



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ESTUDIO CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LA NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUÉMICA ANTERIOR NO ARTERÍTICA



**TESIS DOCTORAL**  
**Ignacio García Basterra**

**Directores: José Manuel García Campos y Marc Stefan  
Dawid Milner**

**Programa: Neurociencias y sus Aplicaciones Clínicas  
Departamento de Neurofisiología y Oftalmología  
Facultad de Medicina. Universidad de Málaga 2017**

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE NEUROFISIOLOGÍA Y  
OFTALMOLOGÍA**

**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA  
ÓPTICA EN LA NEUROPATÍA ÓPTICA  
ISQUÉMICA ANTERIOR NO ARTERÍTICA**

Ignacio García Basterra


Directores: José Manuel García Campos y Marc Stefan Dawid  
Milner

Programa: Neurociencias y sus Aplicaciones Clínicas



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Ignacio García Basterra

 <http://orcid.org/0000-0001-9326-9559>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



PROF. JOSÉ MANUEL GARCÍA-CAMPOS Y PROF. MARC STEFAN DAWID  
MILNER

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral titulada "**Estudio con tomografía de coherencia óptica en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica**", ha sido realizada bajo nuestra dirección por Ignacio García Basterra en el Departamento de Oftalmología y Neurofisiología y ciencias del Deporte de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, reuniendo las condiciones necesarias para ser defendida en público y poder acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, firmamos la presente en  
Málaga, 10 de Enero de 2017

Fdo. Prof. García Campos

Prof. Dawid Milner



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento al Profesor D. José García Campos. Sin él hubiera sido imposible comenzar y acabar esta tesis. Gracias por sus ideas, su trabajo, sus correcciones y consejos, y sobretodo por su apoyo, constancia y por haber dedicado su tiempo a esta tesis.

Al Dr Marc Stefan Dawid Milner, por estar siempre disponible, por su confianza, amabilidad y disposición.

A la Dra Francisca Rius, por su ayuda con el análisis estadístico de la esta tesis. Su colaboración ha sido indispensable en este trabajo. Gracias por sus sugerencias y sus correcciones.

A la Dra Morillo, por su sabia ayuda y experiencia, por estar y sentirse siempre cerca, siempre dispuesta a ayudar y apoyar en todo momento. Gracias por sus consejos y paciencia.

A mis compañeros del servicio de oftalmología, que sin ellos hubiese sido imposible realizar este trabajo. Gracias por su amabilidad y generosidad, por compartir su material y, sobretodo, sus conocimientos. Ha sido un placer trabajar con ellos.

A mis amigos y familiares por estar animándome y apoyándome en todo momento.

A mis padres y hermana, que gracias a ellos aprendí que la constancia, el trabajo y el esfuerzo son la base del éxito.

A Eva. Sin ella este camino hubiese sido más largo y abrupto. Espero que éste sea uno más de los caminos que vamos a realizar juntos.

A los pacientes y sujetos controles, que me han regalado su tiempo y han dejado sus ojos en mis manos para colaborar a que se pueda realizar esta tesis.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



***"Como no estás experimentado en las cosas del mundo, todas las cosas que tienen algo de dificultad te parecen imposibles...  
Confía en el tiempo, que suele dar dulces salidas a muchas amargas dificultades"***

Miguel de Cervantes Saavedra.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# RESUMEN

---

## ESTUDIO CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LA NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUÉMICA ANTERIOR NO ARTERÍTICA

### OBJETIVOS:

Estudiar los hallazgos evolutivos de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA).

### TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional prospectivo de 21 pacientes afectados de NOIA-NA.

### MÉTODOS

22 ojos de 21 pacientes afectados de NOIA-NA fueron incluidos en el estudio y seguidos a lo largo de 1 año desde el inicio de los síntomas. En cada visita se realizó un análisis del nervio óptico y macular mediante OCT para estudiar el espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), la excavación papilar media (EP) y vertical (EPV), el tamaño del disco (TD), el área del anillo neuroretiniano (ANR), el grosor macular (GM), la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI) y el grosor coroideo (GC) macular y peripapilar. El pronóstico visual final se determinó con la mejor agudeza visual corregida (MAVC) y desviación media (DM) a los 12 meses del inicio. Se analizaron los cambios en las variables a lo largo del tiempo mediante un modelo lineal general para medidas repetidas (ANOVA de un factor con medidas repetidas) y se compararon los resultados con 43 sujetos sanos. Se utilizaron técnicas de regresión para el estudio de correlación entre los parámetros de OCT y las variables de pronóstico visual final.

### RESULTADOS:

A excepción de la agudeza visual ( $p=0.00$ ), no existieron diferencias significativas en los parámetros sistémicos y oculares estudiados entre el grupo NOIA-NA y sanos (todas las  $p>0.05$ ). En sujetos con NOIA-NA, las medias de la CFNR al inicio y fin fueron  $203.63 \pm 81.41 \mu\text{m}$  y  $59.50 \pm 11.52 \mu\text{m}$

respectivamente (valor en sanos:  $88.86 \pm 10.74 \mu\text{m}$ ; ambas  $p < 0.05$ ), las medias de la EP al inicio y fin fueron  $0.12 \pm 0.12$  y  $0.35 \pm 0.26$  (sanos:  $0.44 \pm 0.17$ ;  $p = 0.00$ ;  $p = 0.36$ ), las medias de la EPV al inicio y fin fueron  $0.09 \pm 0.11$  y  $0.34 \pm 0.28$  (sanos:  $0.42 \pm 0.17$ ;  $p = 0.00$ ;  $p = 0.84$ ), las medias del TD al inicio y fin fueron  $2.51 \pm 0.74 \text{ mm}^2$  y  $1.88 \pm 0.34 \text{ mm}^2$  (sanos:  $1.85 \pm 0.35 \text{ mm}^2$ ;  $p = 0.00$ ;  $p = 0.41$ ), las medias del ANR al inicio y fin fueron  $2.45 \pm 0.69 \text{ mm}^2$  y  $1.58 \pm 0.40 \text{ mm}^2$  (sanos:  $1.44 \pm 0.36 \text{ mm}^2$ ;  $p = 0.00$ ;  $p = 0.56$ ), las medias del GM fueron  $306.57 \pm 32.93 \mu\text{m}$  y  $253.43 \pm 21.48 \mu\text{m}$  (sanos  $278.72 \pm 19.03 \mu\text{m}$ ;  $p = 0.18$ ;  $p = 0.00$ ), las medias del espesor de la CCG + CPI fueron  $66.00 \pm 17.86 \mu\text{m}$  y  $55.17 \pm 7.19 \mu\text{m}$  (sanos  $81.16 \pm 8.90 \mu\text{m}$ ; ambas  $p < 0.05$ ), las medias del GC macular fueron  $258.73 \pm 99.76 \mu\text{m}$  y  $263.87 \pm 109.82 \mu\text{m}$  (sanos:  $268.19 \pm 58.56 \mu\text{m}$ ; ambas  $p > 0.05$ ) y las medias del GC peripapilar fueron  $152.26 \pm 88.84 \mu\text{m}$  y  $143.34 \pm 93.37 \mu\text{m}$  (sanos:  $185.84 \pm 64.93 \mu\text{m}$ ; ambas  $p > 0.05$ ). Existieron cambios a lo largo del tiempo en la CFNR, EP, EPV, TD, ANR, GM y CCG + CPI (todas las  $p < 0.05$ ) No se encontraron diferencias significativas entre el grosor coroideo macular ni peripapilar de ambos grupos ni cambios a lo largo del tiempo (todas las  $p > 0.05$ ). Se encontró una correlación lineal significativa entre la CCG + CPI a los 3 meses y la MAVC final ( $R^2 = 0.32$ ;  $p = 0.03$ ) y entre la CFNR a los 6 meses y la DM final ( $R^2 = 0.41$ ;  $p = 0.01$ ).

### **CONCLUSIONES:**

Cuantitativamente el espesor de la CFNR está aumentado al inicio de la NOIA-NA respecto a sanos, disminuye en los primeros 3 meses hasta ser inferior a controles y se mantiene estable en los siguientes 9 meses. Tanto la EP como la EPV están disminuidas respecto a controles al inicio de la NOIA-NA y aumentan progresivamente a lo largo del tiempo. El TD y área del ANR están aumentados al inicio y al mes de la NOIA-NA y alcanzan valores iguales al grupo control sano a los 3 meses del estudio. El grosor macular medio está aumentado en los ojos con NOIA-NA al inicio, su valor se reduce a lo largo del de los siguientes 3 meses y se mantiene estable en valores inferiores a los normales posteriormente. El grosor de la CCG + CPI está disminuido en ojos con NOIA-NA aguda en comparación con sujetos sanos y su valor disminuye progresivamente hasta los 6 meses de evolución. No se encontraron diferencias significativas entre grupos ni cambios a lo largo del tiempo en el



grosor coroideo. El grosor de la CFNR a los 6 meses tiene una correlación lineal con la DM a los 12 meses y el grosor de la CCG + CPI a los 3 meses tiene una correlación lineal con la MAVC a los 12 meses.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ÍNDICE

---

<b>1. ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>Vascularización del Nervio Óptico.....</b>	<b>9</b>
<b>Factores que influyen la vascularización del nervio óptico.....</b>	<b>13</b>
<b>Clasificación de la Neuropatía Óptica Isquémica.....</b>	<b>15</b>
<b>Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIA-NA).....</b>	<b>15</b>
<b>OCT en la Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica.....</b>	<b>27</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>
<b>Diseño del Estudio.....</b>	<b>41</b>
<b>Población en Estudio.....</b>	<b>41</b>
<b>Recogida de Datos de Historia Clínica y Exploración Oftalmológica.....</b>	<b>42</b>
<b>Análisis Estadístico.....</b>	<b>56</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
<b>Estudio descriptivo de la muestra.....</b>	<b>59</b>
<b>Estudio de la capa de fibras nerviosas retinianas.....</b>	<b>65</b>
<b>Estudio de las características del disco óptico.....</b>	<b>72</b>
<b>Estudio del grosor macular y de la capa de células ganglionares.....</b>	<b>76</b>
<b>Estudio del grosor coroideo.....</b>	<b>81</b>
<b>Variables relacionados con el pronóstico visual final.....</b>	<b>86</b>
<b>Ejemplos de pacientes con NOIA-NA.....</b>	<b>89</b>
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>115</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>119</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>133</b>
<b>11. RESUMEN EN INGLÉS.....</b>	<b>139</b>



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# 1. ABREVIATURAS

---

ACP: Arterias Ciliares Posteriores..

AGF: Angiografía con fluoresceína.

ANR: Anillo neuroretiniano.

AV: Agudeza visual.

CCG + CPI: Capa de células ganglionares y capa plexiforme interna.

CCG: Capa de células ganglionares.

CFNR: Capa de fibras nerviosas retinianas.

CV: campo visual.

D: Dioptrías.

EDI: Enhanced Depth Imaging.

EE: Equivalente esférico.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

EP: Excavación de la papila.

EPV: Excavación de la papila en el eje vertical.

ETDRS: Estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética.

GC: Grosor coroideo.

GL: Grados de libertad.

GM: Grosor macular

HD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de alta definición.

HP-OCT: Tomografía de coherencia óptica de gran penetración.

LA: Longitud axial.

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

NOIA: Neuropatía óptica isquémica anterior.

NOIA-A: Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica.

NOIA-NA: Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

OCT-EDI: Tomografía de coherencia óptica de mejora en la imagen profunda.

PCR: Proteína C Reactiva.

PIO: Presión intraocular.

TD: Tamaño del disco óptico.

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 2. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN

---

La neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA-NA) es la neuropatía óptica más frecuente en mayores de 50 años. Sin embargo existen grandes controversias y un enorme desconocimiento acerca de su íntima etiología y fisiopatología. El hecho de ser una enfermedad que afecta a la vascularización del nervio óptico hace muy difícil y complejo su estudio de forma no invasiva.

La llegada de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha significado una revolución en el campo de la oftalmología y neurología porque ha permitido el análisis preciso, fácil y no invasivo de estructuras oculares poco accesibles. El estudio y análisis de los hallazgos con OCT en enfermedades oftalmológicas y neurológicas nos está permitiendo conocer datos de ciertas patologías que sólo podían estimarse en estudios histológicos.

El insulto isquémico del nervio óptico que se produce tras un accidente en la vascularización del nervio óptico induce a cambios estructurales que podrían no sólo facilitar el diagnóstico, sino también el manejo y predicción pronóstica de estos sujetos. Por ello es vital conocer prospectivamente los cambios agudos y crónicos de las diferentes estructuras del nervio óptico y mácula en la NOIA-NA.

Creemos que esta tesis doctoral está plenamente justificada por las siguientes razones. En primer lugar, por la frecuencia de esta patología en las unidades de neuro-oftalmología de los hospitales. En segundo lugar porque nos enfrenta a una patología donde la pérdida de la agudeza visual irreversible es en la mayoría de los casos el resultado final. En tercer lugar porque el desarrollo de esta técnica de exploración ha permitido el análisis de estructuras antes silentes a los métodos de exploración clásicos. Por lo que cualquier aportación científica para conocer mejor los cambios in vivo así como los daños estructurales que provoca esta perversión vascular justificaría por sí solo la realización de este trabajo de investigación.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

### 3. OBJETIVOS

---

- I. Describir las características epidemiológicas de la NOIA-NA en nuestro medio.
- II. Describir y analizar los hallazgos tomográficos del disco óptico en pacientes afectados de NOIA-NA y compararlos con sujetos sanos.
- III. Analizar la evolución del grosor medio de la capa de fibras nerviosas retinianas en pacientes con NOIA-NA desde su inicio hasta el final del primer año y comparar los resultados con sujetos sanos.
- IV. Analizar la evolución del grosor macular y de la capa de células ganglionares en pacientes con NOIA-NA desde su inicio hasta el final del primer año y comparar los resultados con sujetos sanos.
- V. Analizar la evolución del grosor coroideo macular y peripapilar en pacientes con NOIA-NA desde su inicio hasta el final del primer año y comparar los resultados con sujetos sanos.
- VI. Estudiar posibles correlaciones de la capa de fibras nerviosas retinianas, el grosor macular, la capa de células ganglionares y el grosor coroideo con variables de pronóstico visual.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 4. INTRODUCCIÓN

---

La neuropatía óptica isquémica constituye una de las principales causas de ceguera o incapacidad de causa visual en personas de edad media y ancianos. Hasta 1974, numerosos epónimos, tales como neuritis óptica, papilitis arteriosclerótica, papilopatía senil, apoplejía papilar, pseudopapilitis vascular, opticomalacia o papilopatía isquémica, fueron utilizados para denominar esta patología, reflejando la controversia histórica acerca de su patogénesis. No fue hasta la aparición de los estudios que demostraron la afectación isquémica del nervio óptico cuando se empezó a denominar definitivamente neuropatía óptica isquémica.(1) El compromiso isquémico de la porción anterior del nervio óptico, irrigada por la circulación ciliar posterior, es lo que se conoce actualmente como neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA).(2-4)

### *Vascularización del Nervio Óptico*

La principal fuente de vascularización de la cabeza del nervio óptico son las arterias ciliares posteriores (ACP) a través de la coroides peripapilar y las ACP cortas. Esta red vascular tiene una distribución sectorial, lo que explica la alteración visual segmentaria en la afectación isquémica del nervio óptico.

La superficie de la capa de fibras nerviosas, zona más anterior del nervio óptico, está irrigada por las arteriolas retinianas. En algunos casos, la región temporal puede ser nutrida a través de la circulación de ACP desde la región prelaminar. La arteria ciliarretiniana, cuando está presente, vasculariza el sector correspondiente de esta capa superficial. La región prelaminar, situada entre la capa superficial de fibras nerviosas y la lámina cribosa, es dependiente de la vascularización de las ramas delgadas centrípetas provenientes de la coroides peripapilar. Al igual que la distribución de la circulación de ACP, esta vascularización es sectorial.(5,6) La región de la lámina cribosa es nutrida por ramas centrípetas desde las ACP cortas de forma directa o a través del Anillo de Zinn-Haller, cuando está presente. A este nivel, los vasos (10-20  $\mu\text{m}$  de diámetro) descansan en el septo fibroso y forman un plexo capilar denso que

## Introducción

hace de esta parte de la cabeza del nervio óptico una estructura altamente vascularizada.(7) La región retrolaminar es irrigada fundamentalmente desde zona periférica, por ramas recurrentes piales desde la coroides peripapilar y el anillo de Zinn-Haller, o, en su defecto, de ACP cortas. Junto a ellas, ramas piales de la arteria central de la retina y de otras arterias orbitarias pueden también irrigar este área. En esta zona puede existir en determinados sujetos, una vascularización axial centrífuga proveniente de ramas de la porción intraneural de la arteria central de la retina.(8) (Figura 1)

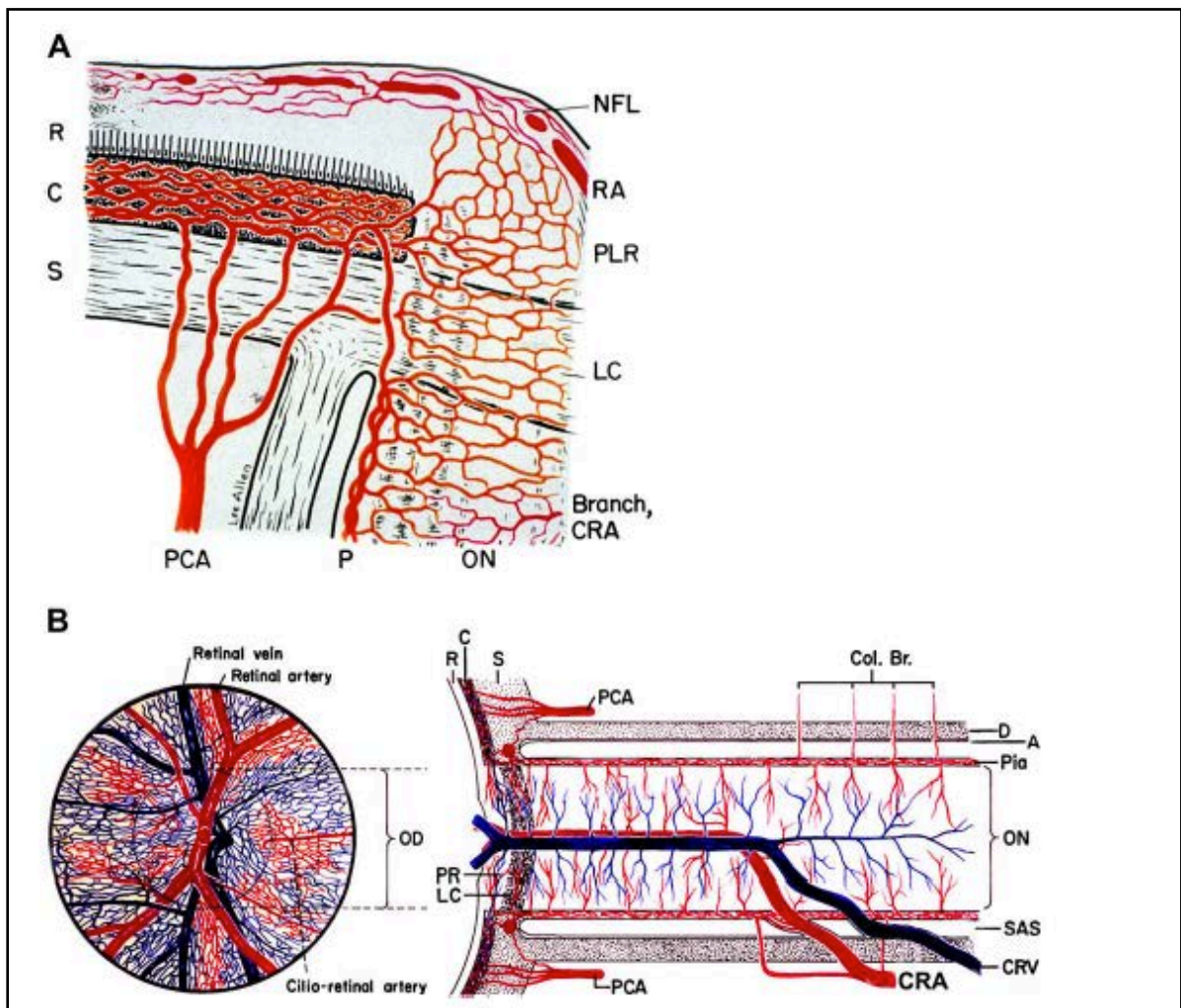


Figura 1. Representación esquemática de la vascularización de la cabeza del nervio óptico (A) y el nervio óptico (B). A=aracnoides; Ant.Sup.Hyp.Art.=arteria hipofisiaria superoanterior; C=coroides; CAR y CRA=arteria central de la retina; Col. Br.= ramas colaterales; CRV=vena central de la retina; CZ=círculo de Zinn-Haller; D=duramadre; ICA=arteria carótida interna; LC= lamina cribosa; LPCA= arteria ciliar posterior lateral; Med. Mus=arteria muscular media; MPCA=arteria ciliar posterior media; NFL=superficie de capas de fibras nerviosas del disco óptico; OA=arteria oftálmica; OD=disco óptico; ON= nervio óptico; P= piamadre; PCA= arteria ciliar posterior; PR y PLR= región prelaminar; R=retina; RA= arteriola retiniana; Rec. Br. CZ= ramas recurrentes de piamadre desde coroides peripapilar y anillo de Zinn-Haller; S=esclera; SAS=espacio subaracnoideo. *Ischemic Optic Neuropathy. Hayreh SS. Prog Retin Eye Res 28 (2009) 34-62.*

## *Introducción*

La región posterior del nervio óptico muestra un drenaje más directo y simple. Entre la cabeza del nervio óptico y la entrada de la arteria central de la retina en el nervio óptico se nutre de un sistema de vasos centrípetos que llegan desde la periferia formando un plexo vascular compuesto por múltiples ramas piales provenientes de la coroides peripapilar, círculo de Zinn-Haller, arteria central de la retina, arteria oftálmica y otras arterias orbitarias. En el 75% de los nervios existe una circulación axial centrífuga que se suple de uno a ocho ramas intraneurales de la arteria central de la retina. La región más posterior del nervio óptico se nutre de ramas centrípetas de los plexos vasculares piales formados a partir de pequeñas arterias colaterales desde la arteria oftálmica y, menos frecuentemente, desde otras arterias orbitarias. (8,9) En un 10% de los nervios puede haber además una circulación axial centrífuga dependiente de ramas intraneurales de la arteria central de la retina. Tanto la parte intracanalicular como la intracraneal del nervio óptico, reciben solamente vascularización de ramas centrípetas desde la arteria oftálmica y otras arterias orbitarias (arteria hipofisaria superoanterior, arteria cerebral anterior, arteria comunicante anterior o arteria oftálmica).(9) (Figura 2)

