previo a la

realización del estudio, para que los resultados obtenidos tengan validez, se llevó a cabo un análisis de reproducibilidad intraobservador de la técnica de ecografía Doppler orbitaria con un ecógrafo Siemens Acuson Antares ® según el método explicado previamente.

Para el análisis de la reproducibilidad se utilizaron las medidas basales de los parámetros hemodinámicos de la AO, ACR, ACPC y VCR que se muestran en la **Tabla 6**. Para ello se estudiaron 12 pacientes (4 controles, 4 sospechosos de glaucoma sin daño perimétrico y 4 glaucomatosos) que se eligieron al azar de entre los preseleccionados para el estudio. Se efectuaron cinco mediciones independientes de cada parámetro hemodinámico de las diferentes arterias y venas con una separación entre medidas del mismo vaso de 5 minutos. La exploración fue llevada a cabo por un mismo radiólogo que estaba blindado a las características clínicas y perimétricas de los pacientes.

Para el análisis de reproducibilidad se calcularon dos índices:

- a) **El coeficiente de correlación interclase (CCI)**. Según la literatura se trata del índice más apropiado para cuantificar la concordancia entre diferentes mediciones de una variable cuantitativa (176, 177). Dicho coeficiente estima el promedio de las correlaciones entre todas las posibles ordenaciones de los pares de observaciones disponibles. Los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1, de modo que la máxima concordancia posible corresponde a un valor de $CCI = 1$. En este caso, toda la variabilidad observada se explicaría por las diferencias entre sujetos y no por las diferencias entre los métodos de medición o los observadores. Por otro lado, el valor $CCI = 0$ se obtiene cuando la

concordancia observada es igual a la que se esperaría que ocurriera sólo por azar. A la hora de interpretar los valores del CCI, toda clasificación es subjetiva, si bien una clasificación propuesta y aceptada en la literatura (178) se muestra en la Tabla 7.

Valor del CCI	Fuerza de concordancia
>0,90	Muy Buena
0,71-0,90	Buena
0,51-0,70	Moderada
0,31-0,50	Mediocre
<0,30	Mala o Nula

Tabla 7: Valoración de la concordancia según los valores del Coeficiente de Correlación Interclase (CCI).

b) **El coeficiente de variación (CV)**, corresponde al cociente entre la desviación estándar y la media. Se suele expresar como porcentajes, de modo que los CV a partir del 30% son indicativos de cierta heterogeneidad. En general se acepta que un CV menor del 8% traduce una muy buena precisión, entre el 8 y el 15% buena y hasta el 30% una precisión aceptable.

$$CV = \frac{s}{x} \times 100$$

5.5. CLASIFICACIÓN EN GRUPOS

De un total de 454 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y llevaron a cabo el protocolo exploratorio descrito previamente, 38 pacientes fueron excluidos por diferentes aspectos técnicos. Finalmente un total de 416 pacientes fueron incluidos en el estudio.

Para realizar los diferentes análisis estadísticos, dichos pacientes fueron clasificados en diferentes grupos en función de **criterios estructurales**, concretamente por el GPS aportado por el HRT-3.

5.5.1. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GPS

Los resultados del GPS final (resultado de la combinación del GPS del área papilar y de los diferentes sectores) se dividieron atendiendo a los puntos de corte recomendados por el fabricante. De este modo los ojos se clasificaron basándose en el GPS de la siguiente manera:

- Pacientes con valores de GPS comprendidos entre 0 y 0.27 se clasificaron como **dentro de los límites**
- Pacientes con valores de GPS comprendidos entre 0.28 y 0.64 se clasificaron como **borderline**
- Pacientes con valores de GPS entre 0.65 y 1 se clasificaron como **fuera de los límites normales**.

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas se utilizaron la media y la desviación estándar.

5.6.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

- Los valores medios de las variables demográficas, clínicas y oftalmológicas, en cada uno de los grupos de pacientes definidos por el GPS se compararon mediante el test de ANOVA, previa comprobación de homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene. En las variables que se obtuvieron diferencias significativas se aplicó posteriormente un análisis POST-HOC mediante el test de Bonferroni.
- La comparación de medias de los distintos parámetros hemodinámicos medidos por ecografía Doppler ocular (variable cuantitativa) de los dos grupos en función de los datos del GPS (normal, borderline o glaucoma) se llevó a cabo mediante el test de ANOVA para muestras independientes, considerando una $p \leq 0,05$ como nivel de significación estadística. Previamente se analizó la homogeneidad de las varianzas con el test de Leaven. Posteriormente se realizó para los parámetros en los que se habían encontrado diferencias significativas un análisis post-Hoc mediante el test de Bonferroni (para variables con varianzas homogéneas) o el

test T3 de Dunnett (para los casos en los que no se demostró homogeneidad de las varianzas).

5.6.3. ESTUDIO MULTIVARIANTE

Con el fin de analizar en qué grado influye en la probabilidad de presencia o no de glaucoma en nuestra muestra las diversas variables hemodinámicas estudiadas mediante ecografía Doppler se realizó un análisis multivariante de las mismas mediante una regresión logística binaria por el método Wald. Las variables incluidas en el modelo se combinaron posteriormente para generar una nueva variable, una función logística discriminante (FLD); de tal forma que las diferencias entre los grupos fueran maximizadas. Para valorar la rentabilidad diagnóstica de la FDL y otros parámetros hemodinámicos señalados en la literatura para diferenciar entre normales y glaucomas, se trazaron las curvas ROC (receiver operating characteristic curve) de los mismos. Se calcularon las áreas bajo la curva ROC, los intervalos de confianza de la curva ROC al 95%, y los mejores pares de sensibilidad y especificidad para la LDF. Para evaluar las diferencias en las áreas bajo la curva ROC se utilizó el método de Hanley McNeil. Los puntos de corte se calcularon con el software MedCalc como los que presentaban el mejor balance sensibilidad-especificidad.

5.6.4. ESTUDIO DE CORRELACIÓN:

Para estudiar la posible correlación o fuerza de asociación entre características y datos exploratorios y los parámetros hemodinámicos retrobulbares obtenidos con ecografía Doppler se realizó un análisis de

correlación utilizando el coeficiente de correlación de Pearson (ya que son variables con distribución normal, independientes y cuantitativas).

A la hora de interpretar el coeficiente de correlación se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- Magnitud: en términos generales se acepta que valores de coeficiente de correlación (r):
 - $<0,3$ la asociación es débil
 - entre $0,3$ y $0,7$ la asociación es moderada
 - $>0,7$ la asociación es fuerte.
- Signo: que determina si la correlación entre ambas variables es positiva (cuando a valores crecientes de una de las variables se observan valores crecientes de la otra) o negativa (cuando a valores crecientes de una variable corresponden valores decrecientes de la otra).
- Significación estadística, considerada para $p < 0,005$
- Intervalo de confianza

6. RESULTADOS

6.1. CÁLCULO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a la comparación de medias para dos grupos independientes asumiendo que los datos siguen una distribución normal y basándonos en la prueba t de Student con varianzas iguales. Se asumió un nivel de confianza del 95 % y una potencia del 80 %. Se tomaron como referencia los datos obtenidos en el estudio de Akarsu C. (162) en el que se comparaban los parámetros hemodinámicos obtenidos mediante ecografía Doppler de la ACR, la AO y las ACPC en un grupo de pacientes sanos, otro de hipertensos oculares y otro con glaucoma establecido. En la Tabla 8 se muestran los resultados obtenidos en cada grupo de pacientes, en función del parámetro hemodinámico y la arteria analizada, tanto sin asumir pérdidas como asumiendo un 5% de pérdidas.

Parámetros Doppler	Tamaño muestral (para cada grupo)		Tamaño muestral (para cada grupo) + 5 % pérdidas	
	Glaucoma vs control	Hipertensos oculares vs Control	Glaucoma vs control	Hipertensos oculares vs Control
Arteria Oftálmica				
VPS (cm/s)	18	33	19	35
VFD (cm/s)	10	34	11	36
IR	108	394	113	414
Arterias Ciliares Posteriores Cortas				
VPS (cm/s)	54	57	57	60
VFD (cm/s)	8	28	8	29
IR	52	631	55	663
Arteria Central de la Retina				
VPS (cm/s)	16	34	17	36
VFD (cm/s)	17	25	18	26
IR	194	343	204	360

Tabla 8: Resultados del cálculo muestral. Velocidad pico sistólica (VPS), Velocidad final diastólica (VFD), Índice de resistencia (IR).

Se eligió una muestra de más de 400 pacientes, preseleccionando 454, de modo que se cumplieran los requisitos muestrales para encontrar diferencias (con un error B menor o igual al 20%) en las velocidades de flujo, sistólica y diastólica, de los principales vasos arteriales, tanto si se comparaban pacientes sanos con glaucomatosos como sanos con hipertensos. Esta última situación requiere un mayor número de pacientes al ser presumiblemente menores las diferencias entre los grupos. Los pacientes incluidos también serían suficientes en el caso del IR para la AO y la ACR pero no en las ACPC.

6.2. CLASIFICACIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES: CLASIFICACIÓN DE LA MUESTRA POR EL GLAUCOMA PROBABILITY SCORE (GPS) DEL HRT-3.

Como se ha señalado previamente en el capítulo de materiales, el *Glaucoma Probability Score* (GPS) es un parámetro que aporta la versión 3 del HRT, que ofrece un valor de probabilidad de la enfermedad (glaucoma) basado en la morfología tridimensional de la papila óptica y la capa de fibras nerurorretiniana peripapilar. Los pacientes se clasificaron en grupos en función del valor del GPS atendiendo a los puntos de corte recomendados por el fabricante tanto para el análisis global del área como por sectores, utilizando para el estudio el valor de la *clasificación final*, que ofrece un valor resultado de la combinación de los dos anteriores. De este modo los ojos con

cifras de GPS comprendidas entre 0 y 0.27 se clasificaron como “dentro de los límites normales”, entre 0.28 y 0.64 como “borderline”, y entre 0.65 y 1 como “fuera de los límites normales”.

Del total de pacientes, un 48 % (200 pacientes) se encontraba dentro de los límites normales y se clasificaron como *normales*, el 33,2% (138 pacientes) en el límite y se clasificaron como *borderline*, y un 18,8% (78 pacientes) fuera de los límites normales siendo clasificados como *glaucomatosos*.

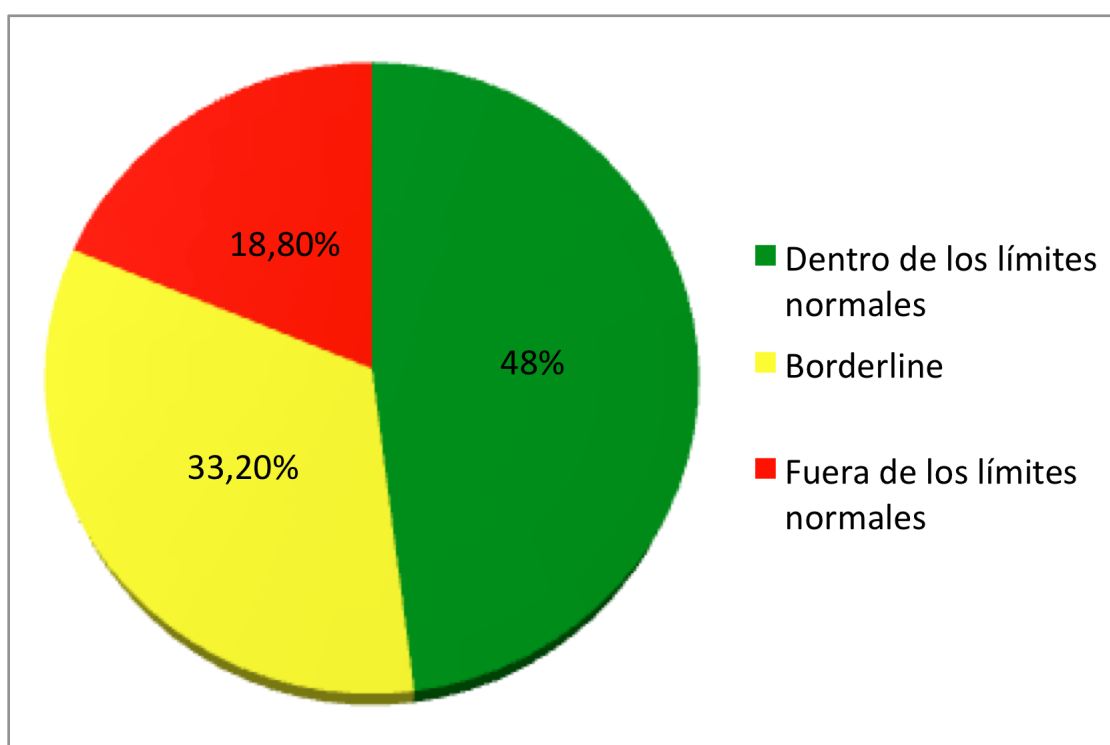


Figura 35: Representación gráfica de la distribución de la muestra según los valores del Glaucoma Probability Score (GPS). Los pacientes con GPS dentro de la normalidad (verde) se clasificaron como normales, y aquellos con GPS fuera de los límites normales (rojo) como glaucomatosos. El resto constituyeron el grupo *borderline* (amarillo).

6.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Un total de 444 pacientes fueron prospectivamente preseleccionados para el estudio. De ellos 12 pacientes fueron excluidos porque no se pudo obtener un plano basal del HRT a 15° Y 16 pacientes se excluyeron tras el control de calidad del HRT .

Finalmente, un total de 416 ojos de 416 pacientes de origen caucásico fueron incluidos en el estudio. De éstos, 180 fueron varones (43,3%) y 236 mujeres (56,7%), con una edad media de 52 años ($\pm 11,37$) y un rango de 24 a 78.

6.3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA

Las características demográficas y clínicas de la población a estudio global, se resumen en la Tabla 9.

	MEDIA	D.E.	RANGO
EDAD (Años)	52,08	11,37	24 – 78
MAVC	0,88	0,39	0,5 – 1,00
Equivalente Esférico	-0,14	2,35	-11,25 – 5,00
PPO media	40,79	7,60	22,67 – 65,00
PIO (mmHg)	20,64	3,97	10 – 32
E/D	0,46	0,15	0,17 – 0,88
Paquimetría (μm)	557,38	38,37	401 – 670
DM PA (dB)	-0,89	1,99	-11,56 – 2,71
DSM PA (dB)	1,85	1,30	0,83 – 11,74

Tabla 9. Características demográficas y clínicas de la población de estudio.

DE: Desviación estándar. **MAVC:** Mejor AV corregida. **PPO:** Presión de Perfusión Ocular. **PIO:** presión intraocular basal (sin tratamiento). **E/D:** cociente excavación-disco en estereofotografías. **DM PA:** Desviación media en la perimetría automatizada. **DSM PA:** Desviación estándar patrón en la perimetría automatizada.

En cuanto a la agudeza visual, la mejor agudeza visual corregida (MAVC) medida con la escala de Snellen, presentó una media de $0,88 \pm 0,39$, con un rango de 0,50-1,00.

En nuestra muestra la PIO media fue de 20,64 mmHg ($\pm 3,97$), con un mínimo de 10 y un máximo de 32. En cuanto a la PPO, calculada en función de la TAM y la PIO, según se ha descrito en el apartado de materiales, la media fue de 40,79 ($\pm 7,6$), oscilando entre un mínimo de 22,67 y un máximo de 65,00.

El cociente E/D vertical medido en estereofotografías osciló entre 0,17 y 0,88 con una media de 0,46 ($\pm 0,15$).

En la paquimetría se obtuvieron valores para el espesor corneal central en el rango de 401 a 670 μm , con una media calculada de $557,38 \pm 38,37 \mu\text{m}$.

En cuanto a los valores en decibelios de la perimetría automatizada, el rango de la DM resultó de -11,56 dB a 2,71 dB, con una media de $-0,89 \text{ dB} \pm 1,99$. Los valores de la DSM se distribuyeron entre un rango de 0,83 a 11,74 con una media de $1,85 \pm 1,30$.

6.3.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DEL VALOR DEL GPS

Los valores medios de las variables demográficas y clínicas en cada uno de los grupos de pacientes definidos por el GPS (normal, borderline o glaucoma) se muestran en la Tabla 10. Los datos se expresan como media (DE) en cada uno de los grupos.

VARIABLE	NORMAL	BORDERLINE	GLAUCOMA
	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)
EDAD (Años)	51,09 (11,12)	52,21 (11,73)	54,38 (11,20)
MAVC	0,85 (0,16)	0,93 (0,63)	0,85 (0,16)
Equivalente Esférico	-0,11 (2,39)	-0,35 (2,44)	0,18 (2,07)
PPO	41,16 (7,76)	40,57 (7,58)	40,20 (7,32)
PIO (mmHg)	21 (3,69)	20,40 (4,18)	20,16 (4,26)
E/D	0,42 (0,16)	0,49 (0,14)	0,51 (0,14)
Paquimetría (µm)	562,86 (38,87)	556,62 (38,397)	545,14 (34,38)
DM PA (dB)	-0,77 (2,06)	-0,73 (1,70)	-1,47 (2,18)
DSM PA (dB)	1,72 (1,03)	1,86 (1,55)	2,15 (1,41)

Tabla 10: Descripción de los valores medios de las variables clínicas y demográficas analizados por grupos según el GPS. DE: Desviación estándar. **MAVC:** Mejor AV corregida. **PPO:** Presión de Perfusión Ocular. **PIO:** presión intraocular basal (sin tratamiento). **E/D:** cociente excavación-disco en estereofotografías. **DM PA:** Desviación media en la Perimetria automatizada. **DSM PA:** Desviación estándar patrón en la Perimetria automatizada.

Posteriormente se compararon las mismas y se analizaron las diferencias estadísticas entre estos tres grupos de pacientes. Para ello se utilizó el test de ANOVA, previa comprobación de homogeneidad de varianzas mediante el

test de Levene. Se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las medias de las siguientes variables clínicas: en el grosor corneal central, el cociente excavación/disco vertical y los datos perimétricos DM y DSM. Al aplicar un análisis POST-HOC mediante el test de Bonferroni se comprobó que las diferencias significativas entre grupos eran las siguientes:

- en la **paquimetría entre el grupo normal y glaucomatoso**, siendo el grosor corneal central significativamente mayor en el grupo normal.
- en el **cociente E/D vertical** entre los pacientes normales tanto con pacientes borderline como con glaucomatosos, siendo este dato significativamente menor en los pacientes normales.
- en la DM de la PA entre el grupo de glaucomatosos tanto con pacientes sanos como con borderline, siendo significativamente mayor en los pacientes glaucomatosos.
- en la DSM de la PA sólo entre pacientes normales y glaucomatosos, siendo significativamente mayor en los glaucomatosos.

Estos datos se muestran en la tabla 11.

PARÁMETRO	GRUPO GPS	SIGNIFICACION	95% Intervalo Confianza		
			Limite inferior	Limite Sup	
paquimetría	Normal	borderline	,441	-4,08	16,56
		glaucoma	,002	5,33	30,10
	borderline	normal	,441	-16,56	4,08
		glaucoma	,108	-1,63	24,57
	glaucoma	normal	,002	-30,10	-5,33
		borderline	,108	-24,57	1,63

excavación disco vertical	normal	borderline	,000	-,1062	-,0255
		glaucoma	,000	-,1419	-,0444
	borderline	normal	,000	,0255	,1062
		glaucoma	,615	-,0790	,0244
	glaucoma	normal	,000	,0444	,1419
		borderline	,615	-,0244	,0790
cc DM numérico	normal	borderline	1,000	-,5647	,4870
		glaucoma	,025	,0636	1,3323
	borderline	normal	1,000	-,4870	,5647
		glaucoma	,026	,0637	1,4099
	glaucoma	normal	,025	-1,3323	-,0636
		borderline	,026	-1,4099	-,0637
cc DSMN numérico	normal	borderline	,995	-,4864	,2064
		glaucoma	,045	-,8431	-,0074
	borderline	normal	,995	-,2064	,4864
		glaucoma	,368	-,7287	,1581
	glaucoma	normal	,045	,0074	,8431
		borderline	,368	-,1581	,7287

Tabla 11: Análisis POST HOC de las variables clínicas con diferencias significativas entre los diferentes grupos de pacientes clasificados por el GPS. Se muestran en negrita y sobre fondo rojo los valores estadísticamente significativos.

6.4. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD INTRA OBSERVADOR

Se realizó un análisis de reproducibilidad intraobservador que incluyó la AO, ACR, ACPC y VCR. Se utilizaron dos parámetros, el Coeficiente de Correlación Interclase (CCI) y el Coeficiente de Variación (CV).

En el cálculo del CCI, se obtuvieron valores superiores a 0,90 en todos los parámetros hemodinámicas de todos los vasos incluidos. En cuanto al CV, fue menor al 14% en todos los parámetros.

Los resultados obtenidos en el estudio de reproducibilidad se exponen en la Tabla 12.

