

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio vascular de nervio óptico y macular con OCT-A en
pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y
pseudoexfoliativo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sara García Caride

Directores

Lucía Perucho González
Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Julián García Feijóo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO VASCULAR DE NERVIÓ ÓPTICO Y MACULAR CON OCT-A EN
PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y
PSEUDOEXFOLIATIVO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sara García Caride

DIRECTORES

Lucía Perucho González
Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Julián García Feijóo

ESTUDIO VASCULAR DE NERVIÓ ÓPTICO Y MACULAR CON OCT-A EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y PSEUDOEXFOLIATIVO



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y
OTORRINOLARINGOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

Sara García Caride

DIRECTORES

Lucía Perucho González.
Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Julián García Feijóo

Madrid, 2021

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor **Julián García Feijoó**, por haberme guiado en cada una de las etapas de este proyecto. Por su gran aportación a mi formación, mostrándome los valores más humanos de esta profesión.

A **Lucía Perucho** por enseñarme a afrontar el trabajo con positividad y energía. Por su capacidad de iniciativa, y por transmitirme que las cosas son más fáciles de lo que parecen. Gracias por haber confiado en mi.

A **Federico Saéñz-Francés**, por su amabilidad constante y por hacerlo todo más fácil.

A todos **los adjuntos y residentes** del Hospital Clínico San Carlos, por haberme permitido crecer a vuestro lado día a día en estos cuatro magníficos años.

A todos **los pacientes** que han participado en esta Tesis, por haberme regalado su tiempo para profundizar en su patología.

A **mi familia** por estar siempre ahí, por su cariño incondicional y por ayudarme a llegar hasta aquí.

A ti **Iker** por ser mi motivación, mi confidente, mi alegría, y mi vida.

ÍNDICE

RESUMEN / ABSTRACT	7
1. RESUMEN.....	7
2. ABSTRACT	12
LISTA DE ABREVIATURAS	19
COMUNICACIONES EN CONGRESOS	23
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	27
INTRODUCCIÓN.....	33
1. ANATOMÍA OCULAR: NERVIÓ ÓPTICO Y RETINA.....	33
1.1 HISTOLOGÍA DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA RETINA.....	33
1.2 ANATOMIA VASCULAR DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA RETINA.....	36
1.3 FISIOLÓGÍA DE LA PERFUSIÓN OCULAR.....	39
2. GLAUCOMA	41
2.1 DEFINICIÓN DE GLAUCOMA	41
2.2 CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA.....	43
2.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA	45
3. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.....	45
3.1 FACTORES DE RIESGO EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.....	46
3.2 FISIOPATOLOGÍA GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.....	46
4. SÍNDROME Y GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO.....	48
4.1 RESEÑA HISTÓRICA.....	48
4.2 TERMINOLOGÍA.....	50
4.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	52
4.4 SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO Y GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO	54
4.5 FISIOPATOLOGÍA.....	55
4.6 SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO Y ENFERMEDAD SISTÉMICA.....	62
4.7 DIFERENCIAS ENTRE EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y PSEUDOEXFOLIATIVO.....	62
5. EXPLORACIONES HEMODINÁMICAS EN GLAUCOMA.....	64
5.1 FLUJÓMETRÍA CON LÁSER DOPPLER.....	64
5.2 MEDICIÓN DE LA HEMOGLOBINA PAPILAR.....	65
5.3 ECOGRAFÍA DOPPLER EN GLAUCOMA.....	67
5.4 ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA, VERDE INDOCIANINA EN GLAUCOMA.....	68
6. ANGIOGRAFÍA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	69
6.1 LA OCT COMO PRECURSORA DE LA OCT-A.....	69
6.2 BASES TÉCNICAS DE LA OCT-A.....	73
6.3 PLATAFORMAS DE ANÁLISIS DE OCT-A	75
6.4 OCT-A PLEX ELITE 9000 (Carl Zeiss) Y ARI-NET	76
6.5 IDENTIFICACIÓN DE PLEXOS VASCULARES CON OCT-A	78
6.6 ANÁLISIS CUANTITATIVO CON OCT-A.....	79
6.7 APLICACIÓN CLÍNICA DE LA OCT-A EN GLAUCOMA.....	80

OBJETIVOS	83
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	87
1. ESTUDIO I.....	87
1.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO I.....	87
1.2 SUJETOS	87
1.2.1 Criterio de inclusión y de exclusión	87
1.3 MATERIAL Y MÉTODOS	89
1.3.1 Protocolo exploratorio.....	89
1.3.2 Descripción del protocolo exploratorio.....	90
1.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	99
2. ESTUDIO II.....	100
2.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO II	100
2.2 SUJETOS	100
2.2.1 Criterios de inclusión y de exclusión.	101
2.3 MATERIAL Y MÉTODOS	102
2.3.1 Protocolo exploratorio.....	102
2.3.2 Descripción del protocolo exploratorio.....	106
2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	108
RESULTADOS	113
1. ESTUDIO I.....	113
1.1 RESULTADOS EXAMEN I.....	113
1.2 RESULTADOS EXAMEN II.....	113
2. ESTUDIO II.....	119
2.1 RESULTADOS EXAMEN I.....	119
2.2 RESULTADOS EXAMEN II.	122
2.3 RESULTADOS EXAMEN III.	134
2.4 RELACIÓN VARIABLES COINCIDENTES EN OCT-A, OCT Y E/P EN H ^a	135
2.5 PREDICCIÓN DE ENFERMEDAD GLAUCOMATOSA	139
DISCUSIÓN	145
1. ESTUDIO I.....	145
2. ESTUDIO II.....	149
2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	149
2.2 IMPLICACIÓN VASCULAR EN EL GPEX Y GPAA.	151
3. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS.	159
APORTACIONES ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO	163
CONCLUSIONES	167
BIBLIOGRAFÍA	171
ANEXOS	185
1. ANEXO I. Aprobación comité de ética.....	185
2. ANEXO II. Información al Paciente.....	186

RESUMEN Y ABSTRACT

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica, asociada con un daño estructural característico del nervio óptico, caracterizado por la pérdida axonal de las células ganglionares que ocasiona una disfunción visual que puede ser causado por varios procesos patológicos. No se trata por tanto de una entidad única.

Es importante destacar la importancia de los factores vasculares como factor de riesgo de glaucoma. Ha sido ya probada la asociación entre baja presión de perfusión ocular y la mayor prevalencia de glaucoma.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) se ha introducido en el estudio vascular del nervio óptico en los últimos años. Se trata de una técnica no invasiva, que permite obtener imágenes en tres dimensiones, tanto de la densidad microvascular de la cabeza del nervio óptico, como de las capas vasculares maculares más superficiales que dependen de la arteria central de la retina, como de las capas más profundas dependientes de las arterias ciliares cortas.

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y el glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX) son dos procesos patológicos distintos que derivan en un daño común. Esta nueva herramienta supone una oportunidad para analizar si existen diferencias vasculares entre ambos tipos de glaucoma.

OBJETIVOS

1. Evaluar la reproducibilidad de los parámetros de densidad vascular e índice de flujo sanguíneo macular y de nervio óptico en sujetos sanos medidos mediante OCT-A.
2. Evaluar parámetros de densidad vascular e índice de flujo sanguíneo macular y de nervio óptico en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo y sujetos sanos medidos mediante OCT-A.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó el dispositivo de OCT-A Swept-Source Plex Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). El tipo de scan realizado fue B-scan de 6x6 mm, centrado en mácula y posteriormente en el nervio óptico. Las características del dispositivo fueron: 1060 nm longitud de onda central, 6,3 μm resolución axial, 20 μm resolución transversa, 100000 scans/seg velocidad de scan. La plataforma online ARI Net (Advanced Retina Imaging Network) se empleó para la evaluación de las imágenes adquiridas.

8

Estudio I: Estudio de diseño transversal. En una única sesión se realizó la toma de seis imágenes consecutivas de cada ojo, las tres primeras centradas en la mácula y las tres siguientes centradas en el nervio óptico. Se incluyeron 18 personas sanas con edades comprendidas entre los 26 y los 45 años, media \pm desviación típica es 29,11 \pm 4,04 años.

Estudio II: Estudio de diseño transversal. Se incluyeron 136 sujetos con edades comprendidas entre los 27 y los 88 años, la media \pm desviación típica es 70,3 \pm 11,86 años, se analizó la información de 245 ojos (27 ojos fueron excluidos, por no conseguir una calidad de imagen suficiente). Se incluyeron 53 (21,6%) ojos sanos, 129 (52,7%) ojos de pacientes diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y 63 (25,7%) ojos de pacientes diagnosticados de glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX).

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica sistémica orientada a descartar las condiciones sistémicas (hipertensión arterial, dislipemia, fumador, migraña e diabetes mellitus) exploración oftalmológica completa (agudeza visual, toma de presión intraocular, paquimetría, valores de defecto medio y pérdida de la varianza del campo visual, tratamiento oftalmológico, examen corneal y de fondo de ojo) y medida de tensión arterial, así como de saturación arterial pulsimétrica y frecuencia cardiaca. A continuación, una OCT-A. Y finalmente un examen con OCT .

RESULTADOS

Estudio I: Se analizó la información de ambos ojos obteniendo un total de 3 imágenes maculares y 3 de nervio óptico, realizadas de manera consecutiva.

En cuanto a las medidas de reproducibilidad relacionadas con el nervio óptico para el índice de flujo de la CFNR peripapilar (se explica el 83,11% de la variabilidad con un único factor) y para densidad de perfusión capilar (DPC) de la CFNR peripapilar (se explica el 65,97% de la variabilidad con un único factor).

En lo que respecta a las medidas de reproducibilidad maculares para la medición de la densidad de perfusión vascular macular retiniana (se explica el 86,83% de la variabilidad con un único factor) y para la zona avascular foveal (ZAF) (se explica el 59,66% de la variabilidad con un único factor).

Estudio II: En las mediciones de tensión arterial, pulso, frecuencia cardiaca, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus y migrañas, fumador, paquimetría, excavación papilar, defecto medio del campo visual y pérdida de varianza del campo visual, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico no se encuentran diferencias significativas según el tipo de glaucoma ($p>0.05$). Los GPAA ($67,96\pm 11,52$ años) fueron más jóvenes que los

pacientes con GPEX ($75,90 \pm 4,70$ años) ($p = 0,000$). También se encontraron diferencias significativas en las mediciones de agudeza visual y PIO. Los pacientes con GPAA tenían valores medios significativamente mayores que los pacientes de GPEX para la agudeza visual ($0,78 \pm 0,21$; $0,70 \pm 0,21$) ($p = 0,035$) y la presión intraocular ($17,54 \pm 3,80$; $14,79 \pm 2,74$) ($p = 0,00$).

En relación con las medidas de nervio óptico hemos encontrado en nuestro trabajo que: el índice de flujo (media \pm desviación típica) es significativamente superior ($p = 0,000$) en los sujetos sanos ($0,54 \pm 0,03$) que en los pacientes con GPEX ($0,47 \pm 0,04$) y GPAA ($0,47 \pm 0,05$). Pero no se encuentran diferencias entre los dos tipos de glaucoma ($p = 0,765$). La densidad de perfusión capilar peripapilar obtiene los mismos resultados: es significativamente superior ($p = 0,000$) en los sujetos sanos ($0,58 \pm 0,01$) que en los pacientes con GPEX ($0,56 \pm 0,03$) y GPAA ($0,57 \pm 0,03$). Sin embargo, no se observaron diferencias entre los dos tipos de glaucoma ($p = 0,15$).

10

En relación con las medidas maculares: los valores medios de las mediciones de la densidad de perfusión vascular, en retina global ($0,40 \pm 0,04$; $0,33 \pm 0,10$; $0,34 \pm 0,10$), superficial ($0,38 \pm 0,05$; $0,31 \pm 0,09$; $0,32 \pm 0,09$) y profunda ($0,24 \pm 0,08$; $0,15 \pm 0,08$; $0,16 \pm 0,09$) grupo de sanos, GPEX y GPAA fueron muy similares respectivamente, sin diferencias significativas, ($p = 0,65$; $p = 0,66$; $p = 0,462$) retina, superficial y profunda respectivamente en la comparación entre GPEX y GPAA. En la comparación entre los tres grupos, los pacientes sanos tienen valores significativamente superiores en media en todas las mediciones, retina, superficial y profunda ($p = 0,00$). En el análisis de la ZAF las mediciones son similares para sanos ($0,50 \pm 0,071$), GPEX ($0,46 \pm 0,08$) y GPAA ($0,48 \pm 0,09$) no encontrando diferencias en los tres grupos ($p = 0,055$).

CONCLUSIONES

1. La reproducibilidad de las variables medidas mediante OCT-A: índice de flujo y densidad de perfusión capilar de la CFNR peripapilar y, por otro lado, la densidad de perfusión vascular macular y la zona avascular foveal estudiadas es buena en sujetos sanos.
2. Los pacientes con glaucoma presentan una disminución de la densidad vascular tanto macular como peripapilar medida con OCT-A frente a los sujetos sanos.
3. No se han encontrado diferencias en los parámetros de OCT-A estudiados entre pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION

Glaucoma is an optic neuropathy which leads to visual dysfunction. It is associated with ganglion cells axon loss that could be caused by different pathological processes. It is important to highlight the importance of vascular factors as a risk factor for glaucoma. The association between low ocular perfusion pressure and the higher prevalence of glaucoma has already been proven .

Optical coherence tomography angiography (OCT-A) has been introduced in the vascular study of the optic nerve since the last three years. It is a non-invasive technique. Three-dimensional images can be obtained with OCT-A. These images could be of the microvascular density of the optic nerve head, as well as of the more superficial macular vascular layers that depend on the central artery of the retina, as well as the layers deeper dependent on the short ciliary arteries.

12

Primary open angle glaucoma (POAG) and pseudoexfoliative glaucoma (GPEX) are two different pathological processes that lead to common damage. This new tool is an opportunity to obtain evidence of the existence of vascular differences between the two.

OBJECTIVES

1. To evaluate the reproducibility of the parameters of vascular density and blood flow index of the optic nerve and the macula in healthy subjects with OCT-A.
2. To evaluate vascular density parameters and blood flow index of the optic nerve and the macula in patients with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, and healthy subjects with OCT-A.

MATERIAL AND METHODS

The OCT-A Swept-Source Plex Elite 9000 device (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) was used. The type of scan performed was 6x6 mm B-scan, centered on the macula and later on the optic nerve. The characteristics of the device were: 1060 nm central wavelength, 6,3 μm axial resolution, 20 μm transverse resolution, 100,000 scans / sec scan speed. The online platform ARI Net (Advanced Retina Imaging Network) was used for the evaluation of the acquired images.

Study I: Images with OCT-A were obtained in a unique session. Eighteen healthy people aged between 26 and 45 were included , average \pm standard deviation is 29,11 \pm 4,04.

Study II: Thirty-six 36 subjects aged between 27 and 88 were included (mean \pm standard deviation is 70,3 \pm 11,86). The information of 245 eyes was analyzed: fifty-three (21,6%) healthy eyes, 129(52,7%) eyes of patients diagnosed with primary open-angle glaucoma (POAG) and 63(25,7%) eyes of patients diagnosed with pseudoexfoliative glaucoma (GPEX) .

The systemic medical history of the participants was revised in order to rule out systemic conditions (arterial hypertension, dyslipidaemia, smoking, migraine and diabetes mellitus) a complete ophthalmological examination was performed (visual acuity, intraocular pressure measurement, pachymetry, mean defect values and loss of variance of the visual field, ophthalmological treatment, corneal and fundus examination) and blood pressure, as well as pulsometric arterial saturation and heart rate were also measured. Following, an OCT-A and an exam with OCT were also performed.

RESULTS

Study I: The information from both eyes was analyzed obtaining a total of 3 macular images and 3 of the optic nerve images, performed consecutively.

Regarding the reproducibility measures for the peripapillary RNFL flow index the 83,11% of the variability is explained with a single factor and for the peripapillary RNFL capillary perfusion density (CPD) of the 65,97% of the variability is explained with a single factor. Regarding macular vascular density measures of the retinal vascular perfusion 86,83% of the variability is explained with a single factor and for the foveal avascular zone 59,66% of the variability is explained with a single single factor.

Study II: No significant differences ($p > 0.05$) were found according to the type of glaucoma in the following factors: blood pressure, pulse, heart rate, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and migraines, smoker, pachymetry, papillary excavation, mean visual field defect and loss of variance of the visual field, medical treatment, surgical treatment. Patients with POAG ($67,96 \pm 11,52$ years) were younger than patients with GPEX ($75,90 \pm 4,70$ years) ($p = 0,000$). Significant differences were also found in visual acuity and IOP measurements. POAG patients had significantly higher mean values than GPEX patients for visual acuity ($0,78 \pm 0,2$; $0,70 \pm 0,21$) ($p = 0,035$) and intraocular pressure ($17,54 \pm 3,8$; $14,79 \pm 2,74$) ($p = 0,00$).

Regarding optic nerve measures we have found in our study that: the flow index (mean \pm standard deviation) is significantly higher ($p = 0,000$) in healthy subjects ($0,54 \pm 0,0382$) than in the patients with GPEX ($0,47 \pm 0,04$) and POAG ($0,47 \pm 0,05$). But no differences were found between the two types of glaucoma ($p = 0,765$). The peripapillary capillary perfusion density obtained the same results: it was significantly higher ($p = 0,000$) in healthy subjects ($0,5846 \pm 0,0136$) than in patients with GPEX ($0,56 \pm 0,03$) and POAG ($0,57 \pm 0,03$). But no differences were found between the two types of glaucoma ($p = 0,15$). In relation to macular measurements: the mean values of vascular perfusion density in retina ($0,40 \pm 0,04$; $0,3 \pm 0,10$; $0,3 \pm 0,10$), superficial ($0,38 \pm 0,05$; $0,31 \pm 0,09$; $0,32 \pm 0,09$) and

deep ($0,24\pm 0,08$; $0,15\pm 0,08$; $0,16\pm 0,09$) of the healthy, GPEX and POAG group were respectively very similar, without significant differences, ($p=0,65$; $p=0,66$; $p=0,462$) retina, superficial and deep respectively in the comparison between GPEX and POAG. In the comparison between the three groups, healthy patients have significantly higher mean values in all measurements, retina, superficial and deep ($p=0,00$). In the analysis of the FAZ the measurements were similar for healthy ($0,50\pm 0,07$), GPEX ($0,46 \pm 0,08$) and POAG ($0,48 \pm 0,09$) no differences were found in the three groups ($p=0,055$).

CONCLUSIONS

1. The reproducibility of the variables (flow index and capillary perfusion density of the peripapillary RNFL; macular vascular perfusion density; foveal avascular zone) studied with OCT-A are good.
2. Glaucoma patients present a decrease in both macular and peripapillary vascular density measured with OCT-A compared to healthy subjects.
3. No differences were found in the OCT-A parameters studied between patients with primary open-angle glaucoma and patients with pseudoexfoliative glaucoma.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ARI-Net	Advanced Retina Imaging-Network
AV	Agudeza visual
CCG	Complejo de células ganglionares
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
DM	Diabetes mellitus
DPC	Densidad de perfusión capilar
DPVm	Densidad de perfusión vascular
E/P	Excavación/Papila
GPA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GPEX	Glaucoma pseudoexfoliativo
SPEX	Síndrome pseudoexfoliativo
IF	Índice de flujo
MLI	Membrana limitante interna
OCT	Optic coherence tomography
OCT-A	Optic coherence tomography - Angiography
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
PEX	Pseudoexfoliación
PIO	Presión intraocular
TEX	True exfoliation
ZAF	Zona avascular foveal

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

Presentación en el 14° Congreso de la Sociedad Europea de Glaucoma celebrado de manera virtual del 12 al 13 de diciembre de 2020 como comunicación en póster:

- *“Capillary flux index measured with the PLEX Elite 9000 Swept-Source Angio OCT and Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Thickness measured by Heidelberg Optical Coherence Tomography (OCT) in exfoliative glaucoma (XFG) patients compared to healthy controls”.*

Presentación en el 96° Congreso de la Sociedad Española de oftalmología celebrado de manera virtual del 24 al 27 de septiembre de 2020 como comunicación en póster:

- *“Comparación del índice de flujo peripapilar, flujo macular y grosor coriocapilar en pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo y primario de ángulo abierto mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica PLEX ELITE 9000”.*

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El glaucoma se define como una neuropatía óptica progresiva y crónica, que presenta cambios morfológicos característicos en la papila y en la capa de fibras nerviosas retinianas. Estos cambios están asociados con la muerte progresiva de las células ganglionares retinianas y la pérdida consiguiente del campo visual (1).

Entre los factores de riesgo de glaucoma, se encuentra la presión intraocular elevada y otros aportados en parte por el estudio OHTS (2), como son, la edad, la raza, la miopía, el grosor corneal y factores genéticos. Además de los anteriores, es importante destacar los factores vasculares, que suponen un riesgo para el desarrollo de glaucoma. Y es que la asociación entre presión de perfusión ocular baja y una mayor prevalencia de glaucoma ha sido un hallazgo en diferentes estudios (3). Fenómenos que favorecen el menor aporte de flujo vascular como el vasoespasmo local, la hipertensión arterial, o la hipotensión nocturna resultan decisivos para el desarrollo del glaucoma. Sin embargo, el conocimiento de esta variable tan compleja y su interacción con el resto de factores de riesgo es todavía limitado. La importancia exacta que tiene la presión de perfusión ocular en el manejo del glaucoma es incierta.

27

De hecho, en la fisiopatología del glaucoma están involucradas por un lado la hipótesis mecánica, que sostiene que la presión intraocular elevada ejerce una deformación sobre la lámina cribosa y el canal escleral. Y por otro, la hipótesis vascular, según ésta la regulación vascular, condiciona un aporte de nutrientes deficitario, lo que provocaría el daño en la lámina cribosa y en los axones neuronales.

En cuanto a la anatomía vascular del nervio óptico, existen dos sistemas arteriales. La arteria central de la retina que nutre la capa de fibras nerviosas de la retina, y las arterias ciliares posteriores cortas que nutren la lámina cribosa, y las capas prelaminares.

En un intento por conocer más a fondo la vascularización del nervio óptico se ha estudiado la perfusión ocular con diversas técnicas. Desde la angiografía con fluoresceína, técnica invasiva que se centra sobre todo en mostrar la red vascular superficial que dependen de la arteria central de la retina hasta el doppler-OCT, técnica no invasiva que muestra el flujo sanguíneo retrobulbar.

Desde hace aproximadamente más de seis años, al arsenal del estudio vascular del nervio óptico se ha incorporado, la angiografía mediante tomografía de coherencia óptica (OCT-A, por sus siglas en inglés). Se trata de una técnica no invasiva, que permite obtener imágenes en 3 dimensiones, de la densidad microvascular de la cabeza del nervio óptico, tanto de las capas vasculares más superficiales que dependen de la arteria central de la retina, como de las capas más profundas dependientes de las arterias ciliares cortas.

Ya se ha evidenciado en estudios previos, que en glaucomas iniciales, moderados y avanzados existe una disminución de la red vascular peripapilar (4).

Recapitulando; el diagnóstico de glaucoma ha pasado por diferentes fases desde el análisis visual de la papila óptica, al análisis funcional mediante a la automatización del campo visual, y la tomografía por coherencia óptica, por sus siglas en inglés OCT, que permite cuantificar la capa de fibras nerviosas retinianas a nivel del nervio óptico. La OCT, ha permitido avanzar en el diagnóstico precoz el glaucoma, así como en un mejor

seguimiento de este. Y es ahora, cuando se incorpora una nueva herramienta para el diagnóstico del glaucoma la OCT-A, que se apoya en la ya conocida OCT, pero permite avanzar en el área vascular, que forma parte de la patogénesis del glaucoma.

Con el presente trabajo, se pretende avanzar en el estudio vascular, del nervio óptico, centrándonos en el glaucoma pseudoexfoliativo y el glaucoma primario de ángulo abierto. Se compararán parámetros tomados mediante OCT-A, como la densidad vascular y el índice de flujo del nervio óptico entre pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo y glaucoma primario de ángulo abierto en estadios similares de la enfermedad. Porque sólo comprendiendo mejor la enfermedad se podrá progresar en su diagnóstico y tratamiento.

Las hipótesis de la presente tesis son:

1. El glaucoma pseudoexfoliativo presenta una alteración vascular ocular, basada en el flujo y la densidad vascular macular y circumpapilar, mayor que el glaucoma primario de ángulo abierto.
2. Los pacientes con glaucoma tienen una menor densidad vascular macular y circumpapilar frente a sujetos sanos.
3. La OCT-A es una técnica diagnóstica reproducible para la valoración vascular de nervio óptico y de la mácula.

INTRODUCCIÓN

I. ANATOMÍA OCULAR: NERVIÓ ÓPTICO Y RETINA.

I.1 HISTOLOGÍA DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA RETINA

Histología del nervio óptico

El nervio óptico o segundo par craneal es un nervio sensitivo. Constituye embriológicamente una parte del sistema nervioso central, y por ello se encuentra rodeado por cubiertas meníngeas. Los componentes celulares del nervio óptico son (5):

- *Axones de las células ganglionares.*
- *Células gliales: astrocitos, oligodendrocitos y microglía.*
- *Tejido conectivo que constituye la lámina cribosa y los tabiques que fasciculan el nervio.*
- *Vasos sanguíneos* derivados tanto del sistema de la arteria central de la retina como del sistema ciliar.

La vía visual, está constituida por cuatro neuronas. Teniendo su origen en los fotorreceptores retinianos (*primera neurona*), que envían señales a las células bipolares de la retina (*segunda neurona*). Estas sinaptan con las células ganglionares (*tercera neurona*). Las células ganglionares tienen su soma en la retina y su axón conforma el nervio óptico.

Los axones de las células ganglionares abandonan el globo ocular conformando la *cabeza del nervio óptico*. Los axones de las células ganglionares del lado temporal pasarán al nervio óptico del mismo lado, y las nasales se decusarán al nervio contralateral, en el *quiasma óptico*. Ambos terminarán sinaptando con las neuronas situadas en los cuerpos geniculados laterales, que constituyen la *cuarta neurona* de la vía visual. Desde los cuerpos geniculados partirán las cintillas ópticas que terminan en la corteza occipital (6).

Simplificando, los puntos clave en el trayecto del nervio óptico son la cabeza del nervio y el quiasma óptico.

Histología de la retina

Desde el punto de vista histológico la retina esta constituida por tres tipos de células dispuestas en diferentes capas. Los tipos celulares que la componen son células epiteliales, neuronas (fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares, células horizontales, amacrinas, e interplexiformes) y células gliales (células de Müller, astroglia y la microglía). La división en capas que se ha hecho clásicamente de la retina es la siguiente, analizada desde su parte externa, desde la coroides, hacia interna, es decir, hacia la cavidad vítrea (figura 1) (7):

- *Capa de epitelio pigmentario*: es una capa unicelular formada por células epiteliales.
- *Capa de conos y bastones*: formada por los segmentos externos de los fotorreceptores.
- *Capa limitante externa*: Constituida por los complejos de unión entre las membranas de las células de Müller y los segmentos internos de los fotorreceptores.
- *Capa nuclear externa*: Contiene el cuerpo de los fotorreceptores.
- *Capa plexiforme externa*: Se compone de las sinapsis entre los fotorreceptores y las células bipolares y horizontales.
- *Capa nuclear interna*: Formada por los cuerpos de las células bipolares, horizontales y amacrinas, y el núcleo de las células de Müller. Las células bipolares son las neuronas de conducción mas numerosas. Existen dos tipos: las células bipolares de los bastones y las de los conos. A su vez las células bipolares de los conos pueden ser enanas o difusas.

- *Capa plexiforme interna*: formada por la sinapsis de las células bipolares, ganglionares y amacrinas.
- *Capa de células ganglionares*: formada por lo núcleos de las células ganglionares, astrocitos y células amacrinas. Las dendritas de células ganglionares sinaptan con bipolares y amacrinas a nivel de la plexiforme interna y su axón se extiende hasta el núcleo geniculado lateral (NGL) donde sinapta con células parvo y magno celulares. Este axón formará parte de la capa de fibras nerviosas de la retina. Existen dos tipos de células ganglionares: difusas y enanas. Las difusas o M están relacionadas con varias bipolares y hacen sinapsis en los estratos magnocelulares del NGL. Perciben rasgos gruesos y movimiento. Las enanas o P relacionadas solo con una bipolar (90%). Hacen sinapsis con las capas parvo celulares del NGL. Perciben las formas, detalles finos y el color.
- *Capa de fibras nerviosas*: se compone de los axones de las células ganglionares. Que de forma organizada se abandonan la retina conformando el nervio óptico.

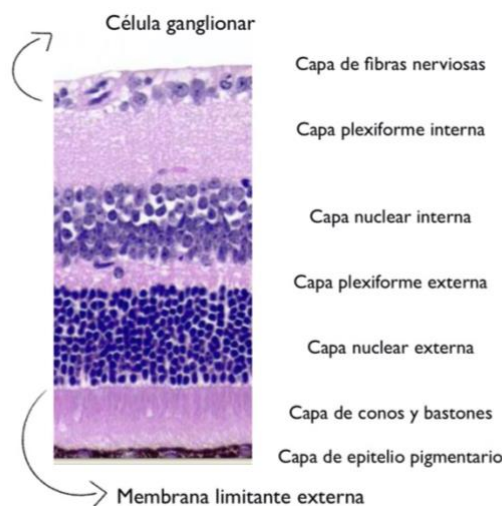


Figura I: Representación histológica de las distintas capas de la retina.

1.2 ANATOMIA VASCULAR DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA RETINA

Anatomía vascular del nervio óptico

La cabeza del nervio óptico es la parte más anterior del mismo. Se divide en cuatro partes, de anterior a posterior serían: la capa superficial de fibras nerviosas de la retina, la región preliminar, la región de la lámina cribosa y la región retrolaminar.

Toda la irrigación del globo ocular depende de la arteria oftálmica (AO). De esta parten 11 colaterales, entre ellas la arteria central de la retina (ACR) y las arterias ciliares posteriores cortas (ACP). Estas dos arterias forman parte de los dos sistemas vasculares de irrigación que se han diferenciado en el globo ocular: el sistema de irrigación retiniano formado por la arteria central de la retina y el uveal formado por las arterias ciliares posteriores cortas.

El sistema de irrigación retiniano representa solamente el 4% del flujo ocular, se caracteriza por ser una circulación de bajo flujo y alta extracción de oxígeno. Carece de inervación neuronal. Nutre exclusivamente la capa de fibras nerviosas de la retina y en la cabeza del nervio óptico (su capa de fibras nerviosas retiniana y su región retrolaminar).

Por su parte el sistema de irrigación uveal proporciona el 85% del flujo sanguíneo ocular, se caracteriza por ser una circulación de alto flujo y baja extracción de oxígeno. Posee inervación neuronal. Y nutre la coroides, las capas externas de la retina, y en la cabeza del nervio óptico (su región prelaminar y de la lámina cribosa) (figura 2) (5).

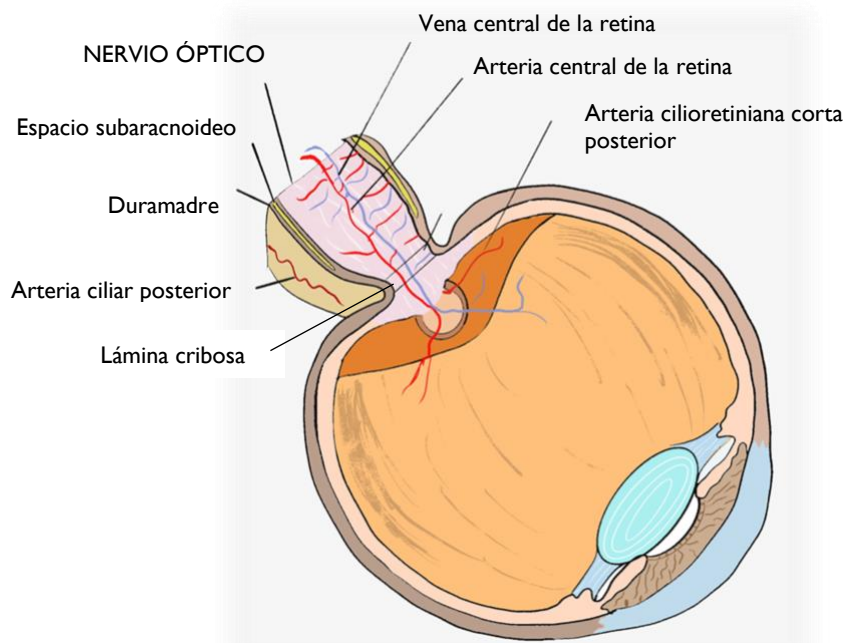


Figura 2 : Esquema de la irrigación vascular de la cabeza del nervio óptico. La irrigación de la cabeza del nervio óptico depende de la arteria central de la retina (irriga la superficie papilar y la retrolaminar del nervio óptico, también suplementada por pequeñas ramas meníngeas piales) y las arterias ciliares cortas posteriores irrigan la porción preliminar y laminar del nervio óptico directamente o a través del círculo arterial de Zinn-Haller.