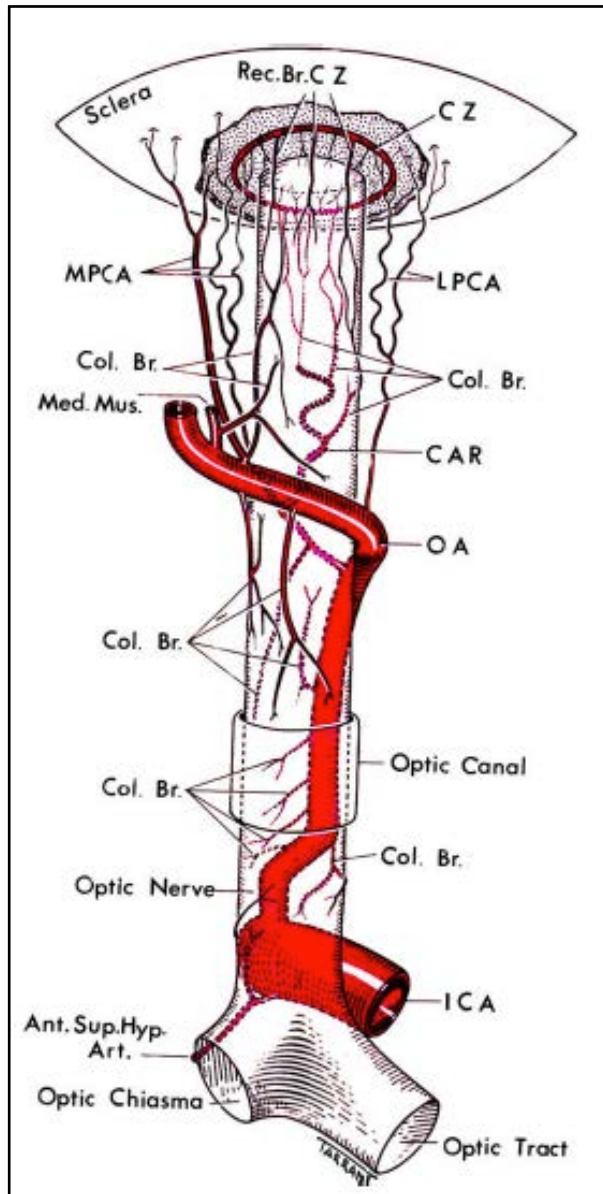


Figura 2. Vascularización del nervio óptico y localización del anillo de Zinn-Haller (CZ). Ver abreviaciones en figura 1. *Ischemic Optic Neuropathy. Hayreh SS. Prog Retin Eye Res 28 (2009) 34-62.*

El drenaje venoso del nervio óptico se realiza esencialmente a través de la vena central de la retina. La región prelaminar también drena a las venas coroideas peripapilares dando lugar al desarrollo de colaterales retinociliares en situaciones de oclusión de la vena central de la retina posteriores a la lámina cribosa. Así mismo, otras pequeñas venas tributarias que conectan con venas orbitarias ayudan al drenaje venoso de la parte posterior del nervio óptico.(2)

## **Factores que influyen en la vascularización del nervio óptico**

El conocimiento de los factores que influyen en el flujo vascular en el nervio óptico es primordial para entender la patogénesis de las enfermedades isquémicas que afectan a este nervio. El flujo sanguíneo en el nervio óptico se puede calcular según la fórmula:

$$\text{Flujo vascular} = \frac{\text{Presión de perfusión}}{\text{Resistencia al flujo}}$$

Tanto los factores que determinan el flujo vascular en el nervio óptico, ya sea alterando la presión de perfusión como la resistencia al flujo, como aquellos que determinan la anatomía vascular pueden modificar su vascularización y consecuentemente su fisiología y patología:

- Variaciones anatómicas de la vascularización del nervio óptico: múltiples variaciones interindividuales(3,4,10) de la anatomía vascular han sido descritos en estudios de diferentes especies e incluso, variaciones intraindividuales han sido demostradas en seres humanos.(8,11)
- Variaciones en el patrón de circulación de las ACP: existen variaciones en el número de ACP (puede haber de 1 a 5 ACP, siendo 2-3 el número más frecuente),(4) variaciones en el área de irrigación de cada ACP, en la locación de las zonas en riesgo de isquemia(6,12) y en la media de presión arterial en las ACP.(10)
- Factores que influyen en la resistencia al flujo vascular: eficiencia de la autorregulación del flujo de la cabeza del nervio óptico, cambios vasculares en arterias y arteriolas que irrigan en nervio óptico y propiedades reológicas de la sangre.
- Factores que influyen en la capacidad de autorregulación del flujo vascular en la cabeza del nervio óptico. El objetivo de la autorregulación es mantener constante el flujo vascular, la presión capilar y el aporte de nutrientes en un tejido a pesar de los cambios en la presión de perfusión. La autorregulación es producida por alteraciones en la resistencia vascular secundarios a cambios en el tono de los vasos. Aunque es bien conocido que las arteriolas terminales regulan la resistencia al flujo sanguíneo cambiando el tono de sus paredes y

## Introducción

consecuentemente su diámetro (se dilatan para aumentar el flujo sanguíneo cuando la presión de perfusión disminuye y se contraen para reducir el flujo en la hipertensión arterial), estudios recientes han demostrado que los pericitos de los capilares pueden jugar un papel importante por la presencia de las proteínas contráctiles actina y miosina.(13-15) El mecanismo exacto de la autorregulación no se conoce completamente. Según la hipótesis metabólica, el tono muscular de las arteriolas es regulado por la concentración local de productos metabólicos, oxígeno y dióxido de carbono. La hipótesis miogénica defiende que el aumento de la presión intravascular causa vasoconstricción por sí misma y, según la hipótesis neurogénica, la autorregulación se produce por cambios en el tono autonómico, aunque no hay evidencia actualmente de la existencia de aferencias autonómicas en la retina ni en el nervio óptico.(16) Por el contrario, sí está demostrado que existe un límite de cuanto se pueden contraer o dilatar las arteriolas o capilares para mantener el flujo vascular constante en el nervio óptico.(17,18) La autorregulación por tanto, sólo tendría un rango crítico actuación y no influenciaría en el flujo vascular fuera de esos límites. Estos límites además pueden variar de una persona a otra, debido a que existen múltiples factores sistémicos y locales, tales como el envejecimiento, la hipertensión arterial, la diabetes, arteriosclerosis, hipercolesterolemia y otros aún desconocidos, que pueden influenciar en la capacidad de autorregulación.(19) Consecuentemente, cuando hay una pérdida de la autorregulación, el flujo vascular es directamente proporcional a la presión de perfusión. Por ello, la disminución de esta presión podría actuar como un posible detonante en la afectación isquémica de estos nervios vulnerables.

- Factores que influyen la presión arterial sistémica. Tanto la hipertensión como la hipotensión arterial pueden influenciar el flujo del nervio óptico de diferentes maneras. La hipertensión arterial puede disminuir el flujo al aumentar la resistencia vascular en las arteriolas terminales, induciendo cambios vasculares en los vasos e impidiendo la autorregulación. Una caída de la presión arterial por debajo de cierto nivel crítico de autorregulación podría disminuir el flujo en el nervio.(20)

- Presión intraocular. La presión de perfusión en el nervio óptico es igual a la media de la presión arterial menos la presión intraocular. De esta manera, existe una relación inversa entre la presión intraocular y la presión de perfusión del nervio óptico.(16)

### **Clasificación de la Neuropatía Óptica Isquémica**

Basados en los estudios de Hayreh y colaboradores(21) se han definido dos tipos de entidades según la afectación isquémica del nervio óptico:

- Neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA): debido a la afectación isquémica de la parte anterior del nervio óptico cuya vascularización es aportada por la arterias ciliares posteriores (ACP).
- Neuropatía óptica isquémica posterior: debido a la afectación posterior del nervio óptico por afectación de vascular de múltiples vías vasculares a excepción de las ACP.

La afectación isquémica anterior del nervio óptico puede ser debida a dos mecanismos con fisiopatología diferente y que definen los dos subtipos de NOIA. Una forma arterítica causada por vasculitis sistémica con afectación de medianos y grandes vasos. Es debida casi invariablemente a Arteritis de Células Gigantes aunque ha sido también descrita en otros casos vasculitis sistémica como en la poliarteritis nodosa, lupus y Herpes Zóster.(16) Aunque la forma no-arterítica es el tipo más frecuente de neuropatía óptica isquémica, su fisiopatología aún no es completamente conocida.

### **Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIA-NA)**

#### **Epidemiología**

En personas mayores de 50 años se estima que la NOIA-NA tiene una incidencia media anual de entre 2,3 y 10,2 por cada 100000 personas,(22-24) lo que representa alrededor de 6000-8000 nuevos casos cada año. Es ligeramente más frecuente en varones (58% varones vs 42% mujeres) y claramente más prevalente en personas de raza blanca.(25) La edad media de afectación es a los 61 años, con un 11% en personas menores de 45 años, un 49% en personas entre 45-64 años y un 40% en mayores de 65 años.

Diferentes estudios han reportado hasta un 23% de afectados eran menores de 50 años por lo que no se puede considerar esta patología como exclusiva de personas de edad avanzada.

### ***Clínica y Evolución***

La gran mayoría de los pacientes afectados de NOIA-NA cursan con una súbita e indolora pérdida de visión monocular normalmente percibida al levantarse por la mañana. Cuando la afectación visual es progresiva, los pacientes normalmente lo notan por la mañana. Algunos sujetos pueden referir visión borrosa intermitente cuando el campo visual afectado se interpone sobre el eje visual debido a fijación inconsciente entre los escotomas y los islotes de visión preservada. Los pacientes frecuentemente refieren pérdida de visión nasal y menos comúnmente pérdida de visión altitudinal.(16)

La agudeza visual suele estar afectada (50% con AV de 0,5, 33% con AV de 1 y 21% con visión peor del 0,1) lo que muestra que la presencia de una AV normal no descarta esta enfermedad.(26,27) A pesar de las discrepancias en la literatura sobre la prevalencia de hipermetropía en estos pacientes, los estudios basados en la evidencia no han demostrado ningún patrón refractivo dominante.(28)

La afectación del campo visual es constante en pacientes con NOIA-NA. En los estudios con perímetro de Goldmann existe una prevalencia de defecto general del campo visual en un 83% con I-2e, un 79% con I-4e y un 69% con V-4e, y una prevalencia de escotoma dentro de los 30° centrales en el 55%, 49% y 36% respectivamente. El escotoma central aparece en un 49% con I-2e, un 44% con I-4e y un 29% con V-4e. El defecto altitudinal inferior es un hallazgo frecuente pero el defecto absoluto altitudinal inferior solo aparece en un 8%. Por el contrario, la pérdida visual absoluta del campo visual inferonasal es el defecto más frecuente en la NOIA-NA (22%). Por ello, una combinación de un defecto relativo altitudinal inferior con un defecto absoluto nasal inferior es el patrón más común en esta enfermedad.(29)

Tras la afectación isquémica aguda puede existir un empeoramiento en la agudeza o campo visual en los primeros 6 meses.(27) Los pacientes con una agudeza visual igual o menor de 0,3 mejoran hasta en un 43% de los casos y

empeoran hasta un 19% de los mismos.(30)

Aunque la afectación bilateral simultánea es extremadamente infrecuente, la afectación del ojo contralateral tras una NOIA-NA puede ocurrir en aproximadamente un 15-17% de los casos a los 5 años.(31-33) El riesgo es mayor en hombres jóvenes diabéticos y en pacientes con baja agudeza visual inicial.(34) Aunque han sido reportados casos de recurrencia en el mismo ojo (no más de un 6% a los 5 años) se tratan frecuentemente de la progresión del mismo evento isquémico(35) más que de otro episodio superpuesto. La hipotensión arterial diastólica durante la noche ha sido el factor más relacionado con este tipo de recurrencias.(20)

### ***Fisiopatología***

La NOIA-NA es debida a isquemia de la cabeza del nervio óptico cuya principal fuente de vascularización es la circulación a través de las ACP. Las marcadas diferencias interindividuales en estas arterias junto con el patrón del flujo sanguíneo influyen la patogénesis y los hallazgos clínicos de esta enfermedad. Desde el punto de vista etiológico existen dos tipos de NOIA-NA:

- NOIA-NA provocada por hipoperfusión en la circulación de la cabeza del nervio óptico. Es la etiología, con diferencia, más frecuente de NOIA-NA. La mayoría de los casos se deben a una caída transitoria de la tensión arterial, sobre todo durante el sueño nocturno o tras dormir durante el día.(20,36) Raras veces se debe a isquemia ocular, estenosis severa de arteria carótida interna o arteria oftálmica,(37) shock que causa hipotensión severa o a un aumento agudo de la presión intraocular.(16) Una caída transitoria de la presión de perfusión origina una hipoperfusión en las ACP que, cuando sobrepasa el límite inferior de la capacidad de autorregulación, provocará isquemia en el nervio óptico. La severidad del daño variará dependiendo de la intensidad, duración de esa isquemia transitoria y de otros factores que influyen el flujo vascular en el nervio.
- NOIA-NA debida a lesiones embólicas de las arterias o arteriolas que irrigan la cabeza del nervio óptico. Se trata de una causa ocasional de NOIA-NA en la que el insulto isquémico es debido a un fenómeno

oclusivo. En este caso la extensión del daño en el nervio óptico suele ser masivo, severo y permanente, dependiendo del tamaño de la arteria afectada y la zona de nervio irrigada por la misma.(10,38) Esta forma tiene una patogénesis y clínica más parecida al de la forma arterítica que a la no arterítica.

En general, los factores de riesgo de la NOIA-NA son múltiples pudiendo dividirse de la siguiente manera:

1. Factores predisponentes: aquellos que hacen que la cabeza del nervio óptico sea más susceptible a la afectación isquémica pero no necesariamente producen NOIA-NA por sí solos. Se pueden dividir a su vez en:
  - a. *Factores de riesgo sistémicos*: existe una alta prevalencia de hipertensión arterial, hipotensión arterial nocturna, diabetes, cardiopatía isquémica, hiperlipidemia, arterioesclerosis y de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con NOIA-NA.(34,35,39) También existe relación con otras causas sistémicas como la hipotensión arterial debido a shock, intervención de bypass coronario, hemodiálisis, hemorragias masivas o recurrentes e hipertensión arterial maligna. La migraña, fallos de la autorregulación cardiovascular, la personalidad tipo A, la disección de carótida han sido también descritos en asociación a esta patología.
  - b. *Factores de riesgo locales*: el glaucoma de ángulo cerrado u otra causa de aumento agudo de presión intraocular, el edema de papila debido a otra causa, la localización de las zonas de riesgo isquémico ("watershed zones") de las ACP en relación al disco óptico, vasculopatías que afecten a los vasos que irrigan las ACP, y las drusas del nervio óptico han sido asociados a la NOIA-NA.(3) Aunque se ha sugerido que la asociación de la cirugía de cataratas con la aparición de NOIA-NA en el ojo contralateral,(40,41) no existe evidencia suficiente para confirmar dicho efecto, y probablemente se deba a la concurrencia de otros factores de riesgo.

## *Introducción*

Numerosos estudios han demostrado que en ojos con NOIA-NA hay una alta prevalencia de ausencia de excavación papilar.(28) Esto se correspondería anatómicamente con un canal escleral pequeño y unas aperturas de la membrana de Bruch más pequeñas de lo normal. Como consecuencia existiría un apilamiento de las fibras del nervio óptico cuando pasan a través del restringido espacio entre el disco óptico y la lámina cribosa. La isquemia o hipoxia de los axones en el disco óptico provocaría una perversión en el transporte axoplásmico, con el consecuente edema axonal. En un disco sin excavación los axones edematosos no podrían expandirse sin comprimir otros tejidos en el disco óptico. Los tejidos más vulnerables a la compresión son los capilares y vasos finos que descansan entre las fibras nerviosas, por tanto el edema produciría cambios vasculares que desencadenarían el evento isquémico y por ello se les considera «discos en riesgo» (Figura 3). En el conjunto de esta secuencia de eventos, la ausencia de excavación no sería un factor primario sino, simplemente, un factor secundario que contribuiría al daño isquémico una vez que éste ya ha iniciado.(16)

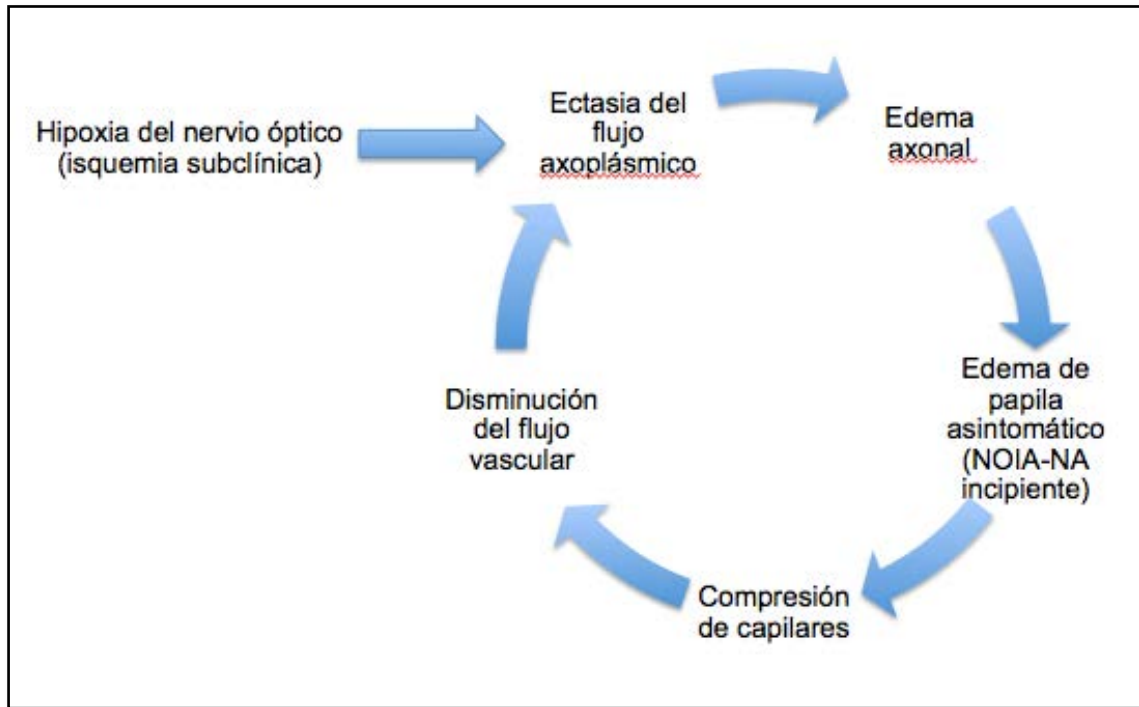


Figura 3 Secuencia de eventos para el desarrollo de la NOIA-NA.(16)

## 2. Factores precipitantes.

Se tratan de los factores de riesgo que actuarían como el desencadenante final de la isquemia en aquellos sujetos con factores predisponentes. La hipotensión arterial nocturna destaca como el factor más importante en esta categoría. Se ha demostrado con estudios de monitorización de la presión arterial durante 24h que en estos pacientes existe una marcada hipotensión durante el sueño y por ello, hasta en un 70% de los casos se descubren los síntomas al despertarse por la mañana. La caída de la tensión arterial durante la noche es un fenómeno fisiológico que está influenciado por múltiples factores. El uso de fármacos antihipertensivos por la noche o en la tarde podría acrecentar dicha caída desencadenando el cuadro.(20,42)

### **Hallazgos histopatológicos**

Las lesiones isquémicas del nervio óptico son inicialmente acelulares. Posteriormente existe una infiltración de macrófagos, y a las 4 semanas aparecen lesiones cavernosas con mucopolisacáridos. La localización de mucopolisacáridos en la región posterior y a lo largo del margen interno del

nervio sugiere que son producidos en los bordes de la lesión.(43)

### **Diagnóstico**

El diagnóstico habitual de la NOIA-NA se realiza mediante la concurrencia de una historia clínica compatible junto con hallazgos fundoscópicos típicos. Al no existir una prueba complementaria de imagen o funcional que permita objetivar la isquemia del nervio óptico, el diagnóstico se basa en la clínica y la exclusión de patologías locales o sistémicas con parecidos hallazgos. Es esencial por tanto, la realización de una prueba de neuroimagen para descartar lesiones compresivas o inflamatorias del nervio óptico y la realización de pruebas analíticas (VSG y PCR) y/o biopsia de la arteria temporal descartar la forma arterítica de la NOIA.

Los hallazgos fundoscópicos en la NOIA-NA incluyen el edema de papila frecuentemente asociado a hemorragias superficiales peripapilares, que son más frecuentes en pacientes diabéticos. El tiempo medio hasta la desaparición del edema desde el inicio de la pérdida visual es de 7.9 semanas, siendo más largo este periodo en pacientes diabéticos y más corto en pacientes con peor AV inicial y mayor afectación del campo visual.(44) El edema da paso a palidez papilar en 2-3 semanas siguiendo un patrón evolutivo característico. (Figura 4)



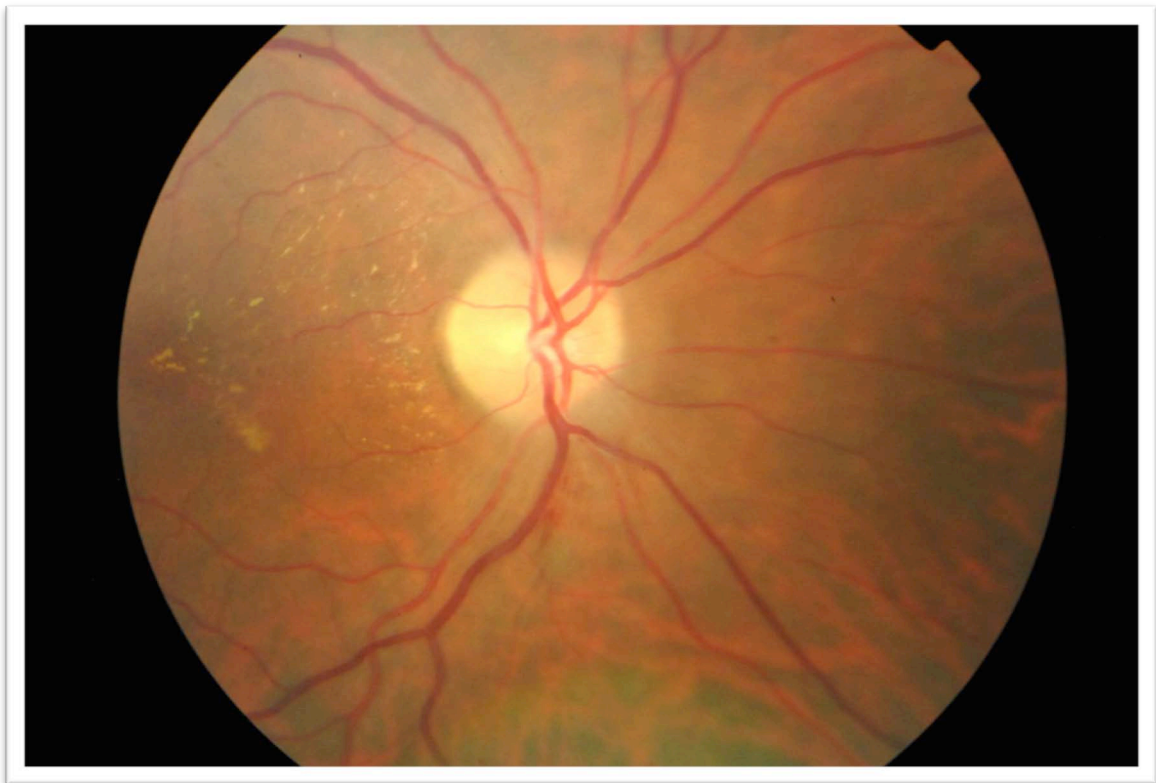
*Figura 4. Patrón evolutivo típico del edema de papila en la NOIA-NA.*

Por ello sólo al inicio del cuadro se objetivaría el edema papilar en el

## Introducción

sector dañado de forma congruente con el campo visual afectado.(45) Es posible también que al resolverse el edema la distribución de la palidez no se corresponda con la extensión y localización de la afectación del campo visual y de la capa de fibras nerviosas. Normalmente la exploración fundoscópica del ojo contralateral muestra un disco óptico con poca o ninguna excavación, dato que ayuda en el diagnóstico en casos dudosos. De hecho se ha descrito el aumento de la excavación en el ojo afectado tras la pérdida de fibras nerviosas en el nervio óptico como consecuencia del insulto isquémico.(46)

Ocasionalmente puede existir un levantamiento seroso de neuroepitelio peripapilar y entre papila y mácula debido a la extravasación y desplazamiento del edema.(47) Cuando esto ocurre pueden encontrarse depósitos lipídicos en la región peripapilar o macular, formando una estrella macular incompleta.(48)



*Figura 5. Estrella macular incompleta tras la resolución del edema en una NOIA-NA.*

La angiografía fluoresceínica muestra de forma constante un retraso o defecto del llenado de la región prelaminar y coroides peripapilar, pudiendo observarse zonas de isquemia coroidea peripapilares. La hiperfluorescencia tardía del disco es un hallazgo inespecífico y no tiene importancia diagnóstica en la NOIA-NA.(49,50)

