



ugr

Universidad
de Granada

Análisis de los flujos vasculares en el glaucoma
crónico simple y en el glaucoma de tensión normal

Tesis doctoral

José Enrique Muñoz de Escalona Rojas
Servicio de Oftamología del Hsp. Universitario San Cecilio de Granada

Directores: José Luís García Serrano
José Ignacio Muñoz Ávila
José Francisco Robles Garzón

Programa Oficial de Doctorado en Avances en Medicina y
Dermatología
Facultad de Medicina
Universidad de Granada

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José Enrique Muñoz de Escalona Rojas
D.L.: GR 897-2014
ISBN: 978-84-9028-914-3

A mis padres, Pepe y Charo, por su entrega altruista a sus hijos y nietas.
Gracias por hacernos crecer y apoyarnos para que sigamos alcanzando
nuestras propias metas

El doctorando José Enrique Muñoz de Escalona Rojas y los directores de la tesis José Luis García Serrano, José Ignacio Muñoz Ávila y José Francisco Robles Garzón garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.:


José Luis García Serrano

Fdo.:


José Enrique Muñoz de Escalona Rojas


José Ignacio Muñoz Ávila

Agradecimientos:

A José Luis García Serrano, por su inestimable apoyo y aliento, por haber estado ahí en todo momento, guiándome para que todo saliera perfecto siendo ejemplo de trabajo y profesionalidad. Sin ti esta tesis no hubiera salido adelante.

A José Francisco Robles Garzón por tratarse para mí de una referencia en el mundo de la oftalmología.

A José Ignacio Muñoz Ávila por todo lo que me enseñaste en mis años de residencia, gracias a lo que aprendí de ti ahora todo me es más fácil.

A Fermín Garrido-Pareja, por el valor incalculable de su trabajo en la realización de las ecografías oftálmicas. Gracias a tu dedicación todo esto ha sido posible.

A Iván García García, por haberme ayudado con el el soporte informático, gráficas, tablas, portada...Por haberme dedicado tantas horas de tu tiempo. Este trabajo es tanto tuyo como mío.

A mis excompañeros del Hospital comarcal de Melilla, de los que guardo un muy buen recuerdo, gracias por haberme brindado la oportunidad de trabajar en mis inicios como oftalmólogo y haberme hecho sentir arropado.

A mis compañeros del servicio de oftalmología del Hospital de Poniente de los que tanto aprendo cada día, por ser un ejemplo de trabajo en equipo. Sin lugar a dudas trabajar a vuestro lado este último año ha sido para mí un privilegio

A todos aquellos que han pasado por mi vida laboral: médicos, pacientes, familiares... porque son ellos los que de una forma directa o indirecta también han participado en la realización de esta tesis y en el desarrollo de mi vida como persona y como profesional.

A todo el personal del servicio de oftalmología del Hospital universitario San Cecilio de Granada, donde tuve la suerte de realizar mi residencia, trabajar con vosotros esos cuatro años fue para mí un regalo.

Resumen

El glaucoma es una enfermedad multifactorial en la que distintas causas interactúan para generar la enfermedad. Actualmente existen varias teorías que nos ayudan a comprender la etiopatogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG) tanto en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) como en el glaucoma de tensión normal (GTN), estas teorías explican los distintos aspectos de la producción de esta enfermedad. La teoría vascular que es sobre la que versa nuestro estudio sugiere que la pérdida axonal en el glaucoma es predominantemente resultado de la isquemia. De esta forma la inestabilidad en la perfusión del nervio óptico y la reducción del flujo sanguíneo ocular (FSO) podrían contribuir en gran medida al desarrollo y/o progresión de la NOG. Por otro lado, es conocida la asociación entre los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el GPAA y el GTN, sin embargo en la literatura científica existen pocos artículos que estudien la asociación entre GPAA y GTN con la presencia de enfermedades cardiovasculares (ECV).

Con nuestro estudio observacional analítico realizado en pacientes con GPAA, GTN y controles sanos estudiados mediante ecografía doppler color (EDC), pretendemos por un lado, aportar información sobre el flujo sanguíneo retrobulbar, así como valorar el riesgo de desarrollar tanto GPAA como GTN en función del FSO y los valores en los índices de resistencia (IR) de las principales arterias oftálmicas, y por otro lado, estudiar la asociación entre FRCV y glaucoma en nuestro medio analizando la controvertida relación entre GPAA y GTN con el hecho de presentar ECV.

Índice general

1. Justificación del trabajo e Hipótesis	17
1.1. Justificación	17
1.2. Hipótesis	19
2. Introducción	21
2.1. Introducción al glaucoma	21
2.1.1. Definición	21
2.1.2. Fisiología del humor acuoso y anatomía del disco óptico	21
2.1.3. Epidemiología	23
2.1.4. Glaucoma primario de ángulo abierto: definición y ca- racterísticas clínicas	23
2.1.5. Fisiopatología del glaucoma	27
2.1.6. Afectación molecular e histoquímica en el glaucoma y su interés terapéutico	33
2.1.7. Diagnóstico de glaucoma	36
2.1.8. Clasificación del glaucoma	36
2.2. Factores de Riesgo y glaucoma	39
2.2.1. Factores de riesgo para la producción de incremento en la PIO y la progresión a glaucoma	39
2.2.2. Papel del flujo vascular ocular	46
2.3. Anatomía y Fisiología	48
2.3.1. Anatomía y fisiología: generalidades	48
2.3.2. Fisiología	53
2.4. Síndrome de disregulación vascular	63
2.4.1. Definición del síndrome de disregulación vascular . . .	63
2.4.2. Disregulación vascular primaria	64
2.4.3. Disregulación vascular primaria y otros factores de riesgo para la neuropatía óptica glaucomatosa	68
2.4.4. Disregulación vascular primaria y circulación ocular .	69
2.4.5. Disregulación vascular primaria y otras enfermedades oculares	69
2.4.6. Disregulación vascular secundaria	70
2.5. Daño por reperfusión	70

2.5.1.	Concepto del daño por reperfusión	70
2.5.2.	¿Qué provoca el daño por reperfusión?	71
2.5.3.	¿Por qué el daño por reperfusión induce neuropatía óptica glaucomatosa?	72
2.5.4.	¿Hay signos de estrés oxidativo en el glaucoma?	72
2.5.5.	Neuropatía optica glaucomatosa y daño por reperfusión	75
2.6.	Medición del flujo sanguíneo ocular	77
2.6.1.	Flujometría Doppler láser y flujometría de barrido láser	77
2.6.2.	Flujo sanguíneo ocular pulsátil (FSOP)	79
2.6.3.	Analizador de vasos retinianos	80
2.6.4.	Interferometría láser	81
2.6.5.	Tonometría de contorno dinámico y amplitud del pul- so ocular	82
2.6.6.	Fluografía con láser Speckle (Láser moteado)	82
2.6.7.	Angiografía oftalmoscópica con láser escáner	83
2.6.8.	Oximetría retiniana	84
2.6.9.	Angiografía cuantitativa por OCT del flujo en la ca- beza del nervio óptico	84
2.6.10.	Ecografía Doppler color (EDC)	85
2.7.	Ecografía Ultrasonica	88
2.7.1.	Bases Físicas	88
2.7.2.	Efecto doppler	89
2.7.3.	El Escáner Dúplex	92
2.7.4.	La Ecografía Doppler Color en Oftalmología	93
2.7.5.	Análisis ecográfico de la arteria central de la retina y de la arteria oftálmica	94
2.7.6.	Utilidad y reproducibilidad de la Ecografía Doppler para el estudio hemodinámico retrobulbar	94
3.	Objetivos descriptivos y relacionales	97
3.1.	Hipótesis	97
3.2.	Objetivos	97
3.2.1.	Objetivos descriptivos	97
3.2.2.	Objetivos relacionales	97
4.	Material y métodos	99
4.1.	Diseño del estudio	99
4.2.	Participantes y selección de la muestra	99
4.2.1.	Criterios de inclusión	100
4.2.2.	Criterios de exclusión	102
4.3.	Variables de pendientes del estudio	102
4.4.	Historia clínica y pruebas	103
4.4.1.	Estructura de la historia clínica	103
4.4.2.	Pruebas realizadas	103

4.5. Técnica ecográfica	105
4.6. Metodología del campo visual	110
4.6.1. Programa G1X	110
4.7. Análisis estadístico	115
5. Resultados	117
5.1. Estadística descriptiva	117
5.1.1. Características del grupo control	118
5.1.2. Características del grupo GPAA	119
5.1.3. Características del grupo GTN	121
5.2. Estadística inferencial	123
5.2.1. Análisis de los factores de riesgo cardiovascular en los grupos de estudio	123
5.2.2. Análisis de los eventos cardiovasculares en los grupos de estudio	127
5.2.3. Análisis de las velocidades de flujo en las principales arterias oculares	130
5.2.4. Análisis de los índices de resistencia en las principales arterias oculares	134
5.2.5. Análisis de asociación bivariante entre índices globales del campo visual y los grupos de estudio	138
5.2.6. Análisis de correlación entre los índices globales del campo visual, y las variables de hemodinámica ocular.	140
5.2.7. Análisis de correlación entre las variables de hemodinámica ocular y los espesores corneales centrales	147
5.2.8. Análisis de la valoración del riesgo cardiovascular en función de las principales variables de la hemodinámica ocular	151
6. Discusión	161
6.1. Asociación: FRCV y grupos de estudio.	161
6.1.1. Diabetes y glaucoma	161
6.1.2. Hipertensión y glaucoma	162
6.1.3. Dislipemia, aterosclerosis y glaucoma	163
6.1.4. Conclusiones de los factores de riesgo cardiovascular y glaucoma	163
6.2. Asociación: ECV y grupos de estudio	165
6.2.1. Glaucoma de tensión normal y eventos cardiovasculares	165
6.2.2. Glaucoma primario de ángulo abierto y eventos cardiovasculares	166
6.3. Asociación: Velocidades flujo y glaucoma	167
6.4. Asociación: índices de resistencia de las principales arterias oculares y tipos de glaucoma	169
6.5. Asociación: índices globales y grupos de estudio	170

6.6. Asociación: índices globales y hemodinámica ocular	172
6.7. Asociación: hemodinámica ocular y espesores corneales centrales	174
6.7.1. Asociación entre flujo vascular ocular y espesores cor- neales centrales	174
6.7.2. Asociación entre velocidades de flujo, índices de resis- tencia y espesores corneales centrales	175
6.8. Asociación del riesgo cardiovascular y las VHO	177
6.9. Limitaciones del estudio	179
7. Conclusiones	181

Índice de figuras

2.1. Circulación del humor acuoso	22
2.2. Nervio óptico glaucomatoso	25
2.3. Glaucoma terminal	26
2.4. Defecto arciforme en el campo visual	27
2.5. Factor neurotrófico derivado del cerebro	29
2.6. Factores que predisponen a la fisiopatología glaucomatosa	32
2.7. Glaucoma congénito	41
2.8. Cierre angular	42
2.9. Irrigación del nervio óptico	49
2.10. Anillo de Zinn-Haller	52
2.11. Barrera hematoencefálica	59
2.12. Producción y acción del óxido nítrico	60
2.13. Producción y acción de la endotelina	62
2.14. Actuación del TNF- α en la apoptosis celular	75
2.15. Fisiopatología de la neuropatía óptica glaucomatosa	76
4.1. Modelo de consentimiento informado utilizado para la realización del estudio	101
4.2. Modelo de historia clínica	104
4.3. Ecógrafo Toshiba Aplio 770A	106
4.4. Posición exploratoria para ecografía ocular	107
4.5. Onda velocimétrica de la arteria oftálmica	109
4.6. Onda velocimétrica de la arteria central de la retina	109
4.7. Onda velocimétrica de la arteria ciliar posterior	109
4.8. Las pautas de los programas G1X	111
4.9. Campo visual con el programa G1X	112
5.1. Distribución del género en cada uno de los grupos	118
5.2. Porcentaje de población en cada grupo de estudio con y sin FRCV	125
5.3. Porcentaje de población en cada grupo de estudio con y sin ECV	128

5.4. Comparativa de las medias de las velocidades sistólicas de la ACR del OD entre pacientes con GPAA y el grupo control . .	132
5.5. Comparativa de las medias de las velocidades sistólicas de la ACR del OI entre pacientes con GPAA y el grupo control . .	133
5.6. Comparativa de las medias de los IR de la ACP entre los pacientes con GPAA y el grupo control	135
5.7. Comparativa de las medias de los IR de la ACP entre los pacientes con GTN y el grupo control	136
5.8. Defectos medios del campo visual en cada uno de los grupos de estudio	139
5.9. Sensibilidades medias del campo visual en cada uno de los grupos de estudio	140
5.10. Regresión lineal entre flujos vasculares oculares y defectos medios del campo visual	142
5.11. Regresión lineal entre flujos vasculares oculares y sensibilidades medias del campo visual	144
5.12. Regresión lineal entre los IR de la ACR y defectos medios del campo visual	145
5.13. Regresión lineal entre los IR de la ACP y defectos medios del campo visual	146
5.14. Regresión lineal entre los IR de la ACR y sensibilidad media del campo visual	148
5.15. Regresión lineal entre los IR de la ACP y sensibilidad media del campo visual	149
5.16. Regresión lineal entre el espesor corneal central y el flujo vascular ocular	150
5.17. Regresión lineal entre el espesor corneal central y VD de la ACR	152
5.18. Regresión lineal entre el espesor corneal central e IR de la ACR	153
5.19. Curva ROC	159

Índice de cuadros

2.1. Tabla de diagnóstico de glaucoma	37
2.2. Factores que predisponen a la fisiopatología glaucomatosa . .	39
2.3. Clasificación de los glaucomas de ángulo abierto y cerrado . .	40
2.4. Valores de la VSM,VDF e IR en sanos	96
5.1. Chi cuadrado entre variable grupo de estudio y género	117
5.2. Cuadro frecuencias variables cualitativas: grupo control . . .	119
5.3. Cuadro medias variables cuantitativas: grupo control	120
5.4. Cuadro frecuencias variables cualitativas: grupo GPAA	121
5.5. Cuadro medias variables cuantitativas: grupo GPAA	122
5.6. Cuadro frecuencias variables cualitativas: grupo GTN	123
5.7. Cuadro medias variables cuantitativas: grupo GTN	124
5.8. Chi cuadrado entre grupo control y GPAA en relación a la presencia o no de FRCV	125
5.9. Chi cuadrado entre grupo control y GTN en relación a la presencia o no de FRCV	126
5.10. Chi cuadrado entre grupo GPAA y GTN en relación a la presencia o no de FRCV	127
5.11. Chi cuadrado entre grupo control y GPAA en relación a la presencia o no de ECV	129
5.12. Chi cuadrado entre grupo control y GTN en relación a la presencia o no de ECV	129
5.13. Chi cuadrado entre grupo GPAA y GTN en relación a la presencia o no de ECV	130
5.14. Prueba T comparación medias velocidades flujo: GPAA, Con- troles	131
5.15. Prueba T comparación medias velocidades flujo: GTN, Con- troles	132
5.16. Prueba T comparación medias de velocidades medias: Con- troles, GPAA	133
5.17. Prueba T comparación medias de velocidades medias: Con- troles, GTN	134

5.18. Prueba T comparación medias índices de resistencia: GPAA, Controles	135
5.19. Prueba T comparación medias de los IR: GTN, Controles . .	136
5.20. Prueba T comparación medias de los IR: GPAA, GTN	137
5.21. Prueba T comparación medias de los IR: Controles, GPAA .	137
5.22. Prueba T comparación medias de los IR: Controles, GTN . .	138
5.23. Comparaciones múltiples de los mayores defectos medios en- tre los grupos de estudio	138
5.24. Comparaciones múltiples de las sensibilidades medias entre los grupos de estudio	140
5.25. Correlación: Flujos vasculares oculares, defectos medios . . .	141
5.26. Correlación: Flujos vasculares oculares, sensibilidades medias	143
5.27. Correlación: IR, defectos medios	143
5.28. Correlación: IR, sensibilidades medias	147
5.29. Correlación: Espesores corneales centrales, flujo vascular ocular	150
5.30. Correlación: Espesores corneales centrales y variables de he- modinámica ocular	151
5.31. Correlación: Espesores corneales centrales y variables de he- modinámica ocular	152
5.32. Variables demográficas del subestudio de hemodinámica ocular	155
5.33. Resumen de los principales valores de las variables de hemo- dinámica ocular según grupos de estudio y comparación de medias mediante “t de student” para muestras independientes	157
5.34. Resumen de la prueba chi cuadrado y estimación de riesgo mediante odds ratio (OR) de cada una de las variables de hemodinámica ocular frente al hecho:” padecer enfermedades cardiovasculares	158
5.35. Prueba Chi cuadrado, para $IR-AO \geq 0,8$ y su asociación con el hecho padecer enfermedades cardiovasculares	159

Capítulo 1

Justificación del trabajo e Hipótesis

1.1. Justificación

El glaucoma es una enfermedad multifactorial en la que múltiples factores interactúan para generar la enfermedad. El diagnóstico del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) está basado en la triada: elevación de la presión intraocular (PIO), degeneración progresiva de la cabeza del nervio óptico y defectos arqueados en el campo visual. Sin embargo hasta el 50% de los pacientes con GPAA cursan con PIO normal, en estos pacientes hablamos de glaucoma de tensión normal (GTN) [1].

Actualmente existen varias teorías que nos ayudan a comprender la etiopatogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG) en estos dos tipos de glaucoma, estas teorías explican los distintos aspectos de la producción de esta enfermedad. Como hipótesis más novedosas nos encontramos: el estrés oxidativo como causa de neurodegeneración axonal del nervio óptico aunque su relación no es clara [2]. Otra teoría se basa en las alteraciones genéticas y los cambios en la PIO, estas variaciones en la PIO son las que determinan cambios en la expresión de genes de los astrocitos del nervio óptico, esta vía está inexplorada y necesita investigaciones más amplias [3]. Otra novedosa teoría se basa en estrés iónico generado en la cabeza del nervio óptico por el diferente gradiente de calcio proveniente del humor acuoso que puede incrementar la apoptosis celular y contribuir al GPAA, hipótesis novedosa y en desarrollo [4].

Dentro de las teorías clásicas, nos encontramos una teoría mecánica que determina que los incrementos de PIO o el trauma directo sobre el nervio óptico, determina que el gradiente de presión en la lámina cribosa y en los axones de las células ganglionares sufran una deformación y un estrés

mecánico[5] que causa profundas alteraciones estructurales, funcionales y moleculares sobre el nervio óptico, células ganglionares y el resto de la retina.

Por otro lado la teoría vascular sugiere que la pérdida axonal en el glaucoma es predominantemente resultado de la isquemia. De esta forma estudios recientes indican que la inestabilidad en la perfusión del nervio óptico y la reducción del flujo sanguíneo ocular (FSO) como tal podrían contribuir en gran medida al desarrollo y/o progresión de la NOG [6].

En Europa, se calcula que aproximadamente el 5% de la población mayor de 50 años presentan hipertensión ocular (HTO) [7] y de ellos, en torno a un 10% desarrollarán glaucoma a lo largo de sus vidas. La edad avanzada, la PIO elevada, un espesor corneal central disminuido, una excavación vertical aumentada y una desviación estándar patrón elevada en el campo visual, han sido identificados por el OHTS (The Ocular Hypertension Treatment Study) como factores asociados a un aumento del riesgo significativo para desarrollar glaucoma [8]. Otros factores asociados a la progresión de la pérdida visual glaucomatosa son: las hemorragias en el disco óptico y la atrofia parapilar en el GTN. Hay algunos factores asociados a la progresión pero no son prevalentes o fáciles de medir en la práctica clínica diaria tales como: el índice de resistividad en los flujos oculares, los anticuerpos anticardiolipina y el ictus en el GTN [9].

Aunque existen indicios de que los parámetros hemodinámicos retrobulbares están afectados en estos pacientes en comparación con sujetos normales [10] [11], no existe evidencias científicas que confirme que la mejora del FSO o los índices de resistencia (IR) en las principales arterias oculares disminuyan el riesgo de conversión a glaucoma. No obstante, y dado que el riesgo de conversión a glaucoma en el OHTS fué muy variable según los distintos subgrupos [8], sería lógico tratar a los pacientes hipertensos oculares con un enfoque también global, disminuyendo sus PIO y mejorando su perfusión ocular.

Por otro lado es conocida la asociación entre los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el GPAA y el GTN [12], sin embargo en la literatura científica existen pocos artículos que estudien la asociación entre GPAA y GTN con la presencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) o eventos tromboembólicos [13] [14], requiriendo estas asociaciones según otros autores exámenes más detallados que incluyan distintos grupos poblacionales[15].

Con nuestro estudio observacional analítico realizado en pacientes con GPAA, GTN y controles sanos estudiados mediante ecografía doppler color

(EDC), pretendemos por un lado, aportar información sobre el flujo sanguíneo retrobulbar; así como valorar el riesgo de desarrollar tanto GPAA como GTN en función del FSO y los valores en los IR de las principales arterias oftálmicas, y por otro lado, estudiar la asociación entre FRCV y glaucoma en nuestro medio así como analizar la controvertida relación entre GPAA y GTN con la presencia de ECV.

1.2. Hipótesis

La presencia de FRCV conduce a la modificación del flujo vascular sistémico y a la aparición de ECV. Sospechamos que se producirá también una alteración de los flujos vasculares en las principales arterias oculares.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en valorar si en el GPAA y en el GTN se produce una alteración vascular que determine la progresión glaucomatosa. De esta forma, tanto los pacientes afectados de GPAA, y de GBT deben presentar un mayor número de FRCV y ECV que la población general, y esto deber ser corroborado mediante el estudio EDC por la alteración del flujo vascular ocular en estos pacientes frente a la población general de similar edad y sexo.

Capítulo 2

Introducción

2.1. Introducción al glaucoma

2.1.1. Definición

Glaucoma es un grupo de neuropatías progresivas que tienen en común una lenta y progresiva degeneración de las células ganglionares de la retina así como de sus axones, dando lugar a una apariencia del disco óptico diferente así como un patrón característico de pérdida del campo visual. Las bases biológicas de la enfermedad aún no son conocidas completamente, y los factores que contribuyen a la progresión tampoco están totalmente definidos. Sin embargo, la PIO es el único factor de riesgo tratable. Sin un adecuado tratamiento, el glaucoma puede progresar a una discapacidad visual y ceguera [16].

2.1.2. Fisiología del humor acuoso y anatomía del disco óptico

Fisiología del humor acuoso

La PIO está regulada por el balance entre la secreción de humor acuoso y su drenaje. Este fluido es secretado en la cámara posterior por medio del cuerpo ciliar y desde allí circula hacia la cámara anterior.

El humor acuoso provee de nutrientes al iris, el cristalino y la cornea. La salida del mismo se realiza por la circulación venosa vía malla trabecular, en el ángulo de la cámara anterior existe una delgada capa mucosa de proteoglicanos con forma de menisco y concavidad hacia la cámara anterior que se comporta como un gel que participa en la regulación de la salida del humor acuoso [17] y de forma independiente a través de la vía de drenaje uveo escleral(ver figura 2.1)

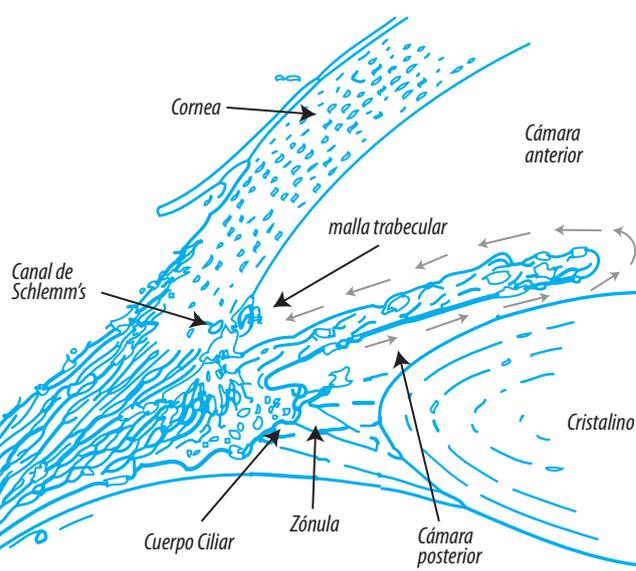


Figura 2.1: *Circulación del humor acuoso*

Anatomía y fisiología del disco óptico

Los axones de las células ganglionares de la retina constituyen la capa de fibras nerviosas de la retina, esta es la capa más interna de la retina. El nervio óptico contiene un millón de fibras nerviosas. Estos axones convergen en el disco óptico (también conocido como cabeza del nervio óptico) y posteriormente constituyen el nervio óptico. Las fibras nerviosas salen del ojo atravesando la lámina cribosa, una membrana de tejido conectivo con una serie de perforaciones. Estas fibras nerviosas realizan la sinapsis en el núcleo geniculado lateral del cerebro. El disco óptico tiene un diámetro de aproximadamente 1.5 a 1.9 mm, y presenta una forma ovalada verticalmente. Su área varía hasta siete veces y es mayor en personas con miopía magna. La convergencia de los axones forma una depresión central en el disco óptico, conocido como excavación o copa. Los factores tróficos, incluyendo factores neurotróficos derivados del cerebro, son transportados retrógradamente desde las partes terminales del axón de las células ganglionares de la retina a los cuerpos celulares en la parte interna de la retina, y son esenciales para la supervivencia de las células. El glutamato, es un neurotransmisor, que se encuentra normalmente presente en bajas concentraciones en la retina. Factores tróficos también son transportados desde los axones de las células ganglionares de la retina de forma anterógrada a el núcleo de cuerpo geniculado lateral [16].

2.1.3. Epidemiología

Se estipula que el glaucoma afecta a más de 66 millones de personas en todo el mundo, y que aproximadamente 6,8 millones de esos 66 millones presentan ceguera bilateral [18]. La pérdida de visión causada por el glaucoma es irreversible, siendo la segunda causa de ceguera a nivel mundial. De los diferentes tipos de glaucoma el de ángulo abierto es quizás el más común, especialmente en poblaciones de europeos y africanos, siendo la principal causa de ceguera en afroamericanos [19] [20].

En un estudio de la organización nacional de ciegos de España(ONCE) realizado en 1987 se determinó que el glaucoma era la quinta enfermedad ocular más frecuente y la causa del 12,5% de las cegueras. En España, la prevalencia de glaucoma entre la población de 50-60 años se encuentra entre el 1% y el 2%, aumentando del 3% al 4% en mayores de 70 años de edad [21].

En USA, mas de 7 millones de visitas al año se producen para monitorizar a pacientes con glaucoma o pacientes que presentan riesgo para el desarrollo de la enfermedad [19] [22]. La ceguera que producen todas las formas de glaucoma en USA se estima que producen unos gastos que se encuentran entre 1 a 5 millones de dólares anualmente.

Sin embargo, el alcance del problema es mayor aún del que sugieren estas cifras, de esta forma una proporción de individuos o bien permanecen sin diagnosticar o están tratados de forma inadecuada. El número de personas sospechosas de padecer glaucoma (individuos con presiones intraoculares elevadas o discos ópticos asimétricos) supera con creces el número de personas que han sido diagnosticadas con la enfermedad. Además la magnitud del problema aumenta con el paso de los años [19].

2.1.4. Glaucoma primario de ángulo abierto: definición y características clínicas

Definición

El GPAA, es una neuropatía óptica crónica que ocurre en adultos donde la PIO y otra serie de factores desconocidos contribuyen al daño de la misma y que, en ausencia de otras causas identificables, hay una atrofia adquirida característica del nervio óptico así como una pérdida de células ganglionares de la retina y de sus axones. Estas condiciones están asociadas con un ángulo de cámara anterior abierto visualizado por gonioscopia [23].

Wilson ha demostrado que hasta el 40 % de los axones pueden ser perdidos antes de que aparezca un defecto en el campo visual. Y un 20 % adicional de los axones se pierden antes de que una pérdida de 5 decibelios sea detectada en el campo visual [24].

Hallazgos clínicos característicos del glaucoma primario de ángulo abierto

El GPAA es una enfermedad ocular progresiva, generalmente bilateral y a menudo asimétrica. Se encuentra asociada con las siguientes características [25]:

- **Evidencia de daño en el nervio del nervio óptico si presenta uno o ambos de los siguientes hallazgos**
 - *Anormalidades en la estructura del disco óptico o en la capa de fibras nerviosas de la retina:*
 1. Adelgazamiento difuso, estrechamiento focal o muescas del borde del disco óptico, especialmente en los polos inferiores o superiores.
 2. Un adelgazamiento documentado y progresivo del anillo neuroretiniano con aumento de la excavación papilar.
 3. Anomalías difusas o localizadas de la capa peripapilar de fibras nerviosas de la retina, especialmente en los polos superior e inferior.
 4. Presencia de hemorragias en el borde de la papila o capa de fibras nerviosas de la retina (estas se asocian a progresión glaucomatosa y se atribuyen a una oclusión microvascular del riego sanguíneo del nervio óptico).
 5. Borde neural del disco óptico con asimetría entre ambos ojos en relación con la pérdida de tejido neural. Excavación papilar mayor de 0.5 y hasta 1.
 6. La atrofia peripapilar adquirida ha sido descrita como secundaria a lesión del disco por el glaucoma. En la zona beta se afecta el epitelio pigmentario y coroides, sin embargo en zona alfa más periférica solo se afecta el epitelio pigmentarlo.
 7. Aumento progresivo de la excavación.
 - *Anormalidades en el campo visual reproducibles y fiables, consideradas como una representación válida del estado funcional del sujeto:*
 1. Presencia de daño en el campo visual compatible con afectación en la capa de fibras nerviosas de la retina (p. ej. escalón



Figura 2.2: *Nervio óptico glaucomatoso*

nasal, defecto arqueado en el campo visual, depresiones paracentrales en distintas localizaciones del campo visual) [26].

2. Pérdida de campo visual en un hemicampo (que presenta diferencias con el otro hemicampo). Estas diferencias se establecen a lo largo de una línea media horizontal (en casos iniciales y moderados) .
3. Ausencia de otras explicaciones para la pérdida campimétrica.

- **Comienzo en la edad adulta.**
- **Cámara anterior abierta.**
- **Ausencia de otras explicaciones** (p. ej. glaucomas secundarios) para la explicación de cambios progresivos en el nervio óptico glaucomatoso (p.ej. dispersión pigmentaria, pseudoexfoliación, uveítis, trauma, uso de corticoides).

El GPAA representa un espectro de enfermedades en el adulto en el cuál la susceptibilidad de daño en el nervio óptico varía entre los pacientes. Mientras muchos pacientes con GPAA cursan con PIO elevadas, una minoría sustancial (que puede llegar hasta el 50 %) cursa con otras características de GPAA que pueden no presentar elevación en las cifras de la PIO [27].

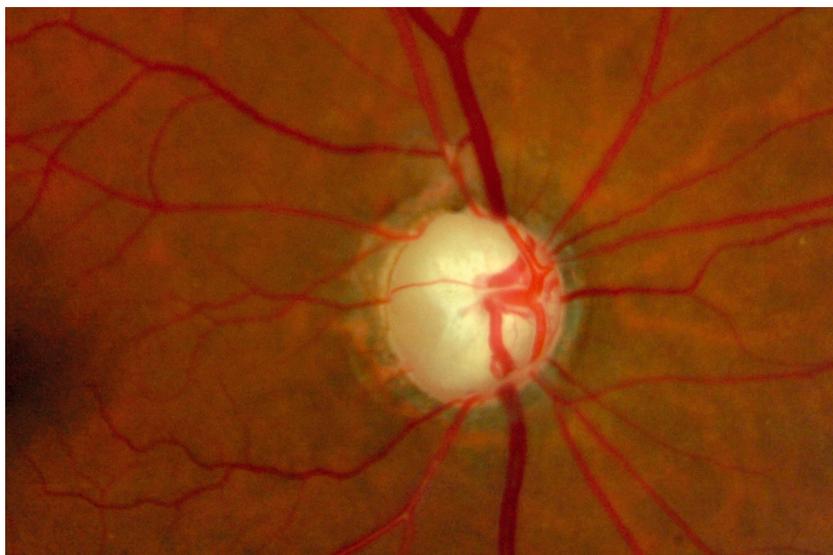


Figura 2.3: *Glaucoma terminal*

Una gran mayoría de pacientes con GPAA puede presentar cambios en el disco óptico o cambios en el disco óptico y en el campo visual [8]. Pero son raros aquellos casos donde aparecen los cambios de forma más precoz en el campo visual que en el nervio óptico.

La severidad del daño en el glaucoma puede ser estimada en:

- Leve: anomalías del disco óptico compatibles con glaucoma como se detalla más arriba y que presentan un campo visual normal comprobado mediante perimetría automatizada estándar. Con una pérdida de <6 decibelios en el defecto medio.

- Moderado: anomalías del nervio óptico compatibles con glaucoma como se detalla más arriba, y anomalías en el campo visual en un hemisferio que no se encuentre dentro de los 5 grados de fijación comprobado mediante perimetría automatizada estándar. Con una pérdida de 6 a 12 decibelios en el defecto medio.

- Severo: anomalías en el disco óptico compatibles con glaucoma como se detalla arriba y anomalías en el campo visual en ambos hemisferios con pérdidas dentro de los 5 grados de fijación en al menos un hemisferio comprobado mediante perimetría automatizada estándar. Con una pérdida > 12 decibelios en el defecto medio.

El factor mecánico

La fisiopatología de la neurodegeneración en el glaucoma no es completamente desconocida. Los niveles de PIO están indiscutiblemente relacionados con la muerte de células ganglionares y fibras del nervio óptico en casi todos los pacientes con GPAA. Aunque la obstrucción del humor acuoso no pueda ser objetivada mediante el examen clínico, la resistencia al flujo a través de la malla trabecular está incrementada en pacientes con esta forma de glaucoma, a menudo asociada con altos niveles de PIO. Cuando la presión se incrementa por encima de los límites fisiológicos, el gradiente de presión en la lámina cribosa también se incrementa. Como resultado, la lámina cribosa y los axones de las células ganglionares sufren deformación y stress mecánico [5]. Por tanto en el glaucoma se produce un desplazamiento de la lamina cribosa en respuesta a la presión intraocular. Cuando la PIO intraocular con tratamiento desciende se produce un desplazamiento reversible de la lamina cribosa relacionado a la cantidad de descenso de la PIO [38].

En el glaucoma, la excavación del disco óptico y la compresión, estiramiento y remodelamiento [36] de la lámina cribosa pueden producirse en respuesta al incremento de la PIO. En modelos experimentales de glaucoma, hay bloqueo en el transporte de proteínas en los axones de las células ganglionares de la retina debido a que el incremento de la PIO induce compresión de los axones del nervio óptico en la lámina cribosa [29] [39]. En el glaucoma de ángulo abierto, la compresión de los axones de las células ganglionares puede dañar el transporte de los factores tróficos axonales, causando la muerte de las células por una insuficiencia trófica.

Por tanto esta teoría sostiene que el daño principal de los axones que pasan por la lámina cribosa del nervio óptico es por una deflexión mecánica en forma de un estrangulamiento parcial, ya que al aumentar la PIO, hay un abombamiento posterior de la lámina cribosa. En el GNT y en el glaucoma pseudexfoliativo se encuentra una lámina cribosa delgada. Una lámina cribosa delgada puede no proteger los axones de las células ganglionares que pasan a través de la lámina cribosa y subsecuentemente inducen la pérdida del flujo axonal a nivel de la lamina cribosa. En el GNT esto hace más vulnerable al nervio óptico a más bajos niveles de PIO. Y en el glaucoma pseudoexfoliativo la elastosis anormal puede debilitar la estructura de la lámina cribosa y esta debilidad facilitar la lesión de los axones de las células ganglionares [40].

Los forámenes de la lámina cribosa ofrecen resistencia a las fibras que pasan por su interior y los delicados haces de fibras nerviosas se comprimen justamente en su flexión al pasar por la lámina. Al flexionarse estos haces de células ganglionares, impide el libre movimiento de sustancias que van del cuerpo celular a las dendritas. Este movimiento se llama flujo axoplásmico,

y tiene dos direcciones: uno rápido que va en dirección de la retina hacia el cuerpo geniculado externo, y uno lento, que va en sentido opuesto. Este último es muy importante puesto que a través de este mecanismo llegan las neurotrofinas desde el cuerpo geniculado lateral y sistema nervioso central hasta las células ganglionares retinales, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (ver imagen 2.5), el factor de crecimiento básico fibroblástico (BFGF), neurotrofina 3 (NT3) y neurotrofinas 4 y 5 (NT 4/5) y que al interrumpirse producen muerte de las células ganglionares.

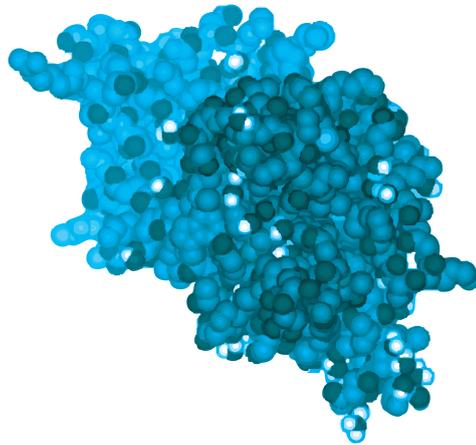


Figura 2.5: *Factor neurotrófico derivado del cerebro*

Las neurotrofinas interactúan con receptores específicos conocidos como receptores tirosina-kinasa (TrK); hay tres tipos de estos receptores: TrKA, TrKB, TrC que son primariamente activados por BFGF, BDNF, NT 4/5 y NT3, respectivamente. Estos complejos neurotrofin/receptor activados son retrógradamente transportadas hacia los cuerpos celulares.

Se sabe que la neurotrofina BDNF promueve la supervivencia de las células ganglionares in vitro, inhibiendo la apoptosis e incrementando la elongación axonal.

El glaucoma produce colapso de la lámina cribosa, el cual causa enrizado de las células ganglionares a medida que atraviesan esta localización. Este enrizado de los axones interfiere con el transporte axoplásmico en ambas direcciones y como las neurotrofinas y otras proteínas de apoyo del cerebro no pueden alcanzar el cuerpo celular, se activa el proceso de apoptosis. Otras consecuencias del enrizado de los axones incluyen depresión del gen de la

célula sobreviviente, aumentando la sensibilidad de la célula a las excitoxinas en la matriz celular adyacente, y un aumento en las especies reactivas oxidativas (radicales libres).

El factor isquémico

Independientemente o de forma conjunta a la PIO, otros factores pueden de forma individual o colectivamente contribuir a la muerte células ganglionares de la retina y las fibras nerviosas en el glaucoma. La retina depende del suplemento sanguíneo para cubrir sus altas necesidades metabólicas, de esta forma las situaciones de *isquemia local e hipoxia* debidas a la disfunción de la autorregulación del flujo sanguíneo, han llegado a estar implicadas como uno de estos factores de producción de glaucoma. Sin embargo el papel de la isquemia e hipoxia ha sido difícil de establecer, debido a la dificultad para confirmarlo tanto experimentalmente como clínicamente.

La teoría isquémica sugiere que la pérdida axonal en el glaucoma es predominantemente resultado de la isquemia. Se piensa que la PIO elevada compromete la perfusión de la cabeza del nervio óptico, causando daño isquémico, con la consiguiente activación de la muerte celular programada (apoptosis).

Otra hipótesis plantea que la perfusión reducida puede conducir a acumulación de excitotoxinas, como el glutamato causando toxicidad y muerte celular. Una fase de isquemia seguida de restauración del suplemento sanguíneo normal (ejemplo: hipoperfusión nocturna o postural) puede causar daño de repercusión de las células ganglionares retinianas con producción de radicales libres [41].

El flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico depende de los siguientes factores:

1. Resistencia al flujo.
2. Presión sanguínea.
3. Presión intraocular.
4. Viscosidad de la sangre.

Una disminución de la presión arterial o un incremento de la PIO reduce la presión de perfusión de la cabeza del nervio óptico.

La resistencia vascular puede estar incrementada por defecto de autorregulación, disfunción autonómica o disfunción endotelial. Defectos de autorregulación o disregulación vascular o una circulación vasoespástica ha sido encontrada más frecuentemente en pacientes con glaucoma. El vasoespasmo producido intermitentemente por el frío, estrés y hábito de fumar puede interferir con la autorregulación de la retina y circulación del nervio óptico.

En pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo una reducción de la PIO se acompaña con una vasoconstricción arterial en la retina y una reducción del flujo ocular. Mientras que en el GNT cuando se produce una reducción de la PIO el diámetro de los vasos retinianos y el flujo permanecen inalterados lo que determina una deficiente autoregulación [42].

Los mecanismos de circulación retiniana y coroidea difieren por el hecho de que la coroides recibe suplemento autonómico mientras que la circulación retiniana es controlada en respuesta a la demanda local del tejido y acumulación de metabolitos. Por esto una reducción en la actividad del parasimpático como es vista en pacientes con glaucoma, causa reducción del flujo sanguíneo coroideo conduciendo a isquemia retiniana. Además de producir daño de los fotorreceptores y pérdida del campo visual, esta isquemia puede producir una vasodilatación autorregulatoria reactiva en los vasos retinianos. Los investigadores han encontrado flujo sanguíneo reducido en la lámina cribosa y anillo neurorretiniano temporal.

La circulación arteriolar depende de un balance entre vasodilatadores endoteliales principalmente óxido nítrico y vasoconstrictores, de los cuales la endotelina es el más potente.

En el GPAA un incremento de las endotelinas y una disminución de los niveles de óxido nítrico ha sido demostrado, los cuales conducen a la vasoconstricción.

Además una coagulación anormal con aumento de la viscosidad de la sangre también ha sido demostrado. De hecho una disfunción del endotelio vascular puede ser primariamente responsable de un defecto de autorregulación conduciendo a una resistencia vascular incrementada e isquemia.

Otras teorías

Otras propuestas que pueden contribuir en el desarrollo de glaucoma incluyen: el pobre funcionamiento de las bombas y de los transportadores de glutamato, el estrés oxidativo [41] y la formación de *radicales libres*, *citoquinas inflamatorias* (como el factor de necrosis tumoral y el óxido nítrico) y una *inmunidad aberrante* (para más información ver imagen 2.6). Otra teoría sería la del estrés iónico por flujo del humor acuoso a la superficie del nervio óptico que determina diferentes gradientes de calcio y

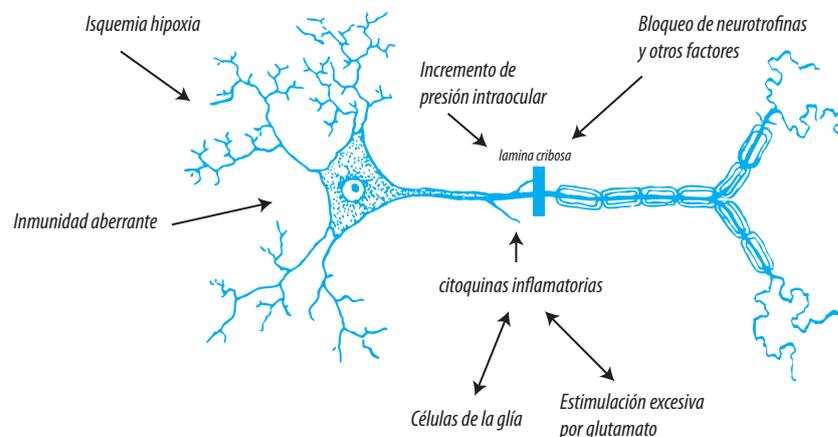


Figura 2.6: Factores que predisponen a la fisiopatología glaucomatosa

la apoptosis astrocítica[43].

La respuesta a un daño inicial en el nervio óptico en el glaucoma también puede conducir a una neurodegeneración secundaria entre aquellas células supervivientes y sus fibras. De acuerdo con este punto de vista, aunque el primer daño que se produce en el glaucoma no afecta directamente a todas las fibras ni a todas las células ganglionares, este causa alteraciones en el ambiente neuronal que puede llevar a incrementar la vulnerabilidad de las neuronas sanas.

Los primates han sido los animales elegidos para el estudio del glaucoma. Los monos se les producía glaucoma elevando su PIO de una forma experimental. Estos eran entrenados para el desarrollo de campos visuales y los que presentaban un glaucoma experimental mostraban déficit campimétricos indicativos de glaucoma.

Modelos de roedores (con HTO desarrollada mediante ingeniería), permiten potencialmente investigar los mecanismos de producción de glaucoma tanto a niveles moleculares como celulares. La cabeza del nervio óptico de estos animales es similar a la de los primates, incluyendo el tejido conectivo y las estructuras de soporte de los axones del nervio óptico (astrocitos), y la respuesta al daño del nervio óptico presenta características tanto clínicas como experimentales similares a las de los seres humanos que presentan glaucoma. La dinámica del humor acuoso en ratones (que incluyen las variaciones diurnas de PIO) y la respuesta a varias drogas que disminuyen la PIO también son similares a las respuestas en humanos.

2.1.6. Afectación molecular e histoquímica en el glaucoma y su interés terapéutico

En fechas recientes la investigación ha arrojado datos fascinantes sobre el mecanismo fisiopatológico de daño neuronal a nivel celular e histoquímico. La muerte celular axonal puede ser causada como resultado de aminoácidos excitatorios como el glutamato.

La excitotoxicidad de las células ganglionares es mediada por sobreestimulación de un subtipo de receptor de glutamato, el N-methyl- D aspartato (NMDA).

Después de la liberación del glutamato en el lugar del daño, el sodio entra a la célula. Hay entrada concomitante del ión cloro y agua, lo que termina por producir edema celular. Estos eventos constituyen la fase aguda del trauma neuronal. Dependiendo de la severidad del daño, la célula se puede recuperar o proceder a una mayor pérdida funcional y morir. En la segunda fase, hay influjo de calcio y una vez que la homeostasis del calcio es alterada una amplia variedad de reacciones bioquímicas ocurren.

El calcio activa enzimas catabólicas, fosfolipasas, superóxidos, radicales libres y cinasas, causando una aún mayor liberación de ácido glutámico adicional. De esta forma en el glaucoma hay un círculo vicioso que permite la autodestrucción celular a través de una neurotoxicidad crónica y que termina en muerte celular acentuada [44]

A medida que las células mueren se liberan algunas sustancias neurotóxicas que pueden desencadenar la apoptosis en células previamente no alteradas, un proceso conocido como *degeneración secundaria*. Por lo tanto, cualquier daño puede ser propagado más allá de su extensión original por degeneración secundaria.

El calcio estimula los oncogenes celulares para empezar la secuencia de la apoptosis. El calcio también interfiere con las funciones mitocondriales y otras funciones celulares alterando la señal de la función de transporte de la célula ganglionar. [45]. En los modelos experimentales de glaucoma genes afectados en la inflamación, proliferación celular y remodelación del tejido estaban hiperregulados [46].

Además del glutamato, el óxido nítrico (ON) presenta un importante papel en las funciones fisiopatológicas de la retina, estando implicado en la patogénesis del daño retiniano asociado a la excitotoxicidad. Los incrementos en el ON, generalmente en la retina interna, han sido objetivados en procesos de elevación de la presión intraocular y en oclusiones vasculares

que producen fenómenos de isquemia. La activación de las células de la microglía, astrocitos y células de Müller también incrementan los niveles de ON. Las elevaciones del ON a nivel retiniano se ha demostrado utilizando diferentes modelos isquemizantes como la elevación de la PIO, isquemias en nervio óptico, retinopatías proliferativas y en enfermedades con isquemia ocular. La inhibición del ON permite la protección tanto histológica como funcional de la retina [47].

Dianas terapéuticas en estudio

Los inhibidores del glutamato o del N-metil-D-aspartato retardan la apoptosis. La elevación de los niveles de glutamato en el vítreo de humanos con glaucoma no se sabe aún si es un fenómeno primario (causal) o secundario (debido a la muerte celular liberándose glutamato en el área del nervio óptico).

Aunque se han ofrecido una amplia variedad de hipótesis explicando la NOG, incluyendo el bloqueo del transporte axonal retrógrado, isquemia de la cabeza del nervio, alteraciones de la glia laminar, efecto directo de la presión de las células ganglionares retinianas y más recientemente, la muerte excitotóxica mediada por un receptor específico para el neurotransmisor glutamato, en todos estos mecanismos, la muerte de las células ganglionares retinianas es el resultado final. Por lo que se ha hecho evidente que la protección de las células ganglionares retinianas (neuroprotección) es una alternativa para prevenir la progresión del glaucoma.

Una amplia gama de intervenciones farmacológicas son candidatas para prevenir la muerte de la célula ganglionar retiniana en la NOG. Aunque la mayoría son solo estudiadas en animales o modelos de cultivo tisular, algunas han sido usadas para otras enfermedades neurodegenerativas. Estos incluyen prevenir el inicio del programa de apoptosis, protección de axones y células ganglionares no dañadas con riesgo de estímulo nocivo por parte de tejido dañado próximo o degeneración axonal retrógrada y rescate de axones y células ganglionares marginalmente dañadas.

Estudios clínicos han mostrado que la memantina (un antagonista del receptor glutamato) proporciona protección a las células ganglionares de la neurotoxicidad inducida por glutamato.

El betaxolol induce la vasodilatación de los vasos oculares según los estudios clínicos y los probables efectos neuroprotectores mostrados en trabajos experimentales de laboratorio han sido atribuidos a su efecto bloqueador de los canales de calcio más que a su función betabloqueadora.

Otros medicamentos hipotensores que han mostrado efecto neuroprotector en animales son la brimonidina y la réeula. En modelos animales la réeula ha demostrado ser un antagonista de la endotelina-1. La endotelina-1 es un potente estimulador de la contracción del músculo blando, la cual produce vasoconstricción cuando es aplicada a los vasos sanguíneos. Diferentes estudios han sugerido que un defecto en la autorregulación del flujo sanguíneo en algunos ojos glaucomatosos puede ser el resultado de niveles de endotelina-1 más elevados que lo normal; en este sentido la réeula podría ser un neuroprotector.