Anatomía vascular de la retina

Diferenciaremos en la retina dos sistemas vasculares: el sistema vascular coroideo y el retiniano, ambos derivados de la arteria oftálmica, rama de la carótida interna. Y paralelamente el drenaje venoso finaliza en la vena oftálmica, que drena finalmente al seno cavernoso.

De la arteria oftálmica parten 11 colaterales; entre ellas, la arteria central de la retina, las arterias ciliares posteriores cortas y las arterias ciliares posteriores largas (figura 3). Casi todo el aporte vascular arterial proviene de las arterias ciliares, que irrigan la coroides, cuerpo ciliar e iris; paralelamente las venas vorticosas recogen este drenaje.

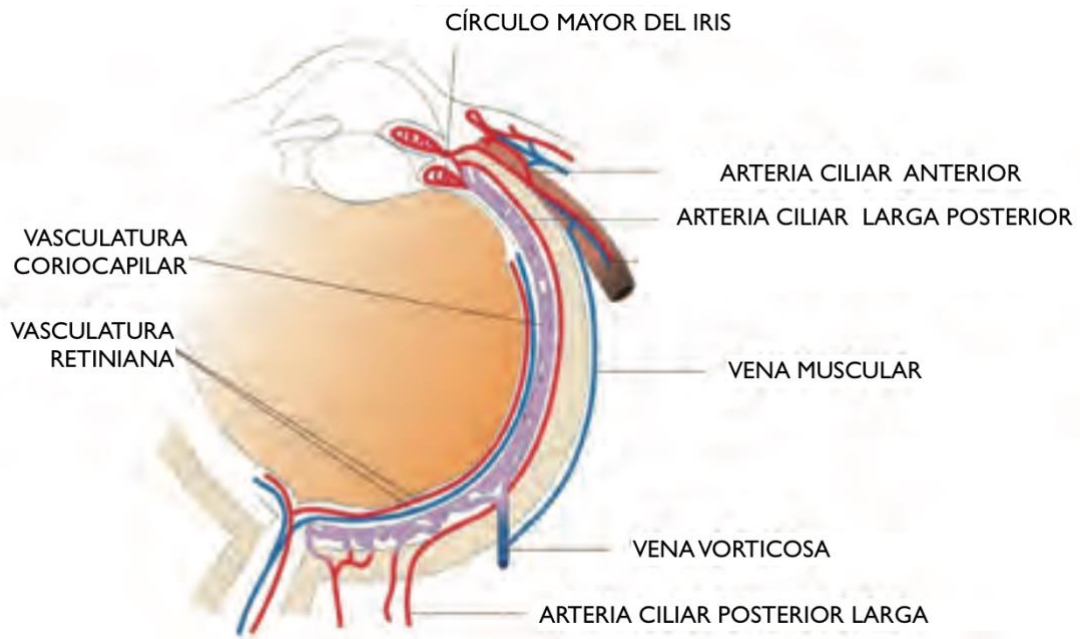


Figura 3: Esquema de la irrigación vascular retiniana.

Por su parte, la arteria central de la retina aporta flujo tan sólo a las capas internas de la retina, e igualmente la vena central de la retina recoge la sangre para acabar en las venas oftálmicas superior e inferior, que a su vez drena a la vena oftálmica (8).

38

Si estudiamos la coroides en su espesor, podemos distinguir tres capas histológicas (9):

- Capa de Ruysch o coriocapilar, que consiste en una malla de capilares fenestrados. Se localiza por debajo del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y es responsable del aporte sanguíneo de las capas de la retina externa (capa nuclear externa, capa de fotorreceptores, EPR). Distinguimos la red coriocapilar anterior, formada por las arterias ciliares posteriores largas, en total 2, que penetran en la esclera para dividirse a nivel de la ora serrata y la red coriocapilar posterior, formada por las arterias ciliares posteriores cortas, número de 6 a 12.
- Capa de Sattler o intermedia.
- Capa de Haller o capa externa.

Por su parte, la arteria central de la retina se divide en plexos capilares, para aportar irrigación arterial a las capas de retina interna (10):

- Un plexo vascular superficial localizado en las capas más internas, la cual se encuentra desde 3 μm por debajo de la MLI (membrana limitante interna) hasta 15 μm por debajo de la CPI (capa plexiforme interna) con una medida promedio de 120 μm .

- El plexo profundo: se extiende entre las porciones externa e interna de la capa plexiforme externa (CPE) que mide en promedio cerca de 60 μm .

I.3 FISIOLÓGÍA DE LA PERFUSIÓN OCULAR.

El flujo sanguíneo ocular (FSO), siguiendo la ley de Hagen-Poiseuille, viene determinado por dos factores: la presión de perfusión ocular (PPO) y la resistencia (R) que se produce en los vasos sanguíneos. A su vez, la PPO, es la diferencia entre la presión de la arteria oftálmica (PAO) y la presión de las venas episclerales (PVE). Y el valor de la resistencia lo podemos calcular considerando que la sangre es un líquido viscoso, que fluye por un tubo cilíndrico de longitud (L) y radio (r) determinados. Seguidamente podemos saber el valor de la PAO, ya que se conoce que su valor es 2/3 de la presión arterial media en la arteria braquial (PAMB). Y por otra parte la PVE es igual o ligeramente superior al valor de la PIO. Así pues, el FSO, tiene una relación directa con la PAMB e inversa con la PIO y con las resistencias vasculares (figura 4).

$$FSO = \frac{PPO}{R}$$

$$PPO = PAO - PVE$$

$$R = \frac{\eta L}{2\pi r^4}$$

$$PAO = \frac{2}{3}PAMB$$

$$FSO = \frac{(\frac{2}{3}PAMB - PIO)}{R}$$

Figura 4: Fórmulas de perfusión ocular. Flujo sanguíneo ocular (FSO), presión de perfusión ocular (PPO), resistencia (R), presión en la arteria oftálmica (PAO), presión de las venas episclerales (PVE), presión arterial braquial (PAMB), presión intraocular (PIO), radio (R). longitud (L).

40

Se ha observado que la disminución de la PPO puede aumentar la incidencia y la prevalencia del glaucoma (11).

La teoría vascular que explica la patogenia glaucomatosa. Se apoya en dos pilares fundamentales. Por una parte, la isquemia ya que el aumento de PIO supera la presión de perfusión de los capilares que nutren las fibras del nervio óptico. Y por la otra, el déficit en los mecanismos de autorregulación vascular.

La autorregulación es la capacidad del lecho vascular de modificar su resistencia para así mantener un flujo sanguíneo adecuado en diferentes situaciones. Esta regulación se consigue mediante vasoconstricción o vasodilatación vascular. Existen tres mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo ocular: neural, metabólico y miogénico. El mecanismo neural se realiza por medio del sistema nervioso simpático, que produce

vasoconstricción y el parasimpático que produce vasodilatación. Es importante destacar que este sistema influye en el sistema vascular uveal pero no en el retiniano. El

mecanismo metabólico se realiza mediante la liberación de sustancias locales. Como el óxido nítrico, endotelinas y prostaglandinas que producen vasodilatación. Y endotelinas de isoforma tipo I que induce vasoconstricción. Este es el mecanismo de mayor importancia en la circulación de la retina y la porción preliminar del nervio óptico. Por último, los mecanismos miogénicos, que producen una respuesta vasoconstrictora ante el aumento de la presión transmural (12).

En pacientes con glaucoma se han documentado aumentos de: niveles de endotelina-I vasoconstrictora, en humor acuoso y en plasma; niveles de óxido nítrico en humor acuoso y un aumento de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS-2) en los astrocitos. Debido a la potente neurotoxicidad del NOS-2, se postula que los astrocitos podrían causar la muerte de las células ganglionares (13).

2. GLAUCOMA

2.1 DEFINICIÓN DE GLAUCOMA

Es difícil encontrar una definición precisa y única de glaucoma ya que no se trata de una entidad única. Una definición aceptada sería considerar el glaucoma como una neuropatía óptica, asociada con un daño estructural característico del nervio óptico, caracterizado por la pérdida axonal de las células ganglionares que ocasiona una disfunción visual que podría ser causado por varios procesos patológicos. Esta definición, fue acordada en 2002, por el grupo de trabajo para la definición del glaucoma

perteneciente a la ISGEO *International Society of Geographical and Epidemiological Ophthalmology* (14). En el pasado la presión intraocular (PIO), llegó a considerarse como la única causa de glaucoma, hoy en día es considerada como un factor de riesgo adicional. Si bien es cierto que, hasta la fecha, únicamente se han logrado resultados eficaces en el tratamiento del glaucoma mediante la reducción de PIO.

El estudio anatomopatológico del nervio glaucomatoso tiene características únicas que diferencian la neuropatía glaucomatosa de otras atrofas ópticas. Y es que la patología glaucomatosa provoca una pérdida de células ganglionares, que se evidencia en la cabeza del nervio óptico, que adquiere, una morfología en forma de copa. Lo que se ha denominada excavación o *cupping* (15).

Esta morfología de copa o excavación característica del glaucoma viene dada por la organización de los axones de las células ganglionares en la retina. Y es que los haces, de la retina superior o inferior no cruzan la línea media. Además, los axones de las células ganglionares más superficiales en la retina (que son los primeros en dañarse) constituyen la parte interna de la papila explicando la excavación característica glaucomatosa y sugiriendo que el aumento de la PIO podría ser un factor de riesgo mayor en la patogenia (figura 5) (16).

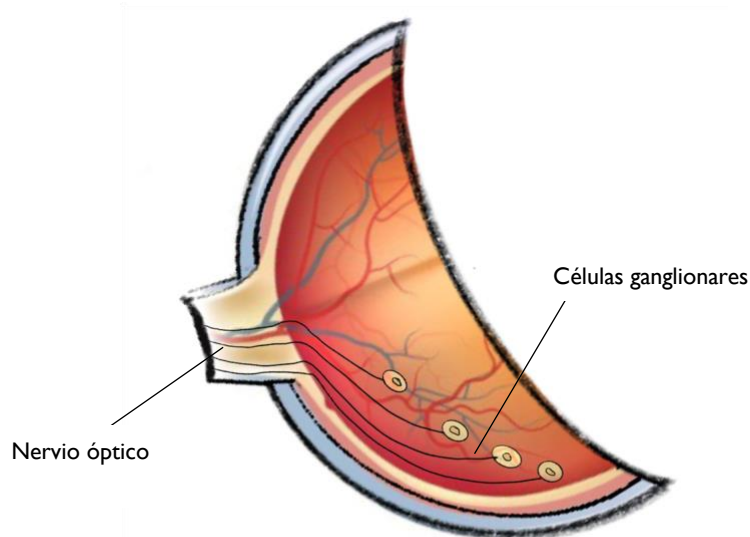


Figura 5: Distribución de los axones de las células ganglionares, que conforman el nervio óptico de forma que en la parte interna de la papila se sitúan aquellos más superficiales en la retina.

2.2 CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA

Tradicionalmente los distintos tipos de glaucoma se han clasificado como primarios o secundarios; hablando de glaucoma primario cuando no existe una causa identificable y secundario cuando sí se encuentra esta causa. Sin embargo, esta clasificación carece de valor a la hora de identificar los mecanismos patogénicos implicados. Y resulta mejor considerar a todos los glaucomas como secundarios pese a no haber encontrado su causa.

En los últimos años, han surgido nuevos conceptos en torno a la anatomía angular, perfil genético y bioquímica, que han dado lugar a distintas clasificaciones. Una clasificación didáctica del glaucoma sería aquella centrada en la localización y el mecanismo que produce la obstrucción a la salida del humor acuoso. Esta clasificación es la que más se ha popularizado hoy en día (Tabla I) (17).

Tabla I. Clasificación del glaucoma según el mecanismo de obstrucción de la salida del humor acuoso. Modificada de Tanna, A. P. 2019-2020 BCSC. *Glaucoma section 10. American Academy Of Ophthalmology.*

MECANISMOS GLAUCOMA ÁNGULO ABIERTO	PRETRABECULAR	Membrana fibrovascular	Glaucoma neovascular	
		Capa endotelial, con membrana Descemet-like	DPP Traumatismos Síndrome ICE	
		Crecimiento epitelial		
		Invaginación fibrosa		
		Membrana inflamatoria	UH, Fuchs Q. intersticial luética	
	TRABECULAR	Idiopático	GCAA Glaucoma juvenil	
		Obstrucción en la malla trabecular	Células hemáticas	G. de células fantasmas G. hemorrágico
			Macrófagos	G. hemolítico G. facolítico G. melanomalítico
			Células neoplásicas	
			Pigmento	G. pigmentario G. pseudoexfoliativo G. maligno
Alteraciones de la malla trabecular		Proteínas		
		Viscoelásticos		
		G. cortisónico		
	Edema			
	Uveítis Trabeculitis Escleritis-epiescleritis Recesión angular traumática CEIO			
POSTRABECULAR	Obstrucción del canal de Schlemm			
	Aumento presión venosa episcleral	Fistula carotídeo-cavernosa Trombosis seno cavernoso Tumores retrobulbares Oftalmopatía tiroidea Obstrucción vena cava superior Tumores mediastínicos Síndrome Sturge-Weber		
MECANISMOS GLAUCOMA ÁNGULO CERRADO	ANTERIOR	Contractura de membranas	G. neovascular Síndrome ICE Distrofia polimorfa post Traumatismo	
		Productos inflamatorios		
	POSTERIOR	Con bloqueo pupilar	Por alteraciones cristalínicas	G. facomórfico Ectopia lentis
			Bloqueo por silicona o por vítreo (afaquia)	
			Sinequias posteriores. Uveítis con iris bombé. Pseudofaquia. LIO de CA	
			G. maligno	
		Sin bloqueo pupilar	Alteraciones cristalínicas	G. facomórfico Ectopia lentis
			Tras extracción cristalino(empuje vítreo)	
			Rotación anterior de CC	Tras cerclaje escleral Tras PFC OVCR
			Tumores intraoculares	Melanoma Retinoblastoma
Quistes de iris y CC				
Contracción tejido retrolenticular	ROP SVP			
ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DEL ÁNGULO CAMERULAR	Desarrollo incompleto del canal Schlemm, malla trabecular o iris.	Glaucoma congénito infantil		
		Disgenesia del segmento anterior	Anomalia Peters Síndrome Axenfeld-Rieger Aniridia	
		Glaucomas asociados con otras anomalías del desarrollo.		

GCAA: Glaucoma crónico de ángulo abierto; **CEIO:** Cuerpo extraño intraocular; **PFC:** Panfotocoagulación; **OVCR:** Oclusión vena central de la retina; **CC:** Cuerpo ciliar; **ROP:** Retinopatía de la prematuridad; **SVPH:** Síndrome de vítreo primario hiperplásico; **DPP:** Distrofia polimorfa posterior.

2.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA

El glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible a nivel mundial (18). En 2010, la población mundial se estimaba en torno a 7000 millones de personas, donde 32.4 millones eran ciegos. De estos, 2.1 millones eran ciegos debido al glaucoma (un 6.6 % de la ceguera mundial). En el periodo de tiempo de 1990 al 2010, el número de personas ciegas debido al glaucoma se había incrementado en 0.8 millones (19).

Según el estudio epidemiológico publicado por Quigley, se estimaba que la ceguera bilateral debida al glaucoma ascendería a 5 millones de personas en 2020. Por otra parte, se cifraba en 79,6 millones de personas, los afectados por glaucoma en 2020 (20). En España, en 2004, la prevalencia de glaucoma de ángulo abierto se estimó en un 2.1 % de entre la población mayor de 40 años. En este mismo estudio, se observó un aumento de prevalencia con la edad y en varones (21).

45

3. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), es aquel tipo de glaucoma que se desarrolla en ausencia de otras enfermedades oculares o anomalías congénitas. Constituye, indiscutiblemente, la forma clínica más frecuente, ya que supone el 90% del total de los glaucomas. Aunque la frecuencia de cada uno de los tipos de glaucoma tiene importantes variaciones geográficas y raciales. Así, el glaucoma de ángulo cerrado (GAC), se concentra fundamentalmente en Asia, donde se encuentra el 84.8 % de la población mundial diagnosticada. Por otra parte, la prevalencia del GPAA es 5 veces mayor en población negra que en blancos (22).

3.1 FACTORES DE RIESGO EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Los factores de riesgo para el desarrollo y la progresión del GPAA han sido identificados, en parte por el estudio OHTS (23), como son la edad, la raza, la miopía, el grosor corneal y factores genético (24–26) y el aumento de la PIO. Este último ha sido reconocido como el principal factor de riesgo, para el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto y para su progresión.

La mayoría de los estudios poblacionales destinados a la identificación de factores de riesgo no diferencian entre los glaucomas primarios de ángulo abierto y los glaucomas secundarios de ángulo abierto como el glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX), así pues las anteriores aseveraciones son aplicables a ambas variantes denominadas glaucomas de ángulo abierto.

Sin embargo, un estudio reciente que incluyó GPAA y GPEX, evidencio que la PIO era el único factor de riesgo asociado con ambos, la presencia de patología vascular sistémica y su tratamiento sólo se asoció al GPAA. Esta evidencia podría sugerir que existan diferencias patogénicas entre ambos tipos de glaucoma de ángulo abierto (27) .

3.2 FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Desde el punto de vista fisiopatológico, el proceso patológico esencial en la enfermedad glaucomatosa es la muerte y pérdida de axones de las células ganglionares.

La elevación de la PIO, es la responsable del daño en el nervio óptico. Desde un punto de vista teórico, podría estar ocasionada por un aumento en la producción de humor acuoso o bien por una disminución en su salida. El incremento de la producción

es excepcional, pero podría producirse ante un aumento del flujo sanguíneo en el cuerpo ciliar, o debido a la acción de ciertos fármacos β -agonistas. Generalmente la causa es una obstrucción en el flujo de salida del humor acuoso. Para explicar la patogenia glaucomatosa se han postulado diferentes mecanismos de daño.

Mecanismo mecánico de la lesión. El aumento de PIO, hace aumentar el gradiente de presión a través de la lámina cribosa. Como resultado, ésta se comprime y deforma e igualmente lo hacen los axones que la atraviesan. Debido a este daño se produce una interrupción del flujo axoplásmico. Al interrumpirse este flujo los axones sufren una degeneración Walleriana que posteriormente produce la muerte del soma neuronal. A esto hay que añadirle las alteraciones que se producen en la matriz extracelular que comprometen el soporte estructural, el aporte de nutrientes y la eliminación de productos metabólicos.

Sin embargo, a pesar de reducir la PIO, la patología glaucomatosa puede progresar (28,29) y de la misma forma se puede presentar el glaucoma sin un aumento de la PIO y por otro lado pacientes con hipertensión ocular pueden no desarrollar glaucoma.

Por tanto, otros mecanismos están también implicados en el daño glaucomatoso como el flujo sanguíneo en el nervio óptico, o la diferencia de presión a ambos lados de la lámina cribosa.

Mecanismo vasogénico de la lesión. A pesar de que la teoría vascular en la patogénesis del glaucoma pasó a un segundo plano, debido a la aceptación generalizada de la teoría mecánica. Lo cierto es que con las nuevas técnicas diagnósticas como la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), el interés en el aporte vascular a la patogenia del glaucoma ha crecido exponencialmente. Muchos autores han

demostrado ya como el mecanismo vascular es uno de los factores implicados en el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa (7).

Mecanismo de diferencia de presión translaminar. Se cree que la presión intracraneal (PIC), puede tener un papel fundamental en el glaucoma. Tanto en el glaucoma normotensivo como en el glaucoma con aumento de PIO, se produce un adelgazamiento y protusión hacia atrás de la lámina cribosa (30–32). Esto se debe al aumento de la diferencia de presión translaminar que ocurre en ambas situaciones. De forma que, en el glaucoma de tensión elevada, se debe al aumento de la PIO, y en el glaucoma de tensión normal a la disminución de la presión intracraneal (33).

4. SINDROME Y GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO

4.1 RESEÑA HISTÓRICA

El pionero en la investigación acerca del fenómeno de la exfoliación fue el finlándes John G. Lindberg quien comenzó su proyecto de investigación en 1914, motivado por las publicaciones de Theodor Axenfeld (34) sobre los distintos tipos de degeneración iridiana senil. El estudio que llevó acabo involucró a 220 pacientes, y en el describió por primera vez muchas de las características clínicas del síndrome pseudoexfoliativo, que continúan vigentes hoy en día.

En laboriosos dibujos a mano JG. Lindberg plasmó la presencia de lo que denominó “copos o flecos” de color gris-azulado, hallazgos como la degeneración hialina del borde pupilar y la despigmentación del iris (figura 6) (35).

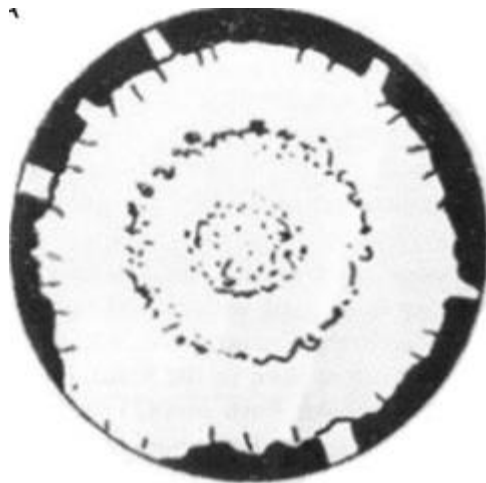


Figura 6: Ejemplo de un dibujo de la tesis de Lindberg que muestra los depósitos en la cápsula anterior característicos típicos del síndrome exfoliativo (35)

De sus estudios JG. Lindberg concluyó que estos hallazgos aumentaban en los pacientes mayores de 55 años y los relacionó igualmente con la mala dilatación pupilar. JG. Lindberg presentó todos estos descubrimientos en su tesis doctoral en 1917. Años después de su fallecimiento en 1989, fue publicada una traducción al inglés de su trabajo (35).

Basel, Alfred Vogt tuvo acceso a los trabajos de JG. Lindberg, fruto de la estancia que éste realizó en el departamento de oftalmología de Friburgo entre 1920 y 1921.

Así fue A. Vogt, quien después de leer los hallazgos de JG. Lindberg, postuló en 1925 que el material acumulado provenía de la exfoliación o descamación de la cápsula anterior del cristalino. Y estableció la existencia de un nuevo tipo de glaucoma

relacionado con la exfoliación el cual denominó “glaucoma capsular”, ya que el material escamoso de depósito se creyó que se originaba en la cápsula del cristalino. (36).

4.2 TERMINOLOGÍA

Paralelamente otros autores como Bussaca o Malling defendían que dicho material provenía de la precipitación sobre el cristalino de sustancias que se encontraban de manera natural en el humor acuoso (37,38).

Nace entonces la primera dicotomía histórica acerca de la etiología de la exfoliación: por una parte la que defendía una descamación/exfoliación de la capsula del cristalino (36,39,40) y por la otra la que propugnaba la precipitación de partículas del humor acuoso (37,38,41,42).

Por tanto, hasta el momento había sido descrita únicamente la exfoliación cristaliniana, y en este concepto se incluían indiscriminadamente dos tipos de pacientes muy distintos. Fue en 1954, cuando Dvorak-Theobald, introduce el término de pseudoexfoliación para diferenciarlo de la verdadera exfoliación (41). Poniendo en evidencia que se habían diagnosticado como exfoliativos a un tipo diferente de pacientes para los que ella acuñaba el término de pseudoexfoliativos.

De esta forma, Dvorak-Theobald propuso reservar el término verdadera exfoliación, por sus siglas en inglés (TEX), para denominar a la entidad propia en la cual se producía una auténtica lesión y descamación de la cápsula anterior del cristalino y que profesionalmente se asociaba a los sopladores de vidrio debido al efecto de la radiación infrarroja emitida por el vidrio incandescente. Y por otra parte, se denominaría pseudoexfoliativo (PEX) a aquellos pacientes más añosos que presentasen un depósito de mucopolisacáridos y tirosina en el segmento anterior (Tabla 2)

Tabla 2. Hallazgos distintivos originalmente descritos entre verdadera exfoliación y pseudoexfoliación.

	TEX	PEX
EDAD	< 40	>40
OCUPACIONAL	Si (sopladores de vidrio, fogoneros, forjadores)	No
HALLAZGOS CLÍNICOS	1.- Membrana delgada, homogénea, clara, brillante. 2.- Membrana se curva de forma enrollada o lamelar y se deposita en la superficie del cristalino	1.- Apariencia de la cápsula anterior del cristalino escarchada y engrosada. 2.- Membrana engrosada se desprende y enrosca alejándose de la cápsula anterior del cristalino. 3.- Copos gris-azulados, flotan en la cámara anterior, rellenan el ángulo y están unidos al iris y a las fibras zonulares.
ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO	1.- No existencia de material disponible.	1.- Agregados en la superficie anterior del cristalino, en las fibras zonulares, y en el vítreo anterior. 2.- Material fagocitado por células endoteliales del iris, cornea y del canal de Schlemm. 3.- Separado del cristalino por una membrana
ENFERMEDADES ASOCIADAS	Ocasionalmente catarata. Podría desarrollar glaucoma	Ocasionalmente glaucoma Podría desarrollar catarata

TEX true exfoliation. PEX pseudoexfoliation. Modificado de Dvorak-Theobald y colaboradores (41)

Sin embargo, a pesar de que algunas publicaciones, defienden que en la actualidad la patología, propia de la verdadera exfoliación, es muy poco usual, por tratarse de una enfermedad ligada a una profesión inexistente hoy en día (43). Cada vez más publicaciones recalcan la presencia de la exfoliación verdadera (TEX), de manera idiopática y relacionada con otros factores además de la exposición al calor. Por tanto debe hacerse una distinción clínica entre ambas entidades (Tabla 3) (44). Igualmente, recientemente se ha publicado la posible presencia de una reducción de la perfusión capilar peripapilar detectada mediante OCT-A, en pacientes con SPEX, pero ausente en pacientes con TEX (45). Sin embargo esta distinción, puede verse dificultada por coincidir ambas en un mismo sujeto (46)(47).

Por tanto, en este trabajo se hará distinción clínica entre ambas entidades teniendo en cuenta sus características en los criterios de inclusión.

Tabla 3. Hallazgos distintivos con evidencia actual, entre verdadera exfoliación y pseudoexfoliación.

	TEX	PEX
ENFERMEDAD PROFESIONAL	Posible. Mayor parte de los casos idiopáticos.	No
DEPÓSITO DE PIGMENTO SOBRE EL CRISTALINO	Gránulos finos a lo largo del borde libre de la membrana.	Disposición radial en media periferia del cristalino.
MORFOLOGÍA DE LA MEMBRANA CÁPSULA ANTERIOR DEL CRISTALINO	Forma petaloide, curvada en el centro. Bordes romos, suaves, y brillantes.	Bordes dentados, con márgenes turbios.
PERFUSIÓN CAPILAR PERIPAPILAR	No demostrada reducción	Probable reducción
ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS	No demostrada	Probable

TEX true exfoliation. PEX pseudoexfoliation.

4.3 EPIDEMIOLOGÍA

Distribución geográfica

La presencia de pseudoexfoliación se extiende por todas las partes del planeta pese a que en un inicio se creyó propio de países Escandinavos, Grecia e Italia, lugares donde fue primariamente descrito. Resulta complicado comparar la prevalencia de la presencia de pseudoexfoliación, ya que los diferentes estudios epidemiológicos que se recogen en

la literatura están realizados sobre grupos de sujetos no comparables entre sí ya sea por la edad, o por el tipo de muestreo realizado (Tabla 4) (48).

Tabla 4. Prevalencia de la presencia de pseudoexfoliación por regiones modificado de *Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma, European glaucoma society, 2019* (49).

LOCALIZACIÓN	EDAD (AÑOS)	PREVALENCIA	REFERENCIA
Australia - Aborígenes	> 60	16,3	Taylor et al. 1977 (50)
Australia - Blue Montain	> 48	2,3	Mitchell et al. 1999 (51)
Australia - Victoria	> 39	0,98	Mccarty & Taylor 2000 (52)
Islandia - Reykjavik	> 49	10,3	Jonasson et al. 2003 (53)
Suecia	65-74	18	Ekström 1987 (54)
Noruega	> 64	16,9	Ringvold et al. 1987, 1988 (55,56)
Finlandia	> 60	8,4	Aine 1988 (57)
Finlandia - Kuusamo	> 64	21	Krause et al. 1988 (58)
Finland - Kuopio	65/75	*8,5/13,2	Rouhiainen & Teräsvirta 1992 (59)
Finland - Oulu	> 70	22,1	Hirvelä et al. 1995 (60)
Arabia Saudí	> 39	9,3	Summanen & Tönjum 1988 (61)
Japón	> 39	1	Shiose et al. 1991 (62)
Japón	> 39	1,2	Futa et al. 1992 (63)
Este de Irlanda	> 49	1,3	Coffey et al. 1993 (64)
Norte de Mongolia	> 39	0,3	Foster et al. 1996 (65)
Grecia - Creta	> 39	16,1	Kozobolis et al. 1997 (66)
Grecia- Thessaloniki	55-59	5,4	Bufidis 1998 (67)
Iran	> 49	13,1	Nouri-Mahdavi et al. 1999 (68)
Sudáfrica - Hlabisa/Temba	> 39	7,7/6	Rockford et al. 2003 (69)
India - Tamil Nadu	> 39	6	Krishnadas et al. 2003 (70)

En los países Escandinavos se reportan las tasas de prevalencia más altas, alcanzando un 22.1 % en Finlandia (60) y un 18% en Suecia (71) . En el resto de Europa, sólo países como Grecia presentan cifras parecidas a los países Escandinavos.

Por el contrario, las tasas más bajas se encuentran en países asiáticos como Japón con un 1% reportado (62) o Shingapoore con un 0,2% (63).

Igualmente es destacable, las variaciones en la prevalencia que ocurren entre regiones próximas geográficamente dentro de un mismo país. Así en España se registra una prevalencia de un 6.5% (72), mientras que en Galicia esta prevalencia asciende a un 18,9% en mayores de 60 años (73,74). Igualmente, en la propia isla de Creta se encontraron porcentajes muy dispares con un 11,5% en la región de Heraklion y un 27% en la de Rethymnon (66). Así mismo en Francia en la ciudad de Brest la prevalencia encontrada fue del 20,6% frente a un 4% en Toulon (75).

Edad y sexo

En cuanto a la influencia de la edad en el SPEX, hay consenso en los diferentes estudios. Y es que la prevalencia del SPEX se incrementa con la edad. Así Forsius publicó como la presencia de material pseudoexfoliativo se duplicaba a partir de los 50 años (76) y el propio Lindberg, también apuntaba este incremento en sus estudios originales (35).

En lo que respecta a la influencia del sexo, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos (61,73,77,78). Pero si que parece existir una sutil preferencia en la literatura por definir el sexo femenino como el que presenta con más frecuencia síndrome pseudoexfoliativo (79–83) frente a los varones (50,66,76).

4.4 SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO Y GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO

La incidencia de glaucoma en los pacientes que presentaba pseudoexfoliación se estableció en los estudios iniciales de Lindberg, quien encontró que un 50% de sus pacientes tenían glaucoma.

En series recientes la incidencia de glaucoma pseudoexfoliativo al diagnóstico del síndrome pseudoexfoliativo se ha fijado entre un 15 y un 30 %. Y el riesgo acumulado

en pacientes con síndrome pseudoexfoliativo de requerir tratamiento antiglaucomatoso llega hasta un 60% a los 5 años (84).