### ***Diagnóstico diferencial***

El principal diagnóstico a excluir ante un paciente con edema de papila unilateral indoloro es una NOIA-A, ya que en estos casos hay gran propensión a la pérdida severa de visión en el ojo contralateral si no se trata con corticoides sistémicos. A diferencia de la NOIA-NA, la forma arterítica afecta casi exclusivamente a mayores de 60 años. Puede precederse de amaurosis fugax en el 7-18% de los casos y la mayoría tiene síntomas sistémicos de arteritis de células gigantes. El principal síntoma es la cefalea que está presente en dos tercios de los casos. La arteria temporal frecuentemente está indurada y con hiperestesia a la palpación pudiendo producir dolor al peinarse. La claudicación mandibular es muy específica de esta enfermedad y se describe como dolor o calambre que aumenta al masticar o hablar y mejora con el descanso. Un 40-60% tienen síntomas de polimialgia reumática que incluyen dolor en musculatura proximal de las extremidades, rigidez típicamente peor por las mañanas, artralgias, sudoración nocturna, pérdida de peso, anorexia y fatiga. Sin embargo, aproximadamente un 20% de los pacientes con biopsias positivas para arteritis de la temporal no tendrán ningún síntoma aparte de la pérdida de visión. A la exploración oftalmológica un 60-80% de los pacientes tendrán una AV menor de 0.1 y un 20% no tendrán percepción a la luz. El signo clásico fundoscópico es un edema de papila pálido. Las hemorragias peripapilares en astilla no son infrecuentes al igual que los exudados algodonosos.(16,51-55)

La neuritis óptica suele afectar a pacientes más jóvenes y está asociada a dolor ocular con el movimiento. Sin embargo, no podemos olvidar que hasta un 12 % de los pacientes con NOIA-NA pueden referir dolor o cefalea. Aunque la mayoría de las neuritis son retrobulbares, puede existir edema que es más difuso en comparación con el edema segmentado de la NOIA-NA.(56,57)

La neuropatía óptica compresiva también puede simular una NOIA-NA. A diferencia de la NOIA-NA el inicio de la pérdida de visión suele ser lentamente progresivo, aunque algunos pacientes pueden referir una pérdida brusca de visión. En nervio óptico suele aparecer pálido más que edematosos. No obstante, cuando el nervio óptico es comprimido cerca de la parte posterior del globo, como ocurre a menudo en los meningiomas del nervio óptico, puede

haber edema. La proptosis y los shunts optociliares alrededor del disco óptico sugieren fuertemente una neuropatía compresiva.(55)

La neuropatía óptica por amiodarona debe ser también considerados en el diagnóstico diferencial. El diagnóstico en estos casos es clínico. Suele producir edema de papila bilateral de inicio insidioso y que puede persistir durante meses a pesar de la retirada del fármaco. La presencia de síntomas sistémicos consistentes con toxicidad por amiodarona ayudan a orientar estos casos.(55,58)

La sífilis y sarcoidosis: aunque suelen asociarse a otros signos de inflamación intraocular, pueden producir NOIA-NA aislada, y hay que descartarlos en casos sospechosos. El aspecto infiltrativo del nervio óptico así como la existencia de síntomas sistémicos son esenciales para descartar estas etiologías. (59,60)

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)**

	<b>NOIA-NA</b>	<b>NOIA-Arterítica</b>	<b>Neuropatía óptica compresiva</b>	<b>Neuritis óptica</b>
<b>Edad</b>	40-60 años	> 60 años	Cualquier edad	18-45 años
<b>Visión</b>	Pérdida súbita de visión monocular	Pérdida súbita de visión monocular Puede afectar al ojo contralateral	Pérdida lenta y progresiva de visión monocular	Pérdida de visión en horas-días monocular
<b>Dolor</b>	Indolora	Indolora	Indolora	Dolor con el movimiento ocular
<b>Síntomas sistémicos</b>	No	Arteritis de la temporal, polimialgia reumática	No suele Posible focalidad neurológica	Focalidad neurológica
<b>Campo visual</b>	Defecto altitudinal	Defecto completo	Cualquier defecto	Escotoma paracentral
<b>Fondo de ojo</b>	Edema de papila con hemorragias en astilla y poca excavación del ojo contralateral	Edema pálido de papila, hemorragias en astillas, excavación progresiva	Papila normal, edematosa o pálida Shunts vasculares alrededor del disco	Edema de papila (niños) o disco normal (adultos) Puede haber células en vítreo

### **Tratamiento**

El manejo de la NOIA-NA ha sido objeto de controversia en las últimas décadas. La estrategia más correcta y unánime es tratar de controlar, reducir y/o suprimir los factores de riesgo causantes de esta enfermedad, con el objetivo fundamental de evitar la recurrencia en el ojo sano contralateral.(61) Como medidas específicas podemos destacar:

- EL cambio de medicamentos (fármacos antihipertensivos, sedantes, alcohol,  $\alpha$ -1 antagonistas para la hiperplasia benigna de próstata en hombres o para problemas vesicales en la mujer, fármacos para la disfunción eréctil) de la noche/tarde a la mañana para evitar la posibilidad de hipotensión nocturna.
- Despistaje de síndrome de apnea obstructiva del sueño si la historia es sugestiva.
- Si la presión intraocular es elevada o límite, tratar para mejorar la presión de perfusión en la cabeza del nervio óptico
- Aunque no existe un consenso completo, parece razonable plantear el uso de corticoides orales (1 mg/Kg) si se encuentra la NOIA-NA en fase aguda (con edema de papila) y no existe contraindicación. En el estudio con mayor número de pacientes (696 ojos con NOIA-NA) se observó que el grupo con corticoides orales tenía una resolución más rápida del edema y una alta probabilidad de mejorar la AV y CV comparado con el grupo control. En concreto, en ojos con una AV inicial de 0,3 o peor, existía una mejora del 70% en AV comparado con el 40% del grupo control. Igualmente en los pacientes con una afectación moderada-severa del CV hubo una mejoría del 40% (vs 25% en controles).(62) No obstante estos resultados han sido recientemente cuestionados por la falta de aleatorización de los grupos, ausencia de ciego y porque el grupo control era de más edad y con mayores factores vasculares de riesgo. De hecho, un estudio aleatorizado y ciego de 37 pacientes no se observó mejoría en la AV, grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas, ni CV a los 6 meses, poniendo más en duda este tratamiento.(63). El uso de corticoides por otras vías (intravenosa, intravítrea o subtenoniana) no ha

demostrado efecto beneficioso significativo hasta la fecha.(64)

Otros tratamientos han sido estudiados con resultados contradictorios. La descompresión de la vaina del nervio óptico, evaluada en un ensayo multicéntrico en los años noventa, se considera inefectiva o "no apropiada" para el tratamiento de la NOIA-NA debido a que el 24% de los ojos empeoraron de AV en comparación con el 12% no tratados.(30,65,66) Los estudios más recientes y amplios sobre el uso de aspirina han demostrado que no existe beneficio a largo plazo para prevenir la afectación del ojo contralateral(33) ni para mejorar la AV en el ojo afectado,(67) hallazgos congruentes con el hecho de que la NOIA-NA se considera una alteración hipotensiva más que tromboembólica. El uso de anti-VEGF (antagonistas del factor de crecimiento del endotelio vascular) no ha conseguido demostrar efecto beneficioso e incluso ha sido relacionado con la recidiva de NOIA-NA en el mismo ojo.(68) Además, no se puede olvidar que el uso de la vía intravítrea aumenta el volumen en el ojo y por tanto la presión intraocular, produciendo un efecto deletéreo al disminuir la presión de perfusión en la cabeza del nervio óptico.(16) Muchos otros tratamientos, como la neurotomía radial del nervio óptico, la contrapulsación externa, pentoxifilina, dabigatrán, memantina, minociclina, brimonidina tópica y sunitinib, han sido reportados con pobres o anodinos resultados.(64)

El inhibidor de la Caspasa-2 y la Dalfampridina son los dos fármacos en fase de estudio con resultados más prometedores. El primero inhibe la expresión de la caspasa-2, lo cual se ha visto que reduce la apoptosis de las células ganglionares en modelos de NOIA-NA en ratones y primates. Un ensayo en fase I ha demostrado una mejoría del 50% a los 6 meses con el uso intravítreo.(ClinicalTrials.gov. NCT01064505) La Dalfampridina es un antagonista de los canales de potasio que aumenta la conducción nerviosa en fibras nerviosas sin mielina. Actualmente se encuentra en fase IV de estudio.(ClinicalTrials.gov. NCT01975324.)

## ***OCT en la Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica***

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una nueva técnica de imagen que es capaz de proporcionar imágenes de la retina de aspecto casi idéntico a preparaciones histológicas. La capacidad de la OCT para medir de forma objetiva las características de la papila y la mácula hacen de este instrumento una prueba esencial para el estudio de la NOIA-NA. Su estudio y análisis están ayudado a comprender la fisiopatología de esta enfermedad y pueden usarse actualmente para ayudar en el diagnóstico y predecir el pronóstico visual.

### ***Tomografía de coherencia óptica (OCT)***

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un método de obtener imágenes de corte transversal o en tres dimensiones, de estructuras internas de tejidos biológicos, de modo no invasivo, a través de las características ópticas del tejido. Es una herramienta objetiva, básica en la clínica diaria oftalmológica, tanto en la patología macular como en la que envuelve al nervio óptico.(69-71)

Históricamente, a mediados de la década de los 80 se obtuvieron las primeras medidas en una dimensión, información axial, que eran similares a la ecografía modo A. La generación de OCT con imágenes en dos dimensiones o de corte transversal, análogos a la ecografía modo B, se desarrolló en 1991.(69) Los primeros estudios con imágenes de OCT en vivo, de retina humana, se produjeron en 1993. Desde ese momento, la OCT se ha desarrollado rápidamente como una forma de diagnóstico por imagen no invasiva, que permite la visualización en vivo de la microestructura interna de tejidos biológicos.(72) Las imágenes obtenidas mediante OCT de la retina, no son superables por ningún otro método no invasivo de diagnóstico. Las aplicaciones de la OCT en oftalmología es una de las ramas clínicamente más desarrolladas, debido al fácil acceso óptico a la retina, la transparencia de medios del ojo y porque la transmisión de la luz sufre una mínima atenuación y dispersión.(69)

La capacidad de dispersión de la luz y la capacidad de reflexión de los tejidos componen la señal de la OCT, para representar una imagen en dos

dimensiones. La OCT está compuesta por un emisor de luz monocromática y coherente de láser diodo, un divisor de haces que envía una parte de la luz a un espejo de referencia (fijo en el dominio tiempo y móvil en el dominio espectral) y la otra al tejido a estudiar, y un interferómetro de Michaelson.(69,73,74)

La OCT está basada en un principio de interferometría de baja coherencia donde la emisión de un haz infrarrojo incidental de aproximadamente 800 nm de longitud de onda, creado por una fuente de láser diodo, es proyectado axialmente desde la unidad de OCT al tejido a estudiar, la retina en nuestro caso. El haz enfoca la retina con una lente de 78 dioptrías, la posición es ajustable para un enfoque preciso. Posteriormente, se proyecta al interior del OCT un segundo haz de referencia, de luz monocromática, que posee una distancia conocida. Al recombinarse ambos haces, el haz de referencia se altera respecto a su estado inicial y esta diferencia es medida por el interferómetro, dando lugar a una señal. La señal se muestra como una imagen falsa en color y en dos dimensiones. La manipulación informática de los datos recogidos por el interferómetro, pueden producir una cartografía en color, que nos muestra características topográficas de la retina en tres dimensiones y medidas cuantitativas del grosor retiniano.(69,73,74)

Las imágenes obtenidas con OCT pueden representarse en escala de grises, donde la luz con mayor reflectividad es más brillante, o en escala de colores, donde colores más vivos (rojo, blanco) representa estructuras con alta reflectividad, mientras colores más apagados (negro o azul) muestran zonas de baja reflectividad. El verde representa estructuras de reflectividad media. Por otro lado, la representación de volúmenes en OCT, suele representarse en colores, donde los colores más vivos representan áreas más gruesas, el azul y negro se usan para las áreas más delgadas y la zonas intermedias con verde y amarillo.(75)

En la actualidad existen dos sistemas comercialmente disponibles, de dominio temporal (TD-OCT) y de dominio espectral (SD-OCT).

Las principales ventajas de la OCT de dominio espectral respecto al dominio temporal, son: (74,76)

- Mayor velocidad en la obtención de las imágenes. De 50 a 100 veces más rápido que el TD-OCT. Ello permite multiplicar el número de

## Introducción

cortes y un mayor barrido por todo el área macular.

- Mayor resolución axial y longitudinal. Los sistemas SD-OCT comerciales alcanzan hasta 5 micras.
- Imagen de mayor resolución y calidad de la interfase vitreomacular y coroides.
- Posibilidad de segmentación de la retina. Se pueden obtener cortes independientes de la superficie de la retina y del epitelio pigmentario.
- Capacidad de efectuar suma de imágenes. Para incrementar la relación señal-ruido y mejorar la calidad de imágenes, algunas máquinas ofrecen un promedio de varias imágenes en el mismo plano de la sección.
- Mayor reproducibilidad.
- Mayor área de estudio.
- Capacidad de obtener imágenes en 3D.

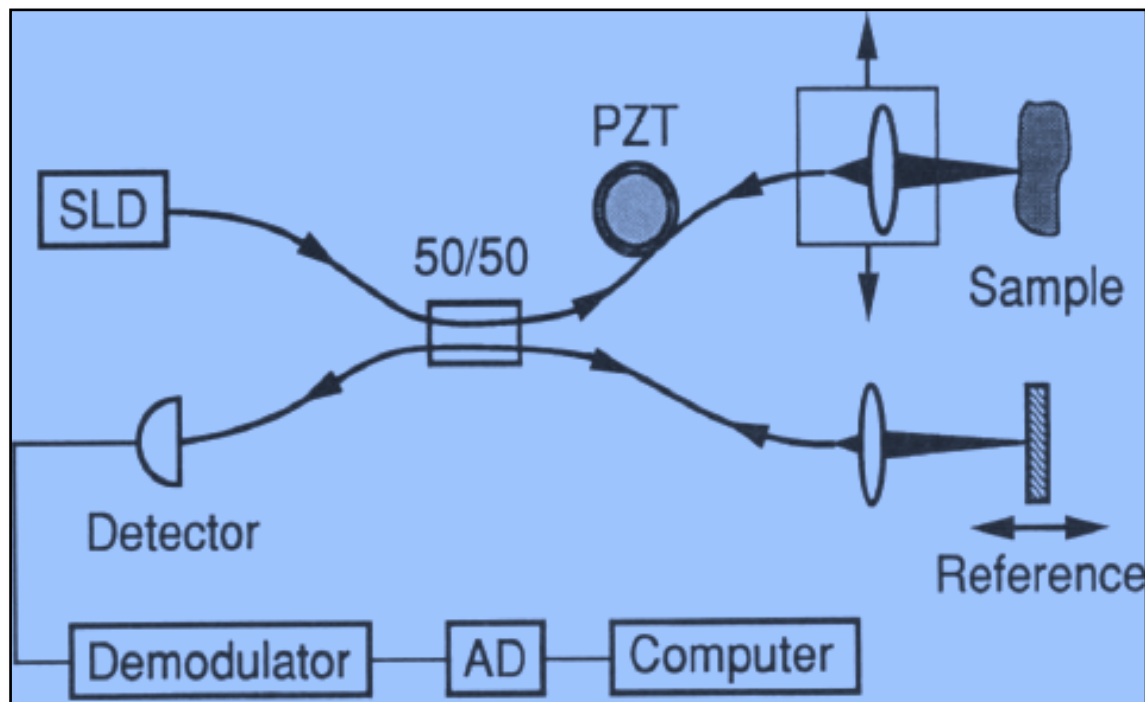


Figura 6. Esquema del sistema TD-OCT Huang D et al. *Optical coherence tomography. Science* 1991; 254:1178-1181. (69)

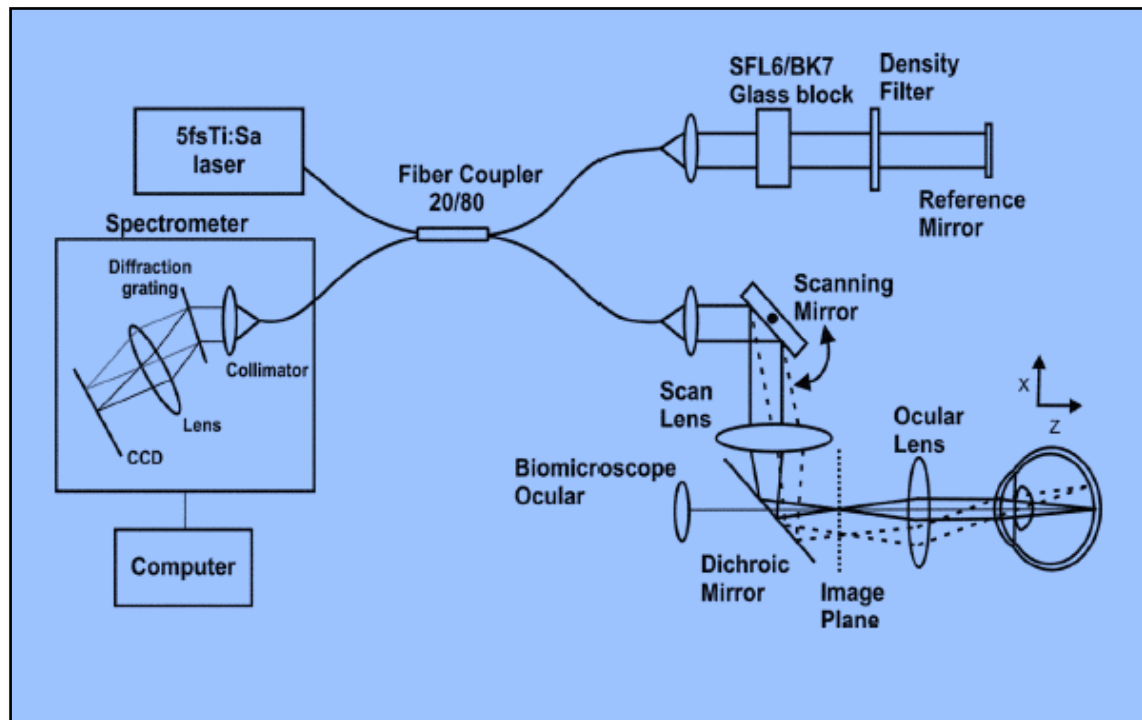


Figura 7. Esquema del sistema SD-OCT. Wojtkowski M et al. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express* 2004; 12:2404-2422. (77)

Algunas OCT comerciales poseen el sistema llamada “Eye Tracking” que permiten compensar los movimientos del ojo durante el examen y la reposición automática de los scans durante el seguimiento.

Recientemente, se ha descrito una nueva tecnología en OCT, por la cual podemos acceder a estudiar capas posteriores al EPR. Las principales causas que impiden la visualización de la coroides y la esclera con una SD-OCT comercial son:

1. El EPR, se caracteriza por ser una monocapa de células cuboideas que contienen una gran cantidad de melanina, la cual genera una hiperreflectividad de la luz que dificulta el paso a su través.
2. La densa estructura vascular de la coroides y su pigmento.
3. Problemas relacionados con la longitud de onda de la luz empleada. El método usado por SD-OCT genera una pérdida de sensibilidad y resolución con el aumento de la distancia desde el punto “zero-delay” o retraso cero.
4. La conversión de analógico a digital, que se realiza previa a la transformación de Fourier, genera una limitación del rango dinámico

de la imagen.

Para solucionar estos problemas y generar una mejor imagen de las estructuras profundas del ojo, se ha mejorado el software en las OCT comerciales, lo que permite obtener un gran número de cortes tomográficos en un mismo punto en poco tiempo y por tanto conseguir una imagen promedio de la sumatoria de imágenes, de mayor calidad. Al obtener la imagen, se genera un ruido al azar, y este se reduce al obtener un promedio de la imagen, de forma proporcional a la raíz cuadrada del número de fotogramas obtenidos. En segundo lugar, si desplazamos el aparato más cerca del ojo, posicionamos el “zero-delay” posterior a la retina y la sensibilidad de la imagen de la coroides y esclera aumenta. Así obtenemos una imagen invertida, y el enfoque de la mayor parte de la iluminación se produce en estas capas. El software se encarga de reinvertir la imagen posteriormente. En tercer lugar, la longitud de onda usada al obtener imágenes, genera una relación señal-ruido para la información proveniente de las capas profundas muy baja.(78-80) Enhanced Depth Imaging OCT (EDI-OCT), que significa en castellano, tomografía de coherencia óptica de mejora en la imagen profunda, fue utilizado por primera vez por el grupo de Spaide en Nueva York (EE.UU.) en 2009. Es una aplicación de la OCT con la cual se obtiene la imagen invertida y el “zero-delay” se sitúa a nivel coroideo.(78)

La investigación con OCT está en pleno auge. Prototipos de HP-OCT (High-penetration OCT) o swept source OCT están en desarrollo, para obtener mejores imágenes en profundidad, con longitudes de onda mayores (1050-1060 nm.).(81) Polarization-sensitive OCT permitirá codificar la mayor parte de la información proporcionada por la autofluorescencia en sistemas OCT.(82) Doppler OCT y Optical coherence angiography (OCA), profundizarán en el estudio de la circulación coroidea y retiniana.(83)

### ***Estudio del Nervio óptico en la NOIA-NA***

Tanto la creación de nuevos modelos de OCT como del desarrollo de nuevo software ha permitido en la actualidad medir objetivamente las características del disco óptico y de la CFNR. A diferencia de otras neuropatías donde se produce una excavación papilar fácilmente medible por

biomicroscopía, la NOIA-NA se manifiesta con edema que evoluciona a palidez y ligera excavación, cuyas medidas son en la clínica, completamente subjetivas. Además, la OCT no depende de la buena colaboración del paciente, como sí lo requiere el campo visual, y permite medir el grosor de la CFNR incluso durante la fase edematosa, a diferencia de otras técnicas clásicas de imagen de la cabeza del nervio óptico como el escáner con polarimetría laser.(84-88)

### *Evaluación de la Capa de Fibras Nerviosas Retinianas (CFNR)*

La OCT permite monitorizar los cambios que se producen en el nervio óptico desde el inicio del edema hasta su palidez y atrofia. En el momento agudo la media del grosor de la CFNR es de algo más de 200  $\mu\text{m}$ . Al mes y medio del inicio el grosor de la CFNR es similar al del ojo contralateral sano, reflejando el fin del edema y el inicio de la palidez y atrofia. A los 3 meses el grosor medio de la CFNR disminuye aproximadamente un 40% (49,5  $\mu\text{m}$ ), estabilizándose en las siguientes visitas hasta ser prácticamente estable a partir del sexto mes (algo más de un 5% de disminución en los últimos 9 meses).(89,90) Al inicio de los síntomas la afectación suele ser generalizada en los 4 cuadrantes, sin embargo, después de la resolución del edema la pérdida de la CFNR es menos pronunciada en el cuadrante nasal, con entre un 10 y un 24% menos de pérdida que en el resto de cuadrantes. El cuadrante superior tiene una mayor pérdida de CFNR, lo que se corresponde con una mayor tasa de defectos visuales inferiores. Este patrón, con respecto del cuadrante nasal, se cree debido a que la localización más común de áreas vulnerables a la isquemia ("watershed zones") en la zona temporal del nervio óptico o adyacente a ella.(89)

La CFNR se correlaciona con la AV final a partir de los 6 meses, cuando la pérdida del grosor de la CFNR alcanza una meseta. Esa correlación es lineal y representa una caída de 1 línea de AV en optotipos de Snellen por cada 1,6  $\mu\text{m}$  menos de media de CFNR y un empeoramiento de 2 dB por cada micrómetro perdido en el grosor de la CFNR.

