

Evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño

Trabajo de fin de máster.

Máster de iniciación a la investigación en Medicina.

Universidad de Medicina de Zaragoza.

Blanca Ferrández Arenas

MIR Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO
3. OBJETIVOS
4. INTRODUCCIÓN
5. MATERIAL Y MÉTODO
 - 5.1. Diseño del estudio, selección de la muestra y consentimiento informado
 - 5.1.1. Diseño del estudio
 - 5.1.2. Selección de la muestra
 - 5.1.3. Consentimiento informado
 - 5.2. Protocolo exploratorio
 - 5.3. Metodología de las pruebas complementarias
 - 5.3.1. Paquimetría
 - 5.3.2. Perimetría automatizada convencional
 - 5.3.3. OCT CIRRUS
 - 5.3.4. OCT SPECTRALIS
 - 5.4. Clasificación en grupos
 - 5.5. Creación de la base de datos
 - 5.6. Estadística
6. RESULTADOS
 - 6.1. Estadística descriptiva
 - 6.1.1. Características de la muestra a estudio.
 - 6.2. Estadística analítica
 - 6.2.1. Espesores de la CFNR medidos con OCT Cirrus.
 - 6.2.2. Espesores de la CFNR medidos con OCT Spectralis.
7. DISCUSIÓN
8. CONCLUSIONES

9. REFERENCIAS

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es el cese parcial (hipopnea) o completo (apnea) del flujo aéreo durante más de 10 segundos durante el sueño. Cuando el número de apneas-hipopneas por hora de sueño (IAH) es mayor de 5 eventos, se considera que existe AOS como entidad clínica. Se calcula que la prevalencia de AOS es superior al 20%^{1,2} y se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.³ En pacientes con IAH mayor de 30, el riesgo de muerte cardiovascular y de eventos cardiovasculares no fatales aumenta a 2,8 y 3,5 veces, respectivamente, respecto a la población sana en AOS.⁴ Los mecanismos intermedios que justifican este incremento de mortalidad incluyen el desarrollo durante los episodios de apneas de una elevada presión intratorácica negativa, aumento de la descarga simpática central, hipoxemia-hipercapnia y elevación de la presión arterial pulmonar y sistémica.^{5,6} Los fenómenos de desoxigenación y reoxigenación asociados a las apneas, establecen un estado de estrés oxidativo que contribuye a la lesión endotelial y a la promoción de ateroesclerosis generalizada.⁷

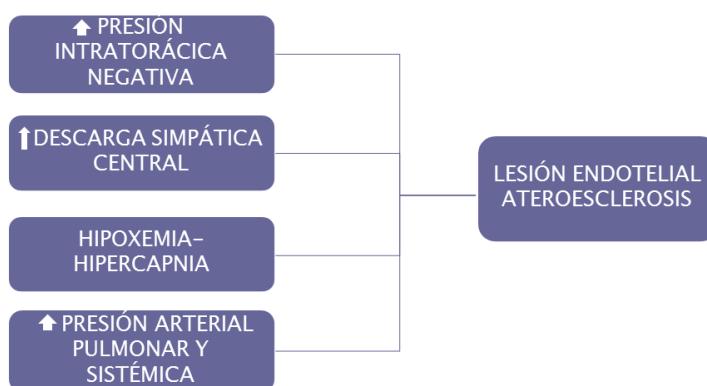


Figura 1: Esquema de la fisiopatología del SAOS.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con AOS tienen una reducción del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) que se puede medir mediante la tomografía óptica de coherencia de dominio espectral (OCT).

3. OBJETIVOS

1. Evaluar si existen diferencias en los espesores de la CFNR medidos con OCT entre los pacientes con AOS y un grupo de sujetos sanos.
2. Estudiar si existen diferencias en la sensibilidad retiniana evaluada con la perimetria automatizada convencional (PA) entre el grupo de AOS y los controles sanos.

4. INTRODUCCIÓN

Las pruebas disponibles para el diagnóstico precoz de enfermedades del nervio óptico se pueden dividir en dos tipos: por un lado, las que tratan de detectar el daño funcional como la PA, la perimetría de longitud de onda corta, la perimetría flicker, o la perimetría de duplicación de frecuencia, y por otro, los métodos que evalúan el daño anatómico, basados en el estudio de la CFNR y de la morfología papilar.

Los métodos campimétricos dependen de la capacidad del paciente para reconocer los estímulos presentados y por lo tanto existen circunstancias (cansancio, falta de concentración, etc...) y/o enfermedades que pueden afectar a su rendimiento.

Las pruebas morfológicas tendrían la ventaja de ser teóricamente más objetivas, ya que en ellas apenas influye la atención y colaboración del que realiza la prueba. Sin embargo, dependen de la experiencia del examinador o de la capacidad técnica de los instrumentos para obtener imágenes de buena calidad de las estructuras analizadas.

En los últimos años se han desarrollado nuevos instrumentos de imagen que son capaces de evaluar de forma objetiva y cuantitativa la morfología del disco óptico y de la CFNR. La OCT es una de las técnicas de análisis estructural más valiosas para el estudio de la retina, ya que permite realizar cortes anatómicos *in vivo* de esta estructura.

