

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la vascularización papilar y macular en glaucoma
mediante angiooct y colorimetría papilar**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Surina Wang

Directores

Carmen Dora Méndez Hernández
Julián García Feijoo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA VASCULARIZACIÓN PAPILAR Y MACULAR EN
GLAUCOMA MEDIANTE ANGIOCT Y COLORIMETRÍA
PAPILAR

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

SURINA WANG

DIRECTORES

Carmen Dora Méndez Hernández

Julián García Feijoo

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA
VISION



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA VASCULARIZACIÓN PAPILAR Y MACULAR EN
GLAUCOMA MEDIANTE ANGIOCT Y COLORIMETRÍA
PAPILAR

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

SURINA WANG

DIRECTORES

Carmen Dora Méndez Hernández
Julián García Feijoo

Madrid. 2022

ESTUDIO DE LA VASCULARIZACIÓN PAPILAR Y MACULAR EN GLAUCOMA MEDIANTE ANGIOOCT Y COLORIMETRÍA PAPILAR

SURINA WANG

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

COMPLUTENSE DE MADRID

Madrid. 2022

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Julián García Feijoo

Catedrático de Oftalmología. Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid.

Jefe de Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Carmen Dora Méndez Hernández

Profesora Asociada. Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid.

Facultativa Especialista de Área. Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “Estudio de la vascularización papilar y macular en glaucoma mediante angiooct y colorimetría papilar” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Surina Wang desde el año 2019 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Julián García Feijoo, al que estaré siempre agradecida por haberme dado la oportunidad de formarme bien y desarrollar esta Tesis.

A la profesora Carmen Dora Méndez Hernández, por darme la oportunidad y haberme guiado en este trabajo. Por su paciencia, por la dedicación, por los ánimos y por su apoyo continuo durante el desarrollo y corrección de este trabajo.

A mi familia, por su apoyo y comprensión y, por estar siempre a mi lado tanto en los buenos como en los malos momentos y apoyarme en todo momento.

A todos los miembros del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, por su accesibilidad y amabilidad.

A los pacientes que han participado en este estudio, por su colaboración.

ABREVIATURAS

- AUROC: área bajo la curva ROC característica operativa del receptor
- AV: Agudeza visual
- BMC: Biomicroscopía de cámara anterior
- CAP: Cierre angular primario
- cpRNFL: Capa circumpapilar de fibras nerviosas de la retina
- TSNIT: espesor de la capa de fibras nerviosas por sectores peripapilares, zonas temporal, superior, nasal, e inferior.
- CV: Campo visual
- MD: Defecto Medio
- DE: Desviación estándar
- EDTRS: Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (EDTRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
- GAA: Glaucoma de ángulo abierto
- GAC: Glaucoma de ángulo estrecho
- GCL: Capa de células ganglionares
- GCAP: Glaucoma por cierre angular primario
- GDF: Factor Discriminante de Glaucoma
- GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto
- HTO: Hipertensión ocular
- IML: Membrana limitante interna
- IPL: Capa plexiforme interna

- iVD: Densidad vascular papilar
- LV: Varianza de pérdida
- NTG: Glaucoma de tensión normal
- OCT: Tomografía de coherencia óptica
- OCTA: Angiografía tomografía de coherencia óptica
- ONH: Papila/ Cabeza del nervio óptico
- Hb: Hemoglobina
- ONH Hb: Hemoglobina del nervio óptico
- PIO: Presión intraocular
- RFNL: Capa de fibras nerviosas de la retina
- RGC: Células ganglionares de la retina
- ROC: Característica de funcionamiento del receptor
- RPE: Epitelio pigmentario de la retina
- SD-OCT: OCT de dominio espectral
- SCAP: Sospecha de cierre angular primario
- wcpVD: Densidad vascular peripapilar
- wmVD: Densidad vascular macular
- IC: intervalo de confianza

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
MATERIAL Y MÉTODO	2
RESULTADOS	3
CONCLUSIONES	4
ABSTRACT	5
INTRODUCTION	5
OBJECTIVES	6
MATERIALS AND METHOD	6
RESULTS	7
CONCLUSIONS	8
DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	9
ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS	9
COMUNICACIONES A CONGRESOS	9
1 INTRODUCCIÓN	11
1.1 GENERALIDADES	11
1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS GLAUCOMAS	12
1.2.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL NIVEL DE PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO)	12
1.2.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN LA MORFOLOGÍA DE LA CÁMARA ANTERIOR	15
1.3 PREVALENCIA DEL GLAUCOMA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	17
1.3.1 PREVALENCIA	17
1.3.2 FACTORES DE RIESGO PARA EL GLAUCOMA	19
1.4 CIENCIA BÁSICA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR	23
1.5 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO	24
1.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	27
1.6.1 ESTUDIO DEL ÁNGULO IRIDO-CORNEAL	27
1.6.2 PRESIÓN INTRAOCULAR	28
1.6.3 ESTUDIO DEL CAMPO VISUAL	29
1.6.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	31
1.6.5 ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCTA)	36
1.6.6 RETINOGRAFÍA Y ANÁLISIS DE LA CANTIDAD DE HEMOGLOBINA PAPILAR	38
2 JUSTIFICACIÓN	41
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	42

3.1	HIPÓTESIS	42
3.2	OBJETIVOS	43
4	MATERIAL Y MÉTODO	43
4.1	ESTUDIO 1: CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DENSIDAD VASCULAR PERIPAPILAR, PAPILAR Y MACULAR DETERMINADO CON OCTA Y DE LA COLORIMETRÍA PAPILAR CON EL PROGRAMA LAGUNA ONHE. 44	
4.1.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	44
4.1.2	CONSENTIMIENTO INFORMADO	44
4.1.3	SELECCIÓN DE LA MUESTRA	45
4.1.4	PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN	48
4.1.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	54
4.2	ESTUDIO 2: DIFERENCIAS EN LA DENSIDAD VASCULAR PAPILAR, PERIPAPILAR Y MACULAR ENTRE SEXOS EN PACIENTES CON GLAUCOMA	55
4.2.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	55
4.2.2	CONSENTIMIENTO INFORMADO	55
4.2.3	SELECCIÓN DE LA MUESTRA	55
4.2.4	PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN	57
4.2.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	59
5	RESULTADOS	60
5.1	ESTUDIO 1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DENSIDAD VASCULAR PERIPAPILAR, PAPILAR Y MACULAR DETERMINADO CON OCTA Y DE LA COLORIMETRÍA PAPILAR CON EL PROGRAMA LAGUNA ONHE. 60	
5.2	ESTUDIO 2: DIFERENCIAS EN LA DENSIDAD VASCULAR PAPILAR, PERIPAPILAR Y MACULAR ENTRE SEXOS EN PACIENTES CON GLAUCOMA.	68
6	DISCUSIÓN.....	76
6.1	ESTUDIO 1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DENSIDAD VASCULAR PERIPAPILAR, PAPILAR Y MACULAR DETERMINADO CON OCTA Y DE LA COLORIMETRÍA PAPILAR CON EL PROGRAMA LAGUNA ONHE. 78	
6.2	ESTUDIO 2: DIFERENCIAS EN LA DENSIDAD VASCULAR PAPILAR, PERIPAPILAR Y MACULAR ENTRE SEXOS EN PACIENTES CON GLAUCOMA.	83
7	CONCLUSIONES.....	87
8	BIBLIOGRAFÍA	88
9	ANEXO I APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	103
10	ANEXO II CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	104

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los factores de riesgo asociados a Glaucoma.....	22
Tabla 2. Clasificación del estado del ángulo según Shaffer	28
Tabla 3. Lista de capas de la tomografía de coherencia óptica acordada por el Panel de Nomenclatura Internacional para la Tomografía de Coherencia Óptica. ⁹²	34
Tabla 4. Características demográficas, clínicas, oculares y comparación de la densidad de vasos (%) evaluada por OCT-A y cantidad de ONH Hb (%) determinada por el programa Laguna ONhE entre los grupos de pacientes con glaucoma y sujetos normales	62
Tabla 5. Correlaciones entre los parámetros evaluados mediante OCTA y el programa Laguna ONhE.....	63
Tabla 6. Áreas bajo la curva, Sensibilidad y Especificidad de los parámetros de OCTA y Laguna ONhE. .	67
Tabla 7. Características demográficas, clínicas y oculares de los participantes en el estudio	70
Tabla 8. Tabla comparativa que muestra las diferencias en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (cpRNFL) (μm) y la densidad de la vascularización peripapilar, papilar y macular (%) entre hombres y mujeres y entre los pacientes glaucomatosos en estadio incipiente y moderado y los sujetos normales.	72
Tabla 9. Modelos de Regresión aplicados para medir el efecto del género (Modelo de regresión1 (RM1)), género ajustado por edad (Modelo de Regresión 2 (RM2) y género ajustado por edad y PIO, la máxima PIO registrada en la historia clínica y la PIO de la visita de estudio (Modelo de Regresión 3 (RM3)).	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de glaucoma según las características clínicas.....	12
Figura 2. Fisiopatología del glaucoma. ¹⁰	14
Figura 3. Esquema comparativo de las vías de drenaje del humor acuoso en ojos glaucomatosos. En la parte izquierda se muestra la zona en la que se encuentra la dificultad en el drenaje del humor acuoso en el GPAA. La parte derecha del esquema muestra la morfología del ángulo en el GCAP o GPAC. ¹⁴	16
Figura 4. Los cambios neurodegenerativos asociados con la neuropatía óptica glaucomatosa. ¹⁴	26
Figura 5. Tonómetro de Perkins	29
Figura 6. Nomenclatura de los puntos de referencia anatómicos normales que se observan en las imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral propuesta y adoptada por el Panel de Nomenclatura Internacional para la Tomografía de Coherencia Óptica. Retina sana fotografiada con Heidelberg Spectralis. ⁹²	32
Figura 7. Informe que aporta el SD-OCT Spectralis, Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) del análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina en el que se muestra el daño glaucomatoso en el ojo derecho del paciente. ⁹⁴	35
Figura 8 . Figura esquemática simplificada del concepto de OCTA. Las señales se muestran desde cinco puntos en el A-scan, donde tres píxeles (1,2 y 5) están ubicados en el tejido estático y dos píxeles (3,4) están ubicados dentro de un vaso sanguíneo funcional. Los cambios dinámicos en las señales OCT para los píxeles 3 y 4 se pueden observar a lo largo del tiempo, mientras que las señales de los píxeles 1,2 y 5 permanecen estables. ¹⁰⁰	37
Figura 9. Imágenes tomográficas tomadas con OCTA del polo posterior, centradas en la papila.....	38
Figura 10. Retinografía en un paciente con glaucoma.	39
Figura 11. Esquema de los sectores papilares que realiza el programa Laguna ONhE (izquierda) y distribución de escala de colores en el rodete neuroretiniano y excavación papilar (Cortesía del Profesor González de la Rosa).....	41
Figura 12. Correlación entre el índice GDF de Laguna ONhE y la densidad vascular papilar (iVD), coeficiente de correlación de Pearson 0,574, p<0,001 (izquierda) y la densidad vascular papilar, coeficiente de correlación de Pearson 0,570, p<0,001 (derecha).	64
Figura 13. Correlación entre la cantidad de Hb en la ONH y la densidad vascular papilar, coeficiente de correlación de Pearson 0,661, p<0,001 (izquierda) y la densidad vascular papilar (iVD), coeficiente de correlación de Pearson 0,391, p<0,001 (derecha).....	65
Figura 14. Curvas características operativas del receptor de los mejores parámetros de la OCTA y de Laguna ONhE, los parámetros wcpVD y GDF. El área bajo la curva para el índice wcpVD (densidad de la vascularización peripapilar) de OCTA, (línea azul) fue 0,93 (95%IC 0,86 a 0,97) y para el índice GDF (función discriminante de glaucoma) de Laguna ONhE, (línea verde) fue 0,92 (95%IC 0,86 a 0,97).....	68
Figura 15. Correlación entre el espesor de capa de fibras nerviosas peripapilar, cpRNFL, y la densidad vascular circumpapilar (wcpVD). Coeficiente de correlación de Pearson 0,796, p<0,0001.....	74
Figura 16. Correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar, cpRNFL, y el porcentaje de la densidad vascular en la papila (iVD). Coeficiente de correlación de Pearson 0,486, p<0,0001.	74
Figura 17. Correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar (cpRNFL) y la densidad vascular macular de toda la imagen (wmVD). Coeficiente de correlación de Pearson 0,455, p<0,0001.	75

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una neuropatía óptica progresiva que conduce a la pérdida de células ganglionares de la retina y es la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo. La fisiopatología del glaucoma aún no se conoce bien. El aumento de la presión intraocular (PIO) es el principal factor de riesgo tanto para el desarrollo como para la progresión del glaucoma y el único sobre el que se puede llevar a cabo una acción terapéutica con éxito, pero existen otros factores de riesgo conocidos como la edad, el sexo o las enfermedades vasculares. La microvascularización retiniana y la disfunción vascular desempeñan un papel importante en el desarrollo del glaucoma y uno de los principales mecanismos propuestos de lesión de las células ganglionares de la retina se basa en la hipótesis vascular. Los mecanismos del daño glaucomatoso en la cabeza del nervio óptico (ONH) siguen siendo controvertidos.

La retina se considera una ventana a todo el cuerpo. Es un lugar único en el que la microvascularización in vivo puede visualizarse directamente y controlarse a lo largo del tiempo, y comparte características fisiológicas similares con órganos vitales como el cerebro, el corazón o el riñón. Algunos estudios han sugerido que la microvascularización retiniana podría reflejar la circulación sistémica in vivo.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) es un método de imagen novedoso, sin contacto y no invasivo que proporciona una evaluación tridimensional de la microcirculación ocular. Genera datos sobre la estructura microvascular del ojo midiendo y procesando el contraste de posición de los eritrocitos intravasculares mediante exploraciones secuenciales de tomografía de coherencia óptica (OCT) de una zona concreta de la retina.

Con esta herramienta no invasiva, se ha demostrado que la densidad de los vasos circumpapilares, papilares y maculares es menor en los pacientes con glaucoma.

Por otra parte, la microvascularización retiniana visible en la retinografía también puede proporcionar información sobre el estado de la circulación sistémica in vivo. En este sentido,

en los últimos años se ha desarrollado un nuevo programa para analizar la perfusión del nervio óptico, utilizando un análisis colorimétrico peripapilar. El programa Laguna ONhE determina la hemoglobina de la cabeza del nervio óptico (ONHHb) en fotografías retinianas.

OBJETIVOS

Objetivos principales de este estudio prospectivo, observacional, unicéntrico:

- Analizar la densidad vascular de la cabeza del nervio óptico y de la microcirculación macular con angiotomografía óptica y la cantidad de hemoglobina papilar con el programa Laguna ONhE en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensos oculares, comparando la capacidad diagnóstica de ambos métodos.
- Evaluar las diferencias en la densidad de los vasos papilares, peripapilares y maculares y de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) entre sexos.

MATERIAL Y MÉTODO

Esta tesis doctoral se ha estructurado en torno a dos estudios. Para facilitar su lectura, se describirán por separado los dos estudios.

Estudio 1: Capacidad diagnóstica de la densidad vascular peripapilar, papilar y macular determinado con OCTA y de la colorimetría papilar con el programa Laguna ONhE.

En el primero, se diseñó un estudio transversal observacional prospectivo. Sesenta y nueve pacientes con GPAA y 41 sujetos sanos emparejados por edad y sexo fueron examinados con OCT-A y fotografías de retina. Se evaluaron la densidad de vasos capilares circumpapilares (wcpVD), de la cabeza del nervio óptico (iVD) y maculares (wmVD) de la OCT-A y la evaluación colorimétrica del ONH para determinar la cantidad de Hb del ONH mediante el programa Laguna ONhE.

Estudio 2: Diferencias en la densidad vascular papilar, peripapilar y macular entre sexos en pacientes con glaucoma.

En este segundo trabajo, se realizó un estudio transversal prospectivo de casos y controles, en el que participaron 111 sujetos sanos y 130 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPA) mediante tomografía de coherencia óptica (OCT-A), OCT-A (RS-3000 Advance (Nidek, Gamagori, Japón). La densidad de vasos en la zona papilar, peripapilar y macular, así como el grosor del RNFL.

RESULTADOS

Estudio 1: Capacidad diagnóstica de la densidad vascular peripapilar, papilar y macular determinado con OCTA y de la colorimetría papilar con el programa Laguna ONhE.

Se encontraron diferencias significativas entre los sujetos normales y los pacientes con glaucoma en la wcpVD ($22,18 \pm 3,42$ frente a $16,03 \pm 2,89\%$; $p < 0,001$), iVD ($18,31 \pm 5,56$ vs $12,52 \pm 4,67\%$; $p < 0,001$), wmVD ($15,60 \pm 2,34$ vs $13,34 \pm 2,32\%$; $p < 0,001$) y la cantidad de Hb del ONH ($71,10 \pm 1,67$ vs $68,86 \pm 2,46\%$; $p < 0,001$) y en la excavación papilar ($68,14 \pm 5,25$ vs $64,77 \pm 5,08\%$; $p = 0,001$). El índice de función discriminante del glaucoma (GDF) de Laguna ONhE tuvo un valor negativo en los pacientes con GPAA y valores normales en los sujetos sanos ($-18,76 \pm 13,31$ vs $7,98 \pm 14,09$; $p < 0,001$). El área bajo la curva receiver operating characteristic (ROC) (AUROC) para discriminar entre ojos sanos y glaucomatosos fue mayor para wcpVD (0,93; IC 95%: 0,86 a 0,97; $p < 0,0001$), seguido de GDF (0,92; IC 95%: 0,86 a 0,97; $p < 0,0001$), iVD (0,79; IC 95%: 0,70 a 0,86; $p < 0,0001$) y ONH Hb (0,78; IC 95%: 0,69 a 0,85; $p < 0,0001$). Las comparaciones mostraron que la AUROC de la wcpVD (0,93) no era significativamente diferente de la GDF (0,92) ($p = 0,855$).

Estudio 2: Diferencias en la densidad vascular papilar, peripapilar y macular entre sexos en pacientes con glaucoma.

Los hombres parecían tener menor grosor de la RNFL que las mujeres en el grupo glaucomatoso precoz siendo significativo en todo el grosor de la capa circumpapilar de fibras nerviosas de la retina (cpRNFL) y en los cuadrantes inferior y nasal: (cpRNFL) ($71,01 \pm 9,32$ vs $77,64 \pm 9,95 \mu\text{m}$; $p = 0,001$), cuadrante superior

($89,10 \pm 16,63$ vs $92,97 \pm 17,53$ μm ; $p = 0,284$), cuadrante inferior ($83,03 \pm 19,17$ vs $95,07 \pm 21,70$ μm ; $p = 0,006$), cuadrante temporal ($57,11 \pm 10,36$ frente a $61,78 \pm 11,37$ μm ; $p = 0,043$), cuadrante nasal ($54,81 \pm 11,42$ frente a $60,73 \pm 11,62$ μm ; $p = 0,016$). Los valores de densidad de vasos circumpapilares (wcpVD) y maculares (wmVD) fueron inferiores en los hombres que en las mujeres del grupo de GPAA en fase inicial, siendo la wmVD significativamente inferior: wcpVD ($15,53 \pm 2,45\%$ frente a $16,81 \pm 3,17\%$, $p = 0,032$) y los valores wmVD ($12,51 \pm 2,21$ frente a $13,63 \pm 2,28\%$, $p = 0,019$), pero no en el grupo de GAA moderado (wcpVD $14,46 \pm 2,20\%$ frente a $16,61 \pm 3,10\%$, $p = 0,056$ y wmVD $12,61 \pm 2,40\%$ frente a $12,74 \pm 2,54\%$, $p = 0,870$). No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto al grosor de la RNFL y los parámetros de densidad vascular en el grupo normal.

CONCLUSIONES

Estudio 1: Capacidad diagnóstica de la densidad vascular peripapilar, papilar y macular determinado con OCTA y de la colorimetría papilar con el programa Laguna ONhE.

El programa Laguna ONhE y la OCT-A tienen una validez diagnóstica similar en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

Estudio 2: Diferencias en la densidad vascular papilar, peripapilar y macular entre sexos en pacientes con glaucoma.

Tanto el grosor de la capa de fibras nerviosas como la densidad de vasos peripapilares y maculares son inferiores en los hombres que en las mujeres con glaucoma, de forma más marcada en los pacientes glaucomatosos en fase inicial.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Primary open-angle glaucoma (POAG) is a progressive optic neuropathy that leads to retinal ganglion cell loss and is the leading cause of irreversible blindness worldwide. The physiopathology of glaucoma is not well known yet. Intraocular pressure (IOP) increase is the main risk factor for both, the development and progression of glaucoma and the only one on which successful therapeutic action can be carried on but there are other known risk factors such as age, gender or vascular diseases. Retinal microvasculature and vascular dysfunction plays an important role in the development of glaucoma and one of the leading proposed mechanisms of retinal ganglion cell injury is based on the vascular hypothesis. The mechanisms of glaucomatous damage to the optic nerve head (ONH) remain controversial.

The retina is considered as a window to the whole body. It is a unique site where the in vivo microvasculature can be directly visualized and monitored over time which shares similar physiological features with vital organs such the brain, the heart or the kidney. Some studies have suggested that the retinal microvasculature could reflect the systemic circulation in vivo.

Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a novel, non-contact, non-invasive imaging method that provides a three-dimensional assessment of ocular microcirculation. It generates data on the microvascular structure of the eye by measuring and processing the motion contrast of intravascular erythrocytes by sequential optical coherence tomography (OCT) scans of a particular area of the retina. With this non-invasive tool, circumpapillary, papillary and macular vessel density have been shown to be lower in glaucoma patients.

On the other hand, retinal microvasculature visible in retinography can also provide information on the status of the systemic circulation in vivo. In this regard, over the past few years, a new program has been developed in order to analyze optic nerve perfusion, using a peripapillary colorimetric analysis. Laguna ONhE program determines optic nerve head haemoglobin (ONHHb) on retinal photographs.

OBJECTIVES

The main objectives of this prospective, single center, observational study was

- To evaluate the optic nerve head and macular vessel density with OCTA and the ONHHb amount with Laguna ONhE program in OAG patients and to compare the diagnostic ability of both methods
- To assess the optic nerve head (ONH), macular vessel density, and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness differences between the genders.

MATERIALS AND METHOD

This doctoral thesis has been structured around two studies. For ease of reading, the two separate studies will be described separately.

Study 1: Diagnostic yield of peripapillary, papillary and macular vessel density measured with OCTA and optic nerve head colorimetry using the Laguna ONhE program.

In the first one, a prospective observational cross-sectional study was designed. Sixty-nine OAG patients and 41 healthy age-sex frequency matched subjects were examined with OCT-A and retinal photos. The circumpapillary (wcpVD), optic nerve head (iVD) and macular (wmVD) capillary vessel density of OCT-A and ONH colorimetric assessment to determine the ONH Hb amount using the Laguna ONhE program were evaluated.

Study 2: Gender differences in papillary, peripapillary and macular vascular density in glaucoma patients.

In this second one, a prospective case-control cross-sectional study was done, in which 111 healthy subjects and 130 primary open-angle glaucoma (OAG) patients were examined using with optical coherence tomography angiography (OCT-A (RS-3000 Advance (Nidek, Gamagori, Japan)). The vessel density in the peripapillary and macular area as well as the RNFL thickness was evaluated.

RESULTS

Study 1: Diagnostic yield of peripapillary, papillary and macular vessel density measured with OCTA and optic nerve head colorimetry using the Laguna ONhE program.

Significant differences between normal subjects and glaucoma patients in the wcpVD (22.18 ± 3.42 vs $16.03 \pm 2.89\%$; $p < 0.001$), iVD (18.31 ± 5.56 vs $12.52 \pm 4.67\%$; $p < 0.001$), wmVD (15.60 ± 2.34 vs $13.34 \pm 2.32\%$; $p < 0.001$) and amount of ONH Hb (71.10 ± 1.67 vs $68.86 \pm 2.46\%$; $p < 0.001$) and in the papillary cup (68.14 ± 5.25 vs $64.77 \pm 5.08\%$; $p = 0.001$) were found. The Laguna ONhE glaucoma discriminant function (GDF) index had a negative value in the OAG patients and normal values in healthy subjects (-18.76 ± 13.31 vs 7.98 ± 14.09 ; $p < 0.001$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUROC) for discriminating between healthy and glaucomatous eyes was highest for wcpVD (0.93; 95% CI 0.86 to 0.97, $p < 0.0001$), followed by GDF (0.92; 95% CI 0.86 to 0.97, $p < 0.0001$), iVD (0.79; 95% CI 0.70 to 0.86; $p < 0.0001$) and ONH Hb (0.78; 95% CI 0.69 to 0.85, $p < 0.0001$). Pair wise comparisons showed that the AUROC of wcpVD (0.93) was not significantly different than GDF (0.92) ($p = 0.855$).

Study 2: Gender differences in papillary, peripapillary and macular vascular density in glaucoma patients.

Men appeared to have less RNFL thickness compared with women in early glaucomatous group, being significant at the whole circumpapillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) thickness and inferior and nasal quadrants: (cpRNFL) (71.01 ± 9.32 vs 77.64 ± 9.95 μm ; $P = .001$), superior quadrant (89.10 ± 16.63 vs 92.97 ± 17.53 μm ; $P = .284$), inferior quadrant (83.03 ± 19.17 vs 95.07 ± 21.70 μm ; $P = .006$), temporal quadrant (57.11 ± 10.36 vs 61.78 ± 11.37 μm ; $P = .043$), nasal quadrant (54.81 ± 11.42 vs 60.73 ± 11.62 μm ; $P = .016$). Circumpapillary (wcpVD) and macular (wmVD) vessel density values were lower in men than women in the early stage OAG group, being wmVD significantly lower: wcpVD ($15.53 \pm 2.45\%$ vs $16.81 \pm 3.17\%$, $P = .032$) and wmVD values (12.51 ± 2.21 vs $13.63 \pm 2.28\%$, $P = .019$), but not in the moderate OAG group (wcpVD $14.46 \pm 2.20\%$ vs $16.61 \pm 3.10\%$, $P = .056$ and wmVD $12.61 \pm 2.40\%$ vs $12.74 \pm 2.54\%$, $P = .870$). There were no significant differences between men and women for RNFL thickness and the vessel density parameters in normal group.