También se ha observado correlación entre la severidad y localización del daño en la OCT y el patrón de afectación en el campo visual.(91) En los

pacientes con afectación de la CFNR en cuadrantes superiores, la afectación del CV es en campos inferiores, tanto en fase aguda como en la atrófica. En aquellos con pérdida difusa del CV la afectación es completa en el nervio óptico. En los pacientes con escotomas centrocecales la atrofia de la CFNR está limitada a las región superior y temporal aun cuando el disco óptico está edematoso 360° en el inicio.(92). Por ello se considera que la afectación del sector temporal, donde se encuentra el haz papilomacular, es un buen indicador de daño central de la visión.(89,93)

Aunque el valor pronóstico del estudio de la CFNR en fase aguda es limitado (el grosor inicial de la CFNR no está relacionado ni con el grosor final de ésta, ni con la AV o el defecto campimétrico), sí resulta útil para estimar el riesgo de progresión en pacientes con un defecto campimétrico limitado inicial. En estos pacientes la probabilidad de progresión es mayor si el OCT detecta edema en los cuatro cuadrantes (el defecto progresa en un 30% de los ojos con estas características) que si existe al menos un cuadrante respetado (14,3%), indicando un proceso más severo en estos casos.(89)

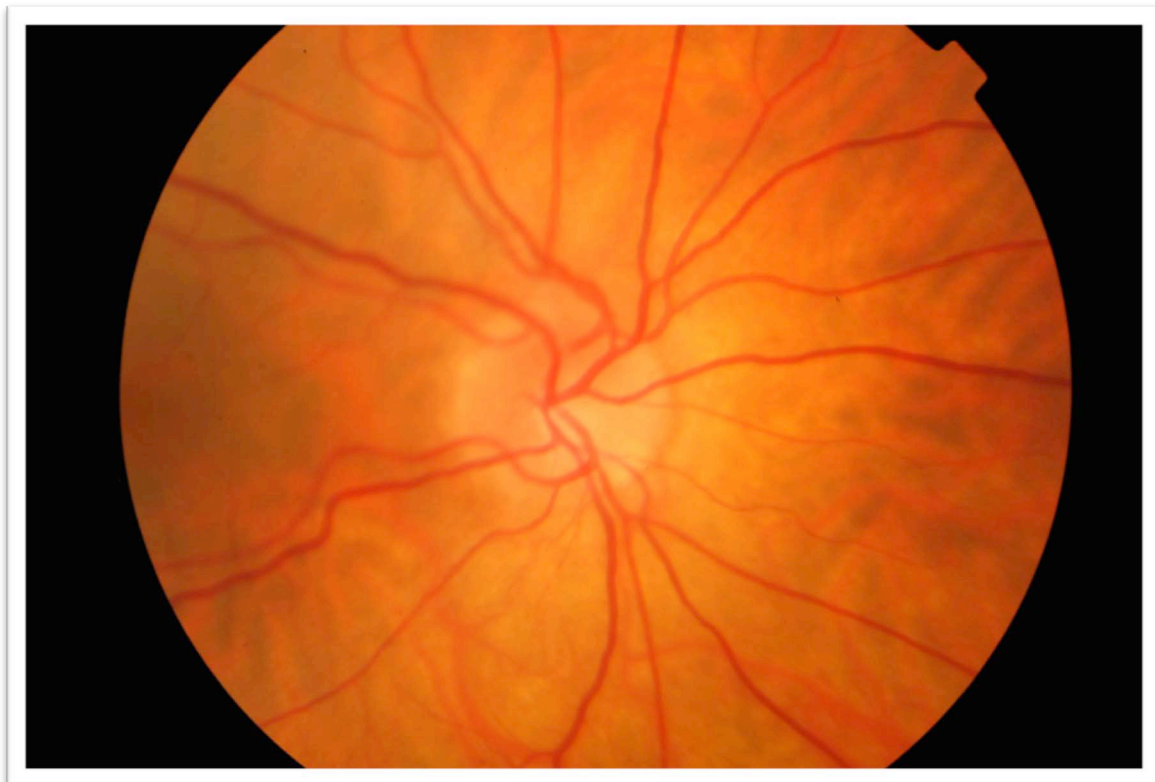
### *Evaluación de las características del disco óptico*

Las papilas de los pacientes con NOIA-NA son considerados «papilas en riesgo»: papilas con excavaciones fisiológicas pequeñas o ausentes y apotonamiento de las fibras nerviosas (figura 8). Por ello no es excepcional que en la clasificación normativa con OCT los pacientes con NOIA-NA presenten algún sector horario o cuadrante con grosor por encima de lo normal, dato que interpretado de modo aislado podría condicionar un error diagnóstico. Aunque esta ausencia de excavación (tanto por menor área del disco óptico como por menor diámetro del anillo neuroretiniano) es un hallazgo constante en pacientes predispuestos a sufrir NOIA-NA,(94-97) el aumento de la excavación tras el episodio isquémico ha sido recientemente demostrado mediante estudios con OCT. Al igual que en otras neuropatías, la pérdida de fibras nerviosas va lógicamente acompañada de un aumento secundario de la excavación, con un incremento medio del 50% con respecto al ojo adelfo. Sin embargo, estos cambios tienen una trascendencia clínica limitada, ya que se trata de pacientes con excavaciones fisiológicas pequeñas, lo que unido a la

### *Introducción*

palidez del disco, dificulta su detección en una exploración fundoscópica rutinaria.(98) Por otro lado, estudios recientes con OCT-EDI han demostrado que los pacientes con NOIA-NA tienen una profundidad de la superficie anterior de la lámina cribosa normal y un grosor del tejido prelaminar más delgado que en sujetos normales. Este hecho podría significar un aumento de gliosis reactiva para compensar la pérdida neuronal causada por la isquemia y justificaría el menor aumento de excavación en esta enfermedad en comparación con otras neuropatías.(99)

La OCT ha permitido confirmar que la NOIA-NA se produce habitualmente en discos de riesgo. Sin embargo, no se ha podido confirmar y sigue siendo motivo de controversia que estos pacientes presenten discos de menor tamaño que la población normal. De hecho, aunque estudios morfométricos y con Heidelberg Retinal Tomograph (HRT) han mostrado que los pacientes con NOIA-NA tienen discos de menor área y diámetro horizontal,(95,96,100,101) la OCT no ha podido confirmar hasta la fecha estas diferencias respecto a controles sanos.(98)



*Figura 8. Ojo sano contralateral al ojo con NOIA-NA. Obsérvese la presencia de un anillo neuroretiniano rosado y la ausencia de excavación.*

Las características del nervio óptico medidas con OCT permiten también el diagnóstico diferencial con el glaucoma. En particular la relación área del anillo neuroretiniano con el grosor de la CFNR en sectores horarios (principalmente los sectores VII y XI) permiten distinguir un 100% ojos con NOIA-NA en comparación con glaucoma. Esto indica que la excavación de la NOIA-NA aumenta en sectores a diferencia del aumento global en el glaucoma de ángulo abierto.(102)

### ***Estudio Macular en la NOIA-NA***

La fase aguda de la NOIA-NA origina modificaciones en el grosor de las diferentes capas de la retina. Inicialmente hay un engrosamiento macular a expensas de la CFNR y nuclear externa, siendo más acusado en la región nasal.(103) Durante esta fase, el edema peripapilar se puede también extender y provocar un desprendimiento seroso de neuroepitelio en la mácula, comprometiendo la visión del paciente. Parte de la recuperación visual objetivada en estos pacientes se puede atribuir a la reabsorción del líquido subretiniano.(47)

En la fase de resolución del edema, se produce un adelgazamiento en el grosor macular que fundamentalmente afecta a los sectores centrales y nasales. La media global del grosor macular se ha demostrado que predice mejor el grado de daño final campimétrico que la media del grosor de la CFNR.(104) Además existe una correlación directa entre la agudeza visual y el grosor de los segmentos nasales, dato que probablemente refleja la afectación del haz papilo-macular, principal responsable del nivel de agudeza visual.(93)

Los cambios en el grosor macular ocurren de forma temprana en el curso de la NOIA-NA y progresan a lo largo de los primeros 6 meses como resultado de la atrofia de las capas internas de la retina: CFNR, capa de células ganglionares y capa plexiforme interna.(93,103). Varios estudios han mostrado que el adelgazamiento de la capa células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI) se completa al mes del inicio de los síntomas, precede a la pérdida del grosor de CFNR y se correlaciona fehacientemente con el daño visual final.(105-109) Por ello se considera el análisis de esta capa un biomarcador para establecer el daño producido en las células ganglionares por

el evento isquémico en el nervio óptico. Un estudio prospectivo ha objetivado recientemente que, tanto el grosor mínimo de la CCG + CPI como el mapa de desviación de la normalidad, son más delgados en el 50% de los ojos en el momento agudo. El grosor mínimo empieza a adelgazar a los 2,2 días del inicio de los síntomas y desciende de forma progresiva durante las siguientes visitas. A las 2 semanas del inicio, el grosor mínimo de la CCG + CPI se correlaciona ya significativamente con la AV final y la afectación del CV (desviación media e índice del campo visual), y el valor medio en los sectores superiores e inferiores de la CCG + CPI se correlacionan con la afectación campimétrica correspondiente a los 6 meses. Por tanto, el análisis de esta capa representa además un instrumento fundamental para predecir precozmente la disfunción visual final.(110) Curiosamente, también se ha encontrado asociación significativa entre el engrosamiento de la capa nuclear externa que ocurre al inicio de la NOIA-NA y el pronóstico visual. Este hecho podría significar el edema y daño del núcleo de los fotorreceptores al inicio del cuadro, pudiendo ser consecuencia mecánica del edema de la CFNR a nivel macular, del compromiso del aporte sanguíneo a la retina externa o por activación de las células de Müller.(103)

### ***Estudio del Grosor Coroideo en la NOIA-NA***

El estudio del grosor coroideo (GC) en patologías maculares y del nervio óptico se ha generalizado desde que Spaide y colaboradores mostrasen la posibilidad de su medición en vivo mediante tomografía de coherencia óptica con la técnica "enhanced depth imaging" (OCT-EDI).(80) La función principal de la coroides es aportar oxígeno y nutrientes a las capas externas de la retina, epitelio pigmentario y región prelaminar del nervio óptico. Aunque el análisis cuantitativo del GC no tiene por qué ser un reflejo directo de su funcionamiento, su estudio podría ayudar a comprender la fisiopatología de la NOIA-NA donde esta capa vascular podría jugar un importante papel.

La medida del GC macular con OCT-EDI en sujetos sanos ha permitido reportar los valores normativos de esta capa.(78,111) Desde entonces, dos trabajos han analizado el GC macular en la NOIA-NA con resultados contradictorios. Schuster y colaboradores utilizaron 7 medidas manuales a

intervalos de 500  $\mu\text{m}$  en un ráster horizontal demostrando un GC macular adelgazado en ojos afectados con NOIA-NA en fase aguda y en el ojo sano contralateral.(112) Dias-Santos et al. describieron resultados contrarios en 20 ojos con NOIA-NA (57.17 semanas después del episodio) usando un total de 9 medidas obtenidas de la zona central y a 1500  $\mu\text{m}$  nasales y temporales en un ráster horizontal a nivel de fóvea, otro a 1250  $\mu\text{m}$  superior y a 1250  $\mu\text{m}$  inferior a ella.(113) Probablemente, las discrepancias se deban a diferencias entre los grupos comparados, a los distintos protocolos de medición o, principalmente, al momento de estudio del GC macular tras el episodio de NOIA-NA. De hecho, el grupo de Dias-Santos, reportó un progresivo engrosamiento de la coroides macular a lo largo del tiempo, que podría ser reflejo de una alteración de la capacidad de autorregulación de la coroides tras el episodio isquémico.

Más recientemente ha sido descrito el GC peripapilar en sujetos sanos usando EDI-OCT y un protocolo de medición manual de 4 medidas en cada cuadrante del nervio óptico.(79) Hasta la fecha sólo el estudio de Fard y colaboradores ha analizado el GC peripapilar en pacientes con NOIA-NA (sufrida  $4,9\pm 0,9$  meses antes) usando un escáner circular de 360° de 3,4 mm alrededor del disco óptico. Se observó que el GC peripapilar era más grueso tanto en ojos que habían sufrido NOIA-NA como en los ojos sanos contralaterales, en comparación con un grupo sano control.(114)

El hecho de que se hayan usado distintos dispositivos OCT, diferentes protocolos de medida manuales y no haya uniformidad en el momento del estudio, hace que sean necesarios estudios prospectivos para analizar los cambios que se producen en el GC. De esta manera la comprensión de la evolución del GC podría ello ayudar a dilucidar la fisiopatología de esta enfermedad.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# MATERIAL Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### *Diseño del Estudio*

Estudio observacional, prospectivo y comparativo, de 30 meses de duración, realizado en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

El Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga aprobó el estudio en acuerdo con la Declaración de Helsinki y las leyes de España (Anexo 1). Todos los pacientes y sujetos controles han dado su consentimiento informado para participar en el estudio (Anexo 2).

### *Población en Estudio*

21 pacientes diagnosticados de NOIA-NA (22 ojos) en el servicio de Oftalmología del Hospital Virgen de la Victoria durante el periodo de Marzo del 2013 a Septiembre de 2016.

### ***Criterios de Inclusión***

El criterio de inclusión fue el diagnóstico de NOIA-NA, definido como la pérdida aguda e indolora de visión unilateral con edema de papila y afectación objetiva del campo visual. Se hicieron estudios clínicos y de laboratorio para descartar otras posibilidades etiológicas que incluyeron una analítica general con reactantes de fase aguda (proteína C reactiva: PCR; y velocidad de sedimentación globular: VSG) y una tomografía axial computerizada craneal. Todos los pacientes reclutados tuvieron una resolución del edema durante los dos meses siguientes al diagnóstico y siguieron un curso consistente con NOIA-NA.

### ***Criterios de Exclusión***

Los criterios de exclusión incluyeron pacientes con opacidad de medios que imposibilitase la adquisición de imágenes y tomografías del fondo de ojo, coexistencia de enfermedad neurológica, la presencia o antecedente de

patología ocular que afectase al nervio óptico, retina o inflamación del polo anterior y la cirugía ocular previa, a excepción de cirugía de cataratas sin complicaciones. Así mismo se excluyeron pacientes con VSG o PCR elevadas, o con hallazgos en neuroimagen que pudieran justificar la afectación del nervio óptico.

### ***Criterio de Selección de Controles***

Pacientes sin patología retiniana o de nervio óptico atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Virgen de la Victoria en el periodo de marzo del 2013 a septiembre 2016. Se excluyeron los pacientes con miopía mayor o igual de -6 dioptrías, pacientes con tratamiento ocular tópico o con historia de cirugía ocular previa, a excepción de cirugía de cataratas sin complicaciones. Se utilizó el ojo derecho para el estudio. Cuando la imagen obtenida en OCT era menor de 6 sobre 10 en intensidad o cuando se cumplía algún criterio ocular de exclusión se usó el ojo izquierdo para el estudio.

## ***Recogida de Datos de Historia Clínica y Exploración***

### ***Oftalmológica***

Los parámetros analizados de cada paciente fueron:

- Edad: se tomó como valor numérico real.
- Sexo: Se codificaron como valor 0 los varones y valor 1 las mujeres.
- Antecedentes personales y familiares de enfermedad sistémica u ocular.
- Alergias a medicamentos.

Todos los participantes fueron sometidos en el inicio a una exploración oftalmológica completa que incluía:

- Determinación de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de lejos.
- Presión intraocular.
- Exploración del polo anterior.
- Biometría.
- Refracción.

## Material y Métodos

- Exploración del polo posterior mediante biomicroscopía y retinografía en color.
- Tomografía de coherencia óptica: con evaluación macular y de nervio óptico.
- Angiografía fluoresceínica (AGF).
- Campo visual 30-2 (CV 30-2).

Los pacientes fueron revisados al mes, tres, seis, nueve y doce meses incluyendo en cada visita una exploración de la MAVC, presión intraocular, exploración del polo anterior y tomografía de coherencia óptica. En los meses 3 y 12 se realizó además un CV 30-2. (Figura 9)



Figura 9. Protocolo de evaluación prospectiva de los pacientes con NOIA-NA a lo largo del año de estudio.

### **Agudeza Visual**

La mejor AV corregida se obtuvo mediante la escala de optotipos de Snellen con el proyector de optotipo modelo L32 de la casa Luneau (Escala de Ulloa). Se midió la mejor AV corregida monocularmente, a una distancia de seis metros, utilizando siempre el mismo optotipo y la misma intensidad luminosa. Los resultados fueron expresados en valores numéricos (escala decimal)

### **Presión Intraocular**

Se realizó con el tonómetro de aplanación, modelo Perkins de la casa Clement-Clark (Columbus, OH), tras la instilación de una gota de Fluotest® (Colirio en solución 2,5 mg/ml + 4 mg/ml Fluoresceína sódica, Oxibuprocaina hidrocloreuro. Alcon, El Masnou Barcelona). Se codificó como valor numérico sin decimales.

### ***Exploración del Polo Anterior***

Para la biomicroscopía del polo anterior hemos utilizado una lámpara de hendidura de la casa Haag-Streit, modelo 900BM (Switzerland). La finalidad de esta exploración fue descartar patologías del segmento anterior y opacidad de medios que nos permitiera la exploración fundoscópica y la correcta realización del resto de pruebas complementarias.

### ***Biometría***

Se determinó la longitud axial (determinada en mm) mediante el biómetro IOLMASTER 500 de la casa Carl Zeiss (Dublin, CA, Estados Unidos) (Figura 10). Se codificó como valores numéricos con dos decimales.

El IOLMASTER es un biómetro óptico que permite obtener la medida de la longitud axial, así como la de otras mediciones de estructuras oculares como la profundidad de cámara anterior, queratometría y diámetro corneal o blanco-blanco. Utiliza un haz de luz que es reflejada por la película lagrimal y el epitelio pigmentario de la retina del ojo, creando una señal parcialmente coherente.

A diferencia de los biómetros ultrasónicos, que miden la longitud axial con la reflexión de una onda sonora entre la córnea y la membrana limitante interna, el IOLMASTER ajusta automáticamente la longitud axial a la distancia entre la membrana limitante interna y el epitelio pigmentario. Además la biometría óptica es una técnica de medición precisa que evita errores por el operador por la compresión y el mal alineamiento corneal.



Figura 10 Biómetro IOL MASTER 500. Carl Zeiss

### **Refracción**

Para determinar el grado de la ametropía hemos utilizado el refractómetro automático modelo KR-8900 de la casa Topcon (figura 11), con posterior comprobación subjetiva. Se considera el valor numérico positivo o negativo con dos decimales del equivalente esférico calculado mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Equivalente esférico} = \frac{\text{Valor de la esfera}}{\text{Valor del cilindro}/2}$$



*Figura 11. Autorrefractómetro KR-8900 Topcon*

### ***Retinografía***

Todos los pacientes fueron explorados previa dilatación farmacológica de la pupila mediante instilación de una gota de tropicamida 10 mg/ml (Colircusí Tropicamida 1% de Alcon Cusí S.A.).

Para el análisis objetivo de los parámetros oftalmoscopios se han realizado retinografías del polo posterior y nervio óptico en cada uno de los participantes, a través del retinógrafo TRC-50DX (Topcon, Tokyo, Japón; figura 12) utilizando un ángulo de campo de 50°. Para la captura, procesamiento, archivo y posterior consulta de imágenes, se usó el software IMAGEnet™.



*Figura 12. Retinógrafo Topcon modelo TRC-50DX*

### ***Angiografía Fluoresceínica***

Retinógrafo TRC-50DX (Topcon, Tokyo, Japón) utilizando un ángulo de campo de 50°. Para la captura, procesamiento, archivo y posterior consulta de imágenes, se usó el software IMAGEnet. Se utilizó un bolo de 5 mL de fluoresceína sódica al 10% en la vena antecubital del paciente. Esta prueba fue utilizada en el diagnóstico inicial de los pacientes en la primera visita. No se usaron datos de esta prueba para el análisis del estudio.

### ***Campo Visual***

Hemos utilizado la estrategia SITA FAST 30-2 (Swedish Interactive Thresholding Algorithm), con el estímulo III, mediante el analizador del campo Humphrey III (Carl Zeiss, Ophthalmic Systems INC, Humphrey Division, Dulín, CA) (figura 13).



Figura 13. Campímetro Humphrey III, Carl Zeiss.

Mediante este protocolo se analizaron los 30 grados centrales a través de 76 puntos. El software realiza además un estudio de la fijación de la mirada y un análisis cuantitativo del porcentaje de falsos positivos y negativos, con el fin de determinar la validez de la prueba. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes no debían superar el 20% en cualquiera de estos parámetros.

En el estudio se analizan:

- Defectos difusos: pérdida difusa del campo visual (CV).
- Defectos localizados: indican alteraciones altitudinales, arciformes, escalones nasales, cuadrantanopsias y aumento de la mancha ciega.
- Desviación media (DM): es la media de las desviaciones de los resultados campimétricos a partir de la base de datos corregida en función de la edad. Los valores obtenidos se expresan en decibelios (dB).
- Desviación standard de la media (DSM): cuantifica el daño focal, relacionando la diferencia entre un determinado y el contiguo.
- Puntos de sensibilidad inferior a 5.
- Puntos de sensibilidad inferior a 1.

### ***Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)***

El estudio mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) se realizó con el tomógrafo de la versión comercial Cirrus HD-OCT modelo 4000 (Carl Zeiss Mediatec, Dublin, CA, Estados Unidos), que emplea una tecnología de imagen avanzada con una resolución axial de 5  $\mu\text{m}$  (figura 14).

Para la adquisición de cada imagen tomográfica se aseguró que el paciente realizara una correcta fijación de la imagen mostrada en la pantalla para coincidir el objetivo visual en el punto central de la intersección de las tres líneas verdes que se configuran a modo de estrella. Se comprobó que la mácula quedaba centrada y enfocada en la pantalla antes de adquirir las imágenes. En pacientes con baja visión, ante la imposibilidad de la fijación de la imagen, se solicitó al paciente que mirase de frente mientras el explorador situó el cursor en el centro del objetivo. Sólo se archivaron imágenes con una relación Signal Strength mayor o igual a 6/10. En caso de obtener una calidad inferior, la prueba fue repetida y si al tercer intento no se logró mejorar la calidad, los resultados fueron desechados y no incluidos en los análisis estadísticos.



*Figura 14. HD-OCT Cirrus 4000, Carl Zeiss.*

*Evaluación Macular*

Los protocolos de adquisición de las tomografías utilizados en el área macular fueron los siguientes:

1. Macular cube 512 x 128. El área de la imagen escaneada es de 6x6 mm. compuesta por 512 cortes B-Scans horizontales con 128 cortes A-Scans por cada corte, permitiendo obtener una mayor definición de la tridimensionalidad de la muestra.
2. HD 5-Line Raster Single Line horizontal (ángulo de escaneado 0°) usando el modo enhanced depth imaging (EDI).

Una vez realizada la adquisición de las imágenes retinianas a través de Macular cube 512 x 128, se analizaron con los siguientes protocolos:

1. Macular Thickness Analysis: se obtuvo la medida del grosor central de la tabla ILM-RPE, correspondiente al área central de la rejilla ETDRS (figura 15).
2. Ganglion Cell OU Analysis: se recogió los valores obtenidos en la tabla correspondientes a la media del grosor de la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna y el valor mínimo obtenido en el mapa de sectores horarios. Se señala con el número 3 y 4 de la figura 16 los parámetros escogidos para el análisis estadístico.