De forma similar el glaucoma pseudoexfoliativo afecta entre 60 y 70 millones de personas, lo que representa entre 20-25% del glaucoma de ángulo abierto (85). Sin embargo, en ciertos grupos de población estos valores pueden ser más altos alcanzando un 77% de todos los glaucomas de ángulo abierto en la península arábiga.

4.5 FISIOPATOLOGÍA

Material pseudoexfoliativo

Entre los componentes de este material de depósito han sido descritas proteínas de matriz extracelular y de membrana basal como laminina, entactina, nidogen, fibronectina así como epítomos del sistema fibrilar elástico, como alfa-elastina, tropoelastina, fibrilina, amiloide P y vitronectina (86–88).

Igualmente presente como un componente intrínseco de este material se encuentran glicosaminoglicanos como heparán-sulfato, condroitín-sulfato, dermatán-sulfato y hialuronato (89–93) y además proteoglicanos. Formando una estructura compleja con un core proteico rodeado de glicosaminoglicanos, que también formarían la sustancia amorfa perifibrilar (94–96).

Así mismo también se han descrito presencia de moduladores de la matriz extracelular como TGF- β 1.

Recientemente gracias a la proteómica, se han podido identificar inhibidor tisular de la metaloproteasa-3, fibulina-2, desmocolina-2, factor de crecimiento transformante (TGF- β 1), proteínas de unión (LTBP-1 y LTBP-2) y el componente de inicio de la vía clásica de activación del complemento C1q.

Las apolipoproteínas A1, B, E, y LP han sido igualmente implicadas en la composición del material pseudoexfoliativo y se ha descartado, sin embargo, la presencia de colágeno tipo I, II, III, IV, VI y VIII y de amiloide A (91,92).

Sin embargo, debido a la complejidad de estos depósitos, su composición exacta es todavía desconocida.

Con microscopía óptica (figura 7) este material se visualiza como agregados nodulares o fibrilares eosinofílicos, que resultan positivos a la tinción con ácido periódico de Schiff, presentes en la superficie del segmento anterior, la apariencia de este material se ha denominado en “árbol de navidad”.

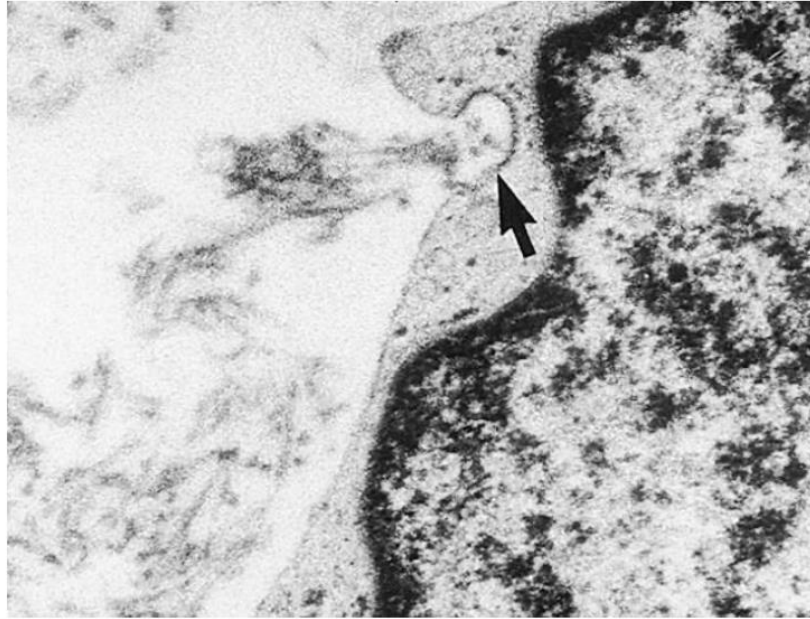


Figura 7: Imagen de microscopía electrónica que muestra una célula productora de material pseudoexfoliativo (102)

Con microscopía electrónica este mismo material se transforma en ovillos de fibrillas electrodensas, entrecruzadas de manera aleatoria con ramificaciones (97,98) Acerca del acúmulo de este material, todavía existe controversia en si se trata de un exceso de producción o un defecto en su eliminación.

Entre los tipos celulares en los que se ha demostrado la producción de este material se encuentran las células del epitelio preecuatorial del cristalino (96), el epitelio pigmentado del iris (99), el endotelio corneal (92), el endotelio trabecular (100) y casi todos los tipos celulares presentes en el estroma iridiano (fibrocitos, melanocitos, células endoteliales, pericitos y células musculares lisas) (101,102).

Los estudios actuales defienden la patogénesis de la producción de este material bajo la teoría microfibrilar elástica. Según esta considera el síndrome pseudoexfoliativo como una elastosis donde se encuentra una sobreproducción de microfibrillas elásticas. De forma que en este proceso ocurre un entrecruzamiento enzimático anormal de las microfibrillas elásticas. El entrecruzamiento da estabilidad y esta previene la degradación, permitiendo la acumulación progresiva con el tiempo. Este proceso se ve reforzado por factores de crecimiento (particularmente TGF- β 1), aumento del estrés celular y oxidativo, un sistema de protección celular deteriorado y un desequilibrio entre MMP y TIMP.

Mecanismo patogénico del glaucoma pseudoexfoliativo

El GPEX, se origina en presencia de un ángulo camerular amplio y una profundidad normal de cámara anterior (43,103,104). La causa de la elevación de la PIO, en el glaucoma pseudoexfoliativo, es todavía controvertida.

58

Se han descrito diferentes mecanismos patogénicos que derivan en la presencia de glaucoma.

Entre las más populares serían aquellas que causan una elevación de la PIO como la obstrucción de la malla trabecular por la presencia del material pseudoexfoliativo y/o por pigmento procedente del epitelio pigmentario del iris (figura 8) (42,105). Igualmente se ha reportado que el papel patogénico de este material estaría en su acumulo en el tejido juxtacanalicular en la pared interna del canal de Schlemm, que es el sitio de mayor resistencia al flujo del humor acuoso. De forma que se ha descrito una relación directa entre la cantidad de material pseudoexfoliativo y el desarrollo de glaucoma

(100,106,107). De igual forma se ha descrito que la obstrucción de la malla trabecular puede deberse al incremento de la concentración proteica del humor acuoso.

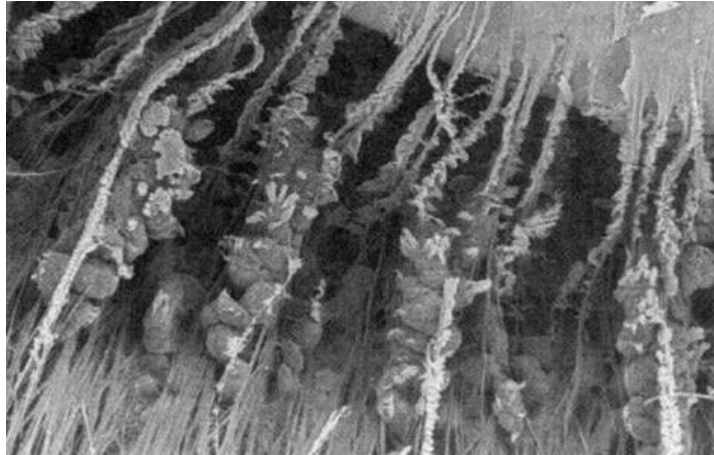


Figura 8: Imagen de microscopía electrónica que muestra la acumulación de material pseudoexfoliativo en los procesos ciliares y las fibras zonulares en la región de la pars plicata. Modificado de Naumann et al 1998 (198)

Sin embargo, igualmente se han descrito mecanismos patogénicos no relacionados con el aumento de la PIO. Entre ellos la isquemia y las anomalías en el tejido elástico de la lámina cribosa.

La isquemia: en cuanto al segmento anterior ocular numerosos trabajos han reportado obliteración y estrechamiento de los vasos iridianos lo que lleva a neovascularización iridiana secundaria (108–110). En casos unilaterales clínicamente de SPEX, el flujo sanguíneo ocular ipsilateral (111) y el flujo sanguíneo carotídeo (112) se reducen. Sin embargo otros estudios no han encontrado diferencias entre ojos con SPEX, glaucoma pseudoexfoliativo y controles sanos (113).

En lo que se refiere al polo posterior puede ser intuida la presencia de cambios hemodinámicos ya que se ha publicado la presencia de material pseudoexfoliativo mediante microscopía electrónica en las arterias ciliares posteriores, las venas vorticosas y los vasos centrales de la retina (114). Sin embargo, todavía no ha sido publicada la presencia morfológica o inmunohistoquímica de depósitos pseudoexfoliativos en la pared vascular retiniana o coroidea.

Se ha estudiado el flujo sanguíneo coroideo midiendo el flujo pulsátil sanguíneo ocular, en pacientes con síndrome pseudoexfoliativo unilateral, reportando una disminución de este cuando se comparaba con el ojo no afecto (111). Sin embargo este hallazgo no ha sido respaldado por otros autores (113) que no encuentran diferencias al comparar el flujo coroideo de pacientes con síndrome pseudoexfoliativo asimétrico, pero sí encuentran una disminución del flujo cuando comparan pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo.

De igual forma se ha estudiado el flujo capilar macular mediante entoptoscopia del campo azul en pacientes con síndrome o glaucoma pseudoexfoliativo, de forma que la velocidad leucocitaria se ve reducida en ojos con glaucoma pseudoexfoliativo reportado asimetrías en las medidas de flujo sanguíneo ocular en ojos con síndrome pseudoexfoliativo pero esto no era extensible a los ojos con glaucoma pseudoexfoliativo pero no en aquellos con síndrome pseudoexfoliativo (115).

Mediante flujometría láser doppler se ha estudiado la vasculatura en la cabeza del nervio óptico y la retina peripapilar en ojos de sujetos con síndrome pseudoexfoliativo clínicamente unilateral comparando con el ojo contralateral sano clínicamente del mismo sujeto y no se han encontrado diferencias significativas (116).

Se ha probado igualmente que el grado de daño por el glaucoma pseudoexfoliativo se correlaciona de una manera fuerte con el la reducción de flujo sanguíneo del nervio óptico, esta correlación no se encontró con la vasculatura retiniana peripapilar (117).

Mediante doppler color se encontró una reducción de la velocidad de flujo sanguínea y un incremento de los índices de resistencias en pacientes con síndrome pseudoexfoliativo y glaucoma pseudoexfoliativo (118).

Siguiendo el mismo indicio de asociación vascular con el glaucoma pseudoexfoliativo ha sido reportada la posible asociación entre la oclusión venosa retiniana y el SPEX y GPEX. La hipótesis más aceptada es que esta relación se debe al incremento en los niveles de homocisteína y a la elevación de la PIO propiamente (119).

El SPEX/ GPEX causan una vasculopatía isquémica iridiana con hipoxia del segmento anterior. Existe alguna evidencia de que en el segmento posterior de sujeto con SPEX pueda haber cambios estructurales vasculares o anormalidades en el flujo sanguíneo ocular. Se ha encontrado presencia de material pseudoexfoliativo en las arterias ciliares posteriores cortas con disminución de su luz, lo que podría comprometer la vascularización de la cabeza del nervio óptico (120). Sin embargo, estos hallazgos todavía no son concluyentes y continúa habiendo controversia. El rol potencial de los cambios en la perfusión en los sujetos con SPEX, y su implicación en el desarrollo del GPEX todavía ha de ser estudiado.

4.6 SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO Y ENFERMEDAD SISTÉMICA

Diferentes estudios han identificado el material pseudoexfoliativo en múltiples tejidos extraoculares: corazón, pulmón, hígado, riñón, vesícula biliar, meninges cerebrales y piel (121,122). De la misma forma se ha asociado la presencia de este material con diferentes patologías entre ellas la hipertensión arterial (123), infarto de miocardio, hipoacusia o enfermedad de Alzheimer (85).

De igual forma se ha estudiado la perfusión capilar cutánea en pacientes con pseudoexfoliación, pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y sujetos sanos, los resultados reportados fueron una reducción significativa de la perfusión capilar cutánea, y una peor respuesta al frío en pacientes con pseudoexfoliación (124).

Sin embargo, no se ha establecido una asociación clara entre la presencia de pseudoexfoliación, y ninguna enfermedad sistémica.

Cabe destacar igualmente los hallazgos reportados hasta el momento a la hora de estudiar la asociación entre la diabetes mellitus (DM) y la pseudoexfoliación. Y es que, la mayor parte de la literatura encuentra que la frecuencia de la DM en pacientes con SPEX es significativamente menor, aunque las razones de este hallazgo son todavía desconocidas.

4.7 DIFERENCIAS ENTRE EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y PSEUDOEXFOLIATIVO.

Las diferencias más destacables entre el glaucoma primario de ángulo abierto y el glaucoma pseudoexfoliativo son las siguientes.

Comparativamente, el GPEX, se caracteriza por presentar valores de PIO más altas en el momento del diagnóstico y presentan mayores fluctuaciones diurnas (125).

En cuanto al pronóstico los pacientes con GPEX tienen el doble de posibilidad de mostrar progresión. Existe una elevada frecuencia de daño grave en el nervio óptico al diagnóstico, peor respuesta al tratamiento y mayor necesidad de tratamiento quirúrgico (126).

En pacientes que van a ser intervenidos de catarata la frecuencia de hipertensión y glaucoma es significativamente mayor en aquellos con pseudoexfoliación: 49% frente a un 6,8%. Igualmente, la cirugía de catarata en estos pacientes es una intervención con más posibilidad de complicaciones debido a la mala dilatación pupilar, la debilidad zonular, el riesgo de una posterior subluxación del complejo saco-lente, o contracción capsular (74,127).

Igualmente, aunque parece comprobada la relación entre patología vascular y el glaucoma primario de ángulo abierto (3). El glaucoma pseudoexfoliativo, puede mostrar una asociación mayor que el GPAA con la alteración vascular, aunque esta afirmación es todavía controvertida (128).

5. EXPLORACIONES HEMODINÁMICAS EN GLAUCOMA

Se han empleado muchas técnicas distintas para el estudio hemodinámico del nervio óptico. Entre ellas el estudio de la pulsatilidad del flujo sanguíneo ocular mediante tonometría de contorno o interferometría láser, la flujometría con láser Speckle, la flujometría con láser doppler, la angiografía fluoresceínica oftalmoscópica con láser, la ecografía doppler color o la medición de la hemoglobina papilar y la recientemente introducida angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) entre otras (Tabla 5). De entre todas ellas las que más se han popularizado en la clínica diaria han sido la ecografía doppler color, la angiografía fluoresceínica y la OCT-A.

5.1 FLUJOMETRÍA CON LÁSER DOPPLER

La flujometría con láser doppler es una técnica compuesta de una cámara de fondo de ojo modificada y un ordenador. El método más aceptado que utiliza los principios de la flujometría láser doppler es el flujómetro retiniano Heildeberg (FRH, Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Germany) que proporciona una medición no invasiva del flujo sanguíneo en los capilares retinianos mediante la flujometría doppler de barrido láser confocal (129).

El FRH mide el flujo sanguíneo volumétrico de los capilares retinianos. Numerosos estudios han encontrado que el flujo sanguíneo de los capilares retinianos medido por FRH está reducido en pacientes con glaucoma comparado con sujetos sanos (130,131). Sin embargo, dentro de las desventajas de esta técnica radican en la dificultad para la

adquisición de imágenes de calidad de las que se puedan extraer datos fiables. Y en la presencia de unas unidades de medida arbitrarias.

5.2 MEDICIÓN DE LA HEMOGLOBINA PAPILAR

En 2013 de la mano del Prof. González de la Rosa, nace el programa Laguna ONhe (optic nerve hemoglobine), con el propósito de analizar la cantidad de hemoglobina en las diferentes regiones del nervio óptico a partir de fotografías convencionales de fondo de ojo (132). Aprovechando la ausencia de cualquier otro tipo de pigmento en la papila, y la presencia de la mielina como una superficie blanca reflectante. Por tanto, de forma indirecta a través de la cantidad de hemoglobina papilar, un nervio sano con una buena perfusión tendría un color más rojizo que un ojo patológico con menor perfusión.

Ha sido probada con éxito la reproducibilidad del programa tanto en sujetos sanos como glaucomatosos (133) e igualmente ha sido demostrada su capacidad diagnóstica en glaucoma primario de ángulo abierto (134).

Tabla 5. Diferentes técnicas de medida del flujo sanguíneo ocular.

	REGIÓN ESTUDIADA	PARÁMETRO MEDIDO	VENTAJAS	LIMITACIONES
ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR	Vasos retrobulbares	Velocidad de flujo e índices de resistencia	Disponibilidad, contrastado	Baja reproducibilidad
HEMOGLOBINA PAPILAR (LAGUNA ONhE)	Nervio óptico	Hemoglobina papilar	Disponibilidad, precio económico	Influenciado por: alta variabilidad de la morfología nervio óptico, movimientos oculares.
ANGIOGRAFÍA FLUORESCENCIA INDOCIANINA	Retina, coroides	Velocidad paso arteria-venoso	Gran implantación. Datos de fuga vascular	Baja correlación con FSO. Técnica invasiva
LÁSER DOPPLER VELOCÍMETRO FLUJOMETRO	Retina, disco óptico y coroides	Velocidad de flujo	Rapidez. Medidas directas.	Datos sobre un vaso aislado
FLUJOMETRO RETINIANO DE HEIDELBERG	Retina, Disco Óptico	Influencia del flujo sanguíneo capilar sobre la superficie retiniana y sobre el láser	Método No-invasivo, resultados rápidos de obtener, Informa sobre flujo sanguíneo	Utiliza unidades arbitrarias, gran variabilidad, necesita mejoras en el software
PNEUMOTONÓMETRO DE LANGHAM	Coroides	Presión intraocular	Económico, sencillo manejo	Flujo sanguíneo es estimado. Influenciado por PIO
ANALIZADOR VASOS RETINIANOS	Retina	Variación diámetro del vaso	Mide directamente el diámetro de la columna de flujo sanguíneo en la retina	Poca experiencia clínica sobre su utilidad
MICROSCOPIO DE CAPILARES UNGUEALES	Capilares Ungueales	Velocidad del flujo sanguíneo	Estudia las alteraciones del flujo sanguíneo fuera del ojo	No identifica el lecho estudiado (capilares, arteriolas)

5.3 ECOGRAFÍA DOPPLER EN GLAUCOMA

La ecografía doppler en su registro espectral aporta valores de velocidad de flujo e índice de resistencia de la AO, de la ACR y de las ACP.

La AO, presenta una onda velocimétrica de alta resistencia con un patrón dícroto durante la fase de desaceleración. Con un afilado pico sistólico y un relativo bajo flujo diastólico. La ACR, presenta un espectro velocimétrico de baja resistencia, con un poco sistólico redondeado y un flujo continuo durante la diástole. Las ACP, presentan un espectro velocimétrico intermedio entre la AO y la ACR con un pico sistólico no muy afilado y una velocidad moderada durante la diástole.

Por otra parte, la ecografía doppler permite recoger un estudio cuantitativo del flujo sanguíneo ocular, que se define en los siguientes parámetros. Velocidad pico sistólica (VPS), velocidad máxima durante la sístole. Velocidad final diastólica (VFD) velocidad mínima al final de la diástole. Velocidad media (VM) media de todas las velocidades de flujo. Aceleración sistólica, modo en que la sangre pasa de la fase más lenta al final de la diástole a la más rápida. Flujo (Q), calculado a partir de la velocidad máxima media y el área insonada. Índice de resistencia (IR), calculado como la resta de VPS menos VFD y dividido entre VPS. Se han publicado, los valores normales aceptados de los parámetros anteriores en la AO, ACR y ACP (Tabla 6).

Tabla 6. Valores velocímetros normales medidos con ecografía doppler.

	VPS (cm/s)	VFD (cm/s)	IR
AO	28-42	5-12	0.72
ACP	11-15	2.5-6	<0.65
ACR	10-14	2-5	<0.64

VPS: velocidad pico sistólica; **VFD:** velocidad final diastólica; **IR:** índice de resistencia.

Se ha publicado una disminución de los parámetros de VPS y VFG y aumento de IR en la AO, ACR y ACP en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto e igualmente se ha evidenciado en pacientes con glaucoma normotensivo (135). Estos hallazgos refuerzan la teoría vascular en la etiopatogenia del glaucoma.

Pese a las evidencias citadas el ECO doppler, tiene importantes limitaciones en el estudio vascular de la cabeza del nervio óptico. Entre estas está su baja reproducibilidad, debido a que se estudian vasos de muy pequeño calibre, y a que los parámetros hemodinámicos pueden cambiar por la propia presión que ejerza el ecografista.

68

5.4 ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA, VERDE INDOCIANINA EN GLAUCOMA

La angiografía con fluoresceína permite un estudio detallado de la vascularización retiniana en la cabeza del nervio óptico. Sin embargo, no permite el análisis de la circulación coroidea, para lo cual se requiere la inyección de verde de indocianina.

Gran parte del conocimiento, acerca del déficit de flujo vascular en el glaucoma ha surgido mediante el estudio de la papila mediante angiografía con fluoresceína o con verde de indocianina (136,137)

Los defectos en el llenado vascular, observables mediante estas técnicas, representan áreas de isquemia. Estas áreas se evidencian en mayor grado en casos de patología glaucomatosa. Retrasos en el llenado, y aumentos en el tiempo de este, han sido descritos a nivel retiniano y coroideo en pacientes con glaucoma. La reducción en la circulación retiniana se evidencia principalmente en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Mientras que la reducción en la circulación coroidea ha sido observada fundamentalmente en pacientes con glaucoma normotensivo.

A pesar de que, la angiografía con fluoresceína o verde de indocianina, son técnicas con gran implantación en la oftalmología y además la combinación de ambas aportan datos acerca del flujo retiniano y coroideo; existen grandes limitaciones a su uso. Entre éstas se encuentra el hecho de que son técnicas invasivas que requieren de la inyección de contraste. Además, se ha demostrado el desencadenamiento de un episodio hipotensión sistémica después de la inyección del contraste lo cual podría falsear el flujo ocular. Sumado a lo anterior, los vasos retinianos producen enmascaramiento de los capilares más profundos provenientes de las ACP. Estas limitaciones, entre otras, hacen que ambas técnicas no se hayan sistematizado en la práctica clínica diaria para el estudio vascular del nervio óptico.

69

6. ANGIOGRAFÍA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

6.1 LA OCT COMO PRECURSORA DE LA OCT-A

La OCT-A es una modalidad de imagen vascular novedosa que permite ver en forma detallada y tridimensional el flujo sanguíneo dentro de las estructuras vasculares. La OCT-A, se desarrolla a partir de la tomografía de coherencia óptica (OCT). La primera

publicación de OCT aplicada a la retina fue realizada en 1991 por David Huang (138). Para comprender los principios físicos de la OCT-A, debemos conocer a su precursor.

El funcionamiento de la OCT para la obtención de imágenes se basa en el retraso en el tiempo (fase) y la amplitud (intensidad) de la onda de luz reflejada en un determinado tejido tras incidir un determinado haz de luz. Por lo tanto, es una técnica de no contacto, no invasiva y que no emite radiación.

La obtención de estos datos (fase y amplitud) es posible gracias a un interferómetro. La interferometría óptica es el principio en el que se basan la mayoría de los aparatos de OCT. Según este, un único rayo de luz (haz emisor) se conduce a un divisor de haz. La mitad de la radiación conforma el haz de referencia, del que se conoce el camino de longitud y el medio de transmisión y la otra mitad será el haz medidor, el cual sufre modificaciones en función de donde sea reflejado. Finalmente, los dos rayos se reflejan de forma que se hace incidir toda la radiación en el mismo punto y se registra el patrón de interferencias que se obtiene tras interferir los dos rayos. Analizando este patrón, se infiere las modificaciones que el haz medidor produce sobre el haz de referencia, con ello, la amplitud y fase de la luz reflejada. La señal saliente resultante del interferómetro es medida por un fotodetector y así es procesada por el equipo permitiendo obtener una imagen final (figura 9).

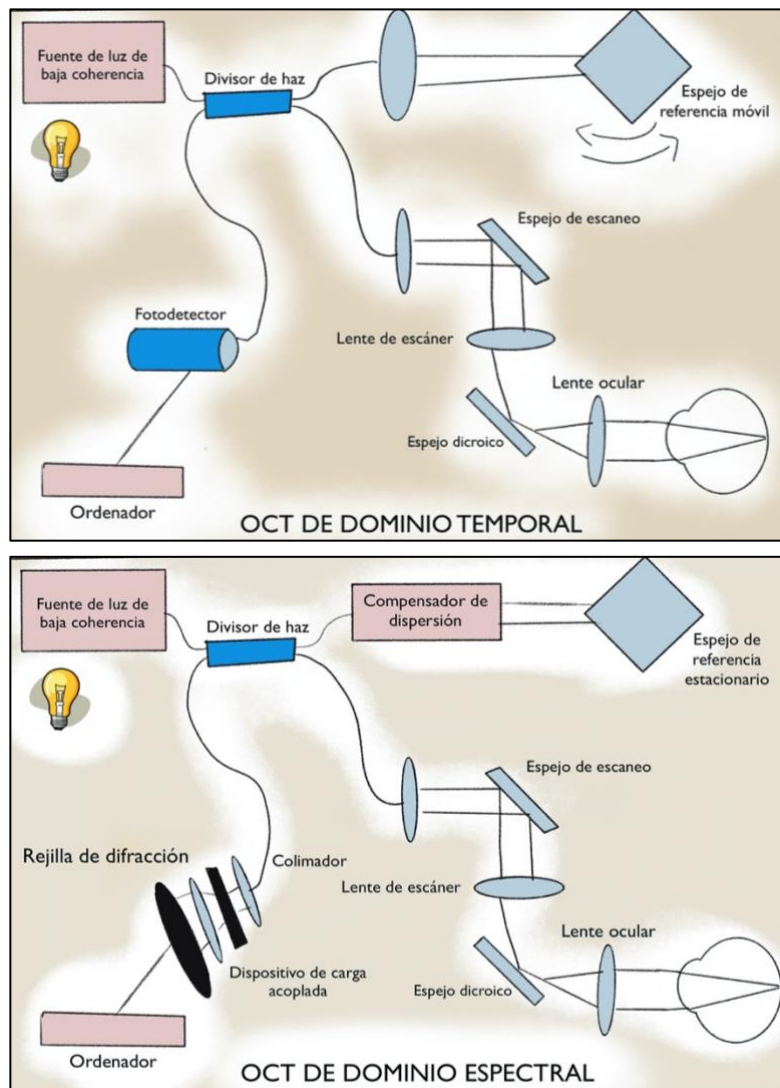


Figura 9: Representación esquemática del funcionamiento de la tomografía por coherencia óptica (OCT) de dominio temporal (superior) y espectral (inferior).

Modificado de LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología (139).

Establecido lo anterior se puede desarrollar el funcionamiento del equipo de OCT de dominio tiempo (TD-OCT). Este está equipado con una fuente de luz, que es un diodo. Esta fuente de luz emite un haz de luz infrarroja de baja coherencia (haz emisor), este haz de luz incide sobre un espejo que lo divide en dos (el haz de referencia, y el haz

medidor). El haz medidor es reflejado y dispersado por el tejido resultando en un haz de señal mientras que el haz de referencia es reflejado por el espejo de referencia, que es móvil.

Con el desplazamiento el espejo en el que se refleja la luz de referencia, cuya distancia es conocida, se obtiene una imagen axial de cómo se comportan todos los puntos del haz medidor estudiado con relación a la luz incidente, esto es, un A-scan.

El espejo de referencia tiene que moverse un ciclo completo en cada barrido axial. La necesidad de este movimiento mecánico limita la velocidad del sistema a unos 400 barridos por segundo. Para poder salvar este inconveniente, surgió la idea de la OCT de dominio espectral (SD-OCT), donde el espejo de referencia se mantiene fijo.

En los equipos de SD-OCT, se utiliza una cámara de línea para realizar la interferencia entre el haz medidor y el haz de referencia. El haz medidor atraviesa un colimador que lo separa en sus componentes de frecuencia. Luego se detectan por fotorreceptores sensibles a sus frecuencias determinada. Y mediante la transformación de Fourier, se calcula la profundidad de la que procede la radiación (139).

A medida que penetra en profundidad en dicho tejido se puede obtener un registro axial, conocido como A-scan. Si obtenemos múltiples A-scans, se consigue un corte transversal, que se denomina B-scan. La obtención de varios B-scans en paralelo genera un cubo tridimensional.

Recientemente se ha introducido la OCT, swept source (SS-OCT). Que introduce una mayor longitud de onda (1060 nm frente a 840 nm de la SD-OCT) del haz emitido por la fuente de luz (haz emisor).

6.2 BASES TÉCNICAS DE LA OCT-A

La OCT utiliza las ondas de luz para la obtención de imágenes. Y una vez más las características de la onda de luz de amplitud y fase (figura 10), sirven para clasificar los distintos métodos que han surgido para la visualización vascular mediante OCT (Tabla 7).



Figura 10: Representación de la onda de luz. *Amplitud* (intensidad) y *fase* (decalaje temporal).

Tabla 7. Clasificación de los métodos de visualización de angiografía por tomografía de coherencia óptica en función de las propiedades de la onda.

	MÉTODO DE VISUALIZACIÓN OCT-A	AÑO DE APARICIÓN
FASE	Doppler OCT	1997
	Phase-variance	2007
INTENSIDAD	Speckle-variance OCT	2005
	Correlation-mapping OCT	2011
	Split-spectrum amplitude-decorrelaton angiography (SSADA)	2012
FASE + INTENSIDAD	Optical microangiography (OMAG)	2010
	Múltiple signal classification OMAG	2014
	Imaginary part-based correlation mapping OCT	2015

OCT-A: angiografía por tomografía de coherencia óptica

El Doppler-OCT, está basado en la fase de la señal de la OCT, y no en su intensidad. Fue diseñado ya en 1997 para determinar la velocidad de flujo sanguíneo real. Mediante esta técnica se ha reportado una disminución en la velocidad de flujo arterial y venosa en pacientes con glaucoma, una asociación con la progresión y una correlación con la pérdida de campo visual (140,141).

Otros métodos se basan en la intensidad de la OCT, como el Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA), que fue el primer algoritmo comercializado en 2012.

El tercer y último método se basa en la señal compleja de la OCT que utiliza tanto la amplitud como la fase de la onda, utilizado por distintos algoritmos como el OMAG (optical microangiography), que es el que utiliza la casa Zeiss.

Por tanto, existen diferentes métodos para crear imágenes de OCT-A, con diferentes algoritmos que no son comparables entre ellos. Estos crean imágenes binarias, donde todo lo que tenga movimiento será blanco y lo estático será negro (142).

Aunque el algoritmo por el cual se obtienen las imágenes de OCT-A difiere en función de la casa comercial que lo desarrolle. El principio es el mismo. Y es que: el único elemento, que se mueve en el fondo de ojo es la sangre de los vasos.

Para la adquisición de imágenes OCT-A, se capturan múltiples imágenes OCT de un mismo punto de forma consecutiva en el tiempo. Posteriormente se detectan diferencias o decorrelaciones entre los distintos B-scans tomados en un mismo lugar, pero separadas en el tiempo. De forma que el único cambio entre ellas será el de la sangre que circula en los vasos. Para cuantificar el grado de contraste de movimiento, se analiza la diferencia entre pixeles correspondientes.

6.3 PLATAFORMAS DE ANÁLISIS DE OCT-A

Entre las distintas plataformas para la obtención de imágenes de OCT-A, cada una va a emplear distintos métodos de adquisición de imágenes y de cálculo.

Una de las principales diferencias que tienen estas plataformas es el algoritmo de cálculo que utilizan y la velocidad en la adquisición de imágenes. La velocidad se mide en scans/seg y la tecnología Swept Source, es la más rápida. Con capacidades de realización de hasta 100000 scans/seg.

Otra de las diferencias técnicas notables dentro de los distintos sistemas es la resolución tanto axial como transversal. En pocas palabras podemos establecer que la resolución axial, sería la capacidad para distinguir dos estructuras en profundidades distintas, depende directamente de las propiedades físicas de la fuente de luz. Por otra parte, la resolución transversal, se centra en la capacidad de diferenciar dos puntos contiguos. De los aparatos con resoluciones más altas, poseen una resolución axial de 8 μm y resoluciones transversales de 20 μm . Para utilizar toda la resolución instrumental, el tamaño de los píxeles debe ser más pequeño que la resolución del instrumento. Ya que la resolución del instrumento es distinta del número de píxeles en la imagen. En realidad, el número de píxeles transversales depende del número de exploraciones axiales, mientras que, en la dirección axial, depende de la velocidad con la cual el ordenador registra la señal electrónica de la exploración axial de esparcimiento. En cuanto al área de análisis que permite cada plataforma, las mayores serían áreas de hasta 12 x 12 mm.