CONCLUSIONS

Study 1: Diagnostic yield of peripapillary, papillary and macular vessel density measured with OCTA and optic nerve head colorimetry using the Laguna ONhE program.

Laguna ONhE program and OCT-A have similar diagnostic validity in open-angle glaucoma patients.

Study 2: Gender differences in papillary, peripapillary and macular vascular density in glaucoma patients. Both, retinal nerve fiber layer thickness and peripapillary and macular vessel density are lower in men than in women with glaucoma, more markedly in early-stage glaucomatous patients.

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS

- Wang, S., Mendez-Hernandez, C., Arribas-Pardo, P., Salazar Quiñones, L., Fernandez-Perez, C., & Garcia-Feijoo, J. (2020). Gender-related Influences on Superficial Papillary Microcirculation Measured with Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Glaucoma. *Current eye research*, 45(12), 1534-1542. <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1755698>
- Mendez-Hernandez, C., Wang, S., Arribas-Pardo, P., Salazar-Quñones, L., Güemes-Villahoz, N., Fernandez-Perez, C., & Garcia-Feijoo, J. (2021). Diagnostic validity of optic nerve head colorimetric assessment and optical coherence tomography angiography in patients with glaucoma. *The British journal of ophthalmology*, 105(7), 957-963. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316455>

COMUNICACIONES A CONGRESOS

- Carmen Mendez Hernandez, MD; Surina Wang; Paula Arribas Pardo; Marta Gonzalez-Hernandez; Manuel Gonzalez De La Rosa. Optic Nerve Head Hemoglobin and OCT-A Retinal Vascular Network Assessment in Glaucoma Patients. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. 2018. Internacional. Presentación en panel. PO094 – 2018.
- Surina Wang, Carmen Méndez Hernández, Liseth Salazar Quiñones, Chen Yanchen, Manuel González de la Rosa, Julián García Feijoo. Análisis colorimétrico papilar y densidad vascular determinada mediante OCT Angiografía en pacientes con glaucoma. 94º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. 2018. Nacional. Presentación en panel.
- L. Salazar Quiñones, C.D. Méndez Hernández, S. Wang, J. Garcia Feijoo. Evaluating the pallor at the optic nerve head by retinography colorimetric assesment in glaucoma patients. 13th EGS European Glaucoma Society. 2018. Internacional. Presentación en panel.

- Carmen Mendez-Hernandez, Surina Wang, Marta Gonzalez-Hernandez, Ruben Fernandez Fernandez, Olivia Rodriguez Quet, Manuel Gonzalez De La Rosa. Optical Coherence Tomography Angiography Retinal Vascular Network and Optic Nerve Head Colorimetry Assessment In Glaucoma Patients. 14th EGS European Glaucoma Society. 2020. Internacional. Presentación en panel.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica y progresiva que conduce al deterioro funcional del nervio óptico por lesión a nivel de la cabeza del nervio óptico que se asocia al desarrollo final de patrones distintivos de disfunción visual que se traducen en defectos en el campo visual del paciente o escotomas.^{1,2} Es la principal causa de ceguera irreversible en el todo el planeta y tiene una alta prevalencia. Para el año 2000, se estimó que casi 66,8 millones de personas en todo el mundo tenían glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).³ Actualmente, de los millones de personas que padecen esta enfermedad, un porcentaje elevado padece ceguera bilateral.⁴

El glaucoma es una enfermedad multifactorial, siendo la presión intraocular (PIO) el factor de riesgo más importante, pero no el único que desempeña un papel en el desarrollo de la enfermedad.^{5,6}

Se considera que la PIO normal está entre los 10 y 20 mmHg. Según las cifras de PIO, de forma resumida, podríamos establecer escalones de presión como describimos a continuación:⁷

- Presión intraocular normal = 10-20 mm Hg
- Hipertensión ocular, caso sospechoso de glaucoma = 20-25 mm Hg
- Hipertensión ocular con riesgo de desarrollo de glaucoma = Por encima de 25 mm Hg
- Hipotonía ocular = Por debajo de 10 mm Hg

Como se ha demostrado en numerosos estudios, el aumento de presión intraocular está relacionado con la incidencia, la prevalencia y la progresión del glaucoma. Sin embargo, la patofisiología del glaucoma no sólo depende de la PIO, sino también de la resistencia de la cabeza del nervio óptico a otros mecanismos implicados en la neuropatía.⁸

Más de 70 millones de personas en todo el mundo padecen glaucoma, y cerca del 10% de ellas son ciegas de ambos ojos, lo que, como se ha comentado con anterioridad, la convierte en la principal causa de ceguera irreversible en el mundo. El glaucoma puede permanecer

asintomático hasta estadios avanzados de la enfermedad, momento en el que el defecto o daño en el campo visual es grave. Por lo tanto, es probable que el número de personas afectadas a nivel mundial sea mucho mayor que el número de personas que se sabe que padecen la enfermedad.⁴

1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS GLAUCOMAS

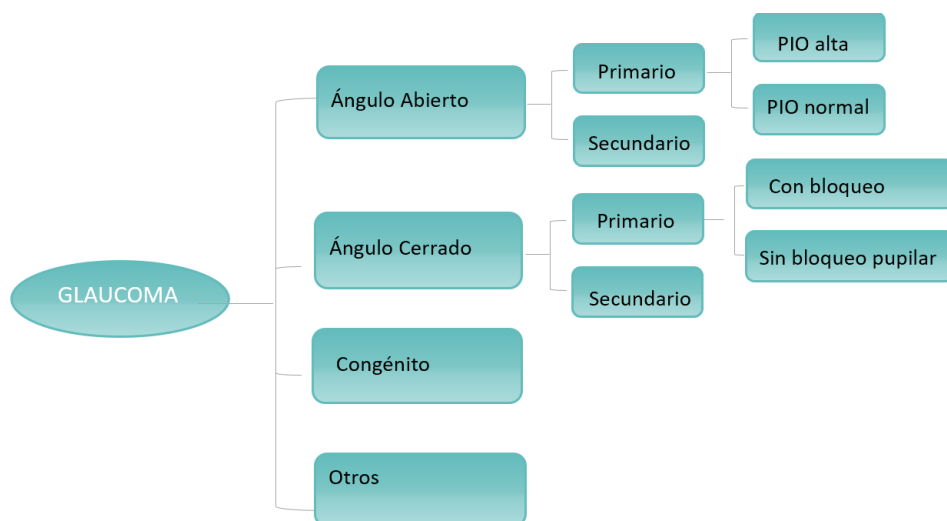


Figura 1. Clasificación de glaucoma según las características clínicas

1.2.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL NIVEL DE PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO)

La característica que define esta enfermedad es la morfología de la excavación de la cabeza del nervio óptico, disco óptico o papila (ONH). La deformación y la remodelación que sufre la papila bajo la presión intraocular y la tensión biomecánica asociada a la PIO condiciona que la excavación central de la papila aumente, lo que condiciona una modificación de la proporción excavación/papila, que aumenta conforme aumenta el volumen de la excavación, y que será mayor en glaucomas más avanzados. En la Figura 2, se expone de forma esquemática los cambios que se producen en el glaucoma y que conducen a las lesiones a nivel de la ONH. Según

el nivel de PIO, el glaucoma de ángulo abierto se divide arbitrariamente en glaucoma de alta tensión y glaucoma de tensión normal (NTG). Cuando las cifras de PIO de un paciente con glaucoma se mantienen dentro los límites de la normalidad, por debajo de 20 mmHg, se habla de glaucoma normotensivo o de tensión normal. El NTG también es una neuropatía óptica progresiva en la que aumenta la excavación papilar, de forma similar a lo que sucede en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), por lo que es difícil diferenciar ambos fenotipos.⁹ Los dos tipos de glaucoma, NTG y GPAA presentan el ángulo iridotrabecular y cámara anterior de morfología normal, adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), la neuropatía óptica glaucomatosa característica con aumento de la excavación papilar y defectos en el campo visual (CV) .

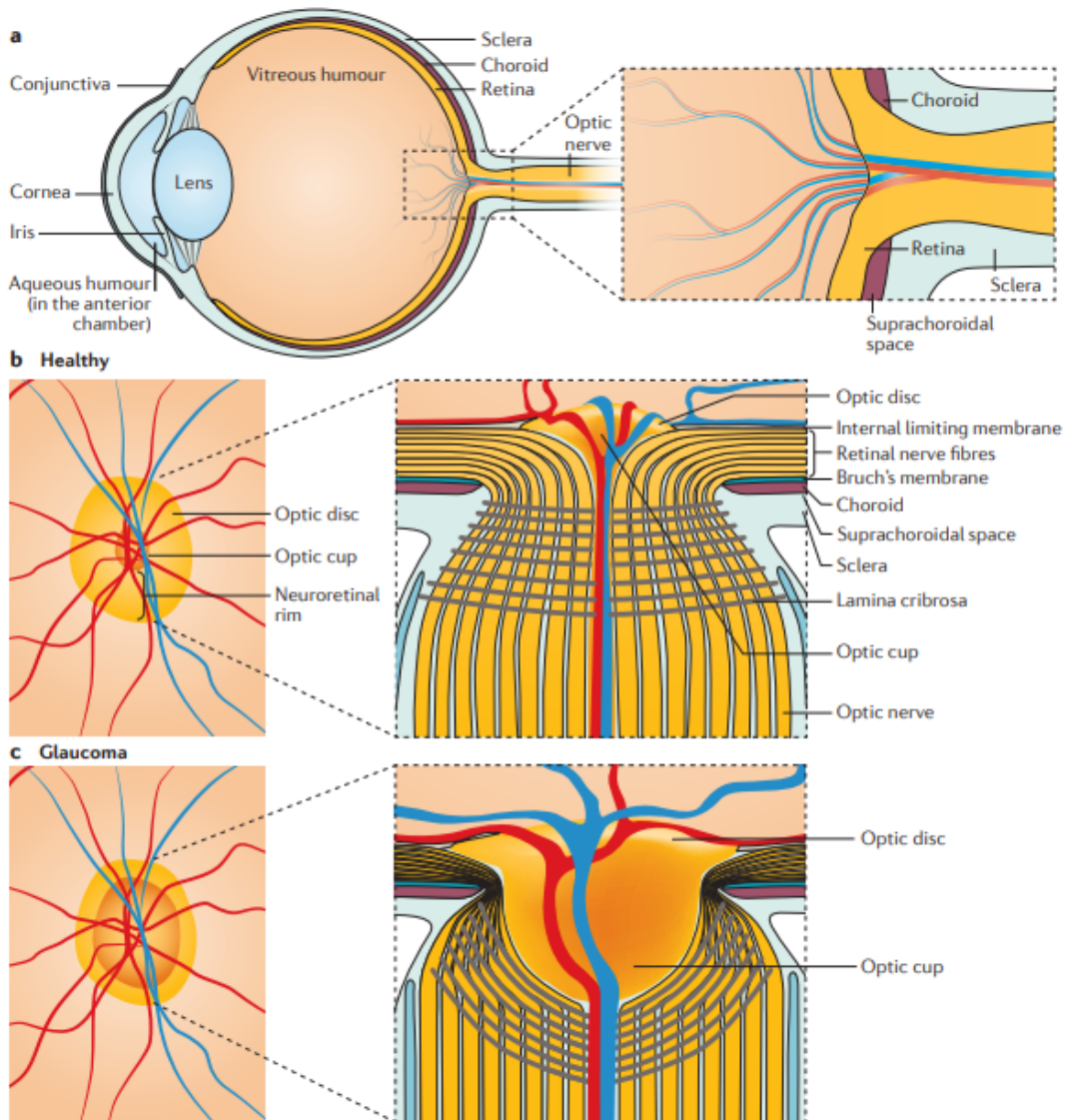


Figura 2. Fisiopatología del glaucoma.¹⁰

a | Morfología del nervio óptico. En condiciones normales, existe un equilibrio entre la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar y el flujo de salida a través de la malla trabecular y la vía de drenaje uveoescleral. La presión intraocular se mide como el gradiente de presión transcorneal, pero la presión generada en la cámara anterior se transmite a todos los compartimentos del interior del ojo y cuando aumenta, en individuos susceptibles, podría contribuir a dañar la cabeza del nervio óptico (ONH).

b | ONH en un ojo sano. Los axones no mielinizados de las células ganglionares de la retina (RGC) constituyen la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL). Estos axones convergen en el

ONH y salen del ojo a través del nervio óptico, donde se mielinizan. El ONH está formado por un borde neuroretiniano, que contiene los axones de las RGC (también conocidos como fibras del nervio óptico), una depresión central conocida como copa o excavación óptica y una estructura colágena, denominada lámina cribrosa, que proporciona soporte físico a las fibras axonales.

c | ONH en el glaucoma. La copa del disco óptico aumenta, y se produce un estrechamiento progresivo del borde neuroretiniano, con lo que aumenta la relación entre la copa y el disco óptico (llamada relación copa-disco, C/D), que es la deformación característica del ONH en el glaucoma. La deformación biomecánica y la remodelación del ONH pueden provocar un desplazamiento posterior de la lámina cribrosa con respecto a la esclerótica y cambios en su grosor, con la consiguiente pérdida progresiva de axones y cuerpos celulares de las RGC.

El glaucoma de presión intraocular normal es más difícil de diagnosticar que el GPAA. Esta dificultad radica en la presencia de síntomas y signos de la neuropatía óptica, con daño a nivel papilar, con o sin defectos campimétricos asociados según el estadio de la enfermedad, y sin que la PIO esté elevada en la exploración oftalmológica. Aunque NTG tiene las manifestaciones clínicas de una neuropatía óptica, su patogénesis no está claramente relacionada con la presión intraocular, y el consecuente daño de las células ganglionares de la retina. En este caso, en el daño glaucomatoso está implicada la presencia de un flujo sanguíneo anormal de la red capilar radial (RPC) o el flujo plasmático axonal causado por algunos factores patológicos que pueden considerarse la causa de la neuropatía óptica.¹¹

1.2.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN LA MORFOLOGÍA DE LA CÁMARA ANTERIOR

Según la morfología de la cámara anterior, el glaucoma puede clasificarse en dos grandes categorías: glaucoma de ángulo abierto (GAA) y glaucoma de ángulo cerrado (GAC).

1.2.2.1. Glaucoma de ángulo abierto

En el glaucoma de ángulo abierto (GAA) la cámara anterior es amplia. El tipo de GAA más frecuente es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)¹². Según la clasificación de la

International Society of Geographical and Epidemiological Ophthalmology (ISGEO), el GPAA se define como una neuropatía óptica glaucomatosa en presencia de un ángulo iridotrabecular abierto y sin ninguna otra anomalía ocular que justifique el desarrollo de glaucoma por un mecanismo secundario.¹³

Se estima que, en 2010, 4,5 millones de personas con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y 3,9 millones de personas con glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAA) tenían ceguera bilateral.⁴

1.2.2.2. Glaucoma de ángulo cerrado

La clasificación ISGEO del glaucoma primario de ángulo cerrado (GCAP) es una clasificación revisada que hace hincapié en la evidencia de la neuropatía óptica glaucomatosa junto con la evidencia gonioscópica de un cierre angular primario (CAP). En el GAC, la cámara anterior es estrecha y existe un problema mecánico que dificulta el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular, como se aprecia en la Figura 3.

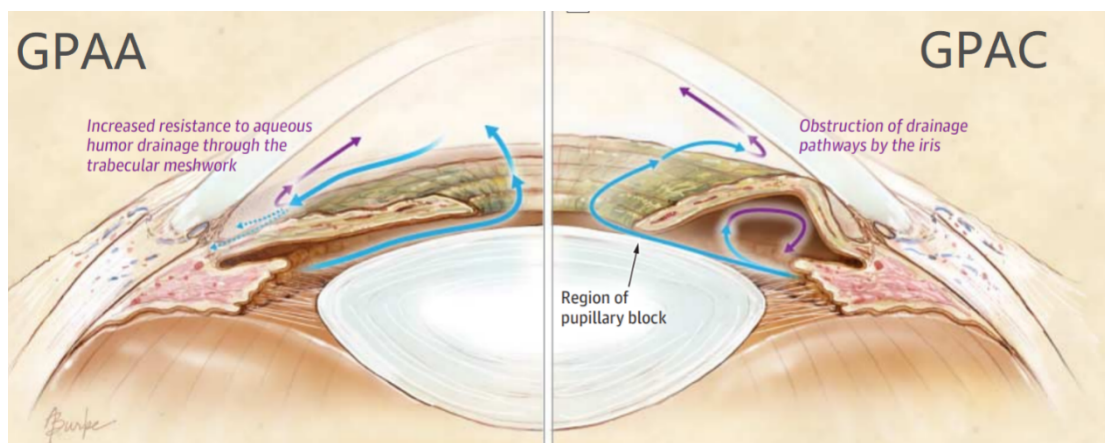


Figura 3. Esquema comparativo de las vías de drenaje del humor acuoso en ojos glaucomatosos. En la parte izquierda se muestra la zona en la que se encuentra la dificultad en el drenaje del humor acuoso en el GPAA. La parte derecha del esquema muestra la morfología del ángulo en el GCAP o GPAC.¹⁴

La evolución del cierre angular primario se puede dividir, de forma simplificada, en tres etapas:

15

1. Sospecha de cierre primario del ángulo (SCAP)

En esta etapa, el contacto aposicional entre el iris periférico y la malla trabecular se considera posible, es decir, el ángulo es ocluíble

2. Cierre primario del ángulo o cierre angular primario (CAP)

Presencia de un ángulo cerrado (como el anterior) junto con signos de obstrucción de la malla trabecular, por ejemplo, hay sinequias anteriores periféricas, PIO elevada, depósito pigmento sobre la malla trabecular. El aspecto de la papila es normal.

3. Glaucoma primario de ángulo cerrado (GCAP)

En esta etapa la presencia de CAP se asocia a evidencias de neuropatía óptica glaucomatosa.

Además, puede haber otros tipos de glaucoma originados por un traumatismo, ciertos medicamentos, inflamación, tumores, dispersión de pigmento, pseudoexfoliación, glaucomas desarrollados después de una cirugía oftalmológica, etc. Son los denominados glaucomas secundarios.¹⁶⁻¹⁹

1.3 PREVALENCIA DEL GLAUCOMA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

1.3.1 PREVALENCIA

Zhang y colaboradores, en un metanálisis publicado en el año 2021, encuentran que la prevalencia global del glaucoma primario de ángulo abierto en los últimos 20 años ha sido del 2,4% (intervalo de confianza del 95%: 2,0% - 2,8%). Comparando los resultados de prevalencia en los años 2000 a 2009 y los del periodo comprendido entre los años 2010 a 2020, no encuentran cambios en la prevalencia global del GPAA.²⁰ Aunque la causa y la patogénesis de la enfermedad, no es del todo conocida, en general se acepta que el GPAA es una enfermedad ocular compleja causada por una combinación de factores genéticos y múltiples factores de

riesgo, como el aumento de la PIO, los antecedentes familiares, la raza, la edad, el espesor de la córnea central más delgado y la miopía elevada .^{6,21}

El glaucoma primario de ángulo cerrado es más frecuente en asiáticos,²² mientras que el glaucoma primario de ángulo abierto es más prevalente en caucásicos y africanos.²³ En el GPAA, los canales de salida de la malla trabecular son accesibles al humor acuoso y suelen estar bloqueados internamente,^{2,24} es decir, el obstáculo a la salida del humor acuoso está dentro de la estructura de la malla trabecular, mientras que en el GPAC, la dificultad en el drenaje del humor acuoso, es debida a la presencia de una obstrucción que está por delante de la malla trabecular. El iris bloquea de forma parcial o total el ángulo iridotrabecular, lo que da lugar a una limitación a la salida del humor acuoso y provoca un aumento de la presión intraocular.²⁵

Ronnie George et al. realizaron una revisión sistemática de artículos publicados entre 2000 y 2020 sobre la prevalencia del GPAA y del GPAC en diferentes grupos étnicos para investigar el riesgo de ceguera en ambos tipos de glaucoma. En su estudio concluyen que el GPAC tenía más probabilidades de asociarse con la ceguera que el GPAA. ²⁶

1.3.2 FACTORES DE RIESGO PARA EL GLAUCOMA

El glaucoma implica la pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina y cambios característicos en el tejido del anillo neuroretiniano a nivel la cabeza del nervio óptico, acompañados de una reducción del campo visual.²⁷

El GPAA suele carecer de síntomas al principio y progresa lentamente hasta que está en un estadio avanzado, por lo que su diagnóstico puede retrasarse en caso de que no se haga énfasis en el screening de la enfermedad en la población.^{28,29} Por lo tanto, un claro conocimiento de los factores de riesgo es esencial para el diagnóstico y el tratamiento precoz del glaucoma.

1.3.2.1. Género

En lo que respecta al glaucoma primario de ángulo abierto, el sexo masculino o femenino por sí solo no suele considerarse un factor de riesgo de la enfermedad. Sin embargo, muchas publicaciones han mostrado resultados, que indican que hay algunas diferencias en la prevalencia e incidencia del GPAA entre géneros.^{30,31} Mitchell et al. encontraron que la prevalencia del glaucoma era mayor en las mujeres después ajustar los resultados por la edad,³⁰ pero Leske et al. mostraron una mayor prevalencia en los hombres.³¹ Muchos estudios se han centrado en la relación entre los factores hormonales y el glaucoma. Hulsman et al., examinaron la relación entre la edad de la menopausia y el desarrollo de GPAA, considerando que las mujeres con menopausia precoz tienen un mayor riesgo de GPAA.³² El estudio analizó la influencia de la menarquia temprana en el riesgo de GPAA mostrando que las mujeres con menarquia tardía tenían un mayor riesgo de GPAA.³³ Por otro lado, en una revisión de los artículos publicados sobre este tema, Tehrani consideró que el estrógeno endógeno tenía un efecto protector en el desarrollo del glaucoma.³⁴

1.3.2.2. Edad

El riesgo de padecer glaucoma aumenta con la edad.^{35,36} A medida que envejecemos se producen más problemas de salud y aumenta la presencia de enfermedades como la hipertensión arterial, diabetes, migrañas, el síndrome de apnea obstructiva del sueño o

enfermedades oculares como las cataratas o la degeneración macular asociada a la edad.^{37,38}

El glaucoma se asocia a otras enfermedades relacionadas con la edad, como la degeneración macular, las enfermedades vasculares y la apnea obstructiva del sueño.³⁹⁻⁴¹

1.3.2.3. Raza

La raza es otro factor de riesgo conocido para el GPAA.

Friedman et al. informaron de que la prevalencia del GPAA era casi tres veces mayor en los sujetos de raza negra que en los blancos (OR 2,82; IC del 95%: 2,14-3,72).⁴² Este resultado también fue respaldado por el estudio de Tham et al. La prevalencia global de glaucoma para la población de 40-80 años es del 3,54% (IC 95%, 2,09-5,82). La prevalencia del GPAA es mayor en África (4,20%; IC 95%, 2,08-7,35), y la prevalencia del GPAA es mayor en Asia (1,09%; IC 95%, 0,43-2,32).⁴³

¿Cuáles son los factores que explican la mayor prevalencia del GPAA en la raza negra? Un estudio utilizó la tomografía de coherencia óptica para registrar los datos de 460 ojos de 291 participantes, entre ellos había caucásicos, asiáticos y africanos. Los autores midieron la altura de la malla trabecular desde el espolón escleral hasta la línea de Schwalbe y encontraron que la menor altura de la malla trabecular en los africanos, puede reducir el flujo de salida del humor acuoso.⁴⁴ Además, el espesor corneal es más fino, lo que puede ser otro factor que contribuya al desarrollo del GPAA.⁴⁵

1.3.2.4. Presión intraocular

La presión intraocular es el único factor de riesgo modificable conocido para el tratamiento del GPAA, es un importante factor de riesgo para el desarrollo del glaucoma y para la progresión establecido.^{46, 47} La relación directa entre la PIO y el daño glaucomatoso apoya el concepto de que una PIO alta puede contribuir al daño del nervio óptico.^{48,49}

Se ha demostrado que la reducción de la PIO en pacientes con glaucoma disminuye el riesgo de progresión y también retrasa el inicio de la misma.⁴⁶

La frecuencia de la progresión del campo visual es menor en los pacientes con una PIO más baja en comparación con los que tienen una PIO más alta.⁵⁰

Estos estudios validan el consenso general de PIO de que la progresión del glaucoma puede reducirse, al menos en algunos pacientes, mediante tratamientos que reducen la PIO. ¿Son las fluctuaciones de la PIO un factor de riesgo para la progresión del glaucoma?

Recientemente, se ha debatido si las fluctuaciones del glaucoma son un factor de riesgo para su progresión. Un estudio informó de que las fluctuaciones de la PIO entre visitas eran un factor de riesgo para predecir la progresión del campo visual antes del tratamiento o deterioro del campo visual.⁵¹

Otro estudio descubrió que las mayores fluctuaciones a largo plazo tras la cirugía de cataratas y la trabeculectomía. Las mayores fluctuaciones a largo plazo se asociaron con el deterioro del campo visual tras la cirugía y la trabeculectomía.⁵²

1.3.2.5. Genética

Los estudios genéticos y genómicos, han identificado nuevos locus para el GPAA (ABCA1, AFAP1, GMDS, PMM2, TGFBR3, FNDC3B, ARHGEF12, GAS7, FOXC1, ATXN2, TXNRD2 o glaucoma asociado al síndrome de exfoliación (XFS) (CACNA1A). En total, hay unas 16 regiones genómicas que se pueden asociar con el GPAA, incluyendo el subgrupo de glaucoma de tensión normal (NTG), 8 con GPAC y 2 con glaucoma pseudoexfoliativo. Estos estudios están identificando importantes vías y procesos biológicos que contribuyen a aclarar la patogénesis de la enfermedad.⁵³

1.3.2.6. Espesor central de la córnea

El espesor central de la córnea o paquimetría (CCT) es uno de los rasgos más heredables en humanos y puede explicar algunos aspectos de la susceptibilidad genética al glaucoma, con estimaciones de heredabilidad para el CCT que oscilan entre el 88 y el 95%.^{54,55}

El grosor de la córnea se considera un factor de riesgo para el desarrollo del glaucoma y se asocia con la gravedad y la progresión de este.