ARTERIA	PARAMETRO	CV (%)	INDICE DE CORRELACION INTERCLASE		
			CCI	Intervalo Confianza	Significación (p)
AO	VPS	8,07	0,985	0,966-0,995	0,000
	VFD	12,01	0,983	0,960-0,994	0,000
	VM	10,81	0,98	0,954-0,993	0,000
	IR	2	0,984	0,964-0,995	0,000
	IP	8,5	0,951	0,886-0,984	0,000
	S/D	7,66	0,969	0,929-0,990	0,000
ACR	VPS	10,63	0,957	0,902-0,986	0,000
	VFD	12,51	0,96	0,907-0,987	0,000
	VM	12,18	0,961	0,911-0,987	0,000
	IR	1,66	0,986	0,967-0,995	0,000
	IP	6,48	0,964	0,918-0,988	0,000
	S/D	4,68	0,982	0,959-0,994	0,000
ACPC	VPS	12,09	0,97	0,930-0,990	0,000
	VFD	14,13	0,97	0,932-0,990	0,000
	VM	13,85	0,963	0,916-0,988	0,000
	IR	2,03	0,981	0,955-0,994	0,000
	IP	7,83	0,933	0,946-0,978	0,000
	S/D	2,51	0,98	0,955-0,994	0,000
VCR	Vmax	9,59	0,961	0,907-0,988	0,000
	Vmin	9,66	0,954	0,890-0,986	0,000
	Vpro	9,47	0,969	0,906-0,988	0,000
	IP	10,94	0,972	0,933-0,991	0,000

Tabla 12: Resultados del estudio de reproducibilidad. CCI, coeficiente de correlación interclase; CV, coeficiente de variación; AO, arteria oftálmica; ACR, arteria central de la retina; ACPC, arterias ciliares posteriores cortas; VCR, vena central de la retina. Velocidad pico sistólica (VPS), Velocidad final diastólica (VFD), Velocidad media (VM), Índice de resistencia (IR), Índice de pulsatilidad (IP),

Cociente sistole-diastole (S/D), Velocidad máxima (V max), Velocidad mínima (Vmin), Velocidad media (Vmed).

6.5. CARACTERÍSTICAS DEL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR

6.5.1. VALORES DEL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DEL GPS

En la Tabla 13 se muestran, divididos por grupos de GPS, los valores medios obtenidos para cada parámetro hemodinámico de los vasos retrobulbares estudiados mediante ecografía Doppler. En la tabla se indican, por este orden: número de pacientes en los que se obtuvo el registro de cada parámetro concreto (n), valor medio del parámetro (expresada en cm/s en las velocidades sistólica, diastólica y media, y como media de valor adimensional (DE) en los índices de pulsatilidad, y resistencia y en el cociente sístole/diástole), desviación estándar (DE) y rango de valores (mínimo y máximo).

		n	Media	DS	Minimo	Maximo
AO VPS	normal	200	31,7030	8,36388	15,50	62,80
	borderline	138	31,1428	10,03145	10,60	69,70
	glaucoma	78	29,6821	7,94078	11,70	44,20
	Total	416	31,1382	8,88911	10,60	69,70
AO VFD	normal	200	7,3570	3,13546	2,80	17,20
	borderline	138	7,4906	3,27688	2,00	14,90
	glaucoma	78	6,8949	2,81124	2,10	14,70
	Total	416	7,3147	3,12564	2,00	17,20
AO VM	normal	200	14,5210	4,80216	6,50	30,50
	borderline	138	14,5884	5,42243	3,70	34,00
	glaucoma	78	13,7590	4,60952	4,90	24,80

	Total	416	14,4005	4,98025	3,70	34,00
AO IR	normal	200	,7707	,06296	,61	,92
	borderline	138	,7613	,06577	,55	,91
	glaucoma	78	,7688	,06221	,65	,89
	Total	416	,7672	,06375	,55	,92
AO IP	normal	200	1,7560	,40504	1,02	3,04
	borderline	138	1,6996	,42942	,85	3,04
	glaucoma	78	1,7372	,44991	1,15	3,37
	Total	416	1,7338	,42158	,85	3,37
AO S/D	normal	200	4,7181	1,40911	2,58	11,82
	borderline	138	4,5397	1,43852	2,24	11,03
	glaucoma	78	4,6854	1,41015	2,82	8,86
	Total	416	4,6528	1,41800	2,24	11,82
ACR VPS	normal	199	8,8884	2,54056	4,40	16,70
	borderline	136	8,1684	2,27794	4,40	15,60
	glaucoma	78	8,2218	2,20328	4,70	17,00
	Total	413	8,5254	2,41508	4,40	17,00
ACR VFD	normal	199	2,2432	,84980	1,00	5,00
	borderline	136	2,0066	,65785	1,00	4,80
	glaucoma	78	1,9718	,65344	1,10	4,20
	Total	413	2,1140	,76444	1,00	5,00
ACR VM	normal	199	4,3085	1,41081	1,90	8,80
	borderline	136	3,8831	1,13559	2,00	8,20
	glaucoma	78	3,9308	1,15717	1,80	9,00
	Total	413	4,0971	1,29279	1,80	9,00
ACR IR	normal	199	,7452	,06394	,55	,92
	borderline	136	,7503	,05795	,59	,87
	glaucoma	78	,7563	,06088	,63	,86
	Total	413	,7490	,06145	,55	,92
ACR IP	normal	199	1,5888	,36519	,85	3,05
	borderline	136	1,6196	,36948	,89	3,14
	glaucoma	78	1,6212	,32543	1,11	2,47
	Total	413	1,6050	,35897	,85	3,14
ACR S/D	normal	199	4,2402	1,35547	2,24	13,18
	borderline	136	4,2463	1,09257	2,45	7,55
	glaucoma	78	4,3159	1,22502	,89	7,29
	Total	413	4,2565	1,24716	,89	13,18
ACPCN	normal	114	12,7395	5,43746	4,60	30,60

VPS	borderline	81	12,8469	5,24631	4,90	30,00
	glaucoma	48	12,4646	4,50146	5,70	24,50
	Total	243	12,7210	5,18250	4,60	30,60
ACPCN VFD	normal	114	3,6719	1,94074	1,20	10,50
	borderline	81	3,7975	2,03027	1,20	10,70
	glaucoma	48	3,5292	1,50643	1,50	8,00
	Total	243	3,6856	1,88977	1,20	10,70
ACPCN VM	normal	114	6,8317	3,15212	2,50	17,30
	borderline	81	6,9025	3,21228	2,10	18,30
	glaucoma	48	6,4813	2,51850	2,40	13,10
	Total	243	6,7860	3,05065	2,10	18,30
ACPCN IR	normal	114	,7141	,06839	,52	,90
	borderline	81	,7087	,07451	,54	,87
	glaucoma	48	,7131	,07891	,54	,86
	Total	243	,7121	,07235	,52	,90
ACPCN IP	normal	114	1,3784	,32869	,75	3,08
	borderline	81	1,3783	,34740	,85	2,59
	glaucoma	48	1,4310	,38612	,82	2,37
	Total	243	1,3888	,34604	,75	3,08
ACPCN S/D	normal	114	3,7303	1,08502	2,09	10,25
	borderline	81	3,7098	1,12211	2,19	7,89
	outside	48	3,8065	1,15401	2,15	7,33
	Total	243	3,7385	1,10717	2,09	10,25
ACPCT VPS	normal	195	16,2990	6,35573	5,50	34,70
	borderline	134	15,8343	5,75014	5,40	29,70
	glaucoma	77	16,5922	6,54347	6,70	37,40
	Total	406	16,2012	6,19039	5,40	37,40
ACPCT VFD	normal	195	4,8169	2,05348	1,30	12,50
	borderline	134	4,5410	2,03367	1,60	9,60
	glaucoma	77	4,8753	2,45786	1,50	11,20
	Total	406	4,7369	2,12864	1,30	12,50
ACPCT VM	normal	195	8,8128	3,46963	2,90	19,90
	borderline	134	8,4709	3,37520	2,60	17,10
	glaucoma	77	8,8130	3,90038	3,20	19,70
	Total	406	8,7000	3,51970	2,60	19,90
ACPCT IR	normal	195	,6995	,07077	,53	,90
	borderline	134	,7123	,06592	,58	,87
	glaucoma	77	,7147	,07054	,56	,84
	Total	406	,7066	,06933	,53	,90

ACPCT IP	normal	195	1,3299	,33152	,78	2,72
	borderline	134	1,3730	,32988	,89	2,39
	glaucoma	77	1,4021	,32352	,82	2,50
	Total	406	1,3578	,32992	,78	2,72
ACPCT S/D	normal	195	3,5647	1,06460	2,11	9,74
	borderline	134	3,6994	1,04161	2,38	7,94
	glaucoma	77	3,7131	,91279	2,29	6,16
	Total	406	3,6373	1,02978	2,11	9,74
VOS VMAX	normal	108	9,4370	6,59506	3,00	35,00
	borderline	84	8,7869	6,52507	2,60	36,60
	glaucoma	44	9,1159	6,82689	2,60	38,60
	Total	236	9,1458	6,59203	2,60	38,60
VOS VMIN	normal	108	6,5296	4,28621	1,60	24,50
	borderline	84	6,2810	4,66343	2,10	27,50
	glaucoma	44	6,4864	5,19412	1,40	29,00
	Total	236	6,4331	4,58210	1,40	29,00
VOS Vmed	normal	108	7,5981	5,29371	1,90	29,90
	borderline	84	7,1202	5,41679	2,20	32,40
	glaucoma	44	7,4205	5,71890	2,20	31,20
	Total	236	7,3949	5,39938	1,90	32,40
VOS IP	normal	108	,3709	,21245	,05	1,09
	borderline	84	,3420	,19038	,08	,93
	glaucoma	44	,3739	,20986	,06	,99
	Total	236	,3612	,20400	,05	1,09
VCR Vmax	normal	196	4,3960	1,17595	1,51	9,20
	borderline	134	4,2642	2,02356	1,70	24,00
	glaucoma	76	4,1447	,96780	2,30	7,60
	Total	406	4,3054	1,48100	1,51	24,00
VCR Vmin	normal	196	3,0541	1,69477	1,50	23,80
	borderline	134	2,7075	,67218	1,30	6,00
	glaucoma	76	2,6947	,63831	1,50	4,30
	Total	406	2,8724	1,27971	1,30	23,80
VCR Vmed	normal	196	3,5959	,94140	1,80	8,30
	borderline	133	3,3098	,81982	1,30	6,70
	glaucoma	76	3,3132	,74839	1,70	5,80
	Total	405	3,4489	,87844	1,30	8,30
VCR IP	normal	196	,4076	,13352	,10	,89
	borderline	134	,4163	,13827	,14	,77

	glaucoma	76	,4514	,17522	,19	1,37
	Total	406	,4187	,14426	,10	1,37

Tabla 13: Valores medios obtenidos para cada parámetro hemodinámico de los vasos retrobulbares estudiados mediante ecografía Doppler, claisificados en grupos de afectación glaucomatosa según el GPS.

Arteria oftálmica (AO), Arteria central de la retina (ACR), Arterias ciliares posteriores cortas nasales (ACPCN), Arterias ciliares posteriores cortas temporales (ACPCT), Vena central de la retina (VCR), Vena oftálmica superior (VOS), Velocidad pico sistólica (VPS), Velocidad final diastólica (VFD), Velocidad media (VM), Índice de resistencia (IR), Índice de pulsatilidad (IP), Cociente sistole-diastole (S/D), Velocidad máxima (V max), Velocidad mínima (Vmin), Velocidad media (Vmed).

Se obtuvieron los registros de la AO en todos los pacientes de la muestra (416) y prácticamente en todos los de la ACR (413), de la VCR (406) y de las ACPC temporales (406). En cambio fue sustancialmente menor el número de pacientes en los que se obtuvieron registros de las ACPC nasales (243) y de la VOS (236).

De manera general, se aprecia una disminución de las velocidades de flujo en las arterias y venas al avanzar en el grado de afectación glaucomatosa (pacientes normal>pacientes borderline>glaucomatosos) y viceversa en los indicadores de resitencia (IR, IP y conciente S/D). Este aspecto es más constante al comparar pacientes normales frente a glaucomatosos, apreciando en los borderline una mayor variabilidad de esta cadencia.

5.5.2. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DEL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DEL GPS

Se compararon las medias de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar mostradas en la tabla anterior entre los tres grupos de pacientes: Grupo *Normal*, Grupo *Borderline* y grupo *Glaucoma*. La comparación de medias se llevó a cabo mediante el test de ANOVA para muestras independientes, considerando una $p \leq 0,05$ como nivel de significación estadística. Se obtuvieron diferencias significativas en la VPS, VFD y VM de la ACR así como en la VMin y V med de la VCR. Previamente se analizó la homogeneidad de las varianzas con el test de Leaven, no encontrando homogeneidad de las mismas en la VFD y en la VM de la ACR. Posteriormente se realizó para los parámetros en los que se habían encontrado diferencias significativas un análisis post-Hoc mediante el test de Bonferroni para la VPS de la ACR, y las VMin y V med de la VCR; y un T3 de Dunnett para la VFD y VM de la ACR. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 14.

			Sig.	95% Intervalo Confianza	
				Limite Inf	Limite Sup
ACR VFD	normal	borderline	,013	,0386	,4346
		glaucoma	,015	,0416	,5013
	borderline	normal	,013	-,4346	-,0386

		glaucomae	,975	-,1896	,2592
	glaucoma	normal	,015	-,5013	-,0416
		borderline	,975	-,2592	,1896
ACR VM	normal	borderline	,007	,0905	,7604
		glaucoma	,068	-,0196	,7751
	borderline	normal	,007	-,7604	-,0905
		glaucoma	,988	-,4415	,3461
	glaucoma	normal	,068	-,7751	,0196
		borderline	,988	-,3461	,4415
ACR VPS	normal	borderline	,022	,0795	1,3607
		glaucoma	,113	-,1025	1,4358
	borderline	normal	,022	-1,3607	-,0795
		glaucoma	1,000	-,8712	,7644
	glaucoma	normal	,113	-1,4358	,1025
		borderline	1,000	-,7644	,8712
VCR Vmin	normal	borderline	,046	,0042	,6890
		glaucoma	,111	-,0535	,7721
	borderline	normal	,046	-,6890	-,0042
		glaucoma	1,000	-,4259	,4514
	glaucoma	normal	,111	-,7721	,0535
		borderline	1,000	-,4514	,4259
VCR Vmed	normal	borderline	,011	,0515	,5208
		glaucoma	,049	,0005	,5650
	borderline	normal	,011	-,5208	-,0515
		glaucoma	1,000	-,3038	,2970
	glaucoma	normal	,049	-,5650	-,0005
		borderline	1,000	-,2970	,3038

Tabla 14: Comparación de medias de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar entre los diferentes grupos de clasificados según el GPS. Arteria central de la retina (ACR), Vena central de la retina (VCR), Velocidad pico sistólica (VPS), Velocidad final diastólica (VFD), Velocidad mínima (Vmin), Velocidad media (Vmed).

La VPS de la ACR fue significativamente mayor en el grupo de pacientes normales frente al borderline ($p=0,022$), pero no se encontraron

diferencias entre ninguno de estos grupos con los pacientes glaucomatosos para este parámetro en esta arteria. Lo mismo sucedió con la VFD de la ACR ($p=0,007$) y la Vmin de la VCR (0,046). En el caso de la VFD de la ACR y de la Vmed de la VCR se hallaron diferencias estadísticamente significativas tanto entre el grupo normal y el borderline ($p=0,013$ y $p=0,011$ respectivamente) como entre el borderline y el glaucomatoso ($p=0,015$ y $p=0,049$ respectivamente), en cambio no hubo diferencias entre los grupos borderline y glaucomatoso.

Para comprobar si se maximizaban las diferencias, se compararon los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar obtenidos con ecografía Doppler entre los pacientes con GPS dentro de los límites normales (grupo *Normal*) y aquellos con GPS fuera de los límites normales (grupo *Glaucoma*). La comparación de medias se llevó a cabo mediante el test de T Student para muestras independientes, considerando una $p \leq 0,05$ como nivel de significación estadística. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 15. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los mismos parámetros de la ACR, la VPS, VFD y VM, así como en la Vmed de la VCR y además en el IP de la VCR. La VPS en la AO casi alcanzó el grado de significación estadística (p de 0,06).

		Levene's Test for Equality of Variances		T-Student PACIENTES NORMAL-GLAUCOMA				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
AO VPS	Equal variances assumed	,058	,810	1,835	276	,068	-,14659	4,18849

	Equal variances not assumed			1,878	147,371	,062	-,10581	4,14771
ACR VPS	Equal variances assumed	2,479	,116	2,036	275	,043	,02212	1,31117
	Equal variances not assumed			2,167	161,149	,032	,05903	1,27427
ACR VFD	Equal variances assumed	3,866	,050	2,541	275	,012	,06111	,48173
	Equal variances not assumed			2,845	181,850	,005	,08317	,45967
ACR VM	Equal variances assumed	5,281	,022	2,103	275	,036	,02416	,73139
	Equal variances not assumed			2,292	170,370	,023	,05240	,70315
VCR Vmed	Equal variances assumed	,639	,425	2,346	270	,020	,04545	,52007
	Equal variances not assumed			2,593	170,570	,010	,06750	,49802
VCR IP	Equal variances assumed	2,015	,157	-2,220	270	,027	-,08280	-,00496
	Equal variances not assumed			-1,972	110,421	,051	-,08797	,00021

Tabla 15: Comparación de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar obtenidos con ecografía Doppler entre los pacientes con GPS dentro de los límites normales (grupo *Normal*) y aquellos con GPS fuera de los límites normales (grupo *Glaucoma*).

Se realizó también la comparación de parámetros hemodinámicas entre el grupo Normal y el Borderline mediante el test de la T de Student para muestras independientes, considerando una $p \leq 0,05$ como nivel de significación estadística. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 16. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los mismos

parámetros que con el test de ANOVA antes descrito, la VPS, VFD y VM de la ACR y la VMin y Vmed de la VCR.

		Levene's Test for Equality of Variances		T-Student PACIENTES NORMAL-BORDERLINE				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
ACR VPS	Equal variances assumed	1,421	,234	2,655	333	,008	,18660	1,25352
	Equal variances not assumed			2,710	309,557	,007	,19728	1,24284
ACR VFD	Equal variances assumed	6,703	,010	2,734	333	,007	,06639	,40681
	Equal variances not assumed			2,867	327,807	,004	,07424	,39895
ACR VM	Equal variances assumed	6,229	,013	2,928	333	,004	,13958	,71133
	Equal variances not assumed			3,048	324,122	,002	,15085	,70006
VCR Vmin	Equal variances assumed	2,235	,136	2,249	328	,025	,04340	,64983
	Equal variances not assumed			2,582	273,806	,010	,08230	,61093
VCR Vmed	Equal variances assumed	,597	,440	2,848	327	,005	,08850	,48379
	Equal variances not assumed			2,924	307,338	,004	,09360	,47869

Tabla 16: Comparación de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar obtenidos con ecografía Doppler entre los pacientes con GPS dentro de los límites normales (grupo *Normal*) y aquellos con GPS borderline.

Para valorar la utilidad en el diagnóstico precoz, se unieron los pacientes borderline y glaucomatosos en un mismo grupo y se analizaron las

diferencias entre éstos (un total de 216 pacientes) y los pacientes normales (200 pacientes) en cuanto a los parámetros de flujo retrobulbar medidos con ecografía Doppler. Las diferencias significativas se encontraron en los mismos parámetros que los descritos en los casos anteriores: VPS, VFD y VM de la ACR así como en la Vmin y Vmed de la VCR, además en el IR de las ACPC Temporales. Estos datos se muestran en la Tabla 17.

		Levene's Test for Equality of Variances		T de Student PACIENTES NORMAL-GLAUCOMA+BORDERLINE				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
ACR VPS	Equal variances assumed	2,787	,096	2,974	411	,003	,23746	1,16373
	Equal variances not assumed			2,960	395,963	,003	,23533	1,16585
ACR VFD	Equal variances assumed	8,815	,003	3,352	411	,001	,10311	,39547
	Equal variances not assumed			3,321	371,712	,001	,10170	,39688
ACR VM	Equal variances assumed	9,089	,003	3,242	411	,001	,16065	,65550
	Equal variances not assumed			3,218	381,068	,001	,15870	,65745
ACPCT IR	Equal variances assumed	,207	,650	-1,995	404	,047	-,02718	-,00020
	Equal variances not assumed			-1,992	397,645	,047	-,02721	-,00018
VCR Vmin	Equal variances assumed	3,367	,067	2,786	404	,006	,10343	,59902
	Equal variances not assumed			2,716	249,226	,007	,09655	,60589
VCR Vmed	Equal variances assumed	,985	,322	3,302	403	,001	,11527	,45456
	Equal variances not assumed			3,284	382,156	,001	,11431	,45552

Tabla 17: Comparación de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo retrobulbar obtenidos con ecografía Doppler entre los pacientes con GPS dentro de los límites normales (grupo *Normal*) y aquellos con GPS borderline y fuera de los límites normales (grupo *Glaucoma*). ACR, arteria central de la retina; ACPCT, arterias ciliares posteriores cortas temporales; VPS, velocidad pico sistólica; VDF, velocidad final diastólica; VM, velocidad media; IR, índice de resistencia; VCR, Vena central de la retina; V min, velocidad mínima; V med, velocidad media.