Las distintas plataformas de OCT-A poseen características técnicas distintas que las diferencian. Debido a esto, los resultados obtenidos con las distintas plataformas no son comparables entre ellos (143) (Tabla 8).

Tabla 8. Parámetros técnicos de los Instrumentos de OCT-A según fabricante.

	APARATO OCTA	ALGORITMO	VELOCIDAD DE SCAN (A-scans/seg)	LONGITUD DE ONDA FUENTE (nm)	RESOLUCIÓN AXIAL (micras)	RESOLUCION TRANSVERSA (micras)	A-SCANS / B-SCANS
Canon Inc., Tokyo, Japan	Canon HS-100 Angio eXpert	Full Spectrum	70000	855	3	20	232/232
Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany	Spectralis OCT2; SD-OCT	Full Spectrum probabilística approach	85000	870	6	6	512/512
Nidek, Aichi, Japan	RS-3000 Advance; SD-OCT	CODAA	53000	880	8	15	256/256
OptoVue, Fremont Inc., Calif., USA	RTVue XR AVANTI Widefield; SD-OCT	SSADA	70000	840	5	15	304/304
Topcon Corporation, Tokyo, Japan	DRI Triton; SS-OCT	OCTARA	100000	1050	8	20	320/320
Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, Calif., USA	CIRRUS HD-OCT 5000; SD-OCT	OMAG	68000	840	5	15	245/245
Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, Calif., USA	Plex Elite 9000; SS-OCT	OMAG	100000	1060	6.3	20	300/300
Optopol Technology SA, Zawiercie, Poland	Revo NX	SOA	80000	830	5	18	512/300

76

OCT-A: Angiografía por tomografía de coherencia óptica; **CODAA:** complex OCT-signal difference analysis angiography; **OMAG:** optical microangiography; **SOA:** spectral-domain OCT angiography; **SSADA :** split-spectrum amplitude-decorrelation algorithm.

6.4 OCT-A PLEX ELITE 9000 (Carl Zeiss) Y ARI-NET

La OCT-A Plex Elite 9000, utiliza la tecnología de la interferometría, para obtener información estructural en tres dimensiones, basado en la retrodispersión de la luz infrarroja (figura 11). El contraste entre las diferentes estructuras se obtiene, de su diferente dispersión de la luz.

Cómo características distintivas la OCT-A, Plex Elite, incluye la tecnología Swept Source, lo que determina una mayor longitud de onda de la fuente láser, que deriva en una mayor penetrancia en los tejidos, una mayor resolución de la imagen, una mayor

rapidez en la adquisición de imágenes y una menor sensibilidad a la pérdida de la señal debido al movimiento. Además, permite la adquisición de imágenes de campo ampliado de hasta 12 x12 mm, con un campo de visualización de 70°. El resto de las características técnicas se definen en la tabla 9 (Tabla 9).

Tabla 9. Especificaciones técnicas Plex Elite 9000

Fuente óptica	Láser Swept Source
Longitud de onda	1040 nm-1060 nm
Ángulo de scan	10° mínimo
Velocidad de scan	100000 A-scans/seg
Potencia del láser	4.5 mW en cornea
Profundidad de A-scan	6 mm (en tejido). 200 kHz scans, 3072 puntos
Resolución axial óptica	6.3 µm
Resolución axial digital	1.95 µm
Resolución transversa	20 µm
Campo de visión	56°
Tamaño pupilar mínimo	2.5 mm

La OCT-A Plex Elite 9000 asocia un recurso online, conocido como Advanced Retina Imaging Network (ARI NET). Se trata de una plataforma informática creada para conectar de forma directa a expertos de retina, ingenieros y científicos de todo el mundo. En esta plataforma se fomenta el intercambio de ideas entre los clínicos y los expertos en biotecnología. Además, en ella están disponibles distintos algoritmos que permiten el análisis de las imágenes.



Figura 11: Instrumento de angiografía por tomografía de coherencia óptica Swept-Source (OCT-A), Zeiss Plex® Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

6.5 IDENTIFICACIÓN DE PLEXOS VASCULARES CON OCT-A

78

Campbell y colaboradores han propuesto en 2017, una nueva nomenclatura y segmentación de la anatomía vascular retiniana estudiada por OCT-A. Este sistema, ha ampliamente aceptado y seguido (144). Según este, se distinguen 4 plexos vasculares retinianos:

El plexo vascular superficial (PVS), se nutre a partir de la arteria central de la retina, y se compone de arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas. Y se sitúa primariamente en la capa de células ganglionares de la retina.

El plexo vascular intermedio (PVI) y el plexo vascular profundo (PVP), ambos se nutren a partir de anastomosis verticales derivadas del PVS. Se sitúa por encima y por debajo de la capa nuclear interna.

El cuarto es el plexo capilar radial peripapilar (PCRP), este tiene una organización anatómica única porque se distribuye de forma paralela con los axones de las capas de fibras nerviosas de la retina contrariamente a los plexos vasculares profundos que se distribuyen de forma lobular.

Los plexos anteriores pueden organizarse en dos complejos vasculares. El complejo vascular superficial (CVS) el cual agrupa al PCRP y al PVS. Y el complejo vascular profundo (CVP), este agrupa al PVI y al PVP.

6.6 ANÁLISIS CUANTITATIVO CON OCT-A

Una vez más las distintas plataformas de OCT-A van a ofrecer cuantificaciones de diferentes parámetros presentados de diferentes formas. En líneas generales, existen tres tipos de análisis: densidad vascular, flujo vascular, y medición de la zona avascular foveal (ZAF).

La densidad vascular (DV), mide el área total ocupada por vasos en una región determinada. Se calcula creando una imagen binarizada donde se le asigna el valor de 1 a cada píxel perfundido y 0 a cada píxel de fondo.

El flujo vascular (FV) mide el área vascular perfundida por unidad de área, en una región determinada. El flujo vascular se calcula promediando la intensidad de todos los píxeles de los vasos y dividiéndolo por el total de los píxeles en la región de interés.

En otras palabras, la DV de un área, muestra la longitud total de vasculatura perfundida, sería similar a un mapa de carreteras. Y el FV, muestra el área perfundida, ya que puede haber vasos por los que no esté circulando sangre. Ya que, existen áreas

de perfusión que son alternantes. Haciendo un símil, serían una medición de cuantas carreteras estarían siendo transitadas.

Dentro de las mediciones en la ZAF, están el área (A), el perímetro (P) de esta, y el índice de circularidad. El índice de circularidad se calcula como $4\pi A/P$.

6.7 APLICACIÓN CLÍNICA DE LA OCT-A EN GLAUCOMA

Desde la aparición de la angiografía con OCT, han surgido numerosos estudios que intentan aportar luz sobre el estudio de los cambios en la microvasculatura en los pacientes con glaucoma. Pero sólo una pequeña parte, de esta tecnología de OCT-A ha conseguido llegar a la práctica clínica diaria.

Debido a las nuevas plataformas surgidas apoyadas por las diferentes casas comerciales. La llegada de estos aparatos a las consultas oftalmológicas comienza a ser una realidad. Consecuentemente, en los últimos años han surgido múltiples estudios, que evalúan esta tecnología aplicada al glaucoma.

80

Del análisis de estos estudios se podría concluir que con el análisis de la retina con OCT-A, se puede observar cómo característica cualitativa una atenuación de la microvaculatura a nivel del disco óptico y peripapilar. En cuanto a las características cuantitativas, aunque algunos de los dispositivos disponibles cuantifican la red vascular, y se evidencia una disminución en los índices de flujo y densidad vascular, estas mediciones no son comparables entre las distintas plataformas (145).

Por tanto, aunque ya existe evidencia de la utilidad de la OCT-A, en el glaucoma. Esta tecnología todavía no se encuentra incorporada a la práctica clínica diaria en el mismo.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis son tres:

1. Evaluar la reproducibilidad de los parámetros de densidad vascular e índice de flujo sanguíneo macular y de nervio óptico obtenidos mediante OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) y analizados con la plataforma ARI Net (Advanced Retina Imaging Network) en sujetos sanos.
2. Evaluar parámetros de densidad vascular e índice de flujo sanguíneo macular y de nervio óptico obtenidos mediante OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) y analizados con la plataforma ARI Net (Advanced Retina Imaging Network) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo y sujetos sanos.
3. Determinar si existen diferencias en los parámetros clínicos y vasculares determinados con OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) entre los sujetos sanos y los pacientes con glaucoma. Y a su vez, si hay diferencias entre los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma pseudoexfoliativo.

SUJETOS MATERIAL Y MÉTODOS

I. ESTUDIO I

I.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO I

Estudio en el que se responde al primero de los objetivos de este trabajo, por tanto, se evalúa la reproducibilidad de los parámetros de densidad vascular e índice de flujo sanguíneo macular y de nervio óptico obtenidos mediante OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) y se analizan con la plataforma ARI Net (Advanced Retina Imaging Network) en sujetos sanos.

I.2 SUJETOS

La selección de la muestra se realizó entre trabajadores voluntarios sanos del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos entre los meses de septiembre y noviembre de 2019.

Se tuvo en cuenta que, para valorar el grado de repetibilidad de una determinada medición, deben realizarse al menos dos mediciones de entre 10 y 20 sujetos (146).

Dieciocho personas sanas con edades comprendidas entre los 26 y los 45, la media \pm desviación típica es $29,11 \pm 4,04$. Se analizó la información 35 ojos de los cuales 18 (51,4%) eran derechos y 17 (48,6%) izquierdos. Uno de los ojos izquierdos de un sujeto fue excluido por no lograr, una imagen de calidad suficiente (intensidad de señal $> 9/10$) después de aplicar el mismo protocolo de exploración que al resto de sujetos.

I.2.1 Criterio de inclusión y de exclusión

Cada uno de los sujetos a estudio, debía cumplir los siguientes criterios:

- Edad >18 y 80 años.

- Ausencia de patología oftalmológica previa.
- Agudeza visual corregida de la unidad en la escala decimal en el ojo a estudiar.
- Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
- Medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino <I según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III (I47).
- Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann (grado \geq III).
- Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
- Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.

Criterios de exclusión. Se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:

- Cirugías oculares previas.
- Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
- Uso de medicación que pudiera influir en la sensibilidad del resultado del campo visual.
- Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Síndromes o enfermedades generales graves.
- No cumplir algún criterio de inclusión.
- Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.
- Participación en cualquier otro estudio de investigación en los seis meses previos al inicio del estudio.
- Falta de fiabilidad de la prueba de OCT-A (intensidad de señal > 9/10)

I.3 MATERIAL Y MÉTODOS

I.3.1 Protocolo exploratorio.

Se seguirá la siguiente secuencia de examen para la toma de datos que conformen el estudio.

Examen I. Exploración oftalmológica general.

Dentro de la exploración oftalmológica se incluyó la realización de:

- Historia clínica completa.
- Examen oftalmológico:
 - Determinación de la AV se realizó con el optotipo TAKAGI (optotipo TAKAGI modelo MT356, Takagi Seiko, Japón).
 - Exploración en lámpara de hendidura (Haag-streit 900, bern,suiza).
 - Fondo de ojo: Con oftalmoscopia indirecta con lente de +90 D (Volk SF. Ocular Instruments Bellevue, Wa.USA) sin dilatación pupilar.

Examen II. OCT-A, Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)

Se sometió a los sujetos al análisis ocular mediante, angiografía de coherencia óptica (OCT-A), utilizando para esto el OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

La exploración se realizó bajo condiciones escotópicas, con el sujeto mirando a un punto fijo.

Se tomaron seis imágenes consecutivas de cada ojo, las tres primeras centradas en la mácula y las tres siguientes centradas en el nervio óptico, comenzando por el ojo derecho. El tipo de scan realizado fue un B-scan de 6x6 mm, centrado en mácula y posteriormente en el nervio óptico. Las características del dispositivo fueron: 1060 nm longitud de onda central, 6.3 μ m resolución axial, 20 μ m resolución transversa, 100000 scans/seg velocidad de scan.

Sólo las imágenes con una calidad suficiente (intensidad de señal > 6/10) fueron aceptadas. La calidad de imagen aceptada se refleja en el manual de uso de OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) (148).

En el caso en el que la imagen obtenida no cumpliera el criterio de calidad esta se repetía, hasta tres ocasiones, si no se lograba obtener una imagen de calidad suficiente (intensidad de señal > 6/10) se descartaba ese ojo del estudio. No se instiló ningún tipo de colirio para la realización del examen.

1.3.2 Descripción del protocolo exploratorio.

Descripción del examen I.

Se incluyó la realización de:

- Historia clínica completa:
 - Se recogieron los antecedentes oftalmológicos entre ellos, la presencia de cirugías previas o tratamiento médico.
- Examen oftalmológico:
 - Determinación de la AV. El examen siempre se realizaba en la misma habitación y con condiciones lumínicas similares. Sólo los pacientes con una agudeza visual de la unidad en la escala decimal fueron incluidos.
 - Exploración en lámpara de hendidura: se determinó el estado del ojo, y la existencia de alguno de los criterios de exclusión.
 - Fondo de ojo: sin dilatación pupilar, se determinó el estado del polo posterior ocular, y la existencia de alguno de los criterios de exclusión.

Descripción del examen II.

Se realizó angiografía de coherencia óptica Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), se analizará de manera anónima, en la plataforma online de Carl Zeiss ARI (Advanced Retina Imaging)-Network.

Se utiliza para el análisis de reproducibilidad la información de los 35 ojos con seis mediciones consecutivas y con la información de las 210 mediciones realizadas se realiza un análisis factorial. Uno de los ojos izquierdos de un sujeto fue excluido por no lograr, una imagen de calidad suficiente (intensidad de señal > 6/10) después de aplicar el mismo protocolo de exploración que al resto de sujetos.

Se analizarán tres variables principales, resultantes de tres algoritmos proporcionados por dicha plataforma:

1. Algoritmo I.- Densidad microvascular de la capa de fibras nerviosas peripapilar v.0.7; El algoritmo calcula dos medidas de densidad capilar (densidad de perfusión e índice de flujo).
2. Algoritmo II.- Densidad de perfusión vascular macular v.0.7.1; El algoritmo proporciona dos medidas: una para calcular la densidad de perfusión vascular macular y otra para cuantificar la zona avascular foveal (ZAF).
3. Algoritmo III.- Grosor del complejo de células ganglionares de la retina v.0.3

Algoritmo I. Densidad microvascular de la capa de fibras nerviosas peripapilar v0.7

Este algoritmo lee escaneos de angiografía OCT adquiridos de PLEX Elite 9000, 6x6 mm. Realiza la segmentación de la membrana limitante interna (MLI) y la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), crea una superficie vascular capilar peripapilar radial

(CPR) y calcula métricas de densidad capilar en cuatro sectores sobre un anillo centrado en el disco óptico. Se proporcionan valores que utilizan tanto el algoritmo de segmentación de TomTec como el algoritmo de segmentación multicapa. Los grandes vasos de la retina se eliminan al cuantificar la microcirculación.

Información de la versión utilizada

- Desarrollador: Desarrollo de algoritmos ZEISS (*Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA*) .
- Información de compilación: RP: 147127 PE: 1.7.0.25744
- Estado: Beta
- Fecha de actualización: 01/08/2018

Variables cuantificadas

Este algoritmo cuantifica la microcirculación dentro de la capa de fibras nerviosas peripapilares. Específicamente, calcula la densidad de perfusión y el índice de flujo del conjunto de datos de angiografía OCT centrados en el disco óptico.

1.1 Densidad de perfusión capilar: se define como el área total de microvasculatura perfundida por unidad de área en una región de medición. El resultado es un número que varía de 0 (sin perfusión) a 1 (totalmente perfundido). Debido a que existen regiones naturalmente no perfundidas entre los vasos, los valores de densidad de perfusión capilar generalmente permanecen por debajo de 0,5. Esta medición no tiene unidades (figura 11).

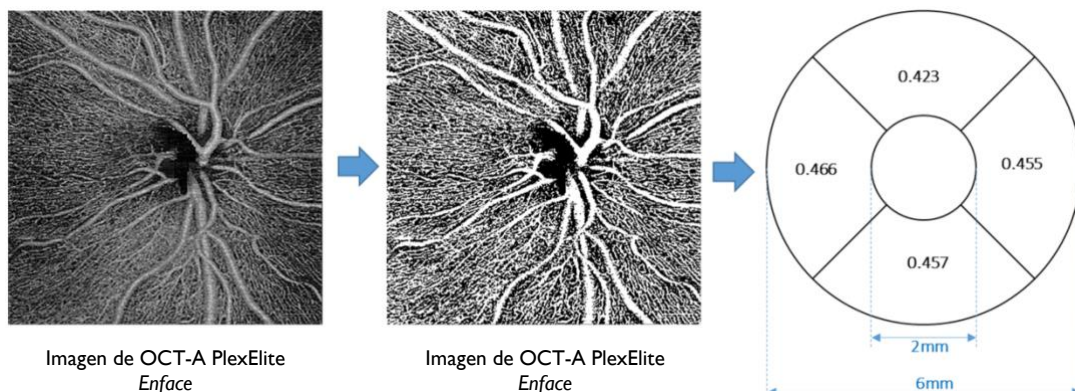


Figura 11: Imagen de adquisición para la cuantificación de densidad de perfusión, con la plataforma ARI-net (Advanced Retina Imaging)-network para OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

1.2 Índice de flujo capilar: se define como el área ponderada total de la microvasculatura perfundida por unidad de área en una región de medición. El peso es la intensidad de flujo normalizada correspondiente a cada píxel. Esta medición no tiene unidades (figura 12).

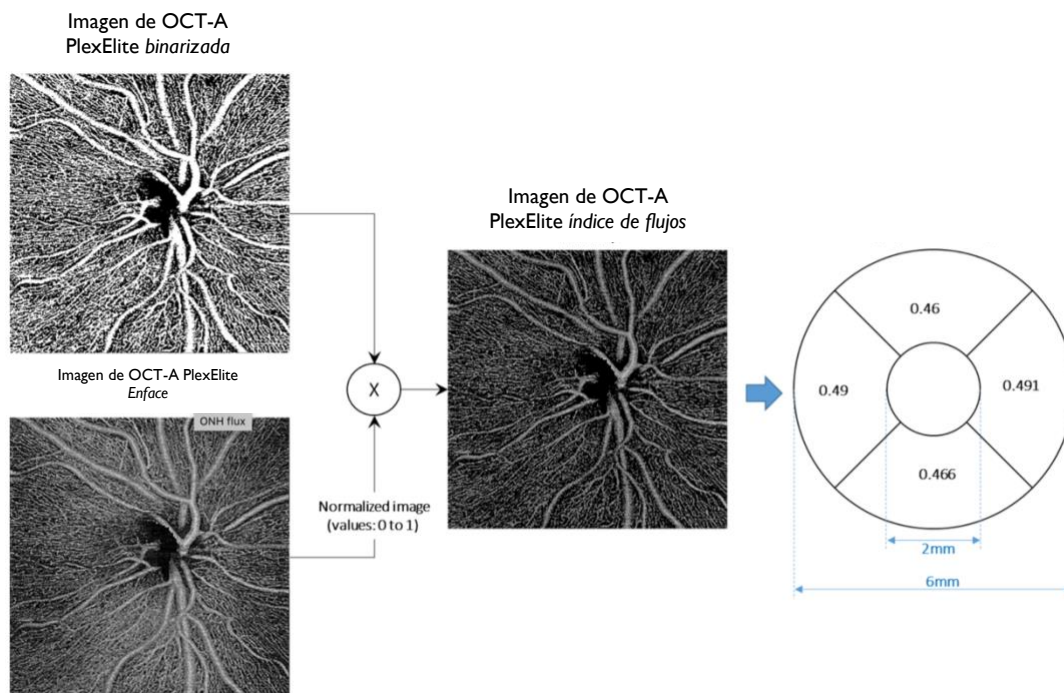


Figura 12: Imagen de adquisición para la cuantificación de índice de flujo, con la plataforma ARI-net (Advanced Retina Imaging)-network para OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Descripción de los resultados del algoritmo: Este algoritmo proporciona un archivo CSV que resume la densidad de perfusión capilar y el índice de flujo en 4 sectores (superior, nasal, inferior, temporal) así como todo el anillo.

Algoritmo II. Densidad de perfusión vascular macular v0.7.1

Información de la versión utilizada

- Desarrollador: Desarrollo de algoritmos ZEISS (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) .
- Información de compilación: RP:171093 PE:20190819
- Estado: Beta
- Fecha de actualización: 01/06/2019

Variables cuantificadas:

Este algoritmo cuantifica simultáneamente dos aspectos de un conjunto de datos de angiografía OCT centrado en la mácula:

1.1 La densidad de perfusión vascular macular de toda la retina, la capa retiniana superficial y profunda.

La densidad de perfusión se define como el área total de vasculatura perfundida por unidad de área en una región de medición. El resultado es un número que va de 0 (sin perfusión) a 1 (completamente perfundido). Debido a que existen regiones naturalmente no perfundidas entre los vasos, los valores de densidad de perfusión normalmente permanecen por debajo de 0,5.

El algoritmo recrea las imágenes del espesor total de la retina, de la capa superficial y profunda (sin artefactos de proyección) (figura 13).

En un primer paso, las imágenes de angiografía OCT se binarizan para formar una ilustración en blanco y negro de los vasos. Las imágenes binarizadas correspondientes mantienen el grosor de los vasos individuales.

Para ilustrar la "densidad" de la vasculatura, las imágenes binarizadas deben promediarse en un área suficientemente pequeña. Estos mapas de 'Densidad de perfusión' son imágenes en escala de grises, que representan numéricamente los valores de densidad local correspondientes. La 'Densidad de perfusión' varía de 0.0 a 1.0, que está representada por valores de píxeles que van de 0 a 255. Los valores de píxeles en los mapas de 'Densidad de vasos' representan directamente los valores numéricos en $[mm / mm^2]$, generalmente yendo hasta 30, por lo que las imágenes se ven bastante

oscuras. Esos mapas en escala de grises permiten leer directamente el valor de densidad local en cualquier lugar del área de escaneo.

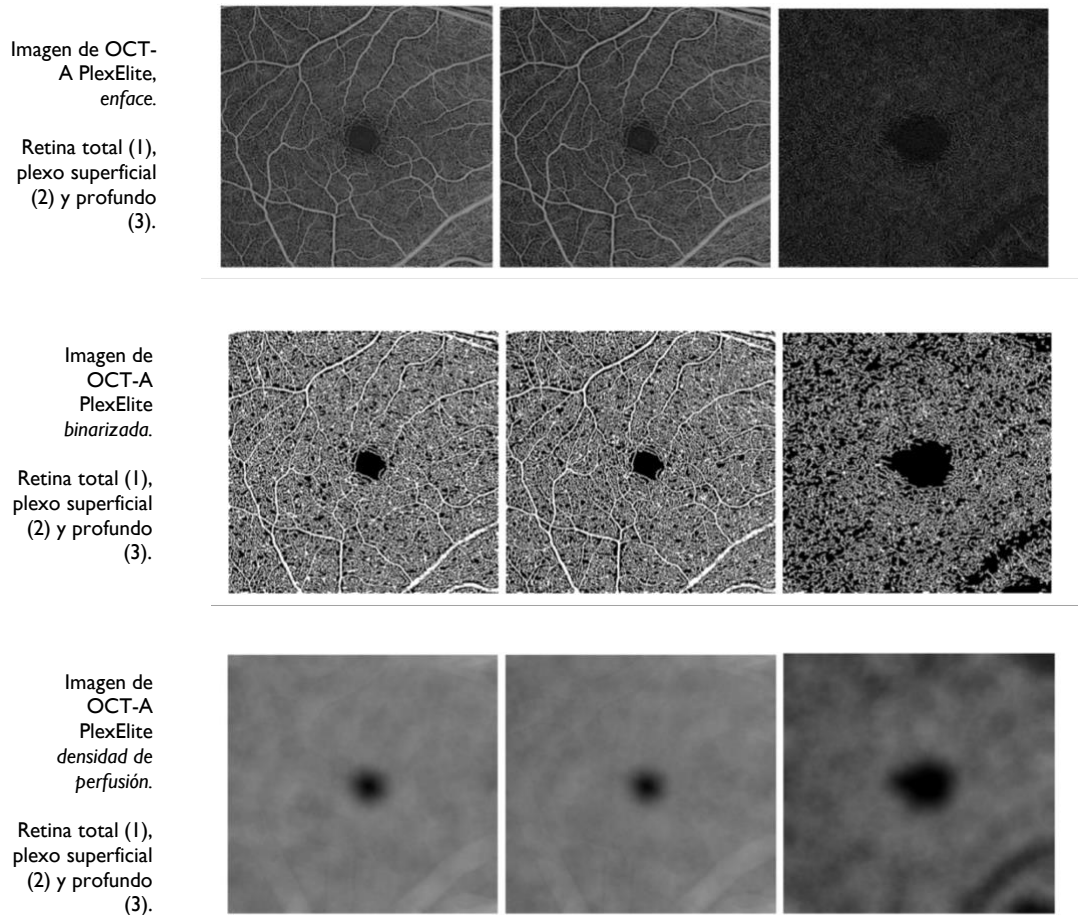


Figura 13: Imagen de adquisición para la cuantificación de densidad de perfusión vascular macular, con la plataforma ARI-net (Advanced Retina Imaging)-Network para OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Para ilustrar los mapas de densidad de una manera más conveniente, las imágenes en escala de grises también se muestran como imágenes en "mapas de calor". La escala de colores utilizada para convertir los mapas de densidad en imágenes en color (figura 14).

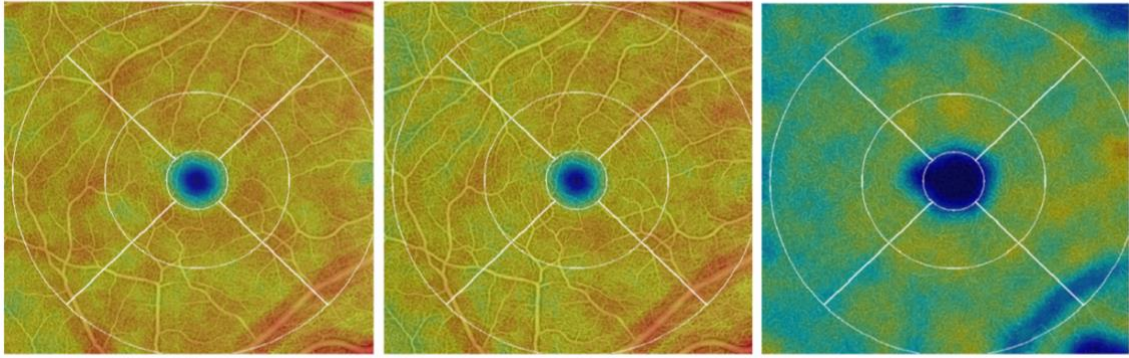


Figura 14: Imagen de mapa de color de la densidad de perfusión macular adquisición con la plataforma ARI-net (Advanced Retina Imaging)-Network para OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Descripción de los resultados del algoritmo

Este algoritmo proporciona un archivo CSV donde el análisis numérico informado contiene los valores de densidad promedio correspondientes tanto para toda el área de escaneo como para las subsecciones de la cuadrícula propuesta por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (149).

1.2 La zona avascular foveal (ZAF): Dentro de la capa superficial de la retina, este algoritmo es capaz de identificar y cuantificar la ZAF (figura 15).

El algoritmo informa de tres aspectos característicos de la ZAF.

- El área del ZAF (archivo csv: *FAZRawSize*, medido en mm²)
- El perímetro del ZAF (archivo csv: *FAZRawLength*, medido en mm)
- El índice de circulación del ZAF (archivo csv: *FazCircularity*). La circularidad ZAF es una métrica para describir cuán uniforme es la región. De forma que un círculo perfecto daría como resultado una circularidad de 1.0, y cuanto más irregular es la forma, más pequeño se vuelve el índice de circularidad.



98

Figura 15: Imagen de adquisición para la cuantificación de la zona avascular foveal, con la plataforma ARI-net (Advanced Retina Imaging)-network para OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Algoritmo III. Grosor del complejo de células ganglionares de la retina v0.3

El algoritmo proporciona mediciones de espesor de la capa superficial y de la capa plexiforme interna (PLI) de la célula ganglionar. Las capas se generan mediante segmentación multicapa.

Resultados del algoritmo

La capa superficial se define desde la posición más interna de la MLI a la posición más externa de la PLI, menos 10 micras usando segmentación multicapa.

El análisis numérico se extrae en archivos CSV y contiene las correspondientes medidas de espesor promedio (en micras) tanto para toda el área de escaneo, como también para las subsecciones para las cuadrículas ETDRS (149).

1.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para describir las variables demográficas de la muestra en caso de que sean cuantitativas utilizamos el mínimo, máximo media \pm desviación típica y para las variables cualitativas la cantidad (porcentaje). Para las variables aportadas por el programa utilizado se calculó como medida de reproducibilidad el coeficiente de correlación intraclass ICC(1,1) (Clasificación Shrout and Fleiss (1979) (150)) con el modelo aleatorio de un factor.

Consideramos baja si ICC es menor de 0,4, media si está entre 0,40 y 0,75 y alta si es mayor de 0,75.

Sobre las variables implicadas en objetivos de medición similares realizamos un análisis factorial exploratorio con el objetivo reducir el número de variables para futuros análisis y se analizó el componente del primer factor (C1). El análisis estadístico se realiza con el programa IBM SPSS Statistics v25 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). El tratamiento del texto se realizó con Microsoft Word 2011 para Mac (Redmond, Washington, U.S.).

2. ESTUDIO II

2.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO II

Estudio en el que se responde al segundo y tercer objetivo de este trabajo por tanto se evalúan parámetros de densidad vascular e índice de flujo sanguíneo macular y de nervio óptico obtenidos mediante OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) y se analizan con la plataforma ARI Net (Advanced Retina Imaging Network) en pacientes con GPAA, GPEX y sujetos sanos. Comparando los datos obtenidos entre los tres grupos.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Hospital Clínico San Carlos (Anexo I). El diseño del estudio se adaptó a las líneas de actuación descritas en la declaración de Helsinki para la investigación biomédica. Se obtuvo la firma del consentimiento informado de los participantes (Anexo II y III).

100

2.2 SUJETOS

La selección de la muestra se realizó de manera consecutiva y prospectiva entre los pacientes que acudían a la Consulta de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Entre los meses de octubre de 2019 y marzo de 2020.

Para conocer el tamaño muestral de cada grupo del estudio transversal con objetivo principal la comparación de medias se utilizó la fórmula de cálculo $n = \frac{2(z_{\alpha}+z_{\beta})^2 \cdot S^2}{d^2}$ con el nivel de riesgo $\alpha=0,05$, la potencia $1-\beta=0,80$, los valores medidos se encuentran entre 0 y 1 con desviaciones típicas de las variables de estudio en el grupo de referencia (Estudio I) con entre 0,05 y 0,1. El objetivo es detectar diferencias en las puntuaciones 0,05 por lo que en nuestro caso $d=0,05$.

$$n = \frac{2(1,645+0,842)^2 \cdot 0,05^2}{0,05^2} \approx 12 \text{ y } n = \frac{2(1,645+0,842)^2 \cdot 0,1^2}{0,05^2} \approx 49$$

Por tanto, el objetivo se estableció en reclutar un mínimo de 50 medidas por cada grupo de estudio para detectar una diferencia de al menos 0,05.

136 personas con edades comprendidas entre los 27 y los 88, la media \pm desviación típica es $70,3 \pm 11,86$. Se analizó la información de 245 ojos, de los cuales 124 (50,6%) eran derechos y 121 (49,4%) izquierdos. 27 ojos fueron excluidos, por no conseguir una calidad de imagen suficiente aplicando el mismo protocolo de exploración.