Factor	Contenido	Bibliografía
Género	La prevalencia del glaucoma era mayor en las mujeres después de ajustar la edad Leske et al. mostraron una mayor prevalencia en los hombres. las mujeres con menarquia tardía tenían un mayor riesgo de OAG.	30-34
Edad	El riesgo de padecer glaucoma aumenta con la edad.	35,39
Raza	Raza negra menor altura de la malla trabecular, y la córnea es más fina.	50
PIO	El único factor de riesgo modificable. reducción de la PIO en pacientes con glaucoma disminuye el riesgo de progresión. Deterioro del campo visual.	46-52
genética	Nuevo locus de genes: Glaucoma: EPDR1, CHAT, GLIS3, FERMT2, DPM2-FAM102 GPAA: ABCA1, AFAP1, GMDS, PMM2, TGFBR3, FNDC3B, ARHGEF12, GAS7, FOXC1, ATXN2, TXNRD2	53
Espesor central de la córnea	La córnea se considera un factor de riesgo para el desarrollo del glaucoma	54,55

Tabla 1. Resumen de los factores de riesgo asociados a Glaucoma

1.4 CIENCIA BÁSICA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

La presión intraocular está determinada por la secreción de humor acuoso (medida como flujo de drenaje del humor acuoso), el flujo trabecular, el flujo uveal y la presión venosa episcleral.⁵⁶

- El flujo acuoso

El flujo acuoso tiene un ritmo circadiano definido, que es menor por la noche que por el día. Es más bajo durante el día.⁵⁷

- El flujo de salida trabecular

El canal de salida trabecular está formado por una malla trabecular, el tejido conectivo yuxtacanalicular (TJC), revestimiento endotelial del conducto de Schlemm, canales colectores y venas acuosas. La resistencia al flujo de salida normal está presente en la región de revestimiento del conducto de Schlemm. Las células de la malla trabecular afectan a la conductividad hidráulica y a la resistencia al flujo de salida en la región de la pared interna. Influyen en la conductividad hidráulica y la resistencia al flujo de salida en la región de la pared interna regulando el recambio de la matriz extracelular y/o cambiando activamente la forma de las células. En el glaucoma crónico de ángulo abierto, el material extracelular aumenta y el número de poros de Schlemm disminuye. Se reduce el número de poros en las células endoteliales del canal de Schlemm.⁵⁸⁻⁶⁰

- Flujo uveoescleral

La vía de salida uveoescleral está formada por el músculo ciliar, la cavidad supraciliar, la cavidad supracoroidal, la esclerótica y otras zonas menos definidas. Este canal fue descrito por primera vez por Anders Bill, quien observó que el fluido, salía de la cámara anterior a través del cuerpo ciliar hacia el espacio supraciliar y, a través de la esclerótica, hacia los tejidos

extraoculares. El líquido de esta vía acaba drenando en el sistema linfático. El flujo de salida uveoescleral disminuye con la presión intraocular elevada con o sin síndrome de exfoliación.⁶¹

- Presión venosa extraescleral

La presión venosa escleral en individuos sanos es de 8 a 10 mmHg. Está influenciado por la posición del cuerpo, la inhalación de oxígeno, la aplicación de hipotermia y el tratamiento con fármacos vasoactivos.⁶²

1.5 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El GPAA se produce debido a un aumento de la resistencia al flujo acuoso en la malla trabecular.⁶³ Según la clasificación ISGEO, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) se define como una neuropatía óptica glaucomatosa en presencia de un ángulo abierto y ninguna otra anomalía ocular que explique un mecanismo secundario.

Fisiopatología del glaucoma primario de ángulo abierto:

La patogenia del glaucoma todavía no ha comprendido completo, sin embargo ha confirmado que el nivel de la presión intraocular (PIO) está asociado con la muerte de las células ganglionares de la retina. El equilibrio entre la secreción de humor acuoso del cuerpo ciliar y su salida por dos vías independientes (red trabecular y vía de salida uveoescleral) determina la PIO. En la mayoría de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto, aumenta la resistencia a la salida del humor acuoso a través de la red trabecular.

Generalmente, existe dos teorías que explican la fisiopatología de glaucoma: mecánica y vascular.⁶⁴

- Cambios mecánicos

La PIO puede causar estrés mecánico, se ejerce una presión mecánica sobre la lámina cribosa (LC), lo que provoca el desplazamiento hacia posterior y la compactación de la lámina y los tejidos adyacentes.^{63,65} Figura 4.

La esclera se perfora en la lámina donde las fibras del nervio óptico (axones de las células ganglionares de la retina) abandonan del ojo. Al presionar de la pared del ojo, la lámina es la parte más débil. Debido a la presión y la tensión de la PIO, pueden causar compresión, deformación y remodelación de la lámina cribosa, lo que lleva un daño mecánico del axón e interrupción del transporte axonal, así que interrumpe los nutrientes esenciales para el transporte retrógrado desde el tallo cerebral hasta las células ganglionares de la retina.^{66,67}

Con la PIO elevada, la LC se desplaza hacia atrás y se adelgaza, lo que provoca una profundización de la copa y un estrechamiento del borde. Las distorsiones dentro de la LC pueden iniciar o contribuir al bloqueo del transporte axonal de factores neurotróficos dentro de los axones de las células ganglionares de la retina (RGC) seguido de la degeneración apoptótica de las RGC. La tensión ejercida en esta región también causa cambios moleculares y funcionales en la población de células residentes en el nervio óptico (p. Ej., Astrocitos, microglía), remodelación de la matriz extracelular, alteraciones de la microcirculación y contracción y atrofia de las neuronas de relevo diana en el lateral, núcleo geniculado.⁶⁸⁻⁷⁰

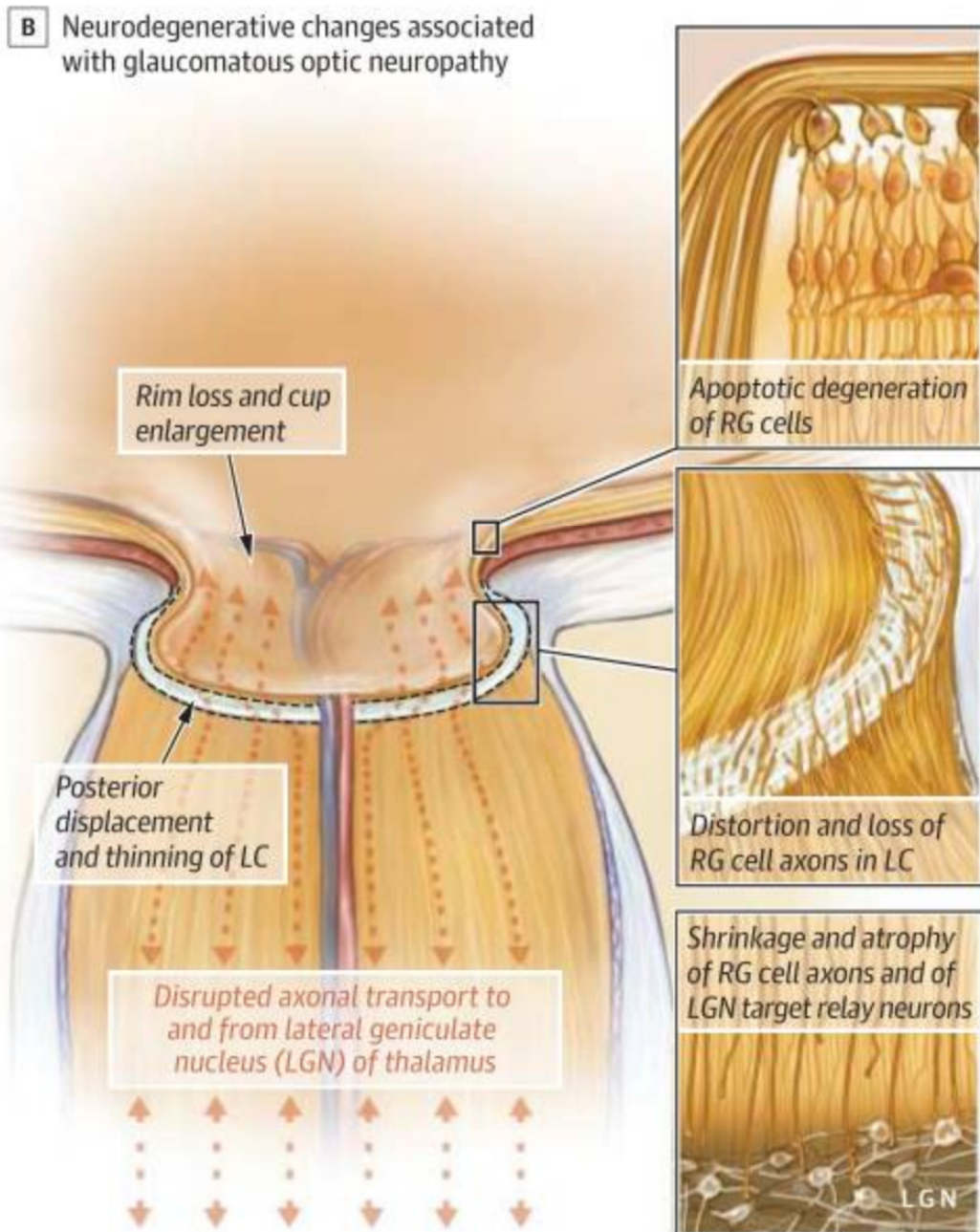


Figura 4. Los cambios neurodegenerativos asociados con la neuropatía óptica glaucomatosa. ¹⁴

- Perfusión vascular

Sin embargo, la existencia de glaucoma de tensión normal, no puede explicarse satisfactoriamente con una sola teoría mecánica. De hecho, la gran mayoría de los estudios

publicados sobre el flujo sanguíneo informan de una perfusión ocular reducida en pacientes con glaucoma en comparación con sujetos normales.^{71,72}

El hecho de que la reducción del flujo sanguíneo ocular a menudo precede al daño, además de que el flujo sanguíneo también puede reducirse en otras partes del cuerpo en los pacientes glaucomatosos, indica que las alteraciones hemodinámicas pueden ser una causa inevitable.

^{73,74}

Esto, a su vez, puede conducir a una perfusión ocular inestable y, por lo tanto, a un daño por isquemia y reperfusión.⁶⁴

También, puede haber una presión del líquido cefalorraquídeo anormalmente baja en el espacio subaracnoideo del nervio óptico que provoca un gran gradiente de presión a través de la lámina cribosa.^{75,76}

La microcirculación alterada, la inmunidad alterada, la excitotoxicidad y el estrés oxidativo también pueden causar glaucoma. Los procesos patológicos neuronales primarios pueden causar la neurodegeneración secundaria de otras neuronas y células de la retina en la vía visual central al alterar su entorno y aumentar la susceptibilidad al daño.⁷⁷

1.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1.6.1 ESTUDIO DEL ÁNGULO IRIDO-CORNEAL

El ángulo iridocorneal se define como una estructura anatómica de la cara anterior del globo ocular consecuencia de la convergencia de la pared corneoescleral que forma la parte anteroexterna y la posterointerna, cilioiridiana, con el correspondiente vértice.⁷⁸ Es la parte más periférica de la cámara anterior que se reúnen la pared anterior o escleral con la pared posterior o iridiana, por medio de un segmento curvo, constituido por la cara interna del cuerpo ciliar.⁷⁹

La gonioscopia es un método fundamental para describir las características del ángulo de una forma clara y sistemática. La clasificación más utilizada actualmente fue descrita por Robert

Shaffer en 1960.⁸⁰ La clasificación, que describe cada grado numérico y el ángulo asociado con su morfología anatómica, se presenta en detalle en la tabla 2.

Estado Angulo	Grado Numérico	Amplitud angular	Estructuras visibles	Interpretación Clínica
Angulo abierto	4	35°- 45°	Todas	Cierre imposible
Angulo abierto	3	25°-35°	L.Schwalbe,M.trabecular, espolón escleral	Cierre imposible
Angulo estrecho moderadamente	2	10°- 20°	L.Schwalbe,M.trabecular	Cierre posible pero improbable
Angulo estrecho extremadamente	1	<10°	L.Schwalbe	Cierre probable
Angulo cerrado total o parcialmente	0	0°	Ninguna estructura	Cierre presente o inminente

Tabla 2. Clasificación del estado del ángulo según Shaffer

1.6.2 PRESIÓN INTRAOCULAR

La medición de la presión intraocular (PIO) es una exploración fundamental para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes glaucomatosos, sospechosos o hipertensión ocular.

La elevación de PIO es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo y progresión del glaucoma y también se considera el único factor de riesgo "modificable" en el glaucoma.⁸¹ Por lo tanto, la evaluación y el seguimiento precisos de la PIO es muy necesario.⁸²

La aplanación y la indentación son sistemas basados en los dos principios físicos que más se han utilizado durante el siglo XX. Aunque la tonometría de aplanación de Goldmann (GAT) es una tecnología que lleva 50 años de evolución, sigue siendo el estándar de oro para medir la PIO.⁸³

En este estudio se ha utilizado el tonómetro de Perkins (Figura 5) que es un tonómetro de aplanación portátil que tiene las mismas limitaciones que el tonómetro de Goldmann, si bien es más versátil al no depender de la lámpara de hendidura para realizar la medida.

Se realiza tras la instilación de fluoresceína sódica y un anestésico para tomar la PIO y se coloca el doble prisma del tonómetro de Goldmann sobre la córnea. Visualizan los dos semicírculos

finos de márgenes claros, cuando la parte interior de ambos semicírculos se tocan, se observa el valor que muestra la rueda del tonómetro y dicho valor se corresponderá con la PIO.



Figura 5. Tonómetro de Perkins

Mediante aplanación de la córnea, realizamos la toma de la PIO, sin embargo está influenciada por las propiedades biomecánicas de la misma. Por lo tanto, los registros se realizan sobre córneas estándar los valores determinados serán reales, pero si se practican sobre córneas con propiedades biomecánicas alteradas, o fuera de los rangos normales, como en el caso de ectasias postquirúrgicas, queratoconos, queratoplastias, altos astigmatismos o distrofias corneales, las estimaciones no serán tan exactas.

1.6.3 ESTUDIO DEL CAMPO VISUAL

La pérdida de componentes neurorretinianos está relacionada con la pérdida funcional,⁸⁴ que es capaz de evaluarse y cuantificarse mediante la prueba de campo visual (CV).

El término de Perimetría⁸⁵ se utiliza para cuantificar la reducción del campo visual del paciente y actualmente reemplaza el término "campimetría" en la práctica clínica. Esta prueba es útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes glaucomatosos.

El objetivo de la perimetría es estudiar la sensibilidad a la luz o estímulo luminosos que se presenta al paciente a través de un umbral diferencial.

Por lo tanto, definimos el estímulo como aquel con un 50% de probabilidades de ser visto y como umbral luminoso diferencial a la mínima intensidad luminosa requerida para diferenciarse del fondo o pantalla luminosa.

De esta forma, el umbral no es una medida precisa, sino que consiste en la zona de transición entre estímulos visibles e invisibles.⁸⁶

Hay dos tipos de dispositivos para explorar el campo visual: la perimetría dinámica (proyectando un estímulo que se mueve desde el área "sin visión" del campo de visión al área de "visión") y la perimetría estática (el tamaño y la posición del estímulo permanece sin cambios).

La perimetría estática es la más usada en la clínica diaria y la perimetría automatizada convencional se ha convertido en la técnica más utilizada para detectar el cambio del campo visual en la práctica clínica.

Los dos perímetros convencionales más utilizados son el perímetro Humphrey y el perímetro Octopus .

En una posición estacionaria o fija del campo visual se presentan estímulos de corta duración (aproximadamente 200 milisegundos) y el paciente presiona el botón cuando percibe estos estímulos.

La perimetría estática es más sensible que la perimetría cinética, especialmente en los defectos leves, y dispone de diferentes estrategias de exploración que se pueden adaptar a cada paciente. Tiene un alto grado de precisión y reproducibilidad. Además, con la capacidad de permitir la interpretación estadística y la comparación para los datos numéricos.

En la prueba, si el paciente ve el estímulo luminoso el perímetro posteriormente proyectará una luz más débil hasta que el estímulo ya no sea visible. Una vez que se supera el umbral, el estímulo aumentará hasta que se vuelva a superar el umbral.

En lugar de comprobar el mismo punto repetidamente, analiza otros puntos y luego vuelve a comprobar cada punto con un estímulo más brillante o más débil. Esto evita que el paciente cambie su mirada sobre el área estudiada. ⁸⁷

1.6.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se comercializó en 1996.⁸⁸ Es una técnica de imagen óptica no invasiva y sin contacto,⁸⁹ ha sido uno de los avances más importantes en el campo de la oftalmología en las últimas dos décadas.

La OCT se ha convertido en una herramienta que obtiene imágenes transversales de alta resolución de la retina utilizando luz coherente, es importante para los especialistas en retina en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades maculares. También es un método importante para el diagnóstico precoz y el seguimiento del glaucoma por su visualización de alta resolución de las microestructuras oculares y una cuantificación del grosor y el cambio del tejido. ^{90,91}

En el Reunión del Panel de Nomenclatura para la Tomografía de Coherencia Óptica, el grupo de expertos consideró cada una de las características visualizadas. Por fin, los resultados de las imágenes del OCT se enumeran en 18 zonas, empezando por la parte más interna de la interfaz vitreoretiniana y progresando hacia la interfaz coroidescleral. (Figura 6 y tabla 3) ⁹²

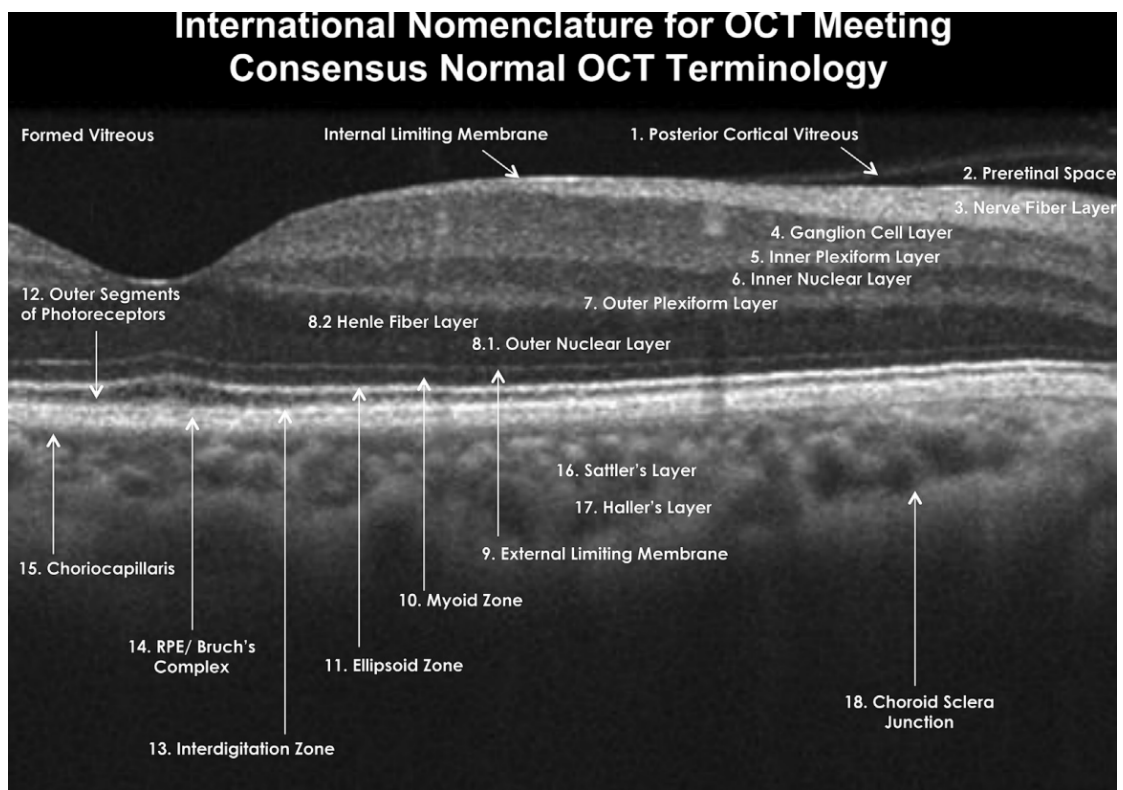


Figura 6. Nomenclatura de los puntos de referencia anatómicos normales que se observan en las imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral propuesta y adoptada por el Panel de Nomenclatura Internacional para la Tomografía de Coherencia Óptica. Retina sana fotografiada con Heidelberg Spectralis.⁹²

Nº de capa	Descripción OCT	Nomenclatura
1	Hiperreflectante	Vítreo cortical posterior
2	Hiporreflectante	Espacio pre-retiniano
3	Hiperreflectante	Capa de fibras nerviosas
4	Hiporreflectante	Capa de células ganglionares
5	Hiperreflectante	Capa plexiforme interna
6	Hiporreflectante	Capa nuclear interna
7	Hiperreflectante	Capa plexiforme externa
8	Banda hiporreflectante	Media-interna: capa de fibras nerviosas de Henle; mitad externa: capa nuclear externa
9	Hiperreflectante	Membrana limitadora externa
10	Hiporreflectante	Zona mioide de los fotorreceptores
11	Hiperreflectante	Zona elipsoide de los fotorreceptores
12	Hiporreflectante	Segmentos exteriores de los fotorreceptores
13	Hiperreflectante	Interdigitación del cono con el RPE
14	Banda Hiperreflectante	EPR/membrana de Bruch complejo. En ocasiones esto puede separarse en más más de una banda

15	Capa delgada de moderada reflectividad en la coroides interna	Choriocapilar
16	Capa gruesa de perfiles hiperreflectantes redondos u ovalados con núcleos hiporreflectantes núcleos en la media-coroides	Capa Sattler
17	Capa gruesa de perfiles hiperreflectantes de forma ovalada con núcleos hiporreflectantes en coroides externa.	Capa Haller
18	Zona en la coroides externa con un marcado cambio de textura en la que grandes perfiles circulares u ovoides se unen a una región homogénea de reflectividad variable.	Unión coroidea-escleral

Tabla 3. Lista de capas de la tomografía de coherencia óptica acordada por el Panel de Nomenclatura Internacional para la Tomografía de Coherencia Óptica.⁹²

La OCT proporciona una variedad de parámetros sobre la cabeza del nervio óptico (ONH), la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y la mácula interna, figura 7, esta tecnología tiene una alta reproducibilidad.⁹³

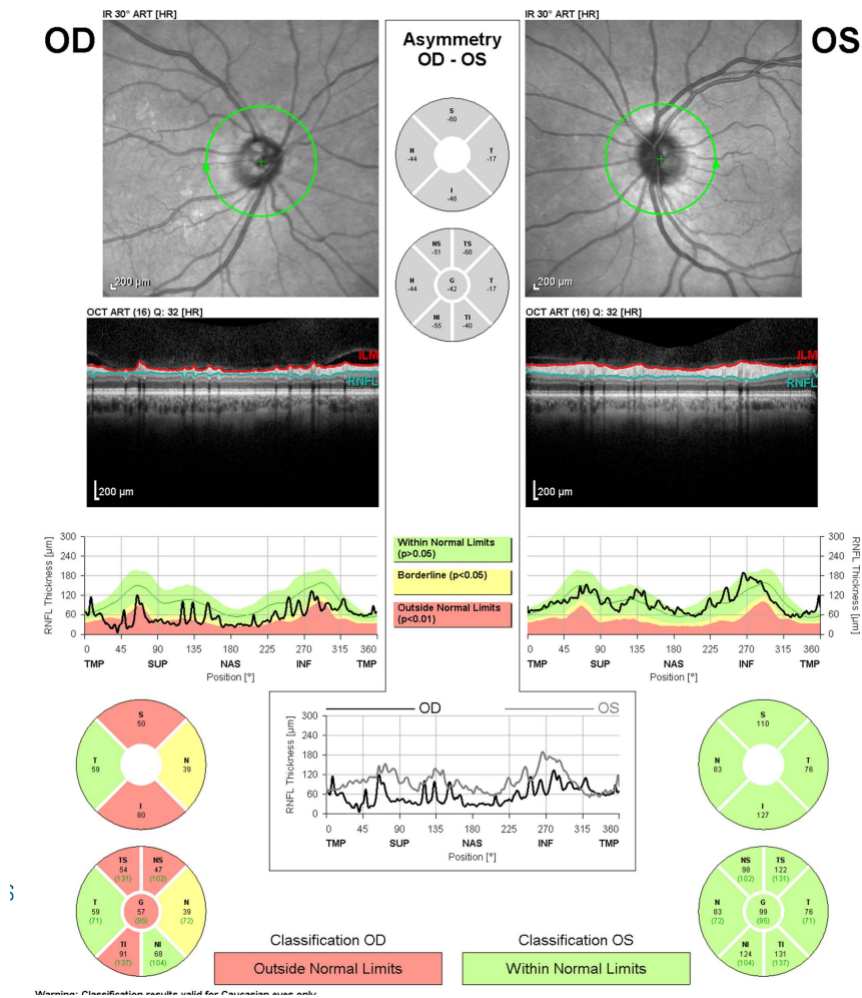


Figura 7. Informe que aporta el SD-OCT Spectralis, Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) del análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina en el que se muestra el daño glaucomatoso en el ojo derecho del paciente.⁹⁴

Con el uso de la OCT, es posible diagnosticar el glaucoma en una fase precoz de la enfermedad, incluso años antes de que aparezcan los defectos del campo visual. La OCT, y su última versión, la OCT de Dominio espectral (SD-OCT) se ha mostrado como una herramienta básica para los oftalmólogos en su trabajo diario, e indispensable en cualquier consulta de glaucoma.