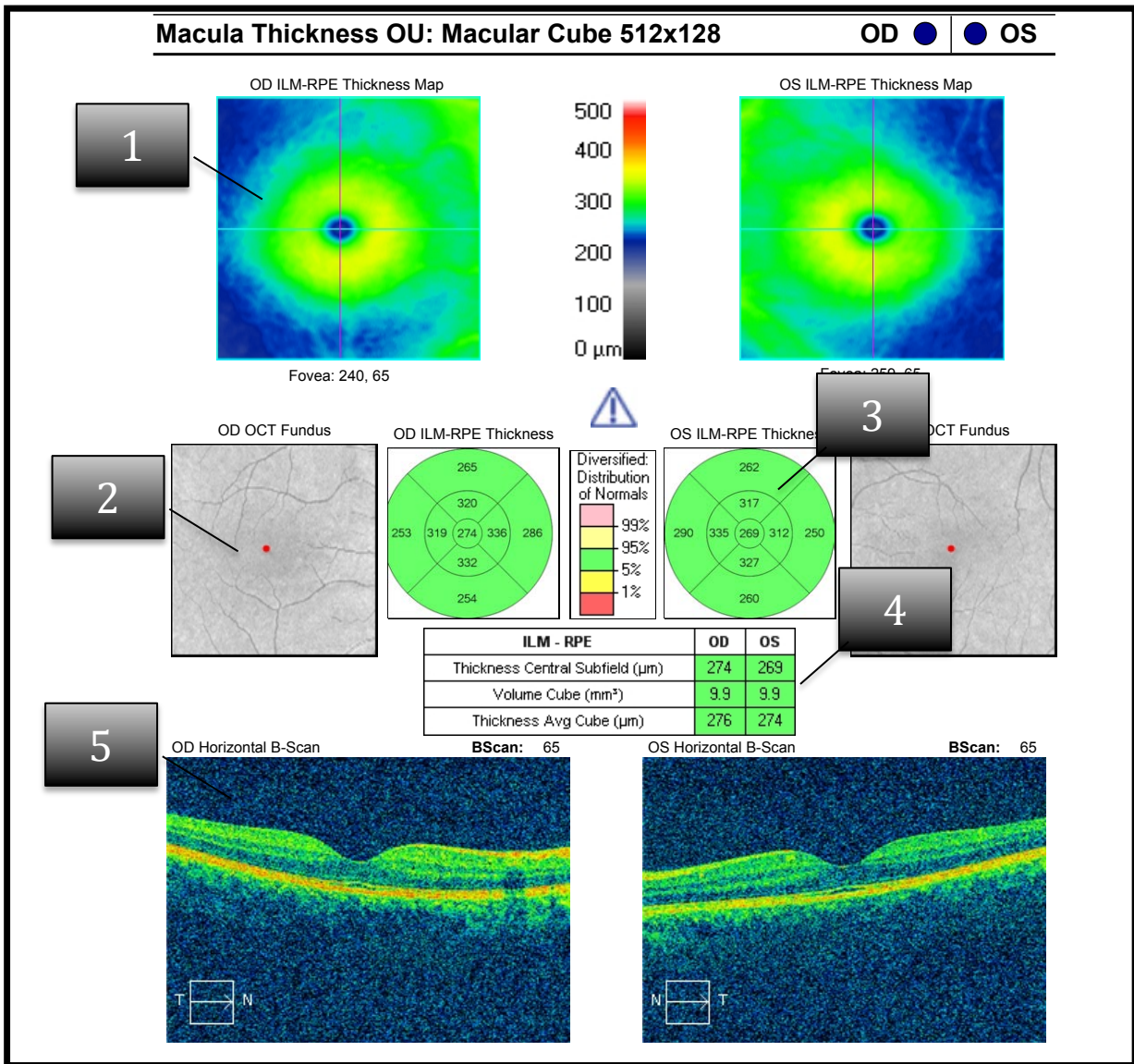


Figura 15. Análisis del grosor macular de ambos ojos a través de las imágenes obtenidas por Macular Cube 512 X 128. 1. Mapa de grosores del escaneado lineal macular desde la membrana limitante interna (MLI) hasta epitelio pigmentario retiniano (EPR) en escala de colores. 2. Imagen fundoscópica obtenida por OCT. 3. Rejilla ETDRS centrada automáticamente sobre la fovea mediante Fovea Finder™. Representa el grosor retiniano en micras MLI-EPR con valor numérico en cada uno de los sectores e informa con escala de colores el comparativo con la distribución normal. 4. Parámetros maculares comparados con los valores normativos. 5. Corte horizontal de la imagen fundoscópica superior

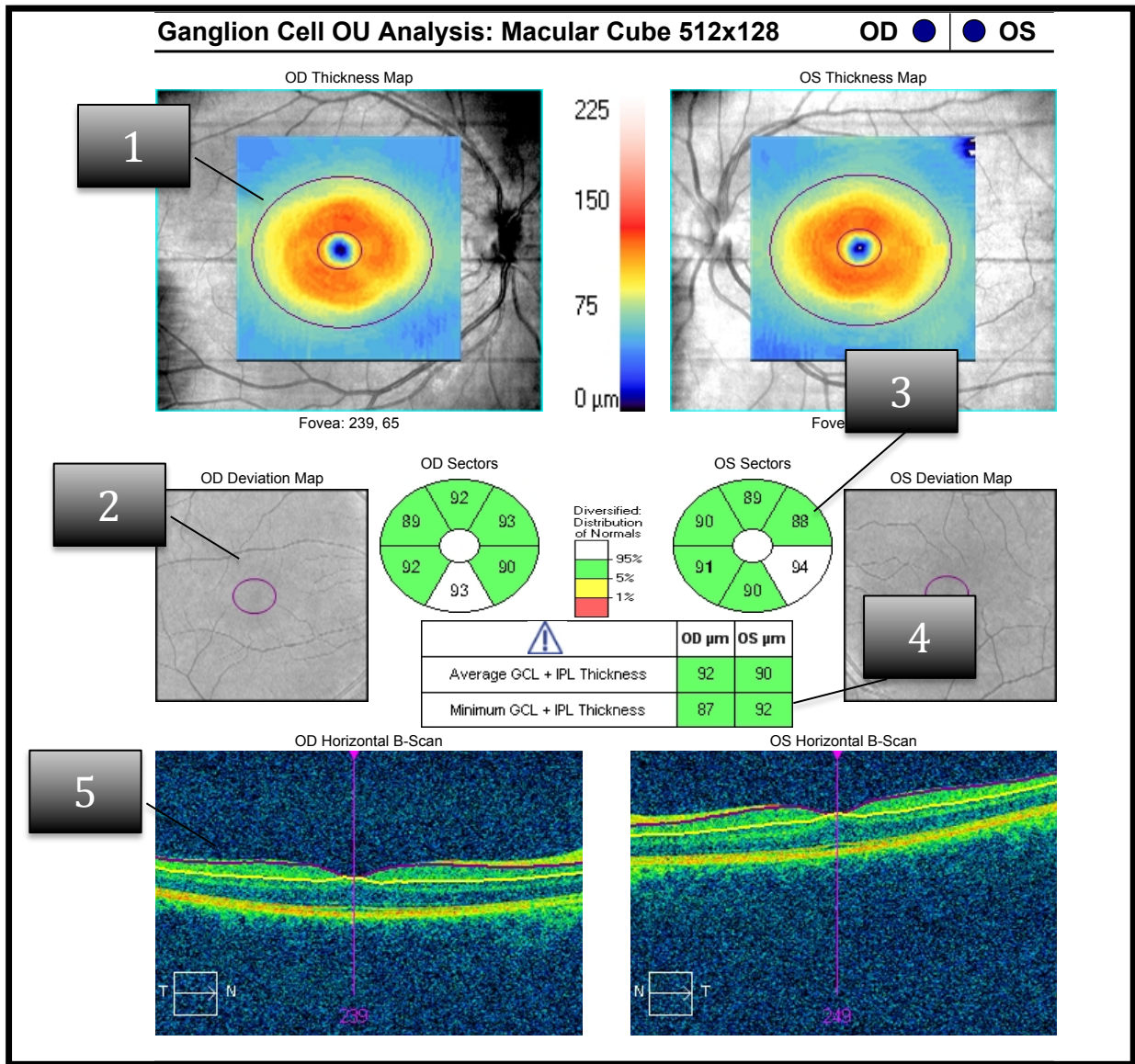


Figura 16. Informe del análisis de las células ganglionares de ambos ojos, a través de Macular Cube 512 x 128. 1. Mapa para el grosor de la capa de células ganglionares (CCG) y capa plexiforme interna (CPI). Muestra también en anillo elíptico centrado en el fovea. 2. Mapa de desviación con respecto a los valores normales de grosor de CCG + CPI. 3. Mapa de sectores que divide el anillo elíptico en 6 regiones. Los valores representados en micras son comparados con la distribución normal en escala de colores. 4. Tabla de grosores. Muestra la media y valor mínimo del grosor CCG + CPI. 5. Corte horizontal de la imagen fundoscópica superior

Mediante las imágenes obtenidas por HD 5 Line Raster: se analizó un High Definition Image Analysis (HDIA). Sobre la imagen de alta definición se realizó la medición manual del grosor corioideo a través de la herramienta de regla, modificando brillo, contraste, color, escala de grises y zoom para trabajar con la imagen que aportara la mayor visualización de la coroides de polo posterior. Se realizaron un total de 3 medidas por ojo. Tomando como referencia inicial la medida del grosor corioideo subfoveal, el espaciamento

## Material y Métodos

entre las mediciones fue de 500  $\mu\text{m}$ , desplazando la regla, en orientación horizontal superpuesta y paralela al EPR, hacia las regiones nasales y temporal. La orientación de la línea medidora se dispuso de forma perpendicular a la inclinación de la capa de EPR formando un ángulo de  $90^\circ$  en la intersección de las mismas. La cara interna de la coroides se consideró el espacio inmediatamente inferior a la línea hiperreflectiva correspondiente al epitelio pigmentario retiniano (EPR) y el final de la misma fue representada por la siguiente línea hiperreflectiva posterior al borde final hiporreflectivo de la coroides, el borde interno de la esclera (figura 17). Para el análisis estadístico se usó la media global de las 3 medidas obtenidas.

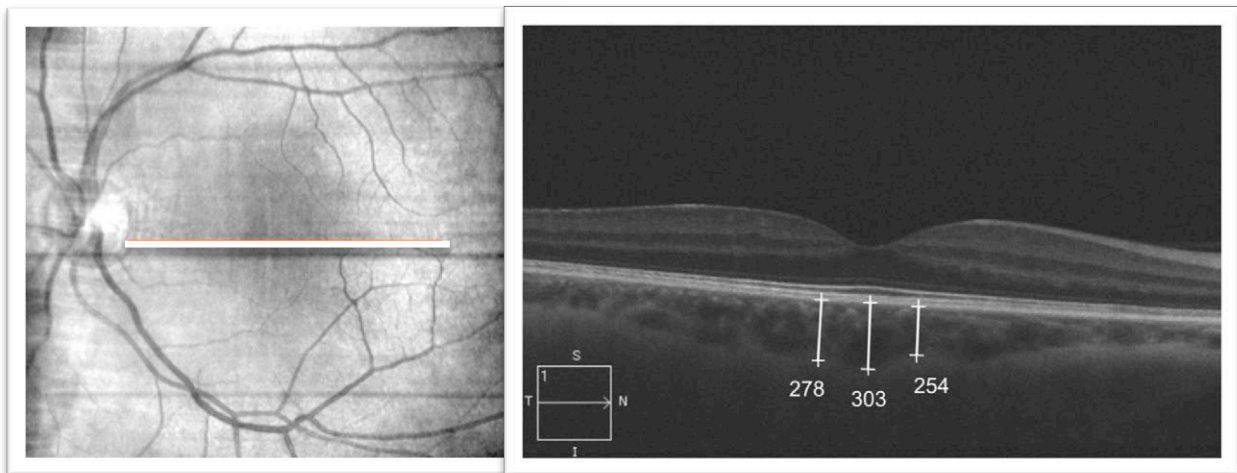


Figura 17. Determinación del grosor coroideo macular mediante EDI HD Raster. Medida desde la interfase epitelio pigmentario-corooides hasta la interfase coroides-esclera. La línea blanca de herramienta regla se interpone de forma perpendicular a la capa de EPR entre ambas interfases. Se muestran las 3 mediciones del grosor coroideo con espaciamiento de 500 micras y centradas en la fovea.

### Evaluación del Nervio Óptico

El protocolo de adquisición de imagen de tomografía para el nervio óptico fue:

1. Optic Disc Cube 200x 200 centrado en nervio óptico.
2. HD 5-Line Raster Single Line horizontal (ángulo de escaneado  $0^\circ$ ) usando el modo EDI y centrado en el nervio óptico.
3. HD 5-Line Raster Single Line vertical (ángulo de escaneado  $90^\circ$ ) usando el modo EDI y centrado en el nervio óptico.

Con estos protocolos se analizó:

## Material y Métodos

1. RNFL and ONH: La figura 18 representa este informe analizando de forma simultánea ambos ojos. Se tomó los valores de la tabla codificada con el número 1 y del diagrama de sectores codificado con el número 6.

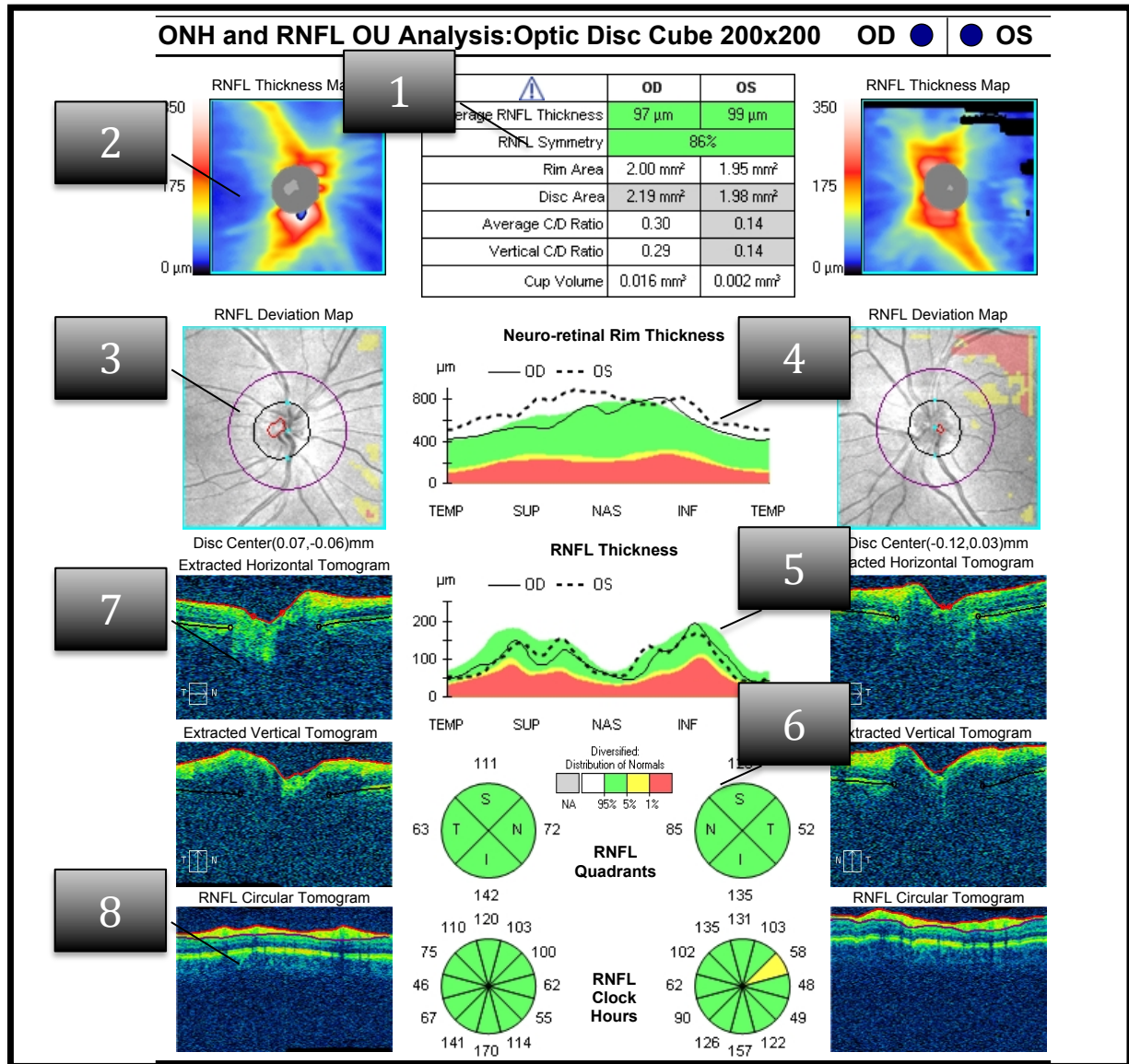


Figura 18. Informe de análisis de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de ambos ojos. 1. Tabla de los valores numéricos de los parámetros estudiados en el análisis, comparado con la población normal. 2. Mapa de grosor topográfico de la capa de fibras nerviosas. 3. Mapa de desviación de la normalidad. 4. Grosor del anillo neuroretiniano. 5. Grosor de la capa de fibras nerviosas. 6. Cuadrantes de grosor de RNFL y sectores horarios comparados con la normalidad en escala de colores. 7. Corte horizontal y vertical por B-Scans a través del centro del nervio óptico. 8. Representa el límite de RNFL en el cálculo circular.

2. Utilizando el mismo protocolo de medición de la coroides usado en la región macular, se realizaron 4 medidas del grosor coroides

### Material y Métodos

en cada cuadrante a intervalos de 500  $\mu\text{m}$  desde el inicio del epitelio pigmentario hasta las 2000  $\mu\text{m}$  (Figura 19). La reproducibilidad de la técnica y de las medidas fueron previamente evaluadas en 20 individuos seleccionados aleatoriamente de ambos grupos y realizadas por dos técnicos independientes. Los resultados mostraron una alta correlación y repetitividad (coeficiente de correlación intraclase: 0,99;  $p < 0,01$  y coeficiente de correlación de Pearson: 0,98;  $p < 0,01$ ). Para el análisis estadístico se usó la media del grosor en cada cuadrante y la media global de los 4 cuadrantes.

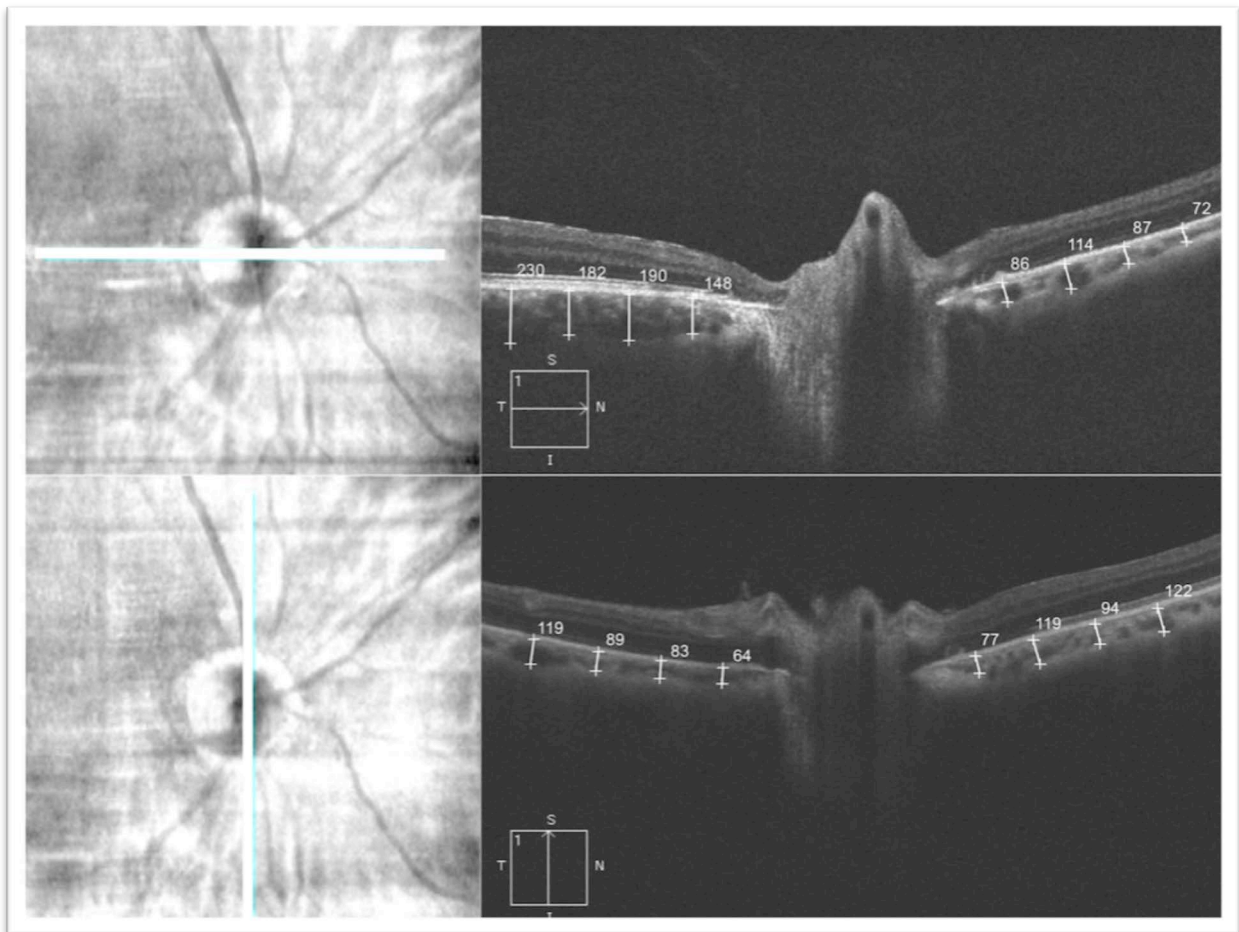


Figura 19. Determinación del grosor coroideo peripapilar mediante EDI HD Raster. Se muestra en blanco con líneas perpendiculares al EPR las 5 mediciones en cada cuadrante del grosor coroideo con espaciado de 500 micras desde el inicio del EPR hasta las 2000 micras.

## **Análisis Estadístico**

Los datos fueron recogidos mediante Microsoft Excel 2007 versión 14. Para el análisis estadístico hemos utilizado el software IBM.SPSS.statistics versión 20 para Macintosh.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó la desviación estándar de la CFNR en estudios previos (86,89,90,92,115) (la variable con más datos publicados en la literatura en pacientes con NOIA-NA), una precisión de 20  $\mu\text{m}$ , un 10% de pérdidas esperadas y una significación de 0.05 en un test de dos colas con una potencia de 0.9.

En el análisis de la muestra se calcularon medidas descriptivas de tendencia central (media aritmética, mediana) y de dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas, y se expresó la frecuencia absoluta y el porcentaje para variables cualitativas. Se realizó una prueba de Komogorov-Smirnov o, en caso de muestras pequeñas ( $n < 50$ ), una prueba de Shapiro-Wilks para comprobar la normalidad de la distribución.

En el análisis inferencial se han utilizado T Student y Análisis de la varianza para el caso de variables resultado cuantitativas y Chi cuadrado para las relaciones de variables cualitativas entre sí. Para el análisis de las variables repetidas a lo largo del tiempo de evolución se utilizó el modelo lineal general para medidas repetidas. En el caso de T Student y ANOVA se comprobó previamente la homocedasticidad (igualdad de varianzas). Cuando las condiciones de normalidad no se cumplían se realizaron las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon o ANOVA de Friedman.

Para identificar la posible relación lineal entre variables cuantitativas entre sí, se ha hecho uso del coeficiente de correlación de Pearson y de las técnicas de regresión lineal simple y múltiple. Para el estudio de los cambios en cada variable a lo largo del tiempo se utilizó el modelo lineal general para medidas repetidas (ANOVA de un factor con medidas repetidas). Se utilizó la corrección de Bonferroni para el ajuste por comparaciones múltiples.

En todos los casos se consideró como índice de confianza el 95% y el criterio para la significación estadística cuando el nivel de significación obtenido fue inferior al 5% ( $p < 0,05$ ).



# RESULTADOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 6. RESULTADOS

### *Estudio descriptivo de la muestra*

21 pacientes afectos de NOIA-NA (22 ojos) fueron incluidos en este estudio. Dos pacientes fueron excluidos debido a coexistencia de otras enfermedades retinianas (agujero macular y retinopatía diabética tratada con panfotocoagulación) y otro fue excluido debido a diagnóstico final de neuritis óptica de causa inflamatoria. Del total de 19 ojos con NOIA-NA aguda incluidos, 12 completaron el seguimiento prospectivo de un año. 4 pacientes no completaron el seguimiento por finalización de tiempo del estudio, 2 pacientes porque rechazaron voluntariamente completar el seguimiento y 1 paciente falleció durante el estudio debido a síndrome mieloproliferativo crónico (figura 20).