6.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE ENTRE LOS FACTORES CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS Y OFTALMOLÓGICOS.

Con el fin de analizar en qué grado influye en la probabilidad de presencia de glaucoma en nuestra muestra los diversas variables clínicas y oftalmológicas registradas se realizó un análisis multivariante mediante una regresión logística binaria por el método Wald. Se incluyeron como variables dependientes la edad, la presión intraocular basal, la presión de perfusión ocular media, el grosor corneal central, el cociente excavación-disco y los datos perimétricos DM y DSM. La variable dependiente fue la presencia o no de daño glaucomatoso según la clasificación aportada por el GPS.

De todas ellas las únicas incluidas en la ecuación fueron la paquimetría, el cociente excavación/disco vertical y el DM. Los resultados se muestran en la tabla Tabla 18.

Variables en la Ecuación							
		B	E.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Paso 1	Cociente E/D	3,810	1,171	10,593	1	<0.001	45,141

	Constante	-2,798	,621	20,333	1	<0.001	,061
Paso 2	paquimetría	-,010	,005	3,606	1	,058	,990
	Cociente E/D	3,398	1,197	8,063	1	,005	29,894
	Constante	2,758	2,961	,868	1	,352	15,770
Paso 3	paquimetría	-,010	,005	3,946	1	,047	,990
	Cociente E/D	3,480	1,222	8,103	1	,004	32,453
	ccDM	,276	,158	3,064	1	,080	1,318
	Constante	2,546	2,991	,725	1	,395	12,760

Tabla 18: Análisis multivariante entre los factores clínico-demográficos y oftalmológicos. Variables y los pasos de la ecuación. E. E. = Error Estándar; B = Coeficiente de la constante; df = Grados de libertad; Sig. = significación (p-valores); Exp (B) coeficiente exponencial de la B (odds ratio)

Según estos datos, el grosor corneal central se comporta como factor de protección frente al glaucoma (por cada micra que aumenta, disminuye el riesgo en 0,01) y, en cambio, como factores de riesgo el cociente E/D (por cada décimo que aumenta el cociente aumenta el riesgo un 3,2) y el DM (1,32 veces más riesgo por cada decibelio que disminuye).

6.7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS VALORES HEMODINÁMICOS DEL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR OBTENIDOS POR ECOGRAFÍA DOPPLER.

Se realizó un análisis multivariante mediante una regresión logística binaria por el método Wald con el fin de analizar en qué grado influye en la probabilidad de presencia o no de glaucoma en nuestra muestra las diversas variables hemodinámicas estudiadas mediante ecografía Doppler. La variable dependiente fue la presencia o no de daño glaucomatoso según

la clasificación aportada por el GPS y se incluyeron como variables dependientes:

- la VPS, VFD, VM, IR, IP y cociente S/D en la AO, la ACR y las ACPC nasales y temporales
- la V máx, V min, V med, IP en la VCR y la VOS.

Los parámetros que se incluyeron en la ecuación tras este análisis para cada arteria o vena fueron (Tabla 19):

- En la arteria oftálmica, la Velocidad Pico Sistólica
- En la arteria central de la retina, la Velocidad Final Diastólica
- En las ACPC Temporales, el índice de pulsatilidad
- En la vena central de la retina, la velocidad promedio y el Índice de Pulsatilidad.

Variabes en la Ecuación							
ARTERIA OFTALMICA		B	E.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Paso 1	AO VPS	-,031	,017	3,310	1	,069	,970
	Constante	,007	,531	,000	1	,989	1,007
ARTERIA CENTRAL RETINA							
Paso 1	ACR VFD	-,474	,191	6,145	1	,013	,622
	Constante	,058	,411	,020	1	,887	1,060
ARTERIA CILIAR POST CORTA T							
Paso 1	ACPCT IP	-,474	,191	6,145	1	,013	,622
	Constante	,058	,411	,020	1	,887	1,060
VENA CENTRAL DE LA RETINA							
Paso 1	VCR Vmed	-,411	,178	5,308	1	,021	,663
	Constante	,468	,618	,575	1	,448	1,597
Paso 2	VCR Vmed	-,423	,181	5,475	1	,019	,655
	VCR IP	2,035	,938	4,709	1	,030	7,656
	Constante	-,362	,727	,248	1	,619	,696

Tabla 19: Variabes en la ecuación

Los parámetros hemodinámicos de cada arteria que resultaron significativos fueron combinados en nuevo análisis de regresión logística binaria siendo excluida del modelo el IP de la ACPC T (Tabla 20).

Variables en la Ecuación							
		B	E.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Paso 1	VCR IP	1,988	,935	4,522	1	,033	7,300
	Constante	-1,781	,427	17,429	1	,000	,169
Paso 2	VCR Vmed	-,380	,182	4,387	1	,036	,684
	VCR IP	2,075	,962	4,655	1	,031	7,963
	Constante	-,506	,734	,476	1	,490	,603
Paso 3	AO VPS	-,027	,018	2,191	1	,139	,974
	VCR Vmed	-,360	,183	3,861	1	,049	,698
	VCR IP	2,174	,974	4,989	1	,026	8,797
	Constante	,204	,882	,053	1	,817	1,226
Paso 4	AO VPS	-,028	,018	2,377	1	,123	,972
	ACR VFD	-,312	,212	2,153	1	,142	,732
	VCR Vmed	-,256	,194	1,747	1	,186	,774
	VCR IP	2,211	,980	5,091	1	,024	9,128
	Constante	,527	,913	,333	1	,564	1,694

Tabla 20: Regresión logística binaria de los parámetros hemodinámicos que habían resultado significativos.

Las variables incluidas en el modelo se combinaron posteriormente para generar una nueva variable, una función logística discriminante (FLD); de tal forma que las diferencias entre los grupos fueran maximizadas. Nuestra FLD fue definida como: $FLD = 0.527 - (0.028 \times AO\ VPS) - (0.312 \times ACR\ VFD) - (0.256 \times VCR\ Vmed) + (2,211 \times VCR\ IP)$.

Para comprobar si los valores de la ecuación resultante diferían en función del grado de daño glaucomatoso, se aplicó la misma en nuestra

muestra y mediante un test de T-Student se compararon los resultados entre pacientes normal y glaucoma (Tabla 21) y pacientes normal y borderline (Tabla 22). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ambos casos siendo éstas estadísticamente significativas ($p < 0,001$ y $p = 0,05$ respectivamente).

NORMAL-GLAUCOMA										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
FLD1	Equal variances assumed	1,254	,264	-3,947	270	,000	-,29606	,07501	Lower	Upper
	Equal variances not assumed				-3,813	127,596	,000	-,29606	,07765	-,44374
									-,44970	-,14242

Tabla 21: Comparación mediante la T de Student de los resultados de la FLD para los factores hemodinámicos obtenidos mediante ecografía Doppler orbitaria entre el grupo Normal y el Glaucomatoso

NORMAL- BORDERLINE										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
FLD1	Equal variances assumed	,267	,606	-2,859	327	,005	-,17220	,06023	Lower	Upper
	Equal variances not assumed				-2,875	289,072	,004	-,17220	,05989	-,29069
									-,29007	-,05432

Tabla 22: Comparación mediante la T de Student de los resultados de la FLD para los factores hemodinámicos obtenidos mediante ecografía Doppler orbitaria entre el grupo Normal y el Borderline

La capacidad diagnóstica de la FLD se comprobó en nuestra población de estudio mediante el empleo de curvas de operación característica del receptor (curvas ROC) (Figura 36), obteniendo un área bajo la curva de 0,632 (DS 0,03, intervalo de confianza al 95% de 0,571 – 0,689 y nivel de significación estadística de 0,0007). El mejor balance de sensibilidad especificidad fue una sensibilidad de 34,21% para una especificidad de 91,33%.

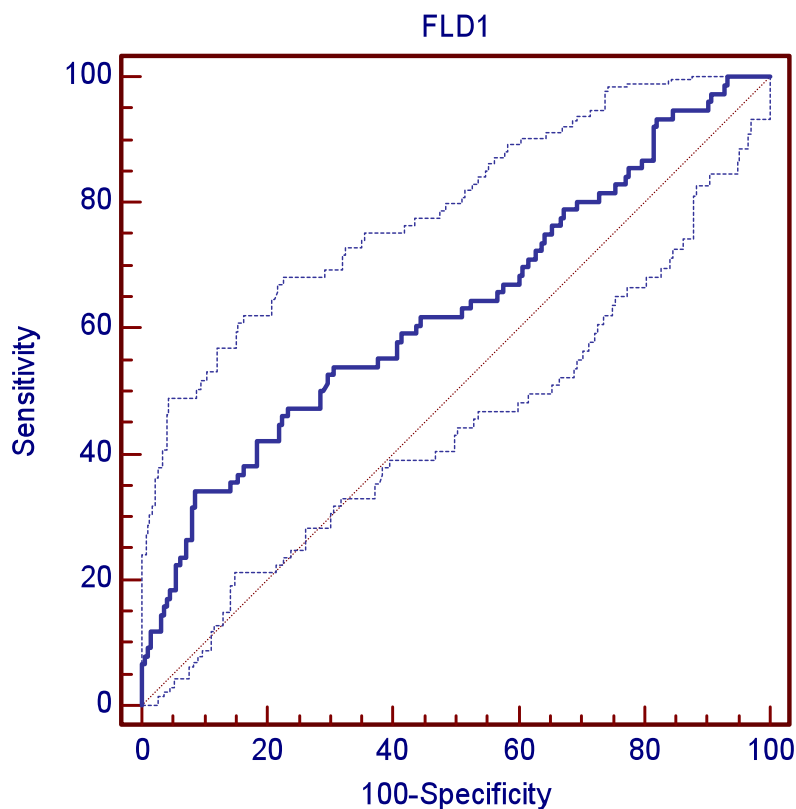


Figura 36: Curvas de operación característica del receptor (curva ROC) de la FLD creada a partir de los parámetros hemodinámicos.

Basándonos en la bibliografía (163), se calculó también la Curva ROC de la VPS de la ACR y la VFD de la ACR y se compararon con la obtenida para la FLD presentada previamente (Figura 37). La FLD presentó el mayor

	ABC	DS	95% IC
FLD	0,632	0,0389	0,571 a 0,689
ACR VPS	0,557	0,0381	0,496 a 0,617
ACR VFD	0,576	0,0376	0,515 a 0,636

área bajo la curva, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas.

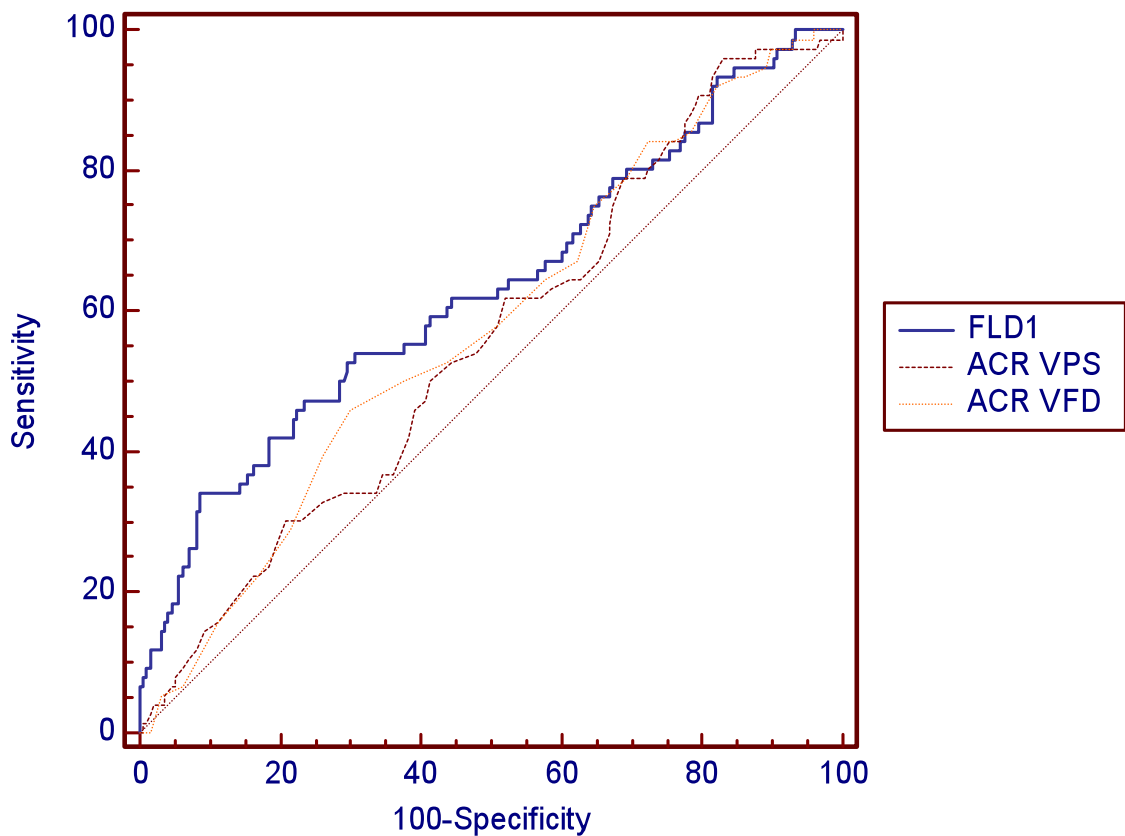


Figura 37: Comparación de las curvas ROC de la velocidad pico sistólica (VPS) de la arteria centra de la retina (ACR), la velocidad final diastólica (VFD) de la ACR y la función logística discriminante (FLD) obtenida en el análisis multivariante en nuestro estudio.

6.8. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DATOS EXPLORATORIOS OFTALMOLÓGICOS BASALES CON LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS RETROBULBARES OBTENIDOS CON ECOGRAFÍA DOPPLER

Se apreció algún grado de correlación significativa entre ciertos parámetros hemodinámicos registrados en varios de los vasos estudiados y el GCC, la PPO, la PIO, el cociente E/D y los datos perimétricos DM y DSM.

No se encontró correlación significativa de la agudeza visual ni de la edad con los parámetros hemodinámicos en los vasos estudiados.

6.8.1. CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORNEAL CENTRAL Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS (Tabla 23)

- En el **grupo de pacientes glaucomatosos** se observó una correlación significativa entre el **GCC** y varios parámetros de la **arteria oftálmica**, concretamente: una correlación positiva leve-moderada entre la variación del GCC y la VFD y la VM de la AO, y una correlación moderada inversa entre los indicadores de resistencia, es decir, entre el GCC y el IR, el IP y el cociente S/D. De esta forma cuanto mayor fue el descenso del GCC mayor fue también el descenso de la VFD o la VM y mayor los valores del

IR, el IP o el cociente S/D.

- En el grupo de **pacientes borderline** se apreció una correlación significativa débil positiva entre el **GCC** y la VPS de en las **ACPCT Temporales**.

CORRELACIÓN ENTRE LA PAQUIMETRÍA Y LOS PARÁMETROS DOPPLER		
PARÁMETRO HEMODINÁMICO	COEF PEARSON	DE SIGNIFICACIÓN (P)
GRUPO DE PACIENTES GLAUCOMA		
AO VFD	0,29	0,01
AO VM	0,23	0,03
AO IR	-0,26	0,02
AO IP	-0,32	0,00
AO S/D	-0,34	0,00
GRUPO DE PACIENTES BORDERLINE		
ACPCT VPS	0,33	0,01

Tabla 23: Correlación entre el GCC y los parámetros hemodinámicos. Arteria oftálmica (AO); Arterias ciliares posteriores cortas temporales (ACPCT); Velocidad final diastólica (VFD), Velocidad media (VM), Índice de resistencia (IR), Índice de pulsatilidad (IP), Cociente sístole-diástole (S/D)

6.8.2. CORRELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN OCULAR Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS (Tabla 24)

- Se observó una correlación significativa entre leve y moderada entre la **PPO** y los parámetros hemodinámicos de la **ACR** en todos los grupos de pacientes (**normal, borderline y glaucomatosos**), concretamente fue:
 - o positiva entre la PPO y la VPS, la VFD y la VM en los tres grupos de pacientes (salvo la VPS en el grupo normal), y

negativa entre la PPO y el IR, el IP y el cociente S/D en el grupo normal.

- En cuanto a las ACPC Temporales, se observó una correlación significativa leve entre la **PPO** y la VM en el grupo normal y borderline y entre a PPO y la VFD y el IP en el borderline.
- Se comprobó una correlación significativa moderada entre la **PPO** y **VCR**, concretamente fue una correlación positiva entre la PPO y las velocidades máxima y promedio en el grupo borderline y entre la PPO y la Vmin en el glaucomatoso.

CORRELACIÓN PRESION DE PERFUSION OCULAR Y PARÁMETROS DOPPLER		
PARÁMETRO HEMODINÁMICO	COEF DE PEARSON	SIGNIFICACIÓN (P)
GRUPO DE PACIENTES NORMAL		
ACR VFD	0,24	0,00
ACR VM	0,22	0,00
ACR IR	-0,16	0,05
ACR IP	-0,16	0,05
ACR S/D	-0,18	0,03
ACPCT VM	0,18	0,03
GRUPO DE PACIENTES BORDERLINE		
ACR VPS	1,19	0,05
ACR VFD	0,22	0,02
ACR VM	0,22	0,03
ACPCT VFD	0,25	0,01
ACPCT VM	0,25	0,01
ACPCT IP	-0,17	0,02
VCR Vmax	0,23	0,02
VCR Vmed	0,3	0,00
GRUPO DE PACIENTES GLAUCOMA		
ACR VPS	0,27	0,05
ACR VFD	0,27	0,04
ACR VM	0,34	0,01
VCR Vmin	0,32	0,02

Tabla 24: Correlación entre la presión de perfusión ocular y los parámetros hemodinámicos. Arteria central de la retina (ACR); Arterias ciliares posteriores cortas temporales (ACPCT); Vena central de la retina (VCR). Velocidad pico sistólica (VPS), Velocidad final diastólica (VFD), Velocidad media (VM), Índice de resistencia (IR), Índice de pulsatilidad (IP), Cociente sistole-diastole (S/D), Velocidad máxima (V max), Velocidad mínima (Vmin), Velocidad media (Vmed).

6.8.3. CORRELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS (Tabla 25)

- No se encontró correlación entre la PIO y los parámetros hemodinámicos registrados con ecografía Doppler en ninguna de las arterias estudiadas (AO, ACR, ACPC T y ACPC N).
- Si se observó una correlación significativa negativa moderada entre la **PIO** y las velocidades registradas en la **VCR** (Vmax, Vmin y V med) tan sólo en el grupo de pacientes **glaucomatosos**.

CORRELACIÓN ENTRE LA PIO Y LOS PARÁMETROS DOPPLER		
PARÁMETRO HEMODINÁMICO	COEF DE PEARSON	SIGNIFICACIÓN (P)
GRUPO DE PACIENTES GLAUCOMA		
VCR max	-0,28	0,01
VCR min	-0,36	0,00
VCR med	-0,33	0,00

Tabla 25: Correlación entre la presión intraocular y los parámetros hemodinámicos. Vena central de la retina (VCR); Velocidad máxima (V max), Velocidad mínima (Vmin), Velocidad media (Vmed).

6.8.4. CORRELACIÓN ENTRE EL COCIENTE EXCAVACIÓN-DISCO VERTICAL Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS (Tabla 26)

- No se encontró correlación significativa entre el cociente E/D y los parámetros hemodinámicos registrados con ecografía Doppler en la AO y las ACPC ni en la VCR.
- Se observó una correlación significativa leve-moderada positiva entre el cociente E/D y algunos parámetros hemodinámicos de la ACR sólo en el grupo de pacientes **glaucomatosos**, concretamente con los índices IR, IP y cociente S/D.

CORRELACIÓN ENTRE EL COCIENTE E/D Y LOS PARÁMETROS DOPPLER		
PARÁMETRO HEMODINÁMICO	COEF DE PEARSON	SIGNIFICACIÓN (P)
GRUPO DE PACIENTES GLAUCOMA		
ACR IR	0,27	0,01
ACR IP	0,36	0,00
ACR S/D	0,25	0,02

Tabla 26: Correlación entre el cociente excavación/disco y los parámetros hemodinámicos. Arteria central de la retina (ACR); Índice de resistencia (IR), Índice de pulsatilidad (IP), Cociente sistole-diastole (S/D).

6.8.5. CORRELACIÓN ENTRE LOS DATOS PERIMÉTRICOS (cc DM Y cc DSMN) Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

(Tabla 27)

- No se encontró correlación significativa entre el cc DSMN con los parámetros hemodinámicos en ninguno de los vasos estudiados.
- Se apreció una correlación significativa leve entre algunos parámetros de la **ACR** (VPS, IR, IP, S/D) y el ccDM en el grupo **normal**. La correlación entre este parámetro campimétrico y los IR, IP y cociente S/D de la **AO** en el grupo de pacientes **glaucomatosos** fue significativamente moderada.