1.6.5 ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCTA)

Uno de los avances tecnológicos que ha contribuido a aumentar el interés por la influencia del factor vascular en el desarrollo del glaucoma es la tomografía de coherencia óptica con angiografía o angiotomografía de coherencia óptica (OCTA), la OCTA es una nueva técnica que utiliza la reconstrucción frontal de la OCT.

Esta técnica no invasiva obtiene imágenes in vivo de la microvascularización de la papila y la retina de forma reproducible utilizando el principio de "contraste de movimiento" para la detección del flujo sanguíneo mediante la realización de múltiples secciones de B-scan tomadas en la misma sección de la retina en un intervalo de tiempo muy corto. El dispositivo identifica la señal que corresponde al flujo de glóbulos rojos dentro de los vasos sanguíneos. El OCT-A permite una evaluación separada de la microvascularización profunda y superficial.⁹⁵ Con esta herramienta no invasiva la densidad de los vasos circumpapilares, papilares y maculares se ha demostrado que la densidad de los vasos circumpapilares, papilares y maculares es menor en los pacientes con glaucoma.^{96,97}

Antes de la aparición de esta técnica, se utilizaba la angiografía de contraste para realizar estudios de la vascularización retiniana. La técnica consiste en inyectar una solución de contraste, normalmente fluoresceína sódica o verde de indocianina en la vena del paciente y tomar fotografías del fondo de ojo para observar las diferentes fases de llenado del fondo de ojo para su evaluación. Al tratarse de una técnica invasiva, existen riesgos asociados para el paciente, como vómitos, reacciones de hipersensibilidad o complicaciones cardiovasculares.⁹⁸

La OCTA, es una técnica emergente para obtener imágenes del flujo sanguíneo basadas en los cambios de la señal en la OCT. La OCTA utiliza las partículas en movimiento del tejido biológico, como los glóbulos rojos, como agente de contraste intrínseco para obtener imágenes del flujo sanguíneo. La OCT tiene dos señales, una es la retrodispersión del tejido biológico circundante, cuya señal permanece estable porque no hay movimiento en el tejido. La otra es la señal OCT de la vascularización, que cambia su señal con el tiempo debido al flujo de glóbulos rojos en los vasos. Así, se generan diferencias en la señal de la OCT en el tiempo, en la misma localización, permite visualizar la red microvascular en los tejidos biológicos.⁹⁹ Como se muestra en la figura 8, de una forma esquemática simplificada.

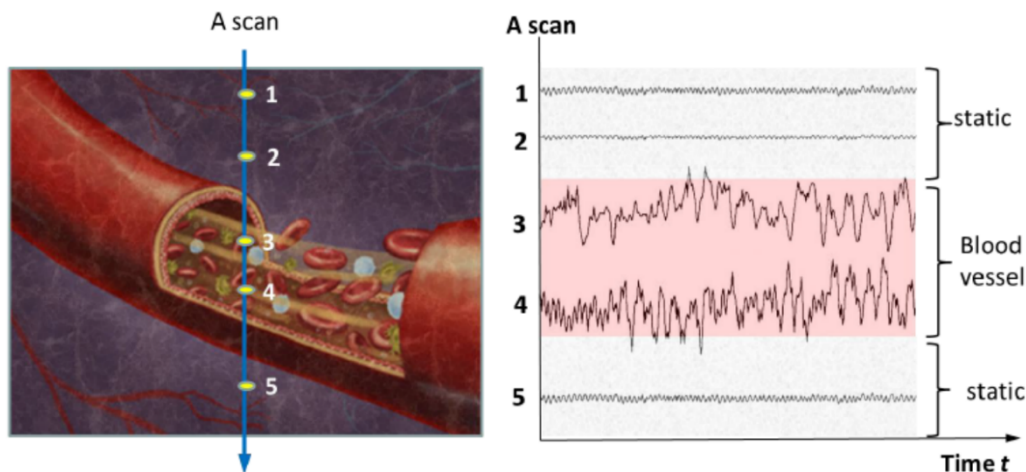


Figura 8 . Figura esquemática simplificada del concepto de OCTA. Las señales se muestran desde cinco puntos en el A-scan, donde tres píxeles (1,2 y 5) están ubicados en el tejido estático y dos píxeles (3,4) están ubicados dentro de un vaso sanguíneo funcional. Los cambios dinámicos en las señales OCT para los píxeles 3 y 4 se pueden observar a lo largo del tiempo, mientras que las señales de los píxeles 1,2 y 5 permanecen estables. ¹⁰⁰

Adquisición de imágenes OCTA

La OCTA RS-3000 Advance puede obtener 3D imágenes tomográficas del polo posterior (ONH y vascularización retiniana). La OCTA permite escanear en varias capas de la retina y proporciona el mapa de densidad de los vasos y una medición automatizada de la densidad vascular en la región escaneada, como se puede ver en la Figura 9. Con esta herramienta se obtienen las siguientes medidas: densidad de vasos circumpapilares de toda la imagen (wcpVD), porcentaje de densidad de vasos en la cabeza del nervio óptico (iVD) y densidad de capilares maculares de toda la imagen (wmVD). Para esta tesis doctoral, las imágenes de escaneo usadas correspondieron a áreas de $4,5 \times 4,5 \text{ mm}^2$ centradas en el disco óptico y en el centro foveal y se consideró la medida de la densidad vascular en la capa RNFL externa, desde la membrana limitante interna (ILM) a la capa plexiforme interna / capa nuclear interna + $8\mu\text{m}$.

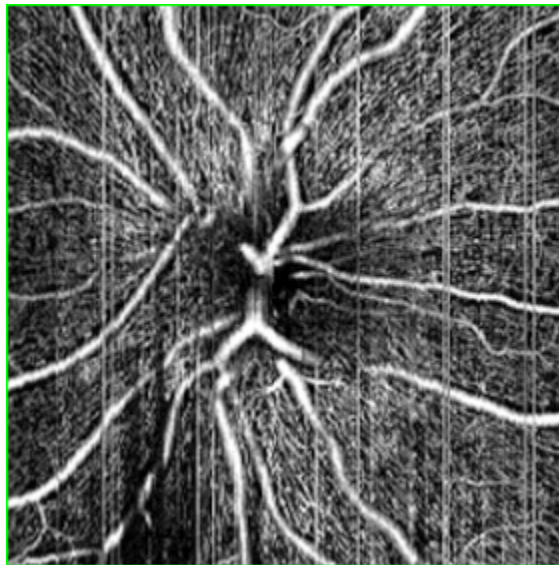


Figura 9. Imágenes tomográficas tomadas con OCTA del polo posterior, centradas en la papila.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica tiene una excelente repetibilidad y reproducibilidad,¹⁰¹⁻¹⁰³ y en estudios previos se ha demostrado la capacidad de la OCT-A para discriminar entre sospechosos de glaucoma y sujetos sanos.¹⁰⁴

Aunque la OCTA tiene muchas ventajas, también tiene ciertas limitaciones, entre ellas el largo tiempo de examen, lo que significa que hay limitaciones para examinar a algunos pacientes, otro es el movimiento durante la exploración, que afecta a los resultados. La adquisición de imágenes con OCTA es lenta, por lo que estos aspectos pueden dar como resultado artefactos visibles en las imágenes de OCTA, como movimiento, lavado de franja, proyección de decorrelación (0-20%), enmascaramiento y desenmascaramiento (50-65%) y señal de decorrelación estromal.¹⁰⁵ Es importante reconocer los artefactos para reducir los errores en las medidas.

1.6.6 RETINOGRAFÍA Y ANÁLISIS DE LA CANTIDAD DE HEMOGLOBINA PAPILAR

Para poder determinar la hemoglobina de la cabeza del nervio óptico (ONH Hb) en fotografías, utilizamos el programa Laguna ONhE (del inglés Optic Nerve Hemoglobin). En la Figura 9

podemos ver una papila normal y otra glaucomatosa, con la distribución de colores característica, correspondiendo los colores fríos a aquellas partes de la papila con menor cantidad de hemoglobina.¹⁰⁶

Se obtuvieron fotografías del fondo de ojo de cada ojo utilizando la cámara de retina no midriática Canon CR-DGi (Canon, Tokio, Japón). El programa Laguna ONhE tiene como función detectar los cambios en la perfusión del nervio óptico a través de estas imágenes de fondo de ojo.

El Laguna ONhE determina la hemoglobina de la cabeza del nervio óptico (ONH Hb) en fotografías de retina basadas en la detección de diferencias de color (Figura 10).

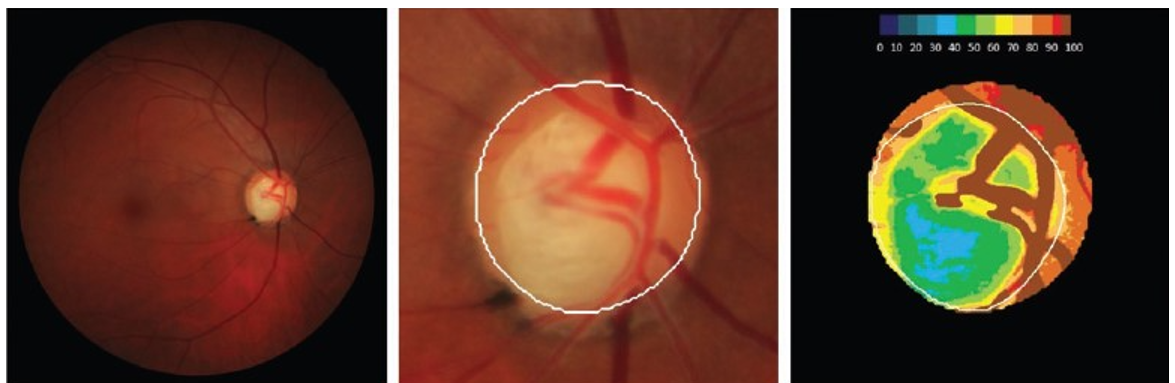


Figura 10. Retinografía en un paciente con glaucoma.

La imagen de la derecha muestra el patrón de color según la cantidad de hemoglobina papilar. A la izquierda y centro, la fotografía del fondo de ojo y de la cabeza del nervio óptico.

La imagen de la derecha muestra la representación correspondiente a la cantidad de hemoglobina. Los colores fríos representan las áreas de la cabeza del nervio óptico con menos hemoglobina. Los colores cálidos muestran las partes de la papila con mejor perfusión.

El programa Laguna ONhE utiliza algoritmos matemáticos para la segmentación automática de los componentes con el fin de identificar automáticamente los vasos centrales de ONH mediante sistemas de inteligencia artificial y Deep learning mediante redes neuronales. Así, se definen dos áreas en la papila, los vasos centrales de ONH (arteria y vena) y el propio tejido de la ONH.

El programa analiza tres componentes de las fotografías de ONH: azul (B), verde (G) y rojo (R) y aplica la fórmula $(RG)/R$ a los píxeles de vasos y tejidos.

El resultado obtenido para los vasos se utiliza como valor de referencia para calcular el contenido de hemoglobina en el tejido, la evaluación colorimétrica de la ONH determinó la cantidad de Hb de la ONH.

El valor $(RG)/R$ se calcula para cualquier área del tejido, luego se divide por el valor $(RG)/R$ para los vasos y el resultado se multiplica por 100.

Por lo tanto, se obtiene una medida relativa, proporcionada en porcentaje, de la cantidad de hemoglobina en el tejido.

Además, el procedimiento puede estimar la relación copa/disco vertical, así como delimitar la excavación y el borde neuroretiniano, teniendo en cuenta la cantidad de hemoglobina en los diferentes sectores papilares.

El análisis de seis sectores de la ONH,¹⁰⁷ se utiliza para obtener el índice GDF y las estimaciones del área del borde neuroretiniano y la relación copa-disco vertical (C/D). De esta manera se realiza el cálculo de la cantidad relativa de Hb en la excavación y en los seis sectores del borde neuroretiniano. Los niveles de Hb tisular disminuyen desde la periferia del disco hacia el centro de la papila y en consecuencia, los colores cambian proporcionalmente de modo que los niveles de hemoglobina (Hb) pueden determinarse topográficamente delimitando la excavación papilar por el cambio topográfico de color.

La distribución de los sectores en el borde del área en el anillo neuroretiniano es la siguiente, Figura 11:

- sector nasal: de 121° a 230°;
- sector nasal inferior: de 270° a 231°;

- sector temporal-inferior: de 271° a 310°;
- sector temporal: de 311° a 40°;
- sector temporal superior: de 41° a 80°;
- sector nasal superior: de 81° a 120°

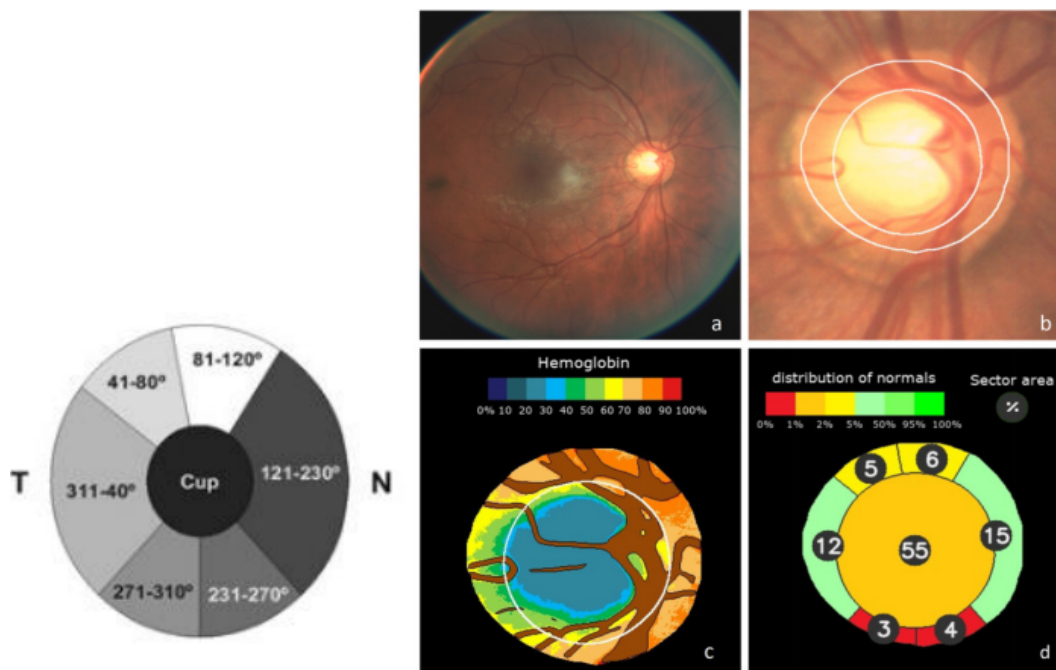


Figura 11. Esquema de los sectores papilares que realiza el programa Laguna ONhE (izquierda) y distribución de escala de colores en el rodete neuroretiniano y excavación papilar (Cortesía del Profesor González de la Rosa).

2 JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es la principal causa de ceguera en nuestro medio. Implica un daño irreversible de las células ganglionares y del nervio óptico, con los consecuentes cambios en la papila que pueden ser visibles en un examen de fondo de ojo, junto a la retracción del campo visual. Aunque la patogénesis de la enfermedad no es del todo conocida, la presión intraocular

aumentada y la disregulación en el flujo sanguíneo papilar son factores de gran importancia tanto en el desarrollo de la enfermedad como en su progresión.^{108,109}

El glaucoma no da síntomas en las primeras fases de la enfermedad. Por este motivo, es recomendable una revisión oftalmológica periódica incluyendo el screening de glaucoma, anual a partir de los 40 años, especialmente si hay antecedentes de glaucoma en la familia.¹¹⁰

Se ha demostrado que los pacientes con glaucoma presentan cambios en la densidad vascular papilar, macular y peripapilar, y disminución del flujo sanguíneo papilar además de la disminución de la capa de fibras nerviosas que da lugar a los cambios perimétricos característicos de esta enfermedad.^{109,111-113}

La angiotomografía de coherencia óptica permite evaluar y cuantificar de forma no invasiva la microcirculación retinana, y más concretamente a nivel papilar, peripapilar y macular. Esta nueva herramienta diagnóstica ha despertado un gran interés en la clínica, tanto en el diagnóstico y tratamiento del glaucoma y de otras enfermedades retinanas y sistémicas.

Si bien su uso en la clínica oftalmológica es cada vez más extendido, es una herramienta cuyo coste es elevado por lo que no es accesible para muchas consultas oftalmológicas.

El análisis colorimétrico de la papila mediante retinografías puede representar una alternativa a la angiotomografía. El programa Laguna ONhE fue desarrollado con el objetivo de diagnosticar el glaucoma analizando fotografías del fondo de ojo. Es un método económico y fácil de implementar. El programa identifica automáticamente el borde del nervio, utilizando técnicas de deep learning, y trata de cuantificar el contenido de hemoglobina papilar y de delimitar analizando los cambios de color en la papila la excavación papilar.¹¹⁴⁻¹¹⁶

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

La OCTA es una herramienta diagnóstica estructural que permite cuantificar la densidad vascular papilar y peripapilar en pacientes con glaucoma.

El programa Laguna ONhE ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de glaucoma.

La densidad vascular retiniana puede verse afectada por diferentes factores clínicos, como la edad, el sexo o enfermedades de riesgo cardiovascular.^{117,118}

3.2 OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis doctoral son los siguientes:

- Evaluar la densidad vascular de la cabeza del nervio óptico y de la microcirculación macular con angiotomografía de coherencia óptica y la cantidad de hemoglobina papilar con el programa Laguna ONhE en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, comparando la capacidad diagnóstica de ambos métodos.
- Evaluar las diferencias en la densidad de la microcirculación retiniana a nivel macular y papilar, así como en la capa de fibras nerviosas de la retina entre sexos.

4 MATERIAL Y MÉTODO

Se ha organizado el apartado material y métodos y resultados de esta tesis doctoral en dos estudios.

Estudio 1: Capacidad diagnóstica de la densidad vascular peripapilar, papilar y macular determinado con OCTA y de la colorimetría papilar con el programa Laguna ONhE.

Estudio 2: Diferencias en la densidad vascular papilar, peripapilar y macular entre sexos en pacientes con glaucoma.

4.1 ESTUDIO 1: CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DENSIDAD VASCULAR PERIPAPILAR, PAPILAR Y MACULAR DETERMINADO CON OCTA Y DE LA COLORIMETRÍA PAPILAR CON EL PROGRAMA LAGUNA ONHE.

4.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal, observacional, prospectivo, cuya finalidad es evaluar en 67 pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular y 41 sujetos sanos pareados en edad y sexo la capacidad diagnóstica de la Angiotomografía de Coherencia Óptica y el procedimiento de análisis colorimétrico de la papila Laguna ONhE, frente a la perimetría blanco-blanco Octopus TOP G1, que supondrá el “gold standard”.

Los participantes en el estudio fueron examinados con OCTA y fotos de la retina. En todos ellos se cuantificó la densidad vascular circumpapilar (wcpVD) a nivel de la cabeza del nervio óptico (iVD) y la microcirculación a nivel macular (wmVD) con OCTA. Además, se realizó un análisis colorimétrico de la cabeza del nervio óptico.

Para determinar la cantidad de hemoglobina papilar (ONH Hb) se usó el programa Laguna ONhE.

4.1.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos y siguió los principios de la Declaración de Helsinki. En el ANEXO I se adjunta la certificación de aprobación del estudio por parte del Comité de ética.

A todos los participantes en este estudio, se les solicitó su autorización para ser incluidos en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado en el que se explicaban las exploraciones y las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos, así como las posibles consecuencias de su participación.

También se dejó constancia en todo momento que existía la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento de este, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia clínica.

4.1.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La selección de los pacientes se realizó en las consultas generales y del Departamento de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Tras la aceptación a participar en el estudio, se procedió a realizar las pruebas y examen oftalmológico. Un total de 118 sujetos que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron reclutados.

Se aplicó la clasificación del estadiaje de daño glaucomatoso según los criterios de Hodapp,¹ basados en el valor del defecto medio (MD) del campo visual como se expone a continuación:

- Glaucoma incipiente: $MD \leq -6$ dB
- Glaucoma moderado MD entre -6dB y -12 dB
- Glaucoma avanzado: MD defectos mayores de -12 dB.

La muestra de sujetos participantes se subdividió en cuatro grupos según el diagnóstico:

- Grupo 1. Grupo Control. Constituido por sujetos sanos que fueron seleccionados de personas que acudieron a la consulta de oftalmología general, así como de los acompañantes de los pacientes y trabajadores del hospital.
- Grupo 2. Glaucoma incipiente: fueron seleccionados de los pacientes con glaucoma que acudieron a la consulta del departamento de glaucoma.
- Grupo 3: Glaucoma moderado: fueron seleccionados de los pacientes con glaucoma que acudieron a la consulta del departamento de glaucoma.
- Grupo 4. fueron seleccionados de los pacientes con glaucoma que acudieron a la consulta del departamento de glaucoma.

4.1.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Como criterios de inclusión, independientemente del grupo al que pertenecieran los sujetos, se consideraron los siguientes:

- Conforme a la edad, se consideró requisito indispensable que fueran mayores de 18 años,
- Agudeza visual de 20/40 o mejor,
- Esfera no superior a ± 5 dioptrías y cilindro comprendido entre ± 3 dioptrías
- Angulo abierto en el examen de gonioscopia.
- Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas complementarias del estudio.
- Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.

Los criterios de inclusión específicos para el grupo de glaucoma fueron los siguientes:

- Diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto, perimetría con escotoma glaucomatosos reproducible o daño estructural de glaucoma documentado en el disco óptico o capa de fibras nerviosas.
- PIO > 21 mmHg o con tratamiento hipotensor ocular.
- Campo visual: Perimetría modelo Octopus estrategia TG1: con resultado compatible con patrón de afectación glaucomatoso.
- Papila óptica con morfología glaucomatosa (se consideraron papilas glaucomatosas aquellas que mostraron un estrechamiento difuso o focal del anillo neuroretiniano con aumento concéntrico de la excavación, muesca en la excavación papilar o ambos).

Los criterios de inclusión específicos para sujetos sanos fueron PIO <21 mm Hg, aspecto normal del disco óptico y sin antecedentes de PIO elevada.

4.1.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Como criterios de exclusión se consideraron los siguientes:

- Pacientes recientemente sometidos a cirugía oftalmológica, como cataratas u otras en el año anterior.
- Pacientes con otros tipos de glaucoma que no fueran primarios de ángulo abierto como glaucoma de tensión normal, glaucoma de ángulo cerrado o glaucoma neovascular.
- Neuropatías ópticas no glaucomatosas, enfermedades neurooftalmológicas o retinianas, enfermedades neurológicas como demencias que pudieran dificultar la realización de las pruebas oftalmológicas.
- Antecedentes de hipotensión arterial esencial.
- Cualquier tipo de condición o enfermedad que pudiera limitar la capacidad de realizar una perimetría.

Para descartar enfermedades sistémicas que pudieran interferir en la realización de las pruebas oftalmológicas, se hicieron una serie de preguntas a los pacientes sobre sus antecedentes generales y oftalmológicos. Además se comprobó en su historia médica el tipo de medicación que usaban, y se realizó un cuestionario estandarizado en el que se incluían las siguientes preguntas:

¿ha sido diagnosticado de hipertensión arterial, diabetes o hipercolesterolemia?

En caso afirmativo, ¿cuándo fue diagnosticado y qué medicación está tomando actualmente?

Además, se excluyó a las mujeres menopáusicas que estaban en tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico para reducir el efecto potencial del estrógeno en los valores de densidad de la microcirculación retiniana.

4.1.4 PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Los parámetros de cada procedimiento se midieron de forma independiente, ciega y prospectiva.

El examen oftalmológico completo realizado incluyó el examen de la papila y de la mácula.

Las variables independientes analizadas fueron la función discriminante de glaucoma (GDF) y la cantidad de hemoglobina papilar utilizando el programa Laguna ONhE, y la densidad de vasos circumpapilares, papilares y maculares determinados con OCTA.

Sobre la imagen completa obtenida con OCTA, se cuantificó la densidad vascular peripapilar a 360° (wcpVD), la densidad de vasos en la cabeza del nervio óptico (iVD) y la densidad vascular a nivel macular (wmVD) medidas como porcentaje.

También se registraron los datos demográficos tales como la edad y el sexo del paciente, la medida de la PIO, el valor de MD del campo visual, el área o tamaño de la papila (mm²), las cirugías antiglaucomatosas previas y el número de tratamientos hipotensores oculares utilizados por el paciente.

A todos los participantes se les realizó un examen oftalmológico completo incluyendo, por este orden, agudeza visual, refracción, biomicroscopía con lámpara de hendidura, medida de PIO con tonometría de aplanación de Goldmann en su versión portátil, paquimetría ultrasónica, gonioscopia y examen de fondo de ojo sin dilatar, centrándose en el polo posterior del paciente (papila, mácula y vascularización de las arcadas principales y estado de la retina a nivel de polo posterior). En aquellos casos en los que no pudo verse en detalle el polo posterior sin dilatación de pupila, se procedió a la dilatación pupilar mediante la instilación de una gota de colirio de tropicamida 10 mg/ml colirio en solución (Alcon Cusí SA, Barcelona).

4.1.4.1. TONOMETRÍA

Después de la instalación de colirio anestésico y fluoresceína Colircusi fluotest® (Alcon Cusí SA, Barcelona), se realizaron en cada sujeto dos medidas de PIO con tonómetro Perkins (modelo

MK2, Clement Clarke Ltd., England) empleándose la media de ambas si la diferencia era menor de 2 mmHg. En caso contrario, se realizó una tercera toma de presión intraocular y el valor obtenido era la mediana. Las medidas fueron tomadas por el mismo examinador.

4.1.4.2. GONIOSCOPIA

Se realizó la clasificación del ángulo iridocorneal según la escala de Shaffer.⁸⁰

La clasificación de Shaffer utiliza tanto la amplitud angular como las estructuras angulares visibles para clasificar en grados numéricos el ángulo iridocorneal observado.

Para la exploración gonioscópica se utilizó una lente de 3 espejos (Volk three mirror ANF. Ocular instruments Bellevue, Wa. USA) utilizando gel en la interfase corneal como Methocel al 2% (Laboratorios Ciba Vision Faure, Annonay France) tras instilación de colirio anestésico Colicursi® anestésico doble (tetracaína 0,1% y oxibuprocaina 0,4%, Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU).