La capacidad diagnóstica de la OCT para detectar cambios en la CFNR de sujetos con glaucoma ha sido ampliamente estudiada y validada en el pasado,⁸⁻¹² habiéndose consolidado como una de las principales herramientas cuantitativas y objetivas de diagnóstico para ésta y otras enfermedades de la retina como la degeneración macular asociada a la edad, las complicaciones de la retinopatía diabética, diversas maculopatías.

Además, la OCT no se limita sólo al estudio de patologías oculares sino que se apuesta por su uso para el diagnóstico y seguimiento de patologías neurodegenerativas como la esclerosis múltiple y el Parkinson, entre otras, ofreciendo resultados muy prometedores.^{13,14}

En los pacientes con síndrome de AOS (SAOS) se producen episodios repetidos de hipoxemia e hipercapnia que dan lugar a una serie de complicaciones neuropsicológicas y cardiorrespiratorias. El diagnóstico se realiza mediante la polisomnografía nocturna (PSG). La historia y la exploración física, por muy sugestivas que sean, no predicen adecuadamente ni la presencia o ausencia de apneas-hipoapneas nocturnas, ni la severidad (si existe) del SAOS.^{15,16} La PSG es una técnica de monitorización del sueño en la que, además de recogerse continuamente la actividad electroencefalográfica y muscular, se registran variables cardiorrespiratorias.^{17,18,19} La decisión de cómo tratar a un paciente con SAOS una vez confirmado y evaluado mediante PSG depende de 4 puntos fundamentales: gravedad de los síntomas clínicos, datos de la PSG (IAH, cambios en la saturación de oxígeno arterial [Sa O₂], alteraciones del electrocardiograma, etc.), magnitud de las complicaciones y etiología de la obstrucción en las vías aéreas superiores. El tratamiento comprende: medidas generales, de higiene de sueño y dietéticas,²⁰ fármacos activos sobre el control de la respiración, y presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) durante la noche.^{21,22} El tipo de tratamiento a realizar vendrá condicionado por diversos factores con IAH, complicaciones cardiovasculares, etc.

Si en esta patología se produce una obstrucción parcial o completa del flujo aéreo que provoca casi siempre una disminución de la Sa O₂ cabría esperar una alteración a nivel del sistema nervioso central provocada por los fenómenos de hipoxemia e hipercapnia. Esta alteración se produce de manera progresiva en los trastornos crónicos y nuestro objetivo

fue comprobar si estos procesos se traducen en una reducción de los espesores de la CFNR peripapilares medidos mediante la OCT. Los parámetros obtenidos con esta tecnología pueden ser utilizados como biomarcadores de daño neurológico para el diagnóstico de la patología, seguimiento y elección del tipo de tratamiento.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio, selección de la muestra y consentimiento informado

5.1.1. Diseño del estudio:

El protocolo de estudio fue diseñado siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA).

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

5.1.2. Selección de la muestra:

Se reunió una muestra de pacientes con AOS y controles ajustados por edad.

Se consideró para el estudio sólo un ojo de cada sujeto. La elección se hizo de forma aleatoria, salvo que sólo uno de los dos ojos cumpliera los criterios de inclusión.

El grupo de normales o controles se estableció de forma prospectiva a partir de familiares, personal del hospital y personas que acudieron a las consultas o a Urgencias sin patología oftalmológica que aceptaron participar en el estudio.

El resto de participantes fueron seleccionados de forma prospectiva y consecutiva a partir de las consultas de Neumología del hospital universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Todos ellos cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

a) Criterios de inclusión:

- Edad entre 18 y 75 años

- Agudeza visual corregida $\geq 0,6$ (escala de Snellen)
- Defecto de refracción ≤ 5 dioptras de equivalente esférico y/o un cilindro ≤ 2 dioptras.
- Medios ópticos transparentes.
- Opacificaciones del cristalino menores de 1 según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III.²³
- Aceptación del consentimiento informado.

b) Criterios de exclusión:

- Cirugía intraocular previa
- Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.)
- Malformaciones oculares
- Anomalías angulares o del nervio óptico
- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Haber sido tratados previamente mediante oxigenoterapia o ventilación no invasiva.
- No padecer simultáneamente diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática, VIH, enfermedades tromboembólicas, autoinmunes o antecedente neoplásico.

5.1.3 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.

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 terapéuticas.

5.2 Protocolo exploratorio

A los pacientes seleccionados se les realizó un examen basal, que incluyó:

- **Historia clínica general:** Nombre, sexo, fecha de nacimiento (edad), enfermedades generales, tratamientos sistémicos, intervenciones quirúrgicas.
- **Historia clínica oftalmológica:** Antecedentes familiares de glaucoma, cirugías previas, traumatismos, antecedentes oftalmológicos en general y tratamientos.
- **Exploración oftalmológica básica:** Refracción y queratometría, agudeza visual (mejor agudeza visual corregida), biomicroscopía anterior mediante lámpara de hendidura, gonioscopía con lente de Goldmann, tonometría de aplanación Goldmann, oftalmoscopía de segmento posterior indirecta y en lámpara de hendidura con lente de +78 dioptrías (Volk Optical Inc, Mentor, EEUU) previa midriasis farmacológica con colirio de Tropicamida al 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU).