Actualmente están en ejecución ensayos clínicos para probar la efectividad neuroprotectora de ciertos medicamentos como:

1. Eliprodil (antagonista NMDA).
2. Rituzole (inhibidor de glutamato).
3. L- Deprenyl (inhibidor de la apoptosis).

La intensa actividad investigadora que ha sido dirigida al estudio de la neuroprotección, mantiene una gran promesa de que en el futuro cercano dispondremos de terapias para el glaucoma dirigidas específicamente a la neuroprotección, rescate o regeneración del nervio óptico.

Actualmente se invoca el papel de las influencias genéticas, así como el papel de los mecanismos inmunes en la fisiopatología del glaucoma.

Los portadores de ciertas mutaciones pueden desarrollar glaucoma temprano en sus vidas, tener una evolución más progresiva y agresiva, o ser más susceptibles al daño del nervio óptico. Las mutaciones en el gen miocilina, por ejemplo, hacen las células de la malla trabecular más susceptibles a la elevación de la presión intraocular; no es ilógico pensar que esta u otras mutaciones similares podrían hacer las células ganglionares más susceptibles al daño por la elevación de la presión intraocular o a promotores de la apoptosis. En relación con este componente hereditario del glaucoma, encontramos como en Shangai la prevalencia de glaucoma es 8 veces superior en familiares de primer grado de glaucoma que en un grupo control [48].

Existe evidencia de que los mecanismos inmunes juegan algún papel en el daño inducido por glaucoma. Los anticuerpos para proteínas contra el calor y autoanticuerpos están presentes en altas concentraciones en pacientes con glaucoma al ser comparados con aquellos que no la tienen. En esta dirección pacientes con GPAA y enfermedad de Alzheimer presentan niveles elevados de biomarcadores en humor acuoso tales como Apolipoproteína, transtiretina y factor del complemento H. Se demuestra que la edad y los niveles de

PIO se correlacionaban positivamente con los niveles de anticuerpos en el humor acuoso [49]

Se ha demostrado que las proteínas contra el calor tienen un efecto protector contra el estrés celular y están presentes en altas concentraciones en el glaucoma inicial. La inhibición de anticuerpos por la inyección de anti-autoanticuerpos de las células T o por la vacunación con COP 1 retarda o detiene la apoptosis de las células ganglionares en glaucoma experimental. COP-1 es un copolímero sintético constituido por los aminoácidos Alanina, Lisina, Glutamato y Tirosina, el cual es usado como una droga inmunosupresora, puede inducir una respuesta mediada por células T pasiva o activa la cual es neuroprotectora.

2.1.7. Diagnóstico de glaucoma

Aunque los niveles de PIO es uno de los factores de riesgo más consistentes para diagnosticar la presencia de glaucoma, el concepto de definir la presencia de glaucoma por medio del nivel de la PIO ha sido descartado en el momento actual. Diferentes estudios de base poblacional refieren daños típicos en el disco óptico y en el campo visual con cifras de PIO normales y al contrario individuos con elevaciones en la PIO sin evidencia de neuropatía óptica. Se propone para definir glaucoma los siguientes requisitos según los niveles de evidencia que aparecen en el cuadro 2.1 .

2.1.8. Clasificación del glaucoma

Los términos primario y secundario se emplean en las definiciones actuales de glaucoma y siguen siendo muy utilizadas. Los glaucomas se pueden clasificar según sus características anatómicas, gonioscópicas, bioquímicas, moleculares y genéticas, entre otras, teniendo cada una de estas clasificaciones su utilidad. Por ejemplo, el glaucoma puede definirse genéticamente según su mutación específica. En el futuro, el conocimiento de la mutación de un individuo con glaucoma puede ser el método más definitivo para comprender su enfermedad; sin embargo, es dudoso que los glaucomas puedan ser explicados en términos genéticos.

Por definición los *glaucomas primarios* no se asocian a enfermedades oculares o sistémicas conocidas que causen aumento de resistencia de humor acuoso o cierre angular. Este tipo de glaucomas suele afectar a ambos ojos.

Por lo contrario, los *glaucomas secundarios* se asocian a trastornos oculares o sistémicos que dificultan el drenaje del humor acuoso. Las enfermedades que causan glaucoma secundario suelen ser asimétricas o unilaterales.

DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA	
Nivel de evidencia	Descripción
Categoría 1	Presencia de daño tanto estructural como funcional. Ojos con un cociente copa/disco (CCD) o una asimetría del CCD $>97,5\%$ del percentil para la población normal, o una anillo neurretiniano con un CCD $<0,1$ (entre las 11 y las 1 o entre las 5 y las 7 horas) que también presenten un defecto definitivo en el campo visual coincidente con glaucoma
Categoría 2	Daños estructurares avanzados con una pérdida del campo de visión improbable. En este caso el paciente no completa satisfactoriamente las pruebas del campo visual y presenta un CCD ó una asimetría CCD $>99,5\%$ del percentil para la población normal, el glaucoma es diagnosticado únicamente por la evidencia de daños estructurales.
Categoría 3	El disco óptico no se visualiza. La prueba del campo visual es imposible de realizar. Cuando no es posible examinar el disco óptico, el glaucoma es diagnosticado si: (A) La agudeza visual $<3/60$ y la PIO $>99,5\%$ del percentil o (B) La agudeza visual $<3/60$ y el ojo presenta evidencias de cirugía filtrante de glaucoma o los expedientes médicos confirman morbilidad glaucomatosa.

Cuadro 2.1: *Tabla de diagnóstico de glaucoma según niveles de evidencia*

(Tanto la categoría 1 como la 2 son diagnósticas de glaucoma, en ellas no debería de existir una explicación alternativa para los hallazgos de CCD (displasia del disco óptico o anisometropía) o alteraciones en los defectos del campo de visión (enfermedades vasculares retinianas, degeneración macular o enfermedades cerebrovasculares))[50]

Tradicionalmente, el glaucoma se ha clasificado como de ángulo abierto o ángulo cerrado y como primario o secundario. La distinción entre glaucoma de ángulo abierto y el de ángulo cerrado es esencial desde el punto de vista terapéutico. El concepto de glaucomas primarios y secundarios también es útil, pero refleja nuestra falta de conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos del proceso glaucomatoso.

El *glaucoma de ángulo abierto* se clasifica como primario cuando no se identifica una causa anatómica que ocasione obstrucción del drenaje y elevación de la PIO. Se cree debido a una alteración de la matriz extracelular en la malla trabecular y de las células trabeculares de la región yuxtacanalicular, aunque existen otras teorías. Las células trabeculares y la matriz extracelular circundante han sido muy estudiadas y el conocimiento científico básico sobre las estructuras de drenaje no deja de aumentar. El glaucoma se considera secundario cuando se identifica una anomalía que puede explicar la patogenia. Con los avances en el conocimiento de las alteraciones genéticas y bioquímicas concretas de la vía de drenaje, se va diluyendo la división clásica de glaucoma como primario o secundario, ya que se supone que todos los glaucomas son secundarios a alguna anomalía, haya sido identificados o no. Por tanto, al irse ampliando los conocimientos sobre los mecanismos subyacentes al glaucoma, la clasificación primario/secundario resulta cada vez más artificiosa.

Se han propuesto otros esquemas para clasificar el glaucoma. Así, se está generalizando cada vez más la clasificación del glaucoma según los acontecimientos iniciales y los mecanismos de obstrucción del drenaje [51].

Glaucomas de mecanismo mixto

También puede ocurrir un glaucoma de mecanismo mixto en un paciente con glaucoma de ángulo abierto que sufra un cierre angular secundario por otra causa. Un ejemplo sería el cierre del ángulo en un paciente con glaucoma de ángulo abierto como resultado del tratamiento miótico que causa desplazamiento anterior del diafragma iridocristaliniano, o bien un paciente con glaucoma de ángulo abierto seudofáquico en el que se forman sinequias anteriores periféricas (SAP) tras un episodio de bloqueo pupilar. Aunque quizá el glaucoma mixto más frecuente ocurre en pacientes tratados con éxito de un glaucoma de ángulo estrecho que siguen presentando disminución del drenaje de humor acuoso y aumento de la PIO.

La elevación de la PIO en estos casos puede ocurrir como consecuencia de los siguientes mecanismos:

1. La resistencia intrínseca de la malla trabecular al drenaje de humor

acuoso en el glaucoma de ángulo abierto.

2. La obstrucción anatómica directa de la malla filtrante por sinequias en el glaucoma por cierre angular.

El tratamiento se modifica según la proporción entre ángulo abierto y cerrado y la etiología del componente de cierre angular, así como por el estado y la vulnerabilidad del nervio óptico.

Tablas resumen de la clasificación del glaucoma. Ver cuadros 2.2 y 2.3.

CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA	
Tipo	Características
<i>Glaucoma infantil</i>	
Glaucoma congénito primario	Glaucoma primario presente al nacer o en los primeros años de vida (ver figura 2.7)
Glaucoma asociado a anomalías congénitas	Asociado a trastornos oculares (p. ej., disgenesia del segmento anterior, aniridia). Asociado a enfermedades sistémicas (p.ej., rubéola síndrome de Lowe)
Glaucoma secundario en lactantes y niños	Por ejemplo, glaucoma secundario a retinoblastoma o traumatismos

Cuadro 2.2: Clasificación del glaucoma infantil [52]

2.2. Factores de riesgo para desarrollo de glaucoma

A la hora de hablar de los factores de riesgo que predisponen a la aparición de glaucoma debemos diferenciar entre los factores de riesgo que incrementan la PIO y aquellos que producen daño glaucomatoso de una forma directa.

2.2.1. Factores de riesgo para la producción de incremento en la PIO y la progresión a glaucoma

Glaucomas con incremento de PIO (exceptuando GPAA)

En comparación con GPAA, existen otros tipos de glaucoma que cursan con incremento marcado de la PIO [53]. Dentro de estos se incluyen:

1. Glaucoma congénito.
2. Glaucoma juvenil.

CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA	
Tipo	Características
<i>Glaucoma de ángulo abierto</i>	
Glaucoma primario de ángulo abierto	No se asocia con enfermedades oculares o sistémicas que aumenten la resistencia al drenaje del humor acuoso o dañen el nervio óptico; suele asociarse a aumento de la PIO.
Glaucoma de tensión normal	Incluido en el espectro de GPAA; esta denominación se usa a menudo cuando la PIO no está elevada
Glaucoma de ángulo abierto juvenil	Suele usarse esta denominación para glaucomas de ángulo abierto diagnosticados en jóvenes (típicamente 10-30 años de edad)
Sospecha de glaucoma	Papila óptica y campo visual normales asociados a PIO elevada
<i>Glaucoma por cierre angular</i>	
Glaucoma por cierre angular primario con bloqueo pupilar relativo	Se restringe el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la anterior, el iris periférico contacta con la malla trabecular
Cierre angular agudo	Ocurre cuando la PIO aumenta rápidamente debido a un bloqueo relativamente súbito de la malla trabecular
Cierre angular subagudo (cierre angular intermitente)	Breves episodios repetidos de cierre angular con síntomas leves y PIO elevada; a menudo precede el cierre angular agudo
Cierre angular crónico	Elevación de PIO causada por el cierre permanente de una parte variable del ángulo de la cámara anterior a causa de sinequias anteriores periféricas
Glaucoma por cierre angular secundario con bloqueo pupilar	(Por ejemplo, cristalino intumesciente, seudoclusión pupilar) Ver figura 2.8
Glaucoma por cierre angular secundario sin bloqueo pupilar	Mecanismo de anteropulsión: el diafragma iridocristaliniano es empujado hacia delante (p.ej., tumor del segmento posterior, operación de cerclaje escleral, efusión uveal)
Síndrome de iris en meseta	Variante anatómica de la raíz del iris en la que hay estrechamiento del ángulo no dependiente de bloqueo pupilar

Cuadro 2.3: Clasificación de los glaucomas de ángulo abierto y cerrado [52]

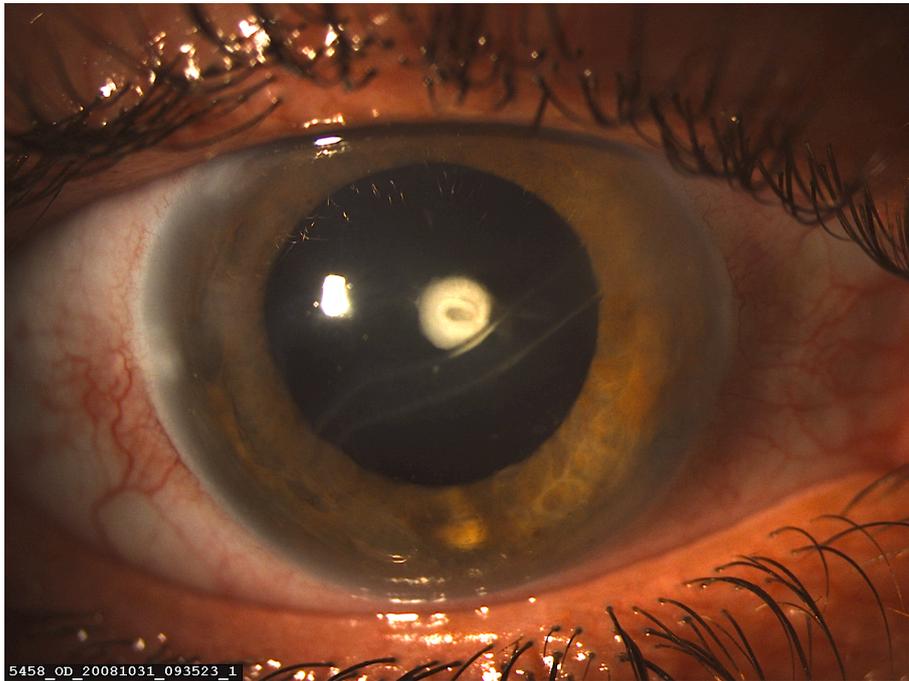


Figura 2.7: *Glaucoma congénito con las estrías de Haab y catarata polar*

3. Glaucoma de ángulo cerrado.
4. Glaucoma pseudoexfoliativo.
5. Glaucoma pigmentario.
6. Glaucoma secundario a uveítis, rubeosis, luxación de cristalino, hemorragias

Factores de riesgo para el GPAA

En GPAA los factores de riesgo para la producción de un incremento de la PIO son:

1. Edad: los pacientes añosos presentan mayores cifras de PIO. En pacientes con GPAA a mayor edad, la excavación es significativamente mayor (se incrementa un 1/10 cada 3 años) y la agudeza visual es significativamente menor [54] .
2. Una historia familiar con antecedentes de GPAA.
3. Raza, siendo la raza africana la que presenta un mayor riesgo de glaucoma.

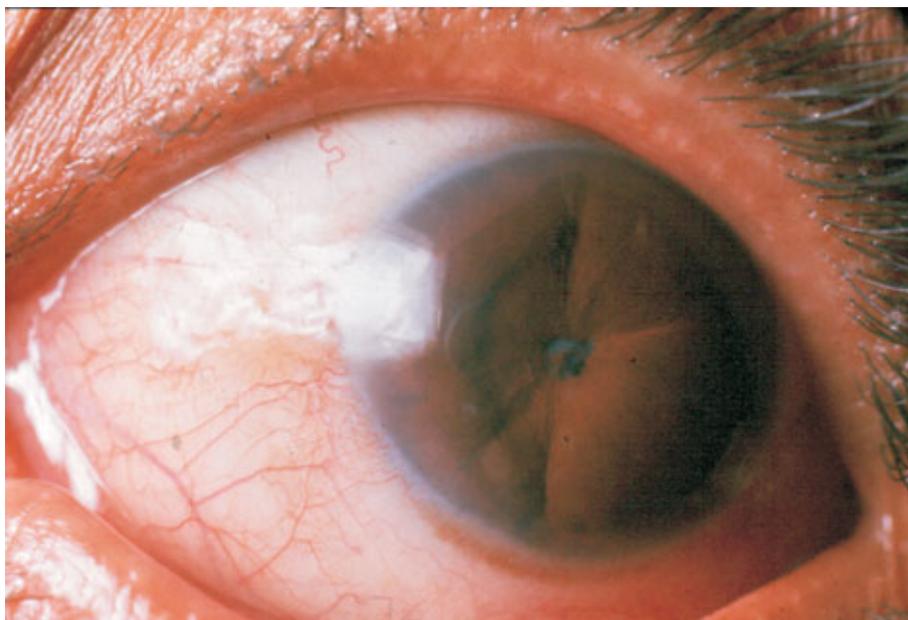


Figura 2.8: *Glaucoma por cierre angular con bloqueo pupilar*

La arterioesclerosis (así como sus factores de riesgo asociados) son también un factor de riesgo para el incremento de la PIO. Por ejemplo, fumadores, pacientes con dislipemia, hipertensión arterial o diabetes tienen por lo general un mayor riesgo de PIO, en comparación con pacientes saludables. Estudios intervencionistas han demostrado la relación entre tratar la dislipemia como medio para reducir de forma discreta las cifras de PIO.

Todavía hay debate de cómo estos factores de riesgo se asocian con un incremento en las cifras de PIO. Por otro lado se sabe que la isquemia puede dañar el flujo sistémico particularmente la malla trabecular y por tanto producir un incremento en la PIO [55]. También se ha demostrado que cambios producidos a nivel molecular en la malla trabecular de pacientes con glaucoma tienen ciertas similitudes a los cambios a nivel molecular en las paredes de los vasos de los pacientes afectados de arterioesclerosis. Esto implica que ambas patologías (la afectación de la malla trabecular y la afectación de la pared de los vasos) pueden presentar mecanismos fisiopatogénicos y causas comunes. También deberíamos puntualizar, sin embargo, que aunque estas relaciones son altamente significativas, su asociación es relativamente débil.

Factores de riesgo para la progresión de la NOG

Es bien conocido que el principal factor de riesgo para NOG es la PIO, a mayores valores de la PIO existe una mayor probabilidad de desarrollo de

NGO [56]. La relación no es lineal sino más bien curvilínea. Tales relaciones parecen por tanto existir y llegar a extenderse incluso en los rangos de PIO normal, lo que nos indica que la PIO puede tratarse de un factor de riesgo incluso para el GTN.

Además de los niveles de PIO alcanzados, las fluctuaciones de la PIO parecen ser relevantes para el desarrollo de glaucoma [57]. Esto incluye no solo la fluctuación circadiana sino la fluctuación de un día a otro. Las relaciones entre la PIO y la NOG, aunque altamente significativas, son especialmente débiles en la zona de PIO más bajas (p. ej. en GTN), lo que nos indica que otros factores de riesgo están implicados también en el desarrollo de glaucoma.

En este contexto sería interesante poder definir estos factores de riesgo adicionales para el desarrollo de NOG, así como todos esos factores que producen un incremento en el desarrollo de NOG en pacientes afectos de glaucoma cuando los comparamos con otros que presentan el mismo nivel de PIO y no llegan a desarrollarlo. Los factores de riesgo no actúan igual a lo largo del espectro de la curva de la PIO. Así cuando las cifras de PIO son más bajas y el daño de glaucoma se produce, entonces existe una mayor probabilidad de que distintos factores vasculares puedan estar implicados, explicando de esta forma el riesgo de la progresión a glaucoma[58].

Si hablamos en términos de progresión, una reducción de flujo ocular tiene similares efectos que un incremento en la PIO. Vale la pena señalar que los factores de riesgo para NOG en pacientes con GTN no se trata de los mismos factores que provocan la conversión de los HTO a GPAA. Esto puede ser explicado por el hecho de que aquellos pacientes con HTO al comienzo del periodo de observación no habían desarrollado NOG a pesar de presentar PIO elevadas, sin embargo, pacientes con GTN presentaban desarrollo de NOG a pesar de presentar PIO dentro del rango de la normalidad. El perfil de riesgo para estas dos poblaciones por lo tanto, debe ser diferente.

Para hacerlo más didáctico los factores de riesgo para que los pacientes con HTO desarrollen GPAA serán estudiados separados de los factores de riesgo para los pacientes con GTN. Sin embargo, todos los factores de riesgo para el GTN serán en cierta medida factores de riesgo para el desarrollo de la NOG en el GPAA.

Factores de riesgo para la progresión de la hipertensión ocular al glaucoma primario de ángulo abierto

Además de la PIO, otros factores de riesgos permiten el desarrollo de GPAA desde HTO, estos son:

1. Edad.
2. Espesor corneal.
3. Cociente copa/disco óptico.
4. Hemorragias en el disco óptico .

Edad

Con la edad debemos de tener en cuenta que los daños se acumularán con el paso del tiempo. Evidentemente, los pacientes más mayores presentan mayor probabilidad de que este incremento progresivo del daño llegue al umbral de detección del mismo. Es posible que este daño progrese más rápido en pacientes mas mayores sin embargo son necesarios más estudios. Otros potenciales factores con cierta importancia no han sido estudiados en este contexto.

Espesor corneal

Se ha detectado un mayor espesor corneal en muchos HTO evita el desarrollo a glaucoma. Un menor espesor corneal en pacientes con GBT, provoca que las lecturas de la PIO estén sobreestimadas a la baja. Aunque el espesor corneal sea todavía un parámetro de riesgo en estudio, puede ayudar a la decisión de tratar o no tratar muchos HTO, pues la mitad de ellos terminaran no desarrollando un glaucoma [59].

Por tanto el espesor corneal influye en las medidas que se realizan de la PIO. El espesor corneal puede tratarse de un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NOG, sin embargo este requiere una validación adicional.

Cociente copa disco(CCD)

Factores de riesgo adicionales descritos en la literatura incluyen el CCD, el cociente de asimetría copa/disco o el patrón de desviación standard. Esto no es llamativo, y nos indica que pacientes que presentan cambios ligeros en la morfología o en la función visual están más cercanos al umbral de patología. En otras palabras, un paciente que haya alcanzado daños por debajo del umbral en el pasado, obviamente presentará una mayor probabilidad de presentar daño adicional en el futuro. Curiosamente, estudios recientes han mostrado como los pacientes diabéticos presentan un riesgo menor de conversión de HTO a GPAA. Esta puntualización cambia el viejo punto de vista de que la diabetes se trataba de un factor de riesgo mayor para el desarrollo

de NOG. Aunque otros autores encuentran asociación positiva entre ambas [60].

Factores de riesgo para la progresión del GTN

La mayoría de los estudios tienden a focalizar en los pacientes con GTN los factores de riesgo cuando hablan de progresión a NOG. Es cierto que el GTN el papel que juega la PIO es mínimo, y los factores de riesgo juegan en el mismo un importante papel. Así nosotros también nos focalizaremos en el GTN a la hora de hablar de los factores de riesgo que no se tratan de PIO elevadas, ya que pueden ser demostrados con más facilidad la presencia de estos factores en este grupo de pacientes.

Sin embargo es necesario recalcar que los factores de riesgo que permiten la progresión hacia NOG en el GTN son los mismos factores de riesgo que facilitan la progresión a NOG en los pacientes con HTO, pero estos son menos frecuentes en este tipo de pacientes. Como regla general podríamos decir que cuando las PIO son bajas y existe progresión hacia glaucoma existe una mayor probabilidad que los factores de riesgo estén implicados en su desarrollo.

Dentro de los factores de riesgo conocidos implicados en el GTN, nos encontramos con:

1. Disregulación vascular.
2. Hipotensión arterial.
3. Origen étnico. Los flujos sanguíneos retrobulbares en la población africana son más bajos que en la población de Europa [61].
4. Género, con mujeres presentando un mayor riesgo .

Otros factores de riesgo incluidos son las hemorragias en el disco óptico y las alteraciones en la glía. De forma importante, la edad es también un factor de riesgo para el desarrollo a GTN, esta es la explicación de que casi nunca se vea esta patología en niños o en adultos jóvenes. Sin embargo, es también un hecho, que pacientes que están afectados de GTN se establezcan cuando son más mayores y raramente lleguen a la ceguera total. La razón para este hecho podría ser que un mayor número de factores de riesgo (que aparecen en los pacientes más añosos) tales como la disregulación vascular tiende a mitigar el GTN cuando los pacientes alcanzan mayor edad.

La miopía ha sido también recogida en algunos estudios como un factor de riesgo probable, sin embargo otros estudios sugieren que esto no se trata de un factor de riesgo como tal. Del mismo modo, tampoco queda claro si la atrofia peripapilar predispone al daño glaucomatoso, aunque la localización del daño a menudo corresponda con el área de atrofia. La atrofia parapilar en la zona beta se ha relacionado con el glaucoma. La zona beta es la más cercana a la cabeza del nervio óptico, donde falta el epitelio pigmentario o esta marcadamente atrófico siendo visibles los vasos coroideos y la esclera. En un reciente trabajo se subdivide por OCT la atrofia parapilar en zona beta y se observa que cuando persiste la membrana de Bruch el origen de la atrofia esta relacionado con cambios seniles, mientras que cuando falta la membrana de Bruch se produce un alargamiento escleral propio de la elongación del ojo como ocurre en la miopía. La relación de estos tipos de atrofia con el GPAA debe ser estudiada en el futuro [62].

La prevalencia de GTN varia también de unos países a otros, la proporción de pacientes con GTN entre aquellos con GPAA es aproximadamente del 20% en los países más occidentales, y se encuentra por encima del 90% en países tales como Japón o Corea. Esto puede ser debido a factores de tipo medio ambiental y factores de tipo genético. Las mujeres presentan el doble de riesgo de presentar GTN que los varones lo que implica por tanto que las hormonas puedan estar también implicadas en su desarrollo

2.2.2. Papel del flujo vascular ocular

El papel del flujo vascular alterado como mecanismo de producción y progresión del glaucoma ha sido mencionado en diversos artículos [63], además diferentes factores se relacionan de forma directa con la progresión a glaucoma y con un flujo vascular alterado:

Arterioesclerosis

Como se mencionó previamente, la arterioesclerosis así como los factores de riesgo que la provocan, son factores de riesgo para el incremento de la PIO. Sin embargo, a un determinado nivel de PIO en pacientes con arterioesclerosis (y sus factores de riesgo) solo presenta discretos incrementos de NOG. Incluso pacientes con estenosis carotídea presentan igualmente ligeros incrementos hacia NOG. De igual forma, pacientes que presentan disminución del flujo vascular ocular por un incremento en los niveles de endotelina tienen un incremento de riesgo por atrofia pero no para GNT.

Los niveles de endotelina se encuentran incrementados en gran cantidad de enfermedades inflamatorias tales como la esclerosis múltiple, la poliartritis o el SIDA, y en todas estas enfermedades la cabeza del nervio óptico,

mientras en algunas ocasiones llega a ser pálida, no llega a alcanzar las excavaciones que se definen como glaucomatosas [53]. La excepción a esta regla es la arteritis de células gigantes, la cual, en comparación con la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA), puede presentar excavación en la cabeza del nervio óptico. Esto puede ser explicado por la inestabilidad del flujo vascular en las fases iniciales de la enfermedad que termina conduciendo al daño que genera la reperfusión. Sin embargo, bajas presiones sanguíneas así como disregulación vascular son relativamente fuertes factores de riesgo para la producción de NOG.

Presión sanguínea

La hipotensión arterial es un factor de riesgo para la producción de GTN. Este incluye baja presión sanguínea, hipotensión ortostática, y descensos nocturnos de la presión [53]. De igual forma que la PIO elevada no a todos los pacientes termina produciéndoles daño glaucomatoso, los bajos flujos vasculares tampoco terminan produciendo en todos los pacientes NOG. A fin de comprender mejor el papel del flujo sanguíneo en la producción de la NOG vale la pena recordar algunos conceptos básicos sobre la fisiología de la circulación.

Por otro lado un aumento de la presión arterial de 10 mm HG se acompaña fisiológicamente de un aumento de la PIO de alrededor de 1 mm Hg. La hipertensión arterial severa y prolongada podría inducir lesiones vasculares endoteliales por pérdida de a autoregulación vascular retiniana [64].

En líneas generales la circulación en nuestro cuerpo es igual al gasto cardiaco. Sin embargo, este gasto cardiaco no es simplemente una función del flujo sanguíneo; personas con un alto flujo sanguíneo, en promedio, no presentan mayores niveles de gasto cardiaco que aquellos con un bajo flujo sanguíneo. La presión de perfusión no es por lo tanto el principal factor que afecta a la perfusión global. La distribución del gasto cardiaco hacia los diferentes órganos y tejidos está en función de las resistencias locales al flujo sanguíneo relativo en los lechos vasculares en el cuerpo. Las resistencias locales, sin embargo, también pueden depender de la presión arterial. Por ejemplo, si la presión sanguínea está baja, procesos de vasodilatación se producen en distintos órganos que son considerados como vitales (p. ej. cerebro) y en menor medida en aquellos órganos considerados como menos vitales (p. ej. manos). Por tanto el problema principal, no es tanto el grado de presión arterial en si mismo, si no más bien como el ojo es capaz de adaptarse a esos cambios en la presión alta ó bien baja. De esta forma, no es tan importante si un fármaco es capaz de reducir la presión arterial global, sino más bien si este fármaco es capaz de reducir la resistencia local en el ojo más o menos que en otras partes del cuerpo. Esto es en definitiva la

razón de porque los fármacos que reducen la tensión arterial pueden llegar a causar un incremento en el flujo sanguíneo ocular más que su reducción.

En promedio, pacientes con GTN o GPAA con progresión de la enfermedad (a pesar de presentar PIO normales) tienen tendencia a presentar niveles de presión arterial más bajas que los pacientes que se mantienen estables [65]. Sin embargo, no todos los pacientes con presiones arteriales bajas progresarán. El hecho de que la presión arterial baja pueda ser dañina depende del proceso de autoregulación. Siempre que los procesos de autoregulación funcionen adecuadamente, los niveles de presión baja podrán ser bien tolerados. Sin embargo, en pacientes con disregulación vascular los procesos de autoregulación están alterados. El papel de la presión arterial baja tendría que ser discutido en el contexto de la disregulación vascular.

Disregulación vascular

Diferentes estudios indican que tanto la migraña como la presión arterial son factores de riesgo significativo para el desarrollo de NOG. Coincidiendo con esto, tanto la migraña como las presiones arteriales bajas ocurren más a menudo en pacientes que presentan disregulación vascular. Las relaciones estadísticas que se establecen entre presiones arteriales bajas y NOG, pueden ser debidas en parte a las relaciones existentes entre disregulación vascular y NOG.

En este sentido los pacientes con glaucoma presentan con frecuencia anomalías evocadoras de una mala regulación de la microcirculación: migraña, fenómeno de Raynaud, apnea del sueño, disfunción eréctil [66].

2.3. Anatomía y fisiología del sistema vascular ocular

2.3.1. Anatomía y fisiología: generalidades

La arteria oftálmica (AO) es la primera rama de la arteria carótida interna, la arteria oftálmica se divide en los troncos ciliares posteriores que varían de uno a cinco y en la arteria central de la retina (ACR) [67]. Estos troncos, a su vez, se ramifican en las arterias ciliares posteriores (ACP) largas y cortas. Con frecuencia, las ACP cortas tanto lateral como medial se anastomosan y forman un círculo elíptico alrededor del nervio óptico, que se denomina círculo arterial de Zinn y Haller. Las ramas derivadas del círculo de Zinn y Haller comprenden las ramas piales recurrentes, las ramas coroideas y las ramas que penetran en el nervio óptico.

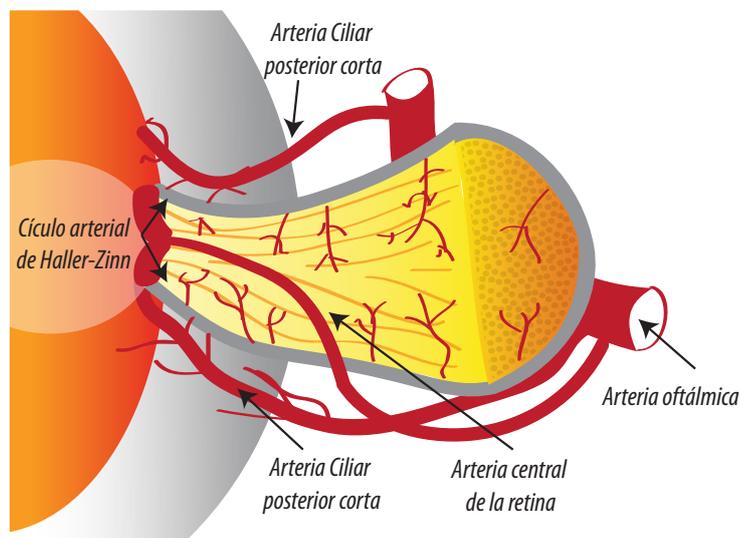


Figura 2.9: Irrigación del nervio óptico

Las ramas de la AO que describiremos presentan numerosas anastomosis con tres grandes ramas de la carótida externa y sus ramificaciones: la arteria facial, la arteria maxilar y la temporal superficial. El sistema vascular y venoso de la órbita presenta gran complejidad y variabilidad individual. La AO puede dar lugar a las siguientes ramas: la dorsal nasal, la frontal anterior, las etmoidales, la supraorbitaria, la supratrocLEAR, la lagrimal. El ojo es irrigado por las ACP cortas, las ACP largas y la ACR. Las ACP cortas se dividen en 16 a 20 ramas e irrigan la coroides posterior, aportan numerosas ramas para la porción anterior del nervio óptico. Las ACP largas que suplen la porción anterior de la coroides (tanto como el iris y el cuerpo ciliar). La ACR que suple los 2/3 internos de la retina, el otro 1/3 externo es irrigado por las ACP descritas.[68] [69]

Por tanto hemos de señalar que la vasculatura coroidea proporciona la mayor parte del flujo sanguíneo ocular (80-90%), esta nutre gran parte de la retina, la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. Los capilares coroides son los mayores del cuerpo humano, se encuentran fenestrados y los vasos que los alimentan se encuentran inervados. A modo de resumen la retina es irrigada en un 60-70% por la vascularización coroidea que irriga las capas externas de la retina. Y en un 20-30% por la vascularización que procede de la arteria central de la retina, que irriga las capas más internas de la retina.

Además desde los troncos ciliares salen las ACP largas tanto medial como lateral que irrigan el cuerpo ciliar y la coroides anterior. Las arterias ciliares anteriores proceden de la arteria muscular superior e inferior ambas procedentes de la arteria lagrimal, estas irrigan fundamentalmente la úvea.

anterior y junto con las ACP largas, forman el círculo mayor del iris, que constituye la vascularización principal del iris y del cuerpo ciliar. También envían algunas ramas recurrentes a la coroides periférica [70]

Los vasos retinianos no son vasos fenestrados ni tampoco se encuentran inervados, se distribuyen en los dos tercios internos de la retina, mientras que el tercio externo, incluyendo la capa de fotorreceptores, es avascular y se nutre desde la coroides. Por tanto la irrigación de la capa de fibras nerviosas procede de la ACR de forma invariable y de las arterias cilioretinianas cuando estas se encuentran presentes.

La vena central de la retina drena toda la sangre procedente de la retina y del nervio óptico. Al realizar una oftalmoscopia sin contacto, se puede detectar una pulsación espontánea de la vena retiniana central en un 80-90 % de los ojos normales. Dado que la vena central de la retina atraviesa el nervio óptico y luego el líquido cefalorraquídeo antes de atravesar las meninges, la presión sanguínea de la vena central de la retina debería ser al menos tan alta como la presión del líquido cefalorraquídeo en la meninge del nervio óptico en la órbita, más una hipotética resistencia al flujo de salida de la lámina cribosa translaminar.

Esta irrigación sanguínea tiene implicaciones clínicas importantes. La verdadera oclusión de la AO ocasiona la falta de visión de luz e hipotonía ocular, además de ausencia del reflejo rojo cereza [71]. En contrapartida, la oclusión de la arteria central de la retina produce una visión cuenta-dedos, tensión ocular normal y un punto rojo.

La apariencia histológica de la oclusión de la ACR es algo similar a la apariencia de la retina en los estadios finales de glaucoma con algunas pequeñas diferencias. En el glaucoma, las células ganglionares y una parte de la capa plexiforme interna se pierden. Por el contrario, la oclusión de la arteria retiniana provoca daños y pérdida de tejido que afectan más profundamente a la capa nuclear interna, ya que dicha capa depende de la arteria retiniana para nutrirse y no puede alimentarse adecuadamente de la coroides [72].

Irrigación del nervio óptico

Al considerar el suministro sanguíneo del nervio óptico, el punto de degeneración en todo glaucoma, es importante recordar que el nervio óptico es un tramo de fibra blanca que incluye la capa de fibras nerviosas (CFN) además de 5 segmentos que recorren su longitud de 45 a 55 mm:

1. *Segmento prelaminar y laminar*: porción más corta con 1mm de longitud.
2. *Segmento de la órbita* : esta es la porción más larga del nervio óptico tiene entre 25 y 30 mm de longitud.
3. *Segmento canalicular*: presenta unos 6 mm de longitud.
4. *Segmento intracraneal*: con una longitud entre 5 y 16 mm (promedio 10 mm).

La irrigación sanguínea del nervio óptico es compleja y varía en cada segmento. Empleando técnicas de moldeado vascular con resina corrosiva en ojos humanos postmortem, Onda *et al.* encontraron que la ACR alimenta la CFN [73]. Se puede suponer que la ramas arteriales cilioretinianas también contribuyen en aquellos ojos que cuentan con dichos vasos. Algunos ojos poseen más de una arteria cilioretiniana, cuyo número se correlaciona con el tamaño del disco óptico. La(s) arteria(s) cilioretiniana(s) surgen directamente de las ACP cortas (o potencialmente de las grandes arterias coroideas). Las arterias retinianas y las arterias cilioretinianas son funcionalmente arterias terminales, en caso de una oclusión arterial no existe intercambio sanguíneo anastomótico en absoluto, lo que conduce invariablemente a un infarto isquémico en toda el área irrigada por la arteria o su rama.

La irrigación sanguínea de la porción prelaminar y laminar de la cabeza del nervio óptico procede de las ramas de las ACP cortas. Estos vasos a menudo forman un anillo vascular incompleto alrededor de la cabeza del nervio óptico (“anillo vascular de Zinn y Haller”), antes de ramificarse hacia el tejido de la cabeza del nervio óptico ubicado dentro del anillo escleral de Elschnig. Clínicamente, este anillo puede apreciarse mediante una videoangiografía con verde indocianina en ojos con miopía alta [74]. Estos vasos no presentan intercambio anastomótico [75].

Curiosamente, dentro del nervio óptico intraorbitario la ACR se encuentra inervada, pero las ramas vasculares retinianas carecen de inervación una vez que emergen a la superficie de la retina [76]. Aun así, los vasos retinianos poseen en su superficie receptores para varios neurotransmisores [77] [78].

Ye *et al.* postulan que el tejido retiniano mismo, concretamente la capa plexiforme interna, puede ser el origen de mediadores que interactúan con esos receptores vasculares retinianos. Además los vasos retinianos normales carecen de fenestraciones, lo que se evidencia por la falta de filtraciones de tinción incluso en los capilares retinianos más pequeños durante una angiografía fluoresceínica. Únicamente los ramilletes neovasculares retinianos

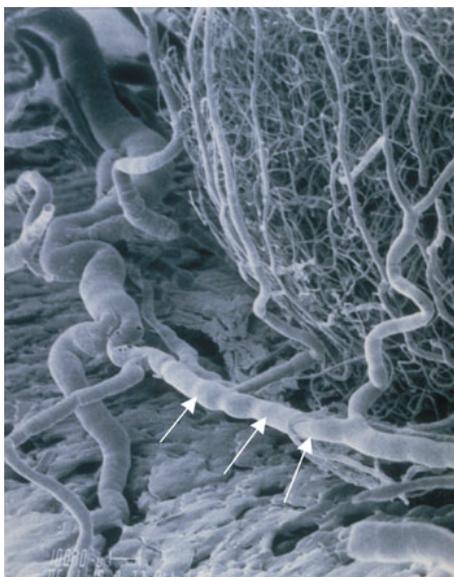


Figura 2.10: Anillo de Zinn-Haller visto por microscopía electrónica

patológicos, como aquellos que aparecen en la isquemia retiniana global, presentan dichas fenestraciones [79].

La ausencia de fenestraciones en el citoplasma endotelial celular y la falta de inervación vascular retiniana influyen en la regulación del flujo sanguíneo en la retina. Ante la falta de fenestraciones, las grandes hormonas vasoactivas dentro de la luz vascular no pueden filtrarse desde los capilares para acceder al revestimiento muscular de las arteriolas próximas, donde podrían ejercer alguna influencia en el flujo sanguíneo. La falta de fenestraciones en las arteriolas retinianas también evita la acumulación de líquido indeseada en la retina neurosensible.

A excepción del tronco vascular central retiniano, las arterias retinianas son arteriolas desde el punto de vista anatómico, ya que carecen de túnica muscular continua. En vez de túnica muscular continua, estos vasos poseen fibras aisladas de músculo liso que se enrosca alrededor del vaso en espiral. Esta característica anatómica tiene implicaciones clínicas para la arteritis de células gigantes, la cual ataca solamente aquellas arterias con revestimiento de túnica muscular continua y, por lo tanto, no las arteriolas de la retina. La arteritis de células gigantes puede producir una oclusión de la arteria central atacando las porciones más próximas del árbol vascular retiniano, como el tronco vascular central de la retina o el segmento intraorbitario de la arteria central de la retina. Además las ramas ciliares de la arteria oftálmica poseen túnica muscular continua y, por lo tanto, son susceptibles de verse comprometidas por la arteritis de células gigantes [80]. La excavación del nervio sin

aumento de la atrofia parapapilar ocurre frecuentemente tras la neuropatía óptica isquémica anterior relacionada a la arteritis de células gigantes [81].

Las ramas de las ACP cortas alimentan la vasculatura coroidea mediante un patrón lobular [67]. El lecho vascular coroideo domina el perfil hemodinámico ocular y grandes capilares yacen aplastados contra el epitelio pigmentario de la retina para mejorar el intercambio metabólico [82]. Estos vasos son fenestrados [83] e inervados [84] y estas características tienen implicaciones importantes en la regulación de la vasculatura coroidea. No queda claro si existe intercambio sanguíneo anastomótico clínicamente relevante entre la vasculatura coroidea y el sistema vascular del cuerpo ciliar, el cual es alimentado mediante dos ACP y las siete arterias ciliares anteriores. A partir de la descripción de la existencia de las células coroideas ganglionares algunos años atrás, algunas investigaciones se han centrado en el rol fisiológico y patofisiológico que dichas células pueden jugar en la regulación de la circulación sanguínea de la coroides y la cabeza del nervio óptico [85].

La ACR siempre se encuentra del lado nasal en relación a la vena retiniana central en la lámina cribosa. El tronco vascular central retiniano pasa a través de la lámina cribosa ligeramente descentrada hacia el cuadrante superior nasal, con gran variación interindividual. Teniendo en cuenta la ligera orientación vertical que se da usualmente en la forma ovoide del disco óptico, la región temporal inferior del disco es la que se encuentra a mayor distancia del tronco vascular central retiniano, mientras que el cuadrante nasal superior del disco es el que se encuentra a menor distancia del tronco vascular [86] [87]. Esta disposición vascular puede tener implicaciones para la susceptibilidad local del glaucoma dentro del disco óptico.

2.3.2. Fisiología

Regulación del flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo se encuentra regulado en todos los tejidos. La regulación del flujo sanguíneo se produce por influencias hormonales y neurales, que pueden obedecer a *necesidades sistémicas* (vasoconstricción o vasodilatación de la piel para controlar la temperatura del cuerpo) o a *necesidades correlacionadas* (como por ejemplo la estimulación adrenérgica cuando se requiere de un estado de alerta durante la clásica respuesta de “pelea o huida”, que afecta a varios sistemas del cuerpo, o la estimulación colinérgica generalizada durante estados de somnolencia o mientras se digiere una comida considerable) [88].

En la microvasculatura, el tono muscular regula no sólo el volumen del

flujo sanguíneo, sino también la presión hidrostática vascular intraluminal, importante para mantener la hidratación de los tejidos y el movimiento de las proteínas a la vez que evita el edema. Para lograr ambos se necesita un delicado balance entre el músculo liso vascular y el tono del pericitio en las arteriolas, capilares y venas, dado que existe un control sistémico de la presión en las arterias que alimenta el tejido.

El flujo sanguíneo del nervio óptico y la retina se encuentra controlado principalmente por regulación miogénica y metabólica. El flujo sanguíneo de la coroides se regula principalmente mediante mecanismos hormonales y neuronales. La autorregulación vascular del ojo mantiene un flujo sanguíneo adecuado que proporciona nutrientes y oxígeno, así como una turgidez del tejido adecuada en las estructuras oculares ante los cambios en las necesidades metabólicas y las alteraciones de la presión de perfusión ocular. Dichas funciones están diseñadas para mantener la agudeza visual en todo momento.

Mecanismos de autorregulación

Autorregulación es la capacidad de cada tejido para regular el flujo sanguíneo local en función de sus necesidades, esta capacidad de regulación es refinada y, en última instancia, controlada por los eventos que se dan en el tejido local. Por lo tanto, el flujo local es “auto”regulado más que regulado a distancia. Existen varios mecanismos que participan en el complejo proceso de la regulación local o el refinamiento de la regulación. Entre ellos se encuentran algunos que han sido llamados de **“autorregulación metabólica”**. Lo que esto implica es que las necesidades nutricionales del tejido son cubiertas, sin que se vean excedidas, gracias a la influencia de las condiciones locales, tales como los niveles de dióxido de carbono (mediado por el pH), los niveles locales de oxígeno (que afectan el catabolismo del óxido nítrico), los niveles de adenosina (que se acumulan cuando el ATP no se produce a causa de la hipoxia), y quizás otros signos químicos del estado metabólico local [89]. Un ejemplo de ellos ocurre cuando el ojo mira a una luz pulsátil. El número de acciones potenciales y, por ende, la necesidad de repolarización de la membrana del axón incrementa, pues estas señales se mandan con cada “on y off” de la luz. En respuesta a una mayor demanda metabólica, el flujo sanguíneo del nervio óptico necesita aumentar [90].

Una segunda clase de autorregulación depende, aparentemente en mayor grado, de influencias mecánicas, se trata de la **“autorregulación mecánica”**. Por lo tanto, frente a la presión arterial alta, las arteriolas de resistencia (aquellas de menos de 50 micrones en diámetro) reaccionan con constricción. Esto reduce el flujo y quizás protege a los vasos más pequeños del daño que puede producir una presión intraluminal alta en vasos de paredes delgadas.

La sangre que se mueve a gran velocidad por el endotelio a través de un segmento estrecho de vaso produce vasodilatación local, siendo éste otro de los mecanismos [91].

Fundamentos anatómicos del control del flujo sanguíneo ocular

La fisiología del sistema vascular puede comprenderse mejor repasando primero la microanatomía. En general, las estructuras que controlan el flujo sanguíneo hacia un tejido en particular son las arteriolas de resistencia (ramas arteriales de menos de 50 micrones), que suministran una mayor resistencia entre las arterias más grandes y las venas. Determinan cuánta presión de las arterias más grandes llega a la entrada de los lechos capilares de una región. Individualmente, los capilares poseen volúmenes estrechos y la resistencia más alta por unidad de longitud, pero son tan numerosos que, dentro de un área, el total de capilares es mucho mayor que el total de arteriolas. Por ello, la totalidad de los canales capilares, al estar en paralelo, no produce mucha resistencia neta entre arterias y venas. Además del control que ejercen las arteriolas de resistencia en una región, la entrada a las redes capilares locales muchas veces es controlado por un esfínter precapilar, un anillo de músculo vascular suave ubicado donde las arteriolas pequeñas se ramifican en capilares. Por último, los mismos capilares pueden poseer tono contráctil en sus paredes gracias a las propiedades contráctiles de los pericitos. Es el balance entre tono arteriolar, esfínteres precapilares, tono capilar pericito y músculo vascular suave en las venas, lo que permite un equilibrio entre el flujo y la presión intraluminal en cada segmento, particularmente en los capilares. Los pericitos capilares pueden cumplir el papel de esfínteres precapilares donde éstos últimos se encuentran ausentes [92].

Además de la naturaleza de los elementos contráctiles de los segmentos vasculares, la naturaleza del endotelio es otro rasgo anatómico importante a considerar. A grandes rasgos, para nuestros propósitos, los capilares pueden clasificarse como fenestrados y no fenestrados. Los capilares fenestrados se encuentran en la mayoría de los órganos que carecen de una barrera sangre tejido para la entrada de grandes moléculas, particularmente de proteínas. En otros tejidos, como en la retina, las células endoteliales no sólo carecen de fenestraciones, sino que también están unidas por uniones estrechas, que prohíben la difusión de sustancias en el plasma hacia el tejido circundante.

La vasculatura ocular y su rol en la regulación del flujo sanguíneo al nervio óptico y la retina

Dirigiendo nuestra atención a los rasgos anatómicos del disco óptico (y los tejidos circundantes), los capilares de la retina y el nervio óptico carecen de esfínteres precapilares, pero los pericitos son considerablemente

numerosos en estos vasos. Existe evidencia de que los pericitos responden de manera apropiada a las concentraciones de dióxido de carbono (mediados por el pH), niveles de oxígeno (mediados por la modificación de los niveles de óxido nítrico) y la concentración de adenosina. Esta respuesta es similar a las reacciones del músculo vascular liso [93] [94]. Por lo tanto, se encuentran equipadas para participar en el control local del flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico a través de la autorregulación metabólica. En contraste, el lecho capilar de la coroides se encuentra conformado por capilares fenestrados y pericitos dispersos. El tejido retiniano, parte del sistema nervioso central, posee una barrera entre la sangre y el cerebro a causa de las uniones estrechas entre las células epiteliales del epitelio pigmentario de la retina. Esta es la barrera hematorretiniana que está formada por las uniones fuertes o zonula ocludens entre las células endoteliales entre sí, y las células del epitelio pigmentario entre sí. Así se habla de una barrera hematorretiniana interna establecida en la vasculatura de la retina y una barrera hematorretiniana externa a nivel de ambos lados de las células del epitelio pigmentario. De posible relevancia es que ninguna capa celular de este tipo separa la coroides de la cabeza del nervio óptico.