CORRELACIÓN ENTRE EL ccDM Y PARÁMETROS DOPPLER		
PARÁMETRO HEMODINÁMICO	COEF PEARSON	DE SIGNIFICACIÓN (P)
GRUPO DE PACIENTES NORMAL		
ACR VPS	0,15	0,03
ACR IR	0,14	0,04
ACR IP	0,14	0,04
ACR S/D	0,14	0,03
GRUPO DE PACIENTES GLAUCOMA		
AO IR	-0,30	0,00
AO IP	-0,29	0,00
AO S/D	-0,36	0,00

Tabla 27: Correlación entre el defecto medio y los parámetros hemodinámicos. Arteria oftálmica (AO); Arteria central de la retina (ACR); Velocidad pico sistólica (VPS), Índice de resistencia (IR), Índice de pulsatilidad (IP), Cociente sístole-diástole (S/D).

7. DISCUSIÓN

7.1. JUSTIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ESTUDIO

El diseño del estudio fue prospectivo y transversal. El glaucoma es una enfermedad con baja incidencia y, por su patrón de afectación del campo visual, con un largo período de latencia hasta que es detectado, cuando el daño sobre las fibras nerviosas es irreversible. Estos hechos condicionaron:

- por una parte, que la población diana del estudio fueran pacientes con sospecha de glaucoma o glaucomatosos incipientes con el objeto de dirigir el estudio a las fases iniciales de la enfermedad y al diagnóstico precoz.
- por otra parte, el diseño transversal del estudio, ya que es muy útil para estudiar enfermedades de larga evolución y su asociación entre ellas y una determinada exposición. Además presenta una amplia flexibilidad para explorar asociaciones entre múltiples exposiciones y efectos.

La selección de los participantes en el estudio se realizó de forma prospectiva entre los pacientes de la unidad de diagnóstico precoz de glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet, y de los sujetos remitidos a la misma, desde los dos centros de especialidades dependientes del hospital.

El diseño transversal permitió obtener resultados acerca de la capacidad diagnóstica de un sistema (la ecografía Doppler orbitaria) de forma

rápida y eficaz. Sin embargo este planteamiento transversal tiene el inconveniente de impedir valorar otras cualidades del instrumento objeto del estudio como su capacidad para el seguimiento de los pacientes, que debe ser estudiado de forma longitudinal. Por ello se diseñaron dentro del mismo Grupo de Trabajo otras líneas de Investigación con este objetivo (179).

Por otra parte este tipo de estudio permitió analizar la influencia de varios factores de riesgo, conocidos o potenciales, con el desarrollo de glaucoma. Como en el diseño transversal se obtiene la medición de la exposición y evento de interés en los sujetos de estudio en un momento dado, no es posible determinar si el factor de exposición en estudio precedió al efecto, salvo en el caso de exposiciones que no cambian con el tiempo. No obstante su limitación para establecer causalidad entre exposición y efecto, se compensa por su flexibilidad para explorar asociaciones entre múltiples exposiciones y efectos.

7.1.1. COMENTARIO SOBRE LA SELECCIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

El número de pacientes glaucomatosos incluidos en el estudio, fue lo suficientemente grande como para que la muestra siguiera una distribución normal, y pudiera ser lo más representativa posible.

Los pacientes se incluyeron de manera consecutiva desde los que acudían a la Unidad de Diagnóstico Precoz de Glaucoma. El cálculo muestral se realizó utilizando como referencia el estudio de Akarsu y Bilgili (162), ya que en su diseño incluían, al igual que en el nuestro, pacientes control, hipertensos oculares y glaucomatosos, de modo que pudiesemos conocer el

número de pacientes necesarios para encontrar diferencias al comparar cada uno de estos grupos. Además el grupo de glaucomatosos, al igual que en nuestro estudio, estaba formado por glaucomatosos incipientes, con un daño perimétrico suave o moderado, con valores de DM entre -4 y -16. Además incluían en el análisis los vasos arteriales objeto también de nuestro estudio, la ACR, la AO y las ACPC.

La muestra elegida de más de 400 pacientes, concretamente 454 que finalmente resultó con las pérdidas en 416, sobrepasaba ampliamente los requisitos muestrales en todos los supuestos (glaucoma vs sanos e hipertensos vs sanos) para los parámetros de velocidad en las tres arterias. Aplicando los criterios estructurales para dividir a los pacientes en sanos, sospechosos y glaucomatosos, el grupo muestral más pequeño fue el de glaucomatosos, con 78 pacientes según el GPS, no obstante suficiente para encontrar diferencias en las VPS y la VFD en las tres arterias según los cálculos realizados.

En el caso del IR los requisitos muestrales eran mucho mayores. Este hecho se puede explicar porque al tratarse de un índice que relaciona la VPS y la VFD, si éstas aumentan o disminuyen en una proporción similar con el avance de la enfermedad, el IR permanecerá muy similar o variará en muy pequeña proporción, de modo que los requerimientos muestrales resultan mayores.

Finalmente se seleccionó una muestra mayor a la requerida en el cálculo muestral para minimizar el efecto de sesgos que no se hubieran tenido en cuenta inicialmente, como variaciones circadianas (aunque se estima que las

diurnas son pequeñas (180)) así como para encontrar en lo posible diferencias en el IR.

7.1.2. COMENTARIO SOBRE LA SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE LA MUESTRA

A los pacientes preseleccionados de forma prospectiva y consecutiva desde la unidad de diagnóstico precoz de glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet, una vez que en la primera exploración oftalmológica cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, se les propuso participar en el estudio. Se les explicó detalladamente en qué iba a consistir así como las pruebas que tenían que realizar, con la opción de dar una respuesta diferida si lo deseaban, se les respondió a las dudas que tuvieron y se les dio la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin perjuicio para su atención clínica en caso de necesitarla. Todos firmaron un consentimiento informado.

Se establecieron unos criterios de inclusión bastante estrictos en cuanto a agudeza visual, transparencia del cristalino, defectos de refracción, ausencia de patología oftalmológica y cirugía, con el fin de eliminar factores que pudieran influir en los resultados de forma ajena a los propósitos del estudio. Del presente estudio se excluyeron los pacientes con enfermedades cardiocirculatorias o hematológicas graves, patología neuro-oftalmológica, retinopatías y traumatismos o cirugías oculares previas para que las alteraciones oculares secundarias a estas patologías no pudieran suponer un enmascaramiento para la enfermedad a que se dirige el estudio. Por

similares motivos se excluyeron los pacientes con cirugía refractiva previa, ya que las medidas de tonometría de aplanación pueden no ser fiables en estos sujetos, como también pueden estar condicionados los resultados de la perimetría automatizada así como las mediciones del fondo de ojo debido a cambios en la curvatura y morfología corneales.

De los pacientes que acudían a la Unidad de Glaucoma, se seleccionaron prospectivamente pacientes sospechosos de glaucoma o con daño glaucomatoso inicial o moderado. Sin embargo los **pacientes control** (PIO menores o iguales a 21 mm de Hg, perimetría automatizada normal y una papila de morfología normal) se seleccionaron a partir de trabajadores del hospital y personas que acudían a las consultas o a Urgencias sin patología oftalmológica (acompañantes, consultas oftalmológicas banales o revisiones de agudeza visual para graduación) y que aceptaban voluntariamente participar en el estudio. Esta selección de sujetos tenía el fin de evitar que la causa que motivó su derivación a la Consulta de glaucoma pudiera influir de alguna manera en las variables de estudio y supusiese un sesgo a la hora de interpretar los resultados.

En cuanto a los **pacientes sospechosos de glaucoma**, se definieron como tales en base a un examen clínico realizado por dos especialistas con amplia experiencia en glaucoma (LP y AF). Se incluyeron aquellos sujetos que presentaban una papila óptica de morfología sospechosa de glaucoma (según una evaluación subjetiva) y/o una PIO mayor de 21 mmHg, y que a su vez presentaban una perimetría automatizada convencional al inicio fiable que mostrase un campo visual normal. Los datos papilares en los que se

basaron para realizar esta clasificación han sido definidos en el capítulo de introducción y englobaban: una relación excavación/disco grande, por lo general mayor de 0,6; una E/D vertical superior a 0,2 DD (diámetros de disco) de la proporción E/D horizontal; excavación asimétrica de la papila óptica con una diferencia en las proporciones E/D mayor a 0,2; cambios en la distribución típica de las fibras en el ANR con una mayor afectación inicial de los polos temporales; pérdida del patrón estriado y atrofia peripapilar y presencia de hemorragias en el disco.

Los **pacientes glaucomatosos** se definieron como tales por criterios perimétricos. La clasificación que se utilizó para dividir a los pacientes fue la propuesta por Hodapp-Parrish-Anderson (173) que divide la afectación glaucomatosa en tres estadios en función de los hallazgos de la perimetría: daño glaucomatoso inicial, moderado y severo. Debido a la importancia que tiene en esta patología una detección temprana de las alteraciones, ya que una vez establecidas son irreversibles, así como la orientación de nuestro estudio al diagnóstico precoz, sólo se incluyeron en el análisis aquellos pacientes pertenecientes a los dos primeros grupos: daño glaucomatoso inicial y moderado, excluyendo a aquellos con un daño severo. Los criterios perimétricos que caracterizan a cada uno de ellos se describieron en el apartado de Material y Métodos. La clasificación Hodapp-Parrish-Anderson es un sistema muy útil en la práctica clínica habitual y el más utilizado universalmente tanto en la clínica como en investigación. A pesar de ello tiene algunos inconvenientes como son que divide a los pacientes en escalones muy amplios, no aporta información sobre localización y profundidad de los defectos y que podría sugerir un deterioro significativo

cuando de hecho no se ha producido. A lo largo del tiempo han ido surgiendo otros modelos: el propuesto por el Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) en 1994 (181) estadifica los defectos visuales de los pacientes en 20 categorías, con la intención de aumentar la probabilidad de detectar pacientes que empeoran, pero por su complejidad no es factible en la práctica clínica diaria; el propuesto por Brusini y colaboradores (182) en 1996, a diferencia de los anteriores utiliza índices del campo visual para caracterizar no solo la gravedad sino también el tipo de defecto, pero tampoco aporta información sobre la localización del defecto; el propuesto por Susanna y Vessan (183) utiliza características cuantitativas y cualitativas del campo visual añadiendo un nuevo parámetro, el Visual Field Index, recientemente introducido. Todas las clasificaciones presentadas hasta el momento muestran ventajas e inconvenientes sobre otras. En el momento del diseño de nuestro estudio, la clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson era la más utilizada y extendida, tanto en la clínica como en la investigación. Por ello era con la que más familiarizados estaban los facultativos de nuestro centro (con el fin de evitar errores diagnósticos derivados de la técnica o la interpretación de los datos perimétricos) además de que permitiría comparar nuestros resultados con otros estudios publicados, sin sesgos en el proceso de clasificación de los pacientes, al tratarse del sistema universalmente más utilizado.

Para dar más fiabilidad a los análisis, sólo los resultados de un ojo de cada sujeto se introdujeron en la base de datos, aunque las pruebas y exploraciones se practicaron en los dos. Los ojos derechos o izquierdos

fueron elegidos de forma aleatoria, salvo que sólo uno de ellos cumpliera los criterios de inclusión.

7.2. COMENTARIOS SOBRE LA CLASIFICACIÓN DE PACIENTES

Los pacientes del estudio se clasificaron en grupos atendiendo a criterios estructurales, que son aquellos que valoran el daño estructural producido por el glaucoma, bien a través del estudio de la morfología de la cabeza del nervio óptico o bien valorando el estado de la CFNR.

Numerosos estudios a lo largo de los años han demostrado que el daño en el NO o en la CFNR precede a los cambios en el campo visual, especialmente cuando la afectación es inicial. En 1999 Harwerth y colaboradores (113) demostraron que los regímenes perimétricos de los que disponían no aportaban una estimación útil de la pérdida de células ganglionares hasta que ya existía una pérdida sustancial de las mismas. Chauhan y colaboradores en 2001 (184) demostraron, en un estudio prospectivo longitudinal en el que siguieron durante 6 años a 77 pacientes con daño perimétrico glaucomatoso leve, que los daños estructurales en el NO eran más frecuentes que los daños perimétricos (de los pacientes que progresaron, el 40% sólo lo hicieron por criterios estructurales y el 3% sólo con perimétricos). Johnson y colaboradores en 2003 (185) estudiaron prospectivamente a 479 hipertensos oculares con PAC normal al inicio del estudio. Comprobaron que de los pacientes que progresaron a glaucoma según criterios perimétricos (entre el 10 y el 17.5%), ya presentaban daño

estructural glaucomatoso en estereofotografías en el estudio basal el 75-80% de ellos.

En el año 2008 la *Food and Drug Administration* (FDA) permitió por primera vez la utilización de criterios estructurales en los ensayos clínicos de fármacos glaucomatosos basándose en que las mediciones estructurales pueden predecir cambios funcionales clínicamente relevantes (186).

Considerando la orientación del presente estudio al diagnóstico precoz de glaucoma, se optó por los parámetros estructurales como criterio para la clasificación de los pacientes, ya que según hemos mencionado anteriormente, permitirían detectar defectos glaucomatosos en la muestra elegida (pacientes control, sospechosos de glaucoma o glaucomatosos incipientes), con mayor frecuencia que los criterios funcionales.

Existen múltiples métodos para el estudio del daño estructural glaucomatoso aprobados por la FDA para su utilización en investigación biomédica (187). De todos ellos se utilizó el láser confocal de barrido o HRT, concretamente los resultados obtenidos en una de las herramientas aportadas en su tercera versión (HRT-3), el Glaucoma Probability Score (GPS). Además del GPS otra herramienta muy utilizada del HRT-3 es el Análisis de Regresión de Moorfield (MRA). Esta herramienta compara los valores del área de ANR, tanto global como por sectores papilares (nasal superior, temporal superior, nasal inferior, temporal inferior, nasal y temporal) con los valores de normalidad incluidos en la base normativa del aparato, corregidos por edad y según el tamaño papilar. De esta manera, clasifica las papilas analizadas en normales, sospechosas o patológicas en función de que los valores de anillo neuroretiniano del sujeto evaluado se encuentren

dentro del intervalo de confianza del 95% (normales), por debajo del intervalo de confianza del 95% (sospechosas) o por debajo del intervalo de confianza del 99,9% (patológicas) de la distribución de normalidad.

Yip y colaboradores (188) en 2008 demostraron en un estudio en el que analizaron 110 ojos de 110 pacientes, que el GPS y el MRA presentaban rendimientos diagnósticos similares. También Ferreras (129) y Kamdeu Fansi (189) han demostrado una capacidad diagnóstica similar para el GPS y el MRA. Todos ellos observaron estos resultados con la peculiaridad de que el GPS era ligeramente más sensible y menos específico que el MRA. Kamdeu Fansi señala además la potencial utilidad que podría tener el GPS como método de screening al ser independiente de un plano-línea de contorno. Moreno-Montañés y colaboradores (190) obtuvieron resultados similares y además apreciaron una ventaja diagnóstica del GPS sobre el MRA en los glaucomas incipientes. En este mismo sentido Takmaz y Can (191) observaron que el GPS podría diferenciar entre sujetos sanos y glaucomatosos con mayor sensibilidad pero peor especificidad y representar una considerable ventaja sobre el MRA en los casos de glaucoma inicial.

Tanto el GPS como el MRA, presentan como inconveniente su dependencia con el tamaño del disco (129, 189, 192, 193), hecho que obliga a los clínicos a tenerlo en cuenta cuando analizan los resultados obtenidos por ellas.

Como ya se ha mencionado previamente, el GPS presenta una importante ventaja sobre el MRA que consiste en que al no ser preciso para su obtención el trazado de un plano de referencia, es un sistema de

clasificación totalmente independiente del posible sesgo de un evaluador. Además su aparente mayor sensibilidad frente al MRA y su mayor utilidad en estadios tempranos de la enfermedad, hacen que, para el diseño y los objetivos de nuestro estudio, fuese el criterio estructural finalmente elegido, de entre todos los disponibles, en el que basamos la clasificación de nuestra muestra y que, por tanto, sirvió de referencia para el resto de análisis realizados.

7.3. COMENTARIOS SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

7.3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA

Respecto a la edad, se utilizó un rango amplio de edades (de 24 a 78 años) de modo que representase a la población a estudio.

La MAVC promedio de los pacientes a estudio fue buena (0,88 en la escala de Snellen). Este dato, ofrecía garantías de cara a la correcta realización de las exploraciones, fundamentalmente de la perimetría automatizada, prueba en la que se precisa la colaboración del paciente con una agudeza visual suficiente para poder ver los estímulos luminosos. No obstante, este resultado era esperable dado que uno de los criterios de exclusión fue los defectos refractivos altos con el fin de minimizar su influencia en el aspecto papilar y en el estudio de la CFNR, incluyendo a

aquellos pacientes con una agudeza visual igual o superior a 0,5 (escala de Snellen).

La media de los resultados del DM (-0.89 dB) y DSM (1.85 dB) de la perimetría, son el reflejo de la muestra incluida: pacientes sin daño perimétrico o con daño perimétrico inicial o moderado (de acuerdo con la escala *Hodapp-Parrish-Anderson (173)*). Este hecho implica que sea más difícil encontrar diferencias entre los grupos pero, a su vez, que las conclusiones sean aplicables al campo del diagnóstico precoz.

El promedio de la PIO fue de 20.64 mmHg. Esta cifra también supone un reflejo de la muestra seleccionada, ya que incluía tanto pacientes normales como hipertensos. La cifra de 21 mm de Hg fue la que marcó el punto de corte entre pacientes normotensos e hipertensos oculares. Este valor es el más utilizado a nivel mundial a partir del cual se considera un paciente como hipertenso ocular, ya que se ha demostrado que supone un punto de inflexión a partir del cual aumenta de modo importante el riesgo relativo de padecer la enfermedad. De este modo, como es la cifra más utilizada en la mayoría de los estudios, permite comparar resultados con mayor fiabilidad. Como ya se ha comentado anteriormente, esta medida se tomó con el tonómetro de aplanación de Goldmann, cuya precisión se ve influenciada por varios factores, como el espesor corneal y la rigidez corneal o la ablación con láser excimer (LASIK). Los criterios de inclusión eliminaron la influencia de la mayoría de dichos factores (ausencia de cirugía ocular previa, presencia de medios ópticos transparentes,...), aunque no todos, como es el caso del espesor corneal central. Ya en 1975 Ehlers y colaboradores demostraron (97) que existe una correlación lineal positiva

entre el espesor corneal central y la PIO. En nuestros pacientes tuvo un valor medio de 557,38 μm , ligeramente aumentado (los valores de espesor corneal normal son de aproximadamente 520-540 μm en el centro y 650-670 μm en la periferia) lo que podría implicar, una sobreestimación del valor global de la PIO.

La cifra media de PPO en nuestra muestra fue de 40.79, con una DE de 7,6. Como se ha señalado en el apartado de material y métodos se trata de la PPO media, calculada en base a la TAM y la PIO. En los distintos trabajos que estudian los factores vasculares en el glaucoma y analizan este parámetro en concreto, se recogen datos de PPO sistólica, PPO diastólica y PPO media, siendo ésta última la más utilizada y la que de manera genérica se utiliza como PPO, por lo que fue la recogida también en nuestro estudio. Para su cálculo se utilizó la ecuación: $\text{PPO} = 2/3 \text{ TAM} - \text{PIO}$, calculando la TAM como $\text{TAD} + 1/3(\text{TAS}-\text{TAD})$. Esta es la fórmula empleada por la mayoría de los autores, siendo un ejemplo Galassi en su trabajo de 2011 sobre disrregulación vascular en glaucoma normotensivo (88) o Leske en el estudio de factores de riesgo en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en el Barbados Eye Study (60). Es importante tener en cuenta este dato al comparar los resultados de diversos estudios ya que puede ser fuente de importantes discrepancias. Así, Galassi en su trabajo de 2008 sobre PPO y hemodinámica retrobulbar en glaucomas pseudoexfoliativo (194) obtiene cifras medias de PPO de 82.50 (DE 7.31) en GPAA y de 81.64 (DE 6.12) en pacientes control. Aunque existan diferencias entre su muestra y la nuestra las diferencias entre estas cifras de PPO y la media obtenida en nuestro estudio son muy llamativas. Analizando el material y métodos de este

estudio, realmente ambos resultados no son comparables, ya que la fórmula utilizada por Galassi y colaboradores en este estudio para el cálculo de la PPO fue $PPO = (2/3 \text{ TAD} + 1/3 \text{ TAS}) - \text{PIO}$.

7.3.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES

Cada uno de los grupos en los que se dividió la población de nuestro estudio (grupo Normal, Borderline o Glaucoma según el GPS del HRT3) tuvieron un número suficientemente alto de casos para que siguieran una distribución normal, y por tanto los estadísticos usados fueron test paramétricos. Del total de pacientes, 200 se clasificaron como *normales*, 138 como *borderline*, y 78 pacientes como *glaucomatosos*. Los datos de las variables demográficas y clínicas en cada uno de estos grupos de pacientes se han mostrado en la Tabla 10.