- **Paquimetría:** medida del espesor central corneal (OcuScan RxP Ophthalmic Ultrasound System; Alcon Laboratories Inc, Irvine, EEUU).

- **Perimetría automatizada convencional:** Humphrey Field Analyzer modelo 750i (Carl Zeiss-Meditec, Dublin, EEUU). Programa SITA Standard 24-2.

- **OCT de dominio espectral:** Realizada con el Cirrus (Carl Zeiss, Meditec, EEUU) y con el Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

5.3 Métodología de las pruebas complementarias

5.3.1. Paquimetría

Se realizaron 3 mediciones del espesor corneal central, mediante el OcuScan® RxP Ophthalmic Ultrasound System, seleccionando el método automático y se calculó la media (que fue el valor empleado en este trabajo).



Figura 2: Paquímetro ultrasónico OcuScan® RxP de Alcon

5.3.2.Perimetria automatizada convencional

Esta prueba se realizó utilizando un perímetro Humphrey Field Analyzer modelo 750i (Zeiss Humphrey Systems, Dublin, EEUU) con la estrategia 24-2 SITA Standard en condiciones de baja luz ambiental. 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. Se colocaron las lentes apropiadas para visión próxima en el soporte del aparato, en función de la edad y valorada mediante refracción subjetiva, tras realizar una corrección adecuada para visión lejana. El ojo no explorado se tapó con un oclusor.

Como criterios de fiabilidad se aceptaron los utilizados por el propio instrumento, en cuanto al número de falsos positivos, falsos negativos y pérdidas de fijación.: falsos positivos y/o falsos negativos menores del 15% y/o pérdidas de fijación inferiores al 20%.

Si apareció alguno de los criterios de no fiabilidad la prueba se desechó y fue repetida en otra visita.

Una PA anormal se definió por los siguientes criterios: grupo de al menos 3 puntos contiguos con una $p < 5\%$ o 2 puntos contiguos con una $p < 1\%$, dentro del mismo hemicampo y excluyendo puntos en los polos de la mancha ciega,²⁴ o variación en la desviación estándar de la media (DSM) con una $p < 5\%$ o una prueba del hemicampo glaucomatoso fuera de límites normales. Se recogieron los valores de los índices perimétricos, números de puntos alterados por niveles de probabilidad y cuadrantes, nivel de daño, criterios de anormalidad perimétrica (puntos alterados, índices alterados, prueba del hemicampo glaucomatoso) y localización de los defectos.



Figura 3: Perímetro Humphrey modelo 750i

5.3.3. OCT Cirrus

El Cirrus HD-OCT emplea una tecnología de imagen avanzada de tomografía óptica de coherencia y adquiere datos de OCT cerca de 70 veces más rápido (27.000 frente a 400 barridos A por segundo) y con una mejor resolución (resolución axial de 5 µm frente a ~10 µm en tejido), en comparación con la tecnología OCT de primera generación. Cirrus adquiere, mediante tecnología OCT, cubos completos de datos de imágenes de la retina formados por cientos de barridos lineales casi en el mismo tiempo en que Stratus adquiere una tomografía de seis líneas. Puede ver estos cubos de datos en tres planos o en tres dimensiones, lo que le brinda acceso a una gran cantidad de datos de imágenes de la retina en una tomografía.

Este OCT tiene un sistema de fijación interno y/o externo, y además mediante una cámara infrarroja se puede visualizar en tiempo real el iris, controlando la obtención de la imagen tomográfica a través del eje visual. Esta cámara iridiana permite alinear el ojo del paciente mediante pulsaciones de ratón, evitando tener que mover palancas (joystick) como en su antecesor, Stratus OCT.

Las imágenes se adquirieron sin dilatación pupilar, se colocó al paciente en la mentonera del aparato y se le pidió que mirara al punto de fijación interna. Se verificó que la calidad de todas las tomografías fuera superior a 6/10. Se utilizó el siguiente protocolo de adquisición, específico para la evaluación de la CFNR en el glaucoma: Optic disc cube 200x200.