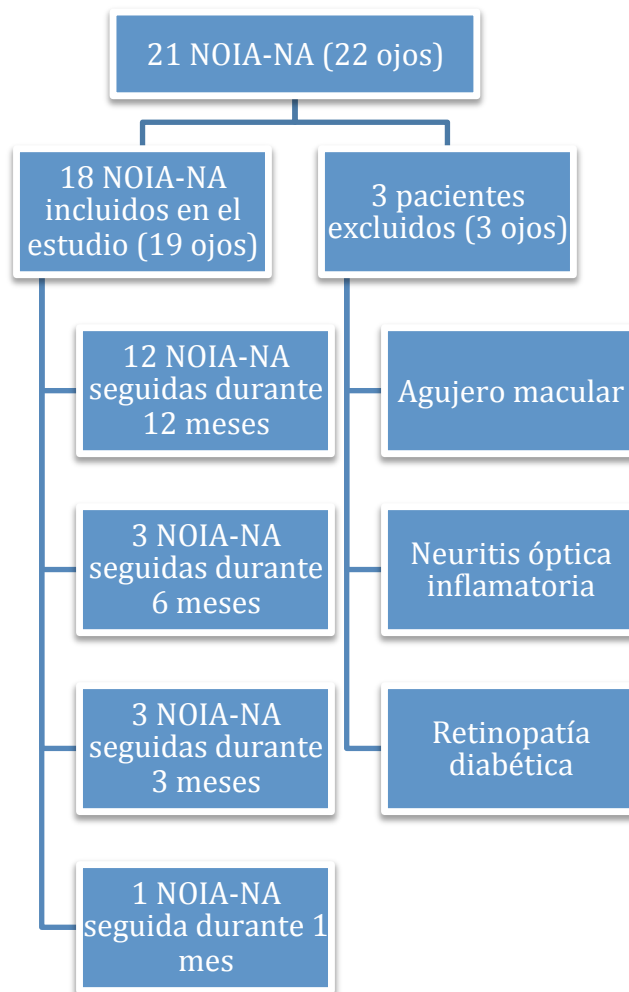


Figura 20. Esquema de pacientes excluidos e incluidos en el estudio.

### ***Características del grupo de NOIA-NA***

19 ojos de 18 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 11 (57.9%) correspondían a ojos derechos y 8 (42.1%) a ojos izquierdos. La media de edad fue  $63.89 \pm 12.47$  años. 14 eran hombres (73.3%) y 5 eran mujeres (26.3%). Todos los pacientes eran de raza Caucásica. 12 NOIA-NA fueron unilaterales, 3 NOIA-NA se presentaron en pacientes con historia previa de NOIA-NA en el ojo contralateral, 3 en pacientes sin historia de NOIA-NA pero con hallazgos típicos de NOIA-NA subclínica en el ojo contralateral y 1 paciente tenía enucleado un ojo por traumatismo en la infancia. 13 (68.4%) eran hipertensos, 12 (63.2%) dislipémicos, 4 (21.1%) fumadores activos. Ninguno padecía de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). 15 (78.9%) pacientes no eran diabéticos, 3 (15.8%) eran diabéticos tipo II y 1 (5.3%) era diabético tipo I. En el momento de la inclusión en el estudio 8 (42.1%) pacientes estaban antiagregados con Acido Acetilsalicílico 150mg/24h, 2 (10.5%) con Clopidogrel 75mg/24h y 9 (47.4%) no recibía ningún tipo de tratamiento antiagregante ni anticoagulante. En cuanto al tratamiento recibido posteriormente, 8 sujetos (42.1%) recibieron tratamiento con Prednisona 1mg/kg tras el diagnóstico y 2 sujetos (10.5%) recibieron Metilprednisolona 1g/24h con posterior pauta descendente de Prednisona 1mg/Kg. Un total de 9 pacientes (47.4%) no recibió ningún tratamiento específico para el cuadro. La media del tiempo hasta el inicio del tratamiento corticoideo fue de  $8.3 \pm 5.6$  días.

La media de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) al inicio del estudio fue de  $0.32 \pm 0.39$  y la media de la presión intraocular (PIO) fue  $15.33 \pm 4.24$  mmHg. La longitud axial (LA) media de los ojos con NOIA-NA fue  $22.99 \pm 1.18$  mm y la media del equivalente esférico (EE) fue  $0.66 \pm 2.54$  dioptrías.

### ***Características del grupo control***

En el grupo libre de enfermedad se incluyeron en el estudio 43 ojos de 43 sujetos sanos. De ellos 28 (65.1%) eran ojos derechos y 15 (34.9%) ojos izquierdos. La media de edad fue  $62.21 \pm 11.25$ . Todos los sujetos eran Caucásicos, 22 (51.2%) eran hombres y 21 (48.8%) mujeres. En este grupo, 20 (46.5%) eran hipertensos, 16 (37.2%) eran dislipémicos, 7 (16.3%) sujetos eran fumadores activos y 3 (7.0%) padecían de SAOS. 3 (7.0%) controles eran

## Resultados

diabéticos tipo II, 40 (93.0%) controles no eran diabéticos y ninguno era diabético tipo I. En el momento del estudio 2 sujetos tomaban Ácido Acetilsalicílico 150mg/24h, 2 (4.7%) estaban tratados con Ácido Acetilsalicílico 300mg/24h (4.7%), 1 tomaba Clopidogrel 75mg/24h (2.3%) y 38 (88.4%) no tomaban ningún fármaco antiagregante ni anticoagulante.

La media de la MAVC en el grupo de controles fue de  $0.99 \pm 0.05$  y la media de PIO fue de  $14.29 \pm 1.96$  mmHg. La media de la LA fue  $23.30 \pm 0.82$  mm y la media del EE fue  $0.84 \pm 1.77$  dioptrías.

### Estudio comparativo de ambos grupos

Para el análisis comparativo entre el grupo control y NOIA-NA se comprobó inicialmente la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk cuando la muestra era menor de 50 sujetos:

**Tabla 2. Pruebas de normalidad.**

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	p valor	Estadístico	gl	p valor
<b>Edad</b>	.097	45	.200*	.956	45	.090
<b>MAVC</b>	.397	45	.000	.575	45	.000
<b>Presión Intraocular</b>	.285	45	.000	.610	45	.000
<b>Equivalente Esférico</b>	.101	45	.200*	.951	45	.053
<b>Longitud Axial</b>	.114	45	.179	.945	45	.033

a. Corrección de la significación de Lilliefors

En las variables en las que no se demostró la normalidad se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (Wilcoxon) y para el resto se utilizó el test T de Student. Se realizaron tablas de contingencia y Chi cuadrado para analizar diferencias entre las variables cualitativas de ambos grupos. En las figuras 21 y 22 se muestran los diagramas de cajas e histogramas de las variables cuantitativas y cualitativas respectivamente.

En la tabla 3 se muestra el resumen de las variables demográficas y el estudio de las diferencias existentes entre ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en las variables edad, sexo, PIO, LA, EE, hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaco y SAOS.

Resultados

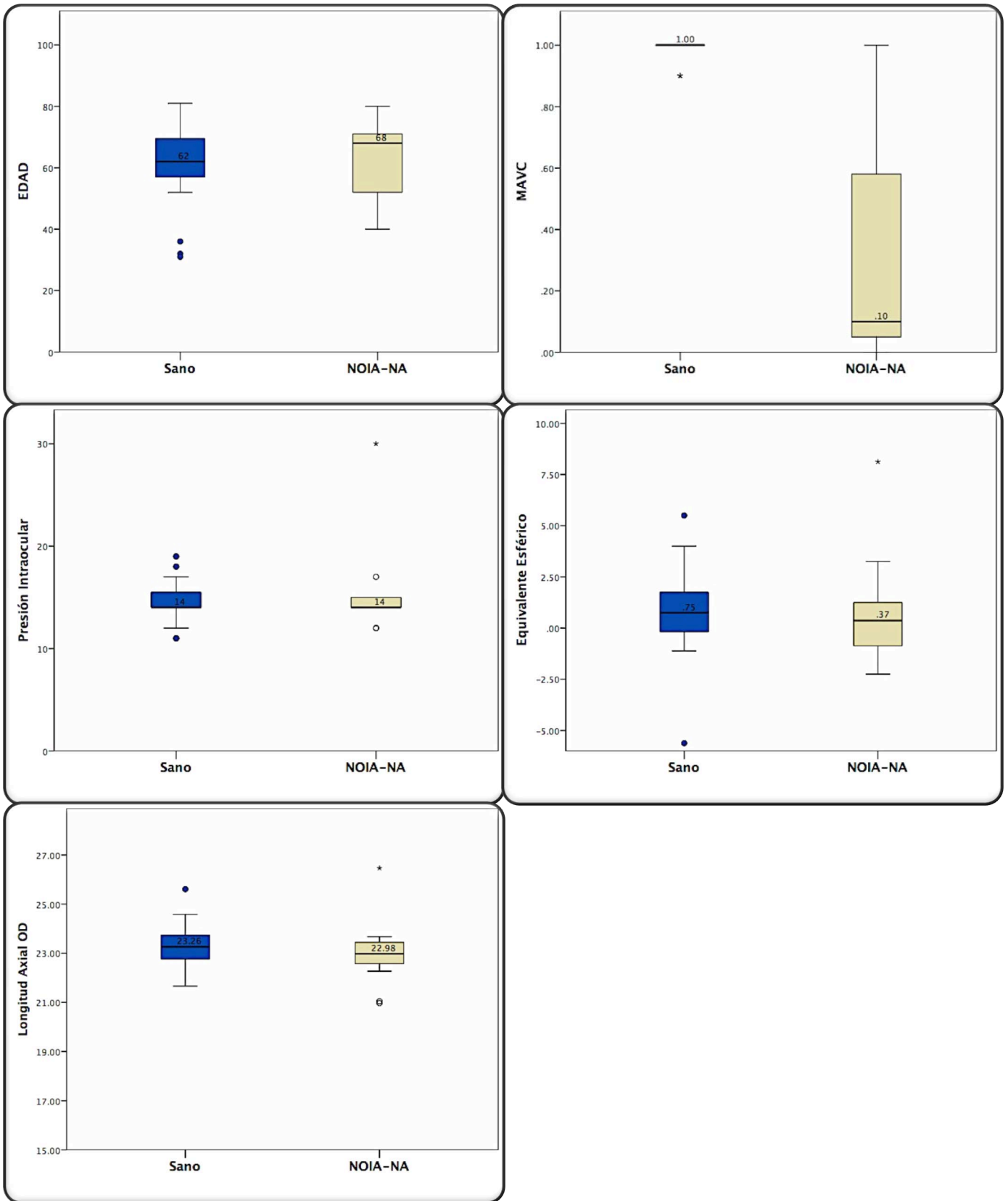


Figura 21. Diagrama de cajas de las variables cuantitativas de los grupos NOIA-NA y control sano. Sólo se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la variable MAVC (U de Mann-Whitney y T de Student para muestras independientes).

Resultados

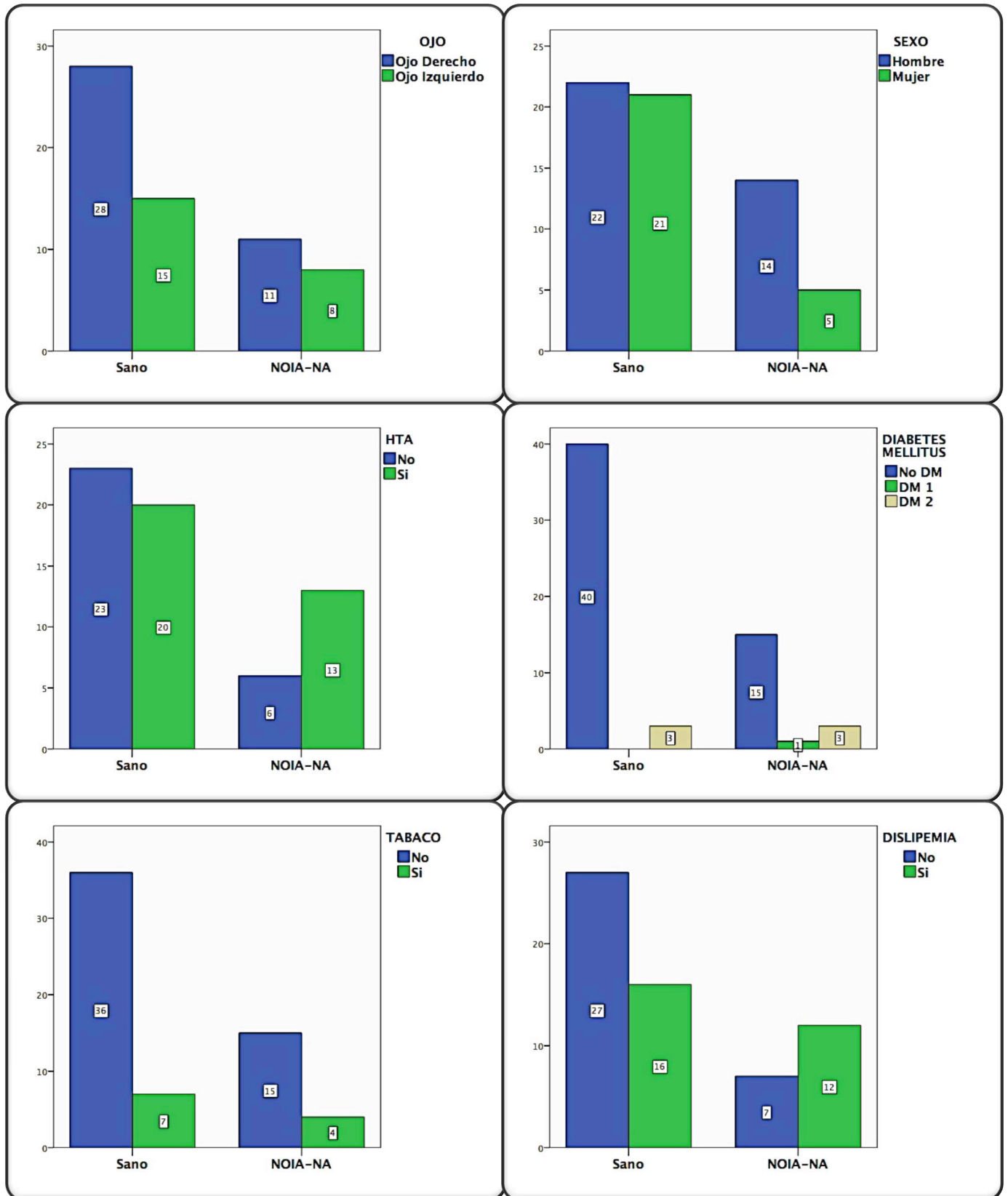


Figura 22. Estudio comparativo de variables cualitativas entre grupo de NOIA-NA y controles sanos. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en la prueba de Chi cuadrado (todas las  $p > 0.05$ ).

**Tabla 3. Variables demográficas en el grupo de NOIA-NA y grupo control sano (T de Student, U de Mann-Whitney y Chi Cuadrado).**

Variable	NOIA-NA (n = 19)	Controles (n = 43)	P valor
Edad (años)	63.89 ± 12.47	62.21 ± 11.25	0.60
Sexo (hombre/mujer)	14/5	22/21	0.16
MAVC	0.32 ± 0.39	0.99 ± 0.05	0.00
PIO (mmHg)	15.33 ± 4.24	14.29 ± 1.96	0.60
Longitud Axial (mm)	22.99 ± 1.18	23.30 ± 0.82	0,09
EE (dioptrías)	0.66 ± 2.54	0.84 ± 1.77	0.77
Hipertensión (Sí/No)	13/6	20/23	0.17
Diabetes (tipo I/ tipo II/ No diabetes)	1/3/15	0/3/40	0.16
Dislipemia (Sí/No)	12/7	16/27	0.10
Tabaco (Sí/No)	4/15	7/36	0.72
SAOS (Sí/No)	0/19	3/40	0.55

La única variable donde se observó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de NOIA-NA y el grupo de controles sanos fue la MAVC (p=0.00). Se puede afirmar por tanto, que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros oftalmológicos y sistémicos estudiados.

### *Estudio de la capa de fibras nerviosas retinianas*

Para el estudio de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) a lo largo del tiempo en el grupo de NOIA-NA utilizamos un modelo lineal generalizado para muestras repetidas (ANOVA de un factor con medidas repetidas). Se estudiaron de esta manera tanto la variable media global de la CFNR como la media de cada uno de los cuatro sectores del nervio óptico. En la figura 23 se muestra el gráfico de perfil de la media global de la CFNR a lo largo del tiempo en ambos grupos.

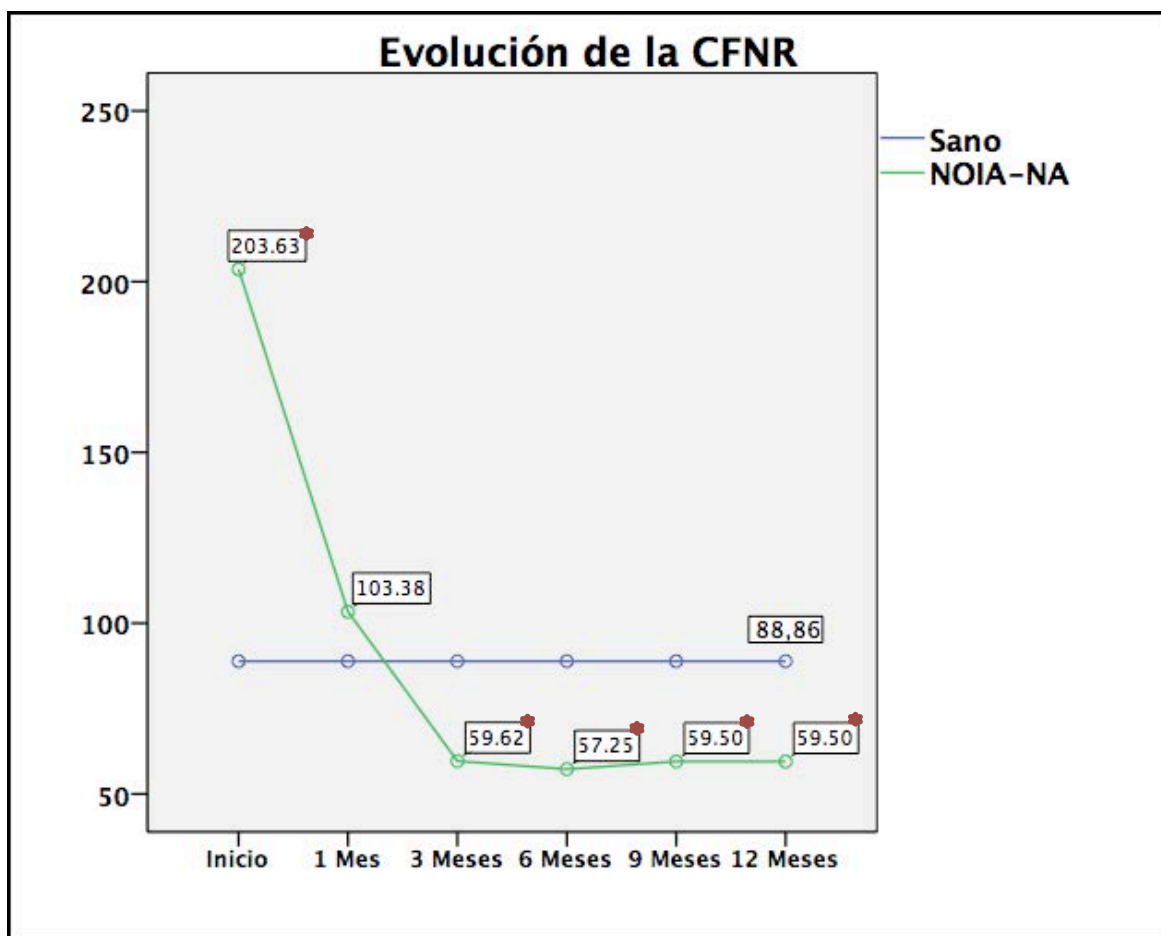


Figura 23. Evolución de la Capa de Fibras Nerviosas Retinianas (CFNR) en el grupo NOIA-NA y grupo control ( $\mu\text{m}$ ). Los asteriscos muestran diferencias significativas respecto a la media del grupo control en cada punto de la evolución (T de Student y U de Mann-Whitney  $p < 0,05$ ).

Como se observa en la figura, al inicio del estudio el grosor medio de la CFNR en el grupo de NOIA-NA alcanzaba valores medios superiores a 200  $\mu\text{m}$  en el grupo NOIA-NA. El espesor disminuyó un 49.23% (100.25  $\mu\text{m}$ ) en el siguiente mes y un 52.00% (53.76  $\mu\text{m}$ ) en los siguientes dos meses hasta

## Resultados

situarse en valores inferiores a los del grupo sano de forma constante en el intervalo de tiempo que duró el estudio (59.50  $\mu\text{m}$  en NOIA-NA vs. 88.86  $\mu\text{m}$ . en sanos a los 12 meses).

En la Tabla 4 se pueden observar los valores de las pruebas intra e intersujetos del modelo lineal general, donde se estudia si las medias de cada punto evolutivo son diferentes dentro del grupo NOIA-NA y si estos cambios son diferentes de forma global entre ambos grupos. Puesto que el valor del estadístico para el contraste intra-sujetos (Greenhouse-Geisser, F 16.682;  $p=0.02$ ) asociado al efecto de la media de la CFNR a lo largo del tiempo fue menor que 0.05, podemos concluir que la media de la CFNR es distinta en los 6 momentos temporales utilizados en el grupo NOIA-NA. En el estudio de las diferencias del efecto entre el grupo de NOIA-NA y sano no se objetivaron diferencias entre ambos grupos ( $p=0.707$ ), debido a que los valores de la CFNR en el grupo NOIA-NA variaron por encima y por debajo de la media de CFNR en los sanos.

**Tabla 4. Pruebas de los efectos intra e inter-sujetos del modelo lineal general para medidas repetidas. Cambios en la media de la capa de fibras nerviosas retinianas a lo largo del tiempo en el grupo NOIA-NA y grupo control sano.**

		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	p valor
<b>Intra-sujetos</b>	<b>Greenhouse-Geisser</b>	152676.104	1.306	116945.955	16.682	.002
<b>Inter-sujetos</b>	<b>Grupo</b>	106.080	1	106.080	.143	.707

En la figura 24 se ilustra el resumen de la comparación por pares del modelo lineal general para medidas repetidas. De esta manera se compara la media de la CFNR en cada visita con el resto de medias a lo largo de la evolución de la NOIA-NA. Es decir, la media de la CFNR al inicio se compara con la media al mes, a continuación con la media a los 3 meses, después con la de los 6 meses, después con la de los 9 meses y finalmente con la de los 12 meses; se procede de igual forma con el resto de medias. Se pretende así objetivar cambios de cada variable en el tiempo.