4.1.4.3. PAQUIMETRÍA

Para el cálculo del grosor central corneal se usó un paquímetro ultrasónico OcuScan RxP Ophthalmic Ultrasound System, previa instilación de anestésico doble (tetracaína 0,1% y oxibuprocaina 0,4%, Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU) La medida de la paquimetría se realizó, al igual que con la determinación de la presión intraocular, con el paciente sentado indicándole que mirara a un punto de fijación situado delante de él. Se tomaron tres medidas en cada ojo y la resultante del cálculo de la media fue el valor seleccionado para el estudio. Las medidas fueron tomadas por el mismo operador.

4.1.4.4. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA

La perimetría se realizó y analizó para pacientes con glaucoma, no en los sujetos sanos.

Para ello, se empleó un perímetro Octopus 1-2-3 (Haag-Streit, Bern, Switzerland) con la estrategia TOP G1.

Este perímetro permite controlar cómo realiza la prueba el paciente desde el monitor que incorpora. En este monitor se procede a la monitorización de los movimientos oculares y centrado del ojo a estudiar. Para el ajuste de la altura de la mentonera y la correcta alineación del aparato y el ojo del paciente, el perímetro consta de un joystick que nos permitirá realizar movimientos de ajuste una vez el paciente esté posicionado.

Una vez realizada la prueba, esta proporciona unos resultados gráficos en una escala de grises y del mismo modo incorpora una serie de datos numéricos.

Los datos numéricos que aporta el campímetro son la comparación con valores normales para la edad del paciente, la sensibilidad media, defecto medio, varianza de pérdida, los falsos positivos, los falsos negativos y la duración de la prueba.

El programa Octopus TOP G1, permite la exploración de los 30 grados centrales del campo visual, y no presentará estímulos cuando exista falta de fijación. En ese caso, el instrumento avisa al explorador con una señal acústica, para valorar si existe o no una correcta fijación, el aparato consta de una cámara de infrarrojos que detecta la pupila del paciente y el parpadeo, de forma que, si el paciente tiene el ojo cerrado cuando se presenta un estímulo, el sistema repetirá la emisión de dicho estímulo.

El campímetro permite diferentes modos de exploración, el empleado para nuestro estudio ha sido el programa TOP G1, estrategia rápida de exploración del campo visual que está diseñado para pacientes con glaucoma.

En nuestro estudio se consideró una campimetría como fiable si cumplía los siguientes criterios incluidos en las guías de la Sociedad Europea de Glaucoma:

- Pérdidas de fijación no superiores al 20% una vez sea localizada correctamente la mancha ciega al inicio de la prueba.
- Porcentaje de falsos positivos no superior al 20%. Este porcentaje señala las veces que el paciente señala positivamente sin que haya estímulo luminoso.

- Porcentaje de falsos negativos que tampoco superen el 20%. En este caso, un punto de sensibilidad conocida por haber sido previamente marcado por el paciente es reexaminado con un estímulo más brillante, pero el paciente no responde.

Los datos recogidos de las campimetrías realizadas a los pacientes del grupo 2, 3 y 4 fueron:

- MD (defecto medio): Es la media de los defectos focales de cada punto examinado frente a unos valores de referencia. Alrededor del 90% de los campos visuales presentan unos valores de defecto medio que se sitúan entre - 2 dB y +2 dB.

Como ya se ha comentado previamente, de acuerdo con los resultados obtenidos se pudo aplicar la clasificación del estadiaje de daño glaucomatoso según los criterios de Hodapp.

Se recogieron los valores de defecto medio (MD). Este dato fue utilizado únicamente para la correcta clasificación de los individuos con glaucoma incluidos en el estudio con diagnóstico de hipertensión ocular y pacientes glaucomatosos. Como los pacientes fueron reclutados de la consulta de glaucoma, a la que acudían para un examen rutinario, la perimetría se había realizado el mismo día de la exploración, antes de que se les realizara la exploración oftalmológica completa en la consulta.

4.1.4.5. ANGIOTOMOGRAFÍA DE COHERENCIA OPTICA

Todos los participantes fueron examinados con la OCTA modelo RS-3000 Advance OCT de Nidek (Nidek, Gamagori, Japón), que calcula automáticamente las densidades de los vasos peripapilares, papilares y maculares y recopila además datos del espesor de la capa de fibras nerviosas y maculares con imágenes obtenidas con SD-OCT.

Todos los exámenes fueron obtenidos por el mismo operador sin dilatación de la pupila en un cuarto oscuro. En aquellos casos en los que no se pudo realizar la OCTA en estas condiciones, se procedió a la dilatación de la pupila.

El escaneo y adquisición de imágenes se repitió en aquellos casos en los que la calidad de la imagen (SSI) fue inferior a 7/10.

No se incluyeron imágenes de calidad deficiente debido a los posibles errores de segmentación secundarios que dieron lugar a imágenes cuya densidad vascular era ilegible.

El OCT-A RS-3000 Advance es una tecnología avanzada de OCT que incluye un sistema que proporciona un método no invasivo para obtener imágenes tomográficas en 3D del polo posterior (ONH y la vascularización retiniana).

El OCTA permite escanear en varias capas de la retina y proporciona el mapa de densidad de los vasos y una medición automática de la densidad vascular en la región escaneada.

Se obtuvieron las siguientes medidas: densidad de vasos circumpapilares de toda la imagen (wcpVD); porcentaje de densidad de vasos en la cabeza del nervio óptico (iVD); densidad de capilares maculares de toda la imagen (wmVD).

Para este estudio, se utilizó la imagen preestablecida de escaneo con un área de $4,5 \times 4,5 \text{ mm}^2$ centrada en el disco óptico y en el centro foveal.

Se consideró la medida de la densidad vascular superficial, medida desde la membrana limitante interna hasta la capa plexiforme interna/capa nuclear interna + $8 \mu\text{m}$.

Los valores de la densidad de los vasos se cuantificaron a ciegas e independientemente del examinador, ya que el dispositivo proporciona automáticamente el valor del parámetro analizado.

4.1.4.6. ANÁLISIS COLORIMÉTRICO PAPILAR

Una vez realizada la exploración con OCTA, se procedió a la realización de la retinografía utilizando el retinógrafo Canon CR-DGi (Canon, Tokyo, Japan). La evaluación colorimétrica de la papila determinó la cantidad de Hb de ONH usando el programa Laguna ONHe, tal como se describe en estudios previos.^{106,107,116,119-121}

Los porcentajes de la cantidad de Hb de la ONH se cuantificaron de forma ciega e independiente del examinador, ya que las retinografías de los participantes en el estudio se enviaron a un tercer evaluador que era ciego para el diagnóstico del sujeto.

El software del programa Laguna ONhE utiliza algoritmos para dividir el disco óptico en sectores e identificar automáticamente los vasos centrales de la papila mediante sistemas de inteligencia artificial para aprendizaje profundo mediante redes neuronales convolucionales.

122

El programa diferencia dos zonas en la papila, las correspondientes a los vasos centrales, arteria y vena y el propio tejido papilar.

Para ser correctamente analizadas y procesadas, las retinografías debían cumplir una serie de requisitos técnicos ya que es de esperar cierta alteración de los colores que origina la fotografía, como la intensidad de la luz o el foco. Por lo tanto, los niveles de azul, verde y rojo en la imagen se evaluaron píxel por píxel utilizando un programa de procesamiento de imágenes basado en MATLAB (MathWorks, Natick, MA, EE. UU.).

Las imágenes incluidas en el estudio fueron aquellas que se pudieron analizar con Laguna ONhE es decir, con suficiente luminosidad para proporcionar una buena visualización y enfoque de la papila y los vasos sin tener saturación en ningún canal de color.

La influencia o efecto del cristalino en la imagen retinográfica se compensó analizando las diferencias entre los componentes de color verde y azul antes de calcular los resultados para la cantidad de Hb papilar.

Se excluyeron todas las imágenes que no pasaron el control de calidad del programa Laguna ONhE o las imágenes de mala calidad debido a la opacidad de los medios o enfoque inadecuado.

El programa Laguna ONhE examina tres componentes espectrales de las fotografías de ONH: azul (B), verde (G) y rojo (R).

La ecuación $(R-G)/R$ produce un valor de G relativo a R, que se utiliza como referencia de la cantidad máxima de Hb.

Los niveles de Hb presentes en las diferentes zonas de tejido se calculan mediante esta ecuación y se expresan en porcentaje con respecto a este valor máximo.

Las áreas de ONH con un alto contenido de Hb reflejarían proporcionalmente menos luz verde.

Por el contrario, las áreas con niveles bajos de Hb reflejarían proporciones más altas de verde ya que es absorbido principalmente por la sangre.^{106,116}

Se realizó el cálculo de la cantidad relativa de Hb en la excavación y en los seis sectores del anillo neuroretiniano.¹⁰⁷

4.1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La variable resultado fue la presencia o ausencia de glaucoma.

En el análisis final solo se incluyó un ojo, seleccionado al azar por sujeto.

Para analizar los datos obtenidos en la anamnesis y las exploraciones complementarias realizadas, se diseñó una base de datos a partir de una tabla de Microsoft Excel (Microsoft Office 2020, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU)

Para cada ojo seleccionado para el estudio se recogieron y seleccionaron las siguientes variables que después fueron analizadas:

1. Datos demográficos.
2. Resultados de la campimetría Octopus, programa TOPG1 (MD y LV)
3. Datos de la exploración realizada con OCTA y SD-OCT.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para confirmar la distribución normal de los datos cuantitativos.

Después de verificar una distribución normal de las variables, los datos se compararon entre sujetos con glaucoma y normales mediante la prueba t de Student.

Los datos se presentaron como media \pm desviación estándar (DE).

Las relaciones entre los parámetros se examinaron utilizando la correlación de Pearson; la comparación estadística entre las correlaciones que se analizaron, utilizando la metodología de la Q de Cohen. Se calcularon las áreas bajo las curvas ROC (AUROC) para todos los parámetros determinados con cada prueba realizada.

Para comparar las AUROC obtenidas con los diferentes dispositivos se utilizó el método de Hanley/McNeil.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el software IBM SPSS (versión 21.0; IBM Corp., Somers, NY, EE. UU.).

La significación se fijó en $p < 0,05$.

4.2 ESTUDIO 2: DIFERENCIAS EN LA DENSIDAD VASCULAR PAPILAR, PERIPAPILAR Y MACULAR ENTRE SEXOS EN PACIENTES CON GLAUCOMA

4.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trató de un estudio transversal prospectivo observacional de casos y controles.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y siguió las directrices de la declaración de Helsinki.

4.2.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los sujetos firmaron un formulario de consentimiento informado y se les explicó previamente el protocolo del estudio, incluyendo las exploraciones y las pruebas complementarias a realizar y su propósito. En el Anexo 1 se muestra el modelo de consentimiento informado firmado por los pacientes. (ANEXO 1).

4.2.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

En este estudio, se evaluó una muestra de 111 personas sanas y 130 pacientes con GPAA seleccionados en el Departamento de Oftalmología del hospital Universitario Clínico San Carlos.

Todos los participantes se sometieron a un examen oftalmológico de ambos ojos, aunque en el análisis final solo se incluyó un ojo seleccionado al azar por sujeto. Cada sujeto debía cumplir unos criterios de inclusión y exclusión para ser seleccionado para el estudio.

4.2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron:

1. Mayor de 45 años de edad
2. Angulo abierto evaluado en la gonioscopia
3. Agudeza visual mayor o igual a 20/40, una esfera no superior +/-5 dioptrías y un cilindro inferior a +/-3 dioptrías.

Los criterios de inclusión específicos para el grupo de glaucoma fueron:

1. Antecedentes de glaucoma de ángulo abierto
2. Papila con daño glaucomatoso
3. Alteraciones perimétricas reproducibles compatibles con el diagnóstico de glaucoma.

Los criterios de inclusión específicos para sujetos sanos fueron:

1. PIO <21 mmHg
2. Sin antecedentes personales de PIO elevada
3. Aspecto normal de la papila

El glaucoma se definió por la presencia de patrones anormales repetibles resultados de perimetría automatizada con defecto medio o varianza de pérdida fuera del 95% de los límites normales. Los pacientes con GPAA se dividieron en 2 grupos según la severidad del daño presente en el campo visual; el glaucoma incipiente se definió como un MD del campo visual inferior a 6 decibelios (dB), y el glaucoma moderado se definió como un MD del campo visual

entre 6dB y 12dB. Pacientes con otros tipos de glaucoma como glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma neovascular o glaucoma de tensión normal, neuropatía óptica no glaucomatosa, retinopatías, enfermedad macular, neurooftalmológica o retiniana, enfermedades sistémicas que impedían hacer una perimetría fiable (por ejemplo, enfermedades neurológicas como la demencia) o un historial de hipotensión arterila, no fueron incluidos.

Con el fin de registrar la patología sistémica de los pacientes, se les preguntó qué medicación estaban tomando utilizando un cuestionario estandarizado en el que se incluyeron las siguientes preguntas: ¿ha sido diagnosticado de hipertensión presión, diabetes o hipercolesterolemia? En caso afirmativo, ¿cuándo le diagnosticaron la enfermedad y qué medicación está tomando actualmente?

En el caso de las mujeres postmenopáusicas incluidas en el estudio, se preguntó específicamente si habían usado o usaban en ese momento tratamientos hormonales sustitutivos, para excluir aquellas que los usaban.

Tampoco se incluyeron pacientes que habían pasado por una cirugía intraocular (excepto cirugía de cataratas) o que habían sido sometidos recientemente a cirugía de de cataratas (<1 año).

4.2.4 PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Al igual que en el estudio 1, todos los participantes se sometieron a un examen oftalmológico completo incluyendo, por este orden, agudeza visual, refracción, biomicroscopía con lámpara de hendidura, medida de PIO con tonometría de aplanación de Goldmann en su versión portátil, paquimetría ultrasónica, gonioscopia y examen de fondo de ojo sin dilatar, centrándose en el polo posterior del paciente (papila, mácula y vascularización de las arcadas principales y estado de la retina a nivel de polo posterior). En aquellos casos en los que no pudo verse en detalle el polo posterior sin dilatación de pupila, se procedió a la dilatación pupilar mediante la instilación de una gota de colirio de tropicamida 10 mg/ml colirio en solución (Alcon Cusí SA, Barcelona). La perimetría se realizó y analizó para pacientes con glaucoma, no en los participantes sanos, antes de la exploración oftalmológica, ya que acudían a una revisión rutinaria.

Una vez realizada la exploración oftalmológica general siguiendo el protocolo y el orden anteriormente expuesto, todos los participantes fueron examinados con el OCT RS-3000 Advance de Nidek. (Nidek, Gamagori, Japón), que calcula automáticamente los parámetros de densidad vascular peripapilar, papilar y macular, para recopilar imágenes obtenidas con SD-OCT y OCTA. Todos los escaneos fueron obtenidos por el mismo operador sin dilatación de la pupila en una habitación oscura, salvo que se encontraran dificultades para obtener las imágenes, en cuyo caso se procedió a la dilatación de la pupila. El escaneo se repitió si la calidad de la imagen obtenida era baja, con un valor de SSI inferior 7/10. Se excluyeron las imágenes de mala calidad debido a errores de segmentación que hicieron que las imágenes de OCTA fueran ilegibles.

El grosor de la RNFL, así como la densidad de los vasos en la región peripapilar y macular área fueron evaluadas.

4.2.4.1. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL

La OCT de dominio espectral (SD-OCT) proporciona una exploración de 2,1 mm de profundidad en el tejido, Con una resolución transversal de 20 μm y axial de 7 μm , para configurar una imagen 3D solo necesita 1,6 segundos. Realiza medidas automatizadas de escaneo del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina circumpapilar (cpRNFL) en una zona de 4,5 \times 4,5 mm^2 . La imagen se obtuvo centrando la imagen en la papila. Los siguientes parámetros fueron evaluados: (1) espesor promedio de los 360° completos alrededor de la papila; y espesor medio en el (2) cuadrante superior; (3) cuadrante temporal; (4) cuadrante inferior; y (5) cuadrante nasal usando el gráfico del espesor de capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares proporcionado y denominado por el aparato como TSINT, es decir, espesor de capa de fibras en los sectores temporal, superior, nasal, inferior.

4.2.4.2. ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La OCTA RS-3000 Advance es una tecnología avanzada desarrollada por OCT que incluye un sistema que proporciona un método no invasivo para obtener imágenes tomográficas 3D del polo posterior (ONH y vascularización retiniana). El OCTA permite escanear en varias capas de la retina y proporciona el mapa de densidad de los vasos y una medida automatizada de la densidad vascular en la región escaneada. En este estudio se obtuvieron las siguientes medidas: densidad de los vasos circumpapilares de toda la imagen (wcpVD), porcentaje de densidad de vasos en la cabeza del nervio óptico (iVD) y densidad de los capilares maculares de toda la imagen (wmVD). Para este estudio, la imagen de escaneo se hizo sobre áreas de $4,5 \times 4,5$ mm² centradas en la papila y en el centro foveal. La medida de la densidad vascular considerada se obtuvo entre la capa RNFL externa, desde la membrana limitante interna (ILM) a la capa plexiforme interna / capa nuclear interna + 8µm.

4.2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para confirmar la distribución normal de los datos cuantitativos. Los datos obtenidos se compararon entre hombres y mujeres en cada subgrupo diagnóstico (grupo normal y grupos correspondientes a estadios incipiente y moderado de glaucoma) utilizando la prueba t de Student. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para determinar si hubo diferencias en la distribución de hipertensión arterial (HTA), diabetes e hipercolesterolemia entre los hombres y las mujeres. Los datos se presentaron como media \pm desviación estándar (DE). Las relaciones entre parámetros fueron examinados a través del coeficiente de correlación de Pearson. Mediante modelo de regresión múltiple se evaluó la influencia del sexo, valor máxima de PIO, es decir, PIO antes de iniciar el tratamiento antiglaucomatoso registrado en la historia clínica del paciente, la PIO determinada en la visita de estudio y la influencia de la edad en la densidad de los vasos. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete de software IBM SPSS (versión 21.0; IBM Corp., Somers, NY, EE. UU.). Se aplicó además el ajuste en el análisis estratificado de Bonferroni por lo que la significación se fijó en $p < 0,02$.

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDIO 1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DENSIDAD VASCULAR PERIPAPILAR, PAPILAR Y MACULAR DETERMINADO CON OCTA Y DE LA COLORIMETRÍA PAPILAR CON EL PROGRAMA LAGUNA ONHE.

En este estudio se incluyeron un total de 112 ojos de 112 pacientes. Tres ojos fueron excluidos por la mala calidad de las imágenes de OCTA y otro por una retinografía borrosa por lo que no se pudo analizar con el programa Laguna ONhE.

Por lo tanto, se analizaron los datos de 108 ojos.

La Tabla 4 resume las características demográficas, oculares y clínicas en los grupos de pacientes con GPAA y los sujetos normales.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial o área discal entre pacientes con glaucoma y sujetos control (tabla 4).

Estudio de la vascularización papilar y macular en glaucoma mediante angiooct y colorimetría papilar

	Normal (n=41)	Glaucoma (n=67)	P value
Gender (M/F)	9 /32	27/40	0,05&
Age (yr)	59,20±10,73	67,42±10,35	0,511#
Glaucoma medications	-	54 (80,6%)	-
Glaucoma surgery	-	11 (16,4%)	-
MD (dB)	-	4,57±2,03	-
HTA (yes/no)	9/32	15/52	0,959&
DM (yes/no)	9/32	11/56	0,473&
Hypercholesterolemia (yes/no)	12/29	11/56	0,113&
IOP (mmHg)	14,54±1,77	15,12±2,05	0,136#
Disc area (mm ²)	2,12±0,34	2,22±0,36	0,242#
Vertical C/D	0,42±0,13	0,72±0,11	<0,0001#
Horizontal C/D	0,49±0,15	0,76±0,13	<0,0001#
Laguna ONhE			
GDF	7,98±14,09	-18,76±13,31	<0,001#
Hb total (%)	71,10±1,67	68,86±2,46	<0,001#
Hb cup (%)	68,14±5,25	64,77±5,08	0,001#
Hb 311-40° (T) (%)	63,84±3,59	65,08±2,76	0,046#
Hb 41-80° (%)	72,43±2,26	70,64±3,33	0,003#
Hb 81-120° (%)	78,50±2,89	75,99±3,71	<0,001#
Hb 121-230° (%)	76,97±2,99	75,17±2,43	0,001#
Hb 231-270° (%)	77,64±2,74	75,78±3,49	0,004#
Hb 271-310° (%)	70,75±2,32	68,82±3,72	0,003#
Vessel density			
wcpVD (%)	22,18±3,42	16,03±2,89	<0,001#
iVD (%)	18,31±5,56	12,52±4,67	<0,001#
wmVD (%)	15,60±2,34	13,34±2,32	<0,001#

&Test χ^2 ; # prueba t-Student

Todas las mediciones anteriores están representadas por la media \pm DE. HTA (Hipertensión arterial); DM (Diabetes mellitus); HC (Hipercolesterolemia); MD (Mean defect o Defecto medio); C/D (cup to disc ratio o cociente excavación/papila); GDF: Factor Discriminantede Glaucoma; total Hb: cantidad total de Hb en ONH; cup Hb: cantidad de Hb en la excavación papilar; wcpVD: densidad vascular peripapilar; iVD: densidad vascular papilar y wmVD: densidad vascular macular.

Tabla 4. Características demográficas, clínicas, oculares y comparación de la densidad de vasos (%) evaluada por OCT-A y cantidad de ONH Hb (%) determinada por el programa Laguna ONhE entre los grupos de pacientes con glaucoma y sujetos normales

Como se muestra en la tabla 4, 11 pacientes se habían sometido a cirugía filtrante antiglaucomatosa debido a un control deficiente de la PIO a pesar de la medicación para el glaucoma y 54 estaban en tratamiento con colirios hipotensores oculares.

En cuanto al número de tratamientos de glaucoma, 17 pacientes estaban en tratamiento con un solo colirio, 30 con dos y 7 con tres hipotensores oculares.

Se encontraron diferencias significativas entre sujetos normales y pacientes con glaucoma en los parámetros densidad peripapilar (wcpVD) ($22,18 \pm 3,42$ vs $16,03 \pm 2,89\%$; $p < 0,001$); densidad vascular papilar (iVD) ($18,31 \pm 5,56$ vs $12,52 \pm 4,67\%$; $p < 0,001$); densidad vascular macular (wmVD) ($15,60 \pm 2,34$ vs $13,34 \pm 2,32\%$; $p < 0,001$); Hemoglobina papilar total (ONH Hb) ($71,10 \pm 1,67$ frente a $68,86 \pm 2,46\%$; $p < 0,001$) y; cantidad de hemoglobina en la excavación papilar ($68,14 \pm 5,25$ vs $64,77 \pm 5,08\%$; $p = 0,001$).

Del mismo modo, los sujetos sanos presentaron significativamente más cantidad de hemoglobina papilar que los pacientes glaucomatosos; ($71,10 \pm 1,67$ vs $68,86 \pm 2,46\%$; $p < 0,001$) con diferencias significativas en todos los sectores papilares excepto en el sector temporal y a nivel de la excavación papilar; ($68,14 \pm 5,25$ vs $64,77 \pm 5,08\%$; $p = 0,001$).

El índice Glaucoma Discriminant Factor, GDF, del programa Laguna ONhE, presentó un valor negativo en los pacientes con GPAA y tuvo valores positivos en sujetos sanos; ($-18,76 \pm 13,31$ vs $7,98 \pm 14,09$; $p < 0,001$).

En la Tabla 5 se muestran los valores de correlaciones más importantes entre los parámetros evaluados.

	wcpVD	iVD	wmVD
GDF	0,570(<0,001) ^{§ c}	0,574(<0,001) ^{§ e}	0,397(<0,001) ^{§ c e}
total Hb	0,391(<0,001) ^{§ a}	0,661(<0,001) ^{§ a f}	0,235(0,109) ^f
cup Hb	0,243(0,001) ^{§ b}	0,558(<0,001) ^{§ b g}	0,112(0,249) ^g
Hb 311-40º (T)	-0,077(0,429)	0,086(0,379) ^h	-0,112(0,250) ^h
Hb 41-80º	0,355(<0,001) ^{§ d}	0,485(<0,001) ^{§ i}	0,121(0,211) ^{d i}
Hb 81-120º	0,268(0,005) [§]	0,344(<0,001) [§]	0,194(0,044) [*]
Hb 121-230º	0,141(0,145)	0,270(0,005) [§]	0,162(0,094)
Hb 231-270º	0,146(0,132)	0,223(0,020) [*]	0,204(0,034) [*]
Hb 271-310º	0,277(0,004) [§]	0,345(<0,001) ^{§ j}	0,150(0,120) ^j

[§]Correlación con un nivel de significación inferior a p = 0,01

^{*}Correlación con un nivel de significación inferior a p = 0,05

^{a b c d e f g h i j} Comparación entre correlaciones con un nivel de significación inferior a p= 0,05 (Método de Q-Cohen)

Las correlaciones estadísticamente significativas se muestran en letra negrita. wcpVD: densidad de vasos circumpapilares; iVD: densidad de vasos papilares; GDF: Función discriminante del glaucoma; Hb total: cantidad total de Hb en el ONH; cup Hb: cantidad de Hb en la excavación papilar

Tabla 5. Correlaciones entre los parámetros evaluados mediante OCTA y el programa Laguna ONhE

Se encontró una correlación significativa moderada entre la densidad de los vasos peripapilares y papilares y los índices de Laguna OnhE GDF, ONH Hb y cantidad de hemoglobina en la excavación papilar; GDF (r=0,570; p<0,001 y 0,574; p<0,001), (Figura 12) ONH Hb (r=0,391; p<0,001 y r=0,661; P<0,001), (Figura 13); y cantidad de Hb en la excavación papilar (r=0,243; p<0,001 y r=0,558; p<0,001).

La correlación entre la cantidad de ONH Hb por sectores y la densidad de los vasos papilares fue significativo excepto en el sector temporal, mientras que la correlación con la densidad vascular peripapilar fue significativa en la parte superior e inferior sectores temporal y nasal superior (tabla 5).