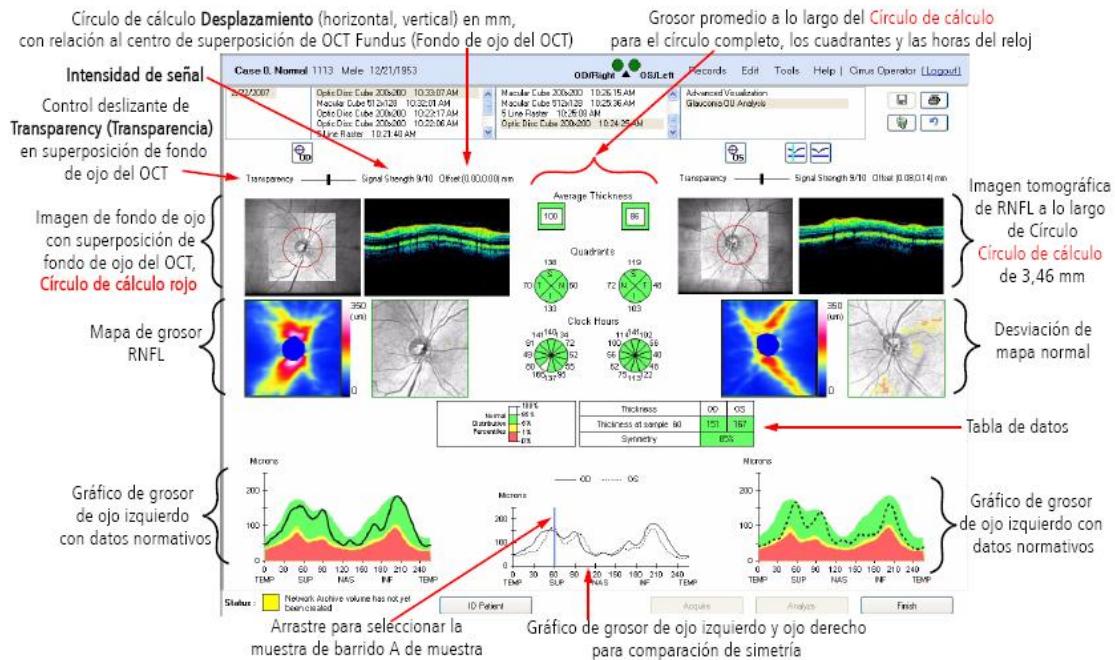


Figura 4: Análisis de los resultados de la medición de los espesores de la CFNR peripapilar medidas con el OCT Cirrus.

El Cirrus incorpora una base de datos normativa que permite comparar los valores del grosor de la CFNR obtenidos (en los cuadrantes retinianos y en 6 sectores peripapilares) con los valores de normalidad incluidos en la base de datos normativa, corregida para la edad. Cirrus utiliza un código de colores para indicar la situación del valor de cada parámetro dentro de la distribución de normalidad. Si el parámetro se encuentra por

debajo del 95% del intervalo de confianza del valor normal ajustado por edad, se representa en verde; si está entre el 95% y el 99%, se representa en amarillo y por encima del 99%, en rojo.

5.3.4. OCT Spectralis

El OCT Spectralis es un láser confocal de barrido que permite realizar el escaneo OCT a la vez que se realiza la observación con el láser confocal. Es el OCT comercializado más rápido ya que realiza 40.000 barridos por segundo. Además, incorpora una función de alineación ocular automática (eye tracking), que facilita la adquisición de las imágenes y aumenta la calidad, ya que reconoce el movimiento ocular y reposiciona el centrado de los barridos. De esta manera los datos adquiridos durante el movimiento ocular se descartan y la imagen real no tiene artefactos.

Incorpora además una tecnología de reducción de ruido. Con este sistema se capturan múltiples imágenes en la misma localización, los puntos no comunes entre las imágenes son identificados como ruido y son eliminados de la imagen final. Así, Spectralis aumenta considerablemente la calidad de imagen y permite conseguir detalles nunca vistos con ningún otro sistema ya que ofrece imágenes de muy alta resolución (hasta 3,5 μm), con alto contraste y menos grano que otros equipos.

Las imágenes se adquirieron sin dilatación pupilar y con el sistema de seguimiento de mirada activado. Se le colocó al paciente en la mentonera del aparato pidiendo que mirara al punto de fijación.

El Spectralis incorpora una base de datos normativa que permite comparar los valores del grosor de la CFNR obtenidos (en los cuadrantes retinianos y en 6 sectores peripapilares) con los valores de normalidad incluidos en la base de datos normativa, corregida para la edad. Spectralis utiliza un código de colores para indicar la situación del valor de cada parámetro dentro de la distribución de normalidad. Si el parámetro se encuentra por debajo del 95% del intervalo de confianza del valor normal ajustado por edad, se representa en verde; si está entre el 95% y el 99%, se representa en amarillo y por encima del 99%, en rojo.