Se incluyeron 53 (21,6%) ojos sanos, 129 (52,7%) ojos de pacientes diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y 63 (25,7%) ojos de pacientes diagnosticados de glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX) que están en seguimiento en el departamento de glaucoma del servicio de oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

2.2.1 Criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo, seguidos en el Hospital Clínico de Madrid para el grupo de

casos y para reclutar controles se reclutarán de entre miembros del servicio de oftalmología (médicos, enfermeras, administrativos), y acompañantes de pacientes que acudan a consultas de oftalmología (familiares no directos).

- Con capacidad de realizar de modo correcto todas las pruebas del estudio de manera fiable.
- Obtención de la firma del consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio.

Criterios de exclusión:

- Falta de colaboración para realizar las pruebas.
- Características clínicas compatibles con síndrome exfoliativo.
- Cualquier enfermedad ocular activa (p. ej., uveítis, infecciones o sequedad ocular intensa) que pueda falsear o dificultar la interpretación de los resultados.
- Enfermedades o situaciones oculares que contraindiquen la realización de las pruebas previstas.
- Falta de fiabilidad de la prueba de OCT-A o de OCT (intensidad de señal > 6/10).

2.3 MATERIAL Y MÉTODOS

2.3.1 Protocolo exploratorio

El protocolo exploratorio realizado a los sujetos incluidos constaba de los siguientes tres exámenes que se detallan que fueron realizados con la misma secuencia:

Examen I: Exploración oftalmológica, medidas de tensión arterial y pulsioximetría.

Dentro de la exploración oftalmológica se incluyó la realización de:

- Historia clínica completa.
- Examen oftalmológico:
 - Determinación de la AV se realizó con el optotipo TAKAGI (optotipo TAKAGI modelo MT356, Takagi Seiko, Japón).
 - Exploración en lámpara de hendidura (Haag-streit 900, bern, suiza).

- Toma de presión intraocular mediante el tónometro de aplanación de Perkins (Clement Clarke HS /UK, modelo MK3 LED). Tras instilación de fluoresceína sódica 2.5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España). Se realizaron dos medidas, empleándose la media de ambas si la diferencia era menor de 2 mmHg. En caso contrario, se realizaba una tercera toma de presión y era el valor de la mediana el anotado.
- Fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta con lente de +90 D (Volk SF. Ocular Instruments Bellevue, USA). Sin dilatación pupilar.

Se somete al paciente a una toma de tensión arterial sistólica, diastólica y tensión arterial media. Así como medida de la saturación arterial mediante pulsioximetría. Se realiza con el medidor multiparámetro GE Dinamap ProCare 300.

Examen II: OCT-A, Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)

Se sometió a los sujetos al análisis ocular mediante, angiografía de coherencia óptica (Angio OCT), utilizando para esto el Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

La exploración se realizó bajo condiciones escotópicas, con el sujeto mirando a un punto fijo.

Se tomaron dos imágenes consecutivas, la primera centrada en la mácula y la segunda centrada en el nervio óptico, de cada ojo comenzando por el ojo derecho. El tipo de scan realizado fue un B-scan de 6x6 mm, centrado en mácula y posteriormente en el nervio óptico. Las condiciones de funcionamiento del aparato fueron: 1060 nm longitud de onda central, 6.3 µm resolución axial, 20 µm resolución transversa, 100000 scans/seg velocidad de scan.

Sólo las imágenes con una calidad suficiente (intensidad de señal > 6/10) fueron aceptadas. La calidad de imagen aceptada se refleja en el manual de uso de OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) (148).

En el caso en el que la imagen obtenida no cumpliera el criterio de calidad esta se repetía, hasta tres ocasiones, si no se lograba obtener una imagen de calidad suficiente (intensidad de señal > 6/10) se instiló un colirio midriático, en concreto, tropicamida concentración de 10 mg/ml (Tropicamida colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España).

Nuevamente se realizaban hasta tres intentos para obtener imágenes de calidad suficiente (intensidad de señal > 6/10), si no se conseguía se descartaba el ojo del estudio.

Examen III. OCT, Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany)

Se realizará un análisis mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), utilizando el Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany).

La exploración se realizó bajo condiciones escotópicas, con el sujeto mirando a un punto fijo. Se tomaron dos imágenes consecutivas, la primera centrada en la mácula y la segunda centrada en el nervio óptico, de cada ojo comenzando por el ojo derecho.

El Cirrus HD-OCT emplea una tecnología OCT que obtiene las imágenes a una velocidad de 27.000 barridos A por segundo, con una resolución axial de 5 μm .

Los tipos de tomografías realizadas fueron:

- Cubo macular 200x200: esta adquisición genera un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 200 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 200 tomografías A cada una. Cada tomografía de alta definición se compone de 1000 tomografías A.

- Cubo de disco óptico 200x200: esta adquisición genera un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 200 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 200 tomografías A cada una. El cubo de disco óptico 200x200 tiene las mismas dimensiones de tomografía que el cubo macular 200x200, excepto que no hay tomografías de alta definición adquiridas con los datos de cubos y el objetivo de fijación se desplaza para que el centro del nervio óptico se mueva al centro del patrón de tomografía. Además, la superposición del patrón de tomografía consiste en anillos concéntricos que colaboran en la alineación del disco óptico.

Sólo las imágenes con una calidad suficiente (intensidad de señal $> 6/10$) fueron aceptadas. La calidad de imagen aceptada se refleja en el manual de uso de OCT 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany) (151).

En el caso en el que la imagen obtenida no cumpliera el criterio de calidad esta se repetía, hasta tres ocasiones, si no se lograba obtener una imagen de calidad suficiente (intensidad de señal $> 6/10$) se instiló un colirio midriático, en concreto, tropicamida concentración de 10 mg/ml (Tropicamida colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España).

Nuevamente se realizaban hasta tres intentos para obtener imágenes de calidad suficiente (intensidad de señal $> 6/10$), si no se conseguía se descartaba el ojo del estudio.

En caso de que la dilatación pupilar fuera ya necesaria según el protocolo del examen 2, se realizó la prueba bajo dilatación pupilar con tropicamida concentración de 10 mg/ml (Tropicamida colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España).

2.3.2 Descripción del protocolo exploratorio.

Descripción del examen I.

Dentro de la exploración oftalmológica se incluyó la realización de:

- Historia clínica completa:
 - Se detallaron los datos epidemiológicos.
 - Se recogieron los antecedentes oftalmológicos (cirugías previas, tratamiento médico).
 - Se recogió de la historio clínica los índices del campo visual (defecto medio, y raíz cuadrada de la pérdida de varianza) en perímetro Octopus modelo 300 (*Haag-Streit, Bern, Suiza*). Se analizó la prueba realizada, más próxima a su visita, siempre con una antigüedad máxima permitida de 6 meses. Se utilizó el índice de defecto medio (MD) para clasificar el estadio del daño glaucomatoso, según la clasificación de *Hodapp-Parrish-Anderson* (152). De forma que, se clasificó el estadio como leve para MD (< -6); moderado MD (-6; -12) y avanzado MD (< -12).
 - Se detalló la presencia de patología sistémica como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, migraña o hábito tabáquico.

106

- Examen oftalmológico:
 - Determinación de la AV. El examen siempre se realizaba en la misma habitación y con condiciones lumínicas similares.
 - Exploración en lámpara de hendidura: se determinó el estado del ojo, y la existencia de alguno de los criterios de exclusión.
 - Toma de presión intraocular mediante el tónometro de aplanación de Perkins (Clement Clarke HS /UK, modelo MK3 LED).
 - Fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta con lente de +90 D (Volk SF. Ocular Instruments Bellevue, Wa.USA) sin dilatación pupilar.
- Toma de tensión arterial sistólica, diastólica, media, frecuencia cardiaca y saturación arterial mediante pulsioximetría:
 - Todos estos datos fueron recogidos con el medidor multiparámetro GE Dinamap ProCare 300. Esta exploración se realizó con el sujeto sentado,

y con un lapso temporal de 10 minutos desde la exploración anterior. Se tomaron tres medidas con el medidor multiparámetro y se recogió la media de las tres. Esta medición no se realizó en los sujetos sanos, se realizó en 31 sujetos.

Descripción del examen II.

Se realizó angiografía de coherencia óptica Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), se analizará de manera anónima, en la plataforma online de Carl Zeiss ARI (Advanced Retina Imaging)-network.

Se analizó una muestra de 136 sujetos, en la que se incluyó la información de 245 ojos, 27 ojos fueron excluidos, 12 ojos derechos y 15 ojos izquierdos, por no conseguir una imagen de calidad suficiente aplicando el protocolo de exploración. De los 27 ojos excluidos 5 pertenecieron al grupo de sujetos sanos, 15 a sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto y 7 a sujetos con glaucoma pseudoexfoliativo.

Se analizaron tres conceptos principales, resultantes de tres algoritmos proporcionados por la plataforma ARI-Net:

1. Algoritmo I. Densidad microvascular de la capa de fibras nerviosas peripapilar v.0.7: El algoritmo calcula dos medidas de densidad capilar (densidad de perfusión e índice de flujo).
2. Algoritmo II. Densidad de perfusión vascular macular v.0.7.1: El algoritmo proporciona dos medidas: una para calcular la densidad de perfusión vascular macular y otra para cuantificar la zona avascular foveal (ZAF).
3. Algoritmo III. Grosor del complejo de células ganglionares de la retina v.0.3.

El protocolo de análisis de imágenes y los algoritmos a utilizar fueron los mismo que los detallado en el mismo apartado correspondiente al examen I, recogido anteriormente en ese mismo trabajo (ver la descripción previa, página 77).

Descripción del examen III.

Toma de imágenes mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), utilizando el Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany).

Se incluyeron en el examen II, únicamente los sujetos con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto o glaucoma pseudoexfoliativo. No se incluyó, por tanto, en el examen III, a los sujetos sanos.

Los ojos excluidos en el examen II ya no fueron incluidos en el examen III. Ninguno fue excluido en el examen III. De forma que se analizó mediante el examen III, la información de 63 ojos de sujetos con glaucoma pseudoexfoliativo y 129 ojos de sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto. Excluyendo un total de 22 ojos, que no superaron el protocolo de examen II.

De los dos tipos de tomografías realizadas se recogieron los siguientes parámetros:

- De la imagen de Cubo macular 200x200; se analizó:
 - Grosor medio CCG medido en micras
 - Grosor mínimo CCG medido en micras

- De la imagen Cubo de disco óptico 200x200; se analizó:
 - Grosor CFNR medido en micras
 - Simetría CFNR porcentaje
 - Área del borde medición
 - Área del disco
 - Proporción E/P media
 - Proporción E/P vertical

2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realiza con el programa IBM SPSS Statistics v25 (SPSS Inc.,

Chicago, USA). Para describir las variables cuantitativas se utilizó la media \pm desviación típica y para las variables cualitativas la cantidad (porcentaje). Se realizó el análisis factorial confirmatorio para la creación de los factores obtenidos en el Estudio I. Creamos los factores calculando la media de las variables participantes en el factor por interpretabilidad y reproducibilidad futura. Se comprobó el supuesto de normalidad con la prueba Shapiro-Wilk.

Para comparar mediciones cuantitativas utilizamos, si se cumplen los supuestos paramétricos, las pruebas ANOVA para un factor de más de dos niveles con la prueba post hoc Tuckey para el análisis de las diferencias significativas y la prueba T de Student para muestras independientes en el caso de dos niveles. En caso de que no se cumplan los supuestos paramétricos utilizamos la prueba H de Kruskal-Wallis para un factor con más de dos niveles y U de Mann-Whitney para un factor de dos niveles o como prueba post hoc para el análisis de las diferencias significativas en la prueba H de Kruskal-Wallis.

Se estudiaron las relaciones entre variables cuantitativas con el coeficiente de correlación de Pearson en caso de que se cumplan los supuestos paramétricos y el coeficiente de correlación de Spearman en caso contrario. Para comparar mediciones o estudiar la relación entre variables cualitativas utilizamos la prueba χ^2 de independencia. Se utilizó la regresión logística binaria con el método condicional hacia adelante para considerar un modelo explicativo con las variables relacionadas. Se consideraron resultados estadísticamente significativos resultados de las pruebas con p valor menor de 0,05.

RESULTADOS

I. ESTUDIO I

I.1 RESULTADOS EXAMEN I.

Los resultados del examen I revelaron la ausencia de patología oftalmológica, dado que el examen oftalmológico general fue normal en todos los participantes.

I.2 RESULTADOS EXAMEN II.

Algoritmo 1. Densidad microvascular de la capa de fibras nerviosas peripapilar

La reproducibilidad del índice de flujo de la CFNR peripapilar se encuentra recogida en la tabla 10. Tras el análisis de componentes principales se explica 83,11% de la variabilidad de índice de flujo de la CFNR peripapilar con un único factor y todos los componentes principales son superiores a 0,70, creamos y analizamos el factor IF FACTOR mediante la media de los valores que forman parte del factor (Tabla 10).

113

Tabla 10. Resultados de análisis de reproducibilidad y del análisis factorial exploratorio para el índice de flujo (IF) de la CFNR peripapilar.

	N	ICC(1,1)	Interpretación	CI
IF medio CFNRpp	35	0,835	Alta	0,998
IF temporal CFNRpp	35	0,905	Alta	0,805
IF superior CFNRpp	35	0,738	Media-alta	0,945
IF nasal CFNRpp	35	0,6	Media	0,839
IF inferior CFNRpp	35	0,909	Alta	0,956
IF FACTOR	35	0,938	Alta	

IF índice de flujo; CFNR capa de fibras nerviosas retinianas; PP peripapilar; ICC coeficiente de correlación intraclase CI componente principales salida con un único factor

La reproducibilidad de la densidad de perfusión capilar (DPC) de la CFNR peripapilar se encuentra recogida en la tabla II. Tras el análisis de componentes principales explicamos 65,97% de la variabilidad de la DPC de la CFNR peripapilar con un único factor todos los componentes principales son similares o superiores a 0,70, creamos y analizamos el factor DPC FACTOR mediante la media de los valores que forman parte del factor (Tabla II).

Tabla II. Resultados de análisis de reproducibilidad y del análisis factorial exploratorio para la densidad de perfusión capilar (DPC) de la CFNR peripapilar.

	N	ICC(1,1)	Interpretación	CI
DPC media CFNRpp	35	0,674	Media	0,996
DPC temporal + superior CFNRpp	35	0,9	Alta	0,718
DPC nasal + inferior CFNRpp	35	0,846	Alta	0,691
DPC FACTOR	35	0,862	Alta	

DPC densidad de perfusión capilar. ; **CFNR** capa de fibras nerviosas retinianas **ICC** coeficiente de correlación intraclase **CI** componente principales salida con un único factor

114

Algoritmo II. Densidad de perfusión vascular macular.

La reproducibilidad de la densidad de perfusión vascular macular (DPVm) se encuentra recogida en la tabla 12. Tras el análisis de componentes principales factor y todos los componentes principales son superiores a 0,70, creamos y analizamos explicamos 86,83% de la variabilidad de densidad de perfusión vascular macular (DPVm) superficial con un único un único el factor DPVm SUPERFICIAL FACTOR mediante la media de los valores que forman parte del factor (Tabla 12).

RESULTADOS

Tabla 12. Resultados de análisis de reproducibilidad y del análisis factorial exploratorio para la densidad de perfusión vascular macular (DPVm) Superficial

	N	ICC(1,1)	Interpretación	CI
DPVm superficial Media foveal	35	0,213	Baja	0,958
DPVm superficial Central	35	0,373	Baja	0,796
DPVm superficial nasal + superior interna y externa	35	0,461	Media	0,96
DPVm superficial temporal + inferior interna y externa	35	0,595	Media	0,945
DPVm superficial círculo interno(3mm)+externo(6mm)	35	0,545	Media	0,988
DPVm SUPERFICIAL FACTOR	35	0,55	Media	

DPVm perfusión vascular macular; **ICC** coeficiente de correlación intraclase; **CI** componente principales salida con un único factor

La reproducibilidad de la densidad de perfusión vascular macular (DPVm) profunda se encuentra recogida en la tabla 13. Tras el análisis de componentes principales explicamos 80,27% de la variabilidad de densidad de perfusión vascular macular (DPVm) profunda con un único un único factor y todos los componentes principales son superiores a 0,70 salvo el valor de DPVm profunda central, a pesar de este valor, creamos un único factor y analizamos el factor DPVm PROFUNDA FACTOR mediante la media de los valores que forman parte del factor por coherencia con DPVm SUPERFICIAL FACTOR (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados de análisis de reproducibilidad y del análisis factorial exploratorio para la variabilidad de densidad de perfusión vascular macular (DPVm) profunda.

	N	ICC(1,1)	Interpretación	CI
DPVm profunda media foveal	35	0,446	Media	0,986
DPVm profunda central	35	0,258	Baja	0,332
DPVm profunda nasal + superior interna y externa	35	0,747	Media-Alta	0,982
DPVm profunda temporal + inferior interna y externa	35	0,669	Media	0,985
DPVm profunda círculo interno(3mm)+externo(6mm)	35	0,713	Media-Alta	0,998
DPVm PROFUNDA FACTOR	35	0,719	Media-Alta	

DPVm perfusión vascular macular ; **ICC** coeficiente de correlación intraclase; **CI** componente principales salida con un único factor

La reproducibilidad de la densidad de perfusión vascular macular (DPVm) retina total se encuentra recogida en la tabla 14. Tras el análisis de componentes principales explicamos 80,86% de la variabilidad de densidad de perfusión vascular macular (DPVm) retiniana total con un único un único factor y todos los componentes principales son superiores a 0,70, creamos y analizamos el factor DPVm RETINA FACTOR mediante la media de los valores que forman parte del factor (Tabla 14).

116

Tabla 14. Resultados de análisis de reproducibilidad y del análisis factorial exploratorio para densidad de perfusión vascular macular (DPVm) retiniana total

	N	ICC(1,1)	Interpretación	CI
DPVm retiniana media foveal	35	0,15	Baja	0,936
DPVm retiniana central	35	0,446	Media	0,734
DPVm retiniana nasal + superior interna y externa	35	0,454	Media	0,934
DPVm retiniana temporal + inferior interna y externa	35	0,532	Media	0,939
DPVm retiniana círculo interno(3mm)+externo(6mm)	35	0,601	Media	0,935
DPVm RETINA FACTOR	35	0,538	Media	

DPVm perfusión vascular macular; ICC coeficiente de correlación intraclase; CI componente principales salida con un único factor

Algoritmo II. Zona avascular foveal (ZAF)

La reproducibilidad de la circularidad y el área de la ZAF y del perímetro de la ZAF se encuentran en la tabla 15. Tras el análisis de componentes principales explicamos 59,66% de la variabilidad de zona avascular foveal con un único un único factor y encontramos componentes principales con distinto signo por lo que no queda justificado crear un factor y analizarlo (Tabla 15).

117

Tabla 15. Resultados de análisis de reproducibilidad y del análisis factorial exploratorio para zona avascular foveal.

	N	ICC(1,1)	Interpretación	CI
Perímetro de la ZAF.	35	-0,022	Nula	-0,772
Circularidad + área de la ZAF	35	0,823	Alta	0,772

ZAF zona avascular foveal; ICC coeficiente de correlación intraclase; CI componente principales salida con un único factor

Algoritmo III. Grosor del complejo de células ganglionares.

La reproducibilidad del grosor del complejo de células ganglionares medio sólo pudo ser analizado en 15 ojos, debido a los fallos del algoritmo III, en la plataforma de análisis de datos ARI-net. Para el grosor medio foveal del complejo de células ganglionares (CCG) obtenemos un $ICC(I, I)=1$.

2. ESTUDIO II

2.1 RESULTADOS EXAMEN I.

Variables clínicas sistémicas.

Estudio de la homogeneidad de variables demográficas y clínicas de los pacientes según la enfermedad. Encontramos que los pacientes con GPAA son significativamente más jóvenes en media que los pacientes de GPEX (Tabla I). En los sujetos para los que se ha controlado las mediciones arteriales, pulso y frecuencia cardiaca no se encuentran diferencias significativas según tipo de enfermedad. Esta medición, debido a las dificultades de acceso que se tuvieron al medidor sólo se pudo realizar en 31 sujetos, 22 pertenecientes al grupo de GPAA y 9 del grupo de GPEX.

Tampoco hay diferencias significativas entre la proporción de sujetos para los que se ha controlado las variables de presencia de hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus y migrañas o si es fumador activo (Tabla I6-17).

Tabla I6. Comparativa de variables cuantitativas clínicas sistémicas del paciente.

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=107	GPEX N=35	GPAA N=72	prueba	p valor
EDAD	107 70,86±10,32	35 75,90±4,70	72 67,96±11,52	T	0,000
TAS	31 130,32±13,16	22 130,77±14,67	9 129,22±9,12	T	0,772
TAD	31 75,19±8,50	22 75,41±8,60	9 74,67±8,72	T	0,829
PAM	31 97,67±11,15	22 97,36±11,76	9 98,50±9,97	T	0,810
PULSIOXIMETRÍA	31 96,26±8,09	22 96,24±9,19	9 96,33±1,63	U	0,745
FRECUENCIA CARDIACA	31 76,55±14,79	22 76,17±15,19	9 76,90±14,69	T	0,793

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **TAS** tensión arterial sistólica; **TAD** tensión arterial diastólica; **PAM** tensión arterial media; **U** prueba U de Mann-Whitney; **T** prueba t de Student para 2 muestras independientes; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo

Tabla 17. Comparativa de variables clínicas dicotómicas con la prueba χ^2 de independencia del paciente.

N n (%)	TOTAL N=107	GPEX N=35	GPAA N=72	p valor
HTA	107 66 (63%)	35 23 (66,7%)	72 43 (60,4%)	0,567
DISLIPEMIA	107 51 (48,1%)	35 19 (54,5%)	72 32 (43,8%)	0,339
DM	107 21 (20%)	35 9 (25%)	72 12 (16,7%)	0,361
MIGRAÑAS	107 7 (6,4%)	35 2 (6,7%)	72 5 (6,3%)	0,942
FUMADOR	107 29 (24,1%)	35 8 (22,7%)	72 21 (28,6%)	0,753

N número de datos recogidos; n número de respuestas afirmativas; % porcentaje de respuestas afirmativas; **HTA** hipertensión arterial; **DM** diabetes mellitus; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo

Variables clínicas en la exploración oftalmológica.

Estudio de la homogeneidad de los resultados de las mediciones oculares según la enfermedad. Encontramos que los pacientes de GPAA tienen valores medios significativamente mayores que los pacientes de GPEX para la agudeza visual y la presión intraocular (Tabla 18). No se encuentran diferencias significativas según tipo de enfermedad para las mediciones de paquimetría, excavación papilar, defecto medio del campo visual y la raíz cuadrada de la pérdida de varianza del campo visual. Tampoco hay diferencias significativas entre la proporción de ojos para los que se ha controlado las variables de presencia de tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, trabeculectomía (Tabla 19).

De igual forma, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la severidad del glaucoma, clasificado en función del MD, de acuerdo con la clasificación de *Hodapp-Parish-Anderson* (Tabla 20), (Grafico 1).

Tabla 18. Comparativa de variables cuantitativas clínicas.

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAА N=129	prueba	p valor
AV	192 0,7604±0,2186	63 0,7089±0,2130	129 0,7847±0,2181	U	0,035
PIO Perkins	192 16,56±3,	63 14,79±2,74	129 17,54±3,80	U	0,000
PQM	192 549,62±43,80	63 559,06±35,00	129 545,80±46,53	U	0,172
E/P	192 0,513±0,1977	63 0,5195±0,2052	129 0,5105±0,1954	U	0,910
MD	159 -3,92±5,40	58 -4,96±6,17	101 -3,32±4,84	T	0,059
sLV	159 3,74±1,89	58 3,81±1,86	101 3,71±1,91	U	0,655

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **AV** agudeza visual; **PIO Perkins** presión intraocular; **PQM** paquimetría; **E/P** excavación papilar; **MD** defecto medio; **sLV** raíz cuadrada de pérdida de varianza; **U** prueba U de Mann-Whitney; **T** prueba t de Student para 2 muestras independientes; **GPAА** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo.

Tabla 19. Comparativa de variables clínicas dicotómicas con la prueba χ^2 de independencia para las mediciones.

N n (%)	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAА N=129	p valor
TTO. MÉDICO	192 145 (75,3%)	63 45 (71,2%)	129 100 (77,7%)	0,382
TTO. QUIRÚRGICO	192 104 (53,8%)	63 34 (53,2%)	129 70 (54,2%)	0,913
TRABECULECTOMIA	192 28 (14,8%)	63 13 (20,4%)	129 15 (11,8%)	0,171
CIRUGIA DE CATARATA	192 75 (47,9%)	63 29 (46%)	129 46 (48,9%)	0,737

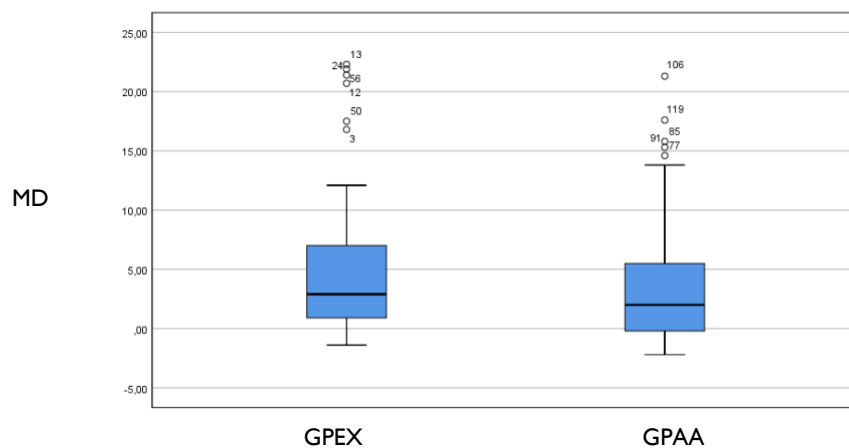
N número de datos recogidos; **n** número de respuestas afirmativas; % porcentaje de respuestas afirmativas; **TTO** tratamiento; **GPAА** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo.

Tabla 20. Comparativa de clasificación de acuerdo DM (defecto medio) con la prueba χ^2 de independencia.

N n (%)	TOTAL N=159	GPEX N=58	GPAA N=101	p valor
Leve (<-6)	121 (76,1%)	42 (72,4%)	79 (78,2%)	0,636
Moderado (-6;-12)	23 (14,5%)	9 (15,5%)	14 (13,9%)	
Avanzado (>-12)	15 (9,4%)	7 (12,1%)	8 (7,9%)	

N número de datos recogidos; **n** número de respuestas afirmativas; % porcentaje de respuestas afirmativas; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo.

Gráfico I: Distribución del MD (defecto medio) en los sujetos con GPAA (glaucoma primario de ángulo abierto) y GPEX (glaucoma pseudoexfoliativo).



122

2.2 RESULTADOS EXAMEN II.

VARIABLES A ESTUDIO PROPORCIONADAS POR LA PLATAFORMA ARI (Advanced Retina Imaging)-network para la angiografía de coherencia óptica Plex Elite 9000 Swept-Source.

1. Densidad microvascular de la capa de fibras nerviosas peripapilar.

Para el índice de flujo de la CFNR peripapilar se confirma con el análisis factorial los valores que justifican en el estudio I la creación del IF DE LA CFNRPP FACTOR

(proporción de varianza explicada 88,62%). Se encontró que en todas las variables se dan diferencias significativas al comparar los tres grupos (Tabla 21). En todos los casos las diferencias post hoc se dan entre los sanos y los pacientes con glaucoma. En los sanos se dan valores significativamente superiores en media que los pacientes con glaucoma.

Tabla 21. Resultados comparación de medias para las variables de índice de flujo (IF) de la CFNR peripapilar.

N $\bar{X} \pm D.T$	SANO N=53	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
IF MEDIO CFNRPP	53 0,5397±0,0381	63 0,4744±0,0489	129 0,4737±0,5557	H	0,000
IF TEMPORAL CFNRPP	53 0,5089±0,0436	63 0,4536±0,0567	129 0,4405±0,0529	H	0,000
IF SUPERIOR CFNRPP	53 0,5860±0,0478	63 0,5094±0,0544	129 0,5142±0,0695	H	0,000
IF NASAL CFNRPP	53 0,4893±0,0328	63 0,4307±0,0431	129 0,4373±0,0534	ANOVA	0,000
IF INFERIOR CFNRPP	53 0,5792±0,0463	63 0,5070±0,0581	129 0,5024±0,0723	H	0,000
IF FACTOR	53 0,5401±0,0382	63 0,4749±0,0485	129 0,4736±0,0565	H	0,000

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **H** prueba H de Kruskal-Wallis; **IF** índice de flujo; **CFNR** capa de fibras nerviosas retinianas; **PP** peripapilar; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo

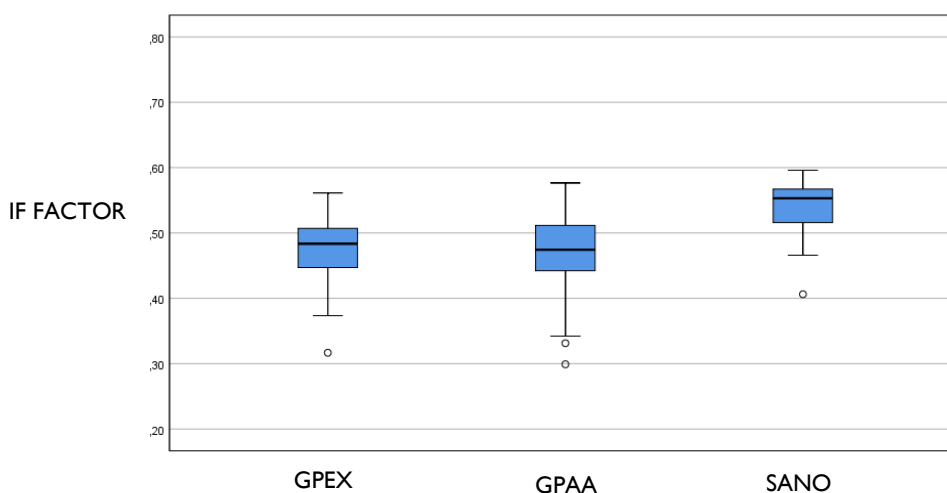
Profundizando en las diferencias entre los pacientes con glaucoma se observa que no hay diferencias significativas entre ellos (Tabla 22), (Gráfico 2).

Tabla 22. Comparativa de variables índice de flujo (IF) de la CFNR peripapilar según el tipo de glaucoma.

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
IF MEDIO CFNRPP	192 0,4734±0,0529	63 0,4744±0,0489	129 0,4737±0,0557	U	0,809
IF TEMPORAL CFNRPP	192 0,4455±0,0546	63 0,4536±0,0567	129 0,4405±0,0529	U	0,096
IF SUPERIOR CFNRPP	192 0,5123±0,0639	63 0,5094±0,0544	129 0,5142±0,0695	U	0,619
IF NASAL CFNRPP	192 0,4348±0,0497	63 0,4307±0,0431	129 0,4373±0,0534	T	0,458
IF INFERIOR CFNRPP	192 0,5041±0,0671	63 0,5070±0,0581	129 0,5024±0,0723	U	0,650
IF FACTOR	192 0,4741±0,0534	63 0,4749±0,0485	129 0,4736±0,0565	U	0,765

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **U** prueba U de Mann-Whitney; **T** prueba t de Student para 2 muestras independientes; **IF** índice de flujo; **CFNR** capa de fibras nerviosas retinianas; **PP** peripapilar; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo

Gráfico 2: Comparativa del índice de flujo (IF) entre los tres grupos a estudio sanos, GPAA (glaucoma primario de ángulo abierto) y GPEX (glaucoma pseudoexfoliativo).



124

RESULTADOS

Para densidad de perfusión capilar (DPC) de la CFNR peripapilar se confirma con el análisis factorial los valores que justifican en ESTUDIO I la creación del DPC FACTOR (proporción de varianza explicada 85,78%). Encontramos que en todas las variables se

dan diferencias significativas al comparar los tres grupos (Tabla 23), (Gráfico 3). En todos los casos las diferencias post hoc se dan entre los sanos y los pacientes con glaucoma. En los sanos se dan valores significativamente superiores en media que los pacientes con glaucoma.