En las figuras 12 y 13 se muestran las correlaciones entre la densidad vascular papilar y el índice GDF de Laguna OnhE (Figura 12) y la cantidad de Hb papilar Figura 13).

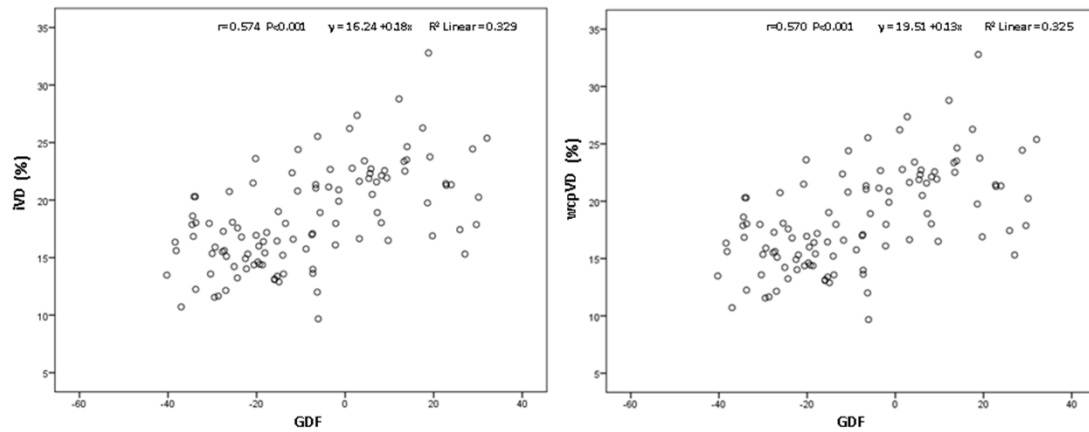


Figura 12. Correlación entre el índice GDF de Laguna ONhE y la densidad vascular papilar (iVD), coeficiente de correlación de Pearson 0,574, $p < 0,001$ (izquierda) y la densidad vascular papilar, coeficiente de correlación de Pearson 0,570, $p < 0,001$ (derecha).

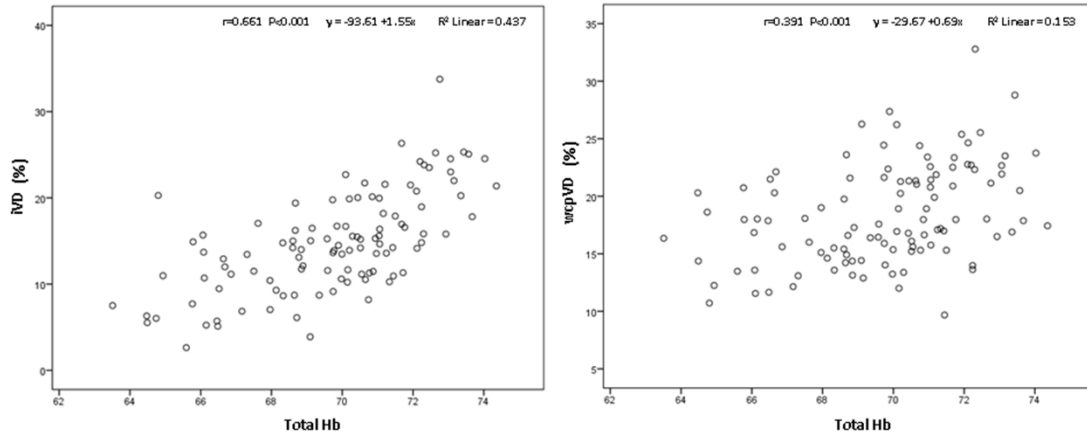


Figura 13. Correlación entre la cantidad de Hb en la ONH y la densidad vascular papilar, coeficiente de correlación de Pearson 0,661, $p<0,001$ (izquierda) y la densidad vascular papilar (iVD), coeficiente de correlación de Pearson 0,391, $p<0,001$ (derecha).

Las curvas ROC para todas las variables determinadas con cada procedimiento diagnóstico y el punto de corte que proporciona la sensibilidad para el 95% y el 80% de especificidad determinada para cada parámetro se muestran en la tabla 6.

En general, la AUROC para discriminar entre sujetos sanos y los pacientes con glaucoma fueron más altos para la densidad vascular peripapilar (wcpVD) y el índice GDF de Laguna ONhE, 0,93; 95%IC 0,86 a 0,97, $p<0,0001$ frente a 0,92; 95%IC IC del 95% 0,86 a 0,97, $p<0,0001$. La densidad vascular papilar (iVD) y los parámetros Laguna ONhE ONH Hb mostraron valores de AUROC más bajos, 0,79; 95%IC 0,70 a 0,86; $p<0,0001$ frente a 0,78; 95%IC 0,69 a 0,85, $p<0,0001$, respectivamente.

GDF tuvo los mayores valores de sensibilidad con una especificidad del 95%; wcpVD tuvo una sensibilidad del 73%, una razón de verosimilitud positiva de 14,99 y una razón de verosimilitud

negativa de 0,28. GDF mostró una sensibilidad del 75%, una razón de verosimilitud positiva de 15,30 y una razón de verosimilitud negativa de 0,27 y una especificidad del 80%. El parámetro correspondiente a la densidad vascular peripapilar (wcpVD) obtuvo una sensibilidad del 88%, una razón de verosimilitud positiva de 4,51 y una razón de verosimilitud negativa de 0,15. GDF tuvo una sensibilidad del 88%, una razón de verosimilitud positiva de 4,51 y una razón de verosimilitud negativa de 0,15.

	AUROC (95%IC)	Valor P	Sensibilidad al 95% de especificidad			Sensibilidad al 80% de especificidad				
			Cut-off	Sensibilidad (95%IC)	+LR	-LR	Cut-off	Sensibilidad (95%IC)	+LR	-LR
Desidad vascular										
wcpVD	0,93(0,86 a 0,97)	<0,0001	≤17,3	73% (61 - 83)	14,99	0,28	≤19,9	88% (78 - 95)	4,51	0,15
wmVD	0,77(0,68 a 0,84)	<0,0001	≤11,6	22% (13- 34)	4,59	0,82	≤13,8	60% (47 - 72)	3,06	0,50
iVD	0,79(0,70 a 0,86)	<0,0001	≤10,4	31% (21 - 44)	6,43	0,72	≤13,6	55% (43 - 67)	2,83	0,56
Laguna ONhE										
GDF	0,92(0,86 a 0,97)	<0,0001	≤-12,0	75% (63-85)	15,30	0,27	≤-3,7	88% (78- 95)	4,51	0,15
Total Hb	0,78(0,69 a 0,85)	<0,0001	≤68,6	42% (30- 55)	8,57	0,61	≤69,8	61% (49 - 73)	3,14	0,48
CupHb	0,70(0,60 a 0,78)	0,0002	≤57,3	7% (3 - 17)	1,53	0,97	≤63,8	45% (33 - 57)	2,29	0,69
Hb 121-230°	0,67(0,57 a 0,75)	0,0027	≤72,7	16% (8-28)	3,37	0,88	≤74,3	36% (25- 49)	1,84	0,80
Hb 231-270°	0,67(0,57 a 0,76)	0,0012	≤73,3	24% (14-36)	4,90	0,80	≤74,9	43% (31 - 56)	2,22	0,70
Hb 271-310°	0,67(0,57 a 0,76)	0,0010	≤67,3	25% (16-38)	5,20	0,78	≤69,5	55% (43- 67)	2,83	0,56
Hb 311-40° (T)	0,62(0,52 a 0,71)	0,0432	>69,9	3% (0,4-10)	0,61	1,02	>66,4	28,4% (18-41)	1,45	0,89
Hb 41-80°	0,69 (0,59 a 0,77)	0,0003	≤68,6	24% (14-36)	4,90	0,80	≤70,8	54% (41 - 66)	2,75	0,57
Hb 81-120°	0,72 (0,63 a 0,81)	<0,0001	≤75,1	43% (31-56)	8,87	0,60	≤76,4	60% (47 - 72)	3,06	0,50

AUROC: área bajo la curva característica operativa del receptor; LR likelihood ratio (razón de verosimilitud); 95%IC: intervalo de confianza del 95%; wcpVD: densidad vascular peripapilar; iVD: densidad vascular papilar;

wmVD: densidad vascular macular; GDF: Factor Discriminante de Glaucoma; total Hb: cantidad total de Hb papilar; cup Hb : cantidad de Hb en la excavación papilar.

Tabla 6. Áreas bajo la curva, Sensibilidad y Especificidad de los parámetros de OCTA y Laguna ONhE.

Las comparaciones por pares mostraron que la AUROC de la densidad vascular peripapilar, wcpVD, (0,93) no fue significativamente diferente de la del parámetro de Laguna OnhE Factor Discriminante de Glaucoma, GDF (0,92) (p=0,855), y la capacidad diagnóstica para diferenciar

entre ojos con glaucoma y ojos sanos del parámetro de OCTA densidad vascular peripapilar y del índice GDF de Laguna ONhE fue similar (Figura 14).

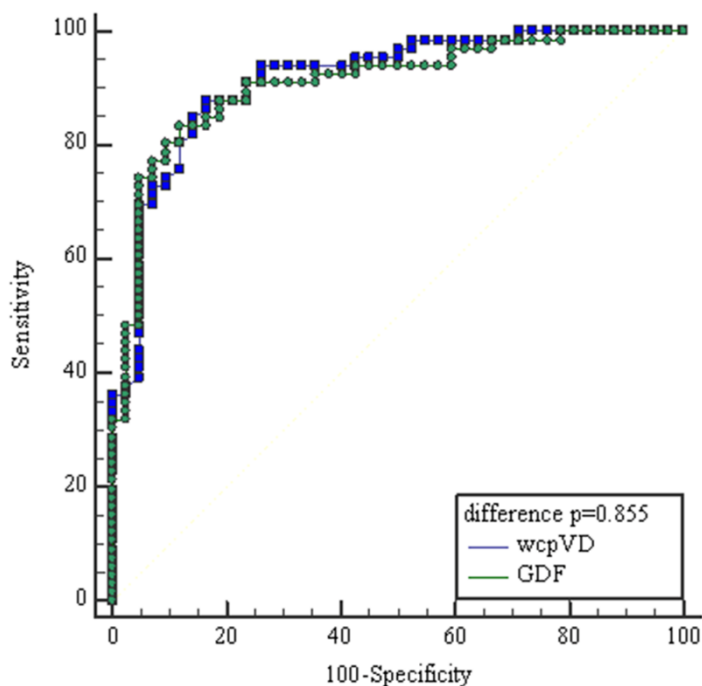


Figura 14. Curvas características operativas del receptor de los mejores parámetros de la OCTA y de Laguna ONhE, los parámetros wcpVD y GDF. El área bajo la curva para el índice wcpVD (densidad de la vascularización peripapilar) de OCTA, (línea azul) fue 0,93 (95%IC 0,86 a 0,97) y para el índice GDF (función discriminante de glaucoma) de Laguna ONhE, (línea verde) fue 0,92 (95%IC 0,86 a 0,97).

5.2 ESTUDIO 2: DIFERENCIAS EN LA DENSIDAD VASCULAR PAPILAR, PERIPAPILAR Y MACULAR ENTRE SEXOS EN PACIENTES CON GLAUCOMA.

En este estudio se incluyeron un total de 250 ojos de 250 pacientes. De estos ojos, 9 fueron excluidos debido a imágenes de mala calidad. Por lo tanto, se analizaron los datos de 241 ojos de 241 pacientes. En la tabla 7 se resumen las características demográficas, clínicas y oculares

de hombres y mujeres en los grupos de sujetos normales y con GPAA. 111 sujetos normales, 91 ojos de pacientes con GPAA en etapa incipiente y 39 con GPAA en estadio moderado formaron la muestra del estudio. Ninguno de los pacientes con glaucoma se encontraba en fase o estadio avanzado de la enfermedad.

No hubo diferencias significativas en edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, MD de campo visual, PIO máxima, PIO en la visita de estudio, tamaño de disco o área de la copa y relación copa-disco (C/D) horizontal o vertical entre hombres y mujeres en el grupo control y en ninguno de los grupos de glaucoma. (Tabla 7)

Estudio de la vascularización papilar y macular en glaucoma mediante angiooct y colorimetría papilar

	Normal (n=111)				Glaucoma (n=130)							P N & G
	Total (n=111)	Hombre (n=51)	Mujer (n=60)	P H & M	Total (n=130)	Estadio incipiente (n=91)			Estadio moderado (n=39)			
						Hombre (n=48)	Mujer (n=43)	P H & M	Hombre (n=21)	Mujer (n=18)	Valor P H & M	
Edad	63,14±13,68	61,35±10,48	65,97±13,95	0,055 [#]	71,46±9,78	72,50±8,57	70,51±10,87	0,333 [#]	69,90±10,29	72,72±9,88	0,399 [#]	<0,001 [#]
HTA (si / no)	37/74	17/34	20/40	1,000 [#]	49/81	21/27	15/28	0,388 [#]	5/16	8/10	0,173 [#]	0,481 [#]
DM (si / no)	19/92	12/39	7/53	0,098 [#]	35/95	11/37	9/34	0,819 [#]	7/14	8/10	0,477 [#]	0,069 [#]
HC (si / no)	40/71	19/32	21/39	0,805 [#]	38/92	17/31	13/30	0,599 [#]	4/17	4/14	0,807 [#]	0,260 [#]
MD (dB)	/	/	/	/	4,77±2,50	3,26±1,62	3,77±1,56	0,125 [#]	7,34±1,18	8,17±1,83	0,095 [#]	/
PIO máxima	/	/	/	/	24,24±4,10	24,67±4,18	24,03±4,87	0,584 [#]	23,82 ± 2,90	24,10±2,28	0,799 [#]	/
PIO en la visita	12,90±1,45	13,14±1,15	12,7±1,64	0,113 [#]	16,25±2,59	16,13±2,91	16,50±2,51	0,574 [#]	16,17±2,12	16,15±2,54	0,988 [#]	<0,001 [#]
Area papilar (mm ²)	2,16±0,35	2,13±0,35	2,19±0,35	0,395 [#]	2,13±0,44	2,08±0,38	2,10±0,50	0,826 [#]	2,30±0,47	2,13±0,36	0,220 [#]	0,601 [#]
Area de excavación (mm ²)	0,53±0,34	0,44±0,30	0,62±0,35	0,005 [#]	1,15±0,49	1,06±0,46	1,07±0,39	0,924 [#]	2,13±0,36	1,15±0,54	0,049 [#]	<0,001 [#]
C/D H	0,52±0,15	0,47±0,14	0,55±0,14	0,02 [#]	0,74±0,14	0,71±0,14	0,73±0,12	0,451 [#]	0,82±0,13	0,72±0,18	0,052 [#]	<0,001 [#]
C/D V	0,44±0,13	0,41±0,12	0,47±0,13	0,05 [#]	0,70 ± 0,13	0,69 ± 0,12	0,69±0,11	0,964 [#]	0,78±0,11	0,72±0,18	0,174 [#]	<0,001 [#]

H & M (Hombre & Mujer); N & G (Normal & glaucoma); HTA (Hipertensión arterial); DM (Diabetes mellitus); HC (Hipercolesterolemia); DM (Defecto medio); C/D (Relación copa-disco); C/D H (Relación copa-disco horizontal); C/D V (Relación copa-disco vertical); PIO (Presión intraocular); PIO máxima (PIO antes de iniciar el tratamiento médico antiglaucomatoso); PIO en la visita (PIO en la visita del estudio), H= hombre, M= Mujer, N= Normales, G=Glaucoma.
[#]Test χ^2
[#] t-Student

Tabla 7. Características demográficas, clínicas y oculares de los participantes en el estudio

En la Tabla 8 se muestra el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y las diferencias entre los grupos de estudio, mujeres y hombres, y sujetos con glaucoma y normales.

Se encontraron diferencias significativas entre los sujetos normales y pacientes con glaucoma en el grosor de la capa de fibras nerviosas global y en todos los cuadrantes del espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares. Los hombres presentaron significativamente menos espesor de RNFL en comparación con las mujeres en el grupo glaucomatoso incipiente tanto en el espesor de RNFL global y en los cuadrantes inferior y nasal pero no en los cuadrantes superior y temporal. No se encontraron diferencias en el grosor de la RNFL entre hombres y mujeres en el grupo control y el subgrupo de pacientes glaucomatosos en estadio moderado (Tabla 8).

	Normal				Glaucoma						P N & G	
	Total (n= 111)	Hombre (n=51)	Mujer (n=60)	P H&M	Total (n= 130)	Estadio incipiente (n=91)		P H & M	Estadio moderado (n=39)			P H & M
						Hombre (n=48)	Mujer (n=43)		Hombre (n=21)	Mujer (n=18)		
cpRNFL total	100,85±9,30	101,48±12,70	100,31±8,08	0,510 [#]	73,15±11,07	71,01±9,32	77,64±9,95	0,001 [#]	69,97±12,52	71,83±13,51	0,658 [#]	<0,001 [#]
cpRNFL superior	127,10±15,00	129,02±15,45	125,47±14,55	0,215 [#]	88,98±18,72	89,10±16,63	92,97±17,53	0,284 [#]	82,77±18,92	86,37±24,88	0,611 [#]	<0,001 [#]
cpRNFL temporal	70,33±9,70	69,70±9,61	70,87±9,83	0,532 [#]	59,40±10,76	57,11±10,36	61,78±11,37	0,043 [#]	58,19±9,46	61,23±11,04	0,359 [#]	<0,001 [#]
cpRNFL inferior	131,61±14,53	132,65±16,13	130,72±13,08	0,489 [#]	86,93±22,23	83,03±19,17	95,07±21,70	0,006 [#]	84,75±25,99	80,39±22,64	0,584 [#]	<0,001 [#]
cpRNFL nasal	74,37±13,95	74,57±14,38	74,20±13,69	0,891 [#]	57,29±12,16	54,81±11,42	60,73±11,62	0,016 [#]	54,18±11,44	59,29±14,4	0,226 [#]	<0,001 [#]
wcpVD (%)	22,36±3,85	22,46±4,58	22,27±3,13	0,800 [#]	15,87±2,86	15,53±2,45	16,81±3,17	0,032 [#]	14,46±2,20	16,61±3,10	0,056 [#]	<0,001 [#]
iVD (%)	18,67±4,90	19,65±4,93	17,86± 4,75	0,056 [#]	12,86±4,79	12,67±4,42	14,04±4,97	0,168 [#]	10,48±4,93	13,36±4,46	0,065 [#]	<0,001 [#]
wmVD (%)	15,00±2,45	14,65±3,09	15,05± 2,61	0,472 [#]	12,93±2,34	12,51±2,21	13,63±2,28	0,019 [#]	12,61±2,40	12,74±2,54	0,870 [#]	<0,001 [#]

cpRNFL=espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, wcpVD=densidad vascular peripapilar, iVD=densidad vascular papilar, wmVD=densidad vascular macular, H= hombre, M= Mujer, N= Normales, G=Glaucoma
 Todas las mediciones anteriores están representadas por la media ±DE
[#] t-Student
 H & M= Hombre & Mujer, N & G=Normal & Glaucoma

Tabla 8. Tabla comparativa que muestra las diferencias en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (cpRNFL) (μm) y la densidad de la vascularización peripapilar, papilar y macular (%) entre hombres y mujeres y entre los pacientes glaucomatosos en estadio incipiente y moderado y los sujetos normales.

Hubo diferencias significativas entre sujetos normales y pacientes con glaucoma en wcpVD, iVD y wmVD. De forma similar a lo observado con el grosor de la RNFL, no hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres para todos los parámetros de densidad de vasos (wcpVD, iVD y wmVD, $p>0,02$ en el grupo de sujetos normales. Por otro lado, los valores de wcpVD y wmVD fueron menores en hombres que mujeres en los pacientes con glaucoma incipiente, pero

no en los pacientes con glaucoma moderado, siendo la densidad capilar macular significativamente menor en los hombres con glaucoma incipiente respecto a las mujeres.

La correlación entre los parámetros RNFL y wcpVD, iVD y wmVD se muestra en las Figuras 15, 16 y 17. La densidad vascular se correlacionó significativamente con el grosor de la RNFL; wcpVD ($r=0,796$, $p<0,0001$) wmVD ($r=0,455$, $p<0,0001$) y iVD ($r=0,468$, $p<0,0001$)

No se encontró correlación entre el error refractivo, la PIO máxima o la PIO medida en la visita de estudio y los parámetros de densidad vascular de la microcirculación retiniana. La edad mostró una correlación negativa con la densidad vascular circumpapilar ($r=-0,350$, $p<0,0001$) y densidad vascular a nivel macular ($r=-0,289$, $p<0,0001$)

Se utilizó un análisis de regresión múltiple para determinar la influencia del género sobre los parámetros determinados con OCTA, tanto la densidad vascular peripapilar, papilar y macular. En el primer modelo de regresión (RM1) se evaluó el efecto del género sobre los tres parámetros. En los otros dos modelos, el efecto del sexo en la densidad de vasos se ajustó por la edad (RM2) y la cifra de PIO (PIO máxima y PIO visita estudio) (RM3). Los resultados de los tres modelos de regresión se muestran en la Tabla 9. En todos los modelos de regresión, las mujeres muestran un aumento, no significativo, en la densidad de la vascularización peripapilar, papilar y macular en comparación con los hombres. Ajustando el modelo de regresión por edad, mujeres presentan un aumento significativo del 1,2% y 0,7% en la densidad de los vasos circumpapilares y maculares respectivamente en comparación con los hombres.

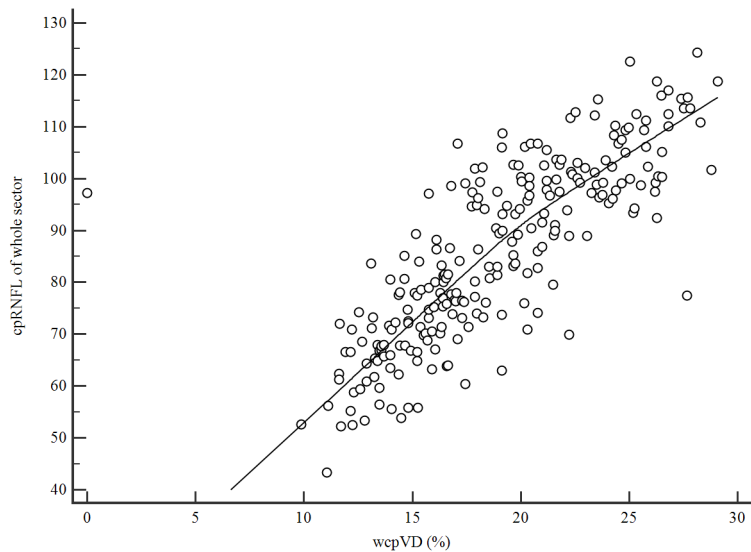


Figura 15. Correlación entre el espesor de capa de fibras nerviosas peripapilar, cpRNFL, y la densidad vascular circumpapilar (wcpVD). Coeficiente de correlación de Pearson 0,796, $p < 0,0001$.

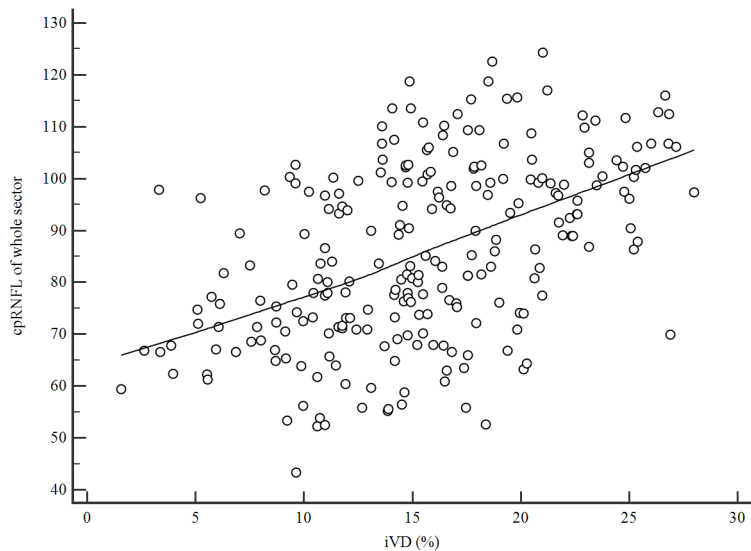


Figura 16. Correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar, cpRNFL, y el porcentaje de la densidad vascular en la papila (iVD). Coeficiente de correlación de Pearson 0,486, $p < 0,0001$.

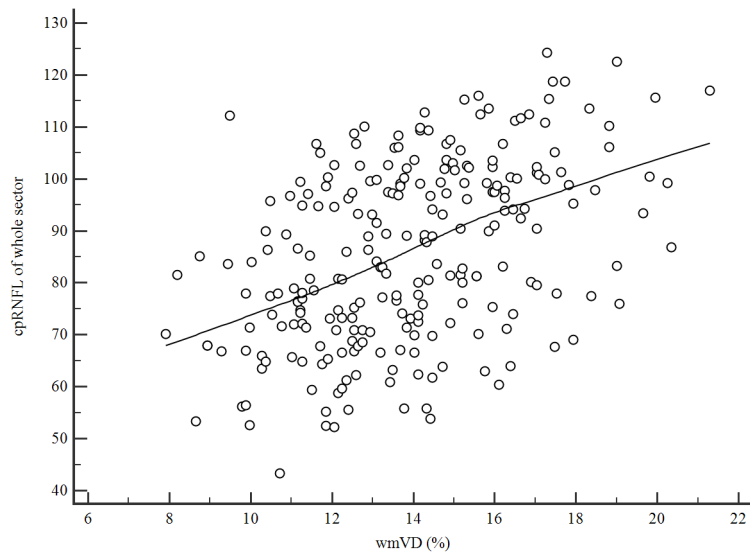


Figura 17. Correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar (cpRNFL) y la densidad vascular macular de toda la imagen (wmVD). Coeficiente de correlación de Pearson 0,455, $p < 0,0001$.