El contraste entre los capilares coroidales y aquellos de la cabeza del nervio óptico, en relación a la barrera entre sangre y tejido, ilustra un aspecto fundamental de la fisiología vascular. Las hormonas vasoconstrictoras circulantes (angiotensina II, epinefrina, etc.) actúan elevando el calcio intracelular cuando ocupan receptores. En el músculo vascular liso (y los pericitos), la entrada de calcio a la célula induce la contracción de la célula. Las células endoteliales reaccionan aumentando la producción de óxido nítrico, lo que causa la relajación local del músculo vascular local y los pericitos. De esta manera, durante una respuesta adrenérgica, las hormonas circulantes se filtran a través de los vasos fenestrados para alcanzar el revestimiento muscular de los vasos en la región, produciendo vasoconstricción en la piel y muchos órganos viscerales. Por el contrario, los vasos del sistema nervioso central, donde las hormonas sólo pueden afectar a las células endoteliales y no pueden alcanzar el revestimiento contráctil de los vasos, responden con vasodilatación. Como regla general, esta combinación de respuestas vasculares sirve a todo el cuerpo en varias circunstancias de la vida. Los tejidos que ejercen funciones vitales son ayudados por la regulación local, que puede superar una mala distribución del flujo sanguíneo durante reacciones sistémicas extremas.

Tanto los capilares como las arteriolas se diferencian de los tejidos coroides y neurales de la retina y del nervio óptico. Los vasos sanguíneos coroides están inervados y bajo la influencia del sistema nervioso autónomo, mientras que los vasos retinianos centrales no están inervados, al menos no anteriormente a la lámina cribosa. Las arterias ciliares posteriores son

de interés particular, y suministran gran parte de la circulación intraocular, especialmente de la coroides. Parecería ser que mientras las arteriolas proporcionen suficiente presión y capacidad de flujo total para todos los tejidos que alimentan, la distribución del flujo estará bajo el control de las arteriolas más pequeñas, los esfínteres precapilares (donde existan) y aparentemente los lechos capilares mismos. Se debe señalar que las arteriolas retinianas ilustran la presencia de autorregulación mecánica. Con la hipertensión, las arteriolas retinianas se estrechan y, al menos si la hipertensión es de corta duración (como en el caso de la eclampsia), los vasos vuelven a dilatarse cuando la hipertensión se alivia.

Existe una cantidad considerable de evidencias de que el flujo sanguíneo hacia la retina y el nervio óptico es autorregulado [95] [96]. Varias perturbaciones han sido empleadas para evaluar la autorregulación en varios lechos oculares, incluyendo la luz pulsátil [97], respiración de CO_2 [98], alteraciones de PIO [99] [100], ejercicio [101] [102], cambios posicionales [103] [104] y cambios en la presión sanguínea [105] [106]. El consenso acerca de la definición clínica de la autorregulación vascular ocular y cómo evaluarla resulta esencial para comprender de qué manera este rasgo fisiológico fundamental puede verse obstaculizado por el glaucoma.

Regulación del flujo vascular ocular en cada uno de los tejidos oculares

La circulación sanguínea provee el transporte de gran variedad de moléculas dentro de las cuales se incluyen el oxígeno, nutrientes y células tales como los leucocitos o hematíes. La autorregulación del flujo sanguíneo es necesaria para adaptarse a la variación de necesidades y demandas tanto internas como externas del organismo. Durante el ejercicio, por ejemplo, las necesidades de oxígeno en el músculo se incrementan drásticamente. Cuando nosotros nos movemos de un ambiente cálido a un frío rápidamente nuestra circulación se adapta a una redistribución de la temperatura corporal.

Sobre todo el flujo sanguíneo está regulado por el gasto cardiaco, el cuál está a su vez controlado de forma mayoritaria por el sistema nervioso autónomo y la circulación hormonal. La distribución del gasto cardiaco a los diferentes órganos, o a partes de órganos, esta regulada por las resistencias locales relativas a este flujo. Una pequeña vasoconstricción permite provocar una marcada reducción del flujo sanguíneo.

La regulación del flujo sanguíneo ocular (FSO) depende de aspectos bien conocidos que proceden de la fisiología vascular general. Sin embargo la discusión aquí planteada será limitada aquellos aspectos específicos del ojo.

Regulación del flujo sanguíneo en la retina

La regulación del flujo sanguíneo en el ojo varía dependiendo del tejido [107]. La regulación del flujo sanguíneo en la retina es muy similar a la regulación del flujo sanguíneo en el cerebro, con la excepción de que el flujo sanguíneo en la retina no presenta una inervación autónoma y su regulación depende en su lugar de la actividad de las células endoteliales. Estas células liberan un número importante de factores vasoactivos que son capaces de regular el tamaño de los vasos porque influyen en la actividad de la musculatura lisa de los vasos así como también a los pericitos de una forma local.

Estos factores también son liberados intraluminalmente dentro del vaso y facilitan la agregación plaquetaria y la coagulación sanguínea, y son capaces de afectar el tamaño de los vasos de órganos que se encuentran en una ubicación remota. Los *Factores Vasoactivos Derivados del Endotelio* (FV-DE), serán comentando más adelante en este mismo apartado.

Esta regulación generada por las células endoteliales es crucial para la capacidad celular de adaptarse a los cambios en la presión de perfusión, lo cual se conoce como ya veníamos comentando como *autoregulación*.

Las células neuronales y gliales también son capaces de influenciar en el tamaño de los vasos de la retina esto se conoce como *regulación neurovascular*. Por ejemplo, si un destello de luz se aplica sobre los ojos los vasos de la retina, estos se dilatan en cuestión de segundos. El mecanismo exacto de la regulación actualmente permanece desconocido, sin embargo es conocido que la producción de óxido nítrico (ON) está presente.

Regulación del flujo sanguíneo en la coroides

La regulación del flujo sanguíneo en la coroides es diferente de la regulación del flujo sanguíneo en la retina. Los vasos a nivel de la coroides son inervados por el sistema nervioso autónomo, y los capilares se encuentran fenestrados. Además de proveer de oxígeno y otras moléculas a la retina, la coroides regula la temperatura en la parte posterior del ojo y contribuye al adecuado proceso de acomodación por la regulación del volumen. Por ejemplo, la regulación de la temperatura puede ser demostrada por el hecho de que tras desplazarnos de un ambiente cálido a un ambiente frío se produce un incremento en el flujo vascular de la coroides en cuestión de segundos. Si una gota de anestésico es aplicada dentro de un ojo pero no en el otro entonces el ojo con la anestesia local se adaptará mucho peor a la sensación de frío en la parte de la esclera anterior.

Regulación del flujo sanguíneo en el nervio óptico

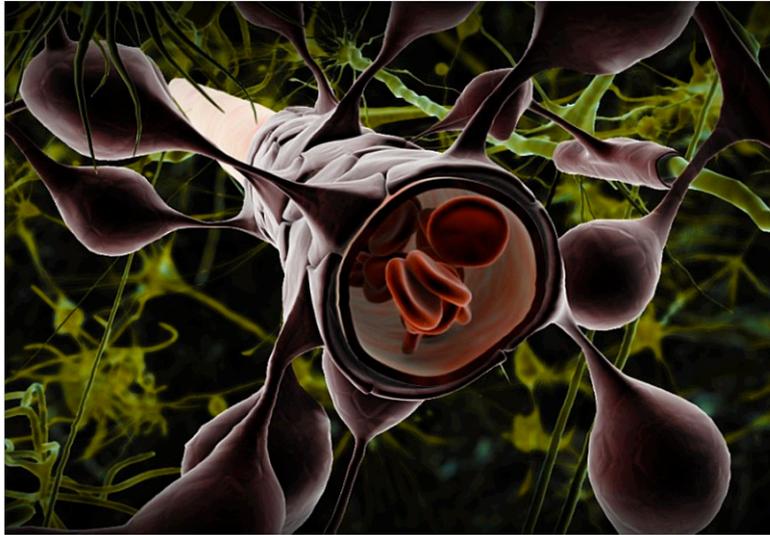


Figura 2.11: *Barrera hematoencefálica*

El flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico está regulada de una forma similar a la regulación de la retina, con la excepción importante de no existir una eficiente barrera hematoencefálica (ver figura 2.11) en la cabeza del nervio óptico. De esta forma la circulación de moléculas tales como hormonas vasoactivas, enzimas o incluso fármacos, presentan un acceso directo a las células de la musculatura lisa o a los pericitos en la cabeza del nervio óptico [108]. Además las hormonas juegan un papel relevante en la circulación del cabeza del nervio óptico, que repasaremos más adelante.

Los astrocitos son necesarios para la viabilidad de las neuronas y las soportan por medio de la síntesis y liberación de factores neurotróficos y citoquinas. En la cabeza del nervio óptico las prolongaciones de los astrocitos forman estructuras multicapas rodeando los axones, con moderada presencia de zonula adherens entre los pericitos. La aposición de membranas es el único mecanismo de fusión del nervio óptico con la interfase vítrea y la zonula adherens es el único mecanismo de unión entre los astrocitos. Esto no impide el paso de fluidos desde el vítreo por la ausencia de uniones fuertes. Los astrocitos no forman barreras impermeables, son laxas y el fluido circula entre ellas. El Dr. Carreras J. postula que o bien porque se sobrepase la capacidad de evacuación en el medio extracelular del nervio óptico o bien por los bajos niveles de calcio del humor acuoso a través de esta, se termine alterando la zonula adherens y se facilite la separación de los astrocitos que podrían desencadenar el mecanismo de apoptosis de los mismos [43].

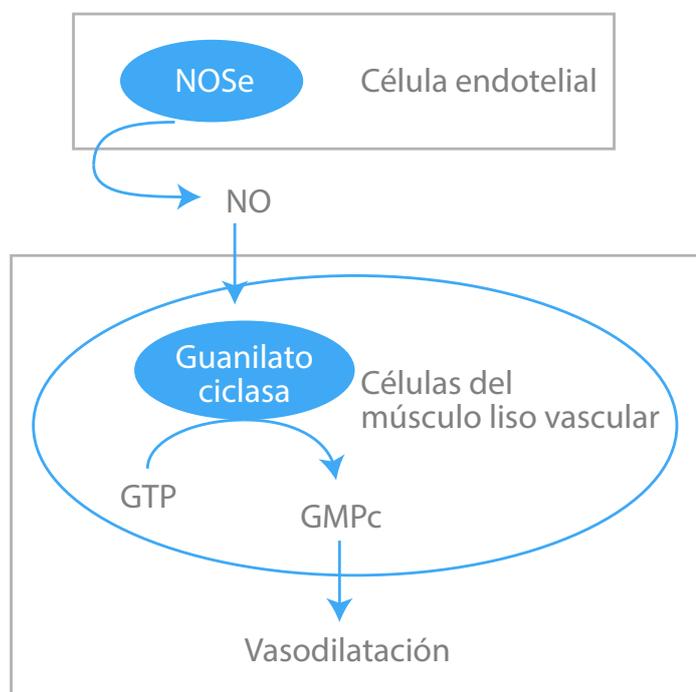


Figura 2.12: Producción y acción del óxido nítrico

También hay autores que sostiene que la elevación prolongada o repetida de la PIO puede inducir disregulación vascular de los capilares de la retina, contribuyendo a la lesión neural a lo largo del tiempo [109].

Factores vasoactivos derivados del endotelio (FVDE)

El endotelio vascular es una monocapa confluyente de células que recubren el interior de la superficie de los vasos. Esta capa no se trata únicamente de una barrera también se trata de un regulador activo del tono vascular. Las células endoteliales funcionan como puntos de recepción de información, tanto física (p.ej. stress), química (p. ej. presión de oxígeno) o información biológica (p. ej. hormonas). Toda esta información es integrada a estas células endoteliales, que tras recibir la información producen y liberan FVDE. Los FVDE realizan su función de una forma conjunta con otros sistemas como es el sistema nervioso autónomo [53]. Los FVDE más importantes son: ON (óxido nítrico), la endotelina-1 (ET-1), y la prostaciclina(PGI₂).

Óxido Nítrico

ON ha sido conocido ampliamente por ser uno de los constituyentes de la polución ambiental producido en las emisiones de desecho. Desde hace unas cuantas décadas se sabe que el ON juega un papel crucial en biología. El ON se trata de un radical libre, pequeño y liposoluble si lo comparamos con el ON atmosférico. En los tejidos biológicos el ON presenta un vida media de unos pocos segundos. Aunque su difusión es fácil, su acción se limita únicamente a las células vecinas. Las tres diferentes enzimas involucradas en la producción del ON son la óxido nítrico sintetasa 1 (ONS 1), la óxido nítrico sintetasa 2 (ONS 2) y la óxido nítrico sintetasa 3 (ONS 3), produciendo cada una un tipo de ON con diferentes funciones biológicas.

ONS 3, conocida como sintetasa del óxido nítrico endotelial, juega un papel fundamental en los procesos de regulación vascular. Esta enzima es expresada constitutivamente y su actividad está regulada por el calcio. La producción basal de ON, puede ser estimulada en base hormonas tisulares tales como la bradiquinina o la acetilcolina y puede encontrarse mermada su producción de forma temporal por el uso de anestésicos locales. En relación con esto en la cirugía de glaucoma es preferible aplicar los anestésicos subconjuntivalmente y no retrobulbarmente para evitar la reducción del flujo sanguíneo en la parte posterior del globo ocular. Cuando el ON difunde entre las células vecinas del tejido muscular liso o pericitos estimula a la enzima guanilil ciclasa, la que incrementa la producción de guanósil monofosfato cíclico (GMPc). Esto permite la relajación de la fibra muscular lisa y los pericitos lo que finalmente desencadena la vasodilatación (ver figura 2.12). Se discute a menudo si la molécula de ON es buena o mala, sin embargo esto dependerá de la localización, concentración o más importante de la presencia de otras moléculas.

Endotelina

La endotelina (ET) es un péptido de 21 aminoácidos que es secretado la mayor parte fuera de la luz del vaso pero también intraluminalmente, produciendo un incremento de endotelina 1 (ET 1) en la sangre. Existen tres formas diferentes de ET, estas son:

- ET 1.
- ET 2.
- ET 3.

El factor más importante que produce vasoconstricción es las ET 1. Hay dos receptores diferentes para la ET: receptor para la endotelina A (ETA)

y receptor para la endotelina B (ETB).

La estimulación de los receptores de ET en las fibras del músculo liso o los pericitos permiten el incremento del influjo citoplasmático de calcio al interior de la célula lo que permite la constricción de los vasos. Si la concentración de ET 1 es suficientemente alta el vasoespasmo puede llegar a producirse (ver figura 2.13)

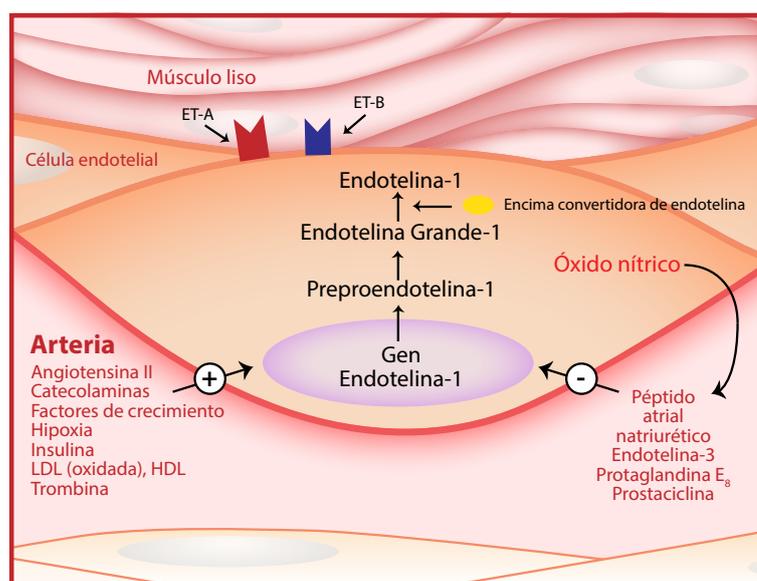


Figura 2.13: Producción y acción de endotelina

Circulación de hormonas

Como se ha mencionado previamente, moléculas vasoactivas son secretadas dentro de la luz del vaso y se encuentran dentro de la circulación sanguínea. Un ejemplo clínicamente importante es el de la angiotensina I, esta molécula es convertida por la enzima convertidora de angiotensina en angiotensina II. Los efectos de estas moléculas dependen del sitio de acción. Por ejemplo, la serotonina tiene acción vasodilatadora cuando estimula los receptores S1 de las células endoteliales, mientras vasoconstruye cuando actúa sobre receptores S2 de las células del músculo liso.

Del mismo modo, ET 1 tiene un mínimo efecto en la circulación cerebral debido a la barrera hematoencefálica, solo presentando acceso a los receptores B de las células endoteliales. Sin embargo, la vasoconstricción ocurre si se produce una alteración de la barrera permitiendo a la ET 1 presentar un

contacto directo con los receptores ETA y ETB de las células del músculo liso. Así si aplicamos una infusión intravenosa de ET 1 en un sujeto sano se producirá en condiciones normales una reducción del flujo coroideo debido a la fenestración capilar de estos vasos, pero no se producirán cambios en la circulación cerebral. En el caso que la barrera hematoencefálica se encuentre afectada (p. ej. en el caso de un brote agudo esclerosis múltiple) la circulación de ET 1 permitiría la vasoconstricción.

En el caso de la circulación del nervio óptico aunque anatómicamente forme parte del sistema nervioso central no está completamente protegido por una barrera. Esto es debido a la difusión desde la coroides circundante y al hecho de que los vasos del nervio óptico, proceden de los vasos ciliares, que presentan una función de barrera más débil que los capilares de otras partes del sistema nervioso central o de la retina. Esto permite explicar porque la circulación de hormonas tales como la angiotensina II o la ET I presentan un mayor impacto en la circulación del nervio óptico y no presentan apenas repercusión en los vasos de la retina o del sistema nervioso central. Los niveles de ET se elevan en muchas condiciones clínicas tales como la esclerosis múltiple. Esto explica porqué los pacientes con esclerosis múltiple presentan perfusión en la coroides y en el nervio óptico pero a menudo tienen una ligera palidez del disco óptico [110].

Así pues los vasos en la retina se comportan de tres modos: Una circulación coroidea dinámica y con rápidas respuestas vasculares. Pero que permite la extravasación de grandes moléculas. Para que estos escapes no generen edemas que lesionen la retina esta se protege con la barrera hematoocular externa e interna. Las grandes moléculas quedan confinadas en los vasos. Una tercera circulación es la que se produce en la cabeza del nervio óptico que permite un intercambio dinámico de flujo con el vítreo y una barrera laxa en los vasos que permite el paso parcial de grandes moléculas. El comportamiento y papel de esta circulación no es bien conocido, así como tampoco su función exacta en la patogenia que afecta al nervio óptico.

2.4. Síndrome de disregulación vascular

2.4.1. Definición del síndrome de disregulación vascular

En biología algunas células, órganos u organismos vivos deben de adaptarse a diferentes ambientes, y únicamente aquellos organismos que fueron capaces de adaptarse a ese nuevo ambiente consiguieron sobrevivir en la escala evolutiva. Distintos sistemas están normalmente involucrados en la regulación de un determinado parámetro, de tal forma que si un sistema falla en la regulación de ese parámetro otro se activa compensando este déficit. La regulación de diferentes parámetros está con frecuencia interrelacionada,

por ejemplo, la regulación del flujo sanguíneo también controla las necesidades de oxígeno, la temperatura y el volumen. Esto explica porqué una disregulación básica, tal como una disregulación vascular puede llegar a producir muchos síntomas diferentes que no presentan relación. El tono vascular está regulado en diferentes niveles del lecho vascular (p. ej. grandes o pequeñas arterias, capilares y venas).

La disregulación significa que esa regulación local no puede ser llevada a cabo en relación con las necesidades de ese órgano o ese correspondiente tejido. Esto puede ser debido a un daño local en las células endoteliales causado por la ruptura de una placa de arterioesclerosis o por la irritación mecánica de un vaso. En añadidura a esto, la inflamación local de la pared de un vaso puede también alterar la efectiva regulación local.

Aquí plantearemos las formas sistémicas de disregulación, que pueden ser agrupadas en: disregulación vascular primaria (DVP) y en disregulación vascular secundaria (DVS). En el contexto del glaucoma la DVP es más importante que la DVS.

2.4.2. Disregulación vascular primaria

La DVP se refiere a una predisposición genética para responder de forma diferente a un número determinado de estímulos tales como el frío, estímulos mecánicos o el estrés emocional. Los factores que están ampliamente involucrados, pero que no son exclusivos de estos, son los factores del sistema vascular que le han dado nombre al síndrome y han permitido que este sea conocido como el síndrome de disregulación vascular. Sin embargo, debido a que este síndrome no está causado por ninguna otra enfermedad, y presenta un componente hereditario se conoce como síndrome de disregulación vascular primario.

El vasoespasmo es un signo muy prominente pero no exclusivo por el cuál en el pasado este síndrome fue conocido como síndrome primario vasoespástico [53].

Mecanismos subyacentes en la DVP

Individuos con DVP presentan una capacidad normal para producir adenosina trifosfato (ATP) de esta forma parecen ser tan fuertes como aquellos que no presentan DVP. Bajo determinadas circunstancias, sin embargo (p. ej. estando quietos sentados en un ambiente frío) no son capaces de producir tanto ATP independiente de calor como aquellos que no presentan DVP. Esta es una de las razones de porqué sujetos con DVP están fríos [53], y porqué, en un afán de reducir esa pérdida de calor, los vasos en sus extre-

midades se constriñen. Los vasos oculares son muy similares a los vasos de la piel. Esta es la razón de porque las medidas del flujo sanguíneo en los capilares de las uñas nos dan información indirecta del flujo vascular ocular.

El síndrome de disregulación vascular primaria ocurre más frecuentemente en mujeres que en hombres, en población Japonesa que en la población caucásica y en académicos que en el resto de los trabajadores. Los síntomas normalmente se manifiestan en la pubertad y van mitigándose con la edad, lo que nos indica que las hormonas sexuales deben jugar algún papel.

Signos y síntomas en la DVP

No existe un gold standard para el diagnóstico de la DVP aunque la provocación con frío y la valoración en los vasos ungueales por medio de capilaroscopia es a menudo el test diagnóstico más utilizado por los angiólogos. En la práctica clínica, sin embargo, los tests no siempre son necesarios, ya que hay ciertos signos y síntomas que apuntan claramente hacia DVP, estos incluyen:

- baja presión sanguínea, especialmente en los más jóvenes.
- frío en las extremidades (p.ej. en las manos y en los pies).
- una reducida sensación de sed (p. ej. ellos beben porque ellos reconocen que deben beber no porque ellos estén sedientos).
- a menudo un índice de masa corporal reducido.
- frecuentemente presentan migrañas, aunque DVP y las migrañas son dos entidades distintas, la gente con DVP tienen más a menudo migrañas que aquellos sin DVP.
- una sensibilidad alterada a los fármacos.

La mala sensibilidad a los fármacos es debida a que estos sujetos presentan una alteración en la expresión de las proteínas transportadoras ABC, las cuales están involucradas en el transporte de los mismos. La sensibilidad para cierto grupo de fármacos (tales como los antagonistas del calcio o los beta bloqueantes) está incrementada y esto explica porqué estos sujetos no parecen tolerar bien ciertos fármacos [111]. En realidad, esto es simplemente una cuestión de dosis, de tal forma que la reducción de dosis de estos medicamentos en este grupo de pacientes puede llegar a alcanzar un buen efecto y los efectos colaterales ser reducidos. Para otros fármacos tales como los analgésicos la sensibilidad puede ser normal o ligeramente disminuida en pacientes con DVP.

Individuos con DVP tienen normalmente buena sensibilidad al olor. Ellos también presentan, en general, un periodo de conciliación del sueño más prolongado, especialmente cuando están fríos y necesitan alcanzar una buena temperatura en los pies como requisito indispensable para llegar a conciliar el sueño [112]. Ellos tienen a menudo una personalidad muy meticulosa y por tanto suelen presentar éxito en sus profesiones.

En la práctica clínica diaria, algunos de estos síntomas no son mencionados de forma espontánea por estos pacientes en la consulta pero si se les pregunta de forma directa por estos síntomas suelen responder afirmativamente.

DVP y presión sanguínea

Los pacientes con DVP tienden, en general, a presentar presiones sanguíneas bajas, especialmente durante la noche y particularmente cuando son jóvenes. Algunos de ellos llegan a sufrir hipotensión ortostática. La mayor causa que produce esta hipotensión en estos pacientes es la baja reabsorción de sodio en el túbulo proximal de los riñones (p. ej. los pacientes con DVP pierden más cantidad de sodio por el riñón). Esta alteración en la que se produce una alteración en el manejo del sodio por el riñón (que depende fundamentalmente de la endotelina 1), también ha sido objetivada en pacientes con GTN. La falta del descanso nocturno, sin embargo, no solo son una consecuencia de DVP sino también una manifestación de una disfunción del sistema nervioso autónomo.

DVP y temperatura

Las manos frías son un síntoma guía de la DVP, sin embargo las personas con la manos frías no suelen dar cuenta esto ya que ellos están acostumbrados a tener las manos frías. Dar la mano a un paciente puede dar al médico una información relevante. Cuando se mide la temperatura (p. ej. usando un termómetro), las diferencias en la temperatura son tal vez más marcadas en las piernas. Sin embargo esta información no es fácil de utilizar en la práctica clínica diaria.

DVP y sed

Los pacientes con DVP a menudo presentan una reducción de sed, lo que no es específico en este grupo de pacientes, si no que también lo encontramos en otras enfermedades donde existe un incremento en los niveles de endotelina 1 (p. ej. esclerosis múltiple). Este fenómeno puede ser explicado por un discreto incremento en la endotelina 1 la que ejerce, vía prostaglandina E2, un efecto antidíptico en el hipotálamo, que es quién regula la sensación de

sed. La ingesta global de líquidos en estos pacientes con DVP es solo ligeramente menor que en aquellos sin DVP. Esto es debido a que ellos reconocen que deben beber aunque no presenten la necesidad de hacerlo.

DVP y estrés mecánico

Los pacientes con DVP responden con vasoconstricción en zonas que son expuestas a estrés mecánico. Esta es la razón de porqué determinados individuos no pueden trabajar con máquinas vibratorias tales como compresores. Esto también explica porqué personas con DVP que sufren un latigazo cervical tienen síntomas más extendidos y prolongados.

DVP y estrés emocional

Se conoce bien que ciertos sujetos en situaciones de estrés responden con enrojecimiento o puntos blancos en el tórax o en la cara. Aunque estos cambios no son dolorosos ni dañinos, sin embargo, si una disregulación ocurre en un órgano vital (p. ej. el ojo), es posible que pueda producir un daño en dicho órgano a lo largo del tiempo. Estos pacientes frecuentemente indican que bajo estrés tienen las manos frías.

DVP y migraña

Aunque existe una asociación entre migraña y DVP, las dos condiciones no deberían de ser confundidas. La migraña es esencialmente una depresión generalizada de la actividad de las células neuronales en el cerebro que llega a producir efectos transitorios de vasoconstricción y vasodilatación. Los individuos que presentan DVP son más sensibles a determinados tipos de estímulos, es por esto que no nos llama la atención que ellos también respondan de una forma más marcada a esta depresión generalizada. Pacientes con migraña, en general, sufren más frecuentemente de DVP y viceversa. Sin embargo, existen personas con DVP que nunca han presentado migrañas, y gente con migrañas que no han presentado síntomas de DVP. Si un paciente con DVP sufre de migrañas, la posibilidad de tener auras migrañosas es más elevada. Estas se pueden presentar en forma de síntomas visuales, como ataques unilaterales de manos frías o en raros casos en forma de parálisis transitorias. Un ataque de migraña puede ser desencadenado desde un estrés emocional o físico o incluso desde un orgasmo. La migraña induce vasoespasmos que conduce a la producción de síntomas visuales que se encuentran normalmente localizados en el área de visión del córtex y raramente en la retina. Los espasmos, sin embargo, pueden ocurrir en algunos vasos como la arteria basilar media [113].

2.4.3. Disregulación vascular primaria y otros factores de riesgo para la neuropatía óptica glaucomatosa

La DVP es considerado como un factor de riesgo para la NOG justificado por lo siguiente:

- Las mujeres sufren de NOG más a menudo que los hombres (las mujeres presentan más frecuentemente DVP).
- La migraña es una factor de riesgo para NOG (pacientes que sufren de migrañas frecuentemente padecen también de DVP).
- Pacientes descendientes de Japoneses o Koreanos con frecuencia sufren de NOG (este mismo grupo poblacional también padece de forma significativa de DVP).

Además, el hecho de que la DVP es también una de las principales causas de hemorragias en astilla en los bordes de la cabeza del disco óptico, es explicada por:

- Las hemorragias en la cabeza del nervio óptico ocurren más frecuentemente en pacientes con GTN que en aquellos pacientes con glaucoma de alta tensión.
- Las hemorragias ocurren con más frecuencia en mujeres que en hombres.
- Las hemorragias suelen ocurrir en estadios más tempranos de la enfermedad.

El desarrollo de la DVP también explica porque determinados pacientes con presiones sanguíneas bajas llegan a adquirir daño glaucomatoso mientras otros pacientes no. Si la hipotensión sistémica es debida a un fallo en el sistema nervioso autónomo (p. ej. pacientes con el síndrome de Shy-Drager o la neuropatía autonómica del diabético) la autorregulación del flujo vascular ocular se pondrá en marcha y entonces podrá compensar la baja presión de perfusión. Sin embargo, si la bajada en la presión sanguínea es debida a una DVP, los mismos sujetos también sufrirán de alteraciones en la autorregulación haciéndolos susceptibles de una bajada en la presión de perfusión.

La DVP como factor de riesgo para la NOG también puede ser explicado porque los pacientes con glaucoma, particularmente aquellos con glaucoma a tensión normal, padecen de isquemias de miocardio silentes más a menudo que los sujetos saludables. Esto puede ser explicado por el hecho de que la DVP pueden también causar isquemia de miocardio silente.

2.4.4. Disregulación vascular primaria y circulación ocular

La regulación del flujo ocular sanguíneo en pacientes con DVP es diferente por distintas razones:

- Desde el punto de vista de la morfología los vasos sanguíneos retinianos presentan altos niveles de irregularidad [114].
- Cuando son estimulados con destellos de luz, los vasos de la retina responden con una pequeña vasodilatación.
- Cuando son estimulados con el test de fuerza de resistencia en la mano (estimulación del sistema nervioso simpático) los vasos coroides de la retina se vasoconstruyen más de lo habitual

Esta compleja disfunción en la regulación, conduce a una incompleta adaptación a estímulos y a su vez a una perfusión ocular inestable. Esta inestabilidad del flujo sanguíneo tiende a una mediocre reperusión lo que contribuye, via estrés oxidativo, a daño glaucomatoso. La reperusión parece ser un factor clave. Mientras que una constante reducción del flujo sanguíneo ocular conduce a una atrofia del disco óptico y en casos extremos a infartos del disco óptico.

2.4.5. Disregulación vascular primaria y otras enfermedades oculares

Como hemos visto la DVP es un alto factor de riesgo para padecer glaucoma pero además es también un factor de riesgo para otras enfermedades:

- *Neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA)* : esta se produce normalmente en pacientes ancianos con factores de riesgo para la arterioesclerosis . Algunas veces puede presentarse en pacientes más jóvenes sin factores de riesgo para arterioesclerosis. Estos pacientes sufren normalmente de DVP. En estos pacientes la NOIA suele ocurrir tras una situación de estrés mayor.
- *Oclusión de la vena central de la retina* : esto también ocurre con más frecuencia en sujetos ancianos y de forma interesante los factores de riesgo para la arterioesclerosis los son también para la oclusión de la vena central de la retina. Ocasionalmente la oclusión venosa se produce sin ningún factor de riesgo reconocible y en tales casos los pacientes también sufren de DVP [115].
- *Oclusión de la rama arterial de la retina*: esto en alguna ocasiones es consecuencia de DVP.

- *Síndrome Susac* : este síndrome es definido como una alteración en la circulación del ojo, el oído y el cerebro. Se asume que esta enfermedad presenta como base fisiopatogénica un proceso inflamatorio subyacente y se observa con frecuencia en pacientes que padecen de DVP.
- *Corioretinopatía central serosa*: esta es una alteración reversible de la barrera hemato encefalo retiniana externa. Como ya se discutió previamente , la afectación en la regulación del tamaño de los vasos sanguíneos va acompañado a menudo de una alteración con la función de barrera. Los pacientes con corioretinopatía central serosa normalmente sufren de DVP y sus niveles de endotelina están muy elevados durante unos pocos días o semanas [116].

2.4.6. Disregulación vascular secundaria

DVS se refiere a la situación donde la disregulación ocurre como consecuencia de otra enfermedad. De esta forma como consecuencia de una enfermedad subyacente los niveles de sustancias vasoactivas en la sangre, particularmente de endotelina, se elevan. Como se comentó previamente, en condiciones fisiológicas la endotelina es producida por las células endoteliales. Estas liberan sustancias vasoactivas tanto intraluminalmente como extraluminalmente. En condiciones patológicas, sin embargo, algunas células sometidas a un marcado estrés puede llegar a producir moléculas vasoactivas tales como la endotelina y de esta forma pueden contribuir a elevar los niveles de endotelina dentro de la sangre. Por ejemplo, en pacientes con artritis las células sinoviales producen endotelina, en la esclerosis múltiple los linfocitos también la producen así como los macrófagos en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) . La consecuencia de las elevaciones de endotelina en la sangre varían de unos órganos a otros, de esta forma al tratarse de sustancias vasoactivas solo tienen acceso al músculo liso y pericitos en aquellos capilares que se encuentren fenestrados (p. ej. coroides). Si la barrera hemato retiniana se encuentra intacta, el efecto es mínimo. Pero si la barrera hemato retiniana está alterada, la endotelina conduce a la vasoconstricción y en la coroides se produce una reducción del flujo vascular ocular. La endotelina puede también difundir dentro de la cabeza del nervio óptico.

2.5. Daño por reperusión

2.5.1. Concepto del daño por reperusión

El daño de reperusión se refiere al daño producido en los tejidos causado por la recirculación sanguínea en un tejido tras un periodo de isquemia.

La ausencia de oxígeno y nutrientes desde la sangre a los tejidos crea un ambiente en el que la restauración de la circulación sanguínea termina produciendo inflamación y daño oxidativo mediante estrés oxidativo, más que una restauración funcional normal.

El daño por reperfusión se conoce mejor desde que se realizan transplantes de órganos. En el transplante de órganos no hay una buena perfusión durante minutos u horas hasta que se consigue un buen suministro sanguíneo por parte del receptor. Desde el punto de vista experimental, el daño por reperfusión en la retina es causado cuando la circulación sanguínea retiniana es bloqueada reversiblemente debido a un marcado incremento en la PIO. Este tipo de daño de reperfusión es claramente diferente del que ocurre en ojos humanos en el GPAA. En personas con GPAA, la tensión de oxígeno en los tejidos cae temporalmente; esta caída es muy leve pero ocurre con el paso de los años. Tales caídas en el oxígeno conducen a lo que se conoce como precondicionamiento, lo que hace que las células sean más resistentes a descensos en los niveles de oxígeno. Si la cantidad de oxígeno supera un cierto límite, el resultado es el daño por la reperfusión. Si este daño es más grande o dura aún más tiempo se produce un infarto en el tejido[107].

Nosotros asumimos que en el GPAA la caída de oxígeno es mayor que el descenso que permite el precondicionamiento, pero menor que la que provoca el infarto.

2.5.2. ¿Qué provoca el daño por reperfusión?

Cómo se ha mencionado previamente, el FSO está altamente preparado para adaptarse a diferentes funciones o compensar los cambios en la presión de perfusión.

El suplemento de oxígeno es inadecuado cuando una situación excede la capacidad fisiológica de regulación (p.ej. en casos de marcado incremento de la PIO) ó cuando la autoregulación esté alterada. La autoregulación del FSO esta alterada en casos con DVP. En otras palabras, en pacientes con DVP, el daño por reperfusión sucede cuando hay:

- ya sea una PIO elevada o una presión sanguínea muy baja (a pesar de una autorregulación normal).
- una PIO normal o levemente incrementada.
- una presión sanguínea normal o levemente disminuida

El fenómeno de la reperfusión también ocurre en pacientes con apnea del sueño, estados de shock, hipotensión ortostática y, en menor medida, en

pacientes con arteritis de células gigantes.

2.5.3. ¿Por qué el daño por reperfusión induce neuropatía óptica glaucomatosa?

De forma recurrente, las leves reperfusiones que suceden en el glaucoma conducen a un estrés oxidativo, especialmente en las mitocondrias (debido al alto consumo de energía en este área de actividad,) que son abundantes en las fibras no mielinizadas de la cabeza del nervio óptico.

Las mitocondrias debido a este estrés oxidativo se encuentran cada vez más dañadas, lo que implica que la producción de energía llega a ser insuficiente. Esto hace que todos los compartimentos celulares sufran y termina por provocar un envejecimiento acelerado. Los astrocitos son activados simultáneamente lo que termina generando un cambio en el microambiente de la cabeza del nervio óptico y, junto con la reperfusión, cause NOG (neuropatía óptica glaucomatosa).

2.5.4. ¿Hay signos de estrés oxidativo en el glaucoma?

Varios signos indican que el estrés oxidativo juega un importante papel en la patogénesis de la NOG. Basándonos en la experiencia de reperfusión en otros órganos, nos encontraríamos tras la reperfusión:

- un incremento en el número de roturas de las cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) ,
- una sobreproducción de ET 1,
- un incremento en la producción de la matriz de metaloproteína-9 (MMP-9) ,
- un incremento en la actividad de los proteosomas.

Lo mismo ha sido observado en pacientes con glaucoma.

El *análisis de las roturas de ADN* mediante el análisis en ensayo en cometa en la circulación de los linfocitos revela un incremento en las roturas de ADN en pacientes con glaucoma cuando son comparados con los pacientes control (apareados por edad) [117].

El estrés oxidativo produce un incremento en la cantidad de *ET 1*, varios estudios han demostrado esto, particularmente en pacientes con progresión

de glaucoma, a pesar de tener unas cifras de PIO dentro de normalidad [118].

Las *metaloproteinasas* (p.ej. MMP-2 y MMP-9) son secretadas por los astrocitos y las neuronas e intervienen en la remodelación de tejidos [46] se encuentran incrementadas en la cabeza del nervio óptico en pacientes con glaucoma. La sobreproducción de MMP-9 ha sido demostrada en los linfocitos de estos pacientes [119] [120] [121], lo que no solo se ajusta a la hipótesis del daño producido en la reperfusión sino que también explica varios pasos en la patogénesis de NOG.

El daño del estrés oxidativo se produce en una gran cantidad de moléculas dentro de las que se incluyen proteínas, a diferencia de los daños producidos en el ADN, los daños en las proteínas no pueden ser reparados. La naturaleza ha desarrollado sofisticados métodos para eliminar el daño de las proteínas intracelulares; ellas son inicialmente marcadas con ubiquinina y colocadas electroestáticamente en proteosomas, donde ellas son cortadas en trozos lo que permiten que sean recicladas. Por lo que la *actividad de los proteosomas* nos dará una medida indirecta del daño de las proteínas, y de hecho una sobreexpresión de la subunidad alfa del proteosoma 20S en los linfocitos de pacientes con glaucoma, también apoya la hipótesis del estrés oxidativo [122].

Apoyos adicionales hacia el papel del estrés oxidativo en la patogénesis del glaucoma han sido corroborados por el incremento de los productos finales de la peroxidación lipídica. El *malonildialdehído* (MDA) es un ejemplo de producto final de peroxidación lipídica que puede ser utilizado como un marcador de estrés oxidativo. El suero de pacientes con GPAA ha demostrado presentar dos veces el nivel normal de MDA, cuando es comparado con sujetos sanos.

Un sistema débil de defensa antioxidante en pacientes con GPAA también apoya el papel del estrés oxidativo. Por ejemplo, la *enzima glutatión* es crítica para combatir el estrés oxidativo. Se sabe que los niveles de glutatión están influenciados por la edad y por el sexo. Personas mayores tienen niveles bajos de la forma reducida de glutatión (GSH) y una capacidad disminuida para reciclar la forma oxidada de glutatión (GSSG) a GSH. Es bien conocido que los hombres presentan mayores niveles de GSH que las mujeres. Sin embargo, aún teniendo en cuenta las diferencias de edad y sexo, los pacientes con glaucoma tienen niveles en suero más bajos de GSH y de las cifras totales de glutatión cuando son comparados con el grupo control apareados por edad. Los bajos niveles en la circulación de GSH produce un aumento del estrés oxidativo y también reduce la capacidad del óxido nítrico, lo que a su vez puede producir una inhibición en la relajación del músculo ciliar y de la malla trabecular causando un incremento en las cifras

de PIO [123].

El apoyo al papel que juega el estrés oxidativo en la NOG también viene dado por otra serie de moléculas como es el caso del **factor de necrosis tumoral (TNF)**. El TNF- α induce daño celular probablemente mediado por su capacidad de generar estrés oxidativo. El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que cuando se une a su receptor, puede inducir apoptosis celular mediante la vía de las caspasas. Además de la promoción de vías de señalización que favorecen la apoptosis celular, la unión del TNF- α activa señales de supervivencia, que incluyen la activación del factor de transcripción, NF-KB, cuyo gen diana incluye las proteínas inhibitorias de apoptosis. Otros mecanismos intrínsecos de protección que también se activan con el TNF- α son las proteínas de choque térmico. El balance entre la variedad de señales intracelulares determina finalmente la supervivencia o muerte de las células ganglionares tras la exposición al TNF- α , para más información ver figura 2.14. En pacientes con glaucoma, se ha demostrado que el TNF- α está incrementado tanto en la cabeza del nervio óptico como en la retina. Por tanto se establece que el TNF- α puede contribuir a NOG por llegar a ejercitar un efecto directo en los axones de las células ganglionares de la retina e indirectamente por inducir la producción de óxido nítrico sintetasa 2 (NOS2) en los astrocitos [124].

El **glutamato** es uno de los mayores neurotransmisores excitatorios en la retina y juega también un importante papel en la NOG. Este es liberado por las células presinápticas y llega a actuar por medio de receptores postsinápticos, dentro de los que se incluyen el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). El estrés oxidativo interfiere en la recaptación del glutamato por las células de Müller, por lo que se incrementa su concentración a nivel extracelular. Si las cantidades de glutamato que son liberadas son excesivas o bien si el aclaramiento del mismo es insuficiente, la muerte neuronal puede ocurrir por un proceso conocido como excitotoxicidad.

La excitotoxicidad está mediada por una sobreestimulación de receptores tanto NMDA como receptores no NMDA, mecanismo que ha llegado a ser demostrado a nivel retiniano. La sobreestimulación de estos receptores lleva finalmente a un incremento en los niveles de calcio dentro de la célula, lo que a su vez induce una estimulación de la enzima NOS y un exceso de acúmulo de superóxidos (O_2^-) y óxido nítrico. Esto daña las macromoléculas que causan peroxidación lipídica, también daña el DNA, produciendo una disfunción mitocondrial y en algunos casos muerte celular.

Distintos estudios clínicos han demostrado el incremento en los niveles de glutamato dentro del vítreo en pacientes con glaucoma. Los estudios en animales también apoyan esto. Recientes investigaciones, han fracasado en

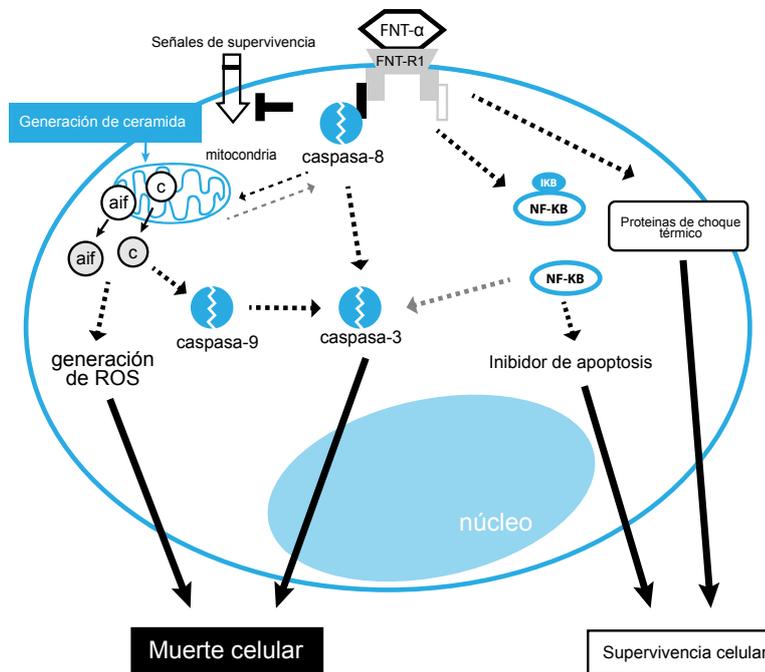


Figura 2.14: Actuación del $TNF-\alpha$ en la apoptosis celular

estos hallazgos iniciales que confirman los niveles elevados del glutamato en pacientes con glaucoma. Por tanto el papel del glutamato en los procesos de excitotoxicidad en el glaucoma todavía no está del todo aclarado [125].

2.5.5. Neuropatía óptica glaucomatosa y daño por reperfusión

La NOG se caracteriza por dos elementos fundamentales :

- la pérdida de células ganglionares y de sus axones (mayoritariamente por apoptosis),
- la característica remodelación que conduce a la excavación de la cabeza del nervio óptico.

Una de las mayores moléculas que produce apoptosis es el peroxinitrato ($ONOO^-$). El peroxinitrato es producido si el NO difunde dentro del axón en el que altas concentraciones de peróxido están presentes, debido a reperfusión [126]. Al igual que el peroxinitrato (pero a diferencia del NO), el peróxido no puede penetrar las membranas de células intactas. El peroxinitrato, aunque muy reactivo y con una corta vida media, puede difundir

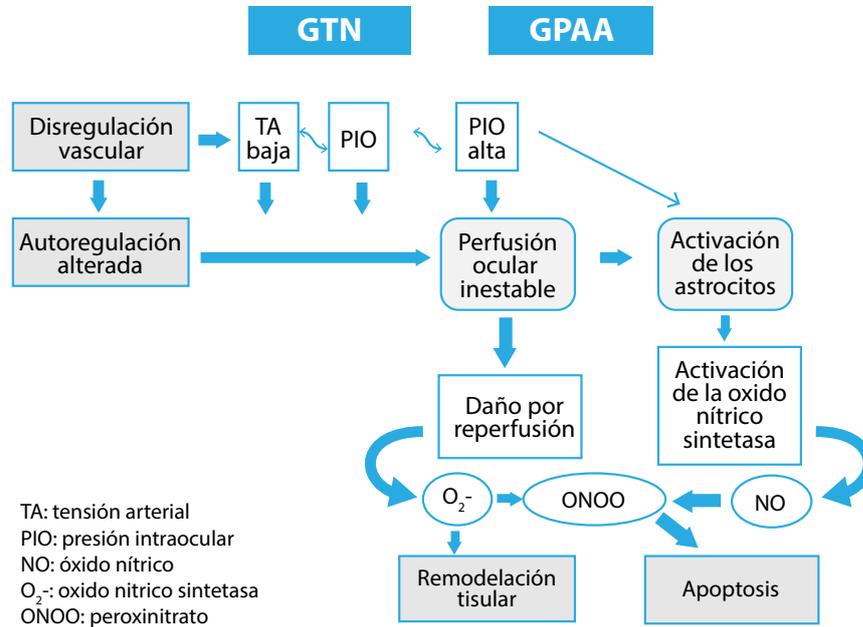


Figura 2.15: Fisiopatología de la neuropatía óptica glaucomatosa

dentro de los axones hacia el núcleo geniculado lateral o hacia la retina causando daño en ambas direcciones [29].

La activación de los astrocitos conduce a un incremento de la NOS y la producción de un flujo sanguíneo inestable lleva al estrés oxidativo. A su vez el flujo sanguíneo es inestable si la PIO fluctúa a altos niveles o si los procesos de autoregulación están alterados, para más información ver imagen 4.4. Esto demuestra muy bien como diferentes parámetros pueden tener los mismos efectos y esto es típico para enfermedades multifactoriales [53].

La mayor causa de estrés oxidativo ocurre a nivel de los axones de la cabeza del nervio óptico, la reperfusión está causada por la inestabilidad en la perfusión ocular. La perfusión es inestable si la PIO fluctúa a un nivel el cuál excede la capacidad de autorregulación o incluso a un nivel de PIO normal cuando la autoregulación esta alterada. Los fallos en la autoregulación ocurren mayoritariamente en pacientes con DVP, lo cuales también presentan presiones sanguíneas bajas, y simultáneamente al interferir con la autoregulación incrementa la sensibilidad a cualquier reducción en la presión sanguínea.