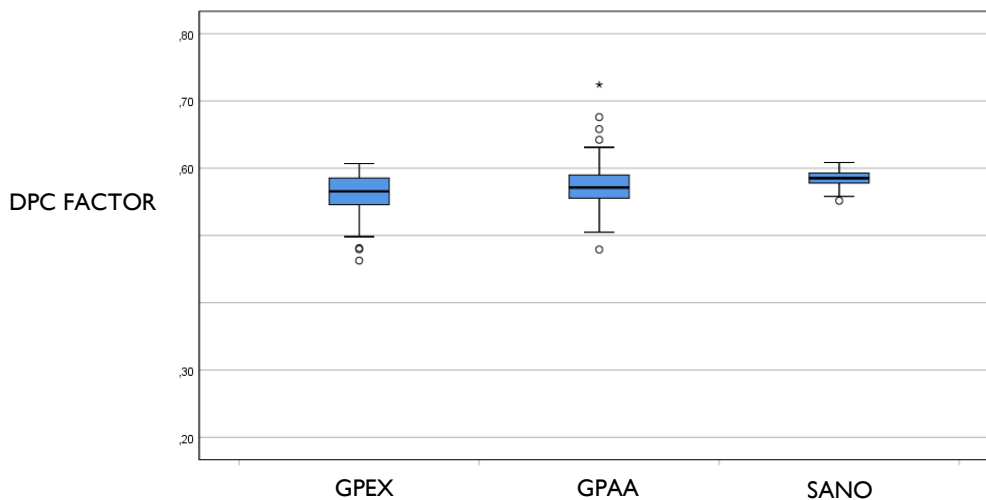
Tabla 23. Resultados comparación de medias para las variables de densidad de perfusión capilar (DPC) de la CFNR peripapilar.

N $\bar{X} \pm D.T$	SANO N=53	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
DPC MEDIA CFNR	53 0,5844±0,0303	63 0,5604±0,0313	129 0,5725±0,0340	H	0,000
DPC TEMPORAL + SUPERIOR CFNR	53 0,5832±0,0185	63 0,5632±0,0329	129 0,5748±0,0347	H	0,002
DPC NASAL + INFERIOR CFNR	53 0,5861±0,0167	63 0,5588±0,0397	129 0,5739±0,0498	H	0,000
DPC FACTOR	53 0,5846±0,0136	63 0,5608±0,0317	129 0,5737±0,0366	H	0,000

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **H** prueba H de Kruskal-Wallis; **DPC** densidad de perfusión capilar; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo

Gráfico 3: Comparativa de la densidad de perfusión capilar (DPC) peripapilar entre los tres grupos a estudio sanos, GPAA (glaucoma primario de ángulo abierto) y GPEX (glaucoma pseudoexfoliativo).

125



Profundizando en las diferencias entre los pacientes con glaucoma se observa (Tabla 24) que no hay diferencias significativas.

Tabla 24. Comparativa de variables de densidad de perfusión capilar (DPC) de la CFNR peripapilar según el tipo de glaucoma.

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
DPC MEDIA CFNR	192 0,5679±0,0334	63 0,5604±0,0313	129 0,5725±0,0340	U	0,139
DPC TEMPORAL + SUPERIOR CFNR	192 0,5703±0,0344	63 0,5632±0,0329	129 0,5748±0,0347	U	0,204
DPC NASAL + INFERIOR CFNR	192 0,5681±0,0467	63 0,5588±0,0397	129 0,5739±0,0498	U	0,127
DPC FACTOR	192 0,5688±0,0467	63 0,5608±0,0317	129 0,5737±0,0366	U	0,150

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **U** prueba U de Mann-Whitney; **DPC** densidad de perfusión capilar; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo.

2. Densidad de perfusión vascular macular.

126

Iniciamos el análisis de la densidad de perfusión vascular macular con las mediciones superficial se confirma con el análisis factorial los valores que justifican en el ESTUDIO I la creación del DPVm SUPERFICIAL FACTOR (proporción de varianza explicada 91,71%). En todas las variables se dan diferencias significativas al comparar los tres grupos (Tabla 25). En todos los casos las diferencias post hoc se dan entre sanos y pacientes con glaucoma. En los sanos se dan valores significativamente superiores en media que los pacientes con glaucoma.

Tabla 25. Resultados comparación de medias para las variables de densidad de perfusión vascular macular (DPVm) Superficial.

N $\bar{X} \pm D.T$	SANO N=53	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
DPVm superficial Media foveal	53 0,4225±0,0485	63 0,3534±0,0964	129 0,3572±0,0986	H	0,000
DPVm superficial Central	53 0,2438±0,0701	63 0,1874±0,0972	129 0,1739±0,0998	H	0,000
DPVm superficial nasal + superior interna y externa	53 0,4336±0,0512	63 0,3747±0,1068	129 0,3785±0,1031	H	0,000
DPVm superficial temporal + inferior interna y externa	53 0,4146±0,0533	63 0,3278±0,1086	129 0,3412±0,1078	H	0,000
DPVm superficial círculo interno(3mm)+externo(6mm)	53 0,4173±0,0502	63 0,3449±0,1043	129 0,3531±0,1078	H	0,000
DPVm SUPERFICIAL FACTOR	53 0,3864±0,0510	63 0,3172±0,0979	129 0,3208±0,0982	H	0,000

N número de datos recogidos; \bar{X} media; D.T desviación típica; H prueba H de Kruskal-Wallis. DPVM densidad de perfusión vascular macular GPAA glaucoma primario ángulo abierto; GPEX glaucoma pseudoexfoliativo.

Profundizando en las diferencias entre los pacientes con glaucoma se observa que no hay diferencias significativas (Tabla 26).

Tabla 26. Comparativa de variables densidad de perfusión vascular macular (DPVm) Superficial según el tipo de glaucoma.

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
DPVm superficial Media foveal	192 0,3558±0,0975	63 0,3534±0,0964	129 0,3572±0,0986	U	0,478
DPVm superficial Central	192 0,1788±0,0988	63 0,1874±0,0972	129 0,1739±0,0998	U	0,336
DPVm superficial nasal + superior interna y externa	192 0,3771±0,1041	63 0,3747±0,1068	129 0,3785±0,1031	U	0,731
DPVm superficial temporal + inferior interna y externa	192 0,3363±0,1079	63 0,3278±0,1086	129 0,3412±0,1078	U	0,310
DPVm superficial círculo interno(3mm)+externo(6mm)	192 0,3501±0,1032	63 0,3449±0,1043	129 0,3531±0,1078	U	0,358
DPVm SUPERFICIAL FACTOR	192 0,3195±0,0978	63 0,3172±0,0979	129 0,3208±0,0982	U	0,668

N número de datos recogidos; \bar{X} media; D.T desviación típica; U prueba U de Mann-Whitney; T prueba t de Student para 2 muestras independientes; GPAA glaucoma primario ángulo abierto; GPEX glaucoma pseudoexfoliativo; DPVm densidad de perfusión vascular

Continuamos con el análisis de la densidad de perfusión vascular macular con las mediciones profunda se confirma con el análisis factorial los valores que justifican en el estudio I la creación del DPVm PROFUNDA FACTOR (proporción de varianza explicada 80,13%). En todas las variables se dan diferencias significativas al comparar los tres grupos (Tabla 27). En todos los casos las diferencias post hoc se dan entre sanos y pacientes con glaucoma. En los sanos se dan valores significativamente superiores en media que los pacientes con glaucoma.

Tabla 27. Resultados comparación de medias para las variables de densidad de perfusión vascular macular (DPVm) profunda.

N $\bar{X} \pm D.T$	SANO N=53	GPEX N=63	GPAА N=129	prueba	p valor
DPVm profunda media foveal	53 0,2780±0,1012	63 0,1179±0,1026	129 0,1868±0,1118	H	0,000
DPVm profunda central	53 0,0621±0,0908	63 0,0338±0,0535	129 0,0283±0,0611	H	0,022
DPVm profunda nasal + superior interna y externa	53 0,2956±0,1045	63 0,1969±0,1134	129 0,2064±0,1201	H	0,000
DPVm profunda temporal + inferior interna y externa	53 0,2853±0,1037	63 0,1683±0,1058	129 0,1826±0,1132	H	0,000
DPVm profunda círculo interno(3mm)+externo(6mm)	53 0,2827±0,0999	63 0,1763±0,1045	129 0,1881±0,1117	H	0,000
DPVm PROFUNDA FACTOR	53 0,2427±0,0855	63 0,1572±0,0869	129 0,1646±0,0959	H	0,000

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **H** prueba H de Kruskal-Wallis. **GPAА** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo **DPVm** densidad de perfusión vascular

Profundizando en las diferencias entre los pacientes con glaucoma se observa (Tabla 28) que no hay diferencias significativas.

Tabla 28. Comparativa de variables densidad de perfusión vascular macular (DPVm) profunda según el diagnóstico ocular.

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
DPVm profunda media foveal	192 0,1836±0,1084	63 0,1179±0,1026	129 0,1868±0,1118	U	0,449
DPVm profunda central	192 0,0301±0,0585	63 0,0338±0,0535	129 0,0283±0,0611	U	0,587
DPVm profunda nasal + superior interna y externa	192 0,2030±0,1175	63 0,1969±0,1134	129 0,2064±0,1201	U	0,575
DPVm profunda temporal + inferior interna y externa	192 0,1775±0,1105	63 0,1683±0,1058	129 0,1826±0,1132	U	0,387
DPVm profunda círculo interno(3mm)+externo(6mm)	192 0,1838±0,1090	63 0,1763±0,1045	129 0,1881±0,1117	U	0,399
DPVm PROFUNDA FACTOR	192 0,1619±0,0926	63 0,1572±0,0869	129 0,1646±0,0959	U	0,462

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **U** prueba U de Mann-Whitney; **T** prueba t de Student para 2 muestras independientes; ; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto; **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo; **DPVm** densidad de perfusión vascular

Finalizamos el análisis de la densidad de perfusión vascular macular con la creación del DPVm PROFUNDA FACTOR (proporción de varianza explicada 90,89%). En todas las variables se dan diferencias significativas al comparar los tres grupos (Tabla 29). En todos los casos las diferencias post hoc se dan entre sanos y pacientes con glaucoma. En los sanos se dan valores significativamente superiores en media que los pacientes con glaucoma.

Tabla 29. Resultados comparación de medias para las variables de densidad de perfusión vascular macular (DPVm) retiniana total.

N $\bar{X} \pm D.T$	SANO N=53	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
DPVm retiniana media foveal	53 0,4483±0,0402	63 0,3830±0,1036	129 0,3853±0,1034	H	0,000
DPVm retiniana central	53 0,2438±0,0701	63 0,1874±0,0972	129 0,1739±0,0998	H	0,000
DPVm retiniana nasal + superior interna y externa	53 0,4552±0,0428	63 0,3996±0,1114	129 0,4036±0,1035	H	0,000
DPVm retiniana temporal + inferior interna y externa	53 0,4475±0,0430	63 0,3629±0,1161	129 0,3752±0,1145	H	0,000
DPVm retiniana círculo interno(3mm)+externo(6mm)	53 0,4439±0,0404	63 0,3740±0,1120	129 0,3818±0,1060	H	0,000
DPVm RETINA FACTOR	53 0,4077±0,0430	63 0,3380±0,1046	129 0,3440±0,1006	H	0,000

N número de datos recogidos; \bar{X} media; D.T desviación típica; H prueba H de Kruskal-Wallis GPAA glaucoma primario ángulo abierto; GPEX glaucoma pseudoexfoliativo; DP densidad de perfusión .

Profundizando en las diferencias entre los pacientes con glaucoma se observa (Tabla 30) que no hay diferencias significativas.

130

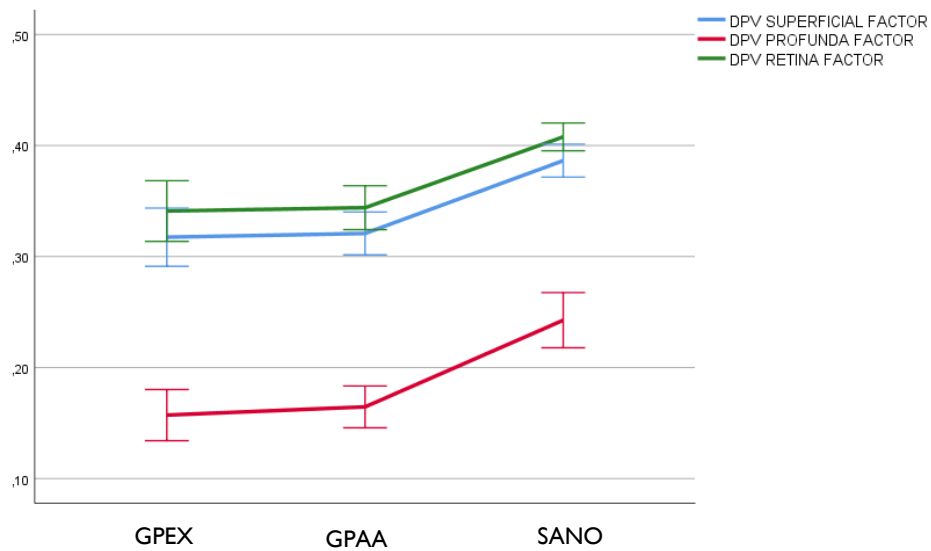
Tabla 30. Comparativa de variables densidad de perfusión vascular macular (DPVM) retiniana total según el diagnóstico del ojo.

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
DPVm retiniana media foveal	192 0,3845±0,1031	63 0,3830±0,1036	129 0,3853±0,1034	U	0,608
DPVm retiniana central	192 0,1788±0,0988	63 0,1874±0,0972	129 0,1739±0,0998	U	0,336
DPVm retiniana nasal + superior interna y externa	192 0,4022±0,1060	63 0,3996±0,1114	129 0,4036±0,1035	U	0,782
DPVm retiniana temporal + inferior interna y externa	192 0,3708±0,1148	63 0,3629±0,1161	129 0,3752±0,1145	U	0,369
DPVm retiniana círculo interno(3mm)+externo(6mm)	192 0,3790±0,1073	63 0,3740±0,1120	129 0,3818±0,1060	U	0,425
DPVm RETINA FACTOR	192 0,3418±0,1018	63 0,3380±0,1046	129 0,3440±0,1006	U	0,650

N número de datos recogidos; \bar{X} media; D.T desviación típica; U prueba U de Mann-Whitney; T prueba t de Student para 2 muestras independientes; GPAA glaucoma primario ángulo abierto GPEX glaucoma pseudoexfoliativo; DPVm densidad de perfusión vascular.

Se ejemplifican los valores medios de los factores de la densidad de perfusión vascular retiniana, superficial y profunda en los tres grupos (Grafico 4).

Gráfico 4: Comparativa de la densidad de perfusión vascular (DPVm) macular. Medias y sus intervalos de confianza 95% en los distintos plexos medidos en los tres grupos a estudio sanos, GPAA (glaucoma primario de ángulo abierto) y GPEX (glaucoma pseudoexfoliativo).



3. Zona avascular foveal.

No se dan diferencias significativas al comparar los tres grupos (Tabla 31). En los sanos dan valores superiores no significativos en media que los pacientes con glaucoma

Tabla 31. Resultados comparación de medias para la zona avascular foveal.

N $\bar{X} \pm D.T$	SANO N=53	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
Circularidad + área ZAF	53 0,5097±0,0713	63 0,4684±0,0841	129 0,4861±0,0960	H	0,055

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **H** prueba H de Kruskal-Wallis; **ZAF** zona avascular foveal GPEX glaucoma pseudoexfoliativo GPAA glaucoma primario de ángulo abierto

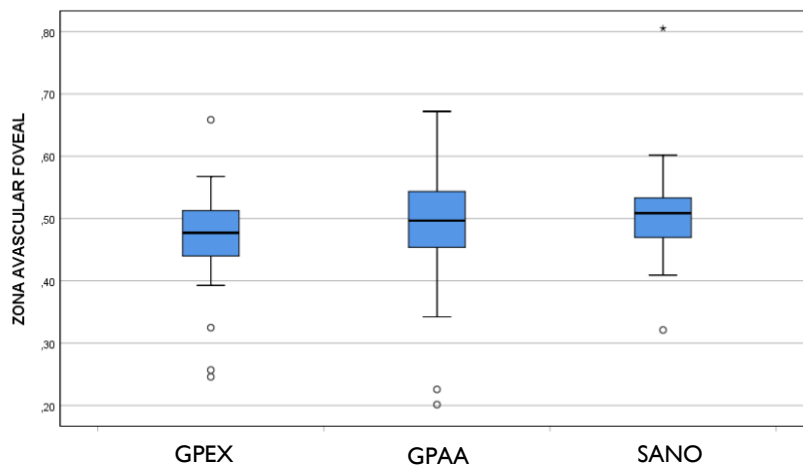
Entre los pacientes con glaucoma no se dan diferencias significativas, aunque los pacientes con glaucoma GPAA tiene valores superiores en media (Tabla 32), (Gráfico 5).

Tabla 32. Comparativa de la zona avascular foveal según el tipo de glaucoma.

$\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
Circularidad + área ZAF	192 0,4795±0,0918	63 0,4684±0,0841	129 0,4861±0,0960	U	0,317

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **U** prueba U de Mann-Whitney; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo; **ZAF** zona avascular foveal .

Gráfico 5: Comparativa de la zona avascular foveal en los tres grupos a estudio sanos, GPAA (glaucoma primario de ángulo abierto) y GPEX (glaucoma pseudoexfoliativo).



4. Grosor del complejo de células ganglionares.

Se dan diferencias significativas al comparar los tres grupos (Tabla 33) (Gráfico 6). En todos los casos las diferencias post hoc se dan entre sanos y pacientes con glaucoma.

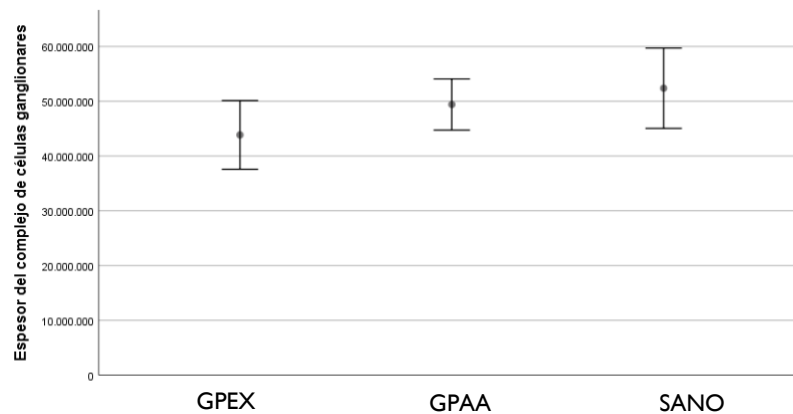
En los sanos se dan valores significativamente superiores en media que los pacientes con glaucoma.

Tabla 33. Resultados comparación de medias para el grosor del complejo de células ganglionares.

N $\bar{X} \pm D.T$	SANO N=53	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
Grosor CCG	53 52380153±24388579	63 43850533±23860338	129 49415941±23772060	H	0,002

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **H** prueba H de Kruskal-Wallis; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo; **CCG** complejo de células ganglionares.

Gráfico 6: Comparativa del espesor del complejo de células ganglionares en los tres grupos a estudio sanos, GPAA (glaucoma primario de ángulo abierto) y GPEX (glaucoma pseudoexfoliativo).



No se dan diferencias significativas entre de los pacientes con glaucoma (Tabla 34).

Tabla 34. Comparativa del grosor del complejo de células ganglionares según el diagnóstico.

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
Grosor CCG	192 47398481±23880263	63 43850533±23860338	129 49415941±23772060	U	0,077

N número de datos recogidos; \bar{X} media; **D.T** desviación típica; **U** prueba U de Mann-Whitney; **GPAA** glaucoma primario ángulo abierto **GPEX** glaucoma pseudoexfoliativo; **CCG** complejo de células ganglionares.

2.3 RESULTADOS EXAMEN III.

Variables proporcionadas por tomografía de coherencia óptica (OCT) Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany).

Las mediciones de las variables de diagnóstico OCT cirrus 4000 muestran que únicamente en la variable grosor medio CCG las diferencias son significativas (Tabla 35).

En todas las demás las diferencias observadas no son significativas.

Tabla 35. Comparativa de variables proporcionadas por tomografía de coherencia óptica (OCT) Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany)

N $\bar{X} \pm D.T$	TOTAL N=192	GPEX N=63	GPAA N=129	prueba	p valor
Grosor RNFL medio medición OCT	192 76,26±14,92	63 77,07±13,66	129 75,81±15,69	U	0,271
Simetría RNFL medición OCT	192 62,28±25,04	63 66,68±24,56	129 59,65±25,09	U	0,058
Área del borde medición OCT	192 1,12±0,32	63 1,15±0,37	129 1,11±0,29	U	0,457
Área del disco medición OCT	192 1,86±0,33	63 1,82±0,27	129 1,89±0,36	T	0,231
Proporción E/P medición OCT	192 0,59±17	63 0,58±0,17	129 0,60±0,17	U	0,471
Proporción E/P vertical medición OCT	192 0,65±0,79	54 0,58±0,15	129 0,69±0,99	U	0,682
Grosor medio CCG medición OCT	192 73,63±10,35	63 71,23±10,56	129 75,02±10,03	T	0,045
Grosor CCG mínimo medición OCT	192 65,48±15,44	63 65,26±15,09	129 65,60±15,73	U	0,859

N número de datos recogidos; \bar{X} media; D.T desviación típica; U prueba U de Mann-Whitney; T prueba t de Student para 2 muestras independientes CCG complejo de células ganglionares; GPAA glaucoma primario ángulo abierto GPEX glaucoma pseudoexfoliativo; OCT optical coherence tomography E/P excavación papila

2.4 RELACIÓN ENTRE VARIABLES COINCIDENTES EN OCT-A, OCT Y E/P EN H^a.

135

Tras comprobar que no se cumple el supuesto de normalidad entre las variables de diagnóstico de OCT Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, German) y la variable de grosor CCG de OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) y E/P en H^a, calculamos la correlación de Spearman (Tabla 36), (Gráfico 7-11).

Encontramos relaciones significativas y de valores superiores a 0,50 para el grosor CCG de OCT-A y E/P en H^a. En el caso de grosor CCG de OCT-A, tenemos que relaciona de manera directa con grosor del CCG medio medido por OCT cirrus ($r = 0,590$) y grosor del CCG mínimo medido por OCT cirrus ($r = 0,558$).

Para E/P en H^a tenemos correlación directa con proporción E/P vertical medición OCT cirrus ($r = 0,752$) y proporción E/P medición OCT cirrus ($r = 0,712$) y de manera inversa con área del borde medición OCT cirrus ($r = -0,566$).

Tabla 36. Comparativa de variables coincidentes en OCT-A, OCT y E/P en H^a.

N r	Área del borde medición OCT	Área del disco medición OCT	Proporción E/P medición OCT	Proporción E/P vertical medición OCT	Grosor CCG medio medición OCT	Grosor CCG mínimo medición OCT
Grosor CCG medido OCT-A	192 0,204*	192 -0,019	192 -0,178*	192 -0,169*	192 0,590**	192 0,558**
E/P en H^a	192 -0,566**	192 0,380**	192 0,712**	192 0,712**	192 -0,185	192 -0,185

N número de datos recogidos; **r** coeficiente de correlación de Spearman; * correlación significativa en el nivel 0,05 bilateral; ** correlación significativa en el nivel 0,01 bilateral **OCT** optical coherence tomography **E/P** relación excavación/papila **CCG** complejo de células ganglionares; **H^a** Historia .

Gráfico 7: Diagrama de dispersión del área del disco medido con OCT cirrus Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany) y la E/P (excavación /papila) recogida en la historia clínica.

136

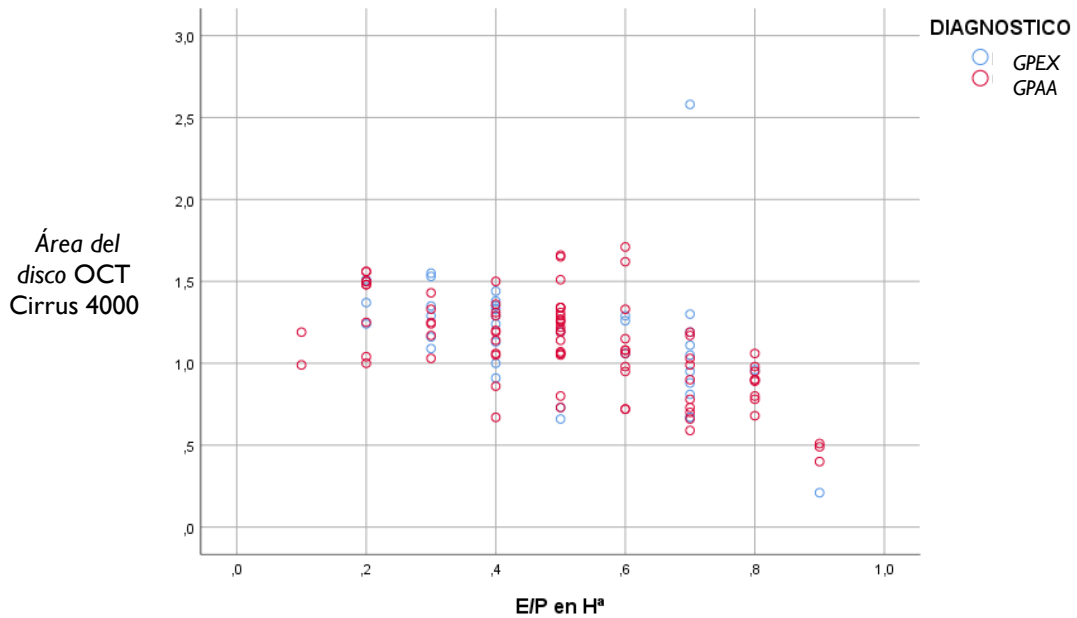


Gráfico 8: Diagrama de dispersión del Proporción E/P promedio medido con OCT cirrus Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany) y la E/P (excavación /papila) recogida en la historia clínica.

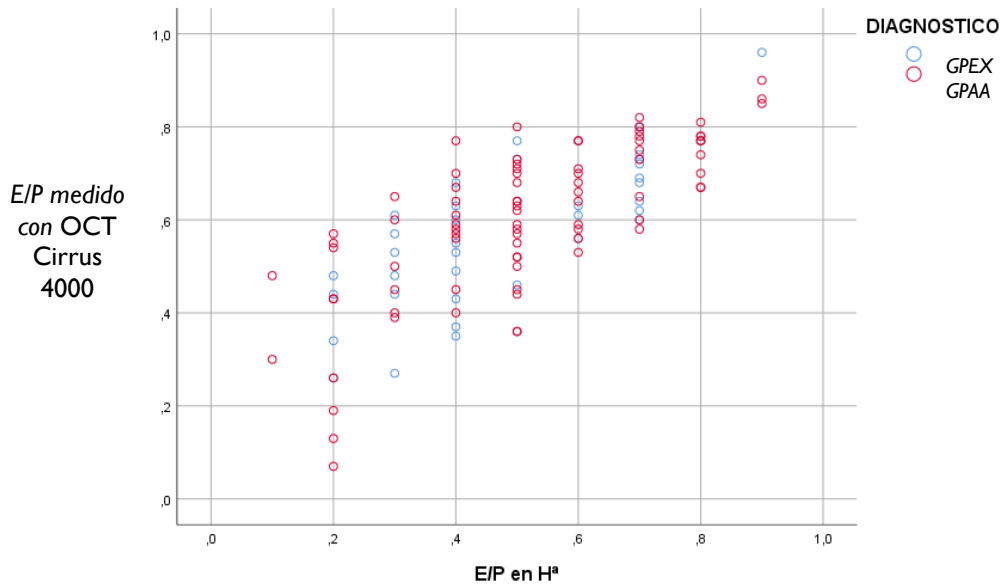


Gráfico 9: Diagrama de dispersión del Proporción E/P vertical medido con OCT cirrus Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany) y la E/P (excavación /papila) recogida en la historia clínica.

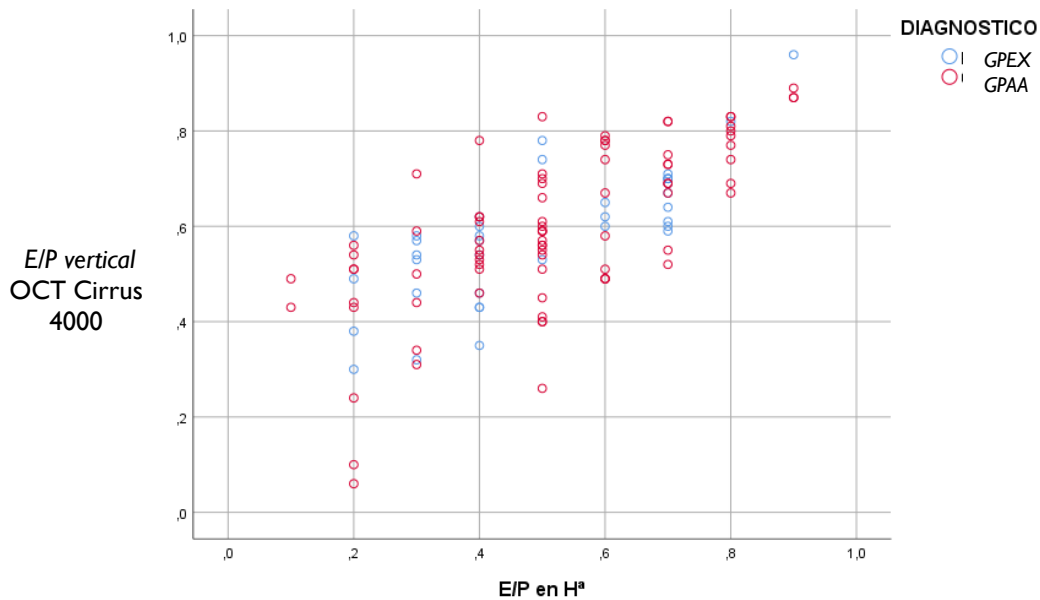


Gráfico 10: Diagrama de dispersión de Grosor del complejo de células ganglionares medido con Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) con grosor CCG medio medido con OCT cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany).

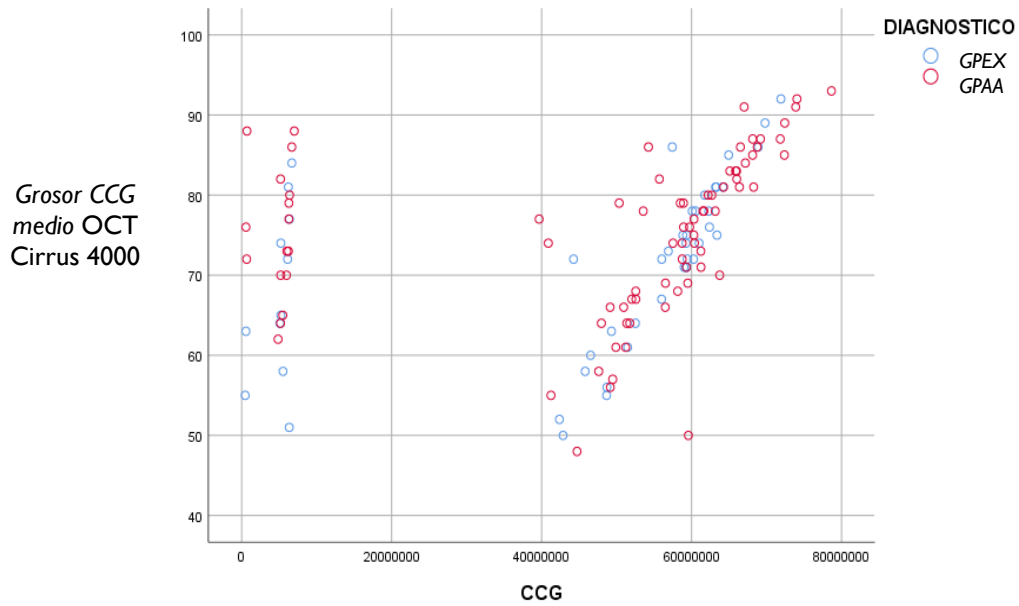
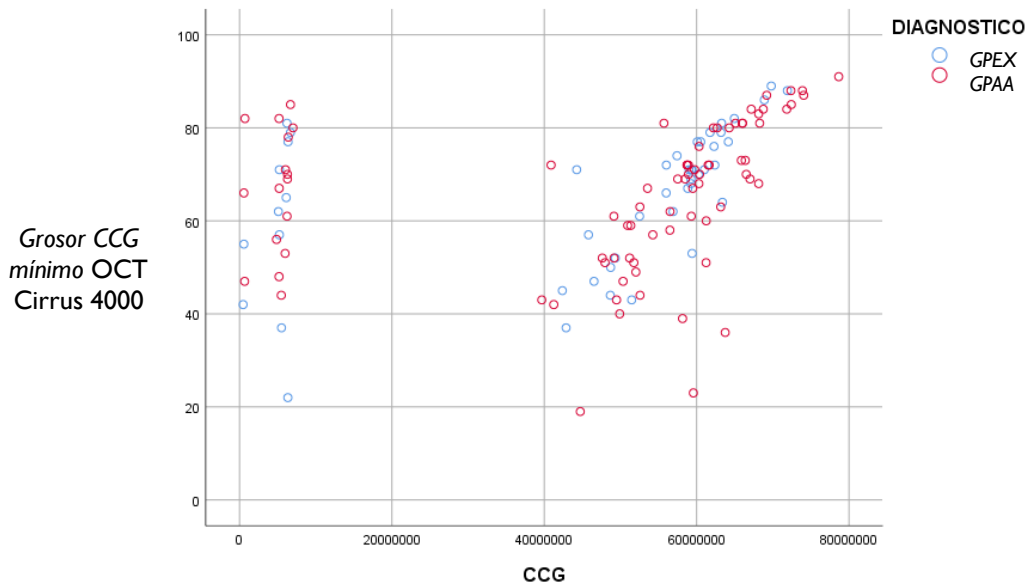


Gráfico 11: Diagrama de dispersión de Grosor del complejo de células ganglionares (CCG) con Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) con grosor CCG mínimo con OCT cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany).