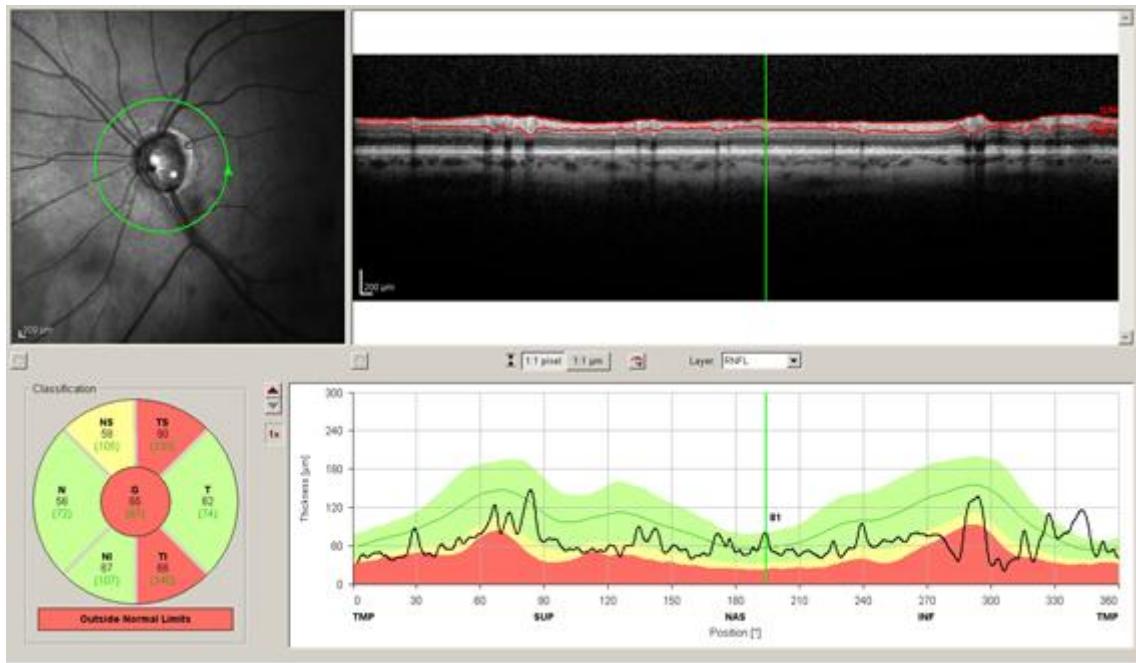


Figura 5: Análisis de los resultados de la medición de los espesores de la CFNR peripapilar medidas con el OCT Spectralis.

5.4. Clasificación en grupos

Los participantes serán clasificados en dos grupos:

- Grupo control: Sujetos con PIO ≤21 mmHg, y PA normales.
- Grupo AOS
 - 1. IA/H >=5-15 (leve)
 - 2. IA/H >=15-30 (moderado)
 - 3. IA/H >30 (severo)

5.5. Creación de una base de datos

Para trabajar con los resultados obtenidos en las diferentes exploraciones y perimetrías, se diseñó una base de datos a partir de una tabla de Microsoft Excel (Microsoft Office 2011, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU).

Para cada uno de los ojos a estudio se recogieron diversas variables, distribuidas en varios bloques:

-Primer bloque: Datos demográficos.

-Segundo bloque: Resultados de la exploración oftalmológica.

-Tercer bloque: Resultados de la PA.

-Cuarto bloque: Resultados de la exploración de la CFNR con el Cirrus.

-Quinto bloque: Resultados de la exploración de la CFNR con el Spectralis.

-Sexto bloque: Clasificación en grupos (normales y AOS).

-Séptimo bloque: Severidad del AOS según índice apnea-hipopnea.

Bloque 1: Datos Demográficos

Apellidos, nombre, sexo, ojo derecho u ojo izquierdo y número de historia clínica.

Bloque 2: Historia clínica y exploración oftalmológica

Para cada caso se realizó una historia y exploración oftalmológica completa. Se recogieron los siguientes datos:

- Edad.
- Agudeza visual (mejor agudeza visual corregida).
- Presión intraocular (PIO) basal.
- Paquimetría.

Bloque 3: Resultados de la perimetría automatizada convencional

Se incluyeron los siguientes datos en la base a partir de la perimetría con estímulo blanco sobre fondo blanco.

- Fecha de exploración.
- Valor de la DM.
- Valor de la DSM.
- Cumple o no cumple criterios de puntos patológicos, considerando como puntos alterados los criterios de Caprioli ⁽²⁴⁾ (3 o más puntos contiguos con una p<5% o 2 o más puntos contiguos con una p<1%, dentro del mismo hemicampo y excluyendo puntos en los polos de la mancha ciega).

- Cumple o no cumple criterios de índices patológicos, entendiendo como tal: DSM con una probabilidad <5%.

Diagnóstico final de la PA. Se consideró alterada cuando cumplía criterios de puntos o índices patológicos o presentó una prueba del hemicampo glaucomatoso fuera de límites normales.

- Valor umbral en cada uno de los 52 puntos del campo visual. Fueron numerados de acuerdo a la figura 6.

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

OJO IZQUIERDO

OJO DERECHO

Figura 6 : Numeración utilizada en este estudio para definir las diferentes localizaciones exploradas por la PA con la estrategia 24-2 SITA Standard.

Bloque 4: Parámetros de la CFNR y del NO obtenidos con el Cirrus

Se recogieron los siguientes parámetros:

- Fecha de exploración.

- Espesor medio de la CFNR en cada cuadrante: superior, nasal, inferior y temporal.
- Espesor global de la CFNR.
- Espesor de la CFNR en 12 sectores horarios.
- Parámetros morfológicos del nervio óptico: área de anillo, área de disco, promedio E/D, E/D vertical, volumen excavación.
- Niveles de probabilidad de los parámetros codificados por colores.

Bloque 5: Parámetros de la CFNR y del NO obtenidos con el Spectralis:

Se recogieron los siguientes parámetros, obtenidos con eye tracking:

- Espesor medio de la CFNR en cada cuadrante (superior: 46-135 grados, nasal: 136-225 grados, inferior: 226-315 grados y temporal: 316-345 grados).
- Espesor medio de la CFNR.
- Espesor de la CFNR en los sectores temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal, nasal superior y nasal inferior.
- Niveles de probabilidad de los parámetros codificados por colores.

Bloque 6: Clasificación en grupos diagnósticos.

Asignación de la muestra a uno de los 2 grupos del estudio, controles y AOS.

Bloque 7: Clasificación de los AOS según severidad

- Los participantes fueron clasificados en dos grupos:
- Grupo control: Sujetos con PIO ≤ 21 mmHg, y PA normales.
- Grupo AOS:
 - IA/H $\geq 5-15$ (leve)

- IA/H >=15-30 (moderado)
- IA/H >30 (avanzado)

5.6. Estadística

Todos los análisis estadísticos se realizarán con los programa SPSS (versión 20.0; IBM Corporation, Somers, EEUU) y MedCalc 12 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica), tras importar la base de datos creada en Excel a los mismos.