El hecho de que la DVP ocurre más a menudo en mujeres que en hombres, en personas de Japón que en la población americana, y en académicos que en el resto de trabajadores, explica porqué estos tres grupos poblacionales presentan relación estadísticamente significativa con la NOG; esto es el caso particular de pacientes con GTN. La DVP también contribuye a la aparición de hemorragias a nivel de la papila explicando porqué más tarde son asociadas con progresión de la NOG, y porqué las hemorragias ocurren con más frecuencia en mujeres y en pacientes con GTN. El desarrollo de apnea del sueño en la NOG puede también ser explicado por daño de reperfusion. La apnea del sueño causa una reducción transitoria del suministro de oxígeno. La reperfusion produce un incremento en los niveles de MMP-9, la cuál también está elevada en pacientes con apnea del sueño, explicando la asociación entre GTN y el síndrome del párpado flácido. La reperfusion explica el mecanismo por el que episodios de caídas marcadas en la presión sanguínea (llamados estados de choque) y caídas ortostáticas de la presión arterial, son factores de riesgo para la NOG.

La reperfusion, junto con la activación de las células gliales, explica con diferentes factores de riesgo eventualmente contribuyen al mismo tipo de daño. Es también importante remarcar que tanto el GPAA y el GTN no se trata de enfermedades separadas sino más bien de dos finales para una misma enfermedad.

2.6. Medición del flujo sanguíneo ocular

Actualmente, no existe un único método para medir todos los aspectos del flujo sanguíneo ocular y su regulación en el glaucoma. Se requiere un enfoque integral para evaluar la fisiopatología del glaucoma.

2.6.1. Flujometría Doppler láser y flujometría de barrido láser

Descripción

El flujómetro doppler láser (FDL) es un instrumento doppler láser compuesto de una cámara de fondo de ojo modificada y una computadora.

El método de mayor aceptación que utiliza los principios del FDL es el flujómetro retiniano Heidelberg (FRH), Heidelberg Engineering, GMBH, Dossenheim, Alemania, que proporciona una medición no invasiva del flujo sanguíneo en los capilares retinianos mediante la flujometría Doppler de barrido láser confocal.

A diferencia de los puntos láser estacionarios del sistema FDL anterior, el láser del FRH barre rápidamente el fondo de ojo y cada línea de barrido se divide en 256 puntos individuales. Los desplazamientos doppler desde cada punto se consideran independientemente mientras que la luz diseminada de cada punto es cuantificada como en la FDL, sin embargo el FRH sólo analiza la luz diseminada desde el punto de iluminación. Dado que la separación del rayo incidente y el punto de detección, tal como se utiliza en el FDL, aumenta la penetración de la medición, las mediciones del FRH tienden a concentrarse en la superficie de la vasculatura (los capilares retinianos). El sistema es confocal, con un grosor de plano focal de 400 micras, ayudando así a eliminar al tejido más profundo de la medición. Cada punto es iluminado y muestreado 128 veces a una frecuencia de 4 kHz.

Análisis

El FRH provee una medición no invasiva del flujo sanguíneo de los capilares retinianos y de la densidad vascular. Actualmente existen varios métodos para analizar los datos sin procesar el FRH para aplicaciones académicas y clínicas, cada uno con sus ventajas y limitaciones inherentes. El software predefinido utiliza una caja de píxeles de 10 x 10 para determinar los valores promedio de velocidad, volumen y flujo. Los estudios han demostrado un coeficiente de reproducibilidad de entre 0,7 y 0,95 para la medición de flujo con esta técnica.

Ventajas

- Método no invasivo que obtiene resultados rápidamente.
- Mide el flujo sanguíneo volumétrico de capilares retinianos.
- Presenta resolución subcapilar.

Inconvenientes

- La medición del flujo se expresa en unidades arbitrarias.
- Mide un área pequeña cuyo volumen no es conocido, lo que no permite una correcta comparación entre individuos.
- Requiere medios ópticos claros y una buena fijación. Desafortunadamente, es muy sensible a los cambios de iluminación y a los movimientos oculares, y mide flujo sanguíneo sólo en un pequeño rango de velocidad.
- Pequeños cambios en la colocación de la ventana pueden llevar a grandes diferencias en las medidas del flujo, lo que conduce a una reproducibilidad limitada 9,98.

- Todas las medidas están en unidades arbitrarias no intercomparables.

Utilidad clínica

- Numerosos estudios han hallado que el flujo sanguíneo de los capilares retinianos medido por FRH es reducido en pacientes con glaucoma comparado con sujetos sanos (a menudo equiparados por edad y sexo). Específicamente, se ha reportado que las reducciones medidas por FRH se dan en la retina neural y la retina parapapilar.
- Las mediciones por FRH también han sido utilizadas para indicar una autorregulación defectuosa en la respuesta a las reducciones de la PIO en pacientes con glaucoma.
- Existe también una correspondencia entre el flujo reducido en los capilares retinianos y los defectos del campo visual. La reducción de flujo en los capilares retinianos medida por FRH ha sido vinculada a los parámetros estructurales patológicos del glaucoma.

2.6.2. Flujo sanguíneo ocular pulsátil (FSOP)

El flujo sanguíneo arterial que llega al ojo varía con el ciclo cardíaco. Así, el volumen y la PIO son mayores en la sístole que en la diástole. La medición de la pulsación de la presión suministra un parámetro indirecto para el componente pulsátil del FSO.

Aunque la ventaja del FSOP es su simplicidad, sólo nos permite obtener una aproximación del componente pulsátil y no flujo sanguíneo verdadero. Hay estudios que sugieren que el FSOP está relacionado con el FSO, pero esta presunción todavía no está confirmada [127].

- Las medidas están influidas por el componente pulsátil de la perfusión coroidea y retiniana [128].
- La relación entre el componente pulsátil y no pulsátil en un individuo es desconocida y se pueden cometer inexactitudes si difiere el tamaño o la rigidez de los ojos.
- El FSOP depende de la PIO y del sexo del paciente.

A pesar de estas limitaciones, la mayoría de los estudios basados en FSOP han encontrado un flujo reducido en pacientes glaucomatosos.

Aydin et al. [129] compararon el FSOP de pacientes glaucomatosos con el de sujetos normales, y correlacionaron el FSOP con el campo visual y con

el grosor medio de la capa de fibras nerviosas medido mediante tomografía de coherencia óptica.

Kerr et al.[130] compararon el FSOP entre pacientes con hipertensión ocular y pacientes con GPAA. Observaron que los pacientes con HTO con PIO mayor de 25 mmHg y los pacientes con GPAA, presentaban un FSOP significativamente más bajo que los pacientes con HTO y PIO menores de 25 mmHg. Encontraron una correlación inversa entre el FSOP y la PIO, sugiriendo que la PIO es un determinante del FSOP en el GPAA e HTO.

Se puede concluir por tanto, que el amplio rango de valores normales y el bajo poder del FSOP para discriminar entre ojos normales, glaucomatosos e hipertensos oculares, limitan el uso del FSOP en el manejo clínico de pacientes glaucomatosos.

2.6.3. Analizador de vasos retinianos

Para determinar de forma exacta el volumen del flujo sanguíneo es necesario conocer el diámetro de los vasos. El analizador de vasos retinianos, que está compuesto por una cámara retinográfica, una videocámara, un monitor y un ordenador con un software especializado, permite una monitorización continua de los vasos en tiempo real con una frecuencia máxima de 50 Hz. Cada vaso tiene un perfil de transmitancia específico que está basado en las propiedades de absorción de la hemoglobina. Utilizando un algoritmo, estos perfiles son convertidos en una medida del diámetro del vaso.

Ventajas

- Permite el análisis simultáneo de numerosos segmentos vasculares o de diferentes vasos retinianos.
- Presenta un coeficiente de reproducibilidad que varía de 1,3-2,6 % a 4,4-5,2 % para arterias y venas, respectivamente [131].

Inconvenientes

- Se requiere una buena fijación o la variabilidad comienza a incrementar.
- Limitada al estudio de grandes vasos con un diámetro mayor de 90 micras (la arteria central de la retina tiene 200 micras, los capilares de la coroides 20 micras y los de la retina de 6 a 8 micras).
- Precisa medios ópticos claros.
- Es necesaria la dilatación pupilar.

- Mide la reacción de los diámetros del vaso retiniano, pero no proporciona una medida del flujo sanguíneo actual o del tamaño absoluto del vaso retiniano.

Hay estudios que sugieren que los pacientes con glaucoma presentan un estrechamiento arteriolar y una dilatación venosa [132]. No obstante, se precisa una comparación sistemática del tamaño de los vasos retinianos entre pacientes con glaucoma y sin glaucoma.

En pacientes sanos y con HTO se ha observado una mayor dilatación vascular retiniana tras el aumento transitorio de la PIO que en pacientes con glaucoma [133], posiblemente debido a una peor autorregulación en estos últimos.

2.6.4. Interferometría láser

La interferometría láser permite medir la “amplitud de pulsación del fondo”, que es definida como el cambio de distancia entre la córnea y la retina durante un ciclo cardíaco, y así analizar de forma no invasiva el componente pulsátil del flujo sanguíneo ocular. Está basado en el patrón de interferencia formado por dos fuentes de luz, una reflejada desde el fondo ocular y otra desde la córnea. El resultado es un patrón de interferencia estacionario que varía en función de la distancia entre las dos fuentes reflectivas, la retina y la córnea. Esta distancia disminuye durante la sístole, ya que el volumen de sangre entrante al ojo vía arterial excede el que lo abandona a través de la circulación venosa.

Ventajas

- Elevada reproducibilidad [134].
- Simplicidad.
- Técnica no invasiva.
- Mide en micrómetros y no en unidades arbitrarias.

Inconvenientes

- El análisis de los datos puede llevar un tiempo considerable.
- Sólo se analiza el componente pulsátil del flujo sanguíneo.
- No se conoce con exactitud la contribución de los distintos lechos vasculares a la “amplitud de pulsación del fondo”.

2.6.5. Tonometría de contorno dinámico y amplitud del pulso ocular

La tonometría de contorno dinámico (TCD) es un método no invasivo y directo de medición continua de la PIO. La superficie cóncava del tonómetro aplica una distribución de fuerzas entre éste y la córnea que iguala las fuerzas generadas por la presión interna del ojo, mientras un sensor mide y registra la PIO.

Ventajas

- Debido a que no utiliza aplanación, las medidas no se afectan por el grosor corneal central.
- Se registra un patrón sinusoidal y pulsátil de la fluctuación de la PIO. La amplitud del pulso ocular es entonces calculada como la diferencia entre la medida más alta y más baja de la PIO.

Se cree que el patrón pulsátil de la variación de la PIO es el resultado del volumen sanguíneo cambiante del ojo, y que la amplitud del pulso ocular refleja el componente pulsátil de dichos cambios volumétricos. La pulsación de la PIO se ha correlacionado con excursiones sanguíneas coroideas durante el flujo sanguíneo pulsátil [135].

Aunque se han descrito correlaciones entre la amplitud del pulso ocular y glaucoma, se requieren estudios adicionales para un entendimiento completo de la relación entre la amplitud del pulso ocular y el flujo sanguíneo ocular.

2.6.6. Fluografía con láser Speckle (Láser moteado)

Está basada en el fenómeno de interferencia, observado cuando fuentes de luz son diseminadas por una superficie difusora. Un haz de láser con una longitud de onda de 808 nm se focaliza en el área del fondo ocular. Simultáneamente, una cámara infrarroja se enfoca en la misma área, mientras una cámara digital de alta resolución registra fotografías. La luz del láser diseminado forma un patrón “moteado” que es captado por un sensor de imágenes y posteriormente caracterizado estadísticamente. La estructura del patrón varía con la velocidad de los eritrocitos en la retina y se obtienen índices cuantitativos de velocidad sanguínea [136].

Inconvenientes

- Únicamente proporciona información de la velocidad, no siendo capaz de medir el diámetro de los vasos y por tanto no puede ser utilizada para estudiar volumen de flujo sanguíneo.

Los estudios disponibles en la literatura sobre esta técnica se basan principalmente en validarla como método para medir FSO y para analizar el efecto de tratamientos [137]. En pacientes con GTN se ha observado una correlación entre el daño campimétrico y la microcirculación de la cabeza del nervio óptico [138].

2.6.7. Angiografía oftalmoscópica con láser escáner

Se trata de una angiografía que permite medir diferentes parámetros de la vasculatura retiniana y coroidea. Para analizar el flujo sanguíneo retiniano se utiliza fluoresceína sódica y para el flujo coroideo verde indocianina. Los compuestos fluorescentes se introducen vía intravenosa y se observa cómo rellenan la vasculatura ocular. Un láser escáner ilumina la retina excitando la fluoresceína y el verde indocianina. Como resultado se produce una luz de una longitud de onda mayor que es cuantificada por un detector. Posteriormente se genera una señal de vídeo a partir de las medidas de intensidad a través del tiempo [139].

Muchos parámetros cuantificables en el tiempo se utilizan para describir la hemodinámica ocular. La velocidad media del contraste (velocidad promedio del desplazamiento de la columna de sangre a través de las grandes ramas retinianas) se determina midiendo el lapso de tiempo entre la aparición del contraste en dos localizaciones de una misma arteria.

Inconvenientes

- Poca sensibilidad ya que es muy dependiente de la distancia.
- El tiempo de tránsito arterio-venoso es el tiempo entre la aparición de contraste en la arteria y en la vena asociada. Este parámetro es muy sensible a pequeños cambios de flujo en el lecho vascular retiniano.
- Se basa en la presunción de que toda la sangre en una determinada área es suministrada y drenada por una arteria y vena específicas, por lo que este parámetro no se correlaciona fiablemente con el FSO [140].
- Técnica invasiva, con raras pero potencialmente graves complicaciones por la inyección del contraste.
- El equipo es caro y requiere una determinada experiencia.
- Análisis de los datos laborioso y lento debido a que se carece de un software disponible comercialmente.

De forma similar podemos utilizar la angiografía con verde de indocianina para estudiar la hemodinámica de la circulación coroidea. La redundancia de

la vasculatura coroidea limita la capacidad para estudiar vasos individuales, y por tanto, las medidas son relevantes sólo si se estudian grupos de vasos.

Mediante angiografía se ha demostrado una reducción del flujo sanguíneo en la retina, coroides y la cabeza del nervio óptico de pacientes con glaucoma [132].

2.6.8. Oximetría retiniana

Se trata de una medida no invasiva de la saturación de oxígeno de la hemoglobina en la vasculatura retiniana. Se determinan en distintos segmentos vasculares medidas de la absorbancia lumínica de la sangre, o densidad óptica, de acuerdo a un algoritmo. Existe una relación lineal entre la saturación de oxígeno y las densidades ópticas obtenidas en dos longitudes de onda. Esto permite trazar un mapa cuantitativo de la bioquímica retiniana [141] aplicación que permite entender los cambios metabólicos que pueden contribuir a la fisiopatología del glaucoma.

Inconvenientes

- Precisa medios ópticos transparentes.
- Falta de datos correctamente validados.
- Cuando estudiamos la actividad metabólica de un determinado segmento de la retina deberíamos tener en cuenta la liberación de oxígeno desde otras fuentes distintas a los vasos retinianos a estudio [142]. Estas otras fuentes potenciales podrían ser otros vasos o incluso oxígeno transportado desde la coroides.

2.6.9. Angiografía cuantitativa por OCT del flujo en la cabeza del nervio óptico

Se realizan angiografías de dos dimensiones de las que se obtiene 4 escáneres. En ellas se correlaciona el flujo alrededor del nervio óptico y el área ocupada por los vasos (densidad de vasos).

En el glaucoma pre perimétrico con pérdida de fibras nerviosas pero todavía sin alteraciones en el campo visual, encuentra una reducción de flujo del 35 % en la capa de fibras nerviosas de la retina, en torno al disco óptico completo. Y que esta reducción de flujo se incrementaba hasta el 57 % en el área de elipse temporal al disco óptico [143].

2.6.10. Ecografía Doppler color (EDC)

La EDC de los vasos retrobulbares orbitarios permite obtener imágenes y estudiar estos vasos en tiempo real. Utiliza la tecnología ultrasónica para medir parámetros del flujo sanguíneo en los vasos que abastecen los tejidos oculares. La EDC combina imágenes estructurales bidimensionales (ECO-B) con las medidas de la velocidad del flujo derivadas de las ondas velocimétricas en función de cómo viajen los eritrocitos a través de los vasos retrobulbares. En oftalmología se usa para medir la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos retrobulbares, utilizando transductores con frecuencias de 5-7,5 MHz. El pico y la base de las ondas son identificadas por el examinador. De esta manera se obtienen la velocidad sistólica máxima (VSM) y la velocidad diastólica final (VDF).

El **índice de resistencia** (IR) de Pourcelot, un marcador de resistencia periférica, se calcula como:

$$IR = \frac{(VSM - VDF)}{VSM}$$

Éste varía de 0 a 1, indicando los valores mayores una más alta resistencia vascular distal.

La EDC ha demostrado ser capaz de obtener de forma fácil y fiable medidas de la velocidad del flujo y del IR de los vasos orbitarios de mayor tamaño como la AO y ACR, mientras que la obtención de datos de las pequeñas arterias como ACP aunque posibles, presenta mayor dificultad.

Ventajas

- Es un método no invasivo.
- Puede ser utilizado independientemente del tamaño pupilar.
- Aplicable con medios ópticos opacos.
- Es vasoselectivo.
- Aceptable reproducibilidad [144],[145],[146], [147], [148], sin embargo, para ser reproducible es preciso que el explorador sea experimentado[149]. Por ejemplo, se debe evitar aplicar presión sobre el globo ocular, ya que una excesiva presión puede alterar la PIO y de forma errónea modificar la hemodinámica retrobulbar. Para ello la mano del examinador debe descansar sobre el reborde orbitario para minimizar la presión ejercida sobre el globo ocular.

Inconvenientes

- No permite medir el diámetro de los pequeños vasos orbitarios, por lo que no se pueden obtener medidas volumétricas del flujo. No obstante existe buena correlación entre el volumen del flujo y la velocidad del flujo sanguíneo [10],[150].

Muchos estudios han observado que la EDC es una herramienta útil para analizar las alteraciones del flujo sanguíneo en el glaucoma y en la HTO. Así, se han descrito disminuciones de la VSM y VDF e incrementos del IR en los vasos retrobulbares de pacientes con glaucoma en comparación con individuos sanos [151], [152], [153],[154], [155].

Ecografía Doppler e HTO

En pacientes con HTO parece haber indicios de que los parámetros hemodinámicos retrobulbares pueden empezar a afectarse de forma precoz [10], [11], [156].

Nicolela et al. [156] compararon las características hemodinámicas de 20 pacientes con HTO con aquéllas de 20 pacientes con GPAA. Fueron estudiadas la AO, la ACR y las ACPC. En la ACR las VSM y VDF medias fueron significativamente mayores en HTO que en GPAA.

Akarsu et al. [10] estudiaron mediante EDC los vasos retrobulbares de 19 pacientes con HTO, 19 pacientes con GPAA y 19 sujetos normales. Las velocidades del flujo sanguíneo retrobulbar fueron menores y el IR fue más alto en todos los vasos retrobulbares de los pacientes con HTO en comparación con los individuos normales. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes glaucomatosos tuvieron una menor VDF y un mayor IR que los sujetos normales en todas las arterias. Asimismo, presentaron una VDF más baja y un IR más alto que los pacientes HTO en las ACP. Con estos resultados se podría deducir que la circulación ocular es peor en pacientes con glaucoma que en aquéllos con hipertensión ocular.

Recientemente, Cellini et al. [11] en un estudio realizado en hipertensos oculares, han podido observar alteraciones de forma precoz en el FSO de estos pacientes mediante EDC.

Ecografía Doppler y glaucoma

Harris et al. [157] compararon diez pacientes con GTN con nueve controles, y encontraron una reducción significativa de la VDF y una elevación del IR de la AO en el grupo de pacientes con glaucoma. Estos cambios no

fueron evidentes en la ACR ni en las ACP cortas.

Butt et al. [153] confirmó este hallazgo en la AO de 34 pacientes con GTN y también identificó un elevado IR en la ACR en comparación con sujetos normales.

En otro estudio se examinaron la ACR y las ACP cortas de 24 pacientes con GTN, 52 pacientes con GPAA y 28 individuos normales. En el grupo con GPAA, la VDF fue significativamente menor y el IR significativamente mayor en todos los vasos estudiados. En los pacientes con GTN se encontraron cambios similares, alcanzando una mayor significación en la ACR. No hubo diferencias entre aquellos con GPAA y con GTN [150].

Galassi et al. [152] identificaron una reducción de la VSM en la AO en pacientes glaucomatosos comparados con sujetos normales. Un subgrupo de pacientes con la PIO no controlada mostraron una reducción significativa en la VDF y un elevado IR en la ACR y en las ACP cortas.

Ecografía Doppler y progresión campimétrica

Como se ha comentado anteriormente, la reducción del flujo sanguíneo estimada mediante EDC parece ser más pronunciada en pacientes con progresión campimétrica [158],[159]. Del mismo modo, hay estudios en los que se establece una correlación entre el riesgo de progresión del campo visual y la afectación de las variables hemodinámicas de los vasos retrobulbares [160],[161].

Martínez et al. [162], [163] establecieron que en pacientes con GPAA, los IR de la AO y la ACP cortas podían predecir progresión del campo visual. Finalmente, independientemente de las diferencias interoculares en el daño glaucomatoso y en la PIO, la diferencia interocular en la tasa de progresión del daño glaucomatoso campimétrico se correlaciona con la diferencia interocular en las medidas hemodinámicas retrobulbares [163].

En definitiva, actualmente no existe ninguna técnica gold standard capaz de medir todos los lechos vasculares. Lo ideal sería poder combinar varios métodos exploratorios para entender y describir el FSO. No obstante, y a la vista de lo expuesto anteriormente, la EDC supone una herramienta muy extendida, útil, fiable y reproducible en la medición del aporte sanguíneo a los tejidos oculares, permitiendo una aceptable comparación interindividual para el correcto estudio de los pacientes en la práctica clínica.

2.7. Ecografía Ultrasónica

La ultrasonografía en modo A y modo B en tiempo real ha sido utilizada para el diagnóstico y seguimiento de patologías oftálmicas desde principios de los años sesenta.

Los equipos actuales de alta resolución digital han mejorado la calidad de la imagen de forma sustancial permitiendo una mejor evaluación a nivel ocular [164].

2.7.1. Bases Físicas

La ecografía puede definirse como un medio diagnóstico médico basado en las imágenes obtenidas mediante el procesamiento de los ecos reflejados por las estructuras corporales, gracias a la acción de pulsos de ondas ultrasónicas.

Principios de la ecografía

La energía ultrasónica se genera en un transductor que contiene cristales piezoeléctricos. Estos cristales, son capaces de transformar la energía eléctrica en energía ultrasónica operando como emisores y actuando como receptores al transformar la energía ultrasónica en energía eléctrica. Inicialmente, un circuito transmisor aplica un pulso de pequeño voltaje a los electrodos del cristal transductor. Éste empieza a vibrar y transmite un haz ultrasónico de corta duración, el cual se propaga dentro del paciente, donde es parcialmente reflejado y transmitido por los tejidos que encuentra a su paso. El pequeño porcentaje que es reflejado en las diferentes interfases regresa al transductor y produce vibraciones en el cristal, las cuales son transformadas en corriente eléctrica por el cristal y después son amplificadas. El mayor porcentaje de energía atraviesa las diversas interfases y penetra a regiones más profundas. Las interfases son los límites entre medios de diferentes impedancias. Impedancia (Z) es igual al producto de la densidad de un medio por la velocidad del sonido en dicho medio:

$$Z = VD$$

El transductor actúa como emisor y receptor. Efecto piezoeléctrico, (modo receptor) tiene efecto cuando una presión comprime la superficie del cristal en el transductor y lo hace liberar un voltaje en su superficie. Efecto piezoeléctrico inverso, (modo emisor) ocurre cuando se aplica un voltaje a la superficie del cristal del transductor, produciendo una expansión del cristal.

Ultrasonografía diagnóstica

Cuando se utiliza la emisión de ultrasonidos para fines diagnósticos [164], la potencia es muy baja (0.02Wattios/cm²) y no producen ningún efecto nocivo sobre los tejidos que atraviesa el haz. En este campo, se aprovecha el fenómeno de reflexión para obtener información anatómica y funcional de órganos y sistemas. La información anatómica puede presentarse en diversos modos, pero los más usados en la práctica médica son el modo A (modo de movimiento) y modo B (actualmente se denomina con esta nomenclatura al modo bidimensional). Las principales informaciones acústicas aportadas por:

- **El modo A** son estructura, reflectividad, consistencia y medidas exactas de una lesión, siendo, por lo tanto más indicada para la diferenciación tisular (ej: tumores) y examen de la órbita (ej: lesiones del nervio óptico).
- **El modo B** son topografía (localización), forma, crecimiento (extensión lateral), y consistencia.

Otra modalidad de procesamiento de la señal ultrasónica es el estudio de la variación de frecuencia entre onda emitida y reflejada (efecto Doppler) que permite evaluar elementos tisulares en movimiento, determinar el sentido y velocidad del mismo. Cuando el flujo sanguíneo es rápido, la frecuencia de transferencia es mayor y la señal sonora es más alta. Los patrones de respuesta son: arterial, venosa, mixta o ausencia (lesión avascular). Recientemente ha sido incorporado el doppler color al ecógrafo B lo que permite una evaluación bidimensional del ojo y de la órbita con una evaluación doppler al mismo tiempo. Este método es destinado al estudio de desórdenes vasculares del ojo y de la órbita, como también para detectar características vasculares de los tumores [164], [165], [166].

2.7.2. Efecto doppler

El efecto Doppler es un fenómeno físico por el cual la frecuencia de la onda ultrasónica que encuentra un objeto en movimiento genera una variación directamente proporcional a la velocidad de dicho movimiento.

Cuando una onda es emitida desde un emisor móvil, la frecuencia de la onda recibida difiere de la que ha sido transmitida. Esta diferencia en frecuencia es conocida como “efecto doppler” y depende de, entre otras cosas, la velocidad a la que se mueve el emisor y de si el movimiento es hacia el receptor o se aleja de él.

Cuando la fuente se aleja del receptor, se reduce la longitud de onda y detecta una frecuencia menor. Al contrario ocurre cuando la fuente se acerca. Por otra parte, cuanto mayor sea la velocidad del movimiento relativo entre la fuente y el receptor, mayor será el cambio de frecuencia doppler. Así, la velocidad del flujo es calculada a partir de los cambios de frecuencia doppler, que son representados en una onda espectral. La velocidad se representa en relación al tiempo, obteniéndose una curva velocimétrica. El análisis de esta curva se denomina análisis espectral.

Por tanto, *el efecto Doppler consiste en el cambio de frecuencia que experimenta un sonido cuando se desplaza el emisor con respecto a un receptor inmóvil.*

La expresión matemática de este efecto permite calcular la velocidad de la sangre en las distintas arterias y por lo tanto, podemos cuantificar la estenosis en relación con las elevaciones de velocidad tanto sistólica como diastólica.

Los ultrasonidos emitidos por el transductor se reflejan en los hematíes del vaso, para dirigirse de nuevo al transductor con una desviación del haz directamente proporcional a la velocidad de los hematíes (el flujo) del vaso explorado [167], [168]. Es un método incruento, rápido, que puede practicarse cuantas veces se precise sin comportar ningún riesgo para el paciente.

La información sobre el flujo sanguíneo puede registrarse en color, o en modo B (imagen ecográfica bidimensional en tiempo real) en escala de grises.

Esta técnica permite la visualización directa de los vasos a estudiar emitiendo una señal en forma de onda. El color de las imágenes codifica un parámetro doppler estimado, relacionado con el cambio de frecuencia doppler que se detecta en cada elemento de área (o pixel) de la imagen y se superpone a la imagen convencional en escala de grises. La información contenida en estas imágenes y presentada al operador en tiempo real es, por tanto, una combinación de datos anatómicos y de flujo.

En la práctica, lo que añade el color es una representación virtual de los mismos datos que se obtienen en más detalle en una exploración dúplex representados sobre una región completa de la imagen. La dirección del flujo sanguíneo se representa según un código de color.

Convencionalmente se representan en color rojo aquellos flujos que se acercan al transductor (en sentido cerebro-ocular), e inversamente se representan en azul aquellos flujos que se alejan del transductor (en sentido óculo-cerebral) [150], [169].

La dispersión de los ultrasonidos en la sangre

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

La ecuación doppler

Para la medición de la velocidad del flujo, la teoría Doppler puede ser expresada matemáticamente de la siguiente forma [170]:

$$\Delta F = 2 \cdot \left(\frac{FI}{V_s}\right) \cdot VMFS \cdot \cos q$$

- ΔF = diferencia de frecuencias(frecuencia incidente-frecuencia reflejada).
- FI= frecuencia incidente.
- V_s =velocidad del sonido.
- VMFS=velocidad media del flujo sanguíneo.
- $\cos q$ =ángulo entre la sonda Doppler y el vector del flujo en el vaso.

Todas las variables de esta ecuación son conocidas excepto la velocidad media del flujo sanguíneo (VMFS) , que puede entonces ser calculada. La VSM y la VMFS se correlacionan con el volumen de flujo durante la sístole, siempre que no haya evidencia de estenosis vascular, lo cual produciría un incremento de la velocidad y de la resistencia y un descenso del volumen de flujo [170]. De tal modo que un aumento de velocidad asociado a una disminución del IR nos indica que ese aumento de velocidad se corresponde a un aumento de flujo y no a una disminución de la luz del vaso.

La VSM se define como la velocidad más alta durante la fase sistólica del ciclo cardíaco. La VMFS es la media de todas las velocidades del flujo sanguíneo durante la sístole y la diástole. El flujo diastólico se correlaciona inversamente con los dos índices de resistencia que se calculan a partir de las velocidades.

La VDF es la velocidad diastólica final, que se define como la mínima velocidad del flujo al final de la fase diastólica, antes del próximo ciclo cardíaco.

Como ya se ha comentado anteriormente, el ángulo formado entre la sonda Doppler y el vector del flujo sanguíneo en el vaso se denomina “ángulo q”. El cálculo de la velocidad del flujo es dependiente del coseno de “q”, haciendo la medida de la velocidad ángulo-dependiente. Esta dependencia del ángulo “q” obliga a mantener un ángulo durante la realización de las mediciones entre 40° y 60°, rango en que los errores en la medición de dicho ángulo tendrán menos influencia en el resultado final. De lo contrario, los resultados no serían reproducibles ni válidos [145]. Debido al pequeño tamaño y tortuosidad de los vasos retrobulbares, existe gran dificultad para ajustar dicho ángulo y por ello se establece un ángulo de referencia (para poder comparar velocidades) para todas las mediciones.

El IR, sin embargo, es una proporción, un parámetro adimensional y es ángulo independiente, y por tanto no se ve influenciado por los errores derivados de la obtención de un ángulo inadecuado [150], [169].

La velocidad de flujo se relaciona con el flujo según la fórmula:

$$Q = V \cdot \pi r^2$$

Donde:

- Q, es el flujo.
- V, es la velocidad.
- πr^2 , es el área del vaso.

En vasos pequeños, como los orbitarios, no es posible medir el radio del vaso, lo que impide medir el flujo de forma directa. No obstante se ha visto buena correlación de los incrementos de las velocidades con incrementos del flujo en los vasos cerebrales [149].

2.7.3. El Escáner Dúplex

Se denomina de esta forma a la combinación de imagen ecográfica en tiempo real y las técnicas de doppler. Lo más frecuente es que los ecógrafos

dúplex combinen ultrasonidos en tiempo real con sistemas de doppler pulsado. Utilizando un sistema dúplex, se puede sobre imponer la información doppler a la imagen en tiempo real, codificando las diferentes velocidades mediante una escala de color. Este es el principio de la imagen de flujo en color. La superposición de la información del flujo como color sobre una imagen en escala de grises en modo B en tiempo real, presenta la información doppler de un modo novedoso y atractivo .

2.7.4. La Ecografia Doppler Color en Oftalmología

En oftalmología, la EDC se utiliza habitualmente para explorar vasos orbitarios como la AO, la ACR, las ACP cortas y las venas central de la retina y supraorbitaria.

Las aplicaciones potenciales de esta técnica dentro de la oftalmología incluyen el estudio del grado de oclusión de la vena central de la retina dentro de las formas isquémicas y no isquémicas [171], el diagnóstico y seguimiento de las neuropatías ópticas isquémicas [172], monitorización de tumores [173], y otras aplicaciones dentro de las cuales se incluyen el diagnóstico de las fístulas carótido-cavernosas [174]. Sin embargo, su papel principal se ha centrado últimamente en el estudio de las características hemodinámicas en pacientes con glaucoma e HTO, para entender mejor la influencia del FSO en la patogenia de estas enfermedades. Así como en estudiar cómo influyen determinados fármacos en las características hemodinámicas de los vasos retrobulbares anteriormente mencionados.

La mayor parte de los autores que analizan el FSO mediante EDC en pacientes con glaucoma encuentran en general una disminución de la perfusión ocular en dichos pacientes [10],[158], [156], [153],[150], [163].

Aunque hay pocos estudios de la influencia del FSO en pacientes con HTO, existen indicios de que los parámetros hemodinámicos retrobulbares también pueden empezar a afectarse en estos pacientes. Así, Akarsu et al [10] obtuvieron que las velocidades del flujo sanguíneo retrobulbar fueron menores y el IR fue más altos en los vasos retrobulbares de pacientes con HTO en comparación con individuos sanos. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Recientemente, en un estudio realizado en hipertensos oculares se ha podido observar cómo parámetros obtenidos mediante tecnología de doble frecuencia, tomografía de coherencia óptica o EDC pueden estar precozmente alterados en estos pacientes [11].

Además de por su posición en la imagen del eco-B en la órbita, la morfología de las ondas espectrales nos ayuda a distinguir el vaso que se está analizando. Así, por ejemplo, la onda velocimétrica de la arteria oftálmica pre-

senta un pico sistólico máximo marcado, una incisura dícrota en relación con el cierre de la válvula aórtica y una declinación suave del flujo diastólico.

2.7.5. Análisis ecográfico de la arteria central de la retina y de la arteria oftálmica

El estudio ecográfico a nivel retrobulbar permite visualizar los vasos de forma individual en tiempo real.

La AO primera rama de la arteria carótida interna, penetra en la órbita a través del canal óptico en compañía del nervio óptico. Para examinar la AO la sonda se orienta superior y nasalmente al nervio óptico, justo lateral a la sombra acústica que lo representa en la ecografía en modo B. La morfología de la onda velocimétrica es similar a la de la arteria carótida interna, con un pico sistólico máximo, una incisura dícrota que corresponde al cierre de la válvula aórtica, y una declinación suave de flujo diastólico.

La arteria y la vena central de la retina se localizan adyacentes a la sombra del nervio óptico que registra el ecógrafo en su porción retrolaminar con una longitud aproximada de 10 mm. Estos vasos discurren conjuntamente, la arteria en el lado nasal y la vena en el lado temporal, y se manifiestan ecográficamente como una banda azul y roja que acompaña al nervio óptico a unos 15° del meridiano anteroposterior. La morfología del registro ecográfico de la ACR en comparación con la AO es más aplanado.

La circulación retiniana se ve influenciada en menor medida por la tensión arterial (TA) y por los cambios posturales debido a su capacidad autorreguladora sin embargo puede verse afectada por aumentos de la PIO [167]. Es importante por este motivo no ejercer presión sobre el globo ocular al aplicar la sonda ecográfica pues elevaría la PIO y alteraría los resultados del flujo sanguíneo [167],[165].

2.7.6. Utilidad y reproducibilidad de la Ecografía Doppler para el estudio hemodinámico retrobulbar

La utilidad del eco-doppler en la medición de velocidades en los pequeños vasos orbitarios ha sido motivo de controversia, dada la dificultad que ofrece el pequeño calibre de los vasos para una determinación exacta de la dirección del vaso, y por consiguiente del ángulo de incidencia del haz de ultrasonidos.

Numerosos estudios han validado la reproducibilidad de la EDC para analizar el flujo sanguíneo retrobulbar a nivel de la AO y ACR [134], [145],[146],[175],[176] que mejora significativamente con la experiencia del

examinador [149]. Sin embargo, parece existir una escasa reproducibilidad de las medidas obtenidas de las ACPC [144],[147],[149],[150]. Esto podría deberse a los siguientes puntos:

- En primer lugar, a que su escasa longitud y tamaño (0,2 x 0,2 mm) dificulta la aplicación del ángulo de corrección de insonación.
- En segundo lugar, a la baja magnitud de las velocidades de estas arterias que generan registros ecográficos variables difíciles de identificar y cuantificar.
- Y en tercer y último lugar, al hecho de que existan entre 6-20 arterias, lo que hace que en cada medición podamos seleccionar una o varias arterias, incluso distintas en cada medición. Estos motivos justifican la menor reproducibilidad de las velocidades e índices de resistencia de las ACP cortas comparado con la ACR y la AO [144],[147],[149].

Los valores más reproducibles a nivel retrobulbar se obtienen de la AO debido a su mayor calibre y largo trayecto que facilita su localización y determinación de la dirección del vaso para obtener correctamente el ángulo de incidencia. Sin embargo el curso tortuoso de esta arteria unido a sus numerosas ramificaciones, puede llevar a error a la hora de medir la velocidad del flujo sanguíneo. Por otro lado, la AO presenta también grandes diferencias de tamaño y configuración entre distintos individuos, responsable de las variaciones comparativas entre sujetos.

El parámetro que mejor reproducibilidad ha obtenido en la mayoría de los estudios es el IR ya que es un valor ángulo-independiente; y el menos reproducible la VDF [144],[145],[146],[147],[176],[148]. La mayor facilidad que existe en artefactar la VDF al hacer una ligera presión sobre el globo ocular durante la medición [147],[176],[149], asociado a que el amplio espectro del frente de onda hace menos definidos los picos de onda, que son más precisos en las VSM podría explicar éstos resultados.

La EDC aporta información relevante sobre las velocidades sanguíneas de los vasos retrobulbares, aunque si bien es cierto, no calcula el flujo sanguíneo en sí mismo ya que no obtiene el diámetro del vaso.

El conocimiento de la existencia de una disregulación hemodinámica a nivel del nervio óptico en el GPAA y el GNT [177],[178],[150], así como la correlación descrita entre esta disregulación y la progresión del daño en el campo visual,[177],[160],[162], potencian la necesidad de encontrar técnicas que aporten información sobre el flujo sanguíneo retrobulbar.

Parámetro	AO	ACR	ACPlateral	ACPmedial
VSM (cm/seg)	45,3 ± 10,5 (31,4-39,6)	17,3 ± 2,6 (8,8-12,6)	13,3 ± 3,5 (9,8-11,4)	12,4 ± 3,4 (8,6-14,2)
VDF (cm/seg)	11,8 ± 4,3 (8,2-10,6)	6,2 ± 2,7 (2,0-4,0)	6,4 ± 1,5 (3,4-1,7)	5,8 ± 2,5 (3,3-4,9)
IR	0,74 ± 0,07 (0,73-0,81)	0,63 ± 0,09 (0,70-0,76)	0,52 ± 0,10 (0,63-0,68)	0,53 ± 0,08 (0,63-0,68)

Cuadro 2.4: Valores de la VSM,VDF e IR en voluntarios sanos [179]

En el cuadro 2.4 se muestran los valores de VSM, VDF e IR que Tranquart [179] encontraron en las distintas arterias retrobulbares de 117 voluntarios sanos. Entre paréntesis se muestran los rangos de los valores descritos en la literatura [147],[167],[165],[168],[180].

Como se puede observar, existen diferencias marcadas en estos valores, hecho que se puede atribuir a la utilización de distintos aparatos, distintas técnicas (con o sin corrección del ángulo), zona del registro y tortuosidad de los vasos.

Capítulo 3

Objetivos descriptivos y relacionales

3.1. Hipótesis

La presencia de FRCV conduce a la modificación del flujo vascular sistémico y a la aparición de ECV. Sospechamos que se producirá también una alteración de los flujos vasculares en las principales arterias oculares.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en valorar si en el GPAA y en el GTN se produce una alteración vascular que determine la progresión glaucomatosa. De esta forma, tanto los pacientes afectados de GPAA, y de GBT deben presentar un mayor número de FRCV y ECV que la población general, y esto deber ser corroborado mediante el estudio EDC por la alteración del flujo vascular ocular en estos pacientes frente a la población general de similar edad y sexo.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivos descriptivos

- Describir los IR, VS, VD y presiones de perfusión en la AO, ACR y ACP en sujetos con: GPAA, GBT y controles sanos.

3.2.2. Objetivos relacionales

- Comprobar si existe relación estadísticamente significativa entre los distintos tipos de glaucoma y la presencia de FRCV y ECV respecto al grupo control.
- Estudiar las diferencias en los valores de las variables de hemodinámica ocular (VHO) en los diferentes grupos de estudio.

- Evaluar las diferencias en los índices globales del campo visual en los grupos de estudio.
- Analizar si existe correlación entre las distintas VHO y los índices globales del campo visual.
- Estudiar la asociación entre las VHO y los espesores corneales centrales.
- Análisis del riesgo cardiovascular en función de las VHO.

Capítulo 4

Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo transversal.

4.2. Participantes y selección de la muestra

Para la realización de este estudio se seleccionaron los casos de la Unidad de Hipertensión Ocular del Hospital Clínico San Cecilio de Granada, con diagnóstico de GPAA y GTN cumpliendo los criterios establecidos según la Sociedad Europea de Glaucoma [181]. Dichos criterios son:

- *Para GPAA:*
 - Sujetos mayores de 35 años.
 - PIO elevada sin tratamiento.
 - Daño típico en el nervio óptico (papila excavada).
 - Pérdida de campo visual
- *Para GTN:*
 - Lo anterior, pero con tensión ocular normal

El período de reclutamiento de enfermos fue desde enero a diciembre del año 2012, en función de su llegada y diagnóstico en la Unidad. La limitación en el tamaño muestral en este grupo estuvo vinculado al número de diagnosticados. Ninguno se negó a participar.

Los controles fueron seleccionados mediante un proceso de aleatorización simple de aquellos individuos sanos acompañantes de los enfermos glaucomatosos (descartando vínculos de consanguinidad) y de otros pacientes que acudieron al servicio de urgencias de oftalmología con patologías oculares

leves y que se resolvieron en menos de una semana como: cuerpos extraños intraoculares corneales o conjuntivales, defectos epiteliales leves y miodesopsias (moscas volantes). Se procuró siempre el apareamiento por edad y sexo. Una vez listados los candidatos, en total 300, fueron seleccionados por una tabla de números aleatorios y avisados telefónicamente.

De los 30 iniciales elegidos, participaron 25, y 5 se negaron a firmar el consentimiento informado.

La muestra total final fue de 73 individuos, de estos 25 eran controles, 28 presentaban GPAA y 20 GTN. El tamaño muestral estuvo vinculado a la duración temporal de los estudios realizados, su coste económico, al apareamiento comentado y, en cualquier caso, fue similar al de otros autores de prestigio [182] .

Este trabajo siguió las recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos establecidas según la declaración de Helsinki (1964) y todas las directrices de la Universidad de Granada para investigación en seres humanos.

4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes, que tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del estudio, los posibles riesgos que de él pueden derivarse, y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración, otorguen por escrito su consentimiento para participar en el estudio, ver modelo de consentimiento informado en figura 4.1.
- Edad mayor de 35 años
- Criterios diagnósticos según la sociedad Europea de glaucoma según la modalidad de glaucoma [181](en el grupo de los casos):
 - *Para GPAA:*
 - Sujetos mayores de 35 años.
 - Presión intraocular elevada sin tratamiento.
 - Daño típico en el nervio óptico (papila excavada).
 - Pérdida de campo visual
 - *Para GTN:*
 - Lo anterior, pero con tensión ocular normal
- No presentar comorbilidad ocular crónica acompañante.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO DE LOS FLUJOS VASCULARES EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y EN EL DE BAJA TENSIÓN

Don/Doña.....
con DNI....., residiendo en,
siendo mayor de edad y en uso de mis facultades mentales.

DECLARO

1. Que conozco el estudio en el que participo, que será realizado en Hospital universitario San Cecilio de Granada, cuyo fin es el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad del Glaucoma primario de ángulo abierto y el de baja tensión, para ofrecer un mayor conocimiento de cuales son los mecanismos que favorecen su desarrollo y su relación con factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares.
2. He sido informado que en este estudio, tanto los pacientes que padezcan glaucoma (en cualquiera de sus variantes) como aquellos que pertenezcan al grupo control, se les realizaran las siguientes pruebas:
 - Realización de historia oftalmológica y de medicina general (con toma de tensión arterial)
 - Examen oftalmológico general (agudeza visual, examen biomicroscópico y tomas de presión intraocular).
 - Estudio ecográfico de las principales arterias oftálmicas.
 - Estudio de campo visual.
 - Estudio paquímetro (valoración del espesor corneal).
3. Me han informado que las pruebas a realizar no suponen ningún riesgo para mi integridad física, y que en cualquier caso no precipitarán en ninguna patología adicional.
4. Seré informado de los resultados de las pruebas realizadas y si en ellas se detectara cualquier anomalía seré tratado en su defecto o derivado al especialista correspondiente.
5. Acepto que los datos sean publicados, utilizados en congresos y en la publicación de la tesis por la que se inicia este estudio, siempre y cuando sea guardado mi anonimato según la ley de protección de datos .

Granada, a dede 2012

Firmado

Dr.....

Don/Doña.....

Figura 4.1: Modelo de consentimiento informado utilizado para la realización del estudio

4.2.2. Criterios de exclusión

- Comorbilidades oculares o lesiones oculares graves (neuropatías ópticas o neuritis, oclusiones vasculares, retinopatías diabéticas muy severas o proliferativas, edemas maculares, enfermedades congénitas de la retina)
- Pacientes intervenidos de cirugía ocular, ya sea para el glaucoma en el grupo de los casos como cirugía de cristalino o retina.
- Glaucomas con mal control, PIO media >30 mmHg
- Ametropías esféricas elevadas >5 dioptrías y astigmatismos >3 D

4.3. Variables dependientes del estudio

- Variables del campo visual:
 - Defectos medios (DM), medidas en decibelios.
 - Sensibilidades medias (SM), medidas en decibelios.
- Variables de hemodinámica ocular:
 - Velocidades sistólicas (VS) , medidas en cm/s.
 - Velocidades diastólicas (VD) ,medidas en cm/s.
 - Índices de resistencia (IR), adimensionales.

Todas estas variables de las correspondientes arteria oftálmica (AO), arteria central de la retina (ACR), y ciliar posterior (ACP).

- FRCV , codificados como presencia o ausencia de los mismos:
 - Hipertensión arterial (HTA) .
 - Diabetes mellitus (DM) .
 - Dislipemia (DL).

Para la clasificación de los FRCV de emplearon los criterios clásicos generalmente aceptados [183].

- ECV
 - Infartos agudos de miocardio (IAM) .
 - Accidentes cerebro vasculares (ACV) .
- Variables hemodinámicas generales:
 - Presión arterial sistólica (PAS), en mmHg.
 - Presión arterial diastólica (PAD), en mmHg.
- PIO, en mmHg.

4.4. Estructura de la historia clínica y pruebas realizadas

4.4.1. Estructura de la historia clínica

La historia clínica desarrollada en cada uno de los pacientes para la elaboración del estudio, constaba de :

- Antecedentes personales generales:
 - Reacciones alérgicas medicamentosas.
 - FRCV.
 - ECV.
 - Otras patologías de interés: Se preguntaba de forma expresa por presencia de migrañas, Hipotensión nocturna, Sd Raynaud, manos o pies fríos, o el riesgo de desarrollar glaucoma, para estos últimos datos nos ayudamos de una historia complementaria, véase figura 4.2
- Tratamientos sistémicos.
- Antecedentes personales oftalmológicos.
- Tratamientos tópicos oculares.
- Antecedentes familiares tanto sistémicos como oftálmicos.

4.4.2. Pruebas realizadas

En distintas visitas a todos los pacientes del estudio se les realizó una exploración oftalmológica y general, que incluía:

- AV en ambos ojos según optotipos de Snellen.
- Perimetría estática automática estandarizada con el campímetro Humphrey (Humphrey Field Analyser 750, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA): test 24-2 con estrategia SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) estándar en ambos ojos. El parámetro utilizado para el análisis de datos fue el valor de la desviación media (DM) y sensibilidad media (SM).
- Biomicroscopía del segmento anterior.
- PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann.
- Espesor corneal central mediante paquimetría ultrasónica

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA EL ESTUDIO: "ANÁLISIS DE LOS FLUJOS VASCULARES EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y EL GLAUCOMA DE BAJA TENSIÓN"

Iniciales del paciente.....Número historia.....
Edad..... Sexo.....

Antecedentes generales

Antecedentes personales.....
Factores de riesgo cardiovascular que padece (HTA,DM, DL).....
Eventos cardiovasculares que ha presentado(IAM, ACV,TEP/TVP).....
Enfermedades asociadas al síndrome de disregulación vascular primaria (señalar si padece alguna de ellas): MIGRAÑA, HIPOTENSIÓN NOCTURNA, RAYNAUD
Tratamientos.....
Antecedentes familiares.....
Cifra de TA.....Cifra de glucemia basal.....

Antecedentes oftalmológicos

Enfermedades oftálmicas.....
Tipo de glaucoma(en caso de presentarlo).....Tratamiento último para el mismo.....
Tratamientos antiPIOs previos.....
Años de evolución del glaucoma.....
Riesgo para padecer glaucoma según el estudio Ocular Hipertensión Trial.....

Exploración oftálmica

Cifra de PIO media
Paquimetría (espesor corneal central).....
Excavación papilar ojo derecho.....Excavación papilar ojo izquierdo.....
Defecto medio ojo derecho del CV:.....Defecto medio ojo izquierdo del CV:.....
Sensibilidad media ojo derecho del CV.....Sensibilidad media ojo izquierdo del CV:.....

Exploración ecográfica

Ojo derecho: FSO:..... PPO:.....
AO: VSM:..... VDF:..... IR:.....
ACR: VSM:.....VDF:..... IR:.....
ACP: VSM:.....VDF:..... IR:.....