En cuanto a la media de **EDAD** de cada uno de los grupos, se aprecia un aumento de la misma según avanza el grado de afectación glaucomatosa según los criterios estructurales del GPS. Pasa de 51,09 años en el grupo de pacientes Normal, a 52,21 años en el Borderline y a 54,38 años en el Glaucomatoso. Aunque el incremento de edad supone un factor de riesgo mayor para el desarrollo de glaucoma, el hecho de que no se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, permite realizar una comparación basal más fiable, evitando así que los cambios fisiológicos producidos por el paso de los años en la CFNR o en la

papila (195), pudieran ser atribuidos de manera más específica a la evolución del daño glaucomatoso.

Se observaron diferencias significativas en variables características del daño glaucomatoso, tanto estructurales (**cociente E/D**) como funcionales (**datos perimétricos**), entre pacientes normales y glaucomatosos. Concretamente el cociente E/D vertical fue significativamente menor en los pacientes Normales frente a los Borderline y a los Glaucomatosos y los datos perimétricos (DM y DSMN) fueron significativamente mayores en pacientes Glaucomatosos que en los clasificados como Normales. Estos resultados están dentro de lo esperable según los criterios de clasificación de los pacientes y reflejan una concordancia entre las alteraciones estructurales glaucomatosas y el efecto de las mismas en el campo visual, con mayor alteración de los datos perimétricos en aquellos pacientes con mayor alteración de las medidas estructurales (tanto GPS como cociente E/D).

En cuanto a la **PIO** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes. Incluso se detectó un valor medio de PIO menor en el grupo Glaucoma frente al grupo Normal (20,16 frente a 21mm Hg respectivamente). Este hecho podría estar relacionado, al menos en parte, con las diferencias encontradas en la media del GCC en estos grupos de pacientes, ya que como se ha mencionado previamente existe una correlación entre el GCC y la PIO medida con el tonómetro de aplanación de Goldman. Dicho tonómetro se calibró asumiendo un espesor corneal estándar de 550 μm , lo que puede supra o infraestimar el valor de la PIO con valores de paquimetría superiores o inferiores respectivamente. En nuestro estudio encontramos un **grosor corneal central** mayor a 550 μm en

el grupo normal y menor a esta cifra en el glaucomatoso, por ello las medidas de PIO en el grupo Normal podrían estar ligeramente sobreestimadas ya que el GCC medio fue de 562,86 micras, e infraestimadas en el glaucomatoso pues el GCC medio en este grupo fue de 545,14 micras. No obstante, en cualquier caso, el valor de la paquimetría no varía mucho con respecto al valor de calibración, por lo que parece poco probable que el posible error derivado de las diferencias en el grosor corneal central pueda derivar en PIO significativamente mayores en el grupo control frente al glaucomatoso.

Las diferencias ya mencionadas en el GCC fueron estadísticamente significativas. Como ya se mencionó en el capítulo de introducción, diversos estudios han mostrado una fuerte asociación entre un adelgazamiento del grosor corneal central y el desarrollo de glaucoma (26, 28). Este dato coincide con el encontrado en nuestro estudio, donde el grosor corneal de los pacientes clasificados como Glaucomatosos por el GPS fue significativamente menor que en el grupo Normal. Una de las hipótesis planteadas para explicar este fenómeno es la posibilidad de que exista una alteración del tejido conectivo que suponga que un grosor corneal central disminuido se relacione con una fina esclera y ésta a su vez a una fina lámina cribosa, lo que provocaría una mayor deformabilidad de esta última pudiendo influir sobre los axones y los vasos sanguíneos que la atraviesan.

El hecho de que no existan diferencias significativas en la PIO entre los tres grupos de pacientes con diferentes grados de afectación estructural y funcional glaucomatosa apoya la teoría de la existencia de otros factores que influyen en la etiopatogenia del glaucoma y que estén presentes ya en fases

precoces de la enfermedad. En este sentido los factores vasculares se han postulado en numerosos estudios como un pilar fundamental en el desarrollo del glaucoma. Así por ejemplo son varios los estudios que han mostrado una alteración de la vascularización retrobulbar en pacientes con glaucoma normotensivo (88, 163, 196, 197), donde, por definición, la PIO elevada no es la responsable del daño de las fibras del NO.

En el contexto amplio de la importancia de las alteraciones hemodinámicas en la patogenia del glaucoma, la **PPO** podría ser un factor importante. Aunque no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la PPO media de los tres grupos de pacientes analizados en nuestro estudio, si que se aprecia una tendencia decreciente de la misma según avanza el grado de daño glaucomatoso: la PPO media en el grupo Normal fue de $41,16 \pm 7,76$ mmHg; de $40,57 \pm 7,58$ mmHg en el Borderline y de $40,20 \pm 7,32$ mmHg en el Glaucomatoso. Otros autores también han demostrado una relación inversamente proporcional entre la PPO y el daño glaucomatoso. Galassi y colaboradores (88) encontraron una PPO media significativamente menor en pacientes con GNT comparados con pacientes control (44.54 ± 2.81 vs. 52.18 ± 4.47 mmHg, $p < 0.001$). Cherghel y colaboradores (198) hallaron también una PPO media significativamente mayor en pacientes control comparados con pacientes con GPAA que no progresaron y, a su vez, en estos mayor que en pacientes glaucomatosos que progresaron (52.8 ± 4.9 mmHg en pacientes control, 45.2 ± 7.0 mmHg en GPAA estables, 44.1 ± 8.4 mmHg en GPAA que progresaron, $p < 0.001$).

Leske y colaboradores (60) hallaron, como parte del Barbados Eye Study, que la PPO baja (en cualquiera de sus variantes) se asociaba positivamente

con riesgo de desarrollo de GPAA, de modo que cuanto menor era la PPO mayor era el riesgo el relativo. Los datos que relacionan la PPO y el riesgo de glaucoma son más consistentes que los que lo hacen con la presión sanguínea, con la que se han obtenido datos contradictorios. El hecho de que en la PPO influya no sólo la presión sanguínea sino también con la PIO, junto con las limitaciones en la medición y análisis de la presión sanguínea, hacen que la PPO se haya convertido en un factor de riesgo más pertinente.

7.4. COMENTARIOS SOBRE EL ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD INTRA OBSERVADOR

Desde hace varios años la EDC se ha utilizado en la medición de las velocidades del flujo sanguíneo en los vasos orbitarios. Sin embargo, a pesar de su utilidad demostrada, no es una técnica exenta de controversias. Su reproducibilidad ha sido motivo de discusión debido a la dificultad que entraña la técnica por el pequeño calibre de algunos vasos y las limitaciones para una determinación precisa de su dirección, y por consiguiente del ángulo de incidencia del haz de ultrasonidos. No obstante, de forma general, se acepta que la EDC permite la evaluación de los parámetros hemodinámicos de los vasos sanguíneos retrobulbares de forma fiable y reproducible (167-169, 199).

Con el fin de evaluar la reproducibilidad de la técnica (ecografía Doppler Oftálmica), el observador y el equipo de US, y por tanto, dotar al estudio de mayor validez, como paso previo, se realizó un análisis de reproducibilidad intraobservador que incluyó la AO, ACR, ACPC y VCR. Se

utilizaron dos parámetros, el Coeficiente de Correlación Interclase (CCI) y el Coeficiente de Variación (CV).

El CCI es un parámetro utilizado para cuantificar la concordancia entre diferentes mediciones de una variable cuantitativa. Se obtuvieron valores superiores a 0,90 en todos los parámetros hemodinámicas de todos los vasos incluidos en el estudio de reproducibilidad, lo que implica una fuerza de concordancia muy buena en todos los casos.

En cuanto al CV, que estudia la relación entre la media y la desviación estándar, fue menor al 14% en todos los parámetros, lo que supone una buena homogeneidad de los resultados. Los mejores resultados se obtuvieron: por vasos en la AO y en la ACR; y por parámetros en los indicadores de resistencia (IR, IP, S/D), especialmente en el IR.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio acerca de los parámetros y los vasos más reproducibles son similares en gran parte a los de estudios reproducibilidad de la EDC oftálmica publicados. Stalmans y colabores (200) agruparon estos estudios por tipo de pacientes y mostraron los resultados para pacientes control (tabla 10 de referencia (200)) y pacientes glaucomatosos (tabla 11 de referencia (200)). Al igual que en nuestro estudio el parámetro más reproducible fue el IR y las ACPC mostraron en general las peores cifras de reproducibilidad, tanto en pacientes sanos como en pacientes glaucomatosos.

Una características que diferencia al estudio de reproducibilidad presentado con la mayoría de los publicados en la bibliografía, es la inclusión de la VCR en los vasos a analizar y de la VM y los indicadores de resistencia,

IP y el cociente S/D, entre los parámetros hemodinámicos. La mayoría de estudios de reproducibilidad de la EDC oftálmica han incluido la ACR, la AO y las ACPC, tanto temporales como nasales. Sin embargo la reproducibilidad de la VCR no ha sido prácticamente estudiada. Baxter y colaboradores (167) en 1995 estudiaron también la VCR obteniendo valores de reproducibilidad mejores que los de las ACPC, con CV similares pero ligeramente superiores a los de nuestro estudio (CV en VPS (13,6) y CV en VFD (12,2)). En cuanto a los parámetros, tampoco habían sido sistemáticamente estudiada la reproducibilidad de la Velocidad Media o del Índice de Pulsatilidad y el cociente S/D. Por la importancia que pueden tener tanto la VM como el IP como indicadores de vasoespasmo cerebral ((201, 202)) y consecuentemente como factores potenciales en la autorregulación de la vascularización retrobulbar, era fundamental como paso previo analizar su reproducibilidad y, no obstante, en ambos casos se obtuvieron CCI mayores del 96% y CV bajos, menores del 14% en todos los casos.

COMENTARIOS POR PARÁMETROS

Los estudios de reproducibilidad publicados coinciden con el nuestro en que el IR presenta las menores cifras de CV. Sin embargo, los valores de CV de los IR son considerablemente menores en nuestro estudio que en la media de los estudios descritos anteriormente. Este hecho podría deberse a la técnica de registro de curvas utilizadas en nuestro ecógrafo, que sobre una medición automática del aparato permite una corrección manual más precisa de los puntos máximo y mínimo de la curva.

En general todos estos estudios coinciden con el nuestro en demostrar una mayor reproducibilidad en todos los vasos de la VPS que de la VFD. Este aspecto podría estar en relación con la mayor facilidad que existe en artefactar la medición de la VDF al hacer presión sobre el globo ocular asociada a la peor definición de los picos de la onda en la VDF, a pesar de la corrección manual sobre el ajuste automático que realiza el aparato (según se ha comentado anteriormente).

COMENTARIOS POR VASOS

Con respecto a la reproducibilidad obtenida en nuestro estudio en los diferentes vasos analizados, ésta es inferior en las ACPC. No obstante los valores de CCI fueron superiores a 0,90 en todos los parámetros hemodinámicos, lo que indica una reproducibilidad intraobservador alta, con unos CV menores del 14%. La mayoría de autores que han estudiado la reproducibilidad de la EDC en las arterias retrobulbares coinciden con este hallazgo (143, 167, 168). Las causas de esta menor reproducibilidad son varias. En primer lugar, su escasa longitud y tamaño (0,2 x 0,2 mm) dificulta la adecuada aplicación de la corrección del ángulo de insonación. Por otra parte, el hecho de que existan entre 6-20 arterias adyacentes entre sí, hace que en cada medición podamos seleccionar una o varias arterias, incluso distintas cada vez, motivando una mayor variabilidad de los registros.

Por ello, dados los resultados en nuestro estudio de reproducibilidad, que aunque peores que en otras arterias continuaban siendo aceptables, y conociendo que las ACPC constituyen una parte muy importante del aporte

vascular de la CNO, incluimos en el diseño de recogida de datos las ACPC, para su posterior análisis junto con el resto de vasos retrobulbares.

El hecho de que los mejores datos de reproducibilidad se den en la ACR y la AO son comprensibles, ya que ambas son fáciles de identificar desde el comienzo de la exploración. Esto es más llamativo aún en el caso de la ACR ya que se detecta fácilmente al seleccionar la herramienta Doppler color sobre el NO, que como mencionamos en el capítulo de Material y Metodos, era nuestra diana del estudio previo en modo B. Este hecho, unido a que en la mayoría de los casos para su análisis no es necesario corregir el ángulo de insonación y a que su identificación tanto con Doppler color como pulsado no presenta posibilidad de confusión al ir acompañada de la VCR, hacen que sea un vaso idóneo y muy reproducible. La AO también presenta varias de estas ventajas, como que no es necesario la corrección del ángulo de insonación para su análisis Doppler. En cambio en manos no expertas puede confundirse con algún otro vaso (como arterias ciliares largas) y su localización en la grasa retrobulbar, dependiendo de las variaciones anatómicas de cada sujeto, puede resultar más difícil y variable. Este aspecto lo compensa con que muestra un registro velocimétrico con una curva picuda al inicio, con una VPS muy marcada y definida, que favorece su reconocimiento (en la ACR la curva es más redondeada generalmente), y no obstante, la VPS de la AO fue el valor de velocidades con un menor CV (8,07%) y un mayor CCI (0,985), junto con el 0,986 del IR de la ACR).

Algunos autores como Baxter y Williamson (167) estudiaron además de la variabilidad intraobservador, la interobservador, para lo que realizaron

medidas consecutivas en un mismo paciente por dos observadores diferentes, obteniendo mayores coeficientes de variación en el estudio interobservador, siendo no obstante aceptables. En nuestro estudio sólo realizamos el estudio intraobservador porque las ecografías iban a ser realizadas por una misma persona (F.J.A.). Además, como se ha señalado, en la bibliografía disponible se comprobaba que, una vez validada la técnica, los CV interobservador no alcanzaban cifras de heterogeneidad significativa.

Una característica de nuestro estudio de reproducibilidad es que se tomaron las medidas de un mismo sujeto de manera consecutiva, dejando 5min, entre ellas. Al ser nuestro estudio transversal a cada paciente se le realizó únicamente una ecografía Doppler por lo que no fue necesario incluir en el estudio de reproducibilidad un análisis intraobservador con mediciones distanciadas en el tiempo. Si bien este hecho debía ser tenido en cuenta en estudios que incluyan la realización de dos ecografías Doppler oftálmicas distanciadas (como en estudios de progresión o en estudios de respuesta a tratamientos). Stalmans (200) y colaboradores realizaron un estudio de variabilidad en el que a cada paciente se le realizaban dos ecografías doppler oftálmicas distanciadas por un mes. Los CV en este caso eran superiores a los obtenidos por nosotros y en algunos casos superaban el 30%.

Como conclusión, los CCI y los CV obtenidos en nuestro estudio permiten concluir, coincidiendo con otros estudios en la literatura, que la EDC oftálmica es una técnica con una reproducibilidad suficiente como para poder ser utilizada en la práctica clínica y en investigación (169).

7.5. COMENTARIOS SOBRE EL ESTUDIO DOPPLER DE LA VASCULARIZACIÓN RETROBULBAR

7.5.1. COMENTARIOS SOBRE LA METODOLOGÍA EMPLEADA EN EL ESTUDIO CON ECOGRAFÍA DOPPLER DE LA VASCULARIZACIÓN ORBITARIA

El protocolo utilizado para la realización de las ecografías Doppler orbitarias se detalla en el apartado 5.4.5. del Material y Métodos. Se elaboró ese protocolo basándonos en la bibliografía disponible, tanto de fuentes radiológicas (148) como oftalmológicas (147, 149), utilizando fundamentalmente el descrito por Martínez (203), referente en nuestro país de Doppler oftálmico. El artículo de revisión publicado por Stalmans y colaboradores en 2011 (151) cuyo principal objetivo es estandarizar el estudio por ecografía Doppler orbitaria, propone un método muy similar al empleado en nuestro estudio. En ambos casos la exploración comenzó tras 5-10 minutos de reposo del paciente, habiendo realizado previamente a la ecografía el registro de la presión sanguínea. Para la prueba el paciente se colocaba en decúbito supino y con los ojos cerrados, usando gel transmisor entre el párpado y la sonda de US, aplicando la mínima presión posible sobre el ojo. Mientras el artículo refiere que la posición más habitual del examinador es detrás de la cabeza del sujeto colocando un dedo sobre la mejilla del paciente para ganar estabilidad, en nuestro caso, el radiólogo se colocaba a la derecha del paciente y apoyaba suavemente la mano, concretamente la zona de las eminencias tenar e hipotenar, sobre el reborde orbitario, disminuyendo así la presión directa ejercida sobre el globo ocular. Esta

diferencia puede estar en relación con el tipo de especialista que realizaba el estudio ecográfico. Para los radiólogos, la posición estándar a la hora de realizar cualquier tipo de ecografía es a la derecha del paciente, estando habituados a interpretar las imágenes en los tres planos del espacio desde esta posición y cambiarlo podría implicar una mayor lentitud en la realización de la exploración además de errores en la interpretación de la lateralidad y localización de los hallazgos. Como conclusión, señalar que cada explorador debe adoptar la posición que le permita realizar la exploración de una manera cómoda, fácil y fiable, y sobre todo, reproducible, utilizando siempre la misma en todos los pacientes.

En la mayoría de los casos, al igual que en nuestro protocolo, la exploración ecográfica oftálmica comenzaba con el estudio de la órbita en **modo B**, con el objetivo de realizar una valoración morfológica del globo ocular y localizar el nervio óptico que servirá de referencia anatómica para localizar a su vez el resto de las estructuras vasculares a estudiar. Se determinó el lugar de preferencia para realizar el análisis Doppler espectral de cada una de estas estructuras vasculares, con el fin de aumentar la reproducibilidad de las medidas y permitir la comparación con otros estudios (la mayoría de autores establece esos mismos puntos de referencia): la AO nasal al NO inmediatamente tras cruzarlo, los vasos centrales de la retina inmediatamente posterior a la lámina cribosa, las ACPC a ambos lados de la papila y tan anterior como fue posible y la VOS en la región superior y nasal de la órbita. Como diferencia significativa cabría señalar el artículo de revisión de Stalmans (151) en el que señala que por convenio, la AO se medirá en el lado temporal del NO inmediatamente después de cruzarlo, que parece

corresponder a un error ya que la AO lo cruza de temporal y nasal y todas las referencias bibliográficas señalan como preferible la medición de la AO en el lado nasal al NO.

Una de las limitaciones de la ecografía Doppler en los vasos oftálmicos, especialmente en los de menor calibre, se debe al menor tamaño del volumen muestral que el equipo de US es capaz de utilizar. En condiciones óptimas el volumen muestral debería ser igual o inferior a las dos terceras partes del vaso a insonar. En cambio eso es imposible en algunos vasos oftálmicos, y es responsable de que en los vasos centrales de la retina el registro de la arteria y la vena se obtengan de manera simultánea (a un lado y a otro de la línea de base) y en el caso de las arterias ciliares posteriores cortas, el registro obtenido sea el resultado de la insonación conjunta de varias de ellas.

7.5.2. COMENTARIOS SOBRE LOS VALORES DEL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DEL GPS

En la mayoría de pacientes fue posible obtener un registro velocimétrico aceptable en los vasos centrales de la retina (ACR y VCR), en la AO y en las ACPC Temporales. En cambio el abordaje de la VOS y de las ACPC Nasaes sólo fue posible en menos del 60% de los pacientes. Ya se ha comentado en apartados anteriores la dificultad que entraña el estudio Doppler de las ACPC, tanto por su pequeño tamaño como por su orientación. Sin embargo hemos observado una gran diferencia en cuanto al número de

pacientes en los que se obtuvo un registro valorable de las ACPC Temporales (406 pacientes) y aquellos pacientes en los que se logró en las ACPC del lado nasal (243 pacientes). Este hecho podría explicarse porque al localizarse la papila en el lado nasal de la superficie posterior del globo, es menor la superficie de arterias que quedan bajo el haz de US. En cambio en el lado temporal, la superficie es mayor, lo que permite un mayor campo de maniobra, angulación del transductor, corrección de dirección del haz y del ángulo de insonación para lograr obtener un registro adecuado. Este resultado obliga a que a la hora de interpretar los resultados que afectan a las ACPC tanto en nuestro estudio como en otros estudios publicados, sea tomada en cuenta la mayor dificultad a la hora de abordar las ACPC en el lado nasal, de modo que en futuras investigaciones sería interesante no unificar los resultados, ya que los peores datos de reproducibilidad y una mayor dificultad a la hora de encontrar diferencias significativas en los registros de estas arterias pueda ser debido a este motivo.

En cuanto a la VOS, aunque en la bibliografía se describe que es posible localizarla en el 95% de los pacientes (148), en nuestro estudio la cifra fue menor al 60%. Este aspecto, unido a que su onda se puede ver muy influenciada por presiones ejercidas sobre el ojo y por los ciclos cardiacos y respiratorios, hacen que su variabilidad sea muy significativa (167). Por todo ello, sus resultados, así como los de las ACPC nasales, deberían ser tomados con mucha cautela.

Al analizar la tabla de los valores hemodinámicas obtenidos con ecografía Doppler en los diferentes vasos retrobulbares en nuestra muestra clasificada por el GPS del HRT-3 en pacientes normal, borderline y

glaucomatosos (Tabla 13), en general, salvo excepciones, se aprecian menores velocidades (VPS, VFD y VM) y mayores indicadores de resistencia (IR, IP, S/D) según se avanza en el grado de afectación glaucomatosa.