	RM1			RM2			RM3		
	β	95% IC	p	β	95% IC	p	β	95% IC	p
wcpVD (%)	0,957	- 0,180-2,094	0,099	1,230	0,181-2,280	0,022	0,768	- 0,423-1,960	0,203
wmVD (%)	0,638	- 0,018-1,294	0,057	0,758	0,130-1,387	0,018	0,630	- 0,355-1,615	0,207
iVD (%)	0,605	- 0,823-2,033	0,405	0,601	-8,34-2,036	0,410	1,504	- 1,83-3,192	0,080

RM1: género
 RM2: género + edad
 RM3: gender + PIO (PIO máxima, PIO de la visita de estudio)
 iVD: densidad de vasos en la cabeza del nervio óptico; wcpVD: densidad de vasos circumpapilares;
 wmVD: densidad de vasos maculares.
 β : pendiente β ; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RM: Modelo de regresión

Tabla 9. Modelos de Regresión aplicados para medir el efecto del género (Modelo de regresión1 (RM1)), género ajustado por edad (Modelo de Regresión 2 (RM2) y género ajustado por edad y PIO, la máxima PIO registrada en la historia clínica y la PIO de la visita de estudio (Modelo de Regresión 3 (RM3)).

6 DISCUSIÓN

Muchos estudios han demostrado que las alteraciones vasculares y de perfusión del nervio óptico tienen un impacto significativo en la progresión del glaucoma.^{64, 123,124}

En particular, desde la introducción en la clínica de técnicas que permiten medir la vascularización y microcirculación retiniana de forma no invasiva con la OCTA, se ha observado que la microvascularización tanto papilar como peripapilar y macular se encuentra reducida en las imágenes retinianas obtenidas con OCTA en pacientes con glaucoma, a nivel de la zona peripapilar,¹²⁶ el disco óptico o papila,¹⁰³ y toda la densidad vascular de la imagen obtenida con OCTA¹⁰⁴ o la región macular.¹²⁷

Otros estudios como los de Comune et al.¹²⁸ detectan cambios en la densidad vascular peripapilar en los ojos de pacientes con miopía magna. Abdelrahman et al.¹²⁹ demuestran que los parámetros de la OCTA están fuertemente correlacionados con el daño estructural que presentan los pacientes con diagnóstico de glaucoma congénito. Por tanto, OCTA parece que es una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico y la evaluación de la progresión del glaucoma, incluso en el glaucoma congénito.

La OCTA es una herramienta diagnóstica no invasiva, fácil de usar, y que proporciona una adquisición de la imagen de la retina rápida, con una alta resolución y unos resultados de imagen tridimensionales, todas ellas propiedades que contrastan con la angiografía convencional. Por todo esto, la OCTA está adquiriendo cada vez más importancia en la práctica clínica diaria no solo en el diagnóstico de glaucoma, sino en el manejo de diferentes patologías oculares sobre todo maculares.¹³⁰

Otra nueva técnica diagnóstica de reciente aparición y desarrollada por investigadores españoles, concretamente por el Profesor Manuel González de la Rosa, Laguna-ONhE, es un programa que cuenta con un procedimiento que mide la cantidad de hemoglobina en el disco óptico mediante el análisis colorimétrico de fotografías del fondo de ojo. Se ha demostrado en estudios previos que Laguna ONhE se asocia a una alta sensibilidad y especificidad en la detección del glaucoma.^{106,120,131}

En esta tesis doctoral se trató de estudiar la microcirculación papilar en pacientes con glaucoma y evaluar la utilidad de la colorimetría papilar y de angiotomografía de coherencia óptica e influencia del género en la microcirculación retiniana.

6.1 ESTUDIO 1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DENSIDAD VASCULAR PERIPAPILAR, PAPILAR Y MACULAR DETERMINADO CON OCTA Y DE LA COLORIMETRÍA PAPILAR CON EL PROGRAMA LAGUNA ONHE.

La perfusión del nervio óptico depende de tres factores: el nivel de saturación de oxígeno, el flujo sanguíneo y el contenido de hemoglobina en los vasos papilares.

Se ha sugerido que los cambios en la reflectancia de la papila permiten detectar variaciones en los niveles de hemoglobina, lo que puede ser útil para medir de forma indirecta la perfusión de la cabeza del nervio óptico.^{106,132}

Se ha demostrado que la isquemia del nervio óptico y la reducción del flujo sanguíneo ocular están asociados con el desarrollo y la progresión del glaucoma.¹³³⁻¹³⁵

La OCTA Nidek RS-3000 Advance permite la cuantificación de las áreas vasculares retinianas y la densidad de los vasos, y es capaz de identificar cambios en la densidad de vasos papilares, circumpapilares y maculares en pacientes con glaucoma. La disminución de la densidad de los vasos a nivel peripapilar se ha asociado con la gravedad del daño del campo visual independientemente de la pérdida de células ganglionares o daño estructural. El uso de la OCTA en la clínica diaria está cada vez más extendido y se ha demostrado su rentabilidad diagnóstica en el glaucoma.^{136,137}

Los resultados obtenidos con OCTA en esta tesis doctoral mostraron una mayor densidad de vascularización en las áreas papilares, circumpapilares y maculares en los sujetos controles sanos que en los pacientes con glaucoma.

Estos resultados son consistentes con estudios previos realizados con OCTA que respaldan el valor del daño o compromiso vascular en pacientes con glaucoma.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Por otro lado, se sabe que los pacientes con glaucoma tienen una coloración papilar más pálida. La palidez papilar está determinada por una menor cantidad de hemoglobina asociada con una menor perfusión tisular. En esta tesis se utilizó el software Laguna ONhE para analizar los cambios de color en la ONH utilizando la hemoglobina como pigmento de referencia, compensando diferentes variables como la iluminación o la absorción y difusión de la luz por el cristalino.

El objetivo del programa Laguna ONhE no es solo medir la perfusión de la papila, sino también detectar la palidez provocada por una disminución de la densidad capilar y, en consecuencia, una pérdida axonal.¹⁰⁶

Se ha demostrado que el software Laguna ONhE tiene una alta precisión diagnóstica y reproducibilidad en el diagnóstico de pacientes con glaucoma incipiente en comparación con las pruebas funcionales y estructurales tradicionales utilizadas para tal fin.^{106,107,116,119-121}

La valoración colorimétrica de la ONH glaucomatosa realizada a través del programa Laguna ONhE ha identificado mayor palidez en los pacientes glaucomatosos, tanto a nivel global, que implica toda la papila, y en el área de la excavación de la papila, lo que concuerda con los estudios previos realizados con este programa.

Se encontraron diferencias significativas en todos los sectores papilares entre los pacientes con glaucoma y los sujetos normales excepto en el sector temporal. El sector temporal delimitado por el programa Laguna ONhE comprende el sector del rodete neuroretiniano que comprende desde los 311° a 40°, es decir, el área horizontal temporal.¹⁰⁷

Típicamente, los sectores superotemporal e inferotemporal se consideran específicos del glaucoma y los que más precozmente se afectan en glaucoma, mientras que el sector temporal es menos discriminatorio entre sujetos normales y glaucomatosos.¹⁴¹

En el sector superotemporal, comprendido entre los grados 41- 80° e inferotemporal, entre los 271 y 310° se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, los sujetos normales y los pacientes glaucomatosos.

Pena Betancor et al,¹⁰⁷ calcularon la cantidad relativa de hemoglobina en los sectores de la ONH a partir de imágenes de fondo de ojo estereoscópicas en color mediante el método Laguna

ONhE en 87 ojos sanos y 71 ojos glaucomatosos. En este estudio, los valores de defecto medio fueron superiores a los de los pacientes incluidos en este estudio, por lo que nuestros pacientes con glaucoma se encontraban en un estadio más incipiente de la enfermedad. Nuestros resultados concuerdan con los encontrados por Pena Betancor et al, ya que la cantidad relativa de hemoglobina también presentó una reducción significativa en todos los sectores del anillo neuroretiniano, excepto en el sector temporal 311° a 40°.

Es posible que la cantidad de hemoglobina en el sector temporal sea el parámetro con menor diferencia entre sujetos normales y pacientes con glaucoma y que esta menor diferencia esté relacionado con el menor tamaño del borde neuroretiniano a este nivel.

El parámetro GDF del programa Laguna ONhE combina los resultados de la cantidad de hemoglobina obtenida en varias regiones de la ONH para diferenciar entre glaucoma y normalidad. Esta combinación podría mejorar el rendimiento diagnóstico del análisis de ONH Hb solo.

Además, el parámetro GDF de Laguna ONhE ha demostrado tener un alto rendimiento diagnóstico similar al de la densidad vascular peripapilar o densidad de vasos circumpapilares, wcpVD de la OCTA, que ha demostrado tener un rendimiento diagnóstico superior al de la medida de la densidad capilar vascular papilar o macular en estudios previos.^{136,139,140}

De estos dos parámetros, la densidad vascular peripapilar y el índice GDF, este último muestra mejores niveles de sensibilidad así como cociente de verosimilitud positivo y negativo cuando se establece una especificidad del 80%.

Parece, a la vista de los resultados de esta tesis, que ambos métodos son capaces de identificar cambios en pacientes con glaucoma, relacionados con la micro circulación alterada a nivel papilar.

Además, los parámetros más relevantes del programa OCTA y Laguna ONhE están moderadamente correlacionados, lo que podría sugerir que ambos métodos de medida, aunque cuantifican el daño glaucomatoso de manera diferente, podrían medir cambios a nivel de la micro circulación papilar en pacientes con glaucoma. La correlación entre la cantidad de hemoglobina papilar y la densidad de vasos papilares fue mayor que la encontrada entre la cantidad de hemoglobina papilar y la densidad de vasos circumpapilares.

Esto tiene sentido ya que la coloración de la ONH depende de la cantidad de Hb contenida en la papila y, por lo tanto, está más relacionada con la cantidad de vasos presentes en la papila que con la circumpapilar.

Sin embargo, el índice GDF se correlaciona significativamente con la densidad de vasos papilares, circumpapilares y maculares, y los pacientes con menor densidad de vasos presentan valores de GDF más negativos o patológicos, como ya se ha descrito en estudios previos.

No está claro si los cambios vasculares son una consecuencia primaria o secundaria del glaucoma.

La perfusión retiniana reducida conduce a una muerte más rápida de las células ganglionares de la retina, pero por otro lado, la OCTA puede detectar demandas metabólicas más bajas o alteración vascular debido a la disfunción de las células ganglionares de la retina.

Moghimi et al¹²⁷ encontraron que los parámetros de OCTA se asociaron significativamente con la tasa de disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con GPAA en estadio incipiente a moderado a lo largo de su seguimiento. Los pacientes con una densidad basal de vasos maculares y circumpapilares más baja tendían a progresar significativamente más rápido que aquellos pacientes con valores más altos. Yarmohammadi et al¹⁰⁴ demostraron la capacidad de la OCTA para discriminar entre sujetos sospechosos de glaucoma y sujetos sanos. Cabe señalar que los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban un defecto medio inferior a 6 dB, siendo pacientes con glaucoma incipiente y que la excavación papilar media fue de 0,7. Lo que indica que tanto Laguna ONhE como OCTA pueden detectar cambios relacionados con la micro circulación retiniana incluso en estadios iniciales de la enfermedad.

A la vista de los resultados encontrados en esta tesis y a falta de estudios con un mayor número de pacientes, parece que ambos procedimientos, Laguna ONhE y OCTA, aunque cuantifican de forma diferente el daño glaucomatoso, pueden identificar cambios en la microcirculación papilar en pacientes con glaucoma y tienen la misma validez diagnóstica.

El procedimiento del análisis colorimétrico en retinografías que se realiza con Laguna ONhE ofrece algunas ventajas sobre OCTA. El primero de ellos está relacionado con la duración del examen OCTA. Una de las desventajas de la OCTA es la duración del examen, que es superior al tiempo de exploración con SD-OCT, lo que puede suponer una limitación a la hora de explorar

pacientes que no cooperan. En este estudio, cuatro pacientes no pudieron ser incluidos en el análisis final de datos, tres de ellos por falta de colaboración que imposibilitó completar el análisis con OCTA. La mala calidad de imagen de OCTA debido a errores de segmentación hizo que las imágenes obtenidas con OCTA fueran ilegibles. Sin embargo, el programa Laguna ONhE puede ser utilizado en pacientes que ya sea por su baja agudeza visual o por su edad no son capaces de mantener fija la mirada en un punto de fijación preestablecido durante un tiempo, ya que el análisis de la cantidad de ONH Hb requiere de una retinografía de buena calidad, aunque la imagen de la papila esté descentrada, como ya se ha demostrado en estudios previos realizados en pacientes con mayores dificultades para mantener la fijación o la colaboración como los niños que padecen glaucoma infantil. De hecho, una interesante aplicación del método podría ser el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.¹⁴²

Adicionalmente, otra de las ventajas del software Laguna ONhE frente a la OCTA es su precio, que viene determinado por el coste de la cámara de fondo de ojo, herramienta de diagnóstico que actualmente es fundamental en cualquier clínica oftalmológica.

Laguna ONhE es un método no invasivo y económico ya que se realiza sobre las retinografías.

Los dispositivos de diagnóstico como la OCTA son inaccesibles para muchos especialistas en el área de oftalmología por su precio.

Este estudio, que analiza la capacidad diagnóstica de Laguna ONhE y OCTA presenta limitaciones.

No todos los sujetos incluidos en el estudio fueron explorados con campo visual. Los sujetos sanos no fueron evaluados con campo visual ya que la mayoría eran voluntarios sanos que acudían a las consultas oftalmológicas para refracción o revisión anual.

Sin embargo, a todos los sujetos incluidos en el estudio se le realizó un examen con SD-OCT para medir los valores de análisis de capa de fibras nerviosas peripapilar y se encontró que todos los participantes sanos presentaban valores dentro de la normalidad.

Otra limitación es el tamaño de la muestra ya que se trata de un estudio preliminar, realizado con una OCTA que se prestó al Servicio de Oftalmología durante un tiempo limitado para realizar estudios de investigación.

A pesar del reducido tamaño por parte de la muestra, se logró suficiente potencia estadística, superior a 0,80, en todas las comparaciones entre los parámetros estudiados.

6.2 ESTUDIO 2: DIFERENCIAS EN LA DENSIDAD VASCULAR PAPILAR, PERIPAPILAR Y MACULAR ENTRE SEXOS EN PACIENTES CON GLAUCOMA.

Los estudios que evalúan las diferencias en cuanto al género o sexo en pacientes con glaucoma son aún escasos.

Hay estudios previos que han demostrado que el consenso sobre la tendencia a tener mayor riesgo de desarrollar glaucoma en el caso de ser hombre es poco claro.¹⁴³⁻¹⁴⁴

Diferentes estudios han mostrado distintas prevalencias de glaucoma entre hombres y mujeres en población blanca: el estudio Rotterdam mostró mayor prevalencia en hombres¹⁴³ en contraste con la mayor prevalencia entre las mujeres que se muestra en el Blue Mountains Eye Study.³⁰

En realidad, podríamos considerar que la prevalencia de GPAA ajustada por edad podría ser mayor en los hombres, especialmente entre la población negra.¹²

Algunos estudios sugieren que las hormonas sexuales femeninas pueden ser factores protectores frente al glaucoma.^{33,145}

Por otro lado, se ha demostrado unas cifras de PIO más altas después de la menopausia. Este hecho podría explicarse en parte por el efecto del estradiol sobre el tono del músculo liso y la resistencia vascular. Los receptores hormonales están ubicados en el cuerpo ciliar y el sistema de drenaje del acuoso, y por lo tanto, los cambios hormonales podrían influir en la PIO, al reducir la producción de humor acuoso y aumentar el flujo de la salida del mismo.^{146,147}

En nuestro estudio encontramos un menor espesor de la capa de fibras nerviosas de forma global y sectorial en hombres que en mujeres en pacientes con glaucoma incipiente.

En el grupo de pacientes con glaucoma moderado, el grosor medio de la RNFL de los hombres fue dos micras inferior al de las mujeres, aunque esta diferencia no fue significativa. Se sabe que el grosor de la RNFL disminuye con la edad. Aunque la diferencia de edad entre hombres y

mujeres en cada uno de los grupos de diagnóstico no fue significativa, los hombres en el grupo de GPAA incipiente eran dos años mayores que las mujeres mientras que en el grupo de GPAA moderado, los hombres eran tres años más jóvenes. Se estima que el espesor total de la RNFL disminuye alrededor de 0,23 micras cada año^{148,149} de modo que el menor espesor de RNFL encontrado en hombres en el grupo de pacientes con glaucoma incipiente no estaría justificado por la diferencia de edad entre hombres y mujeres. Es posible que, en el grupo de pacientes con glaucoma moderado, sin importar que los hombres tuvieran dos micras menos de espesor de RNFL, esa diferencia podría no haber alcanzado el nivel de diferencia estadísticamente significativa debido al escaso número de sujetos incluidos en este grupo.

Los resultados obtenidos con la OCTA mostraron mayores alteraciones en la densidad de los vasos peripapilares y maculares, en los pacientes con glaucoma que en el grupo de control.

Los hombres con glaucoma presentaron menos densidad de vasos en la cabeza del nervio óptico y la mácula siendo clínicamente relevante en pacientes con estadio incipiente de glaucoma. Es más, la densidad de los vasos a nivel macular fue significativamente menor en los hombres en pacientes con glaucoma incipiente y la significación estadística fue cercana a 0,02 en cuanto a las diferencias en la densidad vascular peripapilar (la media de la densidad vascular peripapilar en los hombres $15,53 \pm 2,45$ vs la densidad vascular peripapilar media en las mujeres que fue $16,81 \pm 3,17$, $P=0,032$).

Es posible que el número de pacientes incluidos en el grupo glaucoma moderado, o bien no fue suficiente para alcanzar una significación estadística en las diferencias vasculares peripapilar y macular entre hombres y mujeres ya que la significación estadística fue de 0,02 en las diferencias en la densidad vascular peripapilar (densidad media de los hombres $13,16 \pm 2,00\%$ versus densidad media de mujeres $14,69 \pm 2,82\%$, $P=0,056$). El tamaño muestral estimado para alcanzar una diferencia estadísticamente significativa es de 53 pacientes, ($\alpha= 0,05$, $\beta= 0,20$, 80% de la potencia).

Algunos estudios han informado de cambios en la densidad de los vasos maculares en el glaucoma.^{138,150} Los parámetros de densidad vascular peripapilar parecen tener mayor capacidad diagnóstica en glaucoma que la densidad de los vasos maculares^{136,139,140} lo que

justificaría en parte que no hayamos encontrado diferencias entre hombres y mujeres en la densidad vascular macular en este grupo.

Se ha demostrado que la densidad de los vasos maculares se reduce en ojos glaucomatosos en comparación con los ojos sanos.^{151,152} El daño de la RNFL en el glaucoma incipiente puede ser más evidente.¹⁵³ Por lo tanto, la densidad de vasos a nivel papilar así como el grosor de la RNFL pueden no identificar cambios glaucomatosos precoces.

Poco se sabe acerca de las diferencias específicas de género en el flujo sanguíneo ocular y su regulación. Los datos sobre las diferencias de género en el flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico disponibles actualmente son escasos.¹⁵⁴ La velocidad de flujo sanguíneo es más rápida en el nervio óptico en mujeres que en hombres, pero la mayoría de los estudios se han realizado utilizando análisis con Doppler en los vasos retrobulbares para medir la velocidad de flujo en los vasos sanguíneos.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Actualmente, no existen estudios que analicen la diferencia de la perfusión ocular entre hombres y mujeres.

En este estudio 2 de la tesis doctoral, encontramos una disminución en la densidad de vasos en los ojos glaucomatosos, que se correlacionaba con el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares. Además, el grosor de la RNFL presentó una correlación más fuerte con la densidad de vasos papilares que con la densidad de vasos a nivel macular. No está claro si los cambios vasculares son un efecto o consecuencia primaria o secundaria en el glaucoma. La reducción de la perfusión retiniana conduce a una muerte más rápida de las células ganglionares de la retina, pero, por otro lado, la OCTA puede detectar demandas metabólicas más bajas o disregulación vascular debido a una disfunción en las células ganglionares de la retina. Moghimi et al.¹²⁷ encontró que los parámetros de OCTA estaban asociados significativamente con la tasa de disminución de la RNFL en pacientes con GPAA en los estadios incipiente a moderado a lo largo del seguimiento de estos pacientes. Aquellos que tenían una densidad vascular peripapilar y macular más bajas de forma basal, es decir, al inicio del seguimiento, parecían tener una tendencia a progresar más rápidamente que aquellos con mayor densidad vascular.

Nuestros resultados concuerdan con otros estudios en los que la densidad de vasos medida mediante técnicas no invasivas fueron significativamente más bajas en pacientes con

glaucoma.^{113,158,159} estos datos sugieren que las mediciones de OCTA tienen buena correlación con la gravedad del daño estructural en el glaucoma.

Se ha demostrado que la isquemia del nervio óptico y la reducción del flujo sanguíneo ocular se asocian con el desarrollo y la progresión del glaucoma.¹³³⁻¹³⁵ En el presente estudio, Las diferencias relacionadas con el sexo solo se mostraron en pacientes con glaucoma en etapa incipiente, cuando los cambios vasculares podrían preceder a la pérdida de RNFL y tener un papel causal. El factor vascular podría jugar un papel más importante en esta fase de la enfermedad y las mujeres, debido al efecto protector de los estrógenos, tendría menor alteración en la densidad vascular.¹⁶⁰⁻¹⁶³ Como este es un estudio transversal, nuestros resultados no pueden responder a esta pregunta.

Este estudio tiene limitaciones. Se trata de un estudio preliminar, realizado con un OCTA que fue cedida durante un tiempo limitado para realizar estudios de investigación en Oftalmología. Por ello, el número de pacientes incluidos en el grupo de glaucoma moderado fue bajo lo que puede haber influido en que no se encontraran diferencias significativas entre hombres y mujeres en la densidad de vasos y el grosor de la RNFL en este grupo. Tampoco se incluyeron pacientes con hipertensión ocular o pacientes con glaucoma en estadios avanzados; por lo tanto, no fue posible determinar si las diferencias en la vascularización entre los hombres y las mujeres están presentes también en estas etapas de la enfermedad.

7 CONCLUSIONES

1. El programa Laguna ONhE y la OCT-A tienen una validez diagnóstica similar en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. La cantidad de hemoglobina y la densidad de vasos peripapilares, papilares y maculares están bien correlacionadas y presentan valores más bajos en ojos de pacientes con glaucoma.

2. Tanto el grosor de la capa de fibras nerviosas como la densidad de vasos peripapilares y maculares son inferiores en los hombres que en las mujeres con glaucoma, de forma más marcada en los pacientes glaucomatosos en fase incipiente de la enfermedad.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov;82(11):844-51.
2. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1711-20.
3. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996 May;80(5):389-93.
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):262-7.
5. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30.
6. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
7. Renu Jogi. (2009) *Basic Ophthalmology.* Jaype Brothers Medical Publishers (P) Ltd. ISBN 978-81-8448-451-9.
8. Christopher A. Girkin. *Basic and Clinical Science Course. Glaucoma (2019).* American Academy of Ophthalmology.
9. Lee BL, Bathija R, Weinreb RN. The definition of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 1998;7(6):366-71
10. Weinreb RN, Leung CK, Crowston JG, Medeiros FA, Friedman DS, Wiggs JL, Martin KR. Primary open-angle glaucoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Sep 22;2:16067.
11. Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol.* 2008 Mar;19(2):85-8.

12. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Oct;47(10):4254-61.
13. 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. doi: 10.1136/bjo.86.2.238. PMID: 11815354; PMCID: PMC1771026.
14. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014 May 14;311(18):1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
15. Muñoz-Negrete FJ, González-Martín-Moro J, Casas-Llera P, Urcelay-Segura JL, Rebolleda G, Ussa F, Güerri Monclús N, Méndez Hernández C, Moreno-Montañés J, Villegas Pérez MP, Pablo LE, García-Feijó J. Guidelines for treatment of chronic primary angle-closure glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015 Mar;90(3):119-38. English, Spanish.
16. Wilcock BP, Peiffer RL, Jr, Davidson MG: The causes of glaucoma in cats. *Vet Pathol* 27:35-40, 1990.
17. Blocker T, van der Woerd A: The feline glaucomas: 82 cases (1995- 1999). *Vet Ophthalmol* 4:81-85, 2001.
18. Peiffer R, Wilcock B: Histopathologic study of uveitis in cats: 139 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc* 198:135-138, 1991.
19. Glaze MB, Gelatt KN: Feline Ophthalmology, in Gelatt KN (ed): *Veterinary Ophthalmology* (ed 3). Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, 997-1052.
20. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep.* 2021 Jul 2;11(1):13762. doi: 10.1038/s41598-021-92971-w. PMID: 34215769; PMCID: PMC8253788.
21. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99:1499-1504.
22. Hu Z, Zhao ZL, Dong FT. An epidemiological investigation of glaucoma in Beijing and Shun-Yi county. *Chin J Ophthalmol* 1989; 25:115-118.
23. Kapetanakis, V. V. et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and metaanalysis. *Br. J. Ophthalmol.* 100, 86-93 .

24. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 341-9.
25. Ritch R, Lowe RF. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, editors. *The glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1996. p. 801
26. George R, Panda S, Vijaya L. Blindness in glaucoma: primary open-angle glaucoma versus primary angle-closure glaucoma-a meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2022 Nov;36(11):2099-2105. doi: 10.1038/s41433-021-01802-9. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34645961; PMCID: PMC9582001.
27. Shon K, Wollstein G, Schuman JS, Sung KR. Prediction of glaucomatous visual field progression: pointwise analysis. *Curr Eye Res*. 2014 Jul;39(7):705-10. doi: 10.3109/02713683.2013.867353. PMID: 24892993; PMCID: PMC5542848.
28. Schoff EO, Hattenhauer MG, Ing HH, et al. Estimated incidence of open-angle glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* 2001; 108:882-886.
29. Quigley HA, Tielsch JM, Katz J, Sommer A. Rate of progression in open-angle glaucoma estimated from cross-sectional prevalence of visual field damage. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:355-363
30. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1996 Oct;103(10):1661-9.
31. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994 Jun;112(6):821-9.
32. Hulsman CA, Westendorp IC, Ramrattan RS, Wolfs RC, Witteman JC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Is open-angle glaucoma associated with early menopause? The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 15;154(2):138-44.
33. Lee AJ, Mitchell P, Rohtchina E, Healey PR. Female reproductive factors and open angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2003 Nov;87(11):1324-8.
34. Tehrani S. Gender difference in the pathophysiology and treatment of glaucoma. *Curr Eye Res*. 2015 Feb;40(2):191-200.
35. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I the European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007;114:3---9.