Estadística descriptiva

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

Estadística analítica

Se comprobó el ajuste a la normalidad de las diferentes variables a estudio mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S de 1 muestra). Se compararon las diferencias de los parámetros analizados mediante t de Student, ya que todas las variables del estudio siguieron una distribución normal. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0,05.

6. RESULTADOS

6.1. Estadística descriptiva:

6.1.1. Características de la muestra a estudio:

En los análisis estadísticos se incluyeron 117 sujetos divididos en 2 grupos: 84 normales y 33 pacientes AOS. Todos ellos firmaron el consentimiento informado.

Previamente, a la realización de cualquier análisis, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar el ajuste a la normalidad de las variables estudiadas, y se comprobó que todas siguieron una distribución normal. Así, para comparar las medias entre ambos grupos se utilizó un test paramétrico: la t de Student.

	CONTROLES		SAOS		p
	Media	DE	Media	DE	
Años	50,64	10,42	47,82	11,45	0,089
MAVC	0,93	0,10	0,97	0,08	0,001
Paquimetría(μm)	548,29	32,65	558,24	27,83	<0,001
PIO(mmHg)	16,59	2,30	13,92	2,58	0,03
DM PA (dB)	-0,53	1,02	-1,46	2,30	<0,001
DSM PA	1,45	0,23	1,91	0,76	<0,001
VFI PA	99,41	0,84	96,70	12,16	<0,001

Tabla 1: Características clínicas de la población de estudio, media y desviación estándar (DE). Las diferencias entre grupos se muestran en la columna p (t de Student).

MAVC= Mejor agudeza visual corregida; PIO= Presión intraocular; E/D= Relación excavación/disco vertical; DM= Desviación media; PA= Perimetría automatizada

convencional; DSM= Desviación sobre modelo; VFI= Índice de función visual; N= Número total; DE= Desviación estándar.

Grupo control

Este grupo estuvo formado por un total de 84 ojos, pertenecientes a 84 sujetos, 55 mujeres y 29 varones.

La edad media del grupo de control fue de $50,64 \pm 10,64$ años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad.

La AV media fue de $0,93 \pm 0,10$ y la PIO media de $16,59 \pm 2,30$ mmHg.

El espesor corneal central medio fue de $548,29 \pm 32,65$ μm .

Con respecto a los resultados de la PA, los valores de la DM fueron de $-0,53 \pm 1,02$ dB, los de la DSM $1,45 \pm 0,23$ y los del VFI $99,41 \pm 0,84$.

Grupo SAOS

Este grupo estuvo formado por un total de 33 ojos, pertenecientes a 33 sujetos, 9 mujeres y 24 varones.

La edad media del grupo de SAOS fue de $47,82 \pm 11,45$ años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad.

La AV media fue de $0,97 \pm 0,08$ y la PIO media de $13,92 \pm 2,58$ mmHg.

El espesor corneal central medio fue de $558,24 \pm 27,83$ μm .

Con respecto a los resultados de la PA, los valores de la DM fueron de $-1,46 \pm 2,30$ dB, los de la DSM $1,91 \pm 0,76$ y los del VFI $96,70 \pm 12,16$.

En cuanto a la edad no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre ninguno de los dos grupos de estudio. La AV fue menor en el grupo control ($p=0,001$) pero clínicamente poco relevante (AV de 0,93 en el grupo control frente a 0,97 en el grupo SAOS).

El valor de la PIO fue menor en los sujetos SAOS, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre estos y los SAOS (PIO de 13,92 mmHg en el grupo SAOS de frente a 16,59 mmHg en el grupo control; $p=0,003$).

La paquimetría mostró un mayor grosor corneal central en los sujetos SAOS que en el grupo control mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=<0,001$).

En cuanto a los resultados de la PA:

- Con respecto a la DM: se encontraron valores más negativos en los ojos SAOS que en los normales. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$)
- Con respecto a la DSM, se encontraron valores más altos en los ojos SAOS que en los normales. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).
- Con respecto al VFI los valores fueron más altos en ojos normales que en el grupo SAOS. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).

6.2. Estadística analítica

6.2.1. Espesores de la CFNR medidos con OCT Cirrus

Cirrus OCT presenta los espesores de la CFNR en 4 cuadrantes: superior, inferior, nasal y temporal. Además presenta un espesor medio y en 12 sectores horarios.

En la tabla 2 se muestran los valores de los espesores de la CFNR global, en los 4 cuadrantes, sectores medidos con el OCT Cirrus en cada uno de los grupos del estudio.