Este hecho se cumple por ejemplo en todos los parámetros de la ACR y la VCR y en la mayoría de los de las ACPC Temporales y Nasaes. En cambio, no se cumple en el caso de los índices de resistencia y pulsatilidad en la AO, que son mayores en el grupo de pacientes normal que en el grupo glaucoma. Sin embargo, tanto la VPS como la VFD disminuyen en esta misma arteria con el mayor grado de daño glaucomatoso. El índice de resistencia o de Pourcelot refleja la resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición y está basado en el hecho de que un territorio la elevada resistencia de los vasos distales produce un flujo diastólico bajo en la arteria encargada de dar irrigación a esta zona, por lo que habrá una marcada diferencia entre la velocidad pico sistólica y la velocidad diastólica final. Por el contrario, una resistencia baja del lecho vascular distal se caracteriza por un mayor flujo diastólico, lo que disminuye el valor del numerador de su fórmula ($IR=(VPS-VFD)/VPS$) y se expresa numéricamente como un índice de resistencia más bajo. En los valores de la AO en nuestra media, se aprecia que en el grupo glaucoma con respecto al normal, disminuyen tanto la VPS como la VFD, siendo la caída de la sistólica cuatro veces mayor que la diastólica, motivo por el cual al aplicar la fórmula del índice de resistencia, éste resulta ligeramente menor en el grupo glaucoma (0,768 frente a 0,770 en el grupo normal). Al menos en el galucoma inicial, la afectación en la arteria oftálmica podría deberse más a una caída de la VPS que a un aumento de la resistencia del lecho distal.

7.5.3. COMENTARIOS SOBRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DEL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DEL GPS

En los diferentes análisis realizados en nuestro estudio se comprobaron persistentemente diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes normales y los que presentan diferentes grado de daño glaucomatoso (tanto *borderline* como glaucoma), en las velocidades de flujo de la ACR (VPS, VFD y VM) y en algunos parámetros de la VCR (principalmente V Med y V min y en algún caso en el IP). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ningún parámetro de la AO y sólo se aproximó a la diferencia estadística la VPS de la AO al comparar el grupo normal con el glaucomatoso.

Resultados similares en la ACR han sido descritos en otros estudios (87, 198, 204). Abegao y colabores (205) hallaron una disminución estadísticamente significativas en la VPS y la VM de la ACR de pacientes glaucomatosos, tanto con GPAA como con GNT, al compararlos con pacientes control. Al igual que nosotros, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros de la AO entre los pacientes sanos y los glaucomatosos. Tampoco encontraron diferencias en los IR ni IP en ninguna de las arterias estudiadas, pero sí hallaron en la ACR una pérdida de la correlación lineal entre el IP y el IR que se observaba

en pacientes sanos, lo que indican que pudiese traducir un fallo en la autorregulación.

Plange y colaboradores (163) en un estudio llevado a cabo en 62 pacientes con glaucoma normotensivo y 40 controles sanos encontraron resultados similares a los nuestros: una disminución estadísticamente significativa de la VPS y la VFD de la ACR y un aumento del IR de las ACPC Temporales, en los pacientes glaucomatosos frente a los controles. No hallaron diferencias significativas entre ambos grupos para ningún parámetro de la AO.

A pesar de los resultados encontrados en nuestro estudio y en los presentados anteriormente, también existen muchas referencias en la literatura sobre alteración de varios parámetros Doppler de la AO en pacientes glaucomatosos. (165, 206, 207). Especialmente ha habido en los últimos años varios estudios que han asociado algunos parámetros de esta arteria a datos de progresión o evolución del daño glaucomatoso. Galassi y colaboradores (165) observaron en un estudio prospectivo con 7 años de seguimiento, que aquellos pacientes con GPAA que progresaron mostraron al inicio del seguimiento una VFD de la AO significativamente menor y un IR de la AO significativamente mayor, que aquellos que no progresaron. Martinez y Sanchez (208) en un estudio prospectivo con 36 años de seguimiento en 49 pacientes con GPAA en el que sólo analizaron la AO y las ACPC observaron un aumento estadísticamente significativo en el IR de la AO y de las ACPC en los pacientes que progresaron con respecto a los que no. Calvo y colaboradores (179) en un estudio prospectivo llevado a cabo en 262 pacientes sospechosos de glaucoma pero sin daño perimétrico importante

encontraron que un IR de la AO mayor de 0.75 estaba asociado con el desarrollo de glaucoma.

Las medidas del flujo sanguíneo en la AO son válidas, pero hay que tener en cuenta a la hora de interpretar las mediciones de su flujo que, aunque la AO constituye el mayor vaso orbitario, sólo una pequeña parte de su flujo sanguíneo alcanza el NO (151). Sin embargo la ACR es un vaso muy importante en la hemodinámica retiniana, ya que se encarga del aporte sanguíneo de la parte superficial de la capa de fibras nerviosas del NO (209) (lugar de daño de la neuropatía óptica glaucomatosa). Por su parte las ACPC también colaboran en la irrigación de la cabeza del NO y llevan aporte a las porciones laminar y retrolaminar del NO (65). A pesar de la importancia de las ACPC en la irrigación de la cabeza del NO, se trata de un territorio de alto flujo y baja resistencia y poco influenciado por los mecanismos de autorregulación en comparación con la ACR. Todo ello, unido a una mayor dificultad en su abordaje con EDC podría explicar que las diferencias encontradas en estos vasos sean menores o no alcancen el grado de significación estadística, al contrario que sucede en la ACR.

En nuestro estudio también se encontraron diferencias significativas entre pacientes clasificados por el GPS como normales y pacientes borderline o glaucomatosos, en algunos parámetros hemodinámicos de la VCR, concretamente V_{media} , V_{minima} e IP. Existen pocos estudios sobre EDC oftálmica en pacientes con glaucoma que incluyan la VCR en los vasos retrobulbares a analizar. Kaiser y colaboradores en 1997 (210) encontraron una disminución significativa de las velocidades de flujo en la VCR en pacientes con glaucoma (GPAA y GNT) en comparación con pacientes

sanos. Años más tarde, Plange y colaboradores (211) también incluyeron la VCR en su estudio de ECD oftálmica en un grupo de 51 pacientes con GPAA encontrando una correlación entre la V_{\min} con el ANR del NO. Una reducción en las velocidades de flujo de la VCR podría estar en relación con una congestión venosa probablemente a nivel de la lámina cribosa. Por ello, un aumento en la presión de la VCR secundario a la disminución de las velocidades de flujo podría influir en disminuir la perfusión ocular. Sin embargo Hayreh y colabores en 2001 (212) determinaron que hay una escasa evidencia válida de que la presión en la VCR juegue un papel significativo en el flujo de la cabeza del NO. De modo que son necesarios futuros estudios que ayuden a aclarar el potencial papel de la presión y las velocidades de flujo en la patogenia del glaucoma.

A pesar de que se han encontrado diferencias en varios parámetros Doppler de la vascularización orbitaria, existe un considerable solapamiento en los valores que muestran los pacientes normales y los glaucomatosos, incluso en aquellos parámetros en los que las diferencias son significativas, lo que dificulta la utilización como criterio diagnóstico aislado de glaucoma. A pesar de todo, los datos obtenidos sugieren que la medición de los parámetros hemodinámicos con EDC es factible y reproducible, y que la alteración de los mismos sugiere una alteración hemodinámica subyacente que puede ser útil en una evaluación de factores de riesgo de glaucoma, tanto en pacientes con PIO normal como elevada.

7.6. COMENTARIOS SOBRE EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE ENTRE LOS FACTORES CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS Y OFTALMOLÓGICOS EN RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE GLAUCOMA

Con el fin de analizar en qué grado influye en la probabilidad de presencia de glaucoma en nuestra muestra los diversas variables clínicas y oftalmológicas registradas se realizó un análisis multivariante mediante una regresión logística binaria por el método Wald. Obtuvimos que el grosor corneal central se comporta como factor de protección frente al glaucoma de modo que por cada micra que aumenta, disminuye el riesgo en 0,01. Estudios previos han demostrado que una córnea fina es una factor de riesgo de desarrollo (28), severidad (213) y progresión (214) de glaucoma.

Por otra parte, fruto del análisis multivariante referido, actuarían como factores de riesgo el cociente E/D, de modo que por cada décimo que aumenta el cociente aumenta el riesgo un 3,2 y la cifra perimétrica de DM (1,32 veces más riesgo por cada dB que disminuye). Es lógico y más que un factor de riesgo es una consecuencia de la propia enfermedad, que cuanto mayor sea la afectación glaucomatosa mayor sea el defecto que el paciente muestra en el campo visual.

En cuanto a los resultados obtenidos en relación con el cociente E/D, es conocido que el aumento generalizado de la excavación papilar es el cambio glaucomatoso más frecuente, sin embargo es poco específico ya que existe una gran variabilidad interindividual. En general puede considerarse

como sugestiva de patología una proporción E/D mayor de 0,6 y además, según los resultados obtenidos en nuestra media aumenta el riesgo de enfermedad 3,2 veces por cada decimo que aumenta esta relación, siendo por tanto el factor de riesgo más importante de los incluidos en nuestro estudio. Sea cual sea el mecanismo fisiopatológico del glaucoma, mecánico, vasogénico o mixto, todos desembocan en una pérdida de las fibras del nervio óptico (NO) que provoca cambios morfológicos característicos de la papila (excavación del NO) y de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) y que se traducen en la pérdida de campo visual (CV) con un patrón también característico (1, 2).

7.7. COMENTARIOS SOBRE EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS VALORES HEMODINÁMICOS DEL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR OBTENIDOS POR ECOGRAFÍA DOPPLER

En los apartados anteriores se han presentado las diferencias encontradas en diversos parámetros Doppler de varios vasos retrobulbares entre pacientes sin y con criterios de glaucoma. Bajo estas diferencias medibles podría subyacer un mecanismo etiopatogénico, que junto con otros y en una proporción variable, condujese o favoreciese la aparición o evolución del glaucoma. No obstante, ya que la ecografía Doppler es una técnica ampliamente disponible, no invasiva y reproducible que nos permite medir la hemodinámica retrobulbar, resultaría muy útil su empleo en la práctica clínica diaria. No obstante a pesar de las diferencias encontradas se

aprecia un no despreciable solapamiento entre los valores obtenidos en los distintos grupos de pacientes, incluyendo los sanos. Debido a esta gran variabilidad que muestra tanto la normalidad como la patología, y en un intento por maximizar las diferencias entre el grupo de pacientes normales y glaucomas, se creó una función logística discriminante con los parámetros significativos obtenidos en un análisis multivariante previo.

Aunque la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos han sido usados por mucho tiempo como indicadores de la precisión de una prueba diagnóstica, existen métodos como las curvas de operación característica del receptor (curvas ROC), la regresión logística y la razón de verosimilitud, que son considerados indicadores más robustos, ya que superan limitaciones de los índices tradicionales, los cuales no carecen en absoluto de importancia. El modelo de regresión logística exige haber tenido en cuenta todas las variables importantes para explicar la variable respuesta y que la muestra sea suficientemente numerosa y bien distribuida. La variable dependiente en una ecuación de una regresión múltiple es calculada por la suma de los factores explicativos más un término de error de dicho modelo. Los valores de los factores se denominan coeficientes de regresión parciales. Por otro lado, las curvas ROC proporcionan un buen índice de la capacidad de una prueba diagnóstica para discriminar entre estados alternativos de salud, y también son útiles para comparar protocolos diagnósticos o seleccionar umbrales de decisión.

La ecuación resultante del análisis multivariante ($FLD = 0.527 - (0.028 \times AO \text{ VPS}) - (0.312 \times ACR \text{ VFD}) - (0.256 \times VCR \text{ Vpro}) + (2,211 \times VCR \text{ IP})$), se aplicó posteriormente a nuestra población (incluyendo a pacientes

clasificados como normales por el GPS del HRT 3 y a aquellos clasificados como glaucoma). En un primer paso se realizó una comparación del valor medio de esa ecuación aplicada a las dos poblaciones (normales y glaucoma) mediante el test de la T-Student obteniendo que las diferencias eran estadísticamente significativas. Posteriormente se realizó la curva ROC de dicha LDF. El área bajo la curva se situó por encima del 0,5, concretamente fue de 0,632, con un mejor balance de sensibilidad-especificidad de 34,21% y 91,33% respectivamente.

Plange et al (163) también estudiaron el poder diagnóstico de la ecografía Doppler oftálmica para detectar pacientes con glaucoma, en este caso normotensivo. Obtuvieron que las mejores cifras de ABC las presentaban la VPS de la ACR y la VFD de la ACR con unos valores de 0,74 y 0,75 respectivamente. Y en cuanto a las cifras de sensibilidad para una especificidad fija del 90% no superaron el 48%.

Teniendo en cuenta estos resultados de Plange, en nuestro estudio también realizamos las curvas ROC de la VPS y la VFD de la ACR. Las cifras que obtuvimos de ABC fueron inferiores en ambos casos a los de la FLD propuesta en nuestro trabajo. No obstante el ABC que encontramos, tanto la de la FLD como las de las VPS y VFD de la ACR, fueron inferiores a las presentadas por Plange para dichas velocidades. Estas diferencias entre las cifras de ABC y sensibilidad-especificidad entre ambos estudios podrían deberse:

- por una parte, al grado de afectación del CV que presentan los pacientes en uno y otro trabajo. Así, aunque en ambos el criterio fue incluir sólo a pacientes con un daño perimétrico

glaucomatoso inicial o moderado, los valores medios de DM en ambos estudios diferían en varios dB. Mientras en el estudio de Plange el DM y su DS fueron de $-5,3 \pm 4,5$ dB, en el nuestro fueron de $-1,47 \pm 2,18$. Es lógico pensar que a mayor grado de afectación, más fácil sea la posibilidad de detectarla.

- por otra parte Plange y colaboradores llevaron a cabo el estudio en pacientes con GNT, mientras que en nuestro estudio se trataba de casos de GPAA. Al no presentar como factor etiopatogénico el incremento de la PIO, es posible que en estos pacientes con GNT el papel de los factores vasculares sea más evidente.

No obstante los datos obtenidos de ABC, sensibilidad y especificidad, de los valores de ecografía Doppler oftálmica presentados tanto en nuestro estudio como en otros similares, son bastante inferiores a los que presentan otro criterios diagnósticos de glaucoma, concretamente los que estudian las alteraciones estructurales del NO, en varias versiones. Ferreras et al (215) propusieron en 2008 una FLD basada en varios parámetros globales estereométricos obtenidos usando el HRT 3 que presentó un ABC de 0,875 con una sensibilidad del 74,2% para una especificidad fija del 85%. La Dra Egea Estopiñán en su tesis doctoral “Rentabilidad Diagnóstica de la Tomografía Óptica de Coherencia en el glaucoma mediante el desarrollo y validación de un nuevo algoritmo multivariante” halló que, en general, las sensibilidades de los mejores parámetros de la OCT en la CFNR va desde el 70 % al 80 % con una especificidad fija del 85 %. Por todo ello se puede

concluir, que, a pesar de la constancia de que debe existir un mecanismo vascular subyacente al daño glaucomatoso, hoy por hoy, en la práctica clínica, los datos estructurales presentan mayores cifras de poder diagnóstico que la ecografía Doppler oftálmica.

Como limitación de este apartado del estudio cabe señalar que la población en la que se probó la FLD era la misma que se utilizó para su creación. Por tanto, para su correcta validación, en un estudio posterior, habría que aplicarla en una población independiente.

7.8. COMENTARIOS SOBRE EL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DATOS EXPLORATORIOS OFTALMOLÓGICOS BASALES CON LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS RETROBULBARES OBTENIDOS CON ECOGRAFÍA DOPPLER

7.8.1. CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORNEAL CENTRAL Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

En el **grupo de pacientes glaucomatosos** se observó una correlación significativa entre el **GCC** y varios parámetros de la **arteria oftálmica**, concretamente una correlación positiva con la VFD y la VM y una correlación moderada con los indicadores de resistencia, es decir, el IR, el IP y el cociente S/D. De esta forma cuanto mayor fue el descenso del GCC mayor fue también el descenso de la VFD o la VM y mayor los valores del IR, el IP o el cociente S/D. Stalmans et al (216) también hallaron una correlación

positiva entre los valores de ED oftálmica y el GCC, concretamente con la VPS y la VFD de la ACR.

A pesar de que es conocido que existe una correlación entre el GCC y la PIO medida con el tonómetro de aplanación de Goldman, que puede supra o infraestimar el valor de la PIO con valores de paquimetría superiores o inferiores respectivamente, cada vez más se piensa que el mayor riesgo que presentan los sujetos hipertensos oculares con córneas finas de desarrollar glaucoma, no sólo representa un artefacto de la tonometría de aplanación. Un grosor corneal disminuido podría indicar la existencia de debilidad en otras estructuras oculares, como la esclera y la lámina cribosa, y a su vez una lámina fina presentaría una mayor flexibilidad que una gruesa, de tal forma que experimentaría mayores desplazamientos en respuesta a fluctuaciones de PIO. Desplazamientos mayores de la lámina cribosa pudieran desembocar en un mayor daño a los axones adyacentes (217). Este mismo efecto que la debilidad de la lámina cribosa y sus correspondientes mayores desplazamientos pueden tener en las fibras nerviosas, también los podrían sobre los vasos acompañantes. Así Lesk y colaboradores (218) encontraron en pacientes con GPAA y paquimetrías delgadas presentaban tras un descenso de PIO una menor reducción de la profundidad de la excavación del nervio óptico y una menor mejoría del flujo sanguíneo del anillo neuroretiniano. Nuestros hallazgos en la vascularización retrobulbar, de menores velocidades y mayores resistencias de flujo en pacientes con corneas más finas encaja en esta hipótesis. Sin embargo, como autores anteriores han señalado, los descubrimientos por el momento no permiten

confirmar esta hipótesis, y por tanto este mecanismo especulativo necesitaría ser estudiado en futuras investigaciones.

7.8.2. CORRELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN OCULAR Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Se observó una correlación significativa entre leve y moderada entre la **PPO** y los parámetros hemodinámicos de la **ACR** en todos los grupos de pacientes (**normal, borderline y glaucomatosos**). En cuanto a las ACPC Temporales, se observó una correlación significativa leve entre la **PPO** y la VM en el grupo normal y borderline y entre a PPO y la VFD y el IP en el borderline. Se comprobó una correlación significativa moderada entre la **PPO** y la **VCR**, con las velocidades máxima y promedio en el grupo borderline y la V_{\min} en el glaucomatoso.

Garböfer y colabores (219) realizaron un estudio en el que incluyeron a 252 pacientes con GPAA y 198 controles con el objetivo de analizar el papel de la **disregulación vascular** como factor etiopatogénico del glaucoma. Para ello estudiaron la correlación entre la PPO media y las velocidades de flujo retrobulbar en la AO, la ACR y las ACPC. Encontraron asociación entre la PPO y las velocidades de flujo de todos los vasos estudiados con ecografía Doppler (AO, ACR y ACPC). No obstante hallaron una correlación significativamente más fuerte en los pacientes que en los controles entre la PPO y la VM y la VPS de la ACR y también, aunque menor, en la VFD de la ACR. En el resto de vasos sólo fue significativa en la VPS de la ACPC y la VFD de la AO.

Al igual que en dicho estudio, nosotros hallamos en general unos índices de correlación mayores entre la PPO y las velocidades de flujo retrobulbar en el grupo de pacientes glaucomatosos que en el grupo normal. En cuanto a los vasos estudiados, también fue la ACR la arteria donde esta correlación fue más evidente, encontrando una correlación significativa entre leve y moderada entre la **PPO** y todas las velocidades de flujo de la **ACR**. En cambio en nuestro estudio no encontramos correlación significativa entre las velocidades de flujo en la AO y la PPO y tampoco con casi ningún parámetro en las ACPC. Si bien el método empleado fue similar en ambos estudios (realizando la toma de la tensión arterial y de la PIO el mismo día que se realizó la ecografía Doppler y antes de la ejecución de la misma), existen varias diferencias entre ellos que podrían ser responsables de las diferencias en algunos resultados. Así, el número de pacientes glaucomatosos incluidos en su estudio fue mayor (252 frente a los 78 de nuestro estudio) y la afectación perimétrica de éstos no se ceñía a glaucomas incipientes como era nuestro caso, lo que podría explicar, al menos en parte, que en su estudio la correlación se apreciara en más vasos. Además, bajo la hipótesis que plantea Garböfer sobre la alteración de la autorregulación vascular, al ser mayor el daño glaucomatoso también serían mayores los problemas en la autorregulación y así mayor la posibilidad de detectar una correlación entre las velocidades sanguíneas de los vasos retrobulbares y la PPO.

Stalmans y colabores en 2009 (216) también analizaron la correlación entre diferentes parámetros hemodinámicos de la EDC oftálmica y encontraron una correlación entre la VFD de la ACR y las ACPC tanto con la presión arterial

diastólica como con la presión de perfusión ocular (no media como en nuestro caso sino diastólica).

Según sugiere Garböfer el hecho de que los pacientes con glaucoma tengan una asociación con entre la PPO y las velocidades de flujo retrobulbar más pronunciada que los controles sanos apoyaría la teoría de que existe una mejor respuesta autorreguladora del sistema vascular ocular en los pacientes sanos que en los pacientes con glaucoma.