Ojo izquierdo: FSO:..... PPO:.....
AO: VSM:..... VDF:..... IR:.....
ACR: VSM:.....VDF:..... IR:.....
ACP: VSM:.....VDF:..... IR:.....

Figura 4.2: Modelo hoja recogida de datos. Historia complementaria

- Exploración del fondo de ojo mediante oftalmoscopia indirecta.
- Valoración de la cabeza del nervio óptico mediante biomicroscopia con lente de no contacto de 90 dioptrías.
- Ecografía Doppler Color de la AO, ACR y ACPC, y medición de las velocidades sistólicas, diástolicas e índices de resistencia en cada una de ellas.
- Toma de tensión arterial tanto sistólica, como diastólica.

4.5. Técnica ecográfica

Para el desarrollo de la ecografía ocular se utilizó el ecógrafo Toshiba Aplio 770A (Toshiba Medical Systems, Zoetermeer, Holanda), utilizando una sonda lineal de 7,5 MHz, ver figura 4.3.

Se realizó el examen con el paciente en decúbito supino, y con la cabeza elevada ligeramente unos 15-20° aproximadamente. La exploración ocular duró entre los 15-30 min. El transductor se fijó sobre los párpados cerrados sin ejercer presión sobre el globo ocular. El acoplamiento acústico entre el transductor y la piel fue optimizado por un gel de carbómero (Vidisc®).

Previo a la realización del eco doppler se avisó a los pacientes para que se abstuvieran de fumar, realizar ejercicio, beber alcohol, o consumo de comidas copiosas horas previas a la realización del examen. Ya que estas influencias externas pueden distorsionar los resultados de la prueba especialmente en estudios intervencionistas. Debemos señalar que no hay estudios suficientes para definir exactamente el intervalo de tiempo entre estos factores de interferencia y las mediciones doppler.

Para la obtención de medidas seguras y reproducibles mediante eco doppler, es necesario presentar un profundo conocimiento de la vasculatura retrobulbar, así como de las características de la señal de la onda de los diferentes vasos y de la específica ubicación que se utiliza para su localización y medición [184]. Una de las referencias útiles en la medición es la visualización del nervio óptico en la modalidad B-scan. La AO (rama de la arteria carótida interna), está situada por encima o por debajo del nervio óptico en la región orbitaria posterior y nasal. Tras cruzar el nervio óptico, la AO podría ser rastreada a través de su flujo y por su pulsatilidad típica a unos 15 mm detrás del globo ocular de cada individuo y por convención debe ser media en el lado temporal del nervio óptico, inmediatamente tras cruzar el nervio óptico [185].



Figura 4.3: Ecógrafo Toshiba Aplio 770A



Figura 4.4: Posición exploratoria para ecografía ocular

La ACR se localiza junto a la vena en el centro del nervio óptico y no pueden ser medidas de forma separada por el eco doppler, de esta forma, una doble onda es obtenida con diferente pulso arterial sobre la línea cero y una variación venosa sinusoidal suave aparece por debajo de la línea cero. Hemos de tener en cuenta que las medidas de la ACR son altamente dependientes de la posición del eco doppler sobre el ojo. Para obtener medidas reproducibles de la ACR, estas medidas deben ser tomadas dentro de la porción retrolaminar del nervio óptico, a 2-3 mm del globo ocular, por tanto posteriores a la lámina cribosa, lo que evita interferencias de la lámina cribosa en si misma así como de la circulación coroidea y retiniana [184].

Las ACP se pueden clasificar en tres grupos: las posteriores largas y cortas, y las ciliares anteriores. Las ACP cortas temporales y nasales están situadas a ambos lados del nervio óptico a unos 2-3 mm del globo ocular y deben ser medidas en una posición cercana al nervio óptico, las anteriores serán medias cuando sea posible ya que reciben interferencias de la coroides. Es importante tener en cuenta que las ACP cortas de forma individual no pueden ser diferenciadas mediante eco doppler. Por tanto, la forma de onda final obtenida por eco doppler corresponde al efecto masa producido por un haz de bucles, en lugar de vasos ciliares de forma individual. Este conjunto de arterias termina produciendo un pulso arterial más uniforme sin una onda venosa detectable. Debido a la alta variabilidad de curso, se elige

el primer punto detrás del globo ocular donde se podían mediar y mostrar espectros doppler característicos para obtener la mejor reproducibilidad. La sensibilidad y el umbral se ajustó de forma individual para cada examen hasta que el ruido desaparecía [144].

Dependiendo del tipo de eco doppler, pueden ser necesarios ajustes en la configuración en función del vaso a estudio. De esta forma en vasos de pequeño calibre, la configuración del flujo será bajo (para de esta forma poder detectar cambios pequeños en la frecuencia doppler) y el ajuste de profundidad será superficial (p.ej., de 35 a 45 mm), mientras que configuraciones de alto flujo y unos mayores ajuste en la profundidad (p.ej. 50-60 mm) serían mas apropiado para la AO.

Otro detalle a tener en cuenta en la realización del eco doppler de arterias retrobulbares es la medición de los ángulos. La dirección de la velocidad de muestreo tiene que estar perfectamente alineada con el ángulo del vaso medido para de esta forma obtener correctamente la velocidad de flujo. Si el ángulo es pequeño, un error en la corrección del ángulo se traducirá en un error muy pequeño en la medición de la velocidad. Sin embargo, si el ángulo excede de 60° , el coseno alfa se acercará a 0 y desviaciones muy pequeñas en el ángulo pueden resultar en errores muy grandes en el cálculo de la velocidad. Por tanto, es fundamental la realización de las mediciones doppler en ángulos inferiores a 60° . En la ACR y la AO, el ángulo se puede determinar con relativa facilidad. Cuando las mediciones de la ACR se toman de forma que el transductor esté paralelo a la cabeza del nervio óptico, no se requiere corrección del ángulo. En las ACP, esto es más difícil debido a su menor tamaño y por supuesto, más tortuoso. Por lo tanto, la fiabilidad de cualquier corrección del ángulo en la ACP es baja [144].

Una vez localizada de forma correcta la arteria en cuestión, se toman las ondas velocimétricas de cada arteria de forma consecutivas con una buena definición del pico sistólico y el mínimo diastólico y posteriormente se congela la imagen.

En lo que respecta a la morfología de las diferentes ondas: la onda velocimétrica de la AO presenta una forma típica, con un pico sistólico máximo marcado, una incisura dicota que está en relación con el cierre de la válvula aórtica y una declinación suave de flujo diastólico, ver figura 4.5.

Sin embargo las ondas velocimétricas de la ACR y las ACP suelen mostrar un menor descenso de la velocidad por tratarse de arterias con una menor resistencia y las pertenecientes a las ACP presentan un curva más suavizada que las de la ACR, para ver más detalles ver figura 4.6, 4.7.

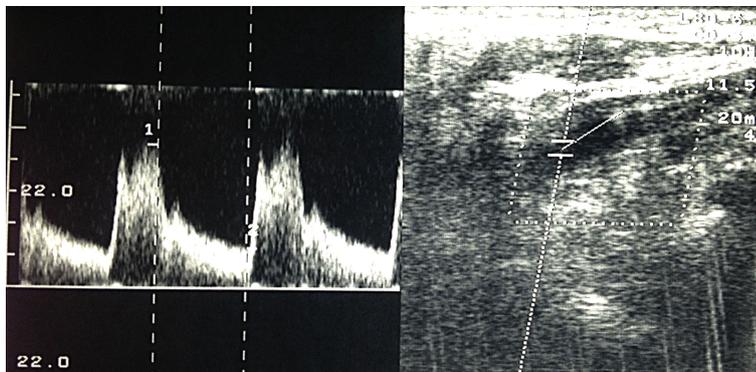


Figura 4.5: Onda velocimétrica de la arteria oftálmica

Fíjese en pico máximo sistólico y en la incisura dicrótica en relación con cierre de la válvula aórtica

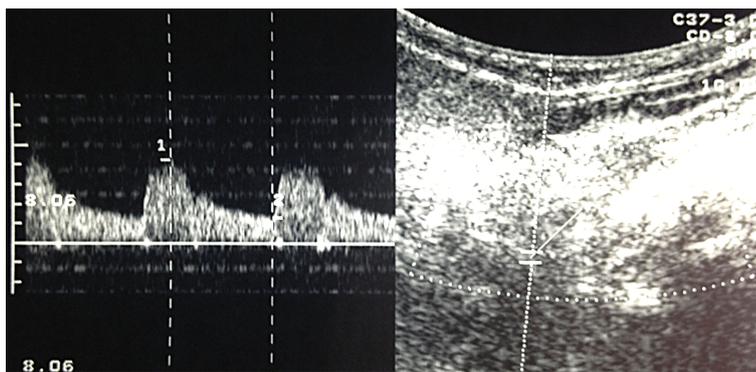


Figura 4.6: Onda velocimétrica de la arteria central de la retina

Fíjese en el menor ascenso y descenso de la velocidad

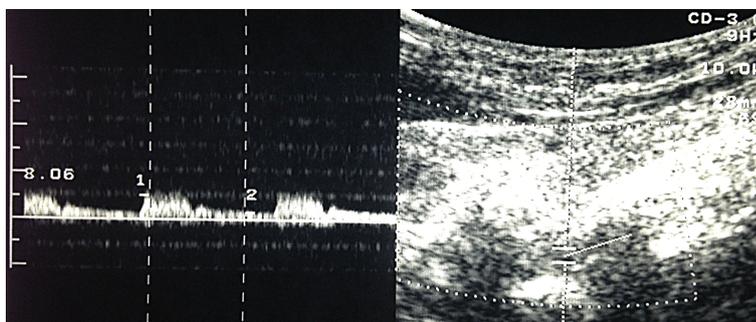


Figura 4.7: Onda velocimétrica de la arteria ciliar posterior

Fíjese en el menor ascenso y descenso de la velocidad

La medida del ED ocular fue realizada en cada arteria consecutivamente por el radiólogo y el oftalmólogo tomando el mejor registro, este suele ser el que recoge velocidades más altas y en igualdad de velocidades el que presentaba un IR menor (se considera que el mayor IR era condicionado en parte por la presión que realizábamos al localizar la arteria y por tanto yatrógeno).

4.6. Metodología del campo visual

A cada paciente se le realizaron 3 campos visuales consecutivos, eligiendo finalmente el mejor de los tres campos de cada paciente. Estos fueron realizados con el campímetro OCTOPUS 1-2-3 ® y el programa G1-X Seven-in-one ®.

Ambos programas G1X (para el OCTOPUS 1-2-3) y el G2 (para el OCTOPUS 101) son prácticamente iguales. La principal diferencia está en que el programa G2 también estudia la periferia. De todas maneras la pauta seguida con las localizaciones también es útil en la medición del umbral. Así mismo, permite cuantificar separadamente un daño difuso de un defecto localizado y de la fluctación.

En estos programas las localizaciones paracentrales (con una resolución foveal de 2,8° comparado con 4,2° del programa 32) y el área del escalón nasal tienen la máxima prioridad.

En la fase 1, las 59 localizaciones del test son medidas en cuatro estadios consecutivos. Ya que las localizaciones prioritarias son medidas primero, tras los dos primeros estadios el resultado ya es lo suficientemente fiable para poder interrumpir el test si se considera necesario.

4.6.1. Programa G1X

El procedimiento del examen:

El programa G1X prueba 59 ubicaciones en el campo central 30°. El programa está compuesto por dos fases, cada una dividida en cuatro etapas. Durante la primera fase, las 59 ubicaciones de prueba se miden con una exactitud de 1 dB con el sistema de estrategia de consola normal. La posición de las ubicaciones probadas durante las cuatro etapas de la primera fase puede verse en la figura 4.8 Durante la segunda fase, estas ubicaciones se miden por segunda vez teniendo en cuenta los resultados de la primera fase. La segunda fase también se encuentra subdividida en cuatro etapas. Entre la primera y la segunda etapa se interrumpe el examen. Durante este intervalo, se puede obtener una pantalla de los índices más importantes y del

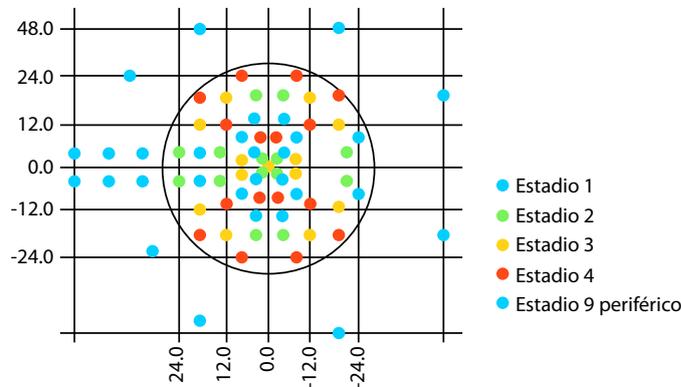


Figura 4.8: Las pautas de los programas G1X
Localizaciones en los 30° centrales y G2 60°

indicador del nivel de efecto utilizando el conmutador de funciones. Ahora el operador puede decidir si desea continuar la prueba o terminarla. Si hay que terminar el examen después de la primera fase los resultados pueden almacenarse en el almacenamiento intermedio.

El procedimiento estándar con el programa G1X consiste en utilizar marcas de fijación transversales, porque miden el campo visual central. La utilización de marcas de fijación transversales elimina la posibilidad de que el paciente confunda la marca de fijación con el estímulo durante la prueba.

Con el programa G1X los tipos de evaluación que pueden tanto verse en la pantalla como imprimirse son, ver figura 4.9:

1. Escala de grises.
2. Tabla de valores.
3. Comparación.
4. Informe estadístico.
5. Curva de defectos.

Escala de grises

En ellas se representa la totalidad del campo visual estudiado. Cuanto más claro sea el tono de gris, mejor y más alta es la sensibilidad retiniana. Sin embargo, aunque estos gráficos son útiles a la hora de formarnos una

Name:	Eye / Pupil: Left (OS)/
First name:	Date / Time: 4. 1.2007 / 18:25
ID #	Test duration: 6: 4
Birthdate: 29. 1.1943	Program / Code: dG1X / 0
Age: 63	# of Stages / Phases: 4 / 1
Sex: / /	Strategy: Dynamic
Refr. S/C/A: / /	Target: 3
Acuity:	Questions / Repetitions: 152 / 0
IOP:	Catch trials: pos 2/ 8, neg 0/ 8
MDD correction [dB]:	Diagnostic code:

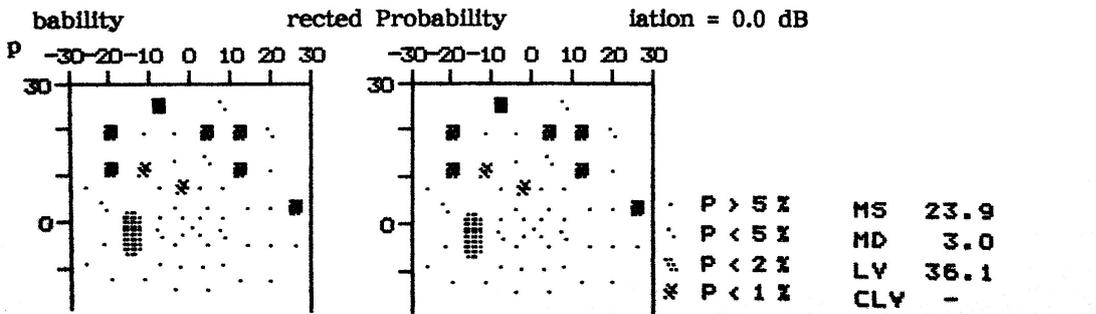
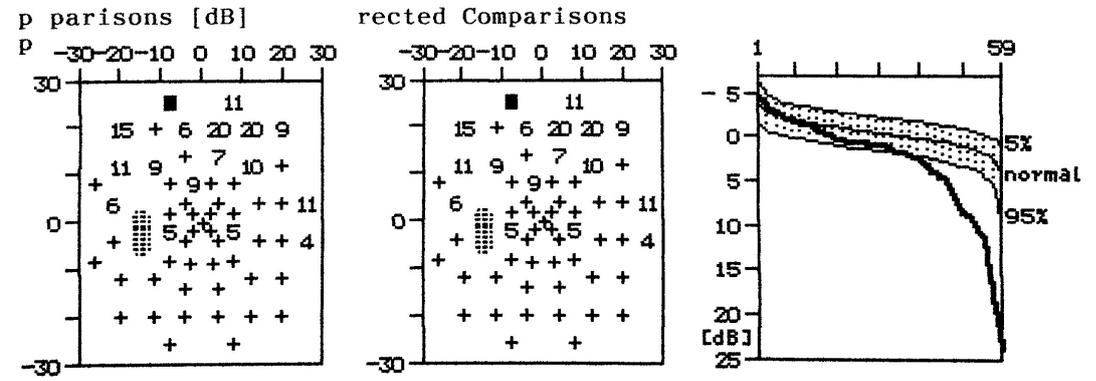
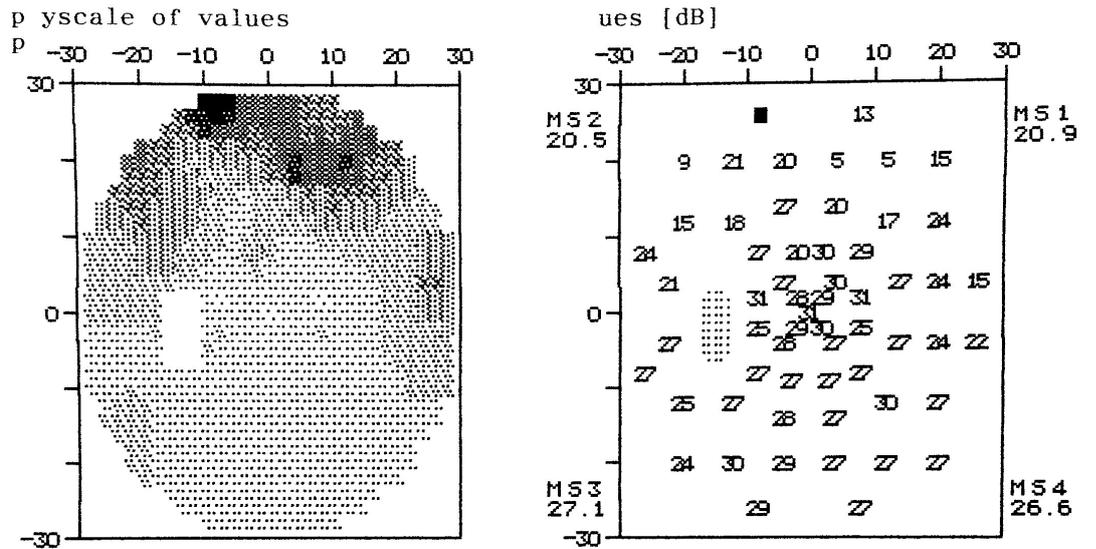


Figura 4.9: Campo visual con el programa G1X
Seven-in-one

primera impresión del campo visual, no sirven para cuantificar la pérdida, ni como método de seguimiento.

Curvas de defecto (Bebie)

Las curvas Bebie son un tipo de gráfico adicional que valora clara y rápidamente las características y profundidad de los defectos. La curva Bebie es básicamente una curva de defecto listando todos los defectos en dB, desde el valor de mayor sensibilidad al más profundo defecto, de derecha a izquierda. El gráfico nos muestra el rango de normalidad en una banda (para el 90 % de la población) con sus percentiles junto con la curva del paciente.

Índices del campo visual

- **Sensibilidad media:** este primer índice es la media de todos los valores de sensibilidad retiniana medios en dB y es llamado sensibilidad media. Esta depende la edad del paciente y por ello no puede existir un rango de tolerancia de la normalidad para este índice.
- **Defecto medio:** este índice simplemente es la media de los defectos de todos los valores comparativos de las tablas comparativas. Puesto que el defecto medio es independiente de la edad, existe un rango de tolerancia de -2 a +2 dB para la normalidad (la misma banda de margen permitida en la curva de Bebie). El defecto medio es el índice más importante relacionado con el daño global. La tendencia de cambio en un campo visual se puede analizar mejor siguiendo los cambios en el defecto medio. En este valor se corrige la edad del paciente. A mayor edad menor sensibilidad media. El defecto medio indica la diferencia entre la sensibilidad media del paciente y la que correspondería a población sana de su edad. Es un buen marcador de la pérdida generalizada del campo visual
- **Varianza de la pérdida:** otro de los índices importantes es la varianza de la pérdida. Éste es calculado con las desviaciones individuales respecto al valor del defecto medio en todas las localizaciones medidas. Por ello el índice varianza de la pérdida es sensible a las irregularidades en el campo visual y resulta un indicador temprano de daño localizado.
- **Fluctuación:** incluso para diagnósticos más sensibles, en situaciones en el límite de la normalidad, el paciente es examinado dos veces en una misma sesión para obtener el índice llamado fluctuación a corto plazo. Aunque la fluctuación puede ser usado como indicador de patología de manera independiente (la fluctuación varía desde 1,5 dB

para normalidad hasta 2,5 dB y más para paciente con campos visuales alterados). El valor de la fluctuación se usa principalmente para determinar el valor de varianza con una mayor precisión.

- **Varianza corregida de la pérdida:** así cuando fluctuación es elevada, el valor de la varianza se verá afectado. Por ello se crea la varianza corregida de la pérdida que es un índice para pérdida de sensibilidad localizada, independientemente de la fluctuación a corto plazo. Básicamente, la varianza corregida de la pérdida está corregida por la varianza debida a la fluctuación sustrayendo el factor fluctuación, lo que da como resultado, un índice mucho más sensible que la varianza de la pérdida para la detección temprana de defectos localizados. Marca las diferencias de sensibilidad media entre los puntos explorados. Este parámetro y la imagen gráfica del campo son los que mejor nos informan de los defectos locales del campo visual.
- **Factor de fiabilidad:** finalmente, el factor de fiabilidad nos informa sobre la cooperación del paciente durante el examen. Este valor se calcula a partir de los resultados positivos y negativos de las pruebas de engaño. El resultado 0 es excelente, el valor del factor de fiabilidad no debe ser superior al 15 % para dar como bueno el campo visual.

Gráficas de datos

- **Gráfica de sensibilidad absoluta:** Muestra la sensibilidad absoluta en cada punto explorado en forma numérica.
- **Escala de grises:** Es la representación gráfica de la anterior, asignando una trama más o menos densa a cada punto en función de su sensibilidad.
- **Gráfica numérica de la desviación total:** Muestra el déficit de la sensibilidad de cada punto respecto a la normal en ese punto para la edad del paciente.
- **Gráfica numérica de desviación respecto al patrón:** Corrige los datos de la gráfica anterior teniendo en cuenta la sensibilidad de ese ojo y en ese momento. De esta forma, se destacan los puntos con una sensibilidad inferior a la esperada para ese punto de acuerdo con la curva de sensibilidad general del ojo, o sea, se destacan los escotomas frente a los defectos difusos secundarios a cataratas, defectos de refracción, miosis, etcétera.
- **Mapa de probabilidad de la desviación total:** Es la representación mediante símbolos de la gráfica numérica de desviación total,

según la probabilidad de que el déficit hallado en cada punto sea normal. Esta gráfica pretende destacar aquellos puntos cuya sensibilidad tiene muy baja probabilidad de ser normal, ya sea por una depresión general o por un daño focal.

- **Mapa de probabilidad de la desviación respecto al patrón:** Representación de la gráfica numérica de desviación respecto al patrón, según la probabilidad de que el déficit hallado en cada punto sea normal. Es muy similar a la anterior, pero en este caso se destacan aquellos puntos que siguen presentando una sensibilidad anormalmente baja una vez que esta se ha corregido según la curva de sensibilidad del campo, es decir, destacan los puntos con déficit focal o escotomas, frente a la disminución difusa de la sensibilidad [186].

4.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 13.0 para Windows (Chicago, Illinois) y se trabajó con un nivel de significación estadística del 5%.

Para establecer la comparativa entre las variables cualitativas entre el grupo control y los grupos de glaucoma o entre los grupos de glaucoma entre si se utilizó el test de Chi cuadrado o cuando el valor lo requiriera, mediante el test exacto de Fisher.

También se utilizó la prueba Chi cuadrado para la comparativa entre los grupos con enfermedades cardiovasculares y sin enfermedades cardiovasculares de las variables de hemodinamica ocular recodificadas según puntos de corte preestablecidos. Y se estimó el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en función de estas variables hemodinámicas mediante el cálculo de la Odds Ratio.

Se realizó curva ROC utilizando como variable contraste el IR-AO y como variable estado el hecho de padecer o no enfermedades cardiovasculares, con el cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la prueba (cálculo del índice de resistencia de la arteria oftálmica).

En lo que respecta a las variables cuantitativas se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para conocer la distribución de estas variables, tras la aplicación del mismo se asumió que estas seguían una distribución normal. Es por esto por lo que se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes para la comparativa de estas variables (T de Student o test

de Welch, según varianzas). De esta forma se analizaron las medias de las distintas variables de hemodinámica ocular (velocidades sistólicas, diastólicas e índices de resistencia) entre los grupos con los distintos tipos de glaucoma y el grupo control, y la comparativa de las medias de estas variables entre pacientes con y sin enfermedades cardiovasculares.

Para las comparaciones múltiples de muestras independientes se utilizó el test de ANOVA, así se estableció la comparativa entre los grupos de estudio (ambos tipos de glaucoma y grupo control) para las sensibilidades y los defectos medios del campo visual.

Para el estudio de la correlación entre los defectos y sensibilidades medias del campo visual con la variable de hemodinámica ocular: "flujo vascular ocular" se llevó a cabo mediante el coeficiente de correlación de Pearson. De la misma manera para el estudio de la relación entre las variables índices de resistencia de las principales arterias retrobulbares y defectos y sensibilidades medias del campo visual se utilizó este mismo coeficiente.

Igualmente para el estudio de los espesores corneales centrales y las distintas variables de hemodinámica ocular volvimos a utilizar el coeficiente de correlación de Pearson.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Estadística descriptiva

Se establecieron tres grupos de estudio (control, GPAA y GTN) según los criterios de inclusión establecidos. La distribución de los tres grupos en lo que respecta a distribución por género y porcentaje queda representado en la figura 5.1.

En el diagrama de barras se muestra una distribución de la muestra homogénea en lo que respecta al género en cada uno de los grupos.

Para objetivar la igualdad entre grupos en relación a su distribución por género se realiza una tabla de contingencia. Como resultados en la prueba de Chi cuadrado no se establecen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de hombres y mujeres en cada uno de los grupos, ver cuadro 5.1 .

PRUEBA CHI-CUADRADO			
	Valor	gl	Sig. asintótica
Chi cuadrado de Pearson	0,26	2	0,987
Razón de verosimilitudes	0,26	2	0,987
Asociación lineal por lineal	0,19	1	0,890
Número de casos válidos	73		

Cuadro 5.1: Chi cuadrado entre variable grupo de estudio y género

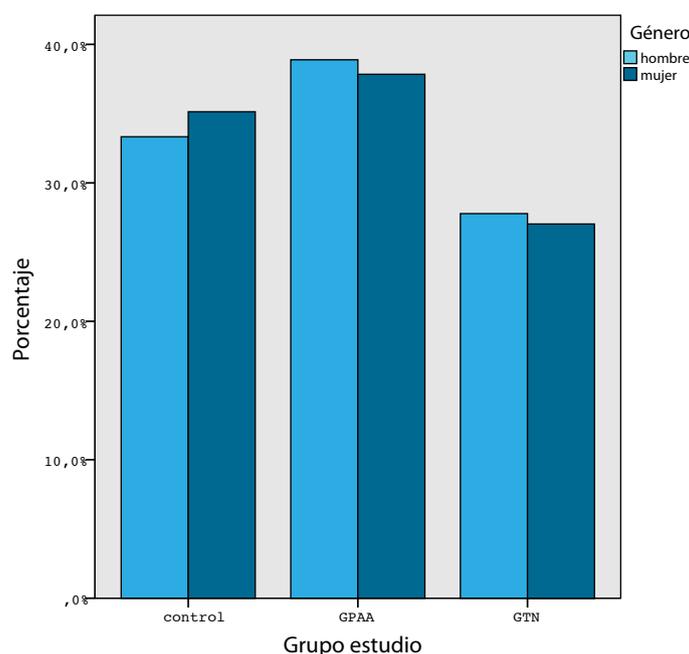


Figura 5.1: Distribución del género en cada uno de los grupos

5.1.1. Características del grupo control

El grupo control está compuesto por 25 pacientes (12 hombres y 13 mujeres). El grupo control fue seleccionado mediante un proceso de aleatorización simple de aquellos individuos sanos acompañantes de los enfermos glaucomatosos (descartando vínculos de consanguinidad) y de otros pacientes que acudieron al servicio de urgencias de oftalmología con patologías oculares leves y que se resolvieron en menos de una semana como: cuerpos extraños intraoculares corneales o conjuntivales, defectos epiteliales leves y miodesopsias (moscas volantes). Se procuró siempre el apareamiento por edad y sexo. Una vez listados los candidatos, en total 300, fueron seleccionados por una tabla de números aleatorios y avisados telefónicamente. De los 30 iniciales elegidos, participaron 25, y 5 se negaron a firmar el consentimiento informado.

La media de edad del grupo control se situó en 66 años, con una edad máxima de 91 años y una edad mínima de 43 años.

En el cuadro 5.2 realizamos un resumen de las principales características cualitativas del grupo control expresado en porcentajes.

Las variables cuantitativas más importantes del grupo control quedan resumidas en el cuadro 5.3.

CUADRO VARIABLES CUALITATIVAS: GRUPO CONTROL			
Variable	Tipos	Frecuencia	Porcentaje
Género	hombre	12	48,0
	mujer	13	52,0
FRCV	Sin	18	72,0
	Con	7	28,0
ECV	Sin	23	92,0
	Con	2	8,0

Cuadro 5.2: Cuadro frecuencias variables cualitativas: grupo control

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; ECV: Eventos cardiovasculares.

Entre otras variables cuantitativas no recogidas en el cuadro que también fueron tenidas en cuenta a la hora de realizar el estudio se encuentran:

- **Índice de riesgo para padecer glaucoma** cuya media en este grupo se situó en 36,72 (por debajo del valor 50 se considera no presentar riesgo).
- **Presencia de manos frías** (media=1,04).
- **Control de tensión arterial** (media=1,56).
- **Intensidad de las migrañas** en aquellos pacientes que las padecían medidas según la escala de Evans (media=1,56).

5.1.2. Características del grupo GPAA

Este grupo se encuentra compuesto por 28 pacientes (14 hombres y 14 mujeres), estos pacientes se obtuvieron por medio de un proceso de aleatorización simple en las consultas de hipertensión ocular de nuestro hospital, entre aquellos que reunían los criterios establecidos para el diagnóstico de GPAA.

La edad media de este grupo se situó en 67,5 años con una edad mínima de 52 y una edad máxima de 83.

En el cuadro 5.4 realizamos un resumen de las principales características cualitativas del grupo GPAA expresado en porcentajes.

Las variables cuantitativas más importantes del grupo GPAA quedan resumidas en el cuadro 5.5.

Entre otras variables cuantitativas no recogidas en el cuadro que también fueron tenidas en cuenta se encuentran:

CUADRO VARIABLES CUANTITATIVAS: GRUPO CONTROL					
Variable	Ojo	Mín.	Máx.	Média	Desv. típica
DM(dB)	OD	0	6,70	1,77	1,82
	OI	0	8,10	1,32	1,93
SM(dB)	OD	18,4	30,4	25,3	2,87
	OI	16,9	32,2	26,14	3,1
EP	OD	0,1	0,9	0,42	0,23
	OI	0,1	0,9	0,40	0,23
PIO(mmHg)	OD	10	25	10,70	3,76
	OI	9	26	16,68	3,95
FOS(ml/min)	OD	26,11	78,67	47,25	9,69
	OI	25,11	78,67	47,31	10,11
VSM AO(cm/sg)	OD	16,30	49,90	34,62	8,52
	OI	15,50	47,4	31,97	9,79
VDF AO(cm/sg)	OD	2,4	17,3	8,4	3,38
	OI	2,9	20,5	8,5	3,46
IR AO	OD	0,58	0,90	0,74	0,080
	OI	0,54	0,86	0,72	0,085
VSM ACR(cm/sg)	OD	6,20	21,00	13,30	4,21
	OI	7,80	24,30	14,28	3,78
VDM ACR(cm/sg)	OD	1,40	5,90	3,77	1,27
	OI	2,40	7,30	4,26	1,28
IR ACR	OD	0,61	0,83	0,69	0,60
	OI	0,51	0,83	0,68	0,075
VSM ACP(cm/sg)	OD	8,20	31,40	13,81	5,42
	OI	9,70	23,10	14,97	3,93
VDM ACP(cm/sg)	OD	2,60	12,80	5,15	2,21
	OI	3,40	9,50	5,06	1,52
IR ACP	OD	0,49	0,79	0,62	0,65
	OI	0,47	0,79	0,62	0,084
EC(micras)	OD	522	611	561	25,98
	OI	520	616	561	25,76

Cuadro 5.3: Cuadro medias variables cuantitativas: grupo control

OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; DM: defecto medio; SM: sensibilidad media; EP: excavación papilar; PIO: presión intraocular; VSM: velocidad sistólica media; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; EC: espesor corneal

CUADRO VARIABLES CUALITATIVAS: GRUPO GPAA			
Variable	Tipos	Frecuencia	Porcentaje
Género	hombre	14	50,0
	mujer	14	50,0
FRCV	Sin	8	28,6
	Con	20	71,4
ECV	Sin	18	64,2
	Con	10	35,8

Cuadro 5.4: Cuadro frecuencias variables cualitativas: grupo GPAA

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; ECV: Eventos cardiovasculares.

- **Índice de riesgo para padecer glaucoma** que se situó en 50,35 (considerándose factor de riesgo para padecer la enfermedad).
- **Presencia de manos frías** (media=1,04).
- **Control de tensión arterial** (media=1,14).
- **Intensidad de las migrañas** en aquellos pacientes que las padecían, medidas según la escala de Evans (media=1,35).

5.1.3. Características del grupo GTN

El grupo GTN se encuentra compuesto por 20 pacientes (10 hombres y 10 mujeres). La selección de estos pacientes fue realizada por medio de un proceso de aleatorización simple entre los pacientes de las consultas de hipertensión ocular que reunían los criterios diagnósticos de GTN. La edad media en este grupo fue de 67,25 años con una edad mínima de 43 años y una edad máxima de 79.

En el cuadro 5.6 realizamos un resumen de las principales características cualitativas del grupo GTN expresado en porcentajes.

Las variables cuantitativas más importantes del grupo GTN quedan resumidas en el cuadro 5.7.

Entre otras variables cuantitativas no recogidas en el cuadro que también fueron tenidas en cuenta se encuentran:

- **Índice de riesgo para padecer glaucoma** que se situó en 52,89 (considerándose por tanto factor de riesgo para padecer la enfermedad).
- **Presencia de manos frías** (media=2,15) presentando diferencia al alza respecto a los otros dos grupos.

CUADRO VARIABLES CUANTITATIVAS: GRUPO GPAA					
Variable	Ojo	Mín.	Máx.	Mé dia	Desv. típica
DM(dB)	OD	0	28,30	8,28	8,03
	OI	0	24,10	8,57	7,94
SM(dB)	OD	0,7	29,10	18,48	8,43
	OI	1,7	29,9	18,12	8,09
EP	OD	0,1	1,0	0,7	0,22
	OI	0,2	1,0	0,71	0,20
PIO(mmHg)	OD	12,5	38	20,28	5,74
	OI	12,5	38	20,28	5,74
FOS(ml/min)	OD	4,88	65,22	45,45	11,43
	OI	10,88	65,21	45,00	10,27
VSM AO(cm/sg)	OD	19,30	45,00	31,76	8,06
	OI	16,70	46,4	30,27	6,68
VDF AO(cm/sg)	OD	4,0	14,9	6,75	2,49
	OI	2,2	12,4	7,06	2,80
IR AO	OD	0,64	0,91	0,78	0,061
	OI	0,59	0,92	0,76	0,074
VSM ACR(cm/sg)	OD	5,30	21,9	9,95	3,71
	OI	4,40	26,40	10,64	4,24
VDM ACR(cm/sg)	OD	0,60	4,90	2,76	1,03
	OI	1,20	7,50	2,84	1,26
IR ACR	OD	0,57	0,89	0,71	0,066
	OI	0,64	0,9	0,74	0,067
VSM ACP(cm/sg)	OD	4,20	32,0	14,81	6,9
	OI	5,5	30,50	14,65	6,67
VDM ACP(cm/sg)	OD	1,80	14,80	4,39	2,62
	OI	1,20	11,20	4,26	2,45
IR ACP	OD	0,45	0,85	0,68	0,11
	OI	0,54	0,89	0,71	0,093
EC(micras)	OD	463	620	534	37,75
	OI	446	618	537	37,74

Cuadro 5.5: Cuadro medias variables cuantitativas: grupo GPAA

OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; AO: arteria oftálmica; ACR:arteria central de la retina; ACP:arteria ciliar posterior; DM: defecto medio; SM:sensibilidad media; EP:excavación papilar; PIO:presión intraocular; VSM: velocidad sistólica media; VDF:velocidad diastólica final; IR:índice de resistencia; EC:espesor corneal

CUADRO VARIABLES CUALITATIVAS: GRUPO GTN			
Variable	Tipos	Frecuencia	Porcentaje
Género	hombre	10	50,0
	mujer	10	50,0
FRCV	Sin	4	20
	Con	16	80
ECV	Sin	12	60
	Con	8	40

Cuadro 5.6: Cuadro frecuencias variables cualitativas: grupo GTN

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; ECV: Eventos cardiovasculares.

- **Control de tensión arterial** (media=3).
- **Intensidad de las migrañas** en aquellos pacientes que las padecían, medidas según la escala de Evans (media=1,7).

5.2. Estadística inferencial

Este apartado comprende los procedimientos que se utilizan para deducir las propiedades de la población estadística a partir de nuestra muestra.

5.2.1. Análisis de los factores de riesgo cardiovascular en los grupos de estudio

Existe un incremento de estudios que corroboran que los FRCV son cada vez más importantes en la patogénesis del glaucoma, especialmente en el GPAA, aunque el aumento en la PIO sigue siendo el principal factor de riesgo conocido.

Se ha demostrado en el GPAA la presencia de daño en la circulación ocular si se compara con los sujetos sin glaucoma. Sin embargo, no hay una plena evidencia que soporte la propuesta de que existen cambios de tipo estructural y funcional en la circulación ocular que preceda el comienzo del glaucoma, particularmente por que es difícil saber cuando el GPAA comienza y la mayor parte de los estudios comprenden sujetos ya diagnosticados de glaucoma [12].

En este apartado procedemos a analizar si en nuestra población de estudio se establecen asociaciones entre la presencia de FRCV y el hecho de padecer glaucoma, así como el comportamiento de estos en los diferentes tipos de glaucoma.

CUADRO VARIABLES CUANTITATIVAS: GRUPO GTN					
Variable	Ojo	Mín.	Máx.	Mé dia	Desv. típica
DM(dB)	OD	0	14,20	5,97	4,17
	OI	0	14,10	5,06	3,48
SM(dB)	OD	12,20	28,80	20,66	4,59
	OI	12,70	29,30	21,54	3,86
EP	OD	0,6	0,9	0,79	0,11
	OI	0,6	0,9	0,78	0,099
PIO(mmHg)	OD	10	24	16,2	3,03
	OI	12	22	16,34	2,68
FOS(ml/min)	OD	29,33	69,22	48,46	8,57
	OI	30,67	58,10	47,34	7,61
VSM AO(cm/sg)	OD	19,30	41,20	30,34	7,13
	OI	19,10	51,60	30,37	9,54
VDF AO(cm/sg)	OD	2,7	13,1	6,89	2,53
	OI	3,5	17,70	7,29	3,73
IR AO	OD	0,63	0,90	0,77	0,071
	OI	0,61	0,89	0,75	0,077
VSM ACR(cm/sg)	OD	6	15	11,02	3
	OI	5,80	26,90	12,02	4,56
VDM ACR(cm/sg)	OD	1,5	8,8	3,28	1,68
	OI	1,80	8,3	3,44	1,54
IR ACR	OD	0,57	0,84	0,72	0,063
	OI	0,60	0,88	0,72	0,076
VSM ACP(cm/sg)	OD	6,6	37,8	14,04	7,1
	OI	6,5	27,40	13,92	6,4
VDM ACP(cm/sg)	OD	1,80	14,10	4,22	2,69
	OI	1,80	8,8	4,27	2,22
IR ACP	OD	0,56	0,87	0,69	0,088
	OI	0,56	0,82	0,69	0,072
EC(micras)	OD	493	605	537	26,61
	OI	494	582	530	23,99

Cuadro 5.7: Cuadro medias variables cuantitativas: grupo GTN

OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; AO: arteria oftálmica; ACR:arteria central de la retina; ACP:arteria ciliar posterior; DM: defecto medio; SM:sensibilidad media; EP:excavación papilar; PIO:presión intraocular; VSM: velocidad sistólica media; VDF:velocidad diastólica final; IR:índice de resistencia; EC:espesor corneal

En la figura 5.2 quedan representados la distribución de la población en cada grupo de estudio con y sin FRCV.

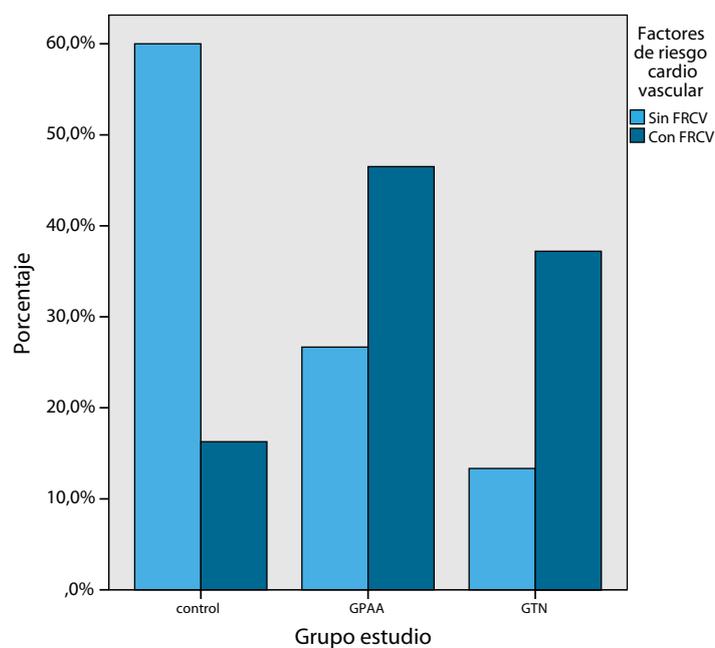


Figura 5.2: Porcentaje de población en cada grupo de estudio con y sin FRCV

Se observa en el histograma como la población del grupo control presenta menor porcentaje de FRCV si se compara con los que presentan glaucoma.

Se realiza prueba Chi-cuadrado entre el grupo control y los diferentes tipos de glaucoma, así como entre los dos tipos de glaucoma entre si, para objetivar si existe asociación entre el hecho de padecer glaucoma y presentar FRCV. Por otro lado también se analiza si existen diferencias entre los dos tipos de glaucoma a la hora de presentar mayor probabilidad de tener FRCV.

PRUEBA CHI CUADRADO: GRUPO CONTROL, GPAA			
	Valor	gl	Sig.asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	9,96	1	0,002
Corrección por continuidad	8,30	1	0,004
Razón de verosimilitudes	10,30	1	0,001

Cuadro 5.8: Chi cuadrado entre grupo control y GPAA en relación a la presencia o no de FRCV.

Se realiza prueba Chi-cuadrado entre el grupo control y el grupo con GPAA, para establecer si existe asociación entre el hecho de padecer FRCV y presentar GPAA comparado con el grupo control.

En el cuadro 5.8 se confirma asociación con significación estadística ($p=0,002$) entre la presencia de FRCV y el GPAA con respecto al control. Por lo que en nuestra muestra se confirma lo ya descrito en la literatura:

- Asociación estadísticamente significativa entre el GPAA y el hecho de presentar FRCV comparado con el grupo control [187],[188], [189].

Presentando esta asociación una Odds Ratio de 6,42 con un intervalo de confianza al 95 % entre 1,94 y 21,21.

Realizamos nuevamente Chi-cuadrado entre el grupo control y el grupo con GTN, para establecer si existe igualmente asociación entre el hecho de padecer FRCV y presentar GTN con respecto al grupo control.

PRUEBA CHI CUADRADO: GRUPO CONTROL, GBT			
	Valor	gl	Sig.asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	12,02	1	0,001
Corrección por continuidad	10,03	1	0,002
Razón de verosimilitudes	12,69	1	0,00

Cuadro 5.9: Chi cuadrado entre grupo control y GTN en relación a la presencia o no de FRCV.

En el cuadro 5.9 se confirma igualmente la asociación estadísticamente significativa ($p=0,001$) entre el hecho de padecer FRCV y presentar GTN respecto al grupo control. Por lo que igualmente se confirma en nuestra muestra lo descrito en la literatura:

- Asociación estadísticamente significativa entre el GTN y el hecho de presentar FRCV comparado con el grupo control [190], [191] [192], [193].

Presentando esta asociación una Odds Ratio de 10,28 con un intervalo de confianza al 95 % entre 2,53 y 41,75.

Por último analizamos la asociación entre los distintos tipos de glaucoma con la presencia o no de FRCV y si se establecen diferencias entre estos dos grupos y su relación con los FRCV.

Para ello realizamos Chi-cuadrado entre el grupo GTN y el GPAA, para objetivar si existen diferencias en lo que se refiere a la presencia o no de FRCV.

PRUEBA CHI CUADRADO: GPAA, GTN			
	Valor	gl	Sig.asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	0,457	1	0,499
Corrección por continuidad	0,114	1	0,735
Razón de verosimilitudes	0,465	1	0,495

Cuadro 5.10: Chi cuadrado entre grupo GPAA y GTN en relación a la presencia o no de FRCV.

En el cuadro 5.10 se objetiva la ausencia de diferencias entre los dos tipos de glaucoma en relación con la presencia o no de FRCV ($p=0,499$), con lo que confirmamos en nuestra muestra que:

- No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo GPAA y GTN en relación con la presencia o no de FRCV.

5.2.2. Análisis de los eventos cardiovasculares en los grupos de estudio

Así como la descripción de la asociación entre FRCV y los distintos tipos de glaucoma es un hecho consolidado, y ampliamente descrito por múltiples autores, no ocurre lo mismo entre el hecho de padecer EVC (infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares) y glaucoma [188].

Es por esto que en nuestro estudio analizaremos ampliamente estos hechos, para:

- Por un lado comprobar si la presencia de EVC presenta un comportamiento similar a la asociación ya establecida entre FRCV y glaucoma,
- y por otro lado analizar como se distribuye el hecho de padecer ECV en los diferentes tipos de glaucoma entre sí.

Como se visualiza en el histograma de barras (ver figura 5.3) existe una desproporcionada distribución entre los diferentes grupos de estudio en relación con la presencia o no de ECV, de esta forma el grupo control destaca por ser el grupo con menos ECV (10%) de los tres (50,0% para el grupo GPAA y el 40% para el grupo GTN).

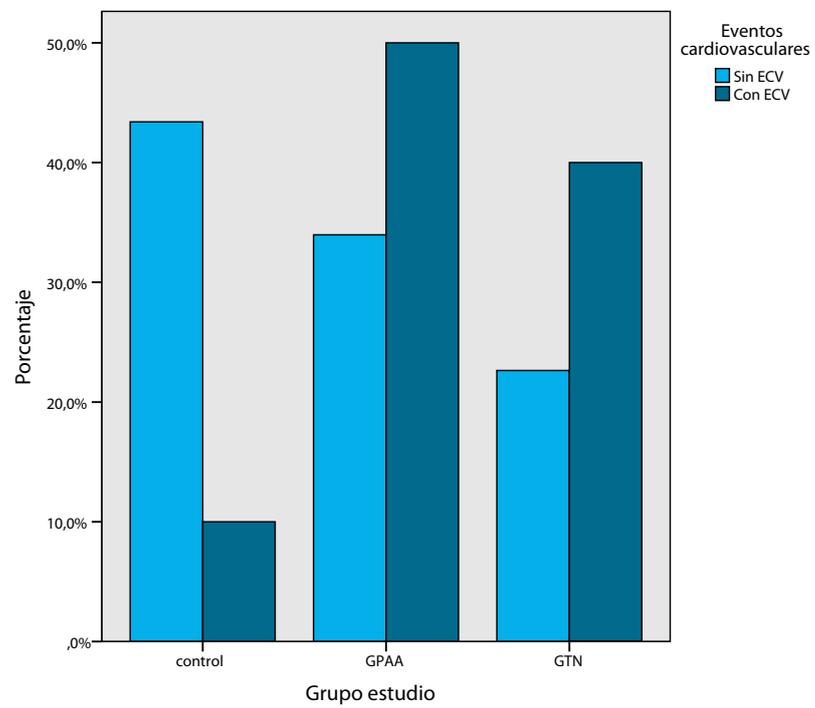


Figura 5.3: Porcentaje de población en cada grupo de estudio con y sin ECV

Se realiza prueba Chi-cuadrado entre el grupo control y los diferentes tipos de glaucoma, así como entre los dos tipos de glaucoma entre sí, para objetivar si existe asociación entre el hecho de padecer glaucoma y presentar eventos cardiovasculares. Por otro lado también se analiza si existen diferencias entre los dos tipos de glaucoma a la hora de presentar mayor probabilidad de tener ECV.