	CONTROLES				SAOS				p
	Mínimo	Máximo	Media	DE	Mínimo	Máximo	Media	DE	
H1	60	164	107,89	21,06	30	163	108,83	21,75	0,773
H2	61	134	95,05	17,25	61	160	90,12	18,52	0,071
H3	24	85	61,01	10,02	45	77	58,47	7,52	0,074
H4	44	112	70,33	13,26	30	104	66,56	12,37	0,059
H5	72	155	108,69	19,51	77	210	112,55	27,48	0,268
H6	84	247	144,85	25,66	103	213	146,94	23,62	0,586
H7	81	208	141,20	23,09	92	181	133,88	19,54	0,03
H8	39	126	67,61	13,51	42	95	64,20	10,91	0,08
H9	39	88	51,41	8,72	36	66	51,80	6,50	0,748
H10	44	123	76,90	12,53	43	100	74,48	11,35	0,195
H11	90	180	132,34	16,04	10	709	131,92	76,54	0,954
H12	65	186	120,45	26,89	11	183	123,58	31,51	0,477
Superior	87	161	120,24	15,40	55	151	118,62	16,89	0,508
Inferior	100	180	131,57	15,24	106	171	130,56	14,95	0,665
Nasal	55	103	75,55	10,80	52	148	74,05	15,52	0,439
Temporal	47	104	65,23	9,60	30	79	63,42	8,23	0,198
Global	80	120	98,16	8,50	61	114	95,48	9,19	0,048

Tabla 2: Espesores de la CFNR peripapilar medidos con el OCT Cirrus en la población normal y SAOS. H = Posición horaria; Min= mínimo; Máx= máximo; DE= Desviación estándar.

El espesor medio global de la CFNR en el grupo normal fue de $98,16 \pm 8,50 \mu\text{m}$ y en el grupo SAOS de $95,48 \pm 9,19 \mu\text{m}$. Los valores medios en el grupo normal fueron de $120,24 \pm 15,40 \mu\text{m}$ en el cuadrante superior, $131,57 \pm 15,24 \mu\text{m}$ en el cuadrante inferior, $75,55 \pm 10,80 \mu\text{m}$ en el cuadrante nasal; y $65,23 \pm 9,60 \mu\text{m}$ en el cuadrante temporal. Los valores medios en el grupo SAOS fueron $118,62 \pm 16,89 \mu\text{m}$ en el cuadrante superior, $130,56 \pm 14,95 \mu\text{m}$ en el cuadrante inferior, $74,05 \pm 15,52 \mu\text{m}$ en el cuadrante nasal, y $63,42 \pm 8,23 \mu\text{m}$ en el cuadrante temporal.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) entre el grupo control y SAOS para el parámetro de valor medio ($p=0,048$) y para el huso horario 7 de la CFNR ($p=0,03$).

6.2.2. Espesores de la CFNR medidos con OCT Spectralis

Spectralis OCT presenta los espesores de la CFNR en 4 cuadrantes: superior, inferior, nasal y temporal. Además presenta un espesor medio y en 6 sectores: temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal, nasal superior y nasal inferior.

	CONTROLES				SAOS				P
	Mínimo	Máximo	Media	DE	Mínimo	Máximo	Media	DE	
Global	77	137	101,59	9,31	78	933	112,47	104,48	0,217
Temporal	50	129	72,04	11,87	42	94	69,02	9,15	0,071
Temporal superior	99	191	139,06	16,97	11	160	128,20	22,18	<0,001
Temporal inferior	76	194	148,97	20,26	112	1184	162,72	130,61	0,220
Nasal	52	111	76,26	12,46	50	114	75,31	13,00	0,619
Nasal superior	65	186	109,09	21,17	49	170	108,39	23,39	0,832
Nasal inferior	83	172	119,22	21,66	63	213	120,06	27,96	0,813
Superior	90	168	123,90	16,12	71	152	119,06	13,87	0,039
Inferior	106	171	134,36	14,01	106	190	134,64	16,27	0,898
Nasal	52	111	76,26	12,46	30	114	73,72	14,11	0,195
Temporal	50	129	71,78	11,31	42	94	69,67	9,38	0,195

Tabla 3: Espesores de la CFNR peripapilar medidos con el OCT Spectralis en la población

normal y SAOS. Min= mínimo; Máx= máximo; DE= Desviación estandar.

El espesor medio global de la CFNR en el grupo normal fue de $101,59 \pm 9,31 \mu\text{m}$ y en el grupo SAOS de $112,47 \pm 0,217 \mu\text{m}$. Los valores medios en el grupo normal fueron de $123,90 \pm 16,12 \mu\text{m}$ en el cuadrante superior, $134,36 \pm 14,01 \mu\text{m}$ en el cuadrante inferior, $76,26 \pm 12,46 \mu\text{m}$ en el cuadrante nasal; y $71,78 \pm 11,31 \mu\text{m}$ en el cuadrante temporal. Los valores medios en el grupo SAOS fueron $119,06 \pm 13,87 \mu\text{m}$ en el cuadrante superior, $134,64 \pm 16,27 \mu\text{m}$ en el cuadrante inferior, $73,72 \pm 14,11 \mu\text{m}$ en el cuadrante nasal, y $69,67 \pm 9,38 \mu\text{m}$ en el cuadrante temporal.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre el grupo control y SAOS para el sector temporal superior ($p=0,048$) y para el cuadrante superior de la CFNR ($p=0,039$).