Tanto en el estudio de Garböfer como en el nuestro las principales diferencias se hallaron en la ACR, lo que podría deberse a que al tratarse del sistema vascular ocular con mayor influencia de la autorregulación, los defectos en la misma son más evidentes en este vaso.

Según se señaló en el capítulo de introducción los mecanismos de autorregulación son diferentes en los diferentes lechos vasculares orbitarios. La autorregulación retiniana es muy importante y está mediada eminentemente por factores locales (los gases sanguíneos (O_2 y CO_2), las hormonas circulantes vasodilatadores y vasoconstrictoras). En cuanto al **mecanismo de autorregulación del lecho coroideo**, aunque en un principio se pensaba que era un lecho vascular totalmente pasivo, parece que también existe cierto grado de autorregulación en la coroides, aunque es menor que el lecho retiniano, siendo los responsables de la misma un mecanismo neural y otro biogénico.

7.8.3. CORRELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

En nuestro estudio no se encontró correlación entre la PIO y los parámetros hemodinámicos registrados con ecografía Doppler en ninguna de las arterias estudiadas (AO, ACB, ACPC T y ACPC N), pero si que se evidenció una correlación significativa negativa moderada entre la **PIO** y las velocidades de flujo de la **VCR** (V_{max} , V_{min} y V_{med}) tan sólo en el grupo de pacientes **glaucomatosos**.

El hecho de que no se encontrara una correlación lineal entre el aumento de la PIO y la disminución de las velocidades de flujo en las arterias retrobulbares, junto al hecho de que no se hayan encontrado diferencias estadísticas entre los grupos normal, *borderline* y glaucomatoso en las cifras de PIO, apoya la teoría de que las alteraciones encontradas en el FSO y ya expuestas, son, al menos en parte, independientes de la PIO. Por tanto, el mecanismo mecánico no sería suficiente por sí mismo, para explicar la etiopatogenia de la enfermedad.

En cambio si se observó una correlación lineal moderada entre el aumento de la PIO y el descenso de las velocidades de flujo en la VCR. Este hecho se puede explicar porque las venas, por su propia composición histológica, son estructuras mucho más compresibles que las arterias, y por ello más sensibles a presiones externas, como puede ser sobre la VCR el incremento de la PIO. Este aspecto podría en parte condicionar los la generalización de los resultados obtenidos y descritos en capítulos anteriores sobre una disminución significativa de las velocidades de flujo en pacientes glaucomatosos en comparación con sujetos normales. A tenor de los

resultados de correlación entre PIO y velocidades de la VCR, esta disminución podría ser debida en parte a un aumento en la PIO más que a una afectación primaria de la vascularización retrobulbar. Sin embargo en nuestra media no se han demostrado diferencias en el valor de la PIO entre estos dos grupos de pacientes. Como conclusión, si bien a tenor de los resultados de nuestro estudio, se aprecia una alteración de las velocidades en la VCR que no se justifica sólo por el hecho de un efecto extrínseco por un aumento de la PIO, los resultados en la misma hay que tomarlos con cautela a la hora de extrapolar estos resultados, ya que se ve afectada de manera lineal por los aumentos en la PIO, hecho presente en gran número de los pacientes glaucomatosos.

7.8.4. CORRELACIÓN ENTRE EL COCIENTE EXCAVACIÓN-DISCO VERTICAL Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICO

Se observó una correlación significativa leve-moderada positiva entre el cociente E/D y los índices IR, IP y cociente S/D de la ACR sólo en el grupo de pacientes **glaucomatosos**, lo que a la larga traduce una correlación entre datos morfológicos del daño glaucomatoso y una alteración de la hemodinámica retrobulbar.

Plange y colaboradores en 2006 (211) también analizaron la correlación existente entre los valores morfométricos del NO y la hemodinámica retrobulbar en paciente con GPAA. En el estudio de ED oftálmica incluyeron la ACR, la AO, las ACPC y la VCR, y las mediciones morfológicas del NO las llevaron a cabo con el laser confocal HRT 2 incluyendo el área del anillo, el volumen del anillo, índice de morfología de la excavación, área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina.

Hallaron una correlación significativa entre la VPS de la ACR y el área y volumen del anillo, y entre la V_{\min} de la VCR y el volumen del anillo y el área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina, de modo que concluyeron que las velocidades de flujo disminuían con el aumento del daño del NO en el glaucoma.

Januleviciene (220) y colaboradores analizaron en 2008 la correlación entre la hemodinámica retrobulbar estudiada con ED y los parámetros morfológicos estudiados con polarimetría laser, y encontraron una correlación inversa ente éstos en pacientes con GPAA con respecto a pacientes sanos (concretamente analizando la VFD en ACR frente a “indicador de fibras del nervio”).

En resumen, tanto los resultados de nuestro estudio como los de los estudios comentados, ponen de manifiesto que existe algún tipo de relación entre la alteración de la hemodinámica retrobulbar y la pérdida de tejido neural a nivel de la CFNR. La disminución de las velocidades de flujo en la ACR que observó Plange podría estar causada por un incremento en las resistencias vasculares, como señalan nuestros resultados. A su vez este incremento de las resistencias podría estar asociado a vasoconstricción o vasoespasmo, factores reológicos o disminución en el diámetro de la sección perpendicular de los vasos. Una reducción de las células ganglionares de la retina se puede asociar a una reducción del flujo retiniano tanto como un factor vascular primario como un efecto secundario. Los capilares superficiales del NO están irrigados por la ACR y la caída de tejido capilar en este nivel superficial del ANR (como sugieren nuestros resultados y los de

Plange), así como en la región prelaminar es un fenómeno conocido en glaucoma (221).

7.8.5. CORRELACIÓN ENTRE LOS DATOS PERIMÉTRICOS (cc DM Y cc DSMN) Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Se apreció en el grupo de pacientes glaucomatosos una correlación significativa moderada entre el Defecto Medio (ccDM) en la perimetría y los IR, IP y cociente S/D de la AO. En varios estudios se han demostrado correlaciones significativas entre el daño campimétrico y la alteración del flujo sanguíneo retrobulbar en pacientes glaucomatosos con diferentes grados de afectación campimétrica (208, 222-225). Zeitz (225) y colaboradores encontraron correlación entre la progresión del daño glaucomatoso medido por criterios perimétricos y la disminución de las velocidades de flujo en las ACPC. Sin embargo Stilmins(222) encontró esa correlación con la disminución de la VM de la AO y el incremento del IR de la ACR. Martinez y Sanchez también estudiaron la correlación entre la progresión glaucomatosa determinada por perimetría y los valores Doppler, pero sólo incluyeron en su análisis la AO y las ACPC, encontrando asociación entre la progresión y el IR de ambas arterias.

En el campo del diagnóstico precoz, Cellini et al (226) en HTO, aunque no analizan la relación entre el DM y el flujo sanguíneo retrobulbar, sí encuentran que valores alterados en tecnología de doble frecuencia se correlacionan con un aumento en la resistencia de las ACPC. Estos datos, que apoyan un daño precoz tanto en la función visual como en la perfusión vascular de pacientes con HTO.

Tanto los datos obtenidos en nuestro estudio como los presentados de otros autores, revelan que, a pesar de la variabilidad en los vasos y los parámetros, existe asociación entre la afectación vascular retrobulbar y el grado de afectación campimétrica. Además, hemos observado en nuestro trabajo una correlación negativa entre las velocidades de flujo de la ACR y el valor del Defecto Medio en campimetría en el grupo de pacientes etiquetados por el GPS del HRT como normales. Esto implica que, en pacientes en los que todavía no existen criterios estructurales de glaucoma, el empeoramiento progresivo del campo visual se correlaciona con el empeoramiento de las velocidades de flujo de la ACR. Este hecho nos hace considerar que la alteración vascular subyace desde un comienzo en la etiopatogenia glaucomatosa.

8. CONCLUSIONES

- La ecografía Doppler oftálmica es una técnica reproducible para el estudio de los parámetros hemodinámicos de los vasos retrobulbares.

La arteria oftálmica y la arteria central de la retina son los vasos más reproducibles y el índice de resistencia el parámetro más reproducible.

- No se encontraron diferencias en la presión intraocular entre los tres grupos de pacientes con diferentes grados de afectación estructural glaucomatosa, lo que apoya la teoría de la existencia de otros factores que influyen en la etiopatogenia del glaucoma y que estén presentes ya en fases precoces de la enfermedad.

- Se observó una variación de los parámetros hemodinámicos medidos con ecografía Doppler en diferentes vasos retrobulbares al avanzar el daño estructural glaucomatoso, concretamente de las velocidades de flujo de la arteria central de la retina y en algunos parámetros de la vena central de la retina.

- La función logística discriminante que pondera varios parámetros hemodinámicos presenta mejor rendimiento diagnóstico que la velocidad pico sistólica y la velocidad final diastólica de la arteria central de la retina de manera aislada.

- **El grosor corneal central se comporta como factor de protección frente al glaucoma** de modo que por cada micra que aumenta, disminuye el riesgo en 0,01.

- **En el grupo de pacientes glaucomatosos se observó una correlación entre el grosor corneal central y varios parámetros de la arteria oftálmica, observando que** cuanto mayor fue el descenso del grosor corneal central mayor fue también el descenso de la velocidad final diastólica o la velocidad media y mayores los valores del índices de resistencia, de pulsatilidad o el cociente sístole/diástole.

- **Existe una correlación entre leve y moderada entre la presión de perfusión ocular y los parámetros hemodinámicos de la arteria central de la retina en todos los grupos de pacientes, siendo mayor en los sujetos con glaucoma.**

- **Se observó una correlación leve-moderada positiva entre el cociente excavación/disco y los índices de resistencia y pulsatilidad y el cociente sístole/diástole de la arteria central de la retina, en el grupo de pacientes glaucomatosos,** lo que puede traducir una correlación entre datos morfológicos del daño glaucomatoso y una alteración de la hemodinámica retrobulbar.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;39:23-42.
2. European Glaucoma Society (EGS). Terminología y pautas para el glaucoma. 2ª Edición. Savona: Dogma. 2003.
3. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135-46.
4. Figeret M, Lewis TL. Primary care of the glaucomas. McGraw-Hill. 2001.
5. Kroese M, Burton H, Vardy S, Rimmer T, McCarter D. Prevalence of primary open angle glaucoma in general ophthalmic practice in the United Kingdom. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(9):978-80.
6. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(10):4254-61.
7. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):532-8.
8. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *American journal of epidemiology*. 1983;118(2):166-91.

9. Jaén Diaz JI, Sanz Alcolea I, López de Castro F, Pérez Martínez T, Ortega Campos P, Corral Morales R. Glaucoma e hipertensión ocular en atención primaria. *Aten primaria*. 2001;28:23-30.
10. Anton A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *Journal of glaucoma*. 2004;13(5):371-6.
11. Lee PP, Levin LA, Walt JG, Chiang T, Katz LM, Dolgitsers M, et al. Cost of patients with primary open-angle glaucoma: a retrospective study of commercial insurance claims data. *Ophthalmology*. 2007;114(7):1241-7.
12. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology*. 1993;100(1):63-8.
13. Fulk GW, Goss DA, Christensen MT, Cline KB, Herrin-Lawson GA. Optic nerve crescents and refractive error. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*. 1992;69(3):208-13.
14. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(6):2012-8.
15. Jonas JB, Mardin CY, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1991;32(2):401-5.
16. Miglior S, Brigatti L, Velati P, Balestreri C, Rossetti L, Bujtar E, et al. Relationship between morphometric optic disc parameters, sex and axial length. *Current eye research*. 1994;13(2):119-24.

17. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(1):137-43.
18. Kitazawa Y, Matsubara K. Optic disc changes in early glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1989;33 Suppl:417-8; discussion 21-2.
19. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *American journal of ophthalmology.* 1998;126:699-708.
20. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *American journal of ophthalmology.* 2001;131(6):699-708.
21. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004;111(9):1627-35.
22. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *American journal of ophthalmology.* 2000;130:429-40.
23. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *American journal of ophthalmology.* 2002;134:499-512.
24. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment

Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(11):1943-53.

25. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-79.

26. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56.

27. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish RK, 2nd, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2137-43.

28. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.

29. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.

30. Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, Berry CC, Cioffi GA, Coleman AL, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning

Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(9):1188-97.

31. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2005;112(3):366-75.

32. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2007;114(1):3-9.

33. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *American journal of ophthalmology.* 2007;144(2):266-75.

34. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1996;103(10):1661-9.

35. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(12):1819-26.

36. Harris A, Harris M, Biller J, Garzosi H, Zarfty D, Ciulla TA, et al. Aging affects the retrobulbar circulation differently in women and men. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(8):1076-80.

37. Dallinger S, Findl O, Strenn K, Eichler HG, Wolzt M, Schmetterer L. Age dependence of choroidal blood flow. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1998;46(4):484-7.

38. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 1994;112(6):821-9.
39. Fraser S, Bunce C, Wormald R. Retrospective analysis of risk factors for late presentation of chronic glaucoma. The British journal of ophthalmology. 1999;83(1):24-8.
40. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol. 1991;109(8):1090-5.
41. Girkin CA, Kannel WB, Friedman DS, Weinreb RN. Glaucoma risk factor assessment and prevention: lessons from coronary heart disease. American journal of ophthalmology. 2004;138(3Suppl):S11-8.
42. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. Arch Ophthalmol. 1995;113(7):918-24.
43. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 1999;106(10):2010-5.
44. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. Ophthalmology. 2007;114(2):216-20.
45. Avetisov ES, Savitskaya NF, Vinetskaya MI, Iomdina EN. A study of biochemical and biomechanical qualities of normal and myopic eye sclera in

humans of different age groups. *Metabolic, pediatric, and systemic ophthalmology*. 1983;7(4):183-8.

46. Gentle A, Liu Y, Martin JE, Conti GL, McBrien NA. Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(19):16587-94.

47. Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Hypertension, diabetes, and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2003;110(5):908-14.

48. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004;21(6):609-14.

49. Chopra V, Varma R, Francis BA, Wu J, Torres M, Azen SP. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(2):227-32 e1.

50. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Witteman JC, Hofman A, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1827-31.

51. Ozcura F, Aydin S. Is diabetes mellitus a risk factor or a protector for primary open angle glaucoma? *Medical hypotheses*. 2007;69(1):233-4.

52. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1995;102(1):48-53.

53. Kanamori A, Nakamura M, Mukuno H, Maeda H, Negi A. Diabetes has an additive effect on neural apoptosis in rat retina with chronically elevated intraocular pressure. *Current eye research*. 2004;28(1):47-54.
54. Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, Witteman JC, de Jong PT. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(6):805-12.
55. Leighton DA, Phillips CI. Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma, and the normal eye. *The British journal of ophthalmology*. 1972;56(6):447-53.
56. Mitchell P, Lee AJ, Roachtchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *Journal of glaucoma*. 2004;13(4):319-26.
57. Collignon N, Dewe W, Guillaume S, Collignon-Brach J. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *International ophthalmology*. 1998;22(1):19-25.
58. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol*. 1999;43 Suppl 1:S10-6.
59. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Jonescu-Cuypers C, Yu F, Mavroudis L, et al. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki eye study. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(1):60-7.
60. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115(1):85-93.

61. 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. *Progress in retinal and eye research*. 2005;24(1):39-73.
62. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. *American journal of ophthalmology*. 1992;113(4):447-52.
63. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(3):764-74.
64. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Progress in retinal and eye research*. 2006;25(5):490-513.
65. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *American journal of ophthalmology*. 1995;120(1):92-102.
66. Ginebreda J, Sanchez Dalmau B. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2220: 7-46.
67. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *American journal of ophthalmology*. 1994;117(5):603-24.
68. Choi J, Jeong J, Cho HS, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk

factor for normal tension glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(3):831-6.

69. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1287-93.

70. Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(3):284-7.

71. McLeod SD, West SK, Quigley HA, Fozard JL. A longitudinal study of the relationship between intraocular and blood pressures. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990;31(11):2361-6.

72. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(6):2872-7.

73. Ates H, Uretmen O, Temiz A, Andac K. Erythrocyte deformability in high-tension and normal tension glaucoma. *International ophthalmology*. 1998;22(1):7-12.

74. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Experimental eye research*. 2011;93(2):141-55.

75. Jeppesen P, Sanye-Hajari J, Bek T. Increased blood pressure induces a diameter response of retinal arterioles that increases with decreasing arteriolar diameter. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(1):328-31.

76. Wimpissinger B, Resch H, Berisha F, Weigert G, Schmetterer L, Polak K. Response of retinal blood flow to systemic hyperoxia in smokers and nonsmokers. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2005;243(7):646-52.
77. Gilmore ED, Hudson C, Preiss D, Fisher J. Retinal arteriolar diameter, blood velocity, and blood flow response to an isocapnic hyperoxic provocation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2005;288(6):H2912-7.
78. Polska E, Ehrlich P, Luksch A, Fuchsjager-Mayrl G, Schmetterer L. Effects of adenosine on intraocular pressure, optic nerve head blood flow, and choroidal blood flow in healthy humans. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(7):3110-4.
79. Dallinger S, Dorner GT, Wenzel R, Graselli U, Findl O, Eichler HG, et al. Endothelin-1 contributes to hyperoxia-induced vasoconstriction in the human retina. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(3):864-9.
80. Luksch A, Wimpissinger B, Polak K, Jandrasits K, Schmetterer L. ETA-receptor blockade, but not ACE inhibition, blunts retinal vessel response during isometric exercise. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006;290(4):H1693-8.
81. Krejcy K, Wolzt M, Kreuzer C, Breiteneder H, Schutz W, Eichler HG, et al. Characterization of angiotensin-II effects on cerebral and ocular circulation by noninvasive methods. *British journal of clinical pharmacology*. 1997;43(5):501-8.

82. Matulla B, Streit G, Pieh S, Findl O, Entlicher J, Graselli U, et al. Effects of losartan on cerebral and ocular circulation in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 1997;44(4):369-75.
83. Steinle JJ, Krizsan-Agbas D, Smith PG. Regional regulation of choroidal blood flow by autonomic innervation in the rat. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2000;279(1):R202-9.
84. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *The Journal of physiology*. 1902;28(3):220-31.
85. Kiel JW. Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Experimental eye research*. 1994;58(5):529-43.
86. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1965-72.
87. Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *Journal of glaucoma*. 1996;5(5):308-10.
88. Galassi F, Giambene B, Varriale R. Systemic vascular dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(7):4467-71.
89. Evans DW, Harris A, Garrett M, Chung HS, Kagemann L. Glaucoma patients demonstrate faulty autoregulation of ocular blood flow during posture change. *The British journal of ophthalmology*. 1999;83(7):809-13.

90. Nagel E, Vilser W, Lanzl IM. Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. *European journal of ophthalmology*. 2001;11(4):338-44.
91. Goldmann H, Schmidt T. [Applanation tonometry]. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1957;134(4):221-42.
92. Tielsch JM. Screening for glaucoma in the 21st century. *Journal of glaucoma*. 1993;2(2):128-9.
93. Herman DC, Hodge DO, Bourne WM. Increased corneal thickness in patients with ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(3):334-6.
94. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(2):240-4.
95. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(1):23-7.
96. Ventura AC, Bohnke M, Mojon DS. Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. *The British journal of ophthalmology*. 2001;85(7):792-5.
97. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975;53(1):34-43.
98. Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grodzki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1978;96(4):664-5.

99. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *American journal of ophthalmology*. 1993;115(5):592-6.
100. Burvenich H, Burvenich E, Vincent C. Dynamic contour tonometry (DCT) versus non-contact tonometry (NCT): a comparison study. *Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie*. 2005(298):63-9.
101. Frankhauser F, Bebie H. Threshold fluctuations, interpolations and spatial resolution in perimetry. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1979;19:295-309.
102. Heijl A, Lindgren G, Olsson J, Asman P. Visual field interpretation with empiric probability maps. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):204-8.
103. Caprioli J. Automated perimetry in glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1991;111(2):235-9.
104. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 1997;75(4):368-75.
105. Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. *Swedish Interactive Thresholding Algorithm*. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 1998;76(2):165-9.
106. Sample PA, Johnson CA, Haegerstrom-Portnoy G, Adams AJ. Optimum parameters for short-wavelength automated perimetry. *Journal of glaucoma*. 1996;5(6):375-83.
107. Polo V. Perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC) en las fases iniciales del glaucoma. Tesis Doctoral Facultad de Medicina Universidad de Zaragoza. 1997.