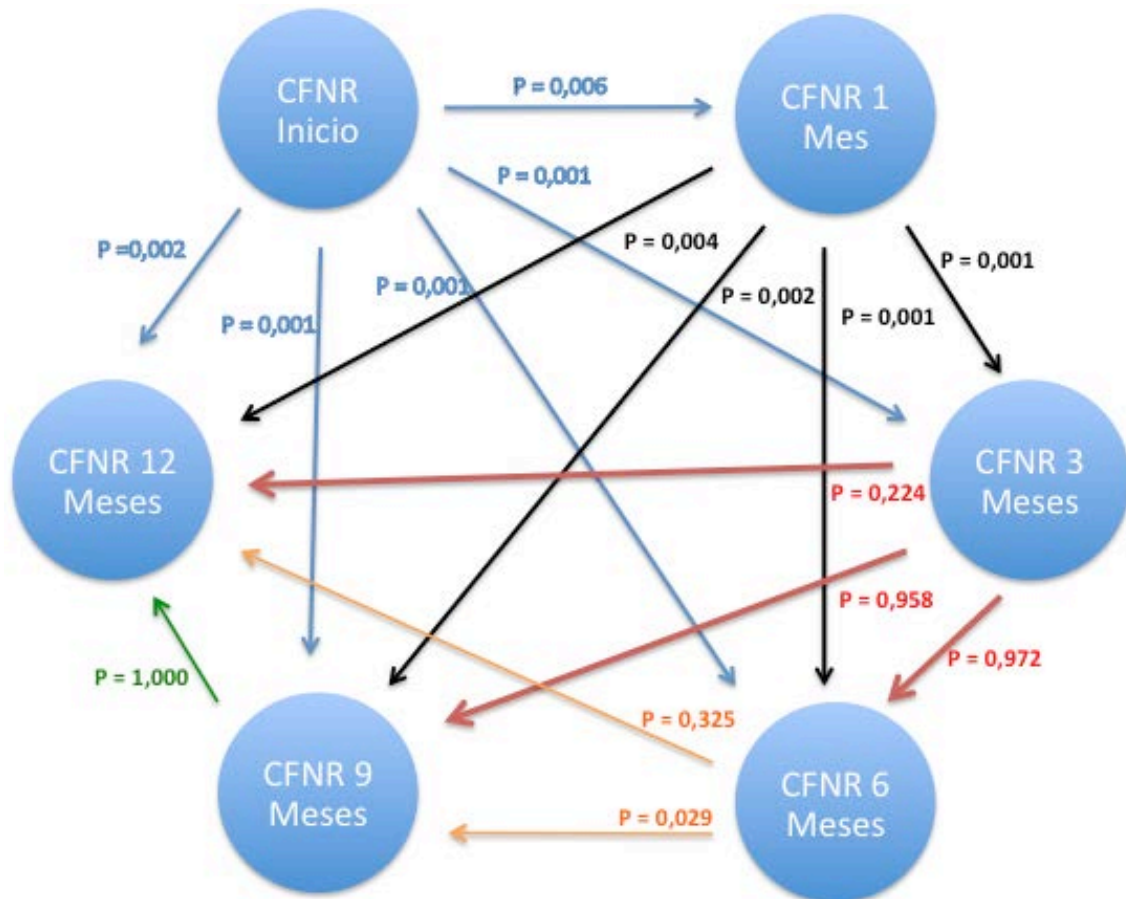


Figura 24. Diagrama explicativo de la comparación por pares de la media del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) en el grupo NOIA-NA.

En la tabla 5 se muestra el resumen de la comparación por pares. Se observó que existen diferencias significativas entre la media de la CFNR del inicio y del primer mes respecto al resto de meses. A partir del tercer mes la media alcanzó una meseta y mostró una evolución estable sin modificaciones cuantitativas a lo largo del tiempo. No se observaron diferencias significativas entre estos pares de datos a partir de ese punto, a excepción de las diferencias encontradas entre las medias a los 6 y 9 meses.

**Tabla 5. Comparaciones por pares de la media del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) a lo largo del tiempo en el grupo NOIA-NA.**

Media de la CFNR	Inicio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
<b>Inicio</b>		0.006	0.001	0.001	0.001	0.002
<b>1 Mes</b>			0.001	0.001	0.002	0.004
<b>3 Meses</b>				0.224	0.958	0.972
<b>6 Meses</b>					0.029	0.325
<b>9 Meses</b>						1.000

## Resultados

Por último, para el estudio de las diferencias entre las medias de ambos grupos en cada punto evolutivo se utilizó la prueba T de Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes. En la figura 23 se marcan con "\*\*\*" las medias que fueron diferentes respecto a la media del grupo sano y en la tabla 6 se muestran los valores de significación (p) y la diferencia de medias para cada comparación.

**Tabla 6. Comparación de la media de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) en cada visita entre el grupo NOIA-NA y grupo sano (T de Student y U de Mann Whitney para muestras independientes).**

CFNR	Media del Grupo NOIA-NA	Media del Grupo Sano	p valor (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
<b>Inicio</b>	196.26	88.86	0.000	107.406	18.752	146.758	-68.054
<b>1 Mes</b>	97.17	88.86	0.219	-8.310	6.547	-21.995	5.376
<b>3 Meses</b>	65.07	88.86	0.000	23.790	3.796	16.183	31.398
<b>6 Meses</b>	59.46	88.86	0.000	29.396	3.379	22.618	36.174
<b>9 Meses</b>	58.08	88,86	0.000	30.774	3.981	22.785	38.762
<b>12 Meses</b>	58.75	88.86	0.000	30.107	3.571	22.941	37.273

Se puede observar que la media de la CFNR en la NOIA-NA fue siempre distinta respecto al grupo control excepto en el primer mes del evento donde no se encontraron diferencias significativas entre ambas medias.

El mismo protocolo de estudio se utilizó para analizar los cambios en las medias de la CFNR en cada sector (superior, inferior, nasal y temporal) del nervio óptico. La valores de cada sector a lo largo del tiempo se expresan en la figura 25. Se muestra con "\*\*\*" aquellas medias que fueron diferentes entre el grupo sano y el grupo NOIA-NA (T de Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes; p valor <0.05).

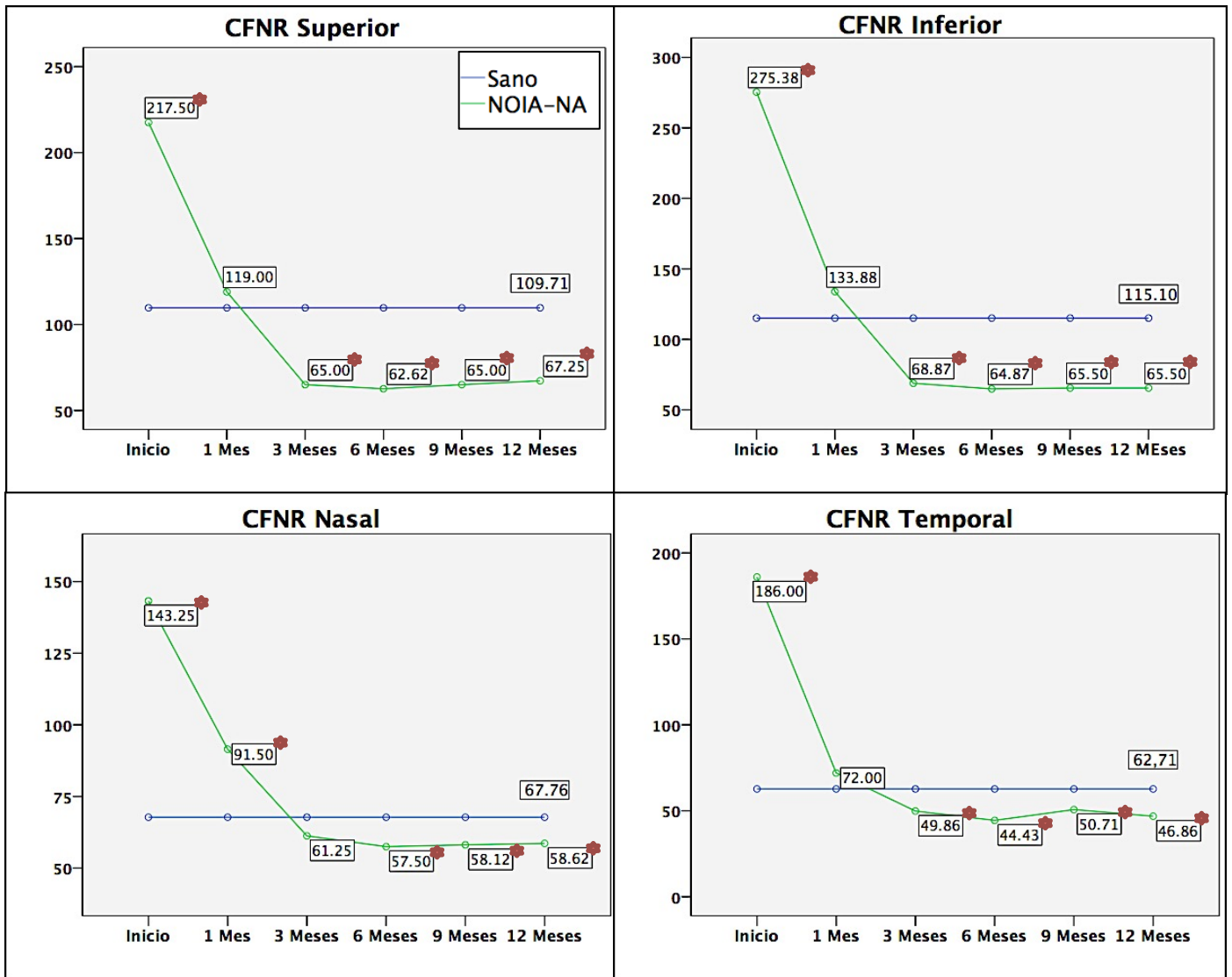


Figura 25 Evolución de la Capa de Fibras Nerviosas Retinianas (CFNR) por sectores en el grupo NOIA-NA y grupo control ( $\mu\text{m}$ ). Los asteriscos muestran diferencias significativas respecto a la media del grupo control en cada punto de la evolución (T de Student y U de Mann-Whitney  $p < 0.05$ ).

Se observó que la disminución cuantitativa del grosor implica a los 4 cuadrantes del nervio óptico, siendo la evolución en el tiempo simétrica en todos los sectores. El sector superior adelgazó 98.50  $\mu\text{m}$  (45.29%) en el primer mes y 54.00  $\mu\text{m}$  en los dos siguientes meses (45.38%). El sector inferior redujo su espesor en 141.50  $\mu\text{m}$  (51.38%) al mes y 65.01  $\mu\text{m}$  (48.56%) en los dos siguientes. El sector nasal se adelgazó en 51.75  $\mu\text{m}$  (36.13%) y 30.25  $\mu\text{m}$  (33.06%), y el sector temporal lo hizo en 114.00  $\mu\text{m}$  (61.29%) y 22.14  $\mu\text{m}$  (30.75%) respectivamente. El sector cuyo espesor era cuantitativamente mayor al inicio fue el inferior con 275.38  $\mu\text{m}$  y el de menor valor fue el nasal con 143.25  $\mu\text{m}$ . Los mismos sectores fueron los que más y menos cambiaron a lo largo del tiempo (209.88  $\mu\text{m}$  el inferior y 84.62  $\mu\text{m}$  el nasal). Existieron

diferencias significativas entre las medias de ambos grupos en todas las exploraciones con excepción de las medias al mes de los sectores superior, inferior y temporal y la media del sector nasal a los 3 meses del estudio. El sector donde se encontró mayor adelgazamiento respecto a controles al final del estudio fue el inferior (49.60  $\mu\text{m}$  menor que el valor en sanos), y el área con menos adelgazamiento final fue el nasal (9.14  $\mu\text{m}$  menor que en sanos).

Usando el modelo lineal general para cada sector se objetivó este cambio de las medias a lo largo del tiempo en cada uno de los sectores (tabla 7). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el sector superior e inferior, lo que muestra el mayor adelgazamiento final de la CFNR con el tiempo en estos sectores.

**Tabla 7. Pruebas de los efectos intra e inter-sujetos del modelo lineal general para medidas repetidas. Cambios en la media de cada sector de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) a lo largo del tiempo en el grupo NOIA-NA y grupo control sano.**

		CFNR Superior (p valor)	CFNR Inferior (p valor)	CFNR Nasal (p valor)	CFNR temporal (p valor)
Intra-sujetos	Greenhouse-Geisser	0.002	0.005	0.026	0.011
Inter-sujetos	Grupo	0.103	0.740	0.030	0.011

Finalmente se realizó un análisis por pares en cada sector para estudiar dentro del grupo NOIA-NA las diferencias entre la media de cada punto en el tiempo con el resto de medias (Tabla 8). Se objetivó que los cambios ocurren en las dos primeras visitas y después se estabilizan en el tiempo, a excepción del sector temporal donde no se observaron cambios después del primer mes y del sector nasal donde no se observaron diferencias significativas entre la media al inicio y al mes de evolución.

*Resultados*
**Tabla 8. Comparaciones por pares de los sectores de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) a lo largo del tiempo en el grupo NOIA-NA.**

<b>CFNR Superior</b>	<b>Inicio</b>	<b>1 Mes</b>	<b>3 Meses</b>	<b>6 Meses</b>	<b>9 Meses</b>	<b>12 Meses</b>
<b>Inicio</b>		0.034	0.003	0.002	0.003	0.005
<b>1 Mes</b>			0.002	0.002	0.002	0.013
<b>3 Meses</b>				0.405	1.000	0.771
<b>6 Meses</b>					0.062	0.520
<b>9 Meses</b>						0.732

<b>CFNR Inferior</b>	<b>Inicio</b>	<b>1 Mes</b>	<b>3 Meses</b>	<b>6 Meses</b>	<b>9 Meses</b>	<b>12 Meses</b>
<b>Inicio</b>		0.038	0.007	0.006	0.006	0.006
<b>1 Mes</b>			0.002	0.002	0.002	0.003
<b>3 Meses</b>				0.241	0.120	0.303
<b>6 Meses</b>					0.744	0.778
<b>9 Meses</b>						1.000

<b>CFNR Nasal</b>	<b>Inicio</b>	<b>1 Mes</b>	<b>3 Meses</b>	<b>6 Meses</b>	<b>9 Meses</b>	<b>12 Meses</b>
<b>Inicio</b>		0.111	0.033	0.026	0.033	0.032
<b>1 Mes</b>			0.024	0.027	0.028	0.029
<b>3 Meses</b>				0.159	0.150	0.336
<b>6 Meses</b>					0.804	0.759
<b>9 Meses</b>						0.814

<b>CFNR Temporal</b>	<b>Inicio</b>	<b>1 Mes</b>	<b>3 Meses</b>	<b>6 Meses</b>	<b>9 Meses</b>	<b>12 Meses</b>
<b>Inicio</b>		0.034	0.012	0.011	0.013	0.012
<b>1 Mes</b>			0.102	0.092	0.070	0.056
<b>3 Meses</b>				0.111	0.823	0.251
<b>6 Meses</b>					0.363	0.629
<b>9 Meses</b>						0.096

### Estudio de las características del disco óptico

Para el estudio de las características del disco óptico se han utilizado las variables: tamaño del disco (TD), área del anillo neuroretiniano (ANR), excavación papilar media (EP) y la excavación papilar en el eje vertical (EPV). En la figura 26 se muestran los valores medios de cada variable a lo largo del tiempo en el grupo NOIA-NA y, marcado con "\*", las diferencias significativas respecto a la media del grupo sano en cada una de las visitas (T de Student y U de Mann-Whitney).

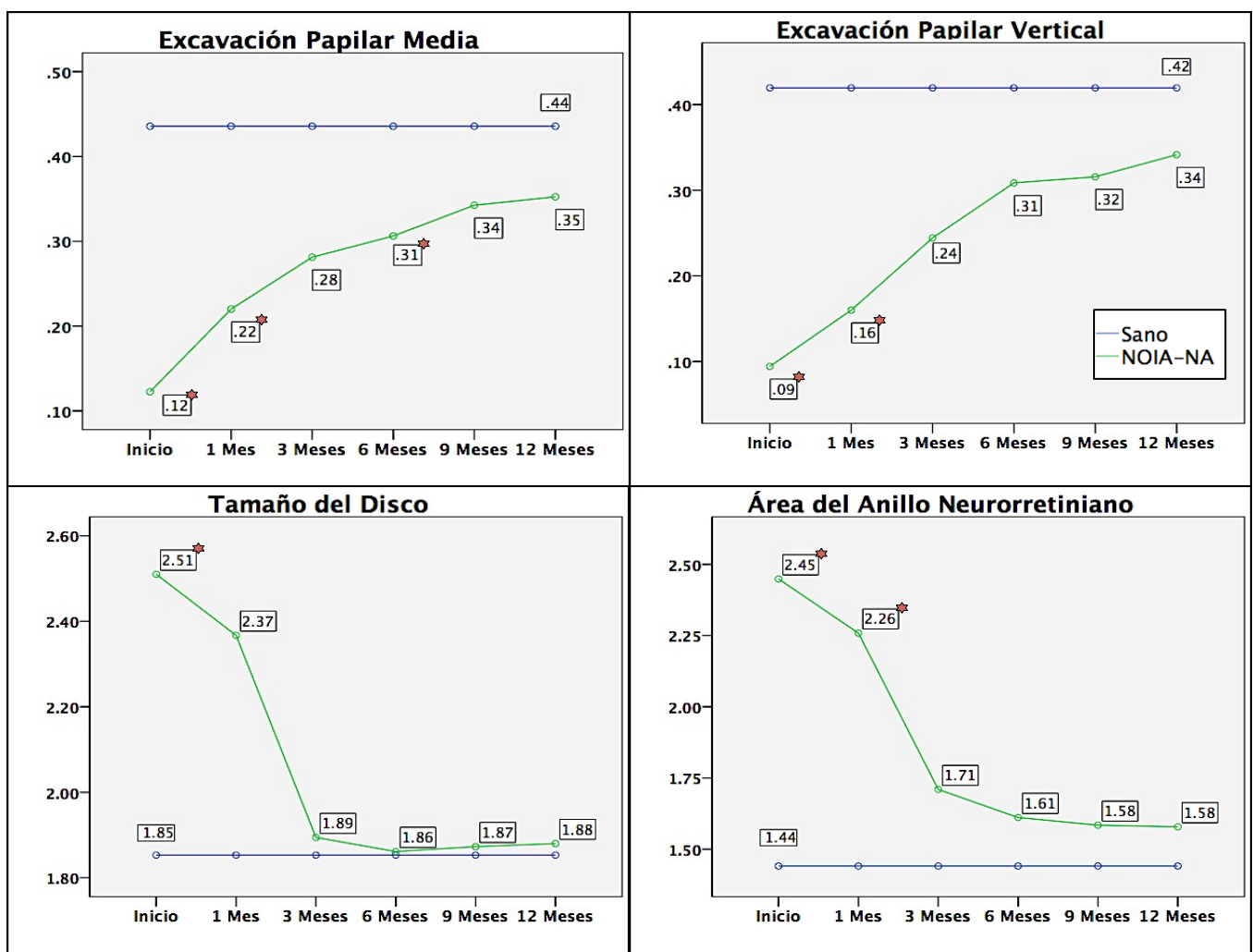


Figura 26. Evolución de la excavación papilar media, excavación papilar vertical, tamaño del disco ( $\text{mm}^2$ ) y área del anillo neuroretiniano ( $\text{mm}^2$ ) en el grupo NOIA-NA y grupo control. Los asteriscos muestran diferencias significativas respecto a la media del grupo control en cada punto de la evolución (T de Student y U de Mann-Whitney  $p < 0.05$ ).

Debido al edema del nervio óptico inicial, la EP y la EPV al inicio y al mes estaban disminuidas un 72.72% y 78.57% respectivamente en los sujetos con

## Resultados

NOIA-NA respecto al grupo control. A lo largo del tiempo ambas excavaciones aumentaron progresiva y uniformemente hasta ser más parecidas a las del grupo sano. Cabe destacar que, aunque no se encontraron diferencias significativas entre las medias de EP y EPV de ambos grupos al final del estudio, los valores en las NOIA-NA no llegaron a ser similares a los de los sujetos sanos (0.09 y 0.08 menores en NOIA-NA que en sanos sin diferencias significativas).

Igualmente debido al edema inicial, el TD fue un 35.68% (0.66 mm<sup>2</sup>) mayor en el grupo NOIA-NA al principio del estudio. Aunque su valor se mantiene aumentado un 21.11% (0.52 mm<sup>2</sup>) al mes del evento, a partir del tercer mes el TD alcanza un valor igual en ambos grupos. El ANR fue un 72.22% (1.01 mm<sup>2</sup>) mayor al inicio pero su adelgazamiento fue más progresivo y no llegó a alcanzar los valores normales (0.14 mm<sup>2</sup> mayor en NOIA-NA que en sanos sin diferencias significativas)

El análisis con el modelo lineal general para medidas repetidas mostró diferencias significativas entre las medias intra e intersujetos a lo largo del tiempo en todas las variables excepto en el ANR. (Tabla 9) Se objetivó por tanto con este análisis que existen cambios a lo largo del tiempo en las características del nervio óptico (EP, EPV y TD) en pacientes con NOIA-NA.

**Tabla 9. Pruebas de los efectos intra e inter-sujetos del modelo lineal general para medidas repetidas. Cambios en el tiempo de la media de la excavación papilar, excavación papilar vertical, tamaño del disco y anillo neuroretiniano en el grupo NOIA-NA y grupo control sano.**

		Excavación Papilar Media (p valor)	Excavación Papilar Vertical (p valor)	Tamaño del Disco (p valor)	Área del Anillo Neuroretiniano (p valor)
Intra-sujetos	Greenhouse-Geisser	0.041	0.025	0.025	0.095
Inter-sujetos	Grupo	0.020	0.014	0.008	0.150

Por último fueron analizados por pares las medias en cada punto de la evolución dentro del grupo de NOIA-NA. En la tabla 10 se muestra el resumen de los datos analizados. Se observó que tanto la EP como la EPV al inicio

### Resultados

fueron estadísticamente diferentes de los valores medios a los 6, 9 y 12 meses. Al mes la EP fue diferente de los 9 y 12 meses mientras que la EPV al mes solo fue diferente de los 12 meses. A los 3 meses se encontraron diferencias significativas entre la EP media y los 12 meses y entre la EPV y los 6 y 12 meses. Por otro lado, sólo existieron diferencias significativas entre las medias del TD y el ANR al inicio y sus medias en los 3, 6 y 9 meses. En el caso del ANR también hubo diferencias entre su valor inicial y los 12 meses.

**Tabla 10. Comparaciones por pares de la excavación papilar, excavación papilar vertical, tamaño del disco y anillo neurorretiniano a lo largo del tiempo en el grupo NOIA-NA.**

Excavación Papilar Media	Inicio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Inicio		0.339	0.117	0.049	0.044	0.038
1 Mes			0.074	0.117	0.035	0.021
3 Meses				0.437	0.058	0.019
6 Meses					0.164	0.098
9 Meses						0.155

Excavación Papilar Vertical	Inicio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Inicio		0.340	0.076	0.035	0.048	0.030
1 Mes			0.134	0.060	0.075	0.039
3 Meses				0.029	0.072	0.015
6 Meses					0.754	0.204
9 Meses						0.100

Tamaño del Disco	Inicio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Inicio		0.755	0.027	0.041	0.045	0.055
1 Mes			0.179	0.146	0.176	0.181
3 Meses				0.535	0.782	0.853
6 Meses					0.832	0.698
9 Meses						0.926

Área del Anillo Neurorretiniano	Inicio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Inicio		0.674	0.019	0.022	0.020	0.023
1 Mes			0.110	0.057	0.054	0.056
3 Meses				0.126	0.092	0.160
6 Meses					0.502	0.417
9 Meses						0.933

## *Resultados*

En resumen y desde un punto de vista global, el análisis por pares mostró cambios a largo del tiempo en las 4 variables, que fundamentalmente se produjeron al inicio y al mes de la NOIA-NA. Este cambio fue más progresivo en la EP y la EPV donde se objetivaron cambios hasta el tercer mes, y más abrupto en el tamaño del disco y el área del ANR, donde el modelo no detectó cambios a partir del primer mes.

### Estudio del grosor macular y de la capa de células ganglionares

El estudio macular se llevó a cabo mediante el análisis del grosor macular medio, el grosor medio de la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI) y el grosor de cada uno de los sectores (superior, inferior, nasal-superior, nasal-inferior, temporal-superior y temporal-inferior) de la CCG + CPI. En la figura 27 se muestra la evolución de la media del grosor macular y del grosor de la CCG + CPI.