PRUEBA CHI CUADRADO: GRUPO CONTROL, GPAA			
	Valor	gl	Sig.asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	5,79	1	0,016
Corrección por continuidad	4,31	1	0,038
Razón de verosimilitudes	6,26	1	0,012

Cuadro 5.11: Chi cuadrado entre grupo control y GPAA en relación a la presencia o no de ECV.

Se realiza prueba Chi-cuadrado entre el grupo control y el grupo con GPAA, para establecer si existe asociación entre el hecho de padecer ECV y presentar GPAA comparado con el grupo control.

En el cuadro 5.11 se confirma asociación con significación estadística ($p=0,016$) entre la presencia de ECV y el GPAA con respecto al control. Por lo que en nuestra muestra se confirma lo ya descrito en la literatura:

- Asociación estadísticamente significativa entre el GPAA y el hecho de presentar ECV comparado con el grupo control [194], [195], [187].

Presentando esta asociación una Odds Ratio de 6,38 con un intervalo de confianza al 95 % entre 1,24 y 32,8.

Realizamos nuevamente Chi-cuadrado entre el grupo control y el grupo con GTN, para establecer si existe igualmente asociación entre el hecho de padecer ECV y presentar GTN con respecto al grupo control.

PRUEBA CHI CUADRADO: GRUPO CONTROL, GTN			
	Valor	gl	Sig.asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	6,58	1	0,010
Corrección por continuidad	4,86	1	0,027
Razón de verosimilitudes	6,81	1	0,009

Cuadro 5.12: Chi cuadrado entre grupo control y GTN en relación a la presencia o no de ECV.

En el cuadro 5.12 se confirma igualmente la asociación estadísticamente significativa ($p=0,010$) entre el hecho de padecer ECV y presentar GTN res-

pecto al grupo control. Por lo que igualmente se confirma en nuestra muestra lo descrito en la literatura:

- Asociación estadísticamente significativa entre el GTN y el hecho de presentar ECV comparado con el grupo control [192].

Presentando esta asociación una Odds Ratio de 7,66 con un intervalo de confianza al 95 % entre 1,40 y 41,94.

Por último analizamos la asociación entre los distintos tipos de glaucoma con la presencia o no de ECV y si se establecen diferencias entre estos dos grupos y su relación con los ECV.

Para ello realizamos Chi-cuadrado entre el grupo GTN y el GPAA, para objetivar si existen diferencias en lo que se refiere a la presencia o no de ECV.

PRUEBA CHI CUADRADO: GPAA, GTN			
	Valor	gl	Sig.asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	0,091	1	0,762
Corrección por continuidad	0,000	1	1,0
Razón de verosimilitudes	0,091	1	0,763

Cuadro 5.13: Chi cuadrado entre grupo GPAA y GTN en relación a la presencia o no de ECV.

En el cuadro 5.13 se objetiva la ausencia de diferencias entre los dos tipos de glaucoma en relación con la presencia o no de ECV ($p=0,762$), con lo que confirmamos en nuestra muestra que:

- No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo GPAA y GTN en relación con la presencia o no de ECV.

5.2.3. Análisis de las velocidades de flujo en las principales arterias oculares

En relación con el análisis correspondiente a las velocidades de flujo de las principales arterias oculares y su comparativa entre los distintos grupos, se establece que no existen en nuestro estudio diferencias con significación estadística entre las velocidades de las arterias (oftálmica, central de la retina y ciliares posteriores) y los grupos estudiados; salvo en el caso de las velocidades de flujo tanto sistólicas como diastólicas para la ACR de ambos ojos entre el grupo de pacientes con GPAA y el grupo control, donde se objetivan velocidades de flujo más bajas para los pacientes afectados de GPAA si

se comparan con los sujetos que pertenecían al grupo control ver cuadro 5.14 y las figuras 5.4, 5.5; esto no se cumplió para ninguna otra arteria ocular entre estos dos grupos.

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS VELOCIDADES FLUJO: GPAA, CONTROLES			
	t	gl	Sig.bilateral
VSM-AO-OD	1,252	51	0,216
VSM-AO-OI	0,735	50	0,466
VDM-AO-OD	2,040	51	0,51
VDM-AO-OI	1,658	50	0,104
VSM-ACR-OD	3,070	51	0,003
VSM-ACR-OI	3,251	50	0,002
VDM-ACR-OD	3,070	51	0,003
VDM-ACR-OI	4,020	50	0,000
VSM-ACP-OD	0,582	51	0,563
VSM-ACP-OI	0,204	50	0,563
VDM-ACP-OD	1,126	51	0,265
VDM-ACP-OI	1,388	50	0,171

Cuadro 5.14: VSM: velocidad sistólica media; VDM: velocidad diastólica media; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

Por otro lado entre el grupo de pacientes con GTN y el grupo control y la comparativa entre ambos tipos de glaucoma no se establecieron diferencias con significación estadística entre las velocidades de flujo tanto sistólicas como diastólicas para cada una de las arterias estudiadas ver cuadro 5.15.

Se realizó la media entre cada una de las velocidades de flujo (derechas e izquierdas) tanto sistólica como diastólica de cada una de las arterias oculares y se procedió a la realización de la comparación de esas velocidades medias, consiguiendo diferencias significativas entre las velocidades tanto sistólicas como diastólicas para la ACR entre los grupos GPAA y control, ver cuadro 5.16.

También se procedió a la comparativa de las velocidades medias (derechas e izquierdas) de las principales arterias oculares, entre los grupos GTN y grupo control, no encontrándose diferencias significativas entre las velocidades de flujo entre ambos grupos, ver cuadro 5.17.

Por tanto se confirma en el análisis de las velocidades de flujo de la principales arterias oculares, realizado de forma independiente o bien realizando la

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS VELOCIDADES FLUJO: GTN, CONTROLES			
	t	gl	Sig.bilateral
VSM-AO-OD	1,796	43	0,79
VSM-AO-OI	0,542	42	0,591
VDM-AO-OD	1,662	43	0,104
VDM-AO-OI	1,112	42	0,273
VSM-ACR-OD	2,034	43	0,48
VSM-ACR-OI	1,79	42	0,080
VDM-ACR-OD	1,110	43	0,273
VDM-ACR-OI	1,939	42	0,59
VSM-ACP-OD	0,123	43	0,903
VSM-ACP-OI	0,671	42	0,506
VDM-ACP-OD	1,126	43	0,212
VDM-ACP-OI	1,391	42	0,172

Cuadro 5.15: VSM: velocidad sistólica media; VDM: velocidad diastólica media; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

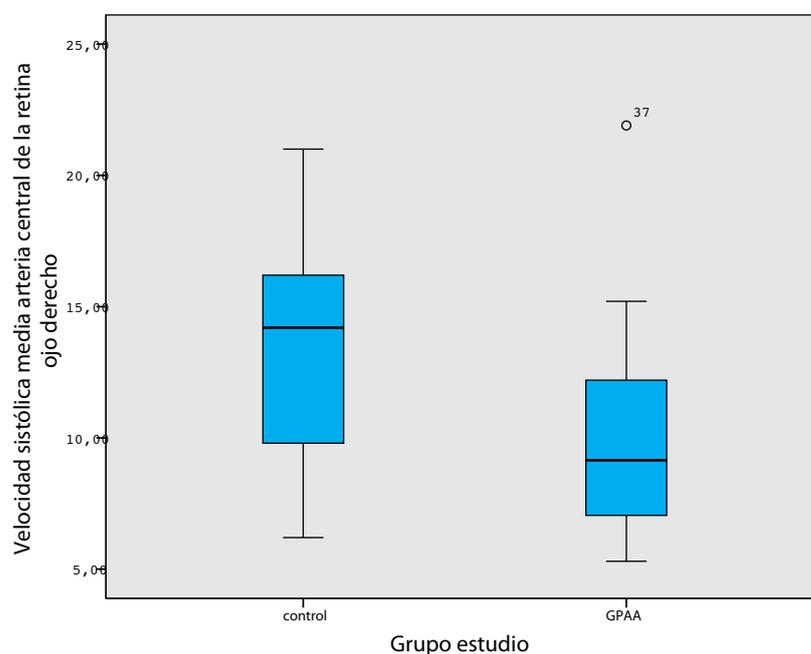


Figura 5.4: Comparativa de las medias de las velocidades sistólicas de la arteria central de la retina del **ojo derecho** entre pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y el grupo control

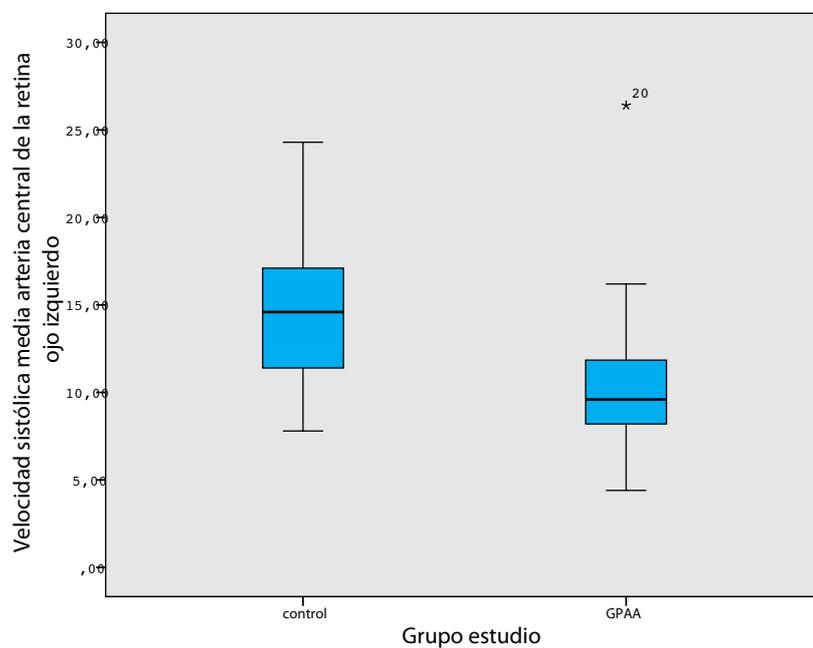


Figura 5.5: Comparativa de las medias de las velocidades sistólicas de la arteria central de la retina del ojo izquierdo entre pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y el grupo control

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS DE VELOCIDADES MEDIAS: CONTROLES, GPAA					
	Grupo control		Grupo GPAA		Sig.bilat.
	media	DE	media	DE	
VSm-AO	33,29	8,62	30,87	6,02	0,72
VDm-AO	8,45	3,27	6,9	2,42	0,17
VSm-ACR	13,79	3,6	10,36	3,1	<0,05
VDm-ACR	4,02	1,19	2,81	1,01	<0,05
VSm-ACP	14,39	4,12	14,59	6,332	1,0
VDm-ACP	5,1	1,71	4,32	2,42	0,53

Cuadro 5.16: VSm: velocidad sistólica media de ambos ojos ; VDm: velocidad diastólica media de ambos ojos; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior.

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS DE VELOCIDADES MEDIAS: CONTROLES, GTN					
	Grupo control		Grupo GBT		
	media	DE	media	DE	Sig.bilat.
VSm-AO	33,29	8,62	30,24	7,26	0,53
VDm-AO	8,45	3,27	7,05	2,92	0,34
VSm-ACR	13,79	3,6	11,42	3,14	0,06
VDm-ACR	4,02	1,19	3,37	1,49	0,25
VSm-ACP	14,39	4,12	13,79	5,61	1,0
VDm-ACP	5,1	1,71	4,28	1,98	0,60

Cuadro 5.17: VSm: velocidad sistólica media de ambos ojos ; VDm: velocidad diastólica media de ambos ojos; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

media de ambas (derecha e izquierda), que los resultados son similares, obteniendo diferencias con significación estadística entre las velocidades sistólica y diastólicas de la ACR entre el grupo control y el grupo GPAA, no encontrándose dichas diferencias entre el grupo control y el grupo GTN, como queda señalado en el texto de arriba.

A modo de resumen en nuestro grupo de estudio, los pacientes con GPAA presentaban afectación del flujo en la parte interna de la retina, representado este hecho por las alteraciones en el flujo de la ACR (la ACR es una arteria que irriga las capas internas de la retina: limitante interna, capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares, plexiforme interna, nuclear interna). Estas alteraciones en la retina interna no se encontraban en los pacientes con GTN.

5.2.4. Análisis de los índices de resistencia en las principales arterias oculares

En relación con el análisis de los IR de las principales arterias oculares y su comparativa entre los distintos grupos de estudio, se establecen diferencias estadísticamente significativas entre los IR de la ACP del grupo con GPAA (índices más elevados) comparados con el grupo control ver figura 5.6, sin embargo no se encuentran diferencias entre los IR entre ambos grupos para el resto de las arterias oculares estudiadas, ver cuadro 5.18.

De forma similar ocurre entre los grupos GTN y el grupo control donde se objetivan diferencias igualmente significativas entre los IR de las ACP entre ambos grupos (más elevadas para el grupo con GTN) ver figura 5.7, no encontrándose diferencias en los IR entre ambos grupos para el resto de

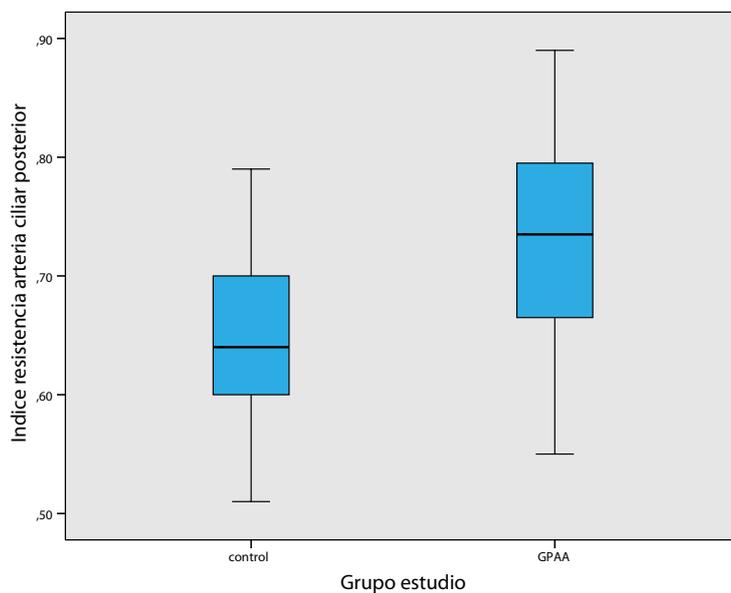


Figura 5.6: Comparativa de las medias de los índices de resistencia de la arteria ciliar posterior entre los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y el grupo control

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS ÍNDICES DE RESISTENCIA: GPAA, CONTROLES			
	t	gl	Sig.bilateral
IR-AO-OD	-1,86	51	0,067
IR-AO-OI	-1,84	50	0,071
IR-ACR-OD	-1,51	51	0,135
IR-ACR-OI	-2,97	50	0,05
IR-ACP-OD	-2,35	51	0,023
IR-ACP-OI	-3,60	50	0,001

Cuadro 5.18: IR: índices de resistencia; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

las arterias oculares estudiadas, ver cuadro 5.19 .

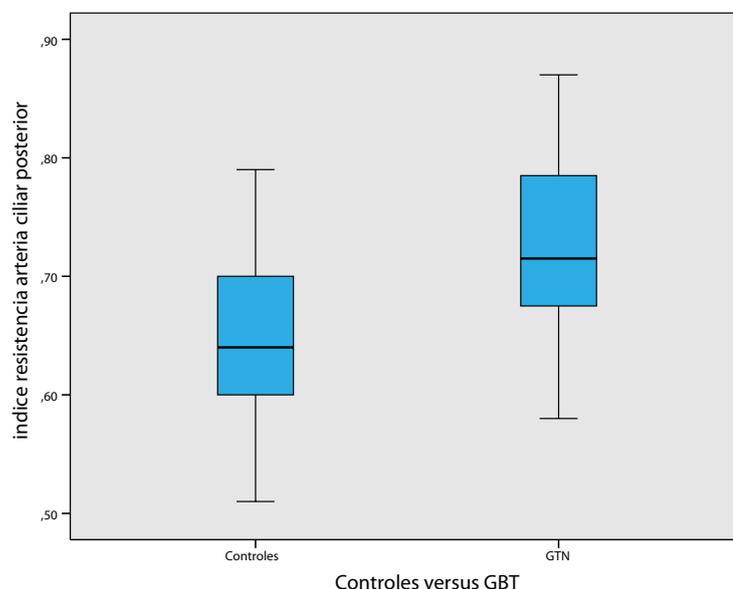


Figura 5.7: Comparativa de las medias de los índices de resistencia de la arteria ciliar posterior entre los pacientes con glaucoma de tensión normal y el grupo control

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS INDICES DE RESISTENCIA: GTN, CONTROLES			
	t	gl	Sig.bilateral
IR-AO-OD	-1,052	43	0,299
IR-AO-OI	-1,536	42	0,132
IR-ACR-OD	-1,68	43	0,099
IR-ACR-OI	-1,87	42	0,068
IR-ACP-OD	-3,17	43	0,003
IR-ACP-OI	-2,79	42	0,008

Cuadro 5.19: IR: índice de resistencia; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

Tampoco se encuentran diferencias entre los IR en cada una de las arterias oculares entre los dos tipos de glaucoma, ver cuadro 5.20.

Como en el apartado anterior también se procedió al estudio comparativo de las medias de los IR (derecho e izquierdo) de las principales arterias oculares entre los diferentes grupos de estudio. En el cuadro 5.21, se objetiva como se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre los IR de

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS INDICES DE RESISTENCIA: GPAA, GTN			
	t	gl	Sig.bilateral
IR-AO-OD	0,641	46	0,524
IR-AO-OI	0,112	44	0,912
IR-ACR-OD	-0,236	46	0,815
IR-ACR-OI	0,736	44	0,466
IR-ACP-OD	-0,421	46	0,676
IR-ACP-OI	0,840	44	0,406

Cuadro 5.20: IR: índice de resistencia; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

la ACR y ACP entre el grupo GPAA y el grupo control.

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS DE LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA: CONTROLES, GPAA					
	Grupo control		Grupo GPAA		
	media	DE	media	DE	Sig.bilat.
IR-AO	0,73	0,07	0,77	0,06	0,19
IR-ACR	0,68	0,06	0,72	0,05	<0,05
IR-ACP	0,62	0,07	0,69	0,09	<0,05

Cuadro 5.21: VS_m: velocidad sistólica media de ambos ojos ; VD_m: velocidad diastólica media de ambos ojos; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

También se realizó la comparativa de las medias de los IR (derecho e izquierdo) de las principales arterias oculares, pero esta vez entre el grupo control y el grupo GTN, obteniéndose únicamente diferencias con significación estadística en los IR de la ACP entre ambos grupos, ver cuadro 5.22.

En el caso de los IR cuando se realiza el análisis de comparación de medias, los resultados varían en función de si para el cálculo se han utilizado los IR derecho e izquierdo de cada arteria ocular o bien de si se utiliza la media entre ambos, así en este último caso se obtiene significación estadística en el IR de la ACR (además de la ACP) entre los grupos control y GPAA , que no se obtenía cuando el análisis de las arterias se realizaba por separado.

El resto de los análisis realizados entre los diferentes grupos de estudio es similar si se realiza de una u otra forma (utilizando la media de los valores derecho e izquierdo o analizándolos por separado).

PRUEBA T COMPARACIÓN MEDIAS DE LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA: CONTROLES, GTN					
	Grupo control		Grupo GTN		
	media	DE	media	DE	Sig.bilat.
IR-AO	0,73	0,07	0,76	0,07	0,46
IR-ACR	0,68	0,06	0,72	0,05	0,15
IR-ACP	0,62	0,07	0,68	0,06	<0,05

Cuadro 5.22: VSm: velocidad sistólica media de ambos ojos ; VDM: velocidad diastólica media de ambos ojos; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

5.2.5. Análisis de asociación bivariante entre índices globales del campo visual y los grupos de estudio

En este apartado analizamos si existen diferencias entre los defectos medios y sensibilidades medias del campo visual en los diferentes grupos de estudio (control, GPAA, GTN).

Con este análisis queremos confirmar si realmente el hecho de padecer glaucoma lleva implícito una mayor pérdida de la sensibilidad media y unos mayores defectos medios en el campo visual respecto a sujetos control y si entre los dos tipos de glaucoma existen diferencias significativas en los defectos medios y sensibilidades medias del campo visual.

Confirmamos como la mayor pérdida de defectos medios se encuentra en los grupos de GPAA y GTN comparados con el grupo control ver figura 5.8.

COMPARACIONES MÚLTIPLES.VARIABLE DEPENDIENTE: DEFECTO MEDIO				
Grupo		Significación	Límite inferior	Límite superior
Control	GPAA	0,000	-12,88	-5,04
	GTN	0,02	-9,13	-0,589
GPAA	Control	0,000	5,04	12,88
	GTN	0,055	-0,064	8,27
GTN	Control	0,020	0,58	9,13
	GPAA	0,055	-8,27	0,064

Cuadro 5.23: Comparaciones múltiples de los mayores defectos medios entre los grupos de estudio.

En las comparaciones múltiples realizadas mediante el test de ANOVA se objetivan diferencias en los defectos medios entre el grupo control y los grupos con glaucoma y se aproxima a la significación estadística (aunque sin alcanzarla) las diferencias de los defectos medios entre los dos tipos de

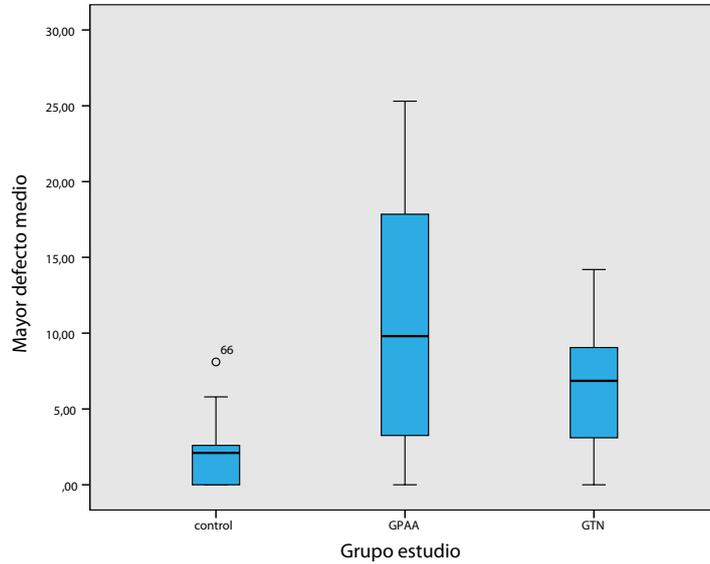


Figura 5.8: Defectos medios del campo visual en cada uno de los grupos de estudio.

glaucoma (sig. 0,055), ver cuadro 5.23.

Respecto al análisis de las sensibilidades medias en los diferentes grupos de estudio se comprueba como las mayores sensibilidades medias se objetivan en el grupo control respecto a los diferentes grupos de glaucoma, ver figura 5.9.

Respecto a las comparaciones múltiples realizadas mediante el test de ANOVA se objetivan diferencias con significación estadística entre las sensibilidades medias entre el grupo control y los grupos con glaucoma y entre los dos tipos de glaucoma entre sí (sig.0,003), ver cuadro 5.24.

Con este análisis queda establecido lo que ya intuíamos: diferentes sensibilidades medias y diferentes defectos medios entre los grupos de pacientes que presentaban cualquiera de los dos tipos de glaucoma comparados con el grupo control y diferencias con significación estadística entre los dos tipos de glaucoma para la variable sensibilidad media del campo visual. Encontrándose mayores sensibilidades medias en el grupo con GTN respecto al GPAA.

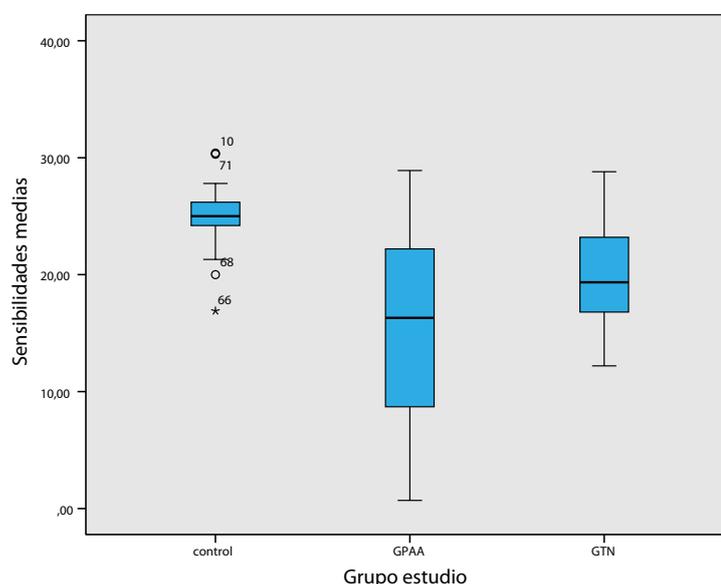


Figura 5.9: Sensibilidades medias del campo visual en cada uno de los grupos de estudio.

5.2.6. Análisis de correlación entre los índices globales del campo visual, y las variables de hemodinámica ocular.

Relación entre los flujos vasculares oculares y los defectos y sensibilidades medias del campo visual

Como se ha comentado anteriormente, la reducción del flujo sanguíneo estimada mediante EDC parece ser más pronunciada en pacientes con progresión campimétrica [158],[159]. Del mismo modo, hay estudios en los que se establece una correlación entre el riesgo de progresión del campo visual y la afectación de las variables hemodinámicas de los vasos retrobulbares

COMPARACIONES MÚLTIPLES. VARIABLE DEPENDIENTE: SENSIBILIDAD MEDIA				
Grupo		Significación	Límite inferior	Límite superior
Control	GPAA	0,000	5,965	13,194
	GTN	0,043	2,851	7,444
GPAA	Control	0,000	5,965	13,194
	GTN	0,003	-8,695	-0,168
GTN	Control	0,043	2,851	7,444
	GPAA	0,003	-8,69	-0,168

Cuadro 5.24: Comparaciones múltiples de las sensibilidades medias entre los grupos de estudio.

[160],[161].

En nuestro caso se comprueba en el análisis de correlación significación estadística entre flujo vascular ocular y defectos medios ($p < 0,003$) con un coeficiente de correlación de Pearson negativo, lo indica un relación entre ambas variables negativo ($r = -0,338$), ver tabla 5.25. El coeficiente de determinación sería $r^2 = 0,338^2 = 0,114$. Esto significaría que los valores de flujo vascular explican un 11.4% de los defectos medios del campo visual.

CORRELACIÓN: FLUJOS VASCULARES OCULARES, DEFECTOS MEDIOS				
V.dependiente		DM OD	DM OI	DMM
FVOM OD	Pearson	-0,299	-0,281	-0,326
	Sig.	0,010	0,017	0,05
FVOM OI	Pearson	-0,225	-0,261	-0,286
	Sig.	0,059	0,028	0,015
FVOM	Pearson	-0,281	-0,311	-0,338
	Sig.	0,016	0,008	0,003

Cuadro 5.25: DM: defecto medio; DMM: defecto medio mayor de los dos ojos; FVOM: flujo vascular ocular medio; FVOM: flujo vascular ocular menor de los dos ojos; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

De esta manera cuando los flujos vasculares oculares sean más pequeños los defectos medios en el campo visual serán mayores, ver figura 5.10.

Respecto al análisis de las variables: flujos vasculares oculares y sensibilidades medias del campo visual, se establece asociación con significación estadística ($p < 0,002$) entre ambas variables con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,352, ver tabla 5.26

De esta manera se establece que cuando los flujos vasculares oculares sean mas bajos, las sensibilidades medias del campo visual disminuirán con ellos y viceversa, a mayores incrementos en los flujos vasculares mayores sensibilidades medias en el campo visual, presentando esta asociación un coeficiente de correlación positivo ($r = 0,352$), ver figura 5.11.

Relación entre los índices de resistencia de las principales arterias oculares y los defectos y sensibilidades medias del campo visual

Martínez et al. [162], [163] establecieron que en pacientes con GPAA, los IR de la AO y la ACP podían predecir progresión del campo visual.

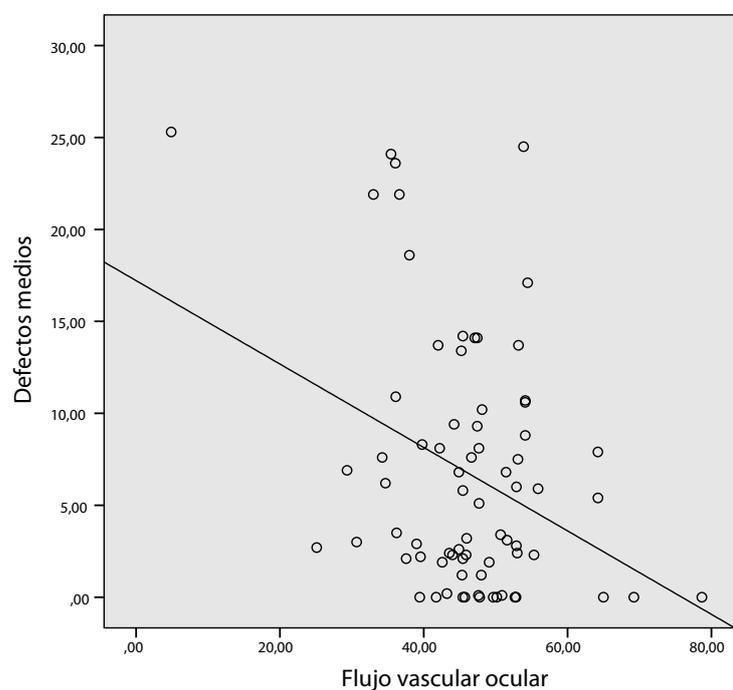


Figura 5.10: Regresión lineal entre flujos vasculares oculares y defectos medios del campo visual.

En nuestro estudio se establece relación estadísticamente significativa entre los defectos medios del campo visual y los IR de la ACR (significación= 0,023) y de las ACP (significación=0,036), no encontrándose relación estadísticamente significativa con los IR de la AO (significación=0,548), ver cuadro 5.27

El coeficiente de correlación entre el IR de la ACR y el mayor defecto medio se sitúa en 0,265, siendo por tanto una correlación positiva, con un cociente de determinación de 0,07, ver figura 5.12.

Por tanto de este coeficiente de correlación positivo se deduce que: a mayores incrementos en los IR de la ACR los defectos medios en el campo visual también se verán incrementados.

En el caso de los IR de la ACP también se establece un coeficiente de correlación positivo con los defectos medios del campo visual con un coeficiente de correlación de 0,246 y un coeficiente de determinación de 0,06.

De esta forma a mayores incrementos en los IR de la ACP también se

CORRELACIÓN: FLUJOS VASCULARES OCULARES, SENSIBILIDADES MEDIAS				
V.dependiente		SM OD	SM OI	SMm
FVOM OD	Pearson	0,308	0,302	0,342
	Sig.	0,008	0,010	0,003
FVOM OI	Pearson	0,229	0,279	0,296
	Sig.	0,054	0,019	0,013
FVOM	Pearson	0,288	0,330	0,352
	Sig.	0,014	0,005	0,002

Cuadro 5.26: SM:sensibilidad media; SMm:Sensibilidad media menor de los dos ojos; FVOM: flujo vascular ocular medio; FVOM: flujo vascular ocular menor de los dos ojos; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

CORRELACIÓN: ÍNDICES DE RESISTENCIA, DEFECTOS MEDIOS				
V.dependiente		DM OD	DM OI	DMM
IR AO	Pearson	0,126	0,084	0,072
	Sig.	0,287	0,487	0,548
IR ACR	Pearson	0,292	0,282	0,265
	Sig.	0,012	0,017	0,023
IR ACP	Pearson	0,320	0,224	0,246
	Sig.	0,006	0,060	0,036

Cuadro 5.27: DM: defecto medio; DMM: defecto medio mayor de los dos ojos; IR: índice de resistencia; AO: arteria oftálmica, ACR: arteria central de la retina, ACP: arteria ciliar posterior OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

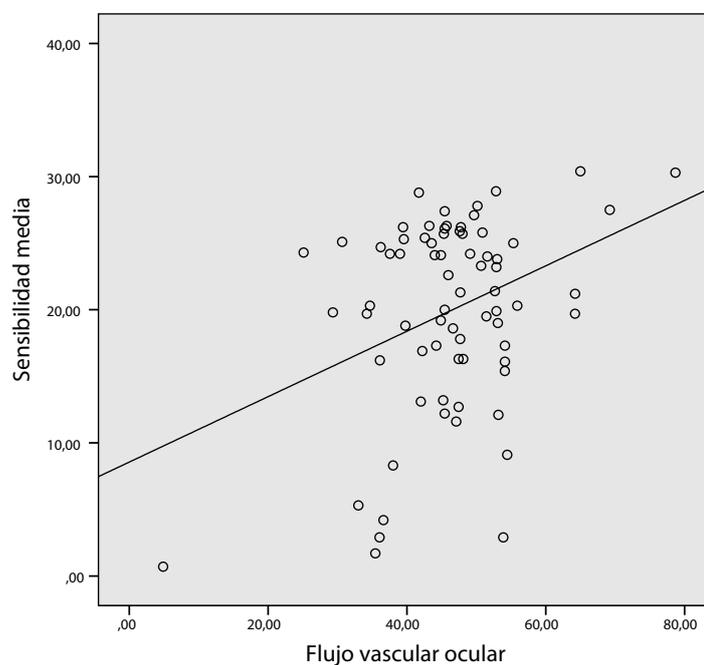


Figura 5.11: Regresión lineal entre flujos vasculares oculares y sensibilidades medias del campo visual.

verán también incrementados los defectos medios en el campo visual, ver figura 5.13.

Como nos referíamos al principio de este apartado los IR de la AO no presenta asociación con los defectos medios del campo visual en los pacientes de nuestro estudio. Por lo que en nuestra población los IR de la AO no nos servirían para estimar pérdidas del campo visual. Esto en parte puede ser explicado porque la AO es origen de 11 colaterales que nutren el ojo y la órbita. De esta forma pérdidas de sensibilidad leves como ocurren en nuestra muestra en el GTN (5.97dB) o moderadas como es el caso del GPAA (8.28 db) se relacionan con alteraciones de flujo de arterias pequeñas y no de mayor calibre como al AO. Quizá en otras muestras con glaucomas más avanzados los índices de flujo de la AO recojan las mayores alteraciones estructurales ocasionadas por el glaucoma más avanzado.

Por otro lado en relación con el estudio de correlación entre las variables IR de las principales arterias oculares y sensibilidad media, nos encontramos una asociación con significación estadística entre : IR de las ACR y ACP con sensibilidades medias del campo visual, con un coeficiente de correlación

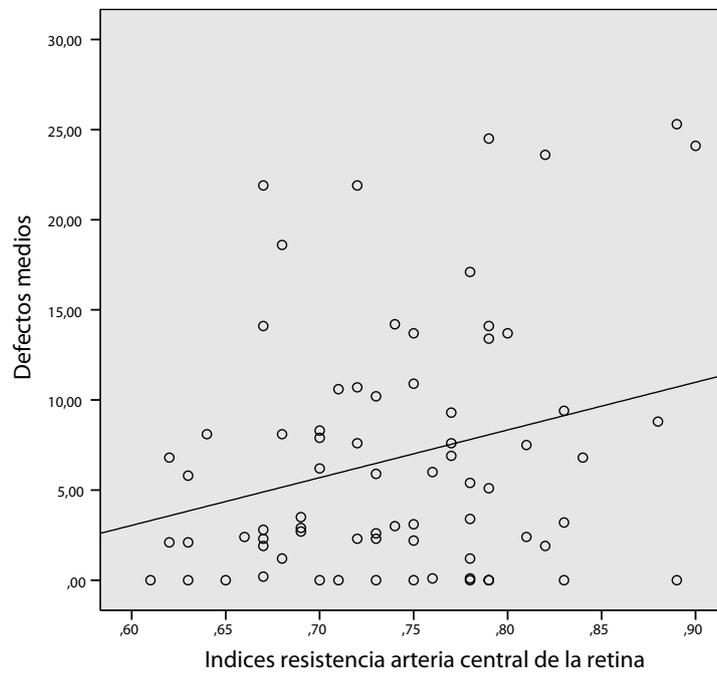


Figura 5.12: Regresión lineal entre los índices de resistencia de la arteria central de la retina y defectos medios del campo visual.

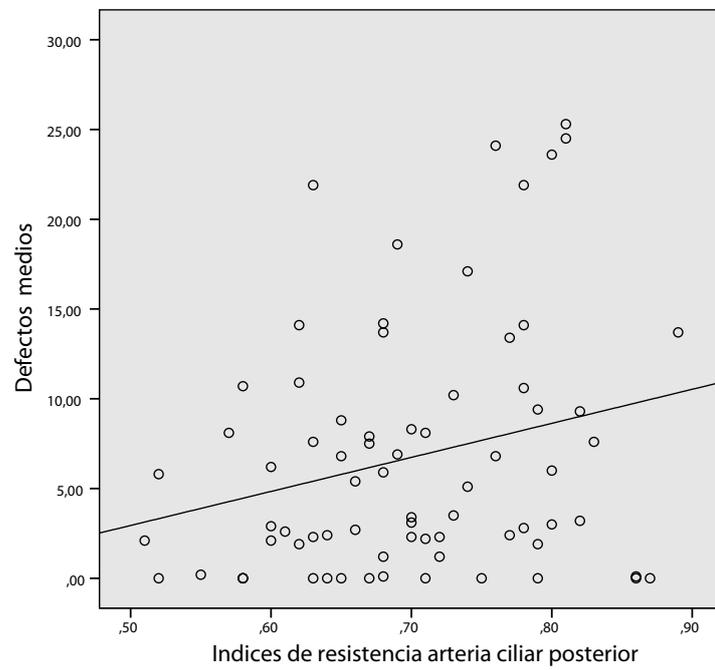


Figura 5.13: *Regresión lineal entre los índices de resistencia de la arteria ciliar posterior y defectos medios del campo visual.*

negativo, sin que exista asociación con significación estadística entre los IR de la AO y las sensibilidades medias del campo visual (al igual que ocurría con la variable defecto medio), ver cuadro 5.28.

CORRELACIÓN: ÍNDICES DE RESISTENCIA, SENSIBILIDADES MEDIAS				
V.dependiente		SM OD	SM OI	SMm
IR AO	Pearson	-0,153	-0,126	-0,099
	Sig.	0,197	0,296	0,410
IR ACR	Pearson	-0,292	-0,283	-0,258
	Sig.	0,012	0,017	0,029
IR ACP	Pearson	-0,324	-0,248	-0,257
	Sig.	0,005	0,037	0,029

Cuadro 5.28: SM: sensibilidad media; SMm: sensibilidad media menor de los dos ojos; IR: índice de resistencia; AO: arteria oftálmica, ACR: arteria central de la retina, ACP: arteria ciliar posterior OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

Por tanto al producirse incrementos en los IR de la ACR y las ACP se producirán disminuciones en las sensibilidades medias de los campos visuales, con unos coeficientes de correlación negativos de -0,258 para la arteria central de la retina y de -0,257 para las arterias ciliares posteriores, ver figuras 5.14, 5.15.

5.2.7. Análisis de correlación entre las variables de hemodinámica ocular y los espesores corneales centrales

Análisis de correlación entre flujo vascular ocular y espesores corneales centrales

Existen hipótesis que para explicar la relación entre espesor corneal central y glaucoma lo realizan desde la relación espesor corneal y flujo vascular ocular. Así Lesk et al [196] describen como tras descensos de la PIO se producen incrementos en el flujo sanguíneo en el anillo neuroretiniano en pacientes con córneas más gruesas.

En definitiva son distintos autores los que plantean como los vasos sanguíneos de pacientes con paquimetrías finas pueden estar más lesionados por los movimientos repetidos de una lámina cribosa más flexible [196], [197].

En nuestro estudio en particular, al igual que los expuestos anteriormente, se establece una correlación con significación estadística entre los espesor corneal de ambos ojos y los flujos vasculares oculares tanto del ojo derecho como del ojo izquierdo, con un coeficiente de correlación de Pearson positivo en todos los casos, lo que plantea y confirma la relación existente entre

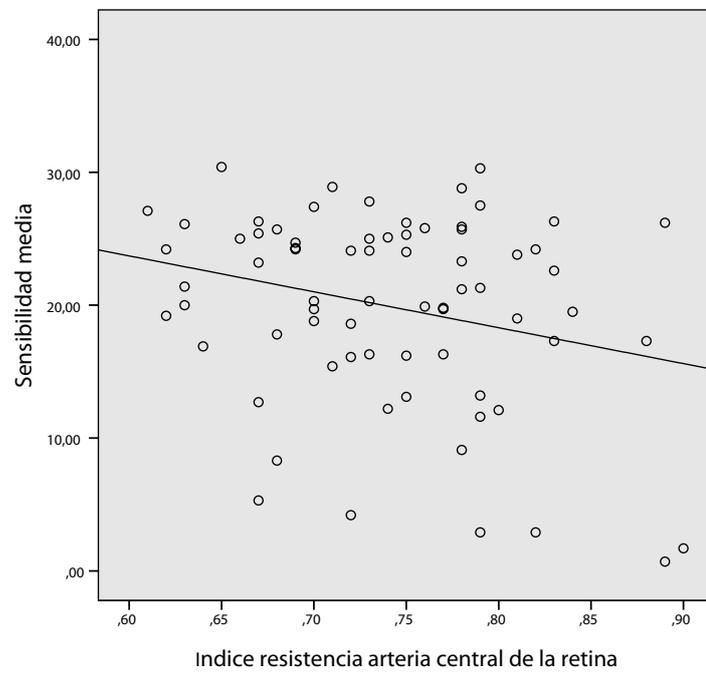


Figura 5.14: *Regresión lineal entre los índices de resistencia de la arteria central de la retina y sensibilidad media del campo visual.*

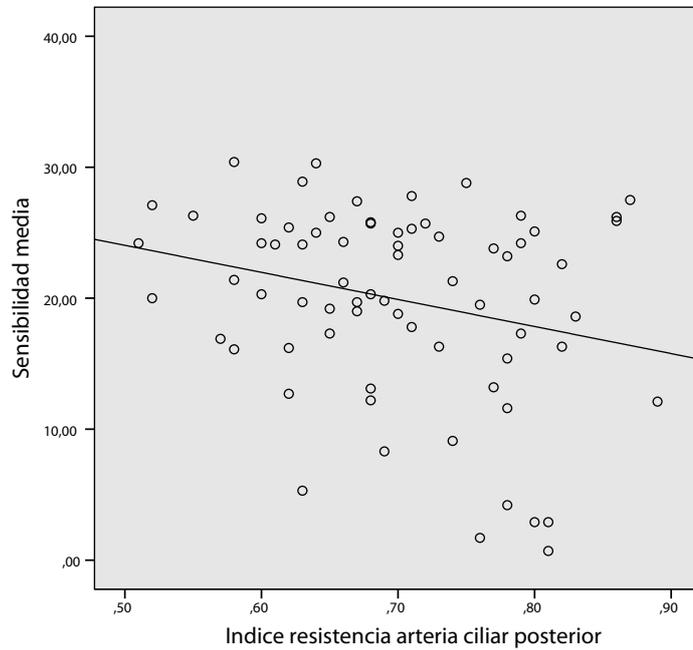


Figura 5.15: Regresión lineal entre los índices de resistencia de la arteria ciliar posterior y sensibilidad media del campo visual.

un mayor flujo vascular ocular en aquellos pacientes con un mayor espesor corneal y viceversa, ver cuadro 5.29.

Como refleja la figura 5.16, se establece un relación positiva entre el espesor corneal y flujo vascular ocular con un coeficiente de correlación positivo de 0,306. En lo que respecta al coeficiente de determinación sería $r^2 = 0,306^2 = 0,0936$. Esto significa que el espesor corneal central puede explicar un 9.36 % de la variabilidad del flujo ocular medio. Por lo que podemos afirmar que aquellos pacientes con córneas más gruesas están protegidos frente al GPAA y GBT. Y aquellos con córneas más delgadas están sobreexponidos frente al GPAA y GBT al presentar un menor flujo vascular ocular.

Análisis de correlación entre velocidades de flujo, índices de resistencia y espesores corneales centrales

Continuando con el análisis de correlación entre la variable independiente espesor corneal central y las distintas variables de hemodinámica ocular de nuestro estudio, se establece asociación con significación estadística entre las VD y los IR correspondientes a la ACB, no presentándose asociación para las variables hemodinámicas de las otras arterias estudiadas ni para la

CORRELACIÓN: ESPESORES CORNEALES CENTRALES, FLUJO VASCULAR OCULAR				
V.dependiente		FVOM OD	FVOM OI	FVOM
ECC OD	Pearson	0,257	0,257	0,277
	Sig.	0,028	0,031	0,018
ECC OI	Pearson	0,233	0,283	0,263
	Sig.	0,050	0,017	0,026
ECCm	Pearson	0,282	0,288	0,306
	Sig.	0,016	0,015	0,008

Cuadro 5.29: FVOM: flujo vascular ocular medio; FVOM: flujo vascular ocular menor de los dos ojos; ECC: espesor corneal central; ECCm: espesor corneal central menor de los dos ojos; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

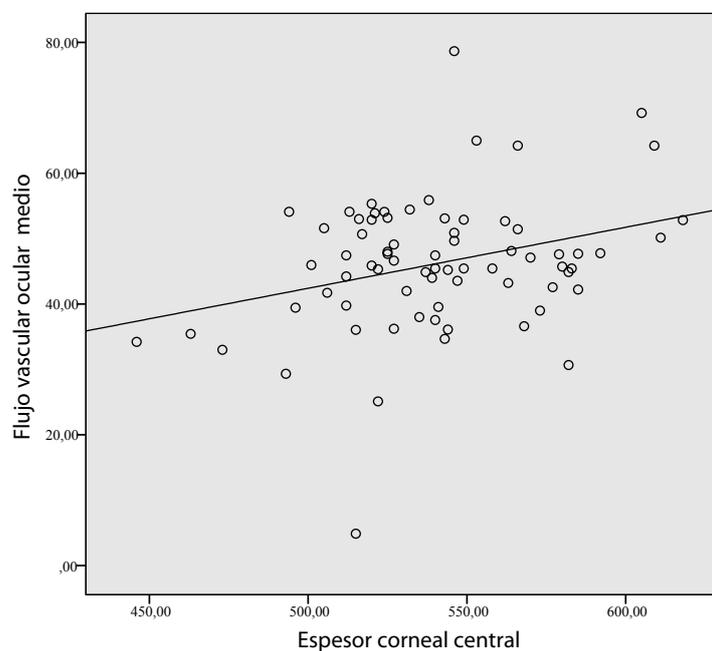


Figura 5.16: Regresión lineal entre el espesor corneal central y el flujo vascular ocular.

VS de la ACR.

Estos resultados se ajustan por tanto con los ya encontrados por otros autores, donde parte de las alteraciones hemodinámicas se encuentran a nivel de las ACR y ACP coincidiendo con nuestro estudio [198], [199], [200], [201], [156], [150], [152], [202], [203].

Por tanto analizando nuestros pacientes encontramos una asociación con significación estadística entre la VD de la ACR y el espesor corneal central con un coeficiente de correlación de Pearson positivo (0,232), ver cuadro 5.30. Así pacientes con espesores corneales más gruesos presentaran mayores VD en sus arterias centrales de la retina ver figura 5.17 .

CORRELACIÓN: ESPESORES CORNEALES CENTRALES Y VARIABLES DE HEMODINÁMICA OCULAR						
V.dependiente		VSM AO	VDM AO	VSM ACR	VDM ACR	VSM ACP
ECC	Pearson	0,007	0,126	0,206	0,232	0,117
	Sig.	0,955	0,289	0,081	0,048	0,325

Cuadro 5.30: VSM: velocidad sistólica media; VDM: velocidad diastólica media; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; ECC: espesor corneal central; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

Por otro lado en este análisis de correlación obtenemos igualmente significación estadística entre los IR de la ACR y el espesor corneal central, en este caso con un coeficiente de Pearson negativo (-0,283), ver tabla 5.31.

De esta manera ante pacientes con espesores corneales mas pequeños nos encontraremos con índices de resistencia en la arteria central de la retina mas grandes y viceversa 5.18.

Y por tanto esto en íntima relación con lo expuesto en el apartado anterior ya que índices de resistencia mayores se relacionan con menores flujos vasculares oculares.

5.2.8. Análisis de la valoración del riesgo cardiovascular en función de las principales variables de la hemodinámica ocular

Las ECV representan una de las principales causas de mortalidad en países occidentalizados. El interés creciente por la predicción de ECV en población sana es un hecho vigente que nos ayudaría a su prevención redu-

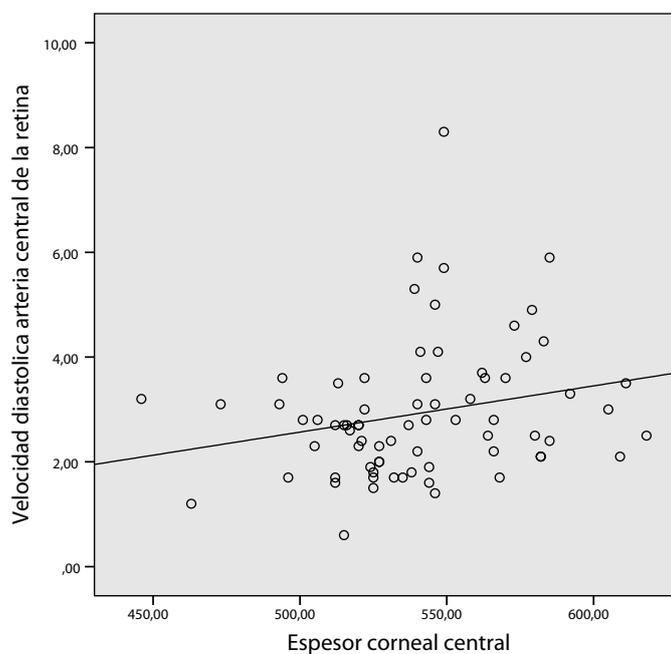


Figura 5.17: Regresión lineal entre el espesor corneal central y velocidad diastólica arteria central de la retina.