2.5 PREDICCIÓN DE ENFERMEDAD GLAUCOMATOSA

1. Relación entre las variables de estudio que entran en la regresión.

Se encuentran diferencias significativas en el IF (índice de flujo) de la CFNR_{pp} , DPC_{pp} (densidad de perfusión capilar peripapilar), DPV_m (densidad de perfusión vascular) macular superficial, profundo, retina, ZAF y grosor del CCG por lo que calculamos las correlaciones de manera exploratoria en la búsqueda del comportamiento correlacional de las variables predictoras.

Obtenemos relaciones muy altas y significativas entre las tres DPV_m superficial, profundo y retina. Las demás relaciones significativas son correlaciones bajas. (Tabla 37)

Tabla 37. Correlaciones de las variables predictoras.

N r	IF	DPC	DPV _m SUPERFICIAL	DPV _m PROFUNDAL	DPV _m RETINA	ZAF
DPC pp	245 0,379**					
DPV_m SUPERFICIAL	245 0,323**	245 0,255**				
DPV_m PROFUNDA	245 0,311**	245 0,268**	245 0,910**			
DPV_m RETINA	245 0,299**	245 0,229**	245 0,989**	245 0,890**		
ZAF	245 0,079	245 0,185*	245 -0,077	245 0,040	245 -0,096	
Grosor del CCG	245 0,463**	245 0,306**	245 0,189*	245 0,203**	245 0,183*	245 0,033

N número de datos recogidos; r coeficiente de correlación de Spearman; * correlación significativa en el nivel 0,05 bilateral; ** correlación significativa en el nivel 0,01 bilateral IF índice de flujo **DPC** densidad de perfusión capilar **pp** peripapilar **DPV_m** densidad de perfusión vascular macular **ZAF** zona avascular foveal **CCG** complejo de células ganglionares

Debido a la alta correlación de DPV_m superficial, profunda y retina, creamos un único factor DPV_m como media de las tres medidas. Se analizó la relación con las demás

variables predictoras y se obtuvo que, aunque hay relaciones significativas, éstas son bajas (Tabla 38).

Tabla 38. Correlaciones de las variables predictoras con DPVm.

N r	IF	DPC	ZAF	Grosor de CCG
DPVm	245 0,328**	245 0,270**	245 -0,023	245 0,205**

N número de datos recogidos; **r** coeficiente de correlación de Spearman; ** correlación significativa en el nivel 0,01 bilateral; **DPVm** densidad de perfusión vascular **IF** índice de flujo **DPC** densidad de perfusión capilar **ZAF** zona avascular foveal **CCG** complejo de células ganglionares

2. Regresión logística binaria.

Con el objetivo de estudiar entre las variables predictoras (IF, DPC, ZAF, grosor de CCG, DPVm) cual o cuales son las que mejor predicen la presencia de enfermedad analizamos dos modelos: el modelo con todas las variables predictoras y el modelo aplicando el método condicional hacia adelante.

140

Al realizar la regresión logística binaria vemos que únicamente el coeficiente de IF de la CFNRpp en el modelo es significativo (Tabla 39).

Tabla 39. Resultados de regresión logística binaria método introducción

	B	p valor
IF	-41,99	0,000
DPCpp	-14,57	0,322
DPVM	-3,87	0,305
ZAF	-5,27	0,138
Grosor de CCG	0,00	0,220
Constante	33,30	0,000

B coeficiente del modelo. **IF** índice de flujo **DPCpp** densidad de perfusión capilar peripapilar **DPVM** densidad de perfusión vascular macular **ZAF** zona avascular foveal **CCG** complejo de células ganglionares

Introducimos una técnica de selección de variables para explicar la presencia de enfermedad. Aplicando el método condicional hacia adelante da como resultado un modelo con IF de la CFNRPP como una única variable predictora (Tabla 40), (Gráfico 12). El modelo explica entre 36.3% y un 51,8% de la varianza con un área bajo la curva COR de 0,747, pronostica como enfermo al 90% de los pacientes y como sano al 64,9% de los sujetos sanos analizados, lo que hace que el modelo tenga un porcentaje correcto pronosticado de 82,7%.

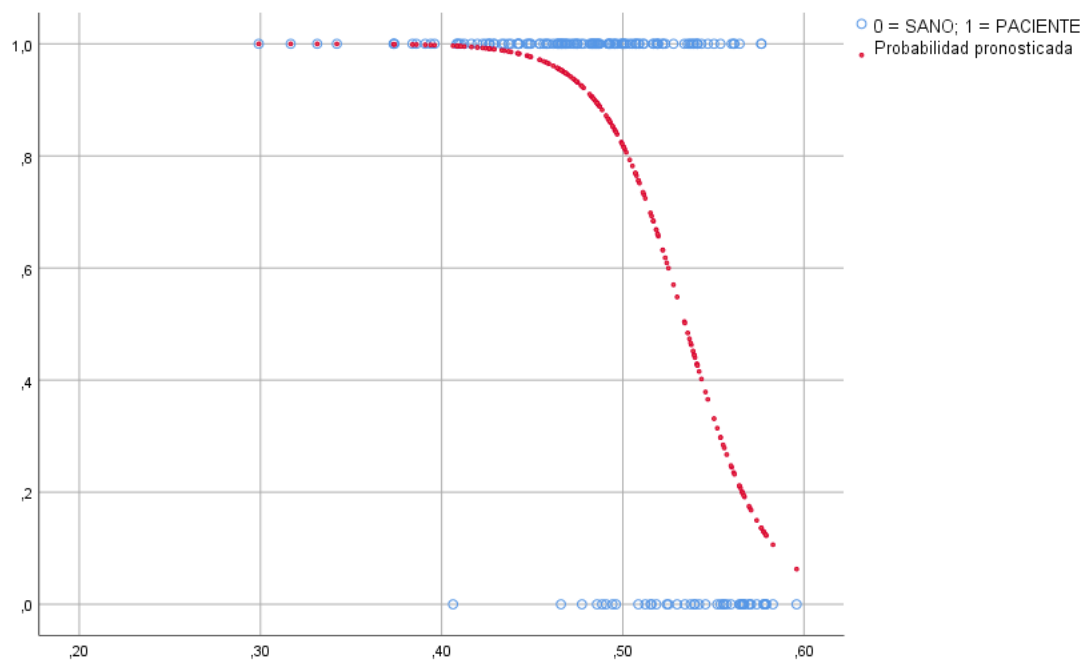
141

Tabla 40. Resultados de regresión logística binaria método introducción.

	B	p valor
IF	-43,94	0,000
Constante	23,48	0,000

B coeficiente del modelo **IF** índice de flujo

Gráfico 12: Curva de regresión logística binaria con la variable predictora IF FACTOR de la CFNRpp/ capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar)



DISCUSIÓN

I. ESTUDIO I

Los dispositivos de OCT-A disponibles actualmente son capaces de generar imágenes de alta calidad. Particularmente para fines de investigación, la obtención de bases de datos normativas, la capacidad de reproducir y cuantificar las imágenes de OCT-A es fundamental, ya que permite comparar imágenes.

Un estudio publicado recientemente recoge la primera base de datos normativa, para la densidad vascular peripapilar medida mediante OCT-A swept-source (153). Igualmente el análisis para cuantificar la información de las imágenes de OCT-A se ha implementado ampliamente en entornos de investigación (154–157).

En algunos casos, los instrumentos de OCT-A tienen un software integrado que puede calcular las mediciones de imágenes. Debido a esto, se ha vuelto común que los investigadores utilicen métodos de cuantificación en imágenes de OCT-A. En el momento de este estudio, esta capacidad no estaba disponible universalmente en el software de diferentes dispositivos como el Cirrus HD-OCT 5000 con Angioplex o el PLEX Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin).

145

Estos sistemas se basan en la aplicación de un umbral de imagen para producir imágenes de OCT-A binarizadas y todos ellos requieren de una serie de estudios que garanticen su reproducibilidad.

La cuantificación de OCT-A se está volviendo cada vez más común, y por ello existe una necesidad imperiosa de comprender cómo los diferentes algoritmos de análisis de imágenes pueden afectar las mediciones. Hasta la fecha no existen métodos definitivos

de análisis de imágenes. Lo que sí parece demostrado es que las diferentes mediciones de los distintos aparatos comerciales no son comparables entre si (158).

En este estudio hemos probado la reproducibilidad, en sujetos sanos, del análisis de imágenes obtenido mediante los algoritmos de la plataforma ARI Net, que suple la falta de software específico del OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

En cuanto a las medidas relacionados con el nervio óptico hemos obtenido buena reproducibilidad para el índice de flujo de la CFNR peripapilar y buena reproducibilidad para densidad de perfusión capilar (DPC) de la CFNR peripapilar.

En lo que respecta a las medidas maculares tenemos una reproducibilidad de calidad media para la medición de la densidad de perfusión vascular macular y una reproducibilidad de alta calidad para el conjunto de circularidad más área de la ZAF. Por último, la reproducibilidad ha sido de calidad muy alta para el grosor medio foveal del complejo de células ganglionares (CCG).

Así, al igual que en nuestro trabajo, otros autores han encontrado reproducibilidad en las medidas de OCT-A, como Yali y colaboradores publican en un estudio reciente una alta reproducibilidad en las medidas de perfusión papilar con OCT-A (4). De igual forma Corvi y colaboradores han publicado recientemente un estudio, donde se prueba la reproducibilidad de 7 aparatos diferentes de OCT-A, en concreto analizaron: Optovue RTVue XR Avanti (Optovue, Inc, Fremont, California, USA), prototipo de

Spectralis OCT- A (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), AngioPlex (Cirrus 5000 HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California, USA), prototipo de Plex- Elite (Carl Zeiss Meditec), RS-3000 Advance (Nidek, Gamagori, Japan), OCT-HS100 (Canon, Tokyo, Japan), and Revo NX (Optopol Technology SA, Zawiercie, Poland). Resultando sus mediciones reproducibles pero no comparables entre ellas (145).

Siguiendo esta misma línea de trabajo Hirokazu Ishii y colaboradores, comparan el algoritmo macular v.6.1 de la plataforma ARI net, para la medición de la zona avascular foveal con una medición manual de la misma y con Kanno-Saitama macro (KSM) software en Image J (otro método de medición automática), concluyendo que la determinación automatizada del área FAZ es factible y arrojó resultados comparables a la medición manual (159).

Igualmente ha sido demostrada con el dispositivo de OCT-A AngioPlex Cirrus 5000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) la reproducibilidad de las medidas de densidad de perfusión e índice de flujo peripapilar y densidad de perfusión macular en niños (160).

147

Sin embargo, este es el primer estudio publicado donde se prueba la reproducibilidad de los algoritmos: densidad microvascular de la capa de fibras nerviosas peripapilar v0.7; densidad de perfusión vascular macular v0.7.1; grosor del complejo de células ganglionares de la retina.

Con los resultados de este estudio, parece razonable obtener las variables ofrecidas por la plataforma web ARI Net (Advanced Retina Imaging Network) con las imágenes tomadas con en OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) para sujetos con glaucoma y estudiar posibles diferencias en densidad microvascular de la capa de fibras nerviosas peripapilar pudiendo profundizar tanto en

las mediciones individuales como en los factores creados del índice de flujo y densidad de perfusión capilar.

En el caso de la densidad de perfusión vascular macular es recomendable analizar únicamente los factores creados para superficial, profunda y retiniana teniendo en cuenta además que la reproducibilidad es media en los tres casos. Para la zona avascular foveal analizar la medición combinada de circularidad más área de la ZAF. Finalmente, para el grosor retiniano del complejo de células ganglionares se puede considerar adecuado la medición directa del grosor medio foveal del CCG.

De igual forma, el estudio de reproducibilidad debería completarse igualmente en sujetos con glaucoma lo cual constituye una de las limitaciones de este estudio. Para de esta forma, garantizar la fiabilidad de los resultados del estudio II.

2. ESTUDIO II

2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.

Los sujetos con glaucoma incluidos en el estudio II procedían de la consulta de la Unidad de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos. La selección de la muestra se realizó de manera consecutiva y prospectiva entre los pacientes que acudían a la consulta. Se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio II están acorde al tipo de pacientes vistos en tal unidad, ya que los pacientes de GPAA son menores en edad que los pacientes de GPEX.

Entre las dificultades surgidas para llevar a cabo el protocolo del estudio II ha sido la calidad de las imágenes obtenidas en el examen II. Debido a una intensidad de señal de imagen $< 6/10$, se han excluido, 27 ojos del estudio. Por otra parte, dentro del examen I, sólo se ha podido realizar la medición de tensión arterial, frecuencia cardiaca y saturación, en 31 sujetos debido a la dificultad de acceso al medidor multiparámetro GE Dinamap ProCare 300, ya que simultáneamente el mismo aparato se utilizaba para otra actividad.

Existen en la literatura otros estudios de diseño similar a este (observacional, transversal, controlado) donde se comparaban igualmente tres grupos de sujetos (pacientes con glaucoma primario de ángulo agudo, glaucoma pseudoexfoliativo y pacientes sanos). Uno es el realizado por G. Rebolleda y colaboradores que incluye un

total de 60 pacientes (158) y otro dirigido por G. Triolo y colaboradores que incluyó a 153 pacientes (161).

Es fundamental que no existan diferencias con respecto a todas aquellas variables que puedan alterar el patrón vascular, en los pacientes con glaucoma previo a la realización de la OCT-A, pues de existir imposibilitarían la comparación.

En los sujetos para los que se ha controlado las mediciones arteriales, pulso y frecuencia cardiaca no se encuentran diferencias significativas según tipo de enfermedad, pese a las limitaciones descritas. Tampoco hay diferencias significativas entre la proporción de sujetos para los que se ha controlado las variables de presencia de hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus y migrañas o si es fumador activo. En cambio, los pacientes con GPAA ($67,96 \pm 11,52$ años) fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con GPEX ($75,90 \pm 4,70$ años) lo cual es representativo de los pacientes atendidos en la unidad. También hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de PIO, entre los pacientes con GPAA ($17,54 \pm 3,80$) y GPEX ($14,79 \pm 2,74$). Sin embargo, estas diferencias no son clínicamente significativas. De igual forma, estas diferencias pueden deberse al ya conocido carácter fluctuante de la PIO en los pacientes con GPEX (162,163), en cambio la toma de PIO, en este estudio se realizó en una única sesión siguiendo el protocolo descrito.

No se encuentran diferencias significativas según tipo de enfermedad para las mediciones de paquimetría, excavación papilar, defecto medio del campo visual y pérdida de varianza del campo visual. Tampoco hubo diferencias significativas en las variables de presencia de tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, trabeculectomía. Sí se encontró que los pacientes con GPAA tenían valores medios significativamente mayores

que los pacientes de GPEX para la agudeza visual. Esto puede deberse a la diferente edad media de ambos grupos y coincide con lo recogido en trabajos previos (164,165). Igualmente, en nuestro trabajo, los dos grupos se encuentran equilibrados según su estadio (gráfico 1), clasificado según el defecto medio del campo visual, siguiendo la clasificación de *Hodapp-Parish-Anderson* (152), esto pudiera hacer que no se hayan encontrado diferencias en los parámetros de E/P, tratamiento quirúrgico y médico.

2.2 IMPLICACIÓN VASCULAR EN EL GPEX Y GPAA.

Desde un punto de vista fisiopatológico, se han postulado dos teorías para explicar la aparición del daño glaucomatoso; por un lado, la teoría mecánica (15,32,166–169), y por otra parte la teoría vascular (170–177).

En los últimos años, las alteraciones en el flujo sanguíneo ocular y la autorregulación vascular anormal están emergiendo como componentes clave del proceso patológico del glaucoma. Los ensayos clínicos han demostrado deficiencias de flujo sanguíneo en pacientes con GPAA en las circulaciones retiniana (130) coroidea (178) y retrobulbar (170,179–181). Se ha demostrado que la isquemia se corresponde regionalmente con áreas de pérdida del campo visual en pacientes con glaucoma (182). Anormalidades en la presión de perfusión ocular (183,184) y la presión arterial (185) así como hipotensión nocturna (186) migraña (187) o diabetes (187).

Sin embargo, hay trabajos que van más allá, y defienden que en determinados tipos de glaucomas secundarios como el glaucoma pseudoexfoliativo, el flujo sanguíneo ocular estaba disminuido en comparación con el glaucoma primario de ángulo abierto, estos estudios fueron realizados con diferentes técnicas de medición de flujo como doppler

color (118,188); flujo sanguíneo ocular pulsátil mediante el sistema Langham (111,113); flujometría láser doppler (117); flujometría retiniana de Heildeberg (116).

En contra posición Martínez y colaboradores en su estudio mediante imagen de ecografía doppler color encontraron mayor afectación vascular en los sujetos con GPAA que en aquellos con GPEX (189). Otro trabajo dirigido por Yüksel y colaboradores con la misma técnica de imagen, encuentra una alteración significativa mayor en los sujetos con GPEX, que mostraron una disminución en la velocidad medida sistólica y unos mayores índices de resistencia, de la arteria central de la retina y de las arterias ciliares posteriores cortas en comparación con sujetos sanos (118). Esta disparidad de resultados entre dos estudios realizados con la misma técnica de imagen en pacientes con GPEX, a que el grupo de comparación utilizado por Yüksel y colaboradores eran sujetos sanos, mientras que en el grupo de Martínez y colaboradores eran sujetos con patología glaucomatosa. Además, una de las limitaciones, de esta técnica y que puede alterar la fiabilidad de los resultados es la falta de reproducibilidad demostrada de la ecografía doppler color en sujetos con glaucoma (190).

152

En relación con las medidas de nervio óptico hemos encontrado en nuestro trabajo que: el índice de flujo y la densidad de perfusión capilar son significativamente superiores en los sujetos sanos que los pacientes con glaucoma. Sin embargo, en pacientes con GPEX y GPAA no se encuentran diferencias significativas entre ellos (gráfico 2 y 3).

En relación con las medidas maculares reportamos que: los valores medios de las mediciones de la densidad de perfusión vascular en retina, superficial y profunda son muy similares en los pacientes GPEX y GPAA. Los pacientes sanos tienen valores significativamente superiores en media en todas las mediciones (gráfico 4). En el análisis de la FAZ las mediciones son similares, no encontrando diferencias en los tres grupos (gráfico 5). Por último, los valores del grosor del complejo de células ganglionares son significativamente superiores en media para los sujetos sanos (gráfico 6). Los valores de los pacientes GPAA son superiores que los de GPEX, pero no hay diferencias significativas.

Un estudio similar de Youn y colaboradores (191), compara la densidad vascular peripapilar y macular de 49 sujetos con GPAA con 49 sujetos con GPEX mediante OCT-A (Angio-vue; Optovue Inc., Fremont, CA), los sujetos de ambos grupos fueron apareados por edad y defecto medio del campo visual, siendo por tanto un estudio no influido por estos factores de confusión. El valor medio de MD del campo visual, en ambos grupos fue similar al recogido en nuestro trabajo, sin embargo, la distribución del MD en los dos grupos no fue recogida en el estudio de Youn y colaboradores. Coincidiendo con nuestros resultados, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. El equipo de OCT-A, utilizado por Youn y colaboradores, fue el Angiovue (Optovue Inc., Fremont, CA), que utiliza una longitud de onda de 840nm, en comparación con nuestro estudio donde hemos usado el sistema de OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) que utiliza la tecnología *swept-source*, lo que permite alcanzar una longitud de onda de 1060 nm. De igual forma para el análisis cuantitativo de las imágenes en el trabajo de Yüksel y colaboradores se ha utilizado el software integrado del aparato de OCT-A Angiovue (versión 2017.1), en

comparación con nuestro estudio donde se han empleado los algoritmos de la plataforma ARI-Net (versión 2019).

Otro estudio publicado recientemente en el que al igual que en nuestro trabajo se compararon tres grupos, sujetos sanos, sujetos con GPEX y con GPAA. Utilizó dos dispositivos de OCT-A diferentes. Por un lado, OCT-A Angiovue (Optovue, Inc., Fremont, CA) y por el otro OCT-A AngioPlex (Cirrus HD-OCT 5000, 10.0, Carl Zeiss Meditec). Con ambos dispositivos comparó la densidad vascular peripapilar. En este estudio, al igual que en el nuestro, se encontraron diferencias significativas con los dos dispositivos al comparar los sujetos con glaucoma con los sujetos sanos. Sin embargo, al comparar la densidad vascular peripapilar de los pacientes con GPAA y GPEX, sólo fueron reportadas diferencias significativas con el OCT-A Angiovue. Que reportó una menor densidad vascular peripapilar en los sujetos con GPEX. (158).

154

Al igual que hemos reportado en nuestro trabajo un estudio observacional, realizado con sujetos con 26 sujetos con GPEX y 28 sujetos con GPAA, con defectos en el campo visual comparables, no reportan diferencias significativas en la medición de la ZAF, entre los dos grupos. Este estudio fue realizado mediante OCT-A Angiovue (Optovue, Inc., Fremont, CA) (192).

En contra posición a nuestros hallazgos han surgido estudios realizados con OCT-A, que encuentran diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, estos resultados son variables y no se define claramente cual de los dos tipos de glaucoma presente un menor aporte de densidad vascular.

De esta forma Pradhan y colaboradores (193), reportan que los GPAA tienen un mayor descenso en la vasculatura coriocapilar en comparación con los GPEX, después

de analizar imágenes maculares y de nervio óptico tomadas con OCT-A, AngioVue (Optovue Inc., Fremont, CA). En este estudio se compararon 39 ojos de GPEX (media de MD=-12,1±8,5) y 39 ojos de GPAA (media de MD=-12±8,3). Ambos grupos fueron apareados según la severidad del glaucoma medido según el MD del campo visual. Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio fue la gran diferencia en la edad media entre los dos grupos (71,2 años en GPEX vs. 60,7 años en GPAA).

De manera opuesta, un estudio realizado mediante OCT-A AngioVue (Optovue Fremont, CA), por Suwan y colaboradores (194) encontró que los GPEX tiene una perfusión capilar peripapilar menor que los GPAA. A pesar de que el dispositivo de OCT-A utilizado era el mismo que usado por Pradhan y colaboradores, los resultados no fueron en la misma línea, si bien es cierto que el estudio de Pradhan y colaboradores se centro en la vasculatura coriocapilar y no en la vasculatura retiniana peripapilar (193). Las diferencias entre los resultados del estudio dirigido por Suwan y colaboradores y nuestro trabajo, pueden deberse en parte al diferente aparato de OCT-A utilizado, y al sistema de análisis de imágenes. El estudio de Suwan y colaboradores utilizó un aparato de OCT-A con una longitud de onda menor que el nuestro (840 nm vs. 1060 nm) y a la vez las imágenes fueron analizadas usando el programa MATLAB (the Mathworks, inc, natick, Ma), debido a la falta de un software integrado en el aparato de OCT-A que cuantificase las imágenes mientras que en nuestro estudio se utilizó la plataforma online de Carl Zeiss ARI (Advanced Retina Imaging)-network para el análisis de imágenes.

El tipo de análisis utilizado por Suwan y colaboradores obliga a establecer un umbral para binarizar las imágenes y ha sido demostrado que el umbral de binarización fijado así como los ajustes de brillo y contraste realizados en las imágenes pueden alterar los

resultados de cuantificación de las mismas, por lo que se recomienda el uso de sistemas de binarización de imágenes ya integrados por los sistemas de OCT-A, los cuales pueden cuantificar las imágenes utilizando métodos más consistentes (195).

En la misma línea otro estudio observacional y transversal (196), que incluyó 39 ojos con GPEX y 39 ojos con GPAA, apareados según la severidad del glaucoma medido según el MD del campo visual y realizado mediante OCT-A Triton (Topcon, Tokyo, Japan), encuentra que los pacientes con GPEX tienen una densidad vascular peripapilar menor que aquellos con GPAA. Sin embargo, las diferencias encontradas en este estudio pueden verse influidas por el hecho de que los pacientes con GPEX incluidos presentaron una PIO con un valor medio basal de $21,4 \pm 6,7$ mm Hg lo cual resultó, significativamente mayor que los pacientes con GPAA $14,9 \pm 2,9$ mm Hg.

156 Para probar la fiabilidad de los datos recogidos se estudio la correlación de aquellos datos coincidentes en los tres exámenes. Así se estudio la correlación entre la E/P H^a, recogida mediante la historia clínica con los datos objetivos y cuantificables tomados con OCT Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany). Y de la misma forma se buscó la correlación entre la variable de Grosor del complejo de células ganglionares con Plex Elite 9000 Swept-Source con las variables de Grosor del complejo de células ganglionares con OCT cirrus que son dos, grosor medio y grosor mínimo.

Así, La variable E/P H^a (recogida en la historia clínica del paciente) se relaciona significativamente en grado medio e inverso con el área del disco medido por Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany) (gráfico 7) y en grado medio-alto y directo con proporción E/P promedio medición OCT Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss,

Oberkochen, Germany (gráfico 8) y proporción E/P vertical OCT Cirrus 4000 HD-OCT (Zeiss, Oberkochen, Germany (gráfico 9).

La medición del Grosor del complejo de células ganglionares con Plex Elite 9000 Swept-Source se relaciona con un valor significativo medio y directo con grosor CCG medio medido con OCT cirrus (gráfico 10) y grosor CCG medio mínimo con OCT cirrus (gráfico 11).

De forma novedosa, en nuestro trabajo presentamos un modelo de predicción de enfermedad, a través de las variables analizadas mediante OCT-A Plex Elite 9000. Con este modelo de regresión logística binaria tenemos que en todos los casos a mayor puntuación en las variables predictoras menor es la probabilidad de ser pronosticado como enfermo. Sin embargo, la explicación del modelo con todos los coeficientes significativos nos deja a IF FACTOR de la CFNRpp como única variable para explicar la presencia de enfermedad. Vemos que valores bajos predicen enfermedad y que, sin embargo, en los valores entre 0.45 y 0.58 tenemos sujetos sanos y pacientes (gráfico 12).

157

En resumen, nuestro estudio no encontró diferencias significativas en el estado de densidad vascular medido por OCT-A entre los grupos de GPAA y GPEX. Nuestros hallazgos difieren con los encontrados por algunos autores. Estas diferencias pueden deberse a los diferentes aparatos de OCT-A utilizados, que trabajan con diferentes algoritmos para la obtención de imágenes e igualmente pueden deberse a los diferentes métodos utilizados para el análisis posterior de las imágenes. Es, por tanto, difícil aclarar las razones, por las cuales no se han encontrado diferencias en nuestro estudio. Ya que es necesario que futuros estudios unifiquen las técnicas de análisis y obtención de imágenes. Sin embargo, nuestros hallazgos, no contradicen la idea de que la isquemia

pueda ser un mecanismo que contribuya al GPEX. Como ya se ha aclarado en otros artículos, la perfusión ocular podría estar afectada en el GPEX (113,197), sin embargo, la OCT-A, no sería una técnica adecuada para evaluar la vasculatura intraocular en estos casos. El punto fuerte de nuestro estudio, es que entre ambos grupos de GPEX y GPAA, no hubo diferencias significativas en los parámetros de MD del campo visual, número de cirugías, tratamiento médico o E/P. Además, se utilizó la última versión de un software desarrollado por el sistema OCT-A ZEISS (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), que proporciona automáticamente las medidas de densidad vascular y elimina automáticamente los grandes vasos grandes de las imágenes peripapilares.

3. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS.

Los dos estudios incluidos en el presente trabajo presentan varias limitaciones.

Estudio I.

Este estudio de reproducibilidad cuenta con una muestra de población no aleatorizada, lo que en sí mismo constituye una gran limitación de representación. Se trata de población sesgada, que se encuentra dentro de un rango de edad. Otro problema asociado es el pequeño tamaño muestral, que puede dificultar el análisis de resultados en algunos aspectos a pesar de contar con el número recomendado para estudios de este tipo.

Además, este estudio se ha realizado, comparando los resultados de una misma sesión con imágenes consecutivas en el tiempo, lo cual puede limitar la fiabilidad de los resultados. Sería por tanto de interés valorar las medias en reproducibilidad en diferentes sesiones espaciadas en el tiempo.

De igual forma el estudio ha sido realizado únicamente con sujetos sanos, pero para garantizar la fiabilidad de los resultados del estudio II, se debería completar el estudio de reproducibilidad incluyendo a sujetos con patología glaucomatosa.

Estudio II.

Existe una limitación de la representación de la población de los sujetos pertenecientes a los grupos por el tipo de acceso a la población estudio (pacientes seleccionados de manera consecutiva y prospectiva entre los que acudían a la consulta del departamento de glaucoma del Hospital Clínico San Carlos y que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión).

Falta de estudio de reproducibilidad, específicamente en pacientes con glaucoma, por novedosos, de los distintos algoritmos de análisis de imágenes.

Un posible desconocimiento de variables sociodemográficas y clínicas que puedan influir en las variables del estudio.

APORTACIONES ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO

El estudio I incluido en esta tesis doctoral aporta el primer estudio que evalúa la reproducibilidad en sujetos sanos, de los datos obtenidos mediante OCT-A Plex Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin) y analizados mediante los algoritmos para el análisis de imágenes disponibles en la plataforma online ARI (Advanced Retina Imaging)-network de Carl Zeiss. El resultado favorable obtenido, permite avanzar en el estudio vascular con esta técnica en pacientes con patología.

El estudio II aporta una comparación del estado vascular macular y de nervio óptico en tres grupos de sujetos(sanos, sujetos con GPAA y sujetos con GPEX).

El hallazgo de un método clínico, que permita conocer el estado vascular macular y del nervio óptico, ha sido muy perseguido. Sin embargo, hasta la fecha, ya sea por su falta de reproducibilidad o por ser un procedimiento invasivo ninguna de las técnicas ha parecido convencer a la comunidad científica y proclamarse como la definitiva,

En nuestro estudio aportamos más evidencia sobre un nuevo instrumento que recientemente se ha introducido en la clínica, la angiografía por tomografía de coherencia óptica. Sin conocer todavía si este instrumento será el que ocupe el trono definitivo para el estudio vascular oftalmológico, nuestro trabajo compara tres grupos de sujetos encontrando interesantes aportaciones.

El método de estudio utilizado en nuestro trabajo con OCT-A y análisis de imágenes mediante ARI-net, aporta solidez al estudio vascular con esta técnica, pues como era de esperar fueron encontradas diferencias vasculares entre sujetos sanos y glaucomatoso. Por otra parte, aportamos evidencia, acerca del debate científico existente, sobre las

diferencias vasculares que pueden existir entre dos tipos de glaucoma como son el glaucoma primario de ángulo abierto y el glaucoma pseudoexfoliativo. En nuestro trabajo no se encontraron diferencias entre ambos.