36. Nateras OSE, Harrison JM, Muir ER, et al. Choroidal blood flow decreases with age: an MRI study. *Curr Eye Res.* 2014;39:1059---1067.
37. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Apr;58(4):681-7.
38. Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *Can Med Assoc J.* 2011;183:E487---E494.
39. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3783---3789.
40. Nateras OSE, Harrison JM, Muir ER, et al. Choroidal blood flow decreases with age: an MRI study. *Curr Eye Res.* 2014;39:1059---1067.
41. Lin C-C, Hu C-C, Ho J-D, Chiu H-W, Lin H-C. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma. *Ophthalmology.* 2013;120:1559---1564.
42. Friedman, D. S. et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122(4), 532-538 (2004).
43. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2081-90.
44. Chen RI, Barbosa DT, Hsu CH, Porco TC, Lin SC. Ethnic differences in trabecular meshwork height by optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Apr;133(4):437-41.
45. La Rosa, F. A., Gross, R. L. & Orengo-Nania, S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch. Ophthalmol.* 119(1), 23-27 (2001).
46. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114:1965- 1972.) 50 中的 Goldmann, H. and Schmidt, T. (1957) Applanation tonometry. *Ophthalmologica*, 134(4): 221-242.
47. Anderson DR: Glaucoma: the damage caused by pressure. *Am .J] Ophlhahmd I 0&'485-495, 198.*
48. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, et al. Biostatistical analysis of the collaborative

- glaucoma study. 1. Summary report of the risk factors for glaucoma and visual field defects. *Arch Ophthalmol* 98:2163-21
49. Sonner A: Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 107:186-188, 1989.
 50. Lazaro C, Garcia-Feijoo J, Castillo A, et al. Impact of intraocular pressure after filtration surgery on visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17:357-362.
 51. Lee PP, Walt JW, Rosenblatt LC, et al. Association between intraocular pressure variation and glaucoma progression: data from a United States chart review. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:901-907.
 52. Hong S, Seong GJ, Hong YJ. Long-term intraocular pressure fluctuation and progressive visual field deterioration in patients with glaucoma and low intraocular pressures after a triple procedure. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:1010-1013.
 53. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2017 Aug 1;26(R1):R21-R27. doi: 10.1093/hmg/ddx184.
 54. Toh T, Liew SH, MacKinnon JR, et al. Central corneal thickness is highly heritable: the twin eye studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:3718- 3722.
 55. Toth GZ, Racz A, Tarnoki AD, et al. Genetic covariance between central corneal thickness and anterior chamber volume: a Hungarian twin study. *Twin Res Hum Genet* 2014; 17:397-404.
 56. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;39(1):23-42.
 57. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Dec;32(13):3145-66.
 58. Ethier CR. The inner wall of Schlemm's canal. *Exp Eye Res*. 2002 Feb;74(2):161-72.
 59. Johnson M. 'What controls aqueous humour outflow resistance?'. *Exp Eye Res*. 2006 Apr;82(4):545-57. doi: 10.1016/j.exer.2005.10.011. Epub 2006 Jan 4.
 60. Bradley JM, Vranka J, Colvis CM, Conger DM, Alexander JP, Fisk AS, Samples JR, Acott TS. Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Dec;39(13):2649-58.
 61. Bill A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*)

- with evidence for unconventional routes. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 911-9.
62. Zeimer RC, Gieser DK, Wilensky JT, Noth JM, Mori MM, Odunukwe EE. A practical venomanometer. Measurement of episcleral venous pressure and assessment of the normal range. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1447-9
 63. Anina Abraham, Sirisha Senthil, Kasu Prasad Reddy. *Clinical Ophthalmology* (2013). Jaype Brothers Medical Publishers (P) Ltd. ISBN: 978-93-5090-518-0.
 64. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefánsson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002 Jul;21(4):359-93.
 65. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma, II: the site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(4):635-649.
 66. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005 Jan;24(1):39-73.
 67. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchell RS. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Oct;41(11):3460-6.
 68. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994 Jul-Aug;39(1):23-42. doi: 10.1016/s0039-6257(05)80042-6.
 69. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Mar;31(2):152-81. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.002. Epub 2011 Dec 4.
 70. Ju WK, Kim KY, Lindsey JD, Angert M, Duong-Polk KX, Scott RT, Kim JJ, Kukhazov I, Ellisman MH, Perkins GA, Weinreb RN. Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA1 release in glaucomatous optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Nov;49(11):4903-11.
 71. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* March, 2009;20(2):73-78.
 72. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for

- primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107:1287-1293.
73. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the los angeles latino eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2872-2877.
74. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. May, 2010;149 (5):704-712.
75. Wang N, Xie X, Yang D, Xian J, Li Y, Ren R, Peng X, Jonas JB, Weinreb RN. Orbital cerebrospinal fluid space in glaucoma: the Beijing intracranial and intraocular pressure (iCOP) study. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2065-2073.e1.
76. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, Wang H, Li B, Zhang X, Wang N. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):259-66. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.058. Epub 2009 Dec 6.
77. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1995 Jul;120(1):92-102.
78. Ortiz Urdiain G., Díaz Flores I. *Histología del ojo y sus anexos*. A.G Cuscó, Ed. Barcelona, 1977.
79. Sampaolesi R. *Glaucoma*. Buenos Aires. Médica Panamericana, 1991.
80. Shaffer R.N. "Gonioscopy, Ophthalmoscopy and Perimetry." *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1960, vol. 64, p. 112-120.
81. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79.
82. Measuring intraocular pressure <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25594767/>
83. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):146-55.
84. Medeiros FA, Lisboa R, Zangwill LM, Liebmann JM, Girkin CA, Bowd C, Weinreb RN. Evaluation of progressive neuroretinal rim loss as a surrogate end point for development of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):100-109. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.06.026. Epub 2013 Aug 12. P

85. Visual Fields examination and interpretation. American Academy of ophthalmology 1990.
86. Los requisitos en oftalmología. Edic Harcaourt 2001.
87. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2017
88. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5036):1178-81.
89. D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and et al., "Optical coherence tomography," *Science* 254(5035), 1178-1181 (1991)
90. Mwanza JC, Budenz DL. Optical coherence tomography platforms and parameters for glaucoma diagnosis and progression. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015
91. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS. Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT556-67. doi: 10.1167/iov.16-19933.
92. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1572-8.
93. Sánchez-García M, Rodríguez de la Vega R, González-Hernández M, González de la Rosa M. Variabilidad interindividual y reproducibilidad de tres métodos de medida del espesor de la capa de fibras nerviosas [Variability and reproducibility of 3 methods for measuring the thickness of the nerve fiber layer]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 Oct;88(10):393-7. Spanish.
94. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS. Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT556-67.
95. Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH, et al. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma* 2020;29:312-21.
96. Igarashi R, Ochiai S, Togano T, et al. Foveal avascular zone measurement via optical coherence tomography angiography and its relationship with the visual field in eyes with open-angle glaucoma [published online ahead of print, 2020 mar 19]. *J Glaucoma*.
97. Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, et al. Ganglion cell complex thickness and macular vessel density loss in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2020;S0161- 6420(20)30014-

- 2.
98. Lipson BK, Yannuzzi LA. Complications of intravenous fluorescein injections. *Int Ophthalmol Clin.* 1989;29(3):200-205.
99. Chen CL, Wang RK. Optical coherence tomography based angiography [Invited]. *Biomed Opt Express.* 2017 Jan 24;8(2):1056-1082.
100. Chen CL, Wang RK. Optical coherence tomography based angiography [Invited]. *Biomed Opt Express.* 2017 Jan 24;8(2):1056-1082.
101. Agemy S, Sripsema N, Shah C, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina.* 2015;35:2353-2363.
102. Pechauer AD, Jia Y, Liu L, et al. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:3287-3291.
103. Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014;121:1322-1332.
104. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology* 2016;123:2498-508.
105. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Jul;44(5):388-99. doi: 10.1111/ceo.12683. Epub 2016 Feb 11.
106. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, et al. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:482-9.
107. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, et al. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1562-8
108. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am.* 2021 May;105(3):493-510. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.004. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33926643.
109. Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? *Clin Ophthalmol.* 2008 Dec;2(4):849-61. doi:

10.2147/opth.s2774.

110. Kierstan Boyd. What Is Glaucoma? Symptoms, Causes, Diagnosis, Treatment. (2022). American Academy of Ophthalmology. <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-glaucoma>
111. WuDunn D, Takusagawa HL, Sit AJ, Rosdahl JA, Radhakrishnan S, Hoguet A, Han Y, Chen TC. OCT Angiography for the Diagnosis of Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2021 Aug;128(8):1222-1235. doi: 10.1016/j.optha.2020.12.027. Epub 2021 Feb 23.
112. Martucci A, Giannini C, Di Marino M, Sorge RP, Aiello F, Scuteri D, Mancino R, Nucci C, Cesareo M. Evaluation of putative differences in vessel density and flow area in normal tension and high-pressure glaucoma using OCT-angiography. *Prog Brain Res*. 2020;257:85-98. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.07.006. Epub 2020 Sep 7.
113. Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, Shi G, Sun X. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Sep;253(9):1557-64. doi: 10.1007/s00417-015-3095-y. Epub 2015 Aug 11.
114. Gonzalez-Hernandez M, Gonzalez-Hernandez D, Perez-Barbudo D, Rodriguez-Esteve P, Betancor-Caro N, Gonzalez de la Rosa M. Fully Automated Colorimetric Analysis of the Optic Nerve Aided by Deep Learning and Its Association with Perimetry and OCT for the Study of Glaucoma. *J Clin Med*. 2021 Jul 22;10(15):3231.
115. Rocha JAG, Dias DT, Lemos MBC, Kanadani FN, Paranhos A Jr, Gracitelli CPB, Prata TS. Optic Nerve Head Hemoglobin Levels in Glaucoma: A Structural and Functional Correlation Study. *J Ophthalmol*. 2021 Oct 7;2021:9916102.
116. 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*. 2016 Nov;94(7):697-704.
117. Monteiro-Henriques I, Rocha-Sousa A, Barbosa-Breda J. Optical coherence tomography angiography changes in cardiovascular systemic diseases and risk factors: A Review. *Acta Ophthalmol*. 2022 Feb;100(1):e1-e15. Epub 2021 Mar 29.

118. Available from: <https://doi.org/10.1111/aos.14851>
119. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, Rodriguez-Uña I, Fernandez-Perez C, Gonzalez de la Rosa M. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma*. 2016 Apr;25(4):348-54.
120. Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimating the Amount of Hemoglobin in the Neuroretinal Rim Using Color Images and OCT. *Curr Eye Res*. 2016 Jun;41(6):798-805. Epub 2015 Sep 23.
121. Gonzalez-Hernandez M, Sigut Saavedra J, Gonzalez de la Rosa M. Relationship between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Hemoglobin Present in the Optic Nerve Head in Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2017;2017:2340236. doi: 10.1155/2017/2340236. Epub 2017 Jun 4.
122. Gonzalez-Hernandez D, Diaz-Aleman T, Perez-Barbudo D, et al. Segmentation of the optic nerve head based on deep learning to determine its hemoglobin content in normal and glaucomatous subjects. *J Clin Exp Ophthalmol* 2018;9:5.
123. Flammer J, Haefliger IO, Orgül S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999 Jun;8(3):212-9.
124. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:79-83.
125. Werne A, Harris A, Moore D. The circadian variations in systemic blood pressure, ocular perfusion pressure, and ocular blood flow: risk factors for glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2008;53:559-67.
126. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, Davis E, Morrison JC, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Sep;133(9):1045-52.
127. Moghimi S, Zangwill LM, Pentecost RC, Hasenstab K, Ghahari E, Hou H, Christopher M, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Shoji T, Bowd C, Weinreb RN. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2018 Nov;125(11):1720-1728.
128. Comune C, Montorio D, Cennamo G. Optical coherence tomography angiography in myopic peripapillary intrachoroidal cavitation complicated by choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Jul;31(4):1920-1924.

129. Abdelrahman AM, Eltanamly RM, Elsanabary Z, Hassan LM. Optical coherence tomography angiography in juvenile open angle glaucoma: correlation between structure and perfusion. *Int Ophthalmol*. 2021;41(3):883-889.
130. Fang PP, Lindner M, Steinberg JS, Müller PL, Gliem M, Charbel Issa P, Krohne TU, Holz FG. Klinische Anwendungen der OCT-Angiographie [Clinical applications of OCT angiography]. *Ophthalmologe*. 2016 Jan;113(1):14-22. German.
131. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Mendez C. Glaucoma imaging: Measuring haemoglobin levels in the optic nerve head for glaucoma management. In: Ferreras A, ed. Heidelberg: Glaucoma Imaging, Springer, 2016: 265-80.
132. Crittin M, Riva C, Functional imaging of the human papilla and peripapillary region based on flicker-induced reflectance changes. *Neurosci Lett* 2004;360:141-4.
133. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011;93:141-55.
134. Moore NA, Harris A, Wentz S, Verticchio Vercellin AC, Parekh P, Gross J, Hussain RM, Thieme C, Siesky B. Baseline retrobulbar blood flow is associated with both functional and structural glaucomatous progression after 4 years. *Br J Ophthalmol*. 2017 Mar;101(3):305-308.
135. Park HL, Kim JW, Park CK. Choroidal Microvasculature Dropout Is Associated with Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Glaucoma with Disc Hemorrhage. *Ophthalmology*. 2018 Jul;125(7):1003-1013.
136. Chung JK, Hwang YH, Wi JM, Kim M, Jung JJ. Glaucoma Diagnostic Ability of the Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Parameters. *Curr Eye Res*. 2017 Nov;42(11):1458-1467.
137. Yilmaz H, Karakurt Y, Icel E, Ugurlu A, Ucak T, Tasli NG, Elpeze SB. Normative Data Assessment of Vessel Density and Foveal Avascular Zone Metrics Using AngioScan Software. *Curr Eye Res*. 2019 Dec;44(12):1345-1352.
138. Wu J, Sebastian RT, Chu CJ, McGregor F, Dick AD, Liu L. Reduced Macular Vessel Density and Capillary Perfusion in Glaucoma Detected Using OCT Angiography. *Curr Eye Res*. 2019 May;44(5):533-540. Epub 2019 Jan 2.
139. Triolo G, Rabiolo A, Shemonski ND, Fard A, Di Matteo F, Sacconi R, Bettin P, Magazzeni S,

- Querques G, Vazquez LE, Barboni P, Bandello F. Optical Coherence Tomography Angiography Macular and Peripapillary Vessel Perfusion Density in Healthy Subjects, Glaucoma Suspects, and Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Nov 1;58(13):5713-5722
140. Yip VCH, Wong HT, Yong VKY, Lim BA, Hee OK, Cheng J, Fu H, Lim C, Tay ELT, Loo-Valdez RG, Teo HY, Lim Ph A, Yip LWL. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc and Macula Vessel Density in Glaucoma and Healthy Eyes. *J Glaucoma.* 2019 Jan;28(1):80-87.
141. Jonas JB, Fernández MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology.* 1993 Jan;100(1):63-8. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31694-7. PMID: 8433829.
142. Perucho-González L, Méndez-Hernández CD, González-de-la-Rosa M, Fernández-Pérez C, Sáez-Francés F, Andrés-Guerrero V, García-Feijóo J. Preliminary Study of the Differences in Optic Nerve Head Hemoglobin Measures Between Patients With and Without Childhood Glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017 Nov 1;54(6):387-394.
143. 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 17;266(3):369-74.
144. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2004 Aug;111(8):1439-48.
145. Pasquale LR, Rosner BA, Hankinson SE, Kang JH. Attributes of female reproductive aging and their relation to primary open-angle glaucoma: a prospective study. *J Glaucoma.* 2007 Oct-Nov;16(7):598-605.
146. Altıntaş O, Caglar Y, Yüksel N, Demirci A, Karabaş L. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophthalmologica.* 2004 Mar-Apr;218(2):120-9.
147. Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Aug;40(9):1906-11.

148. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):921-6.
149. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, Ye C, Liu S, Lai G, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):731-7.
150. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S. OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Aug;256(8):1499-1508.
151. Chen HS, Liu CH, Wu WC, Tseng HJ, Lee YS. Optical Coherence Tomography Angiography of the Superficial Microvasculature in the Macular and Peripapillary Areas in Glaucomatous and Healthy Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jul 1;58(9):3637-3645.
152. Choi J, Kwon J, Shin JW, Lee J, Lee S, Kook MS. Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. *PLoS One*. 2017 Sep 21;12(9):e0184948.
153. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, Xu G, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):267-74. Epub 2009 Dec 6.
154. Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G, Popa-Cherecheanu A. Gender differences in ocular blood flow. *Curr Eye Res*. 2015 Feb;40(2):201-12. doi: 10.3109/02713683.2014.906625. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24892919; PMCID: PMC4364251.
155. Iwase T, Yamamoto K, Yanagida K, Ra E, Ito Y, Murotani K, Terasaki H. Investigation of causes of sex-related differences in ocular blood flow in healthy eyes determined by laser speckle flowgraphy. *Sci Rep*. 2017 Oct 24;7(1):13878. doi: 10.1038/s41598-017-14118-0. PMID: 29066801; PMCID: PMC5655330.
156. Aizawa N, Kunikata H, Nitta F, Shiga Y, Omodaka K, Tsuda S, Nakazawa T. Age- and Sex-Dependency of Laser Speckle Flowgraphy Measurements of Optic Nerve Vessel Microcirculation. *PLoS One*. 2016 Feb 12;11(2):e0148812. doi: 10.1371/journal.pone.0148812. PMID: 26872348; PMCID: PMC4752292.
157. Yanagida K, Iwase T, Yamamoto K, Ra E, Kaneko H, Murotani K, Matsui S, Terasaki H. Sex-

- Related Differences in Ocular Blood Flow of Healthy Subjects Using Laser Speckle Flowgraphy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Jul;56(8):4880-90.
158. Yokoyama Y, Aizawa N, Chiba N, Omodaka K, Nakamura M, Otomo T, Yokokura S, Fuse N, Nakazawa T. Significant correlations between optic nerve head microcirculation and visual field defects and nerve fiber layer loss in glaucoma patients with myopic glaucomatous disk. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1721-7.
159. 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.
160. Faria AF, de Souza MA, Geber S. Vascular resistance of central retinal artery is reduced in postmenopausal women after use of estrogen. *Menopause.* 2011 Aug;18(8):869-72.
161. Harris-Yitzhak M, Harris A, Ben-Refael Z, Zarfati D, Garzosi HJ, Martin BJ. Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics. *Am J Ophthalmol.* 2000 May;129(5):623-8.
162. Toker E, Yenice O, Akpınar I, Aribal E, Kazokoglu H. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003 Dec;81(6):617-24. doi: 10.1111/j.1395-3907.2003.00160.x. PMID: 14641265.
163. Viana LC, Faria M, Pettersen H, Sampaio M, Geber S. Menstrual phase-related differences in the pulsatility index on the central retinal artery suggest an oestrogen vasodilatation effect that antagonizes with progesterone. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Mar;283(3):569-73.

9 ANEXO I APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. AOCTCVRFTFM 2020 - C.I. 20/287-E

11 de mayo de 2020

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 22/04/2020, acta 4.2/20 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: Estudio de la vascularización papilar y macular en pacientes con Glaucoma de ángulo abierto. Análisis comparativo con el espesor de la capa de fibras nerviosas y campo visual.

Código Interno: 20/287-E

Versión Protocolo Evaluada: sin versión

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / sin versión

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 dicho proyecto por la **Dra. Carmen Méndez Hernández** como investigadora principal en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 11 de mayo de 2020

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

10 ANEXO II CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información al paciente Estudio de la vascularización papilar y macular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Análisis comparativo con el espesor de la capa de fibras nerviosas y campo visual. Estimado Paciente: Se le ha solicitado que participe voluntariamente en un ensayo promovido por oftalmólogos investigadores del Hospital Clínico San Carlos. Este folleto le facilitará información importante acerca de este estudio. Le pedimos que lea detenidamente la información y que pregunte a su médico si hay algo que no está claro o si tiene alguna pregunta. Se le propone participar en un estudio promovido por el Departamento de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del HCSC, declarado de Helsinki. El investigador principal del estudio es la Dra. Carmen Méndez Hernández. Las características clínicas del grupo de pacientes en los que usted está incluido se determinan por la existencia de glaucoma o sospecha de glaucoma con indicación de tratamiento médico o quirúrgico para bajar la presión intraocular. El glaucoma es una enfermedad ocular que deteriora gradualmente la vista. En general, el glaucoma no presenta síntomas y sin el tratamiento adecuado, puede ocasionar ceguera. Mediante exámenes oculares periódicos, la detección temprana y el tratamiento, se puede prevenir la pérdida de la vista. En la mayoría de los pacientes de glaucoma, el sistema de drenaje del ojo se obstruye de manera que el líquido intraocular no puede drenarse. A medida que el líquido se acumula, aumenta la presión en el interior del ojo. La presión elevada daña el nervio óptico que es muy sensible, y ocasiona la pérdida irreversible de la vista. ¿Por qué se pierde la visión? El ojo tiene millones de fibras nerviosas que van de la retina al nervio óptico. Estas fibras se juntan en el nervio óptico. A medida que aumenta la presión del líquido en el interior del ojo, daña estas fibras nerviosas sensibles y comienzan a morir. A medida que se mueren, la cabeza de nervio óptico comienza a ahuecarse y adopta una forma de copa. Si la presión se mantiene demasiado elevada por mucho tiempo, el exceso de presión puede dañar el nervio óptico de forma irreversible y ocasionar la pérdida de la vista. El aumento de la presión intraocular es la causa principal de este daño en el nervio óptico. Los resultados de los últimos estudios realizados sobre glaucoma, demuestran que hay otros factores asociados sobre los que se debe actuar como el descenso del flujo sanguíneo al nervio óptico. Eso explicaría el motivo por el que pacientes con presión intraocular dentro de la normalidad siguen sufriendo la pérdida

visual. Entre los últimos avances tecnológicos en diagnóstico de glaucoma se encuentra la angiotomografía de coherencia óptica, que mide de forma no invasiva e indolora la cantidad de pequeños vasos que hay en la retina. En este estudio tratamos de identificar los cambios en los vasos de la retina y relacionarlos con el resto de pruebas realizadas en glaucoma para identificar el daño en el nervio óptico y la medida de la presión ocular. Un oftalmólogo examinará sus ojos y determinará si usted puede participar en el estudio. Este examen consta de una evaluación completa del estado de sus ojos. Si usted reúne las condiciones necesarias para participar en el estudio podrá ser incluido. Si es así se le realizarán las pruebas el mismo día que acuda a la cita que usted tiene en el departamento de Glaucoma del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos. Si acepta participar en este estudio, analizaremos la relación entre los cambios que se han ido produciendo a lo largo de los años de seguimiento en nuestro centro con campo visual y los cambios en la cantidad de vasos retinianos medidos con la angiotomografía de coherencia óptica. En este estudio no se realizarán pruebas diferentes a las que son necesarias por su enfermedad, ya que tanto la angiotomografía de coherencia óptica como el resto de procedimientos que haremos en la exploración ya se han incorporado en nuestra práctica clínica diaria.. Protocolo AOCTCVRFTFM 2020 15 Posibles riesgos y molestias. Usted realizará unas pruebas que habitualmente se realizan en la consulta de glaucoma. El registro de la presión se hace de forma rutinaria en glaucoma. La exploración dura unos minutos. No hay riesgos ni molestias adicionales por realizar la medida de la cantidad de vasos en la retina. El seguimiento de su enfermedad no se verá modificada por entrar en el estudio. No se realizarán pruebas diferentes a las que son necesarias por su enfermedad. La participación en este estudio es voluntaria. Beneficios. Usted no va a percibir beneficios directos por participar en este estudio. Uno de los beneficios al participar en este estudio, es contribuir al entendimiento más amplio de la actuación y rendimiento de las pruebas que utilizamos para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Condiciones de Participación. Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar o puede retirarse de este estudio en cualquier momento sin tener que dar razón alguna por ello. En cualquier momento durante el estudio, si se detecta cualquier daño o su médico opina que necesita tratamiento médico o que debe retirarse del estudio se le informará debidamente y se procederá en el sentido más adecuado para su diagnóstico y tratamiento. Todos los datos

relativos a usted y a su salud que se recojan durante el transcurso del estudio sólo serán utilizados para la realización del mismo y otros posibles estudios futuros relacionados con su patología y que sean aprobados previamente por un Comité de Ética. Sus datos se gestionarán bajo la confidencialidad más estricta: 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 investigador principal del estudio. El responsable del tratamiento de sus datos es el Centro, que guardará todas las medidas de seguridad necesarias para la protección de sus datos. De acuerdo con la nueva Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y supresión de datos. También tiene derecho a limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio, en la medida que sean aplicables. Para ejercitar estos derechos, diríjase al investigador principal del estudio Carmen Méndez Hernández, Departamento de Glaucoma, Hospital Clínico San Carlos. tfno 913303132.

Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a. Para obtener información más detallada puede consultar el siguiente enlace:
<https://www.aepd.es/sites/default/files/2019-10/guia-ciudadano.pdf>

Coordinador o Intermediario.

En caso de surgir algún interrogante acerca de esta investigación, su participación, o si ha sufrido un daño como consecuencia de este estudio, por favor sírvase contactar con LA investigadora.

Carmen Méndez Hernández al número de teléfono 91.330.31.32.

Hospital Clínico San Carlos

Servicio de Oftalmología

Unidad de Glaucoma