7. DISCUSIÓN

Se calcula que el SAOS afecta a un 2-4% de la población general adulta en el mundo industrializado. El problema afecta preferentemente a varones de edad media, y más del 60% de ellos son obesos.²⁵ Las mujeres suman un 12-35% de los casos y la mayoría de ellas son posmenopáusicas.^{26,27}

La tasa de muerte en pacientes con SAOS es mayor que en la población general. En una serie de 246 pacientes con SAOS no tratados, los sujetos que tenían más de 20 apneas/hora presentaron una probabilidad de supervivencia acumulada a 8 años de 0,63, mientras que en los que tenían menos de 20 apneas/hora el índice de supervivencia fue de 0,96.²⁸ En otro grupo de 127 pacientes con SAOS no tratados, la tasa anual de muertes a lo largo de 5 años de observación fue del 5,9%.²⁹ La mayoría de muertes de estas series se cree que son debidas a complicaciones cardiovasculares. Esta hipótesis quedó muy sustentada en otra serie observacional de casos de SAOS en la que se demostró que un 55% de las muertes ocurrió durante el sueño, lo que sugiere una relación causal del SAOS.³⁰

Sin embargo, el manejo terapéutico de estos pacientes es complejo ya que no existe un protocolo bien definido y hay que individualizar las medidas terapéuticas en cada caso dependiendo de las complicaciones asociadas y de factores como el IAH o la Sat O₂, entre otros. Con nuestro estudio hemos demostrado que existe una disminución moderada del espesor de la CFNR en pacientes SAOS con respecto a pacientes normales lo cual podría establecerse como marcador de daño neuronal provocado por las condiciones de hipoxemia e hipercapnia que se dan durante los episodios de apnea-hipopnea. Esta prueba nos serviría para completar el estudio de los pacientes

con SAOS, para darnos una aproximación de la gravedad del mismo en dependencia de la afectación del nervio óptico, así como para realizar un seguimiento objetivo del posible daño neuronal.

Además podríamos utilizarla como una herramienta de apoyo a la hora de seleccionar el tipo de tratamiento a realizar en estos pacientes en dependencia de si existe aceptación en el OCT o no.

8. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con SAOS presentaron una reducción de la CFNR en determinados sectores peripapilares medidos con el OCT Cirrus y con el OCT Spectralis.
2. Los pacientes con SAOS tuvieron una reducción de la sensibilidad retiniana, evaluada mediante la perimetría automatizada convencional, en relación a los individuos sanos.
3. Los espesores de la CFNR medidos con OCT en pacientes con sospecha de daño axonal debido a las alteraciones sistémicas que produce el SAOS podrían ser útiles como biomarcadores de daño neuronal.

9. REFERENCIAS

1. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685–689.
2. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746–1752.
3. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179–184.
4. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–1053.
5. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. Oxidative stress, inflammation, an much more.
6. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992; 72: 583–89.
7. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al: Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 175:1290-1297, 2007.
8. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and StratusOCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:827- 37.

9. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, et al. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;137:228-35.
10. Budenz DL, Michael A, Chang RT, et al. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:3-9.
11. Sihota R, Sony P, Gupta V, et al. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2006-10.
12. Ferreras A, Pablo LE, Pajarín AB, Larrosa J, Polo V, Honrubia FM. Logistic regression analysis for early glaucoma diagnosis using optical coherence tomography. *Archives Ophthalmol* 2008;126:465-470.
13. Garcia-Martin E, Pablo LE, Herrero R, Satue M, Polo V, Larrosa JM, Martin J, Fernandez J. Diagnostic Ability of a Linear Discriminant Function for Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Multiple Sclerosis. *Ophthalmology*. 2012 Apr 3. [Epub ahead of print].
14. García Martín E, Fuertes Lázaro I, Javier Fernández Tirado F, Emilio Pablo Júlvez L. Usefulness of the new Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) devices in the study of degenerative dementias. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011 Nov;86(11):347-50.
15. Haponik EF, Smith PL, Meyers DA, et al. Evaluation of sleep disordered breathing; is polysomnography necessary? *Am J Med* 1984; 77: 617-677.
16. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991; 115: 356-359.

17. Block AJ, Cohn MA, Conway WA, et al. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Sleep* 1985; 8: 371-379.
18. McAvoy RD. Guidelines for respiratory sleep studies. Sydney: Thoracic Society of Australia and New Zealand, 1988.
19. American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 559-568.
20. Aubert-Tulkens G, Lulee C, Rodenstein DO. Cure of sleep apnea syndrome after long-term nasal continuous positive airway pressure therapy and weight loss. *Sleep* 1989; 12: 216-222.
21. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones, et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
22. Sanders MH. Nasal CPAP effect on patterns of sleep apnea. *Chest* 1984; 86: 839-844.
23. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 831-6.
24. Caprioli J. Automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 235-239.
25. Guilleminault C, Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. En: Guilleminault C, Dement WV (ed.). *Sleep Apneas Syndromes*. New York: Liss, 1978; 1-12.

26. Leech JA, Onal E, Dulberg C, et al. A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 94: 983-988.
27. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, et al. Women and the obstructive apnea syndrome. *Chest* 1988; 93: 104-109.
28. He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
29. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term out-come for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *CHest* 1988; 94: 1.200-1.204.
30. Thorpy MJ, Ledereich PS, Glovinsky PB, et al. Nocturnal death in patients with obstructive sleep apnea: the Montefiore long-term follow-up study. *Sleep Research* 1990; 19: 301-305.