En su conjunto, esta tesis doctoral demuestra el creciente interés en el empleo de la OCT-A como técnica de estudio vascular oftalmológico, y en las diferentes técnicas disponibles para el análisis posterior de las imágenes obtenidas.

CONCLUSIONES

1. Los algoritmos de análisis de imágenes ofrecidos por la plataforma web ARI Net (Advanced Retina Imaging Network) tomadas con OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source muestran una buena reproducibilidad en sujetos sanos.
2. La densidad microvascular de la capa de fibras nerviosas peripapilar y la densidad de perfusión vascular macular medida con OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source en sujetos sanos es mayor que en sujetos con GPEX o GPAA. Sin embargo, no existen diferencias significativas entre GPEX Y GPAA.
3. El índice de flujo (IF) de la CFNRpp medido con OCT-A Plex Elite 9000 Swept-Source se presenta como una variable predictora de la presencia de enfermedad glaucomatosa (GPAA/GPEX).

BIBLIOGRAFÍA

1. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Part I. *Br J Ophthalmol*. 2017 Apr 1;101(4):1
2. 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. 2002 Jun;120(6):701–30.
3. Li RS, Pan YZ. The vessel and primary glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2017 Oct;53(10):791–6.
4. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1322–32.
5. Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B, Murcia SE de OC. Neuropatías ópticas : diagnóstico y tratamiento XIV. Sociedad Española de Oftalmología; 2006. Capítulo 2. Desarrollo, anatomía, vascularización,.
6. Hart W, Schiefer U, Wilhelm H. *Clinical neuro-ophthalmology : a practical guide*. Berlín: Springer; 2007.
7. García Feijóo J, Pablo Júlvez LETA-TT-. *Manual de oftalmología*. Elsevier Health Sciences Spain; 2012.
8. Remington LA. *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. St. Louis: Elsevier.2012.
9. A Triviño JR. *Anatomofisiología de la coroides. La circulación coroidea*. Edika-Med S.A B, editor. 1989.
10. Carlos Alberto Agüeroa, Natalia Ramóna, Carlos Arzabeb AJL. Angiografía de retina por tomografía de coherencia óptica (OCT-A).
11. Harris A, Kagemann L, Cioffi GA. Assessment of Human Ocular Hemodynamics. *Surv Ophthalmol*. 1998 May 1;42(6):509–33.
12. Levin LA, Adler FH. *Adler's physiology of the eye*. Edingburg: Saunders/Elsevier. 2011.
13. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1997 Apr;115(4):497–503.
14. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):238–42.
15. Burgoyne C. The morphological difference between glaucoma and other optic neuropathies. *J Neuroophthalmol*. 2015 Sep;35 Suppl 1:S8–21.
16. Eagle TA - TT - RCJ. *Eye pathology : an atlas and text*. 2nd ed. NV. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
17. Cioffi GA. 2015-2016 basic and clinical science course (bcsc) : glaucoma section 10. *Amer Academy Of Ophthalmol*; 2015.
18. Thyelfors B, Négrel AD. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ*. 1994;72(3):323–6.
19. Bourne RRA, Taylor HR, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990 - 2010: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016;
20. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar;90(3):262–7.
21. 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. *J*

- Glaucoma. 2004 Oct;13(5):371–6.
22. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991 Jul;266(3):369–74.
 23. Demirel S, De Moraes CG V, Gardiner SK, Liebmann JM, Cioffi GA, Ritch R, et al. The rate of visual field change in the ocular hypertension treatment study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jan 25;53(1):224–7.
 24. Sommer A, Tielsch JM. Risk Factors for Open-angle Glaucoma: The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996 Feb 1;114(2):235.
 25. Diggory P, Franks W. Medical treatment of glaucoma--a reappraisal of the risks. *Br J Ophthalmol*. 1996 Jan;80(1):85–9.
 26. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005 Mar;112(3):366–75.
 27. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol*. 2011 Aug;152(2):219–228.e1.
 28. Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003 Apr;14(2):86–90.
 29. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015 Apr;385(9975):1295–304.
 30. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Aug;45(8):2660–5.
 31. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Dec;44(12):5189–95.
 32. Downs JC, Roberts MD, Burgoyne CF. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2008 Jun;85(6):425–35.
 33. Yang Y, Yu M, Zhu J, Chen X, Liu X. Role of cerebrospinal fluid in glaucoma: pressure and beyond. *Med Hypotheses*. 2010 Jan;74(1):31–4.
 34. Axenfeld T. Über besondere Formen von Iristrophie, besonders die Hyaline Degeneration des pupillarsaumes und die pupillare Pigmentatrophie des Irishinterblattes. *Bericht Ophth Gesellschaft Heidelb*. 1911;37:276–85.
 35. Lindberg JG. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989;190:1–96.
 36. Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild des Pupillargebietes: HeilBlauer Pupillarsaumfilz mit Häutchenbildung auf der Linsenvorderkapsel. *Klin Monatsbl Augenhk*. 1925;75:1–12.
 37. Busacca A. Struktur und Bedeutung der Hautchenniederschläge in der vorderen und hinteren Augenkammer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1927;119:135–53.
 38. Malling b. untersuchungen über das verhältnis zwischen iridocyclitis und glaukom. *Acta Ophthalmol*. 1923 Mar 1;1(1-2):215–31.
 39. Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild: Abschieferung des Leisenvorderkapsel als Wahrscheinliche Ursache von senilem chronischen Glaukom. *Schweiz Med Wehenschr*. 1926;56:413–23.

40. Gifford Jr H. A clinical and pathologic study of exfoliation of the lens capsule. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1957;55:189–216.
41. Dvorak-Theobald G. Pseudo-exfoliation of the lens capsule: relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. *Am J Ophthalmol.* 1954 Jan;37(1):1–12.
42. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:845–944.
43. Tarkkanen A. Exfoliation Syndrome: A Historical Perspective. *J Glaucoma.* 2018;27.
44. Teekhasaenee C, Suwan Y, Supakontanasan W, Tulvatana W, Ritch R. The Clinical Spectrum and a New Theory of Pathogenesis of True Exfoliation Syndrome. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2328–37.
45. Tangtammaruk P, Petpiroon P, Supakonatanasan W, Teekhasaenee C, Suwan Y. Peripapillary perfused capillary density in true versus pseudoexfoliation syndrome: An OCTA study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0239109.
46. Alodhayb S, Edward DP. Combined true and pseudoexfoliation in a Saudi patient with co-existing cataract and glaucoma. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc.* 2014/06/02. 2014 Oct;28(4):335–7.
47. Kùchle M, Iliff WJ, Green WR. [Combined true exfoliation and pseudoexfoliation of the anterior lens capsule]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1996 Feb;208(2):127–9.
48. Benitez-del-Castillo Sanchez J, Morion-Grande M, Marco-Garcia MC, Parron-Carreño T. Epidemiology of pseudoexfoliation syndrome: Demystifying legends and looking to the future. Vol. 90, *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia.* Spain; 2015. p. 455–7.
49. Hollo GAK. Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *EGS european society of glaucoma, editor.* 2019.
50. Taylor HR, Hollows FC, Moran D. Pseudoexfoliation of the lens in Australian Aborigines. *Br J Ophthalmol.* 1977 Jul;61(7):473–5.
51. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1999 Oct;117(10):1319–24.
52. Mccarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol.* 2000 May;129(5):629–33.
53. Jonasson F, Damji KF, Arnarsson A, Sverrisson T, Wang L, Sasaki H, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye (Lond).* 2003 Aug;17(6):747–53.
54. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM, Janz NK. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009 Feb;116(2):200–7.
55. Ringvold A, Blika S, Elsàs T, Guldahl J, Brevik T, Hesstvedt P, et al. The prevalence of pseudoexfoliation in three separate municipalities of Middle-Norway. A preliminary report. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf).* 1987;182:17–20.
56. Ringvold A, Blika S, Elsàs T, Guldahl J, Brevik T, Hesstvedt P, et al. The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 1988 Dec;66(6):652–8.
57. E A. Exfoliations-Syndrom in einer nicht selektierten finnischen Bevo'lkerungsgruppe. *Fortschr Ophthalmol.* 1988;85:59–60.
58. Krause U, Alanko HI, Kärnä J, Miettinen R, Larimi T, Jaanio E, et al. Prevalence of exfoliation syndrome in Finland. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf).* 1988;184:120–2.

59. Rouhiainen H, Teräsvirta M. Presence of pseudoexfoliation on clear and opacified crystalline lenses in an aged population. *Ophthalmol J Int d'ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift fur Augenheilkd.* 1992;204(2):67–70.
60. Hirvelä H, Luukinen H, Laatikainen L. Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland. A population-based study. *Ophthalmology.* 1995 Jan;102(1):108–17.
61. Summanen P, Tönjum AM. Exfoliation syndrome among Saudis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf).* 1988;184:107–11.
62. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol.* 1991;35(2):133–55.
63. Futa R, Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K KH& KH. Prevalence of exfoliation syndrome in a Japanese nationwide glaucoma survey. *Folia Ophthalmol. Folia Ophthalmol Jpn.* 1992;549–553.
64. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1993 Jan;77(1):17–21.
65. Foster PJ, Baasanhu J, Alsbirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. Glaucoma in Mongolia. A population-based survey in Hövsgöl province, northern Mongolia. *Arch Ophthalmol.* 1996 Oct;114(10):1235–41.
66. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand.* 1997 Dec;75(6):726–9.
67. TA B. The prevalence of exfoliation syndrome in Thessaloniki. 1998.
68. Nouri-Mahdavi K, Nosrat N, Sahebghalam R, Jahanmard M. Pseudoexfoliation syndrome in central Iran: a population-based survey. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999 Oct;77(5):581–4.
69. Rotchford AP, Kirwan JF, Johnson GJ, Roux P. Exfoliation syndrome in black South Africans. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 2003 Jun;121(6):863–70.
70. Krishnadas R, Nirmalan PK, Ramakrishnan R, Thulasiraj RD, Katz J, Tielsch JM, et al. Pseudoexfoliation in a rural population of southern India: the Aravind Comprehensive Eye Survey. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun;135(6):830–7.
71. Ekström C. Prevalence of pseudoexfoliations in a population 65–74 years of age. *Acta Ophthalmol.* 2009 May 28;65:9–10.
72. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnés eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010 Mar;17(2):118–24.
73. Moreno Montañés J, Alcolea Paredes A, Campos García S. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol.* 1989 Aug;67(4):383–5.
74. Lorente R, de Rojas V, Moreno C, Vázquez P FM. Pseudoexfoliación: Aspectos Generales. 2012. p. 47-58.
75. Colin J, Le Gall G, Le Jeune B, Cambrai MD. The prevalence of exfoliation syndrome in different areas of France. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf).* 1988;184:86–9.
76. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf).* 1988;184:71–85.
77. Shimizu K, Kimura Y, Aoki K. Prevalence of exfoliation syndrome in the Japanese. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf).* 1988;184:112–5.
78. Stefaniotou M, Petroutsos G, Psilas K. The frequency of pseudoexfoliation in a region of Greece (Epirus). *Acta Ophthalmol.* 1990 Jun;68(3):307–9.

79. Crittendon JJ, Shields MB. Exfoliation syndrome in the southeastern United States. II. Characteristics of patient population and clinical course. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 1988;184:103–6.
80. Erol N. Tissue plasminogen activator in the management of anterior chamber fibrin formation. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(11).
81. Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE. Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a population-based survey. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1982 Jul;100(7):1080–2.
82. Esmail F. Pseudoexfoliation syndrome. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1991 May;198(5):335–9.
83. Bartholomew RS. Incidence of pseudoexfoliation in South African Negroes and Scots. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1979 Jul;99(2):299–301.
84. Bowling TA - TT - B (Bradley). *Kanski. Oftalmología clínica: Un enfoque sistemático*. 8ª edición. Elsevier; 2016.
85. Shaarawy TM. *Glaucoma 2ª. ed.* London SE - 2 vols. 1416 p., 64 p. Elsevier Saunders; 2015.
86. Li ZY, Streeten BW, Wallace RN. Association of elastin with pseudoexfoliative material: an immunoelectron microscopic study. *Curr Eye Res*. 1988 Dec;7(12):1163–72.
87. Li ZY, Streeten BW, Yohai N. Amyloid P protein in pseudoexfoliative fibrilopathy. *Curr Eye Res*. 1989 Feb;8(2):217–27.
88. Streeten BW, Gibson SA, Dark AJ. Pseudoexfoliative material contains an elastic microfibrillar-associated glycoprotein. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:304–20.
89. Fitzsimmons TD, Fagerholm P, Wallin O. Hyaluronan in the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Jun;75(3):257–60.
90. Kubota T, Khalil A, Tawara A, Zhang X, Inomata H. Double staining of proteoglycans and the HNK-1 carbohydrate epitope in pseudoexfoliation material. *Curr Eye Res*. 1998 Jan;17(1):60–4.
91. Harnisch JP, Barrach HJ, Hassell JR, Sinha PK. Identification of a basement membrane proteoglycan in exfoliation material. *Albr von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol*. 1981;215(4):273–8.
92. Schlötzer-Schrehardt U, Dörfler S, Naumann GO. Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr Eye Res*. 1992 Apr;11(4):343–55.
93. Tawara A, Fujisawa K, Kiyosawa R, Inomata H. Distribution and characterization of proteoglycans associated with exfoliation material. *Curr Eye Res*. 1996 Nov;15(11):1101–11.
94. Davanger M. On the interfibrillar matrix of the pseudo-exfoliation material. *Acta Ophthalmol*. 1978 Apr;56(2):233–40.
95. Davanger M. On the molecular composition and physico-chemical properties of the pseudo-exfoliation material. *Acta Ophthalmol*. 1977 Aug;55(4):621–33.
96. Seland JH. Histopathology of the lens capsule in fibrilopathia epitheliocapsularis (FEC) or so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation. An electron microscopic study. *Acta Ophthalmol*. 1979 Jun;57(3):477–99.
97. Davanger M. Pseudo-exfoliation material. Electron microscopy after the application of lanthanum as tracer particles and ionic stain. *Acta Ophthalmol*. 1980 Aug;58(4):512–9.
98. Davanger M. On the ultrastructure and the formation of pseudo-exfoliation material. *Acta Ophthalmol*. 1980 Aug;58(4):520–7.

99. Shimizu T, Futa R. The fine structure of pigment epithelium of the iris in capsular glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol*. 1985;223(2):77–82.
100. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Aug;36(9):1750–64.
101. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1995 Sep;102(9):1279–90.
102. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrome. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2001 Jan 1;45(4):265–315.
103. Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* [Internet]. 1973;71:128–51.
104. Bartholomew RS. Anterior chamber depth in eyes with pseudoexfoliation. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1980 May;64(5):322–3.
105. Haydon PR. [Pseudoexfoliation syndrome as a cause of chronic glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1986 Oct;189(4):293–301.
106. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lütjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Nov;38(12):2435–46.
107. Ringvold A, Vegge T. Electron microscopy of the trabecular meshwork in eyes with exfoliation syndrome. (Pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch A, Pathol Pathol Anat*. 1971;353(2):110–27.
108. Ringvold A. Light and electron microscopy of the wall of iris vessels in eyes with and without exfoliation syndrome (pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch A, Pathol Pathol Anat*. 1970;349(1):1–9.
109. Ringvold A, Davanger M. Iris neovascularisation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1981 Feb;65(2):138–41.
110. Konstas AGP, Marshall GE, Lee WR. Iris vasculopathy in exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 1991 Aug 1;69(4):472–83.
111. Sibour G, Finazzo C, Boles Carenini A. Monolateral pseudoexfoliation capsulae: a study of choroidal blood flow. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1997;(224):13–4.
112. Functional aspects of pseudoexfoliation: physiopathological features. *New Trends Ophthalmol*. 1993;8:163–8.
113. Mistlberger A, Gruchmann M, Hitzl W, Grabner G. Pulsatile ocular blood flow in patients with pseudoexfoliation. *Int Ophthalmol*. 2001;23(4–6):337–42.
114. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GO. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1991 Apr;109(4):565–70.
115. Vesti E, Harju M, Puska P, Immonen I. Blue-field entoptic simulation in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Ann Ophthalmol*. 2001;33(4):309–14.
116. Ocakoglu O, Koyluoglu N, Kayiran A, Tamcelik N, Ozkan S. Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Feb;82(1):49–53.
117. Harju M, Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol*. 2001 Apr;239(4):271–7.
118. Yüksel N, Karabaş VL, Arslan A, Demirci A, Çağlar Y. Ocular hemodynamics in

- pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmology*. 2001 Jun;108(6):1043–9.
119. Sonnsjö B, Krakau CET, Bengtsson B. Disc haemorrhages and glaucoma in a general ophthalmic practice. *Acta Ophthalmol*. 1988 Apr 1;66(2):174–9.
 120. Eagle Jr RC, Font RL, Fine BS. The Basement Membrane Exfoliation Syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1979 Mar 1;97(3):510–5.
 121. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RCJ, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992 Dec;110(12):1757–62.
 122. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992 Dec;110(12):1752–6.
 123. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol*. 1997 Nov;124(5):685–7.
 124. Holló G, Lakatos P, Farkas K. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle and capsular glaucoma. *J Glaucoma*. 1998 Apr;7(2):105–10.
 125. Henry JC, Krupin T, Schmitt M, Lauffer J, Miller E, Ewing MQ, et al. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 1987 May;94(5):545–52.
 126. 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 Nov;114(11):1965–72.
 127. Lorente R, de Rojas V, Vazquez de Parga P, Moreno C, Landaluce ML, Domínguez R, et al. Management of late spontaneous in-the-bag intraocular lens dislocation: Retrospective analysis of 45 cases. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Aug;36(8):1270–82.
 128. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Jünemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jan;129(1):102–4.
 129. Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonaf RD. Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. *Exp Eye Res*. 1992 Sep;55(3):499–506.
 130. Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B. Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1999 Apr;83(4):466–9.
 131. Nicolela MT, Hnik P, Drance SM. Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol*. 1996 Dec;122(6):775–83.
 132. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, et al. Measuring Hemoglobin Levels in the Optic Nerve Head: Comparisons with Other Structural and Functional Parameters of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 17;54(1):482–9.
 133. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, Rodriguez-Uña I, Fernandez-Perez C, et al. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma*. 2016 Apr;25(4):348–354.
 134. Mendez-Hernandez C, Rodriguez-Uña I, Gonzalez-de-la Rosa M, Arribas-Pardo P, Garcia-Feijoo J. Glaucoma diagnostic capacity of optic nerve head haemoglobin measures compared with spectral domain OCT and HRT III confocal tomography. *Acta Ophthalmol [Internet]*. 2016 Nov 1;94(7):697–704.
 135. Meng N, Zhang P, Huang H, Ma J, Zhang Y, Li H, et al. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous

eyes: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(5):e62723.

136. Spaeth GL. Fluorescein angiography: its contributions towards understanding the mechanisms of visual loss in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1975;73:491–553.
137. 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 Jan;26(1):26–32.
138. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991 Nov;254(5035):1178–81.
139. Muñoz Negrete FJ, Rebolleda Fernández G, Díaz Llopis M, Díaz Llopis M, Muñoz Negrete FJ, Rebolleda Fernández G, et al. Tomografía de coherencia óptica. 695 p. Sociedad Española de Oftalmología; 2011.
140. Wang Y, Fawzi AA, Varma R, Sadun AA, Zhang X, Tan O, et al. Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb;52(2):840–5.
141. Hwang JC, Konduru R, Zhang X, Tan O, Francis BA, Varma R, et al. Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 May;53(6):3020–6.
142. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017 Sep;60:66–100.
143. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurenghi G, Giani A. Reproducibility of Vessel Density, Fractal Dimension, and Foveal Avascular Zone Using 7 Different Optical Coherence Tomography Angiography Devices. *Am J Ophthalmol.* 2018;186:25–31.
144. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep.* 2017;7(January):1–11.
145. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurenghi G, Giani A. Reproducibility of Vessel Density, Fractal Dimension, and Foveal Avascular Zone Using 7 Different Optical Coherence Tomography Angiography Devices. *Am J Ophthalmol.* 2018 Feb;186:25–31.
146. Senar JC. La medición de la repetibilidad y el error de medida. *Etologu'ia.* 1999 Jan 1;17:53–64.
147. Chylack LTJ, 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 (Chicago, Ill 1960).* 1993 Jun;111(6):831–6.
148. PLEX® Elite 9000 Version 2.1. Instructions for Use. 2020, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA.
149. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):766–85.
150. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979 Mar;86(2):420–8.
151. Carl Zeiss Meditec I. CIRBUS HD-OCT Manual del usuario.
152. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR, Anderson DR, Parrish RK. Clinical decisions in glaucoma. TA - TT -. St. Louis SE - VII, 204 p. : il. ; 27 cm: Mosby; 1993.
153. Fernández-Vigo JI, Kudsieh B, Shi H, De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Serrano-García I, Ruiz-Moreno JM, et al. Normative Database of Peripapillary Vessel Density

- Measured by Optical Coherence Tomography Angiography and Correlation Study. *Curr Eye Res.* 2020 Nov;45(11):1430–7.
154. Al-Sheikh M, Phasukkijwatana N, Dolz-Marco R, Rahimi M, Iafe NA, Freund KB, et al. Quantitative OCT Angiography of the Retinal Microvasculature and the Choriocapillaris in Myopic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Apr 7;58(4):2063–9.
 155. Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res.* 2016;52:130–55.
 156. Spaide RF. Choriocapillaris Flow Features Follow a Power Law Distribution: Implications for Characterization and Mechanisms of Disease Progression. *Am J Ophthalmol.* 2016;170:58–67.
 157. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Choriocapillaris Imaging Using Multiple En Face Optical Coherence Tomography Angiography Image Averaging. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Nov 1;35(11):1197–204.
 158. Rebolleda G, Pérez-Sarriegui A, De Juan V, Ortiz-Toquero S, Muñoz-Negrete FJ. A comparison of two optical coherence tomography-angiography devices in pseudoexfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma and healthy subjects. *Eur J Ophthalmol.* 2019 Nov;29(6):636–44.
 159. Ishii H, Shoji T, Yoshikawa Y, Kanno J, Ibuki H, Shinoda K. Automated Measurement of the Foveal Avascular Zone in Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Images. *Transl Vis Sci Technol.* 2019 May;8(3):28.
 160. Pérez-García P, Morales-Fernández L, Fernández-Vigo JI, Sáenz-Francés F, Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, et al. Repeatability of Macular and Optic Nerve Head Measurements by Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Children. *Curr Eye Res.* 2021 Apr;1–7.
 161. Triolo G, Rabiolo A, Shemonski ND, Fard A, Di Matteo F, Sacconi R, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Macular and Peripapillary Vessel Perfusion Density in Healthy Subjects, Glaucoma Suspects, and Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Nov;58(13):5713–22.
 162. Altıntaş O, Yüksel N, Karabaş VL, Qağlar Y. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14(6):495–500.
 163. Tojo N, Hayashi A, Otsuka M, Miyakoshi A. Fluctuations of the Intraocular Pressure in Pseudoexfoliation Syndrome and Normal Eyes Measured by a Contact Lens Sensor. *J Glaucoma.* 2016;25(5).
 164. Tarkkanen AHA, Kivelä TT. Comparison of Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma at Diagnosis. *Eur J Ophthalmol.* 2014 Jan 9;25(2):137–9.
 165. Futa R, Shimizu T, Furuyoshi N, Nishiyama M, Hagihara O. Clinical features of capsular glaucoma in comparison with primary open-angle glaucoma in Japan. *Acta Ophthalmol.* 1992 Apr;70(2):214–9.
 166. Grytz R, Girkin CA, Libertiaux V, Downs JC. Perspectives on biomechanical growth and remodeling mechanisms in glaucoma(). *Mech Res Commun.* 2012 Jun;42:92–106.
 167. Johnson EC, Jia L, Cepurna WO, Doser TA, Morrison JC. Global changes in optic nerve head gene expression after exposure to elevated intraocular pressure in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Jul;48(7):3161–77.
 168. Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Nov;46(11):4189–99.
 169. Girard MJA, Suh J-KF, Bottlang M, Burgoyne CF, Downs JC. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jul;52(8):5656–69.
170. Rojanapongpun P, Drance SM, Morrison BJ. Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects. *Br J Ophthalmol.* 1993 Jan;77(1):25–9.
 171. Findl O, Rainer G, Dallinger S, Dorner G, Polak K, Kiss B, et al. Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000 Nov;130(5):589–96.
 172. Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988;226(3):224–6.
 173. Ikram MK, de Voogd S, Wolfs RCW, Hofman A, Breteler MMB, Hubbard LD, et al. Retinal vessel diameters and incident open-angle glaucoma and optic disc changes: the Rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Apr;46(4):1182–7.
 174. Hayreh SS. Evaluation of optic nerve head circulation: review of the methods used. *J Glaucoma.* 1997 Oct;6(5):319–30.
 175. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011 Aug;93(2):141–55.
 176. Piltz-seymour JR, Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol.* 2001 Jul;132(1):63–9.
 177. Venkataraman ST, Flanagan JG, Hudson C. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma--a review. *Microcirculation.* 2010 Oct;17(7):568–81.
 178. Yin ZQ, Vaegan, Millar TJ, Beaumont P, Sarks S. Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1997 Feb;6(1):23–32.
 179. Butt Z, McKillop G, O'Brien C, Allan P, Aspinall P. Measurement of ocular blood flow velocity using colour doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye.* 1995;9(1):29–33.
 180. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Harris A, Chung HS. Ocular haemodynamics in glaucoma associated with high myopia. *Int Ophthalmol.* 1998;22(5):299–305.
 181. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1994 Nov;118(5):642–9.
 182. Breil P, Krummenauer F, Schmitz S, Pfeiffer N. The relationship between retrobulbar blood flow velocity and glaucoma damage. An intraindividual comparison. *Ophthalmologe.* 2002 Aug;99(8):613–6.
 183. 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 Jul;107(7):1287–93.
 184. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1995 Feb;113(2):216–21.
 185. Leighton DA, Phillips CI. Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma, and the normal eye. *Br J Ophthalmol.* 1972 Jun;56(6):447–53.
 186. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol.* 1994 May;117(5):603–24.
 187. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001 Jun;131(6):699–708.

188. Repo LP, Suhonen MT, Teräsvirta ME, Koivisto KJ. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery blood flow spectra of patients who have had a transient ischemic attack. Correlations with generalized iris translucence and pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1995 Aug;102(8):1199–205.
189. Martinez A, Sanchez M. Ocular haemodynamics in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2008 Apr;22(4):515–20.
190. Stalmans I, Siesky B, Zeyen T, Fieuws S, Harris A. Reproducibility of color Doppler imaging. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(11):1531.
191. Jo YH, Sung KR, Shin JW. Peripapillary and Macular Vessel Density Measurement by Optical Coherence Tomography Angiography in Pseudoexfoliation and Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2020 May;29(5):381–5.
192. Philip S, Najafi A, Tantraworasin A, Chui TYP, Rosen RB, Ritch R. Macula Vessel Density and Foveal Avascular Zone Parameters in Exfoliation Glaucoma Compared to Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Mar 1;60(4):1244–53.
193. Pradhan ZS, Rao HL, Dixit S, Sreenivasaiah S, Reddy PG, Venugopal JP, et al. Choroidal Microvascular Dropout in Pseudoexfoliation Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 May;60(6):2146–51.
194. Suwan Y, Geyman LS, Fard MA, Tantraworasin A, Chui TY, Rosen RB, et al. Peripapillary Perfused Capillary Density in Exfoliation Syndrome and Exfoliation Glaucoma versus POAG and Healthy Controls: An OCTA Study. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa)*. 2018;7(2):84–9.
195. Mehta N, Liu K, Alibhai AY, Gendelman I, Braun PX, Ishibazawa A, et al. Impact of Binarization Thresholding and Brightness/Contrast Adjustment Methodology on Optical Coherence Tomography Angiography Image Quantification. *Am J Ophthalmol*. 2019 Sep;205:54–65.
196. Park J-H, Yoo C, Girard MJA, Mari J-M, Kim YY. Peripapillary Vessel Density in Glaucomatous Eyes: Comparison Between Pseudoexfoliation Glaucoma and Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018 Nov;27(11):1009–16.
197. Harju M, Kurvinen L, Saari J, Vesti E. Blood flow in the peripapillary retina in exfoliation glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008 Nov 1;36(8):738–43.
198. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*. 1998 Jun;105(6):951–68.

ANEXOS

I. ANEXO I. Aprobación comité de ética.



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.I. 19/037-E_Tesis
05 de febrero de 2019

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 30/01/2019, acta 1.2/19 ha evaluado la propuesta de Tesis:

Título: ESTUDIO VASCULAR DE NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE ANGIOGRAFÍA DE RETINA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON DISTINTOS TIPOS DE GLAUCOMA.

Código Interno: 19/037-E_Tesis

Alumna: Sara García Caride

Tutora: Dra. Lucía Perucho. Servicio de Oftalmología.

Versión Protocolo Evaluada: enero 2019

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicha Tesis.

Lo que firmo en Madrid, a 05 de febrero de 2019

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

185

2. ANEXO II. Información al Paciente.

Título del estudio:

“ESTUDIO VASCULAR DE NERVIÓ ÓPTICO Y MACULAR CON OCT-A EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y PSEUDOEXFOLIATIVO”

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar su deseo de participar en el estudio. Si su médico cree que es mejor para usted, podrá retirarlo del estudio con o sin su consentimiento.

186

ANTECEDENTES Y OBJETIVO.

Pretendemos determinar el estado vascular del nervio óptico, mediante una prueba de imagen sencilla y no invasiva, que utiliza una luz infrarroja, que nos permite visualizar los vasos de la retina. En pacientes diagnosticados de glaucoma y comparar estos datos con los obtenidos en sujetos sanos del mismo rango de edad con el objetivo de encontrar si existen diferencias que puedan explicar mejor la fisiopatología de esta enfermedad y/o ayudar en el diagnóstico o en la evaluación de progresión del glaucoma.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Si tiene interés en participar en el estudio, durante una visita previamente concertada con usted, se recogerá información sobre su historia clínica / oftalmológica, medicación que utiliza, e información personal, para asegurar que cumple unos criterios específicos y si cumple los criterios de inclusión se utilizarán sus datos para el presente estudio.

El paciente será sometido a evaluación de agudeza visual; medida de diámetros del globo ocular; examen ocular mediante lámpara microscópica; medición de presión intraocular con tonómetro de aplanación Perkins; angiografía mediante tomografía de

coherencia óptica y fondo de ojo. Además, se medirá la tensión arterial (TA) y la concentración de oxígeno en sangre mediante pulsioximetría.

Estas pruebas son las que se acostumbran a hacer en un examen oftalmológico rutinario, a excepción de la angiografía con tomografía de coherencia óptica (tomas de imágenes infrarrojas de los vasos retinianos). Ninguna de ellas requiere de la toma vía oral, ni intravenosa de ningún medicamento o marcador. Lo único que se administrará será de forma tópica una gota de fluoresceína, tinción corneal para realizar la medición de la tensión ocular. Si fuera necesario la descripción del fondo de ojo se obtendrá de la historia clínica del paciente.

Posteriormente, simplemente se llevará a cabo un estudio con los datos obtenidos siempre que el paciente esté conforme con ello.

EFECTOS SECUNDARIOS/ RIESGOS.

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar.

No existen problemas descritos en la realización de estas pruebas.

RIESGOS IMPREVISTOS

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

187

CONFIDENCIALIDAD

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Todos los datos relativos a usted y a su salud que se recojan durante el transcurso del estudio se gestionarán bajo la confidencialidad más estricta. Durante el tratamiento de datos, su nombre y su información médica personal se sustituirán por un código para que no pueda identificarse a ningún participante individual. La única persona que tendrá acceso a la clave de códigos es el responsable del estudio. De acuerdo con la nueva normativa de Protección de Datos Personales, usted puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, oposición y supresión de datos, además de limitar el tratamiento de datos incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio (Sara Garcia Caride. Servicio de oftalmología del

Hospital Clínico San Carlos). Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Y no se obtendrá ningún beneficio por la participación. Así mismo, puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará. Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

3. ANEXO III. Consentimiento informado.

Título del estudio

“ESTUDIO VASCULAR DE NERVIÓ ÓPTICO Y MACULAR CON OCT-A EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y PSEUDOEXFOLIATIVO”

Yo: (Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: (Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1. Cuando quiera.*
- 2. Sin tener que dar explicaciones.*
- 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.*

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