CORRELACIÓN: ESPESORES CORNEALES CENTRALES Y VARIABLES DE HEMODINÁMICA OCULAR					
V.dependiente		VDMACP	IR AO	IR ACR	IR ACP
ECC	Pearson	0,164	-0,101	- 0,283	-0,162
	Sig.	0,165	0,396	0,015	0,171

Cuadro 5.31: VDM: velocidad diastólica media; IR: índice de resistencia, AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; ECC: espesor corneal central; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

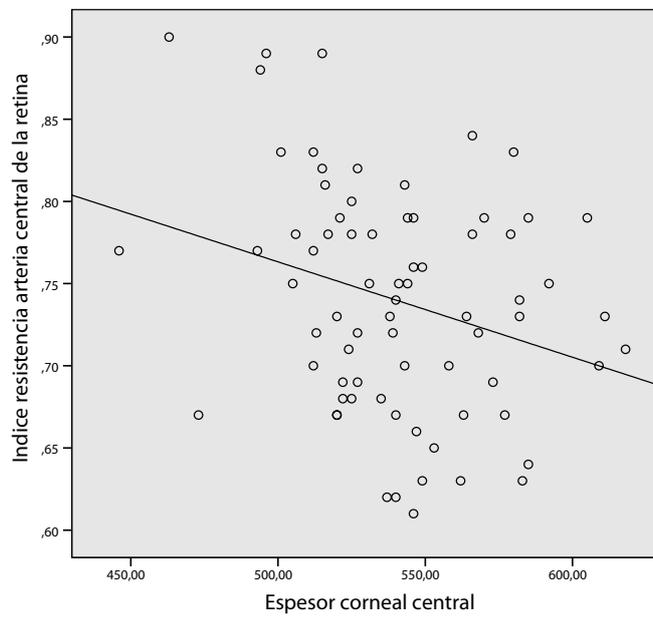


Figura 5.18: Regresión lineal entre el espesor corneal central e índice de resistencia de la arteria central de la retina.

ciendo costes derivados de su morbi-mortalidad.

La evaluación de la microvasculatura puede ser un dato que nos sirva como medida indirecta del deterioro del árbol vascular sistémico. La accesibilidad de los vasos retinianos, facilita el estudio de la disfunción vascular endotelial, así como de la estructura vascular de la circulación cerebral. La AO, primera rama de la arteria carótida interna, contribuye a la perfusión ocular y por arterias colaterales a la perfusión cerebral [204]. Por lo que la evaluación no invasiva de la estructura de la AO y de las arterias de la retina puede proporcionar una estimación del riesgo cerebrovascular [205].

Por otro lado, los cambios en la microvasculatura arterial retiniana también se han relacionado con la distensibilidad aórtica y en consecuencia con la mayor presencia de eventos cardiovasculares. De esta forma, un mayor estrechamiento en los vasos retinianos se asocia con una menor distensibilidad aórtica y, por ende, con un mayor número de eventos cardiovasculares [206]. Así se demuestra que los cambios en la microcirculación retiniana son útiles para la predicción de ECV independientemente de la presencia de factores de riesgo conocidos [207], [208].

En esta parte de nuestro estudio valoramos si existe asociación entre las variables ecográficas de hemodinámica ocular de las principales arterias retrobulbares y la presencia de ECV, así como la estimación de riesgo de padecerlas en función del grado de afectación de las mismas.

Para poder realizar este subanálisis dentro de nuestro estudio, se seleccionaron únicamente aquellos pacientes mayores de 55 años de edad (para de esta manera homogeneizar la muestra desde el punto de vista etario) y se clasificaron los individuos en función de si presentaban o no ECV. De esta forma, 62 individuos presentaban una edad superior a 55 años, de estos 39 eran sujetos que no presentaban ECV y 23 presentaban algún tipo de ECV.

Los casos cumplían criterios diagnósticos para cada una de las enfermedades que este grupo incluía.

Los pacientes con ECV y el grupo control (sin ECV) no eran significativamente distintos en lo que se refiere a sus variables demográficas: edad media y sexo. Tampoco existían diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica, la única diferencia se encontraba en la presencia de FRCV, más prevalente en el grupo con ECV como era esperable, ver cuadro 5.32.

Para el análisis de las medias de las diferentes variables de hemodinámica ocular entre los dos grupos de estudio (con y sin ECV) se procedió a la realización de la prueba “t de student” para la comparativa de muestras in-

VARIABLES DEMOGRÁFICAS DEL SUBESTUDIO DE HEMODINÁMICA OCULAR						
	Nº de casos	Sexo V/M	FRCV si/no	PAS mmHg	PAD mmHg	Edad años
Sin ECV	39	22/17	15/24	128,09	78,43	69,02
Con ECV	23	10/13	23/0	134,40	81,73	71,04
p		0,325	0,000	0,169	0,186	0,300

Cuadro 5.32: V/M: varón/mujer; FRCV: factores de riesgo cardiovascular, PAS: presión arterial sistólica; mmHg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; ECV: eventos cardiovasculares; p: significación estadística

dependientes, como queda reflejado en el cuadro 5.33, donde se objetivaron diferencias con significación estadística para las medias de las variables: IR-AO ($p=0,011$), VD-AO ($p=0,021$), VS-ACR ($p=0,018$) e IR-ACP ($p=0,029$).

Presentando los IR valores mayores en el grupo con ECV comparadas con el grupo sin ECV, y valores menores en las VS y las VD en grupo con ECV comparadas con el grupo control, ver cuadro 5.33.

Posteriormente se recodificaron las variables de hemodinámica ocular a variables cualitativas para el análisis de asociación y cálculo de riesgo frente al hecho: “padecer ECV” según puntos de corte que correspondían a las medias del primer cuartil (en el caso de las VS y VD) y a las medias del cuartil superior (en el caso de los IR) según los valores medios de distintos estudios multicéntricos [184], ver cuadro 5.34.

De esta forma aquellas VS y VD que estuvieran por debajo del punto de corte adquirirían el valor “1” mientras aquellas que estuvieran por encima tomaban valor “0”. En el caso de los IR, ocurría al contrario, cuando se encontraban por encima del punto de corte tomaban valor “1” y por debajo del mismo adoptaban valor “0”. Tras la recodificación se realizó el cálculo que estimaba el riesgo y la asociación para padecer ECV en función de los puntos de corte de las diferentes variables de hemodinámica ocular, ver cuadro 5.34. Obteniendo significación estadística el IR de la AO ($p=0,01$).

Así IR de la AO iguales o superiores a 0,8 (cuartil superior establecido según la media de estudios multicéntricos [184]), presentaron una odds ratio de 4,08 con un intervalo de confianza al 95 % de 1,35-12,30. De aquí se concluye que pacientes con IR de la AO iguales o superiores a 0,8 tienen 4,08 veces más riesgo de presentar una ECV que aquellos cuyos IR de la AO estaban por debajo de 0,8, ver cuadro 5.35. Otras variables estuvieron próximas a obtener la significación pero no llegaron a alcanzarla, como fue el caso de la VD de la AO ($p=0,051$) y la VS de la ACR ($p=0,056$).

También se realizó curva ROC , ver figura 5.19, utilizando como variable contraste el IR de la AO y como variable estado el hecho de padecer o no ECV, con un área bajo la curva=0,701, un error típico=0,07, y una significación= 0,009 con un intervalo de confianza al 95 % de 0,56-0,83. Presentando la prueba una sensibilidad y especificidad de 69,57% y 64,1% respectivamente y un valor predictivo positivo y negativo de 53,33% y 78,12% respectivamente .

Variable	Sin ECV					Con ECV					Dif. med.	P. Lev.	Sig.	IC= 95 %
	Nº	med.	Min	Max	D.t.	Nº	Med.	Min	Max	D.t.				
IR-AO	39	0,76	0,66	0,90	0,06	23	0,81	0,65	0,92	0,06	0,040	0,860	0,011	0,016-0,77
VS-AO (cm/s)	39	29,19	16,30	42,90	8,54	23	26,73	15,50	38,90	5,95	2,450	0,006	0,189	-1,24-6,15
VD-AO (cm/s)	39	6,82	2,40	13,10	2,52	23	5,36	2,20	10,80	1,96	1,450	0,100	0,021	0,22-2,67
IR-ACR	39	0,732	0,61	0,89	0,07	23	0,76	0,62	0,90	0,06	0,030	0,190	0,110	-0,06-0,007
VS-ACR (cm/s)	39	11,20	5,30	21,00	3,43	23	9,16	4,40	13,90	2,68	2,030	0,316	0,018	0,36-3,70
VD-ACR (cm/s)	39	3,28	0,60	8,30	1,45	23	2,34	1,20	3,60	0,64	0,930	0,016	0,005	0,39-1,47
IR-ACP	39	0,68	0,51	10,87	0,09	23	0,73	0,62	0,89	0,06	0,052	0,054	0,029	0,005-0,09
VS-ACP (cm/s)	39	13,06	6,20	29,00	4,89	23	12,03	4,20	30,50	5,66	1,020	0,612	0,454	-1,70-3,75
VD-ACP (cm/s)	39	4,16	1,20	11,20	2,02	23	3,28	1,30	6,80	1,38	0,880	0,126	0,069	-0,07-1,83

Cuadro 5.33: Resumen de los principales valores de las variables de hemodinámica ocular según grupos de estudio y comparación de medias mediante "t de student" para muestras independientes.

ECV: enfermedades cardiovasculares; Nº: número pacientes; Min: mínimo; Max: máximo; D.t.: desviación típica; Med.:medias; Dif.med.: diferencia entre las medias;P. Lev.: prueba de Levene; Sig.: significación ; IC: intervalo de confianza; IR: índice de resistencia, VS: velocidad sistólica; VD: velocidad diastólica; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior; s.u.: sin unidades; cm/s: centímetros por segundo.

RESUMEN DE LA PRUEBA CHI CUADRO Y ESTIMACIÓN DE RIESGO MEDIANTE OR									
	IR-AO	VS-AO (cm/s)	VD-AO (cm/s)	IR-ACR	VS- ACR (cm/s)	VD- ACR (cm/s)	IR-ACP	VS- ACP (cm/s)	VD- ACP (cm/s)
Punto corte	>0,8	<32,5	<7,8	>0,7	<9,7	<2,6	>0,7	<10,6	<3,0
Sig.	0,010	0,082	0,051	0,082	0,056	0,220	0,082	0,220	0,258
OR	4,08	2,96	3,73	2,96	2,77	1,95	2,96	1,95	1,83
IC 95 %	1,35- 12,30	0,84- 10,42	0,94-14,8	0,84-10,42	0,96-8,03	0,66-5,76	0,84- 10,42	0,66-5,76	0,63-5,26

Cuadro 5.34: Resumen de la prueba chi cuadrado y estimación de riesgo mediante odds ratio (OR) de cada una de las variables de hemodinámica ocular frente al hecho:” padecer enfermedades cardiovasculares “según puntos de corte predeterminados (ver texto).

Sig.: significación ; IC: intervalo de confianza; IR: índice de resistencia, VS: velocidad sistólica, VD: velocidad diastólica; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACP: arteria ciliar posterior.

INDICE DE RESISTENCIA DE LA ARTERIA OFTÁLMICA			
	<0,8	>0,8	Total
Sin ECV	25	14	39
Con ECV	7	16	23
Total	32	30	62

Cuadro 5.35: Prueba Chi cuadrado, para $IR-AO \geq 0,8$ y su asociación con el hecho padecer enfermedades cardiovasculares.

Sig.: 0,010; OR: 4,082 con IC al 95 % (1,35-12,30).

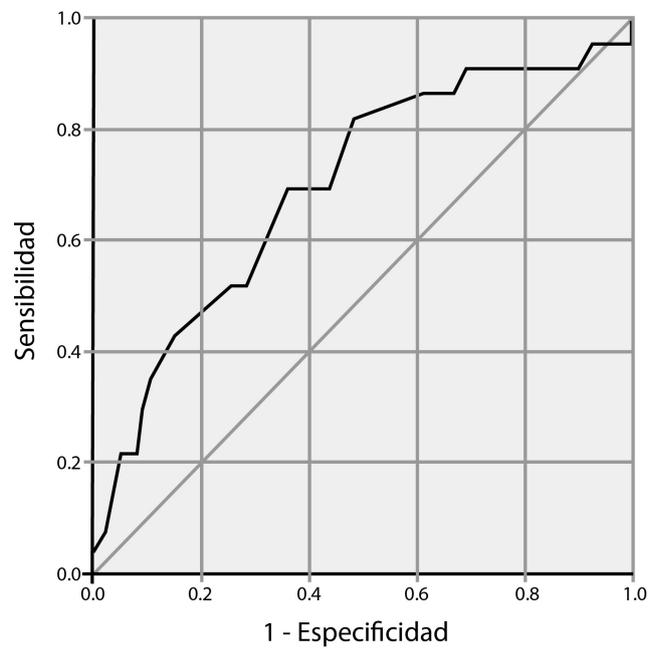


Figura 5.19: Curva ROC.

Capítulo 6

Discusión

6.1. Asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y los diferentes grupos de estudio.

Según el estudio Egna-Neumarkt se objetiva una correlación positiva entre presión arterial sistémica y PIO, y una asociación entre el hecho de presentar GPAA e HTA sistémica [188].

En otros estudios se establecen otras asociaciones con otros factores de riesgo además de la HTA como son la presión de perfusión ocular baja, el hecho de padecer DL [189] o DM [209].

De esta forma en este grupo de pacientes con FRCV se pone en vigencia la teoría vascular, donde se considera que la NOG es consecuencia de un suministro insuficiente de sangre por una reducción del FSO [210], ya sea debido a una elevación de la presión arterial sistémica [211] o situaciones donde se produzca vasoespasmo [212].

6.1.1. Diabetes y glaucoma

En concordancia con esta teoría, los pacientes con diabetes, presentan igualmente un reducido flujo sanguíneo retiniano, debido a los cierres de los capilares y la disfunción endotelial de la microvasculatura del diabético encontrándose en estos individuos un mayor incremento de patología glaucomatosa, independientemente de la PIO [213].

Diferentes estudios indican que los cambios vasculares inducidos por la hiperglucemia aumentan la susceptibilidad de daño de la cabeza del nervio óptico a los incrementos en la HTA así como a la HTO [209].

La hiperglucemia también es conocida por asociarse a alteración en el trabeculum dificultando el drenaje del humor acuoso y produciendo consecuentemente un incremento en la PIO [214]. La resistencia a la insulina también ha sido relacionada con incrementos en la PIO [215].

Aunque la asociación entre DM y GPAA es cada vez más fuerte todavía no está del todo aclarada. En el Blue Mountains Eye Study se establecieron un incremento de asociaciones transversales entre la presencia de DM y el GPAA ajustados por la edad y género [213]. En el Beaver Dam Eye Study (BDES), también se establecieron estas asociaciones [216]. Lin H.C también estableció asociación entre GPAA y pacientes diabéticos, siendo el glaucoma 1,8 veces más frecuente en en pacientes con DM que en sujetos control [217].

Sin embargo por el otro lado Tayside Study [218] y Study Baltimore Eye [211] podrían no confirmar esta asociación.

En nuestro caso particular se establece asociación estadísticamente significativa entre el hecho de padecer FRCV incluyendo DM y el hecho de presentar tanto GPAA como GTN. En este aspecto los resultados concuerdan con la ya objetivado en el Blue Mountains Eye Study y el Beaver Dam Eye Study donde la asociación entre GPAA y DM es un hecho consolidado.

6.1.2. Hipertensión y glaucoma

En el estudio Blue Mountains Eye Study, la HTA se asoció con el GPAA presentando asociación estadísticamente significativa, después de ajustar potenciales factores de confusión como la PIO [219].

Como posible mecanismo que explica esta asociación entre HTA y el GPAA, se encuentra el hecho de que estos pacientes presentan no solo una disregulación sistémica inducida por la hipertensión sino un daño crónico en la microvasculatura además del incremento en la PIO que llevan a cambios isquémicos en el nervio óptico [220]. Por el contrario, Leske et al. objetivaron una asociación negativa entre la presión arterial y el GPAA en Barbados Eye Study [187].

En nuestro estudio al igual que en el desarrollado en Blue Mountains Eye Study se mantiene una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de FRCV donde se incluye la HTA y el hecho de padecer GPAA.

También en el estudio del Taiwan National Insurance Research database el 50.5 % de los pacientes con GPAA cursan con HTA [217].

6.1.3. Dislipemia, aterosclerosis y glaucoma

Los procesos de componente inflamatorio desempeñan también un importante papel en la patogenia de la aterosclerosis [221]. Además, la disfunción endotelial es una patología frecuente vinculada a la aterosclerosis [222]

Aunque los cambios producidos por la aterosclerosis pueden llegar a producir alteraciones en el flujo ocular sanguíneo, que a su vez esto está vinculado a la aparición en el GPAA, la asociación entre aterosclerosis y GPAA no está del todo aclarada.

En el estudio Rotterdam: la presencia de placas de ateroma en la carótida, el grosor medio de la íntima de la carótida, las calcificaciones aórticas, el índice tobillo brazo y los niveles de la proteína C reactiva no se asociaron con un mayor incremento de padecer GPAA [223].

El depósito de lípidos a nivel de la pared de vasos conduce a la aparición de aterosclerosis [224]. La asociación entre DL y GPAA ha sido encontrada pero con menor consistencia [225], [226].

Tanaka et al informaron de una asociación significativa entre los niveles de colesterol y la progresión en los defectos en el campo visual en paciente con GTN [226].

A diferencia de estos resultados, otras anomalías metabólicas tales como los niveles totales de colesterol, los de triglicéridos y el índice de masa corporal no se asociaron significativamente con el GPAA en Singapore and Malay Study (SIMES) [225].

Sin embargo, Lin H.C. et al. encuentra una asociación significativa entre DL y GPAA [217].

En nuestro caso particular si que se produjo una asociación con significación estadística entre la presencia de FRCV donde se incluía la DL y el hecho de padecer tanto GPAA como del GTN, en relación con lo ya publicado en el estudio Rotterdam [223], lo publicado por Tanaka et al [226] y por Lin H.C et al. [217].

6.1.4. Conclusiones de los factores de riesgo cardiovascular y glaucoma

El glaucoma clínico aparece cuando la pérdida de fibras nerviosas en el nervio óptico es superior al 28 %-50 %, y se acompaña de pérdidas de campo

visual. Los factores que contribuyen a la apoptosis de la células ganglionares y de sus fibras nerviosas son: edad avanzada, PIO y deficiente perfusión del nervio óptico [227], entre otros.

En el estudio Gutenberg en una cohorte europea de población normal se encuentra que los FRCV se correlacionan con una PIO más elevada [228].

En esta misma dirección en nuestro estudio encontramos asociación entre el hecho de padecer glaucoma y presentar FRCV y ECV, con unas Odds ratios superiores a 6 para mayores prevalencias de FRCV y ECV respecto a los sujetos sanos.

Lin H.C. et al. encuentra la asociación entre GPAA y ECV significativa aunque el valor de su odds ratio es más bajo y oscila entre 1.24-1.35 según sea un evento cardiaco o una hemorragia cerebral [217].

En recientes trabajos se avala la lesión del árbol vascular como causa o factor que se asocia a lesión glaucomatosa, es el caso del grupo de Kawasaki R. et al, que describen la reducción del calibre arterial retiniano y alteraciones en la geometría microvascular de la retina asociadas con incremento en la incidencia de GPAA [229]. Si bien estos aspectos no han sido analizados en nuestro trabajo, creemos se encuentran en nuestra misma línea de investigación.

Lin H.C. et al. encuentran comorbilidades como las ya enumeradas y otras distintas a las de nuestro estudio como: lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo, desordenes electrolíticos, depresión y psicosis, estas últimas también se encuentran más elevadas en pacientes con GPAA que en pacientes sin glaucoma. Se postula con esto que además de los cambios vasculares que se producen en las arterias oftálmicas en la patología glaucomatosa, también en este grupo de pacientes se produzcan cambios patológicos en los vasos del nervio óptico que reflejen cambios similares en los vasos cerebrales y en el diencéfalo [217].

Por tanto nuestros datos están en consonancia con lo ya publicado anteriormente en la literatura en relación con el hecho de presentar algún FRCV y tener incrementado el riesgo de padecer alguno de los dos tipos de glaucoma estudiados, sin embargo, a diferencia de lo ya publicado en algún artículo, donde se establecen una mayor incidencia de FRCV en el GTN con respecto al GPAA o a pacientes con HTO [193], y por tanto atribuyendo al GTN un mayor componente vascular que al GPAA o los pacientes con HTO, en nuestra muestra no se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con glaucoma en lo que respecta a su asociación con FRCV. Lo que nos hace pensar que ambas entidades no se traten de grupos

etiopatogénicos tan distintos, sino que más bien puedan tratarse de variantes de una misma enfermedad.

En general hay poco descrito en la literatura acerca de la fisiopatología del glaucoma como para extraer conclusiones significativas que puedan existir diferenciando ambos tipos de glaucoma. Es útil considerar en ojos con GTN la posibilidad de causas no glaucomatosas para el desarrollo de la neuropatía óptica [230], y debemos de tener en cuenta igualmente que también existe asociación entre el GPAA y FRCV, que nos hacen pensar que ambas entidades no difieran tanto en lo que se refiere a su mecanismo de producción.

6.2. Asociación entre los eventos cardiovasculares y los grupos de estudio

Son pocos los estudios en la literatura científica que establezcan relación entre la presencia de ECV en los distintos tipos de glaucoma y su comparativa con la población sana, [188], [217] además los resultados son en general poco alentadores.

6.2.1. Glaucoma de tensión normal y eventos cardiovasculares

La asociación entre GTN y ECV es más estrecha que en el GPAA, así la mitad de los pacientes con GTN según ciertos estudios presentan historial de ECV [231], este porcentaje es el mismo en nuestro estudio. También queda demostrado que las enfermedades cerebrovasculares se asocian más directamente con el GTN que con sujetos sin glaucoma [232].

Además este glaucoma se ha relacionado con enfermedades que presentan un cierto componente vasoespástico, tales como la migraña [233], el síndrome de Raynaud, la disminución del flujo capilar ungeal [234] [232], alteraciones en el flujo sanguíneo, hipotensiones arteriales nocturnas [235] [236], hipertensión ó cambios en la circulación ciliar [232],[233],[236] [237].

Por tanto podemos decir que son diversos los estudios que relacionan ECV con GTN [232].

En este grupo de pacientes también se detecta en el estudio por RNM cambios de índole isquémica con respecto a sujetos controles [238], lo que nos viene a indicar que la insuficiencia vascular en el sistema nervioso central

tiene alguna relación con la patogénesis del GTN [239].

De esta forma la aterosclerosis sistémica ha sido descrita como más prevalente en este grupo de pacientes [236] y por tanto puede ser un riesgo potencial de daño glaucomatoso para el nervio óptico [240].

No obstante la asociación exacta entre la aterosclerosis cerebral y el GTN no está del todo aclarada. Hay autores que consideran la lesión glaucomatosa la manifestación ocular de una lesión vascular más amplia, afectando también al cerebro, más que tratarse de un proceso aislado en el ojo y su vascularización [241].

Sin embargo otros estudios como el planteado por Bonomi et al, [188] no encuentra, por ejemplo, asociación entre enfermedades sistémicas de tipo vascular y el hecho de padecer glaucoma.

En nuestro caso particular si se establece una asociación clara con significación estadística entre el hecho de presentar ECV y GTN si se compara con el grupo control, en consonancia con lo ya descrito en otros estudios [231], [232].

6.2.2. Glaucoma primario de ángulo abierto y eventos cardiovasculares

En el estudio desarrollado por Jau et al en el que se incluyeron 4032 pacientes con GPAA, se demostró que estos pacientes presentaban un mayor riesgo de padecer un ACV a lo largo de los 5 años de seguimiento que el grupo control [242]. Después de realizar un ajuste por edad, género, ubicación geográfica y comorbilidades (HTA, DM, DL y enfermedades coronarias), el GPAA sigue siendo un importante predictor para el desarrollo del ACV.

En el Blue Mountains Eye Study se demostró que el grupo de pacientes de menos de 75 años que presentaban GPAA también asociaban una mayor mortalidad cardiovascular que el grupo control. La mortalidad también fue mayor en aquellos que se trataban con timolol tópico [14]. Lin H.C. et al. encuentran mayores estancias hospitalarias y mayor mortalidad en sujetos con GPAA [217].

Estos resultados se corroboran en el Barbados Eye Study donde encontraron igualmente asociaciones estadísticamente significativas entre presentar mortalidad cardiovascular y el GPAA tratado con timolol ($P=0,04$) [243].

Los dos estudios anteriormente descritos para evitar sesgos recopilaron y verificaron sus datos para evidenciar interacciones de cualquier medicamen-

to.

Sin embargo un reciente metaanálisis de 9 cohortes no demostró asociación entre el GPAA y las diferentes causas de mortalidad cardiovascular [244]. Además en otro estudio se demuestra que los GPAA en tratamiento con timolol no presentan una mayor riesgo de ACV que otros GPAA en tratamiento con otros antihipertensivos oculares [242].

Hiller et al. [245] encontraron en sus estudios que una PIO elevada y antecedentes de tratamiento con glaucoma se asociaban con una menor supervivencia en la corte de estudio Framingham Eye [246].

En el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy [247] también se demostró que tras el control por edad y sexo, los antecedentes de glaucoma en pacientes diabéticos se asociaron más estrechamente con las causas de mortalidad vascular (incluyendo isquemia cardiaca) que aquellos que no presentaban antecedentes de glaucoma.

En nuestro estudio al igual que los estudios de Jau et al., el Blue Mountains Eye Study o el Barbados Eye Study [242], [14], [243] se corrobora asociación con significación estadística entre el hecho de presentar ECV y GPAA en comparación con el grupo control.

6.3. Asociación: velocidades de flujo y tipos de glaucoma

Como ya se ha comentado existen diferentes tipos de factores que no son la PIO que han sido identificados como contribuyentes al desarrollo y la progresión del GPAA, entre estos se encuentran la baja presión de perfusión ocular, las reducciones en las velocidades de flujo ocular, las ECV y la baja presión arterial sistólica.

Sin embargo, aún se desconoce si la manipulación de la presión de perfusión sanguínea, la presión arterial y el FSO evitará la progresión hacia el glaucoma.

De ahí la importancia de realizar estudios que confirmen la relación existente entre alteración del flujo sanguíneo y progresión a glaucoma y de como la variación de estos parámetros vasculares puede alterar el curso de la enfermedad.

Es interesante señalar que la progresión hacia glaucoma lleva implícito

la muerte de células ganglionares retinianas, sin embargo, los factores exactos que contribuyen a la muerte de estas células ganglionares siguen siendo especulativos [248].

Como veníamos comentando la alteración del flujo sanguíneo de los nervios ópticos es considerado un potencial factor causal en el desarrollo de la NOG [210], [249]. Así la reducción de la presión ocular diastólica en los hipertensos tratados era un factor protector de la aparición de GPAA [250]. Por otro lado en el Low pressure glaucoma treatment study [251], la progresión en el GTN estaba asociada a mayor edad (odds ratio 1.4 por década), uso de tratamiento antihipertensivo (odds ratio de 2.53) y baja presión de perfusión.

De ahí la importancia en la evaluación de las velocidades de flujo de las principales arterias oculares, ya que la caída en las mismas provocaría un potencial desarrollo de glaucoma.

Esto ha sido objeto de estudio de diferentes autores así por ejemplo Kaiser [252] demostró como los principales parámetros de los flujos oculares se encuentran alterados en los pacientes afectos de glaucoma, concretamente velocidades de flujo ocular disminuidas demuestran en su estudio la progresión hacia el daño glaucomatoso.

En este estudio se comprueba como los pacientes afectos de glaucoma presentan una disminución significativa de la VDF ($P < 0,01$) y un incremento de los IR ($P < 0,05$) de las principales arterias oculares.

En consonancia con el estudio de Kaiser las VS de la ACR en pacientes afectos de GPAA habían disminuido significativamente al compararlas con el grupo control, sin embargo y a diferencia de este en nuestro estudio no se objetivaron diferencias para las velocidades de las ACP al compararlas con el control, que si que lo alcanzaron en el estudio realizado por Kaiser.

Otra diferencia entre el estudio de Kaiser y el nuestro, es que en el estudio realizado por Kaiser se obtuvieron diferencias en las velocidades de flujo entre los grupos de pacientes con GTN (menor velocidades tanto sistólicas como diastólicas) al compararlas con el grupo control. Sin embargo, en nuestro estudio no se obtuvieron diferencias entre las velocidades de sendos grupos.

Al igual que en nuestro estudio son otros los autores que apuntan a una alteración más específica de la ACR y no de otra arteria ocular en sujetos afectos de GPAA.

6.4. ASOCIACIÓN: ÍNDICES DE RESISTENCIA DE LAS PRINCIPALES ARTERIAS OCULARES Y T

Así lo demuestra Nicoleta [156] en su estudio, donde objetiva disminución en las velocidades de flujo de la ACR en sujetos afectados de GPAA comparados con HTO.

De esta forma las velocidades de flujo alteradas en la ACR podrían tratarse de un buen indicador para predecir daño glaucomatoso o su progresión.

6.4. Asociación: índices de resistencia de las principales arterias oculares y tipos de glaucoma

Son distintos los estudios que llegan a confirmar el incremento en los IR en las principales arterias oculares entre pacientes que presentan GPAA respecto a sujetos pertenecientes al grupo control [10].

Es el caso del estudio realizado por Hakki et al. [253], en el que se comprueba que tras realizar análisis de las velocidades de flujo sanguíneo ocular e IR en la ACR, ACP y en la AO existe una disminución en las VSM y VDF así como un incremento en los IR en pacientes con GPAA respecto a sujetos control.

En nuestro estudio en particular esta diferencia queda confirmada para la ACP, tanto en la comparativa: pacientes con GPAA y sujetos control como entre pacientes con GTN y sujetos sanos. Encontrándose por tanto mayores IR en las ACP de sujetos con GPAA y GTN al compararlas con sujetos control. Por otro lado también se confirmó en nuestro estudio mayores IR para la ACR en el grupo con GPAA respecto al grupo control. Sin embargo este hallazgo no se compartieron para el resto de las arterias oculares entre los distintos grupos de estudio.

Estos resultados están en consonancia con la fisiopatología de la vascularización del nervio óptico, ya que, el principal aporte vascular de la parte anterior del nervio óptico viene dada por las ACP [254],[73]. De tal manera que cualquier compromiso vascular que pudiera desencadenarse a este nivel, como son los incrementos en los IR, puede llevar consigo una muerte de fibras nerviosas y por tanto una alteración en el nervio óptico.

La retina recibe su mayor parte de suministro sanguíneo desde la ACR. Nuestros resultados sugieren una disminución en la circulación de la cabeza del nervio óptico de una mayor cuantía que en la retina, demostrado por el incremento en los IR de la ACP en los grupos que padecían GPAA y GTN respecto al grupo control. Y una afectación en los IR de la ACR para el grupo afecto de GPAA. La posible explicación a este fenómeno lo podríamos encontrar en el estudio electrofisiológico donde algunos autores encuentran

que en el GPAA esta lesionada toda la vía visual desde la células ganglionares hasta el córtex. Sin embargo, en el GTN se encuentran lesionada la vía visual, mientras la respuesta de las células ganglionares es relativamente normal [255]. Esto a fines prácticos queda justificado porque en el GTN se producen defectos más focales en el campo visual, su progresión es más lenta y a tenor de nuestro trabajo su vascularización esta más respetada (en el no encontramos afectación de la ACR, que si presentaba IR más elevados en el caso del GPAA). La capa de células ganglionares esta irrigada por los vasos que proceden de la ACR y en el estudio doppler no encontramos reducción o alteración de flujo ocular respecto a los controles en el caso de los pacientes con GTN, no como en el caso del GPAA donde si existe una afectación de la ACR y por tanto de la capa de células ganglionares.

6.5. Asociación: índices globales del campo visual y grupos de estudio

Algunos autores han señalado diferencias entre el disco óptico y el campo visual entre los pacientes con GPAA y GTN [256], [257].

De esta forma el campo visual en el GTN presentaría defectos escotomatosos más pronunciados y localizados cerca del área de fijación en comparación con el GPAA [258], la apariencia del disco óptico en estos pacientes se caracteriza por su tamaño mayor que en el GPAA, y la presencia de un anillo neuroretiniano adelgazado en la región inferior y temporal con una mayor palidez.

Por otro lado otros autores creen que no existen diferencias entre el aspecto del disco óptico y del campo visual en pacientes con GPAA y GTN [259]. Sin embargo tanto en el GPAA como en el GNT a mayor PIO sin tratamiento y mayores oscilaciones de la misma se producirá una mayor pérdida tanto de la agudeza visual como del campo visual a lo largo del tiempo [54], [260].

En relación con la pérdida de campo visual en el glaucoma, los pacientes con GTN tratados con terapia hipotensora y con oscilaciones en la presión de perfusión presentan una mayor progresión del campo visual paracentral (1 db/año), que en el periférico de 10° a 24° (0.45 db/año). Sin embargo en los grupos con una presión de perfusión intermedia los dos valores oscilan alrededor de 0.5 db/año [261].

Por tanto sigue habiendo desacuerdo dentro de la comunidad de expertos en cuanto a las diferencias tanto del nervio óptico como del campo visual en

6.5. ASOCIACIÓN: INDICES GLOBALES Y GRUPOS DE ESTUDIO 171

los dos tipos de glaucoma (GPAA y GTN) [256], [259].

Spaeth [258] demostró que en el GTN los escotomas presentaban un pendiente más pronunciada y se encontraban significativamente más cerca del área de fijación en comparación con el GPAA.

Greve y Geijssen [262] detectaron diferencias en la distribución de los defectos del campo visual entre el GPAA y el GTN. En este último, los defectos que se hallaron fueron más grandes y se localizaban en la mitad superior del campo visual.

Sin embargo años más tarde Bjerrum y Sjogren [258], [263] no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco Drance [264] encontró diferencias significativas entre las características del campo visual en el GPAA, GTN y la NOIA con la perimetria de Goldman.

Otros muchos estudios se encuentran en la literatura marcando las diferencias en el disco óptico y el campo visual entre GPAA y el GTN [256] [265]. Mientras que otros encontraron que las diferencias entre el campo visual y la papila eran similares [266], [267].

Es posible que aún presentando diferentes localizaciones de daño en el campo visual en los distintos tipos de glaucoma puedan presentar valores índice similares, por tanto índices similares en el campo visual podrían no significar que el daño glaucomatoso se presente en las mismas áreas.[268].

En nuestro caso particular no es nuestra pretensión en este apartado averiguar si la distribución de las áreas glaucomatosas difiere para los distintos tipos de glaucoma, más bien es determinar si hay diferencias en los índices del campo visual para los diferentes grupos y concretamente determinar como se comporta el defecto medio en cada tipo de glaucoma y compararlo con el defecto medio en sujetos sanos.

De esta forma en el estudio acerca de la comparativa entre los defectos campimétricos y sus índices para los distintos tipos de glaucoma llevados a cabo por Michele et al. [268], se establece entre otras cosas que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los defectos medios del campo visual entre los dos tipos de glaucoma.

En el análisis de asociación bivariante realizado en nuestro estudio se establecen marcadas diferencias con significación estadística entre los defectos medios y las sensibilidades medias del campo visual entre los pacientes afectados de cualquiera de los tipos de glaucoma y aquellos sujetos sanos. La sensibilidad media corresponde a la media aritmética de la sensibilidad de

todos los puntos analizados. El defecto medio corresponde a los valores medios de la sensibilidad corregidos respecto a los que presenta una población normal de la misma edad que el paciente de estudio. Por tanto el valor de la desviación media es la medida más robusta de la pérdida difusa del campo visual [269].

Sin embargo en las comparaciones múltiples realizadas mediante el test de ANOVA no se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre los defectos medios del campo visual entre los dos tipos de glaucoma (GTN y GPAA) en consonancia con lo hallado por Michele et al. Estos resultados nuevamente vuelven a apuntar una similitud entre los dos tipos de enfermedades, aun tratándose de entidades clasificadas como etiopatogénicamente diferentes. En nuestro estudio a igual edad (67 años) los pacientes con GPAA presentaba un defecto medio de 8 decibelios y los de GTN de 6 decibelios. Esta relación podría haber sido significativa con muestras mayores ($p < 0,055$). A igual edad la pérdida de campo visual era mayor en los pacientes con GPAA que en los pacientes con GTN.

El mismo test de ANOVA pero realizado para la sensibilidad media entre ambos tipos de glaucoma muestra resultados que difieren para los hallados cuando se realizaba para los defectos medios, encontrando diferencias con significación estadística para las sensibilidades medias entre los dos tipos de glaucoma.

6.6. Asociación: índices globales del campo visual y variables de hemodinámica ocular

Son muchos los estudios que intentan establecer una relación entre la hemodinámica vascular ocular y la presencia de defectos en el campo visual, así Yamazaki et al publican en el año 1997 sus resultados acerca de la relación entre velocidades del flujo sanguíneo e IR en las arterias retrobulbares con defectos campimétricos.

Entre las conclusiones que se obtienen de su estudio se establece que en pacientes con GTN se objetivan velocidades del flujo sanguíneo bajas con incrementos en los IR de las arterias retrobulbares que se relacionan con defectos campimétricos y estas relaciones parecen encontrarse menos involucradas en pacientes con hipertensión ocular [158].

En esta misma dirección Galassi y Nicoleta, demostraron disminuciones en las velocidad de flujo telediastólico así como incrementos en los IR de las ACP y ACR en pacientes afectos de glaucoma con PIO no controlada en

comparación con los controlados o pacientes con hipertensión ocular [152], [156].

Volviendo a la comparativa entre defectos campimétricos y alteración en la hemodinámica vascular Sharma et al.[270], encontraron mayores VD y menores IR en los tres vasos oculares de estudio ($P < 0,001$), en comparación con aquellos que presentaban mayores deterioros en el campo visual. Demostrando, por tanto, una correlación significativa entre la severidad de los defectos glaucomatosos del campo visual y el grado de deterioro de la hemodinámica retrobulbar, concluyendo que las variables del eco doppler se correlacionaban con el riesgo de deterioro del campo visual y sugiriendo por tanto un papel importante del componente vascular en la patogénesis de la NOG .

Afinando un poco más, algunos estudios buscan la capacidad de determinar como el incremento de determinados IR vascular pueden predecir la progresión campimétrica [160].

Así Martínez et al. [162] en el año 2005 publican un artículo donde demuestran la capacidad de predicción de progresión campimétrica basándose en los IR de las AO y de las ACP, no estableciéndose esta relación con la ACR.

En este estudio tampoco se demuestra que un mal flujo sanguíneo ocular presente relación alguna con el daño glaucomatoso, sin embargo se pone de manifiesto que una pobre perfusión vascular tanto en la AO como en las ACP, evidencia un incremento en sus IR, que a su vez es un factor primario e independiente para la evaluación de la progresión del deterioro del campo visual en pacientes con GPAA.

Por tanto un flujo sanguíneo pobre en los vasos retrobulbares se relaciona estrechamente con los deterioros en el campo visual en pacientes con GPAA [271]. Por otro lado la medición de los IR de la AO pueden ser útiles en la predicción de los ojos que van a sufrir un mayor deterioro en el campo de visión y la medición de los IR de las ACP pueden predecir los ojos que no van ha desarrollar afectación campimétrica.

Por tanto ambas medidas pueden ayudar a estadificar el riesgo y definir la estrategia y la terapéutica a seguir en cada caso particular [162].

En nuestro estudio se establece relación estadísticamente significativa entre defectos medios y sensibilidades medias del campo visual y los IR de la ACR ($p = 0,023$ y $0,029$, para defectos y sensibilidad media ,respectivamente) y de las ACP (significación= $0,036$ y $0,029$, para defectos y sensibili-

dad media, respectivamente), no encontrándose asociación con los IR de la AO (significación=0,548), presentando por tanto similitud con los resultados planteados por Galassi y Nicolela [152], [156], ya que en los estudios de estos autores los IR altos que se relacionaban con los defectos campimétricos eran los de las ACP y la ACR, al igual que lo planteado en nuestro estudio.

Sin embargo los estudios planteados por Martinez et al.[162] no coinciden con nuestros datos ya que que en sus resultados los IR que marcaban el deterioro en el campo visual eran los de la AO, que en nuestro estudio no alcanza la significación estadística.

A modo de resumen en nuestra muestra la alteración hemodinámica encontrada es común tanto para el GPAA, como para GTN : incremento en el IR de las ACP. Sin embargo en el GPAA la alteración hemodinámica es mayor aún y se encuentra además una disminución de la VD y VS así como un incremento en el IR de la ACR. Por lo que a pesar de lo referenciado por muchos autores la alteración hemodinámica es superior en el GPAA que en el GTN, esto asociado a una PIO más elevada en el GPAA puede justificar una mayor pérdida de campo visual para una determinada edad. Algunos autores también confirman una menor progresión en la pérdida de campo visual en el GTN (de 0.4 a 0.5 db) respecto al GPAA de 0.4 a 1 Db [272],[54], [273],[274].

6.7. Asociación: variables de hemodinámica ocular y espesores corneales centrales

6.7.1. Asociación entre flujo vascular ocular y espesores corneales centrales

Derivado de los resultados de la OHTS [275], surgió la conclusión de que los sujetos hipertensos oculares con un espesor corneal central disminuido tenían un mayor riesgo de desarrollar glaucoma.

Medeiros et al.[276], [277] y Henderson et al.[278], han demostraron en varios estudios adicionales el papel del espesor corneal central como un importante determinante del riesgo en pacientes con HTO. En nuestra muestra los pacientes con GPAA y GTN presentaban una cornea significativamente más delgada que el grupo control. En otros artículos la cornea de menor espesor solo se encuentra en el GTN [59].

Por tanto, hay actualmente un interés creciente en determinar lo mecanismos fisiopatológicos que llevan a relacionar espesor corneal central y glaucoma, ya que cada vez se piensa que esta relación no se debe únicamen-

te a artefactos en la tonometría.

Un grosor corneal disminuido podría indicar la existencia de debilidad en otras estructuras oculares, como la esclera y la lámina cribosa [279]. Una lámina fina presenta una mayor flexibilidad que una gruesa, de tal forma que experimentará mayores desplazamientos en respuesta a fluctuaciones de la PIO. Desplazamientos mayores de la lámina cribosa pudieran desembocar en un mayor daño a los axones adyacentes [280].

Así Lesk et al [196] encontraron en pacientes con GPAA e HTO y paquimetrías delgadas una mayor superficialización de la excavación del nervio óptico, lo cual es un marcador de desplazamiento anterior de la lámina cribosa; aparte encontraron en estos pacientes una menor mejoría del flujo sanguíneo del anillo neuroretiniano tras descensos de PIO. Congdon et al [281] sugieren que tejidos oculares más elásticos o distensibles pueden estar asociados a progresión glaucomatosa.

Como ya comentábamos, igualmente, Lesk et al. [196] describen como tras descensos de la PIO se producen incrementos en el flujo sanguíneo en el anillo neuroretiniano en pacientes con córneas más gruesas.

En definitiva son distintos autores los que plantean como los vasos sanguíneos de pacientes con paquimetrías finas pueden estar más lesionados por los movimientos repetidos de una lámina cribosa más flexible [196], [197].

En nuestro estudio en particular, al igual que los expuestos anteriormente, se establece una correlación con significación estadística entre los espesores corneales de ambos ojos y los flujos vasculares oculares tanto del ojo derecho como del ojo izquierdo, con un coeficiente de correlación de Pearson positivo en todos los casos, lo que plantea y confirma la relación existente entre un mayor flujo vascular ocular en aquellos pacientes con un mayor espesor corneal y viceversa, ver cuadro 5.29 y ver figura 5.16

6.7.2. Asociación entre velocidades de flujo, índices de resistencia y espesores corneales centrales

Mediante el ecodoppler, Stalmans et al. [197] evidenciaron un correlación positiva estadísticamente significativa entre la VS y VD de la ACR y el espesor corneal central.

Estos resultados coinciden con los de nuestro estudio, donde se evidencia la influencia del espesor corneal central con algunas de las variables de hemodinámica ocular. Encontramos, por tanto, una correlación positiva con

significación estadística entre espesor corneal central y la VD de la ACR ($p=0,048$, $r=0,232$) ver cuadro 5.30 y figura 5.17.

En el mismo sentido, observamos una correlación inversa, con significación estadística entre espesor corneal central y el IR de la ACR ($p=0,015$, $r=-0,283$) ver cuadro 5.31 y figura 5.18, indicando que las córneas más delgadas presentaron una resistencia vascular distal mayor.

No pudimos encontrar ninguna relación entre espesor corneal central y las VS de la ACR, ni para el espesor corneal central y el resto de los parámetros hemodinámicos del resto de las arterias oculares. Aunque en pacientes con PIO elevadas y/o glaucoma se puede afectar el flujo sanguíneo en la AO, la mayor parte de los estudios hablan de alteraciones hemodinámicas en la ACR y las ACP [198], [199], [200], [201], [156], [150], [152], [202], [203].

De sobra es conocida la relación entre disregulación vascular periférica y alteraciones del flujo ocular y glaucoma [198], [282], [283], [284], [199]. Así, Gherghel et al. [198], comparando sujetos con disregulación vascular acral, demostraban por capilaroscopia del lecho ungueal, que en pacientes con vasoespasmo periférico tanto la VS, como la VD así como los IR de la ACR se correlacionaban significativamente con la presión de perfusión ocular, sugiriendo este hallazgo una alteración en la regulación del flujo sanguíneo en la circulación ocular de estos pacientes y, consecuentemente, una mala adaptación a los cambios de la presión de perfusión. Por tanto, la disregulación vascular puede ser considerada como un factor de riesgo para desarrollar glaucoma independientemente de la PIO, interfiriendo con la autorregulación haciendo al ojo más sensible a los incrementos de PIO y/o a los descensos de la presión arterial.

Nosotros proponemos la posibilidad de que, en los pacientes con córneas mas gruesas, las mayores velocidades del flujo sanguíneo y el menor IR encontrado pueden indicar una mejor autorregulación vascular, lo cual podría proteger a estos pacientes de desarrollar daño a nivel de la capa de fibras nerviosas. Del mismo modo, aquellos pacientes con córneas delgadas podrían presentar asociado un defecto en la autorregulación vascular en la ACR y un menor flujo vascular ocular y en consecuencia un mayor riesgo de desarrollar glaucoma.

6.8. Asociación del riesgo cardiovascular y las variables de la hemodinámica ocular

Una de las áreas donde pueden ser detectados precozmente los cambios vasculares es en la retina. La disfunción celular endotelial y la enfermedad microvascular de la vascularización de la órbita están relacionados con el fracaso renal crónico [285]. Los datos experimentales indican que el lecho vascular ocular y renal representan objetivos preferentes en el daño de las enfermedades vasculares sistémicas, comportándose como predictores no solo de complicaciones locales sino también de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares [286].

De esta forma, los IR juegan el papel de ser índices hemodinámicos con gran valor para la evaluación del daño vascular. Los IR funcionan como una medida indirecta de la resistencia que ofrecen los vasos al flujo vascular. En este contexto el grupo de Basturk et al. [287] demostraron IR más elevados en las arterias orbitarias y renales en pacientes diabéticos con afectación renal que en sujetos control, señalando los IR como marcadores útiles para el diagnóstico precoz y el seguimiento de la nefropatía y retinopatía diabética. En nuestro estudio en particular, se trataban de los IR de la AO los que determinaban un mayor riesgo para padecer ECV.

Además de las alteraciones en los IR otros autores apuntan afectaciones en otras de las variables de hemodinámica ocular, como es el caso de Baydar A. et al.[288] que objetivan en sujetos diabéticos sin retinopatía disminuciones en la VS y del flujo vascular ocular tanto en la ACR como en la ACP además de incrementos en los IR de la ACR comparados con sujetos control, manifestando alteraciones hemodinámicas previas a la aparición de la retinopatía. Otro estudio en esta línea es el realizado por Fujioka et al. [289] en pacientes diabéticos con afectación coronaria, en él, las alteraciones encontradas en la hemodinámica ocular son una disminución de las VS y de las VD de la ACR.

Nosotros consideramos a la AO una arteria representativa de la vasculatura periférica y además confiere ciertas ventajas para su evaluación mediante eco doppler entre ellas la ausencia de obstáculos para el ultrasonido tales como huesos y tejidos de grasa, por otro lado la sonolucencia del globo ocular es buena y el ángulo casi vertical de la AO al transductor facilita su realización. Los cambios hemodinámicos del eco doppler a nivel de la AO pueden reflejar la resistencia vascular periférica y la reproductibilidad técnica de la AO mediante eco doppler está bien establecida en el campo de la oftalmología [144],[149].

En nuestro estudio en particular, los IR de la AO son los que determinan el mayor riesgo para padecer ECV. Por otro lado, son varios autores los que demuestran alteraciones en la AO en pacientes afectos de ECV. Es el caso del grupo de Almeida Freitas et al. [290] que encuentran resultados similares a los hallados en nuestro estudio, pero en este caso en relación con pacientes afectos de insuficiencia cardiaca congestiva. De esta forma corroboran una disminución de la VD y un incremento en el IR de la AO en pacientes con insuficiencia cardiaca, estos resultados probablemente debidos a una disminución del gasto cardiaco.