108. Katz J, Quigley HA, Sommer A. Detection of incident field loss using the glaucoma hemifield test. *Ophthalmology*. 1996;103(4):657-63.
109. Bengtsson B, Heijl A. Normal intersubject threshold variability and normal limits of the SITA SWAP and full threshold SWAP perimetric programs. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(11):5029-34.
110. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *The British journal of ophthalmology*. 1987;71(3):166-71.
111. Trick GL. Pattern electroretinogram: an electrophysiological technique applicable to primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Journal of glaucoma*. 1992;1(4):271-9.
112. Abecia E, Pinilla I, Gómez ML, Pablo LE, Honrubia FM. Early changes in ocular hypertensive eyes (Automated perimetry and retinal nerve fiber layer). *Ann Ophthalmol* 1995;27:203-8.
113. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL, 3rd, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(10):2242-50.
114. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*. 1992;99(1):19-28.
115. Vingrys AJ, Helfrich KA, Smith G. The role that binocular vision and stereopsis have in evaluating fundus features. *Optometry and vision science* :

- official publication of the American Academy of Optometry. 1994;71(8):508-15.
116. European Glaucoma Society (EGS). Análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. Savona: Dogma; 2005.
117. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1988;29(7):1151-8.
118. Jonas JB, Zach FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *American journal of ophthalmology*. 1989;107(2):137-44.
119. Larrosa JM. Biomorfometría del nervio óptico en las fases iniciales del glaucoma. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza: 1996.
120. Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(1):1-17.
121. Perez-Olivan S, Pablo L, Gomez M, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, et al. Benefit of scanning laser ophthalmoscopy for detecting retinal nerve fiber layer defects in patients with intraocular hypertension. Utilidad de la oftalmoscopia laser de barrido en la deteccion de defectos en la capa de fibras nerviosas retinianas en pacientes con hipertension ocular. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2003;78(1):15-20.
122. González I. Seguimiento a largo plazo de ojos con hipertensión ocular. Diagnóstico precoz del glaucoma. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza, 1994.

123. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Wollstein G, Viswanathan A, Kamal D, Fontana L, et al. Inter- and intraobserver variation in the analysis of optic disc images: comparison of the Heidelberg retina tomograph and computer assisted planimetry. *The British journal of ophthalmology*. 1999;83(6):664-9.
124. Weinreb RN, Lusk M, Bartsch DU, Morsman D. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(5):636-8.
125. Tan JC, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Variability across the optic nerve head in scanning laser tomography. *The British journal of ophthalmology*. 2003;87(5):557-9.
126. Vihanninjoki K, Burk RO, Teesalu P, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Optic disc biomorphometry with the Heidelberg Retina Tomograph at different reference levels. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2002;80(1):47-53.
127. Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, Tuulonen A, Airaksinen PJ, Volcker HE, et al. Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2000;238(5):375-84.
128. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1557-63.
129. Ferreras A, Pajarin AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1981-7.

130. Polak K, Dorner G, Kiss B, Polska E, Findl O, Rainer G, et al. Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser. *The British journal of ophthalmology*. 2000;84(11):1285-90.
131. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta ophthalmologica Supplement*. 1989;191:25-9.
132. Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Eichler HG, Wolzt M. A comparison between laser interferometric measurement of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulsatile ocular blood flow. 1. Baseline considerations. *Eye (Lond)*. 2000;14 (Pt 1):39-45.
133. Riva CE. Basic principles of laser Doppler flowmetry and application to the ocular circulation. *International ophthalmology*. 2001;23(4-6):183-9.
134. Riva CE, Geiser M, Petrig BL. Ocular blood flow assessment using continuous laser Doppler flowmetry. *Acta ophthalmologica*. 2010;88(6):622-9.
135. Sugiyama T, Araie M, Riva CE, Schmetterer L, Orgul S. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta ophthalmologica*. 2010;88(7):723-9.
136. Rechtman E, Harris A, Kumar R, Cantor LB, Ventrapragada S, Desai M, et al. An update on retinal circulation assessment technologies. *Current eye research*. 2003;27(6):329-43.
137. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostico por Ecografia*. 3 ed. Elsevier, 2006.
138. Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics*. 2003;23(6):1657-71.

139. Byrne SF, Green RL. Ultrasound of the eye and the orbit. Examination techniques for the globe. St Louis: Mosby, 1992:19-50.
140. Taylor KJ, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. Radiology. 1990;174(2):297-307.
141. Boote EJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics. Radiographics. 2003;23(5):1315-27.
142. Krebs CA, Giyanani VL, Eisenberg RL. Doppler color. 1ª Edición. Madrid. Marban Libros. 2001.
143. Nemeth J, Kovacs R, Harkanyi Z, Knezy K, Senyi K, Marsovszky I. Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. Journal of clinical ultrasound: JCU. 2002;30(6):332-5.
144. American Institute of Ultrasound in Medicine. Medical Ultrasound Safety. Rockville. 1994.
145. American Institute of Ultrasound in Medicine. Medical Ultrasound Safety. Safety Statement. . 1995.
146. Cejas C, Benavides S, Sanguinetti MM, Zuck C, Saubidet G. Ecografía y Doppler ocular y orbitario. Ediciones Journal. 2004.
147. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. Arch Ophthalmol. 1991;109(4):527-31.
148. Belden CJ, Abbitt PL, Beadles KA. Color Doppler US of the orbit. Radiographics. 1995;15(3):589-608.
149. Aburn NS, Sergott RC. Orbital colour Doppler imaging. Eye (Lond). 1993;7 (Pt 5):639-47.

150. Dennis KJ, Dixon RD, Winsberg F, Ernest JT, Goldstick TK. Variability in measurement of central retinal artery velocity using color Doppler imaging. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1995;14(6):463-6.
151. Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR, Costa VP, Frenkel RE, Garhofer G, et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta ophthalmologica*. 2011;89(8):e609-30.
152. Wolff-Korman PG, Kormann BA, Hasenfratz GC, Spengel FA. Duplex and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of choroidal tumors. *Acta ophthalmologica Supplement*. 1992(204):66-70.
153. Falco L, Esente S, Fanfani S, Pasarelli N, Utari S. Our experience in the diagnosis of intraocular tumours by a B-scan computerized system and angiodynography (Doppler). Preliminary results. *Acta ophthalmologica Supplement*. 1992(204):76-80.
154. Jain R, Sawhney S, Berry M. Real-time sonography of orbital tumours, Colour Doppler characterization: initial experience. *Acta ophthalmologica Supplement*. 1992(204):46-9.
155. Guthoff R, Winkler P, Helmke K, Berger R. Diagnosis and treatment control of choroidal melanomas--the role of B-scan and Doppler-technique. *Acta ophthalmologica Supplement*. 1992(204):59-61.
156. Garcia-Asensio S, Artigas JM, Barrena R. Optic nerve aspergillosis: report of a case diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *European radiology*. 2000;10(4):573-5.

157. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology*. 1989;173(2):511-6.
158. Flaharty PM, Lieb WE, Sergott RC, Bosley TM, Savino PJ. Color Doppler imaging. A new noninvasive technique to diagnose and monitor carotid cavernous sinus fistulas. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(4):522-6.
159. Williamson TH, Baxter GM, Dutton GN. Color Doppler velocimetry of the optic nerve head in arterial occlusion. *Ophthalmology*. 1993;100(3):312-7.
160. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler flow imaging in central retinal vein occlusion: a new diagnostic technique? *Radiology*. 1993;187(3):847-50.
161. Ho AC, Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, Brown GC, Bosley TM, et al. Color Doppler imaging of the ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology*. 1992;99(9):1453-62.
162. Akarsu C, Bilgili MY. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2004;242(2):125-9.
163. Plange N, Kaup M, Weber A, Harris A, Arend KO, Remky A. Performance of colour Doppler imaging discriminating normal tension glaucoma from healthy eyes. *Eye (Lond)*. 2009;23(1):164-70.
164. Akcar N, Yildirim N, Adapinar B, Kaya T, Ozkan IR. Duplex sonography of retro-orbital and carotid arteries in patients with normal-tension glaucoma. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2005;33(6):270-6.

165. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1711-5.
166. Martinez A, Sanchez M. Ocular haemodynamics in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2008;22(4):515-20.
167. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *Journal of ultrasound in medicine*. 1995;14(2):91-6.
168. Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Test/Retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *Journal of glaucoma*. 1995;4(4):281-6.
169. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye (Lond)*. 2004;18(4):400-5.
170. Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(6):831-6.
171. Chauhan BC, Johnson CA. Test-retest variability of frequency-doubling perimetry and conventional perimetry in glaucoma patients and normal subjects. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(3):648-56.
172. Caprioli J. Recognizing structural damage to the optic nerve head and nerve fiber layer in glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1997;124(4):516-20.
173. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St Louis: The CV Mosby Co; 1993. pp. 52–61.

174. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV, Graham SL, Drance SM, Gosine R. Ability of the heidelberg retina tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *Journal of glaucoma*. 1995;4(4):242-7.
175. Burk ROW, Noack H, Rohrschneider K, Völcker HA. Prediction of glaucomatous visual field defects by reference plane independent three-dimensional optic nerve head parameters. *Perimetry Update*. 1998/1999;463-474.
176. Hernandez Aguado I, Porta Serra M, Miralles M, Garcia Benavides F, Bolumar F. [The quantification of variability in clinical cases]. La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas. *Medicina clínica*. 1990;95(11):424-9.
177. Prieto L, Lamarca R, Casado A. [Assessment of the reliability of clinical findings: the intraclass correlation coefficient]. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Medicina clínica*. 1998;110(4):142-5.
178. JL Fleiss. *The design and analysis of clinical experiments*. New York. Wiley editor, 1986.
179. Calvo P, Ferreras A, Polo V, Guerri N, Seral P, Fuertes-Lazaro I, et al. Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(7):3875-84.
180. Polska E, Polak K, Luksch A, Fuchsjäger-Mayrl G, Petternel V, Findl O, et al. Twelve hour reproducibility of choroidal blood flow parameters in healthy subjects. *The British journal of ophthalmology*. 2004;88(4):533-7.
181. Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1445-55.

182. Brusini P. Clinical use of a new method for visual field damage classification in glaucoma. *European journal of ophthalmology*. 1996;6(4):402-7.
183. Susanna R, Jr., Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? *The open ophthalmology journal*. 2009;3:59-64.
184. Chauhan BC, McCormick TA, Nicoleta MT, LeBlanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1492-9.
185. Johnson CA, Sample PA, Zangwill LM, Vasile CG, Cioffi GA, Liebmann JR, et al. Structure and function evaluation (SAFE): II. Comparison of optic disk and visual field characteristics. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(2):148-54.
186. Guidance for Industry: Qualification Process for Drug Development Tools. Draft Guidance. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; October 2010.
187. Weinreb RN, Kaufman PL. Glaucoma research community and FDA look to the future, II: NEI/FDA Glaucoma Clinical Trial Design and Endpoints Symposium: measures of structural change and visual function. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(11):7842-51.
188. Yip LW, Mikelberg FS. A comparison of the glaucoma probability score to earlier heidelberg retina tomograph data analysis tools in classifying normal and glaucoma patients. *Journal of glaucoma*. 2008;17(7):513-6.

189. Kamdeu Fansi AA, Agoumi Y, Harasymowycz PJ. Screening for glaucoma with Moorfields regression analysis and glaucoma probability score in confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Canadian journal of ophthalmology*. 2011;46(3):254-60.
190. Moreno-Montanes J, Anton A, Garcia N, Mendiluce L, Ayala E, Sebastian A. Glaucoma probability score vs Moorfields classification in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(2):360-8.
191. Takmaz T, Can I. Comparison of glaucoma probability score and Moorfields regression analysis to discriminate glaucomatous and healthy eyes. *European journal of ophthalmology*. 2009;19(2):207-13.
192. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology*. 1997;104(3):545-8.
193. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(3):1008-15.
194. Galassi F, Giambene B, Menchini U. Ocular perfusion pressure and retrobulbar haemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2008;246(3):411-6.
195. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *Journal of the Optical Society of America A, Optics, image science, and vision*. 2002;19(1):197-207.

196. Sato EA, Ohtake Y, Shinoda K, Mashima Y, Kimura I. Decreased blood flow at neuroretinal rim of optic nerve head corresponds with visual field deficit in eyes with normal tension glaucoma. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2006;244(7):795-801.
197. Yaoeda K, Shirakashi M, Fukushima A, Funaki S, Funaki H, Abe H, et al. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2003;81(3):253-9.
198. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *American journal of ophthalmology*. 2000;130(5):597-605.
199. Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, et al. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *Journal of clinical ultrasound(JCU)*. 2003;31(5):258-73.
200. Stalmans I, Siesky B, Zeyen T, Fieuws S, Harris A. Reproducibility of color Doppler imaging. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2009;247(11):1531-8.
201. Bellapart J, Fraser JF. Transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2009;35(6):883-93.
202. Sloan MA, Haley EC, Jr., Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1989;39(11):1514-8.

203. Martinez A, Gonzalez F, Capeans C, Perez R, Sanchez-Salorio M. Dorzolamide effect on ocular blood flow. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(6):1270-5.
204. Nicolela MT, Drance SM, Rankin SJ, Buckley AR, Walman BE. Color Doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss. *American journal of ophthalmology*. 1996;121(5):502-10.
205. Abegao Pinto L, Vandewalle E, Stalmans I. Disturbed correlation between arterial resistance and pulsatility in glaucoma patients. *Acta ophthalmologica*. 2012;90(3):e214-20.
206. Plange N, Remky A, Arend O. Colour Doppler imaging and fluorescein filling defects of the optic disc in normal tension glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 2003;87(6):731-6.
207. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1994;118(5):642-9.
208. Martinez A, Sanchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2005;83(6):716-22.
209. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *American journal of ophthalmology*. 1976;82(3):405-23.
210. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpfig D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1997;123(3):320-7.

211. Plange N, Kaup M, Weber A, Arend KO, Remky A. Retrobulbar haemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(12):1501-4.
212. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Progress in retinal and eye research*. 2001;20(5):595-624.
213. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(1):17-21.
214. Hong S, Kim CY, Seong GJ, Hong YJ. Central corneal thickness and visual field progression in patients with chronic primary angle-closure glaucoma with low intraocular pressure. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(2):362-3.
215. Ferreras A, Pablo LE, Larrosa JM, Polo V, Pajarin AB, Honrubia FM. Discriminating between normal and glaucoma-damaged eyes with the Heidelberg Retina Tomograph 3. *Ophthalmology*. 2008;115(5):775-81 e2.
216. Stalmans I, Harris A, Fieuws S, Zeyen T, Vanbellinghen V, McCranor L, et al. Color Doppler imaging and ocular pulse amplitude in glaucomatous and healthy eyes. *European journal of ophthalmology*. 2009;19(4):580-7.
217. Burgoyne CF, Morrison JC. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2001;10(5 Suppl 1):S16-8.
218. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1568-72.

219. Garhofer G, Fuchsjager-Mayrl G, Vass C, Pemp B, Hommer A, Schmetterer L. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(12):6652-7.
220. Januleviciene I, Sliesoraityte I, Siesky B, Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. *Acta ophthalmologica*. 2008;86(5):552-7.
221. Plange N, Kaup M, Huber K, Remky A, Arend O. Fluorescein filling defects of the optic nerve head in normal tension glaucoma, primary open-angle glaucoma, ocular hypertension and healthy controls. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2006;26(1):26-32.
222. Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(5):664-9.
223. Schumann J, Orgul S, Gugleta K, Dubler B, Flammer J. Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. *American journal of ophthalmology*. 2000;129(6):728-33.
224. Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1997;124(3):287-95.
225. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(10):1245-8.

226. Cellini M, Bernabini B, Carbonelli M, Zamparini E, Campos EC. Optical coherence tomography, frequency-doubling technology, and colour Doppler imaging in ocular hypertension. *Eye (Lond)*. 2007;21(8):1071-7.

10. ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva

ACP: Arterias ciliares posteriores

ACPC: Arterias ciliares posteriores cortas

ACPL: Arterias ciliares posteriores largas

ACR: Arteria central de la retina

AGIS: Advanced Glaucoma Intervention Study

ANR: Anillo neuroretiniano

AO: Arteria oftálmica

AP: Amplitud de pulso

CFNR: Capa de fibras nerviosas retinianas

CIGTS: Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study

CON: Cabeza del nervio óptico

CNTGS: Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study

CV: Campo visual

D: Dioptrías

DD: Diámetros de disco

DM: Defecto medio

DSM: Desviación estándar de la media

DSPC: Desviación estándar patrón corregida

ED: Ecografía Doppler

EDC: Ecografía Doppler color

E/D: Relación excavación/disco

EGPS: European Glaucoma Prevention Study

EMGT: Early Manifest Glaucoma Trial

ERG: Electrorretinograma

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

FLD: Función logística discriminante

FSO: Flujo sanguíneo ocular

FSOP: Flujo sanguíneo ocular pulsátil

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

GCS: Glaucoma crónico simple

GPS: Glaucoma Probability Score

HRT: Heidelberg Retinal Tomograph

HTIO: Hipertensión intraocular

IP: Índice de pulsatilidad

IR: Índice de resistencia

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

NO: Nervio óptico

OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study

ON: Oxido nítrico

ONCE: Organización Nacional de Ciegos de España

PAC: Perimetría automatizada convencional

PALOC: Perimetría automatizada de longitud de onda corta

PAM: Presión arterial media

PIO: Presión intraocular

PPO: Presión de perfusión ocular

PRF: Pulse repetition frequency o frecuencia de repetición de pulsos

R: Resistencia

S/D: Ratio Sístole-Diástole

SEO: Sociedad Española de Oftalmología

SITA: Swedish Interactive Thresholding Algorithm

TA: Tensión arterial

VCR: Vena Central de la retina

VFD: Velocidad final diastólica

VM: Velocidad media

VOS: Vena oftálmica Superior

VPS: Velocidad pico sistólica

11. ANEXOS

11.1. ANEXO 1

Documento de aprobación del estudio por el Comité Ético de
Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Dña. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado **“Capacidad diagnóstica de la dinámica de perfusión ocular en el glaucoma”**.

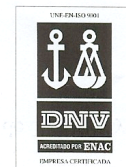
Investigador Principal: Dr. Antonio Ferreras Amez

Ha sido evaluado por este Comité y tras la revisión de la documentación aportada, este CEIC resuelve **AUTORIZAR** la realización del estudio, según consta en el acta 10/2007, de 30 de mayo de 2007, y en este sentido se informa al investigador principal del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 31 de mayo de 2007.



María González Hinjos



11.2. ANEXO 2

CONSENTIMIENTO Y HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



Hospital Universitario Miguel Servet
Servicio de Oftalmología
Unidad de Glaucoma-Diagnóstico Precoz

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Papel de la dinámica de perfusión ocular en el diagnóstico del glaucoma

Nombre _____ y _____ apellidos:

He leído la hoja de información que se me ha entregado He podido hacer preguntas sobre el estudio He recibido suficiente información sobre el estudio

He _____ hablado _____ con _____ (nombre _____ del _____ investigador):

Comprendo que mi participación es voluntaria Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante:

Fecha:

Firma del Investigador:

Fecha:

Hospital Universitario Miguel Servet
Servicio de Oftalmología
Unidad de Glaucoma-Diagnóstico Precoz

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Estimado Paciente:

Este folleto le facilitará información importante acerca de este estudio. Le pedimos que lea detenidamente la información y que pregunte a su médico cualquier duda que tenga.

Introducción

El Glaucoma es una enfermedad que se produce generalmente por una elevación de la presión ocular que daña progresivamente el nervio óptico y que por tanto puede causar la pérdida de la visión. Es una enfermedad indolora y progresiva por lo que su diagnóstico en etapas iniciales es muy difícil si no se realiza una exploración preventiva.

Las características clínicas del grupo de pacientes en los que usted está incluido se determinan por la existencia de factores de riesgo para el padecimiento de glaucoma (hipertensión ocular, antecedentes familiares o nervio óptico sospechoso) lo que no quiere decir que usted esté enfermo.

El hecho de tener una presión ocular elevada no implica necesariamente el padecimiento de glaucoma, por el contrario muchas personas con esta elevación no manifiestan daños en el nervio óptico y por lo tanto no deben ser tratadas. Lo mismo sucede con los otros factores mencionados

El Estudio

El tratamiento de la enfermedad glaucomatosa se realiza fundamentalmente mediante colirios, tratamiento láser (trabeculoplastia) o cirugía. Ninguno de los tratamientos es totalmente inocuo, sin hablar de las molestias y coste económico de los mismos. Por lo tanto para tratar la enfermedad debemos estar seguros de que realmente existe en un paciente determinado. Mediante las pruebas que le van a ser realizadas es posible detectar la existencia de glaucoma años antes que con la exploración clínica convencional o con la simple toma de la presión ocular. En el presente estudio pretendemos evaluar cuál de ellas es más precoz y valorar el peso específico de cada una de ellas y de todas en su conjunto para la detección del glaucoma años antes de que éste dé sus primeros síntomas.

El período de seguimiento del estudio será de 2 años y se incluirán aproximadamente 400 pacientes. Se le realizarán una serie de pruebas que implicarán su colaboración en algunos casos y en otros una dilatación de la pupila. En ningún caso serán dolorosas ni potencialmente dañinas para sus ojos.

Condiciones de Participación

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar o puede retirarse de este estudio en cualquier momento sin tener que dar razón alguna por ello. En cualquier momento durante el estudio, si se detecta cualquier daño o su médico opina que necesita tratamiento médico o que debe retirarse del estudio se le informará debidamente y se procederá en el sentido más adecuado para su diagnóstico y tratamiento.

Aunque los datos de las pruebas sean almacenados y analizados por ordenador, se mantendrá una estricta confidencialidad en todo momento de su historia clínica. En caso de publicarse los resultados de este estudio, no se utilizará su nombre o sus datos personales.