En este mismo sentido, pero en relación con el hecho de padecer cardiopatía isquémica, Hidetomo Maruyoshi et al.[291], demostraron en estos pacientes incrementos en los IR así como disminuciones en las VD de la AO en comparación con sujetos control, siendo estos resultados similares a los de nuestro trabajo.

El IR de la AO aumenta con la edad. Los IR elevados se producen por la combinación de la rigidez vascular y el incremento de la resistencia vascular periférica [287]. De esta forma, los IR de la AO en la insuficiencia renal crónica están elevados y oscilan entre 0.74 y 0.78 [285], [287]. En el artículo de Maruyoshi [291] el IR medio de la AO de los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria es de 0.8. En nuestro trabajo los IR de la AO ≥ 0.8 incrementan por cuatro el riesgo relativo para padecer ECV, frente a aquellos que presentan un IR < 0.8 . La solicitud del ecodoppler de la AO encontraría su justificación en pacientes con oclusión de la arteria carótida interna $\geq 50\%$.

Para concluir, creemos que el eco doppler de la AO, y la valoración de su IR, se trataría de un procedimiento no invasivo, y con imágenes reproducibles siendo útil para la determinación del riesgo cardiovascular, como así lo demuestran los resultados de nuestro estudio. Sin embargo estudios adicionales deberían llevarse a cabo sobre este tema con el fin de explorar más detalles en los cambios hemodinámicos en cada patología concreta.

En todo nuestro trabajo aparecen las alteraciones en la vascularización como un factor presente y condicionante de la evolución del GPAA y GTN. En el estudio OHT se comprobó que el tratamiento antiglaucomatoso tenía un efecto protector para el desarrollo del glaucoma. Recientemente Stein et al. [292] han demostrado en una cohorte de 500.000 pacientes con hiperlipemia que aquellos tratados con estatinas presentaban un reducción significativa del riesgo de padecer GPAA. La reducción era del 0.3% por cada mes de tratamiento con estatinas, si los resultados fueran extrapolables a 5 años la reducción de riesgo sería de un 18%, muy superior al 5.1% de reducción de riesgo obtenido con el tratamiento en hipertensos oculares según el estudio OHT [56].

6.9. Limitaciones del estudio

Por último hemos de referirnos a las limitaciones de nuestro estudio. En lo que respecta a las limitaciones de la realización de la ecografía, un grupo de expertos refleja las principales limitaciones de la técnica en sí misma. El doppler ocular siempre ha tenido limitaciones que han dificultado su extensión en Oftalmología: se trata de una exploración compleja, se necesita de un ecógrafo habitualmente no utilizado por Oftalmólogos, por otro lado es necesario un buen conocimiento de la anatomía vascular retrobulbar. A esto se le suma que la mayor parte de la sangre de la AO no entra al ojo. Por tanto los cambios en el flujo de la AO no deben considerarse equivalentes a cambios en el FVO. Por tanto la relación exacta entre IR y resistencia vascular es incierta. En los trabajos realizados in vitro la relación se llega a obtener; sin embargo en los trabajos in vivo por la autorregulación vascular esta relación es bastante compleja. Además, no podemos medir volumen de flujo real porque el doppler no tiene suficiente resolución para los pequeños vasos retrobulbares, de esta forma una medida del área del vaso el flujo real no puede ser calculado. Esto es el caso de las ACP que son menos reproducibles que los datos de la ACR. Esto es porque la anatomía de las ACP es muy variable y son frecuentes las anastomosis y los estrechamientos.

Solo parte de la sangre de las arterias medidas va al ojo, y en particular al nervio óptico. Además estos vasos presentan diferentes mecanismos regulatorios. Todo ello nos hace ser prudentes en las conclusiones sobre el nervio óptico y la circulación retiniana basadas en las medidas del doppler oftálmico. Por el otro lado el doppler también tiene importantes ventajas: es una técnica no invasiva, no afectada por pobres medios oculares y que no requiere contraste, ni radiación. El flujo doppler ocular es una técnica prometedora para medir el flujo ocular, pero no es relevante para uso rutinario en la práctica clínica corriente [184].

En lo que respecta a la realización del estudio la selección de controles se efectuó mediante apareamiento por edad y sexo entre los acompañantes no enfermos que acudieron a consulta de glaucoma o de otros procesos oftalmológicos leves. Por la propia característica del glaucoma, cuya prevalencia se incrementa con la edad, los resultados no pueden ser extrapolados a otros grupos etarios. Por otra parte, el tamaño muestral en los sujetos sanos estuvo vinculado a los recursos disponibles y, en cualquier caso, la aleatorización permitió una selección que creemos válida de los mismos, al distribuirse al azar las posibles variables confusoras.

En relación a la reproductibilidad del estudio doppler, el mismo se realizó a simple ciego, y periódicamente un ecografista externo, reevaluaba aleatoriamente algunos casos, obteniéndose una alta concordancia en las medidas. En relación con las variables vasculares, estas se realizaron según criterios universalmente aceptados [293].

Por otro lado son necesarios estudios randomizados que al tiempo que tratan la PIO, estudien si un adecuado control vascular de los FRCV (tales como la DL, HTA ó las caídas nocturnas de la tensión) sea capaz de reducir la incidencia de glaucoma y ayude a retrasar la pérdida progresiva del campo visual.

En resumen, si bien la asociación encontrada en nuestro estudio entre FRCV y ECV y el hecho de padecer glaucoma (GPAA y GTN) se corrobora por los hallazgos de la hemodinámica ocular y son compatibles con los de otros autores [294], [217], son necesarios estudios más amplios y con mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos.

Capítulo 7

Conclusiones

1. Se objetivó un mayor número de FRCV y ECV en pacientes afectados de GPAA y de GTN respecto al grupo control.
2. Los pacientes con GPAA tenían una PIO más elevada que los pacientes afectados de GTN. Sin embargo ambos glaucomas presentaban similares factores de riesgo vascular, los mismos cambios estructurales y alteraciones equivalentes en los parámetros del flujo vascular ocular.
3. En los pacientes con GPAA encontramos menores velocidades sistólicas y diastólicas así como mayores índices de resistencia en la arteria central de la retina ($p < 0,05$). Además, en ambos tipos de glaucoma encontramos índices de resistencia más elevados en la arteria ciliar posterior ($p < 0,05$). Estos valores indican una peor perfusión ocular en los pacientes con enfermedad glaucomatosa.
4. Por nuestros resultados consideramos que el GPAA y el GTN se comportan como una misma enfermedad. Sin embargo la PIO más elevada y los parámetros hemodinámicos más alterados llevan a una mayor progresión del campo visual en el GPAA.
5. Los pacientes con GPAA y GTN presentaban un espesor corneal central equivalente (entre ambos glaucomas) y menor que el grupo control. Y una excavación papilar equivalente (entre ambos glaucomas) y superior a la del grupo control.
6. Los flujos vasculares oculares se asocian con los defectos y sensibilidades medias del campo visual:
 - los pacientes con mayores flujos vasculares presentaran mayores sensibilidades y menores defectos medios y viceversa.

- 7. Los índices de resistencia de las arterias central de la retina y de la ciliar posterior se asocian con las sensibilidades y defectos medios del campo de visión:**
 - mayores índices de resistencia en la arteria central de la retina y ciliar posterior producen menores sensibilidades y mayores defectos medios y viceversa.
- 8. El espesor corneal central se asocia con la velocidad diastólica y los índices de resistencia de la arteria central de la retina:**
 - pacientes con espesor corneal más grueso presentaban índices de resistencia más bajos y velocidades diastólicas mayores que pacientes con espesores corneales centrales menores.
- 9. IR de la AO elevados incrementan el riesgo de padecer ECV:**
 - pacientes de más de 54 años de edad y con IR de la AO iguales o superiores a 0,8 tienen 4,08 veces más riesgo de presentar una ECV que aquellos cuyos IR de la AO estaban por debajo de 0,8 .

Nomenclatura

ACP	Arteria ciliar posterior
ACR	Arteria central de la retina
ACV	Accidente cerebrovascular
ADN	Acido dexosirribonucleico
AO	Arteria oftálmica
ATP	Adenosina trifosfato
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
BFGF	Factor de crecimiento básico fibroblástico
CCD	Cociente copa/disco
DL	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
DVP	Disregulación vascular primaria
DVS	Disregulación vascular secundaria
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EDC	Ecodoppler color
ET	Endotelina
FDL	flujómetro doppler láser
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FRH	Flujómetro retiniano Heidelberg
FSO	Flujo sanguíneo ocular
FSOP	Flujo sanguíneo ocular pulsátil

FVDE	Factores vasoactivos derivados del endotelio
GMP _c	Guanosín monofosfato cíclico
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GTN	Glaucoma de tensión normal
HTA	Hipertensión arterial
HTO	Hipertensión ocular
IAM	Infartos agudos de miocardio
IR	Índice de resistencia
MDA	malonildialdehído
MMP-9	Metaloproteinasa-9
NMDA	N-metil-D-aspartato
NOG	Neuropatía óptica glaucomatosa
NOIA	Neuropatía óptica isquémica anterior
NOS	Oxido nítrico sintetasa
NT3	Neurotrofina 3
NT4-5	Neurotrofina 4-5
OHTS	The Ocular Hypertension Treatment Study
ON	Oxido Nítrico
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PIO	Presión intraocular
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TA	Tensión arterial
TCD	Tonometría de contorno dinámico
TNF	Factor de necrosis tumoral
TrK	Tirosina-kinasa
VD	Velocidad diastólica

- VDF Velocidad diastólica final
- VHO Variables de hemodinámica ocular
- VMFS Velocidad media del flujo sanguíneo
- VS Velocidad sistólica
- VSM Velocidad sistólica máxima

Bibliografía

- [1] Anderson DR. Normal Tension Glaucoma Study Collaborative normal tension glaucoma study. *Current opinion in ophthalmology*. 2003;14(2):86–90.
- [2] Ferreira SM, Reides C, Lerner FS, Llesuy SF. The mystery of glaucoma. Evidence of Oxidative stress damage in Glaucoma. Kubena Rijeka C, editor. 3-18; 2011.
- [3] Lukas TJ, Du P, Miao H, Lin S. Differential effects of elevated hydrostatic pressure on gene expression and protein phosphorylation in optic nerve head astrocytes. *The mystery of glaucoma*. Kubena Rijeka C, editor. 19-40; 2011.
- [4] Carreras FJ, Porcel D, Alaminos M, Garzón I. Cell-Cell adhesion in the prelaminar region of the optic nerve head: a possible target for ionic stress. *Ophthalmic Res*. 2009;42(2):106–11.
- [5] Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, Downs JC, Hart RT, Burgoyne CF. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Feb;44:623–637.
- [6] Emre M, Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br J Ophthalmol*. 2004 May;88:662–666.
- [7] Rochtchina E, Mitchell P. Projected number of Australians with glaucoma in 2000 and 2030. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000 Jun;28:146–148.
- [8] Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120:701–713.

- [9] Ernst PJ, Schouten Jan S, Beckers HJ, Hendrikse F, Prins MH, Webers CA. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013;120(512-9).
- [10] Akarsu C, Bilgili MY. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Feb;42:125–129.
- [11] Cellini M, Bernabini B, Carbonelli M, Zamparini E, Campos EC. Optical coherence tomography, frequency-doubling technology, and colour Doppler imaging in ocular hypertension. *Eye (Lond)*. 2007 Aug;21:1071–1077.
- [12] Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Crowston J, Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011 Apr;39:252–258.
- [13] Ho JD, Hu CC, Lin HC. Open-angle glaucoma and the risk of stroke development: a 5-year population-based follow-up study. *Stroke*. 2009 Aug;40:2685–2690.
- [14] Lee AJ, Wang JJ, Kifley A, Mitchell P. Open-angle glaucoma and cardiovascular mortality: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006 Jul;113:1069–1076.
- [15] French DD, Margo CE. Open angle glaucoma and stroke. *Ophthalmology*. 2010 Aug;117:3–4.
- [16] Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004 May;363:1711–1720.
- [17] Carreras FJ, Lopez-Caballero JJ, Porcel D. A gel of glycosaminoglycans lining the anterior and posterior chambers in man: histochemical evidence at light and electron microscopy levels. *Eye (Lond)*. 1992;6:574–82.
- [18] Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996 May;80:389–393.
- [19] Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Jan;38:83–91.
- [20] Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J, et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1996 Nov;103:1721–1726.

- [21] Jaen Diaz J, Sanz Alcolea I, Lopez De Castro F, Perez Martinez T, Ortega Campos P, Corral Morales R. [Glaucoma and ocular hypertension in primary care]. *Aten Primaria*. 2001 Jun;28:23–30.
- [22] Javitt JC, Chiang YP. Preparing for managed competition. Utilization of ophthalmologic services varies by state. *Arch Ophthalmol*. 1993 Nov;111:1469–1470.
- [23] Glaucoma: diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. Methods, evidence and guidance. National collaborating centre for acute care; 2010. www.nice.org.uk/nicemedia/live/12145/43887/43887.
- [24] Wilson R, Walker A, Dueker DK, Crick RP. Risk factors for rate of progression of glaucomatous visual field loss: a computer-based analysis. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:737–41.
- [25] collaborating centre for acute care N. Glaucoma: diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. www.nice.org.uk/nicemedia/live/12145/43888/43888. 2010 April;.
- [26] Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol*. 2001 Dec;119:1819–1826.
- [27] Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994 Nov;101:1851–1855.
- [28] Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;39:23–42.
- [29] Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 May;41:1370–1379.
- [30] Yucel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2000 Mar;118:378–384.
- [31] Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2003 Jul;22:465–481.
- [32] Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL, Mills S, Ewing B. Experimental glaucoma in primates: changes in cytochrome oxidase blobs in V1 cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Feb;42:358–364.

- [33] Yu L, Xie B, Yin X, Liang M, Evans AC, Wang J, et al. Reduced cortical thickness in primary open-angle glaucoma and its relationship to the retinal nerve fiber layer. *PLoS one*. 2013;3:9.
- [34] Williams AL, Lackey J, Wizow SS, Chia TM, Gatia S, Moster L, et al. Evidence for widespread structural brain changes in glaucoma: a preliminary voxel-based MRI study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;28(54):5880–7.
- [35] Sample PA, Bosworth CF, Blumenthal EZ, Girkin C, Weinreb RN. Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jun;41:1783–1790.
- [36] Pena JD, Agapova O, Gabelt BT, Levin LA, Lucarelli MJ, Kaufman PL, et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep;42:2303–2314.
- [37] Wang L, Cioffi GA, Cull G, Dong J, Fortune B. Immunohistologic evidence for retinal glial cell changes in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Apr;43:1088–1094.
- [38] Lee EJ, Kim T, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-Angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120:553–9.
- [39] Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct;41:3460–3466.
- [40] Kim S, Sung KR, Lee JR, Lee KS. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging. *Ophthalmology*. 2013;(120):1798–803.
- [41] Zanon-Moreno V, Marco-Ventura P, Lleo-Perez A, Pons-Vazquez S, García-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, et al. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17:263–8.
- [42] Kurvinen L, Kytö JP, Summanen P, Vesti E, Jarku M. Change in retinal flow and retinal arterial diameter after intraocular pressure reduction in glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol*. 2013;11.
- [43] Carreras FJ, Porcel D, Rodriguez-Hurtado F, Zarzuelo A, Carreras I, Galisteo M. Expression of metabolic coupling and adhesion proteins in

- the porcine optic-nerve Head:relevance to a flow model of glaucoma. The mystery of glaucoma. 2011;(61-90).
- [44] Trump BF, Berezsky IK. Calcium-mediated cell injury and cell death. *FASEB J.* 1995 Feb;9:219–228.
- [45] Herbania Y, Rodriguez L. *Rev Cubana Oftalmol.* 2007 Dic;20:0–0.
- [46] Qu J, Jakobs C. The time course of gene expression during reactive gliosis in the optic nerve. *PLoS one.* 2013;8:1–15.
- [47] Casson RJ. Possible role of excitotoxicity in the pathogenesis of glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34:54–63.
- [48] Kong X, Zhu W, Chen X, Sun X. Familial aggregation of primary open angle glaucoma in Shanghai, China. *Mol Vis.* 2013;27:1859–65.
- [49] Inoue T, Kawaii T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of Alzheimer disease in aqueous humor of the eyes with open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;9:5353–8.
- [50] Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002 Feb;86:238–242.
- [51] Ritch R, Shields M, Krupin T. *The Glaucomas.* St Louis: Mosby. 1996;20:722.
- [52] George A, Durcan F, Christopher A. *Glaucoma.* American Academy of Ophthalmology, the Eye MD Association. 2008-2009;10:5.
- [53] Flammer J, Bucher K, Funkhouser A, Gerste R. *Glaucoma: A Guide for Patients—An Introduction for Care-Providers: A Quick Reference.* Hogrefe and Huber Publishers. 2003 May;1:416.
- [54] García-Serrano JL, Dominguez-Hidalgo I, Marquez-Baez J, Sanchez-García D, Martos-Díaz J, Cisternas Maggi M. Agudeza visual tras tratamiento en glaucoma crónico simple. *DOR de oftalmología.* 2001;4:27–39.
- [55] Ernst PJ, Schouten Jan S, Beckers HJ, Hendrikse F, Prins MH, Webers CA. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology;*2013(120):512–9.
- [56] Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, D RC. OHTS 13 años después. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2010;(85):95–6.
- [57] Niesel P, Flammer J. Correlations between intraocular pressure, visual field and visual acuity, based on 11 years of observations of treated chronic glaucomas. *Int Ophthalmol.* 1980 Dec;3:31–35.

- [58] Mozaffarieh M, Flammer J. A novel perspective on natural therapeutic approaches in glaucoma therapy. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2007 May;12:195–198.
- [59] Shetgar AC, Mullimani MB. The central corneal Thickness in normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2013;(7):1063–7.
- [60] Chihara E. Myopia and diabetes mellitus as modificatory factors of glaucomatous optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;(15):Epub ahead of print.
- [61] Siesky B, Harris A, Racette L, Abassi R, Chandrasekhar K, Tobe LAea. Differences in ocular blood flow in glaucoma between patients of African and European descent. *J Glaucoma*. 2013;(25):Epub ahead of print.
- [62] Kim M, Kim TW, Weinreb RN, Lee EJ. Differentiation of parapapillary atrophy using spectral-Domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013;(120):1790–7.
- [63] Park SC, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119:3–9.
- [64] Denis P. Effets des variations de la pression intra-oculaire et de la pression artérielle dans la progression du glaucome. *JFr Ophthalmol*. 2004;(27):2527–32.
- [65] Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002 Jul;21:359–393.
- [66] Nathoo NA, Etminan M, Mikelberg FS. Association Between glaucoma, glaucoma therapies, and erectile dysfunction. *J Glaucoma*. 2013;(17):Epub ahead of print.
- [67] Harris A, Jonescu-Cuypers C, Kagemann L, Ciulla KG TA. *Ocular Vascular Anatomy*. Harris A. 2003;1:1–19.
- [68] Semmer AE, Mc Loon LK, Lee MS. *Orbital Vascular anatomy*. 175-85. Elsevier:Oxford; 2011.
- [69] Anand-Apte B, Hollyfield JG. *Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature*. 186-92. Elsevier:Oxford; 2011.
- [70] Paul L, Albert A. Elsevier. 2004 May;1:747–752.

- [71] Rafuse PE, Nicolle DA, Hutnik CM, Pringle CE. Left atrial myxoma causing ophthalmic artery occlusion. *Eye (Lond)*. 1997;11 (Pt 1):25–29.
- [72] Foos RY. Regional ischemic infarcts of the retina. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1976;200:183–194.
- [73] Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1995 Jul;120:92–102.
- [74] Ohno-Matsui K, Futagami S, Yamashita S, Tokoro T. Zinn-Haller arterial ring observed by ICG angiography in high myopia. *Br J Ophthalmol*. 1998 Dec;82:1357–1362.
- [75] Awai T. Angioarchitecture of intraorbital part of human optic nerve. *Jpn J Ophthalmol*. 1985;29:79–98.
- [76] Ye XD, Laties AM, Stone RA. Peptidergic innervation of the retinal vasculature and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 Sep;31:1731–1737.
- [77] Ferrari-Dileo G, Ryan JW, Rockwood EJ, Davis EB, Anderson DR. Angiotensin-converting enzyme in bovine, feline, and human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Jun;29:876–881.
- [78] Hoste AM, Boels PJ, Brutsaert DL, De Laey JJ. Effect of alpha-1 and beta agonists on contraction of bovine retinal resistance arteries in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Jan;30:44–50.
- [79] Wallow IH, Geldner PS. Endothelial fenestrae in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 Oct;19:1176–1183.
- [80] Novak MA, Green WR, Miller NR. Familial giant cell arteritis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1986 Jun;6:126.
- [81] Hayreh SS, Jonas JB. Optic disc morphology after arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2001 Sep;108:1586–1594.
- [82] Olver JM. Functional anatomy of the choroidal circulation: methyl methacrylate casting of human choroid. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 2):262–272.
- [83] Pino RM, Essner E. Permeability of rat choriocapillaris to hemeproteins. Restriction of tracers by a fenestrated endothelium. *J Histochem Cytochem*. 1981 Feb;29:281–290.
- [84] Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*. 2000;32:249–256.

- [85] May CA, Neuhuber W, Lutjen-Drecoll E. Immunohistochemical classification and functional morphology of human choroidal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Feb;45:361–367.
- [86] Jonas JB, Mardin CY, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991 Feb;32:401–405.
- [87] Jonas JB, Budde WM, Nemeth J, Grundler AE, Mistlberger A, Hayler JK. Central retinal vessel trunk exit and location of glaucomatous parapapillary atrophy in glaucoma. *Ophthalmology.* 2001 Jun;108:1059–1064.
- [88] Anderson DR. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jun;43 Suppl 1:5–9.
- [89] Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jun;43 Suppl 1:17–26.
- [90] Garhofer G, Huemer KH, Zawinka C, Schmetterer L, Dorner GT. Influence of diffuse luminance flicker on choroidal and optic nerve head blood flow. *Curr Eye Res.* 2002 Feb;24:109–113.
- [91] Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Mar;292:H1209–1224.
- [92] Anderson DR, Davis EB. Glaucoma, capillaries and pericytes. 5. Preliminary evidence that carbon dioxide relaxes pericyte contractile tone. *Ophthalmologica.* 1996;210:280–284.
- [93] Chen Q, Anderson DR. Effect of CO₂ on intracellular pH and contraction of retinal capillary pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Mar;38:643–651.
- [94] Matsugi T, Chen Q, Anderson DR. Contractile responses of cultured bovine retinal pericytes to angiotensin II. *Arch Ophthalmol.* 1997 Oct;115:1281–1285.
- [95] Tachibana H, Gotoh F, Ishikawa Y. Retinal vascular autoregulation in normal subjects. *Stroke.* 1982;13:149–155.
- [96] Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986 Dec;27:1706–1712.

- [97] Pournaras CJ, Riva CE. [Studies of the hemodynamics of the optic head nerve using laser Doppler flowmetry]. *J Fr Ophtalmol*. 2001 Feb;24:199–205.
- [98] Roff EJ, Harris A, Chung HS, Hosking SL, Morrison AM, Halter PJ, et al. Comprehensive assessment of retinal, choroidal and retrobulbar haemodynamics during blood gas perturbation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 Dec;237:984–990.
- [99] Geijer C, Bill A. Effects of raised intraocular pressure on retinal, pre-laminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979 Oct;18:1030–1042.
- [100] Sossi N, Anderson DR. Effect of elevated intraocular pressure on blood flow. Occurrence in cat optic nerve head studied with iodoantipyrine I 125. *Arch Ophthalmol*. 1983 Jan;101:98–101.
- [101] Dumskyj MJ, Eriksen JE, Dore CJ, Kohner EM. Autoregulation in the human retinal circulation: assessment using isometric exercise, laser Doppler velocimetry, and computer-assisted image analysis. *Microvasc Res*. 1996 May;51:378–392.
- [102] Jandrasits K, Polak K, Luksch A, Stark B, Dorner GT, Eichler HG, et al. Effects of atropine and propranolol on retinal vessel diameters during isometric exercise. *Ophthalmic Res*. 2001;33:185–190.
- [103] Fekete GT, Pasquale LR. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115:246–252.
- [104] Nagel E, Vilser W. Autoregulative behavior of retinal arteries and veins during changes of perfusion pressure: a clinical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Jan;242:13–17.
- [105] Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J. Non-invasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 Apr;237:296–300.
- [106] Liang Y, Downs JC, Fortune B, Cull G, Cioffi GA, Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 May;50:2154–2160.
- [107] Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008 Jun;43:317–321.
- [108] Grieshaber MC, Flammer J. Does the blood-brain barrier play a role in Glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2007 Nov;52 Suppl 2:S115–121.

- [109] Rigosi E, Ensini M, Bottari D, Leone P, Galli-Resta L. Loss of retinal capillary vasoconstrictor response to Endothelin-1 following pressure increments in living isolated rat retinas. *Exp Eye Res.* 2010;90:33–40.
- [110] Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2007 Nov;52 Suppl 2:S144–154.
- [111] Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends Biochem Sci.* 2000 Jan;25:1–6.
- [112] Pache M, Krauchi K, Cajochen C, Wirz-Justice A, Dubler B, Flammer J, et al. Cold feet and prolonged sleep-onset latency in vasospastic syndrome. *Lancet.* 2001 Jul;358:125–126.
- [113] Schlegel D, Cucchiara B. Orgasmic headache with transient basilar artery vasospasm. *Headache.* 2004;44:710–712.
- [114] Kochkorov A, Gugleta K, Zawinka C, Katamay R, Flammer J, Orgul S. Short-term retinal vessel diameter variability in relation to the history of cold extremities. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Sep;47:4026–4033.
- [115] Haufschild T, Prunte C, Messerli J, Flammer J. Increased endothelin-1 plasma level in young adults with retinal vascular occlusive diseases. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004 May;221:357–359.
- [116] Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1996 Jan;121:26–34.
- [117] Mozaffarieh M, Schoetzau A, Sauter M, Grieshaber M, Orgul S, Golubnitschaja O, et al. Comet assay analysis of single-stranded DNA breaks in circulating leukocytes of glaucoma patients. *Mol Vis.* 2008;14:1584–1588.
- [118] Kallberg ME, Brooks DE, Gelatt KN, Garcia-Sanchez GA, Szabo NJ, Lambrou GN. Endothelin-1, nitric oxide, and glutamate in the normal and glaucomatous dog eye. *Vet Ophthalmol.* 2007;10 Suppl 1:46–52.
- [119] Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, Hewitt AW, Craig JE. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population. *Mol Vis.* 2011;17:1420–1424.
- [120] Weinstein WL, Dietrich UM, Sapienza JS, Carmichael KP, Moore PA, Krunkosky TM. Identification of ocular matrix metalloproteinases present within the aqueous humor and iridocorneal drainage angle tissue

- of normal and glaucomatous canine eyes. *Vet Ophthalmol.* 2007;10 Suppl 1:108–116.
- [121] Kowalski M, Walczak A, Majsterek I. [Matrix metalloproteinases (MMPs): modern molecular markers of open-angle glaucoma diagnosis and therapy]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2008;62:582–592.
- [122] Wunderlich K, Golubnitschaja O, Pache M, Eberle AN, Flammer J. Increased plasma levels of 20S proteasome alpha-subunit in glaucoma patients: an observational pilot study. *Mol Vis.* 2002 Nov;8:431–435.
- [123] Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, Cunliffe IA, Hosking SL. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Mar;46:877–883.
- [124] Tezel G. TNF-alpha signaling in glaucomatous neurodegeneration. *Prog Brain Res.* 2008;173:409–421.
- [125] Osborne NN, Chidlow G, Wood JP. Glutamate excitotoxicity in glaucoma: truth or fiction? By AJ Lotery. *Eye (Lond)*. 2006 Dec;20:1392–1394.
- [126] Neufeld AH. Nitric oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jun;43 Suppl 1:S129–135.
- [127] Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989;191:25–29.
- [128] Zion IB, Harris A, Siesky B, Shulman S, McCranor L, Garzozzi HJ. Pulsatile ocular blood flow: relationship with flow velocities in vessels supplying the retina and choroid. *Br J Ophthalmol.* 2007 Jul;91(7):882–884.
- [129] Aydin A, Wollstein G, Price LL, Schuman JS. Evaluating pulsatile ocular blood flow analysis in normal and treated glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol.* 2003 Sep;136(3):448–453.
- [130] Kerr J, Nelson P, O'Brien C. Pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2003 Dec;136(6):1106–1113.
- [131] Polak K, Dorner G, Kiss B, Polska E, Findl O, Rainer G, et al. Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser. *Br J Ophthalmol.* 2000 Nov;84(11):1285–1290.

- [132] Sugiyama T, Schwartz B, Takamoto T, Azuma I. Evaluation of the circulation in the retina, peripapillary choroid and optic disk in normal-tension glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2000;32(2-3):79–86.
- [133] Nagel E, Vilser W, Lanzl IM, Lanzi IM. Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11(4):338–344.
- [134] Polska E, Polak K, Luksch A, Fuchsjager-Mayrl G, Petternel V, Findl O, et al. Twelve hour reproducibility of choroidal blood flow parameters in healthy subjects. *Br J Ophthalmol.* 2004 Apr;88(4):533–537.
- [135] Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Graselli U, Eichler HG, Wolzt M. A comparison between laser interferometric measurement of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulsatile ocular blood flow. 2. Effects of changes in pCO₂ and pO₂ and of isoproterenol. *Eye (Lond).* 2000 Feb;14 (Pt 1):46–52.
- [136] Briers JD, Fercher AF. Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982 Feb;22(2):255–259.
- [137] Tamaki Y, Araie M, Hasegawa T, Nagahara M. Optic nerve head circulation after intraocular pressure reduction achieved by trabeculectomy. *Ophthalmology.* 2001 Mar;108(3):627–632.
- [138] Yaoeda K, Shirakashi M, Fukushima A, Funaki S, Funaki H, Abe H, et al. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003 Jun;81(3):253–259.
- [139] Rohrschneider K, Springer C, Bultmann S, Volcker HE. Microperimetry—comparison between the micro perimeter 1 and scanning laser ophthalmoscope—fundus perimetry. *Am J Ophthalmol.* 2005 Jan;139(1):125–134.
- [140] Tomic L, Maepea O, Sperber GO, Alm A. Comparison of retinal transit times and retinal blood flow: a study in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Mar;42(3):752–755.
- [141] Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, Rospigliosi C, Moore D, Siesky B. Measuring and interpreting ocular blood flow and metabolism in glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2008 Jun;43(3):328–336.
- [142] Harris A, Dinn RB, Kagemann L, Rechtman E. A review of methods for human retinal oximetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003;34(2):152–164.

- [143] Jia Y, Morrison JC, Tokoyer J, Tan Q, Lombardi Lea. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012;3:3127–37.
- [144] Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye (Lond)*. 2004 Apr;18:400–405.
- [145] Quaranta L, Harris A, Donato F, Cassamali M, Semeraro F, Nascimbeni G, et al. Color Doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement. *Ophthalmology*. 1997 Apr;104:653–658.
- [146] Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Test/Retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma*. 1995 Aug;4:281–286.
- [147] Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med*. 1995 Feb;14:91–96.
- [148] Senn BC, Kaiser HJ, Schotzau A, Flammer J. Reproducibility of color Doppler imaging in orbital vessels. *Ger J Ophthalmol*. 1996 Nov;5:386–391.
- [149] Nemeth J, Kovacs R, Harkanyi Z, Knezy K, Senyi K, Marsovszky I. Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. *J Clin Ultrasound*. 2002;30:332–335.
- [150] Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995 Jun;119:685–693.
- [151] Zeiter JH, Shin DH, Baek NH. Visual field defects in diabetic patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1991 May;111(5):581–584.
- [152] Galassi F, Nuzzaci G, Sodi A, Casi P, Vielmo A. Color Doppler imaging in evaluation of optic nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. *Int Ophthalmol*. 1992 Sep;16(4-5):273–276.
- [153] Butt Z, McKillop G, O'Brien C, Allan P, Aspinall P. Measurement of ocular blood flow velocity using colour Doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye (Lond)*. 1995;9 (Pt 1):29–33.
- [154] Group CNTGS. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:498–505.

- [155] Group CNTGS. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:487–497.
- [156] Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma.* 1996 Oct;5(5):308–310.
- [157] Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1994 Nov;118(5):642–649.
- [158] Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997 Sep;124(3):287–295.
- [159] Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol.* 2006 Oct;90(10):1245–1248.
- [160] Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2003 May;135(5):664–669.
- [161] Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol.* 2003 Dec;121(12):1711–1715.
- [162] ;.
- [163] Schumann J, Orgul S, Gugleta K, Dubler B, Flammer J. Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. *Am J Ophthalmol.* 2000 Jun;129(6):728–733.
- [164] Taylor K, Burns P, Wells P. Applications of doppler ultrasound. Second edition ed. New York: Raven Press; 1995.
- [165] Williamson TH, Harris A. Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(4):255–267.
- [166] Ustymowicz A. [Color Doppler ultrasound examinations of the eye and orbit—personal experience and literature review]. *Klin Oczna.* 2008;110(1-3):108–111.

- [167] Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol*. 1991 Apr;109(4):532–536.
- [168] Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol*. 1991 Apr;109(4):527–531.
- [169] Rankin SJ. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999 Jun;43 Suppl 1:S176–182.
- [170] Sergott RC, Aburn NS, Tribble JR, Costa VP, Lieb WE, Flaharty PM. Color Doppler imaging: methodology and preliminary results in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994 May;38 Suppl:65–70.
- [171] Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler flow imaging in central retinal vein occlusion: a new diagnostic technique? *Radiology*. 1993 Jun;187(3):847–850.
- [172] Williamson TH, Baxter GM, Dutton GN. Color Doppler velocimetry of the optic nerve head in arterial occlusion. *Ophthalmology*. 1993 Mar;100(3):312–317.
- [173] Wolff-Kormann PG, Kormann BA, Riedel KG, Hasenfratz GC, Stefani FH, Spengel FA, et al. Quantitative color Doppler imaging in untreated and irradiated choroidal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 May;33(6):1928–1933.
- [174] Flaharty PM, Lieb WE, Sergott RC, Bosley TM, Savino PJ. Color Doppler imaging. A new noninvasive technique to diagnose and monitor carotid cavernous sinus fistulas. *Arch Ophthalmol*. 1991 Apr;109(4):522–526.
- [175] Seifertl BU, Vilser W. Retinal Vessel Analyzer (RVA)—design and function. *Biomed Tech (Berl)*. 2002;47 Suppl 1 Pt 2:678–681.
- [176] Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Graselli U, Eichler HG, Wolzt M. A comparison between laser interferometric measurement of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulsatile ocular blood flow. 2. Effects of changes in pCO₂ and pO₂ and of isoproterenol. *Eye (Lond)*. 2000 Feb;14 (Pt 1):46–52.
- [177] Fuchsjäger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, Rainer G, Kircher K, Buehl W, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Mar;45(3):834–839.

- [178] Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I. Pressure compliance of the optic nerve head in low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1987 Mar;71(3):181–187.
- [179] Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, et al. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound*. 2003 Jun;31(5):258–273.
- [180] Harris A, Kagemann L, Cioffi GA. Assessment of human ocular hemodynamics. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(6):509–533.
- [181] Hejil A, Traverso C, Azuara-Blanco A, Gandolfi S, Grehn F, Hollo G. European Glaucoma Society. Terminology and guideline for glaucoma. 3rd ed. 96-97. Editrice Dogma; 2009.
- [182] Mroczkowska S, Benavente-Perez A, Negi A, Sung V, Patel SR, Gherghei D. Primary Open-Angle Glaucoma vs Normal Tension Glaucoma. The vascular perspective. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:36–43.
- [183] Perk J, De backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:937–966.
- [184] Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR, Costa VP, Frenkel REP, Garhofer Gea. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol Scand*. 2011;(89):e609–e630.
- [185] Ciulla T, Harris A, Kagemann L. Transpupillary thermotherapy for subfoveal occult choroidal neovascularization: effect on ocular perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;42:3337–3340.
- [186] Perucho Martinez S, Toledano Fernández N. Actualización e interpretación de las técnicas diagnósticas en oftalmología. vol. 1. 1st ed. ENE ediciones, S.A; 2008.
- [187] Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):85–93.
- [188] Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000 Jul;107(7):1287–1293.
- [189] Zhang L, Xu L, Yang H. Risk factors and the progress of primary open-angle glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009 Apr;45(4):380–384.
- [190] Drance SM. Some factors in the production of low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1972 Mar;56(3):229–242.

- [191] Kamal D, Hitchings R. Normal tension glaucoma—a practical approach. *Br J Ophthalmol*. 1998 Jul;82(7):835–840.
- [192] Goldberg I, Hollows FC, Kass MA, Becker B. Systemic factors in patients with low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1981 Jan;65(1):56–62.
- [193] Mermoud A. Glaucoma and risk factors. Comparative study of cardiovascular risk factors in primary open-angle glaucoma, normal-pressure glaucoma and simple ocular hypertension. *Rev Med Suisse Romande*. 1996 Jan;116(1):51–58.
- [194] Grzybowski A, Harris A. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009 Jun;18(360):25.
- [195] Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007 Jul;114(11):1965–72.
- [196] Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1568–1572.
- [197] Stalmans I, Harris A, Fieuws S, Zeyen T, Vanbellinghen V, McCranor L, et al. Color Doppler imaging and ocular pulse amplitude in glaucomatous and healthy eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:580–587.
- [198] Gherghel D, Orgul S, Dubler B, Lubeck P, Gugleta K, Flammer J. Is vascular regulation in the central retinal artery altered in persons with vasospasm? *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1359–1362.
- [199] Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol*. 2000;(130):597–605.
- [200] Harris A, Joos K, Kay M, Evans D, Shetty R, Sponsel WE, et al. Acute IOP elevation with scleral suction: effects on retrobulbar haemodynamics. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:1055–1059.
- [201] Joos K, Kay MD, Pillunat LE, Harris A, K GE, Feuer WJ, et al. Effect of acute intraocular pressures changes on short posterior ciliary artery haemodynamics. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:33–38.
- [202] Liu CJ, Chou YH, Chou JC, Chiou HJ, Chiang SC, Liu JH. Retrobulbar haemodynamic changes studied by colour Doppler imaging in glaucoma. *Eye (Lond)*. 1997;11:818–826.

- [203] Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG, Murray DL, McMeel JW. Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmic Res.* 1991;(23):162–170.
- [204] Drakouu AA, Koutsiaris AG, Tachmitzi SV, Roussas N, Tsironi E, Giannoukas AD. The importance of ophthalmic artery hemodynamics in patients with atheromatous carotid artery disease. *Int Angiol.* 2011 Dec;30(6):547–54.
- [205] Touyz RM. Vascular remodeling, retinal arteries, and hypertension. *Hypertension.* 2007;50:603–604.
- [206] Cheung N, Sharrett AR, Klein R, Criqui MH, Islam FMA, Macura KJ, et al. Aortic distensibility and retinal arteriolar narrowing: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2007;50:617–622.
- [207] Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet.* 2001;358:1134–1140.
- [208] Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005;293:63–69.
- [209] Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmologica.* 2005;219(1):1–10.
- [210] Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;38(Suppl.):S3–6.
- [211] Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open angle glaucoma. A population based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995;(113):216–21.
- [212] Drance SM, Douglas GR, Wijsman K, Schulzer M, Britton RJ. Response of blood flow to warm and cold in normal and low tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 1988;(105):35–9.
- [213] Mitchell P, Smith W, Chey T, Henley PR. Open angle glaucoma and glaucoma-the blue Mountains eye study, australia. *Ophthalmology.* 1997;(104):712–18.
- [214] Sato T, Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:170–5.

- [215] Oh SW, Lee S, Park C, Kim DJ. Elevated intraocular pressure is associated with insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:434–40.
- [216] Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1994;101(1173-7).
- [217] Lin HC, Chien CW, Hu CC, Ho JD. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. *Ophthalmology*. 2010;117(2088-95).
- [218] Ellis JD, Evans JM, Ruta DA. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:1218–24.
- [219] Mitchell P, Lee AJ, Rohtchina E, Wang JJ. Open angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma*. 2004;13:319–26.
- [220] Ulrich A, Barth T. Detection of disturbed autoregulation of the peripapillary choroid in primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 1996;27:746–57.
- [221] Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90:40L–8L.
- [222] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
- [223] Voogd S, Wolfs RC, Jansonius NM, Witteman JC, Hofman A. Atherosclerosis, C-reactive protein, and risk for open angle glaucoma: the rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3772–6.
- [224] Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: a risk factor for glaucoma? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;2:849–61.
- [225] Tan GS, Wong TY, Fong CW, Aung T. Diabetes, metabolic abnormalities, and glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1354–61.
- [226] Tanaka C, Yamazaki Y, Yokoyama H. Study on the progression of visual field defect and clinical factors in normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45:117.

- [227] Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;(13):43–9.
- [228] Hoehn R, Mirshahi A, Hoffman UB E M Kottler, Wild PS, Laubert-Reh D, Pfeiffer N. Distribution of intraocular pressure and its association with ocular pressure and its association with ocular features and cardiovascular risk factors. The Gutenberg Health study. *Ophthalmology*. 2013;120:961–8.
- [229] Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, Mitchell P. Retinal vessel caliber is associated with the 10 year incidence of Glaucoma. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;(120):84–90.
- [230] Realini T. Normal tension glaucoma different from primary open-angle glaucoma? *glaucoma*. 2009 Feb;.
- [231] Doyle A, Bensaïd A, Lachkar Y. Central corneal thickness and vascular risk factors in normal tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:191–195.
- [232] Ong K, Farinelli A, Billson F, Houang M, Stern M. Comparative study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with low tension glaucoma and control subjects. *Ophthalmology*. 1995;(102):1632–1638.
- [233] Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and lowtension glaucoma: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:1105–1108.
- [234] Schulzer M, Drance SM, Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR, Lau W. Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. *Br J Ophthalmol*. 1990;74:196–200.
- [235] Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:699–708.
- [236] Hayreh SS. The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999;43:S27–S42.
- [237] Lander J, Goldberg I, Graham SL. Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002;30:242–247.
- [238] Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, Cure J, Olinger RE. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:168–172.

- [239] Suzuki J, Tomidokoro A, Araie M, Tomita G, Yamagami J, Okubo T, et al. Visual field damage in normal-tension glaucoma patients with or without ischemic changes in cerebral magnetic resonance imaging. *Jpn J Ophthalmol*. 2004;48:340–344.
- [240] Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Brain Res*. 2002;21:359–393.
- [241] Harris A, Wirostko B. Cerebral blood flow in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013;22:46–8.
- [242] Jau Der H, Chao Chien H, Herng Ching L. Open angle glaucoma and the risk of stroke development. *Stroke*. 2009;40:2685–2690.
- [243] Wu SY, Nemesure B, Hennis A, Schachat AP, Hyman L, Leske MC. Barbados Eye Studies Group. Open angle glaucoma and mortality. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:365–370.
- [244] Akbari M, Akbari S, Pasquale LR. The association of primary open angle glaucoma with mortality: a meta-analysis of observational studies. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:204–210.
- [245] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(11):1487–1495.
- [246] Hiller R, Podgor MJ, Sperduto RD. High intraocular pressure and survival: the framingham studies. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(4):440–445.
- [247] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115:1859–68.
- [248] Osborne NN, Ugarte M, et al C. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(6):102–128.
- [249] Hayreh SS. Progress in the understanding of vascular etiology of glaucoma. *Current opinion in ophthalmology*. 1994;5(2):26–35.
- [250] Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti F, Yu L, Anastopoulos Eea. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2013;(155):843–51.

- [251] De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, Ritch R, Krupin T. Low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2012;(154):702–11.
- [252] Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfig D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high tension and normal tension primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(3):320–328.
- [253] Hakki B, Murat D, Ihsan O, Dilek E. Ocular blood in Healthy and Primary Open-angle glaucomatous Eyes. *Ophthalmologica*. 2002;216(6):434–437.
- [254] Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and edema of optic disc. *Br J Ophthalmol*. 1969;(53):721–748.
- [255] Lestak J, Tintera J, Svata Z, Ettlér L, Rozsival P. Glaucoma and CNS. Comparison of MRI results in high tension and normal tension glaucoma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157:Epub ahead of print.
- [256] Spaeth GL. Low tension glaucoma: its diagnosis and management. *Documenta Ophthalmologica Proceedings Series*. 1980;22:263–268.
- [257] Samuelson TW, Spaeth GL. Focal and diffuse visual field defects: their relationship to intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 1993;24(8):519–525.
- [258] Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. *Am J Ophthalmol*. 1984;97(6):730–737.
- [259] Miller KM, Quigley HA. Comparison of optic disc features in low tension and typical open angle glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 1987;18(12):882–889.
- [260] Sakata R, Alhara M, Murata H, Saito H, Iwasse A, Yasuda N, et al. Intraocular pressure change over a habitual 24-hour period after changing posture of drinking water and related factors in normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;(54):5313–20.
- [261] Choi J, Lee JR, Kook MS, Lee Y, Lee KS, Na JH, et al. Relationship between 24 hour mean ocular perfusion pressure fluctuation and rate of paracentral visual field progression in Normal-Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;20:Epub ahead of print.

- [262] Greve EL, Geijssen HC. Comparison of glaucomatous visual field defects in patients with high and with low intraocular pressures. *Documenta Ophthalmologica Proceedings Series*. 1983;35:101–105.
- [263] Sjogren H. A study of pseudoglaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1946;24:239.
- [264] Drance SM. The visual field of low tension glaucoma and shock induced optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(8):1359–1361.
- [265] Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburger JJ. Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low tension and high tension primary open glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1997;124(6):805–813.
- [266] Motolko M, Drance SM, Douglas GR. Visual field defects in low tension glaucoma. Comparison of defects in low tension glaucoma and chronic open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(7):1074–1077.
- [267] Iester M, Mikelberg FS. Optic nerve head morphologic characteristics in high-tension and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;97(3):1010–1013.
- [268] Iester M, De Feo F, Douglas GR. Visual field loss morphology in high and normal tension glaucoma. *Journal of ophthalmology*. 2012;(14):1–8.
- [269] Kaiser HJ, Flammer J. *Atlas de campo visual*. 1-195. Buser:Basilea; 1991.
- [270] Sharma NC, Bangiya D. Comparative study of ocular blood flow parameters by color doppler imaging in healthy and glaucomatous eye. *Indian J Radiol Imagin*. 2006;16:679–82.
- [271] Marianovic I, Martinez A, Benitez-del Castillo J. Retrobulbar hemodynamics parameters in open-angle and angle-closure glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2012;26:523–8.
- [272] Cho HK, Kee C. Comparison of the progression rates of the superior, inferior and both hemifields defects in normal-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:958–68.
- [273] Heijl A, Buchholz P, Norrgren G, Bengtsson B. Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:406–12.

- [274] Fukuchi T, Yoshino T, Sawada H, Seki M, Togano T, Tanaka T, et al. Progression rate of total, and upper and lower visual field defects in open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2010;(18):1315–23.
- [275] Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;(108):1779–1788.
- [276] Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and frequency doubling technology perimetry abnormalities in ocular hypertensive eyes. *Ophthalmology*. 2003;110:1903–1908.
- [277] Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:131–137.
- [278] Henderson PA, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Relationship between central corneal thickness and retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients. *Ophthalmology*. 2005;112:251–256.
- [279] Mohamed Noor J, Bouchmann F, Siddiqui MA, Atta HR, Leslie T, Maharajan P, et al. Correlation between corneal and scleral thickness in glaucoma. *J Glaucoma*. 2009;18:32–36.
- [280] Burgoyne CF, Morrison JC. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma*. 2001;10(16-18).
- [281] Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(868-875).
- [282] Evans DW, Harris A, Garrett M, Chung HS, Kagemann L. Glaucoma patients demonstrate faulty autoregulation of ocular blood flow during posture change. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:809–813.
- [283] Hasler PW, Orgul S, Gugleta K, Vogten H, Zhao X, Gherghel D, et al. Vascular dysregulation in the choroid of subjects with acral vasospasm. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:302–307.
- [284] Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:862–870.
- [285] Yazdi HD, Faraji S, Ahmadi F, Shahmirzae R. Color Doppler indices of orbital arterial flow in end-stage renal disease patients; are the changes related to chronic hemodialysis or chronic renal failure? *Iran J Radiol*. 2012;9(1):12–6.

- [286] Lockhart CJ, McCann A, Agnew CA, Halmilton PK, Quinn CE, McClenaghan V. Impaired microvascular properties in uncomplicated type 1 diabetes identified by Doppler ultrasound of the ocular circulation. *Diab Vasc Dis Res.* 2011 Jul;8(3):211–20.
- [287] Basturk T, Akcay M, Albayrak R, Unsal A, Ulas T, Koc Y. Correlation between the resistive index values of renal and orbital arteries. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(5):332–9.
- [288] Baydar S, Adapinar B, Kebapci N, Bal C, Topbas S. Colour Doppler ultrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy. *Australas Radiol.* 2007 Jun;51(3):230–5.
- [289] Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, Saito Y. Ocular circulation in diabetic patients with coronary artery disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006 Feb;244(2):163–9.
- [290] Almeida Freitas DB, Meira Freitas D, Melo LA, Parnhos A, Iared W, Ajzen S. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Oftalmol.* 2011 Sep-Oct;74(5):326–9.
- [291] Maruyoshi H, Kojima S, Nagayoshi Y, Horibata Y, Kaikita K, Sugiyama S, et al. Waveform of ophthalmic artery Doppler flow predicts the severity of systemic atherosclerosis. *Circ J.* 2010 Jun;74(6):1251–6.
- [292] Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Richards JE, Musch DC. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012;119:2074–81.
- [293] Martinez A, Garcia-Serrano JL, Benítez del Castillo J. Flujo sanguíneo ocular y glaucoma. Grupo Español para el estudio del Flujo Ocular (GEFO). *Oculística Andaluza.* 2007;1:9–18.
- [294] Martinez A, Sánchez-Salorio M. Predictor for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:541–52.