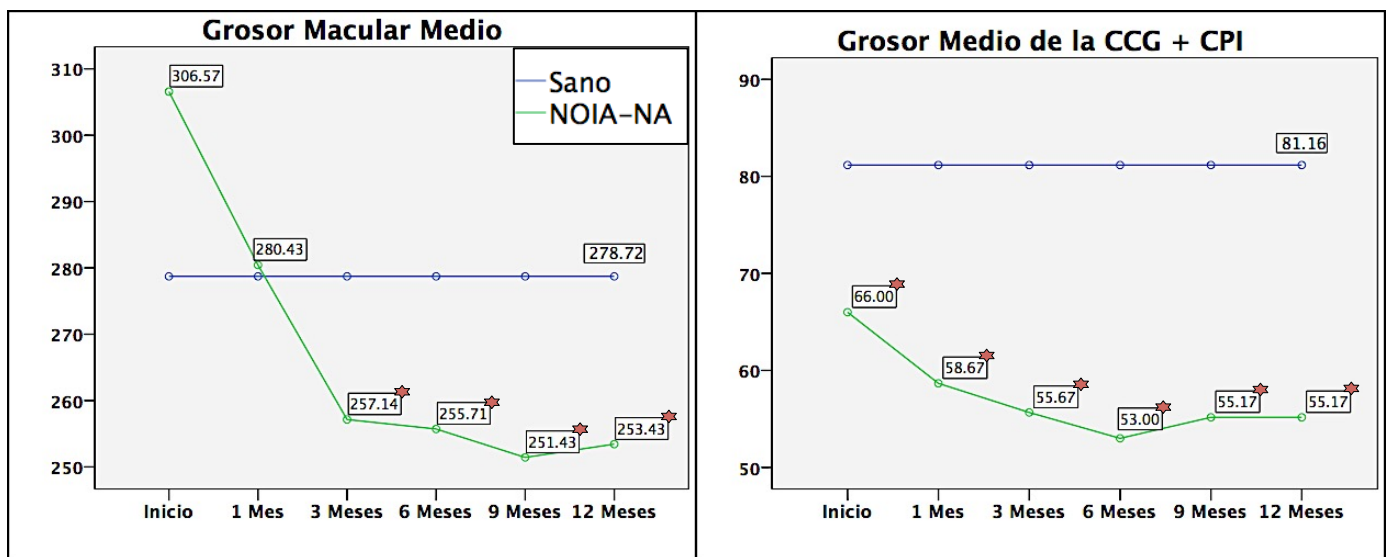


Figura 27. Evolución del grosor macular medio y el grosor medio de la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna ( $\mu\text{m}$ ) en el grupo NOIA-NA y grupo control. Los asteriscos muestran diferencias significativas respecto a la media del grupo control en cada punto de la evolución (T de Student, y U de Mann-Whitney  $p < 0,05$ ).

Se puede observar en el gráfico de perfil que inicialmente el grosor macular medio estaba aumentado en relación a los valores en controles sanos (306.57  $\mu\text{m}$  en NOIA-NA vs. 280.43  $\mu\text{m}$  en sanos). En el primer mes se redujo un 41.15% (126.14  $\mu\text{m}$ ) su valor, y entre el primer y tercer mes un 8.30% (23.29  $\mu\text{m}$ ). A lo largo de esta evolución el grosor alcanza un valor de 257.14  $\mu\text{m}$  a los 3 meses, y se mantiene estable en valores inferiores a sanos en los siguientes 9 meses (25.29  $\mu\text{m}$  inferior a sanos). Por el contrario, el grosor medio de la CCG + CPI estuvo adelgazado desde la presentación de la NOIA-NA (66.00  $\mu\text{m}$  en NOIA vs. 81.16  $\mu\text{m}$  en sanos). Posteriormente el espesor adelgazó un 15.65% (10.33  $\mu\text{m}$ ) el primer mes y un 5.11% más (3  $\mu\text{m}$ ) entre el primer y tercer mes. Como se observa en la gráfica, el adelgazamiento es

## Resultados

progresivo en los primeros 3-6 meses y permanece constante en los últimos 6 meses (con un valor final 25.99  $\mu\text{m}$  inferior en NOIA-NA).

La comparación por pares realizada con el modelo lineal general para muestras repetidas mostró que la media del grosor macular medio inicial y al mes son diferentes al resto de visitas. En el caso del grosor de CCG + CPI no hubo diferencias por pares, a excepción de la comparación entre la medida al mes y a los 6 meses ( $p=0.008$ ). Con ello se demuestra que los cambios del grosor macular ocurren hasta el tercer mes, mientras que prácticamente no se objetivaron cambios estadísticamente significativos en el valor medio de la CCG + CPI en el grupo NOIA-NA (tabla 11).

**Tabla 11. Comparaciones por pares del grosor macular medio y el grosor de la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI) a lo largo del tiempo en el grupo NOIA-NA**

Grosor Macular Medio	Inicio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Inicio		0.015	0.004	0.001	0.001	0.001
1 Mes			0.019	0.004	0.000	0.000
3 Meses				0.849	0.195	0.594
6 Meses					0.326	0.256
9 Meses						0.510

CCG + CPI	Inicio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Inicio		0.402	0.172	0.165	0.126	0.104
1 Mes			0.147	0.008	0.303	0.382
3 Meses				0.242	0.765	0.822
6 Meses					0.551	0.604
9 Meses						1.000

La figura 28 muestra los gráficos de perfil de cada uno de los sectores analizados del grosor de la CCG + CPI. La evolución de los espesores en los pacientes con NOIA-NA fue muy parecida en los sectores superior, inferior, temporal-superior y temporal-inferior. Sus valores fueron siempre un 30% inferior (20-30  $\mu\text{m}$ ) a los controles. Se observó que al mes de la presentación el valor aumentó respecto al inicial, y posteriormente se siguió de un descenso paulatino a lo largo del tiempo. Por el contrario, en el caso de los sectores nasal-superior y nasal-inferior la progresión siempre fue descendente, siendo

## Resultados

incluso el valor inicial del sector nasal-superior mayor que en controles (93.40  $\mu\text{m}$  en NOIA-NA vs. 81.93  $\mu\text{m}$  en controles).

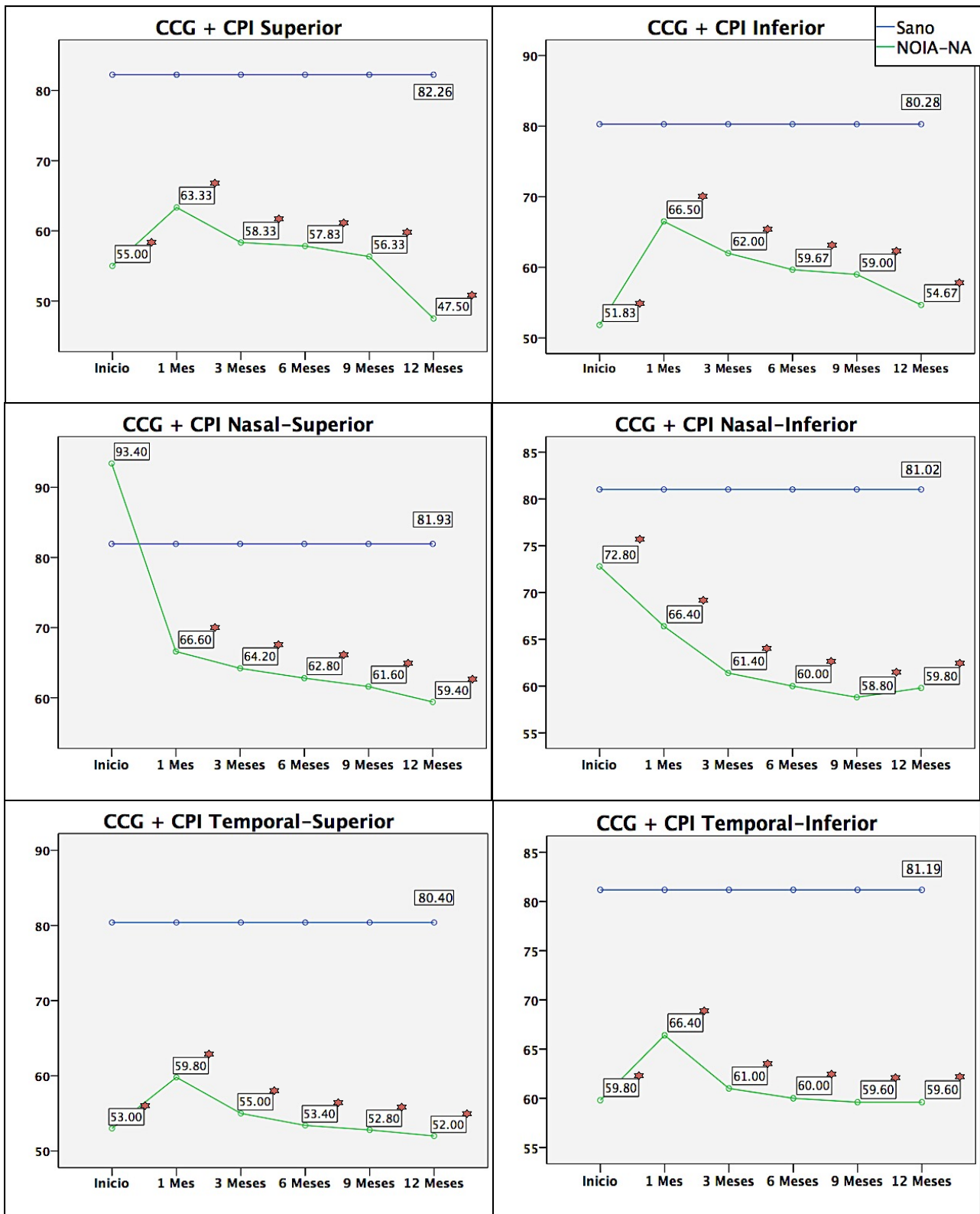


Figura 28. Evolución del grosor macular de la capa de células ganglionares y plexiforme interna ( $\mu\text{m}$ ) en el grupo NOIA-NA y grupo control. Los asteriscos muestran diferencias significativas respecto a la media del grupo control en cada punto de la evolución (T de Student, y U de Mann-Whitney  $p < 0,05$ ).

## *Resultados*

La comparación por pares dentro del grupo NOIA-NA con el modelo lineal general mostró diferencias significativas entre el valor de CCG + CPI al mes y a los 3 ( $p=0.048$ ) y 9 meses ( $p=0.016$ ), y entre su valor a los 3 meses y 9 meses ( $p=0.033$ ). En el sector inferior de CCG + CPI existieron diferencias entre el valor al mes y 3 meses ( $p=0.015$ ), 6 meses ( $p=0.030$ ) y 9 meses ( $p=0.010$ ). En el sector nasal-superior las diferencias estadísticas se objetivaron entre el valor al mes y 12 meses ( $p=0.012$ ) y el valor a los 3 meses y 9 meses ( $p=0.049$ ) y 12 meses ( $p=0.033$ ). En el sector nasal-inferior únicamente hubo diferencias significativas entre el valor al mes vs. 9 meses ( $p=0.020$ ). En el sector temporal-superior el grosor al mes fue diferente del de los 3 meses ( $p=0.009$ ), 6 meses ( $p=0.003$ ), 9 meses ( $p=0.002$ ) y 12 meses ( $p=0.001$ ), y su grosor a los 3 meses lo fue del valor a los 6 meses ( $p=0.016$ ) y 9 meses ( $p=0.020$ ). En el sector temporal-inferior los únicos pares con diferencias significativas fueron al mes vs. 9 meses ( $p=0.038$ ) y al mes vs. 12 meses ( $p=0.022$ ).

La tabla 12 muestra los resultados de las pruebas de los efecto intra e intersujetos del modelo lineal general para medidas repetidas. Se observó que la media del grosor macular es distinta en los 6 momentos temporales utilizados en el grupo NOIA-NA, sin encontrarse diferencias entre la media global de ambos grupos. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas a lo largo del tiempo, ni en la media global de la CCG + CPI ni en las medias de cada uno de los sectores. Sí se encontraron diferencias significativas de las medias de estas variables entre ambos grupos.

**Tabla 12. Pruebas de los efectos intra e inter-sujetos del modelo lineal general para medidas repetidas. Cambios en el tiempo de la media del grosor macular, del grosor de la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI) y del grosor sectorial de la CCG + CPI en el grupo NOIA-NA y grupo control sano.**

	Intra-sujetos	Inter-sujetos
	Greenhouse-Geisser	Grupo
Grosor Macular Medio	0.000	0.143
CCG + CPI	0.192	0.000
CCG + CPI Superior	0.335	0.000
CCG + CPI Inferior	0.225	0.000
CCG + CPI Nasal-Superior	0.255	0.007
CCG + CPI Nasal-Inferior	0.187	0.003
CCG + CPI Temporal-Superior	0.584	0.000
CCG + CPI Temporal-Inferior	0.617	0.000

### Estudio del grosor coroideo

Para el análisis del grosor coroideo se utilizaron la media del grosor coroideo macular, la media del grosor coroideo peripapilar y la media de cada uno de los cuatro cuadrantes de la coroides peripapilar: superior, inferior, nasal y temporal. En la figura 29 se muestra el gráfico de perfil de la media del grosor coroideo macular a lo largo del año de estudio.

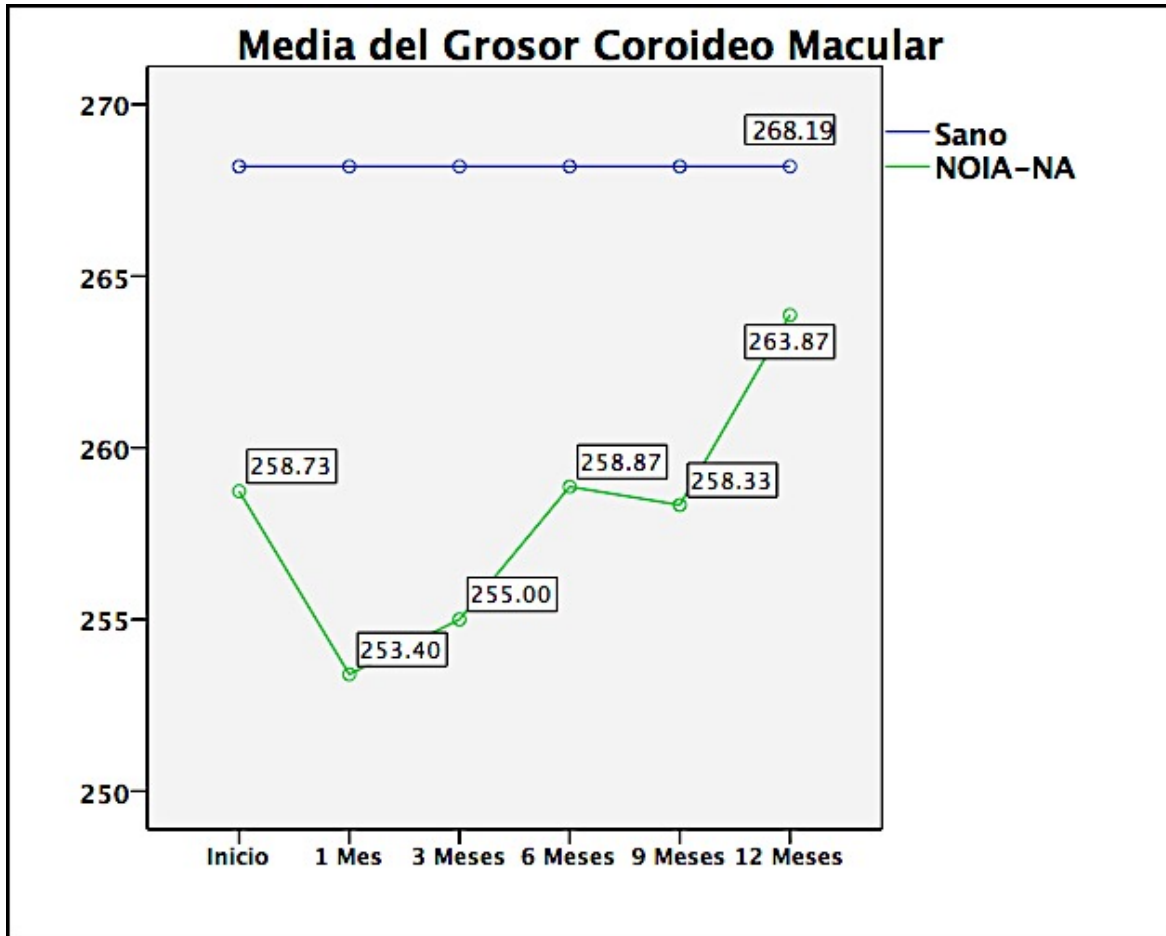


Figura 29. Evolución de la media del grosor coroideo macular ( $\mu\text{m}$ ) en el grupo NOIA-NA y grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre las medias de cada punto (T de Student, y U de Mann-Whitney).

Se puede observar como, aunque no se encontraron diferencias significativas, los valores del grosor coroideo macular tendían a ser inferiores a los valores en el grupo control en todos los puntos evolutivos (todas las  $p > 0.05$ ). Existió además una tendencia global al aumento del espesor al final de la evolución. En el análisis con el modelo lineal general no se observaron cambios en las medias del grosor coroideo macular a lo largo del tiempo (Greenhouse-Geisser,  $p = 0.905$ ) ni en las medias globales de ambos grupos en

la prueba de los efectos inter-sujetos ( $p=0.705$ ). La comparación por pares de las medias en cada punto evolutivo dentro del grupo NOIA-NA tampoco mostró diferencias significativas en ninguno de los pares (todas las  $p>0.05$ )

En la tabla 13 se muestra la comparación entre las medias de ambos grupos en cada uno de los puntos (T de Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes). Se observa como no se alcanza la significación estadística en ninguna de las comparaciones, pudiéndose afirmar que no se encontraron diferencias entre las medias de ambos grupos en cada punto de la evolución.

**Tabla 13. Comparación de la media del grosor coroideo macular entre el grupo NOIA-NA y grupo sano. (T de Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes).**

Grosor Coroideo Macular	Media del Grupo NOIA-NA	Media del Grupo Sano	p valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
<b>Inicio</b>	245.294	268.194	.274	22.890	20.717	-18.570	64.370
<b>1 Mes</b>	254.792	268.194	.521	13.402	20.774	-28.196	55.000
<b>3 Meses</b>	233.472	268.194	.078	34.722	19.315	-4.019	73.462
<b>6 Meses</b>	267.222	268.194	.964	.972	21.693	-42.539	44.482
<b>9 Meses</b>	260.144	268.194	.692	7.999	20.058	-32.233	48.231
<b>12 Meses</b>	275.472	268.194	.759	-7.278	23.590	-54.595	40.039

De la misma manera el grosor medio peripapilar fue analizado mediante el modelo lineal general para medidas repetidas. En la figura 30 se muestra la evolución de esta variable a lo largo del tiempo el grupo NOIA-NA. Al igual que el grosor coroideo macular, nuestros resultados muestran que el grosor coroideo peripapilar tiende a estar disminuido en los ojos con NOIA-NA, siendo su valor inferior a los 3 meses y mostrando una tendencia al aumento a lo largo de los últimos meses. El modelo lineal general no mostró cambios significativos entre la media del grosor peripapilar de los 6 puntos evolutivos estudiados dentro del grupo NOIA-NA (Greenhouse-Geisser,  $p=0.528$ ). Tampoco existieron cambios en la media global de ambos grupos en la prueba de los

## Resultados

efectos inter-sujetos ( $p=0.127$ ) ni se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones por pares dentro del grupo NOIA-NA (todas las  $p>0.05$ ).

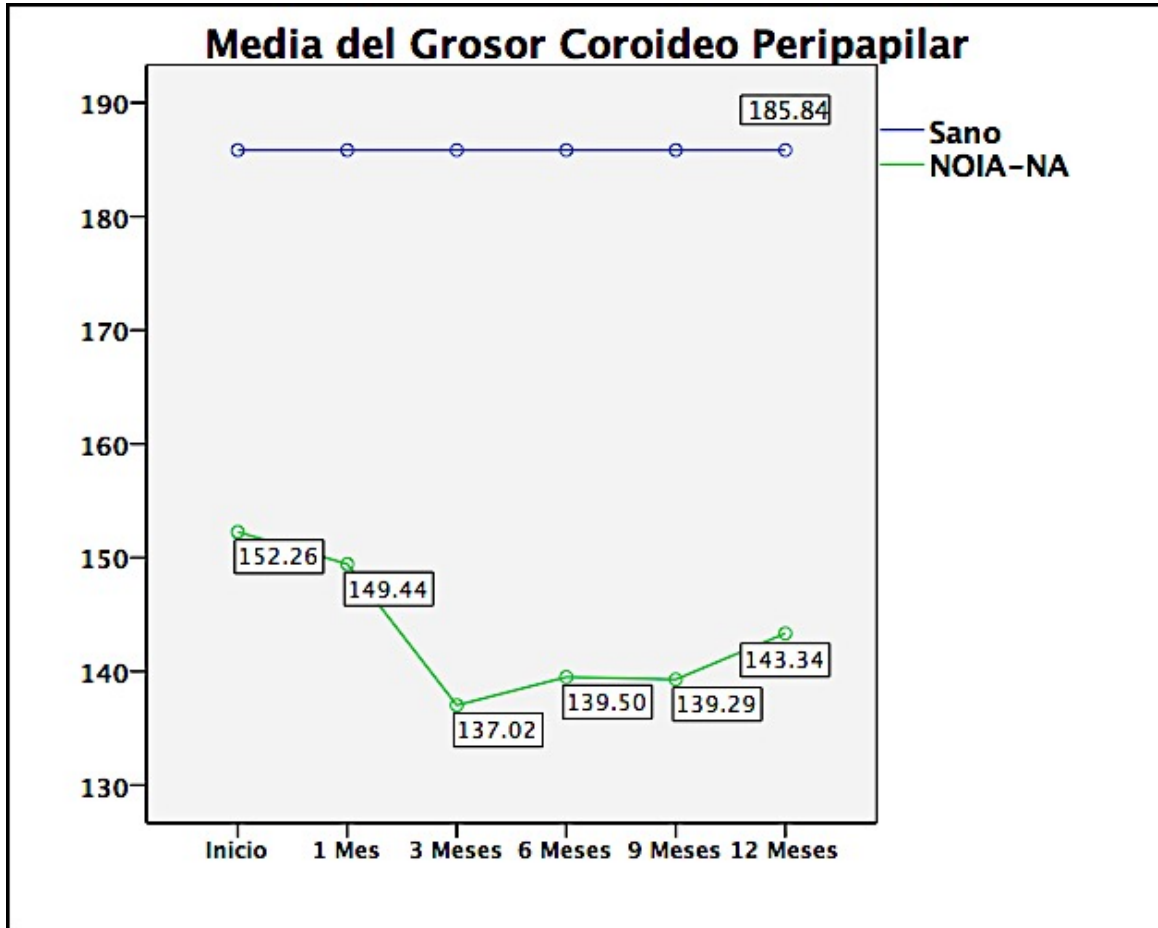


Figura 30. Evolución de la media del grosor coroideo peripapilar ( $\mu\text{m}$ ) en el grupo NOIA-NA y grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre las medias de cada punto (T de Student, y U de Mann-Whitney).

La comparación de las medias de ambos grupos se realizó con la T de Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes. Como se muestra en la tabla 14, no se encontraron diferencias significativas entre las medias de ambos grupos en ninguno de los puntos evolutivos.

**Tabla 14. Comparación de la media del grosor coroideo peripapilar entre el grupo NOIA-NA y grupo sano. (T de Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes).**

Grosor Coroideo Peripapilar	Media del Grupo NOIA-NA	Media del Grupo Sano	P valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
<b>Inicio</b>	197.588	185.837	.587	-11.750	21	-54.796	31.296
<b>1 Mes</b>	190.044	185.837	.833	-4.207	19.823	-43.886	35.472
<b>3 Meses</b>	164.326	185.837	.270	21.511	19.320	-17.206	60.228
<b>6 Meses</b>	182.313	185.837	.869	3.525	21.220	-39.001	46.051
<b>9 Meses</b>	174.016	185.837	.592	11.822	21.947	-32.197	55.840
<b>12 Meses</b>	199.174	185.837	.572	-13.337	23.429	-60.330	33.656

El mismo análisis se realizó para cada uno de los sectores del grosor coroideo peripapilar. La figura 31 muestra los resultados y evolución de esta variable en cada sector. No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de los efectos inter e intrasujetos, ni en la comparación de medias en cada punto (todas las  $p > 0.05$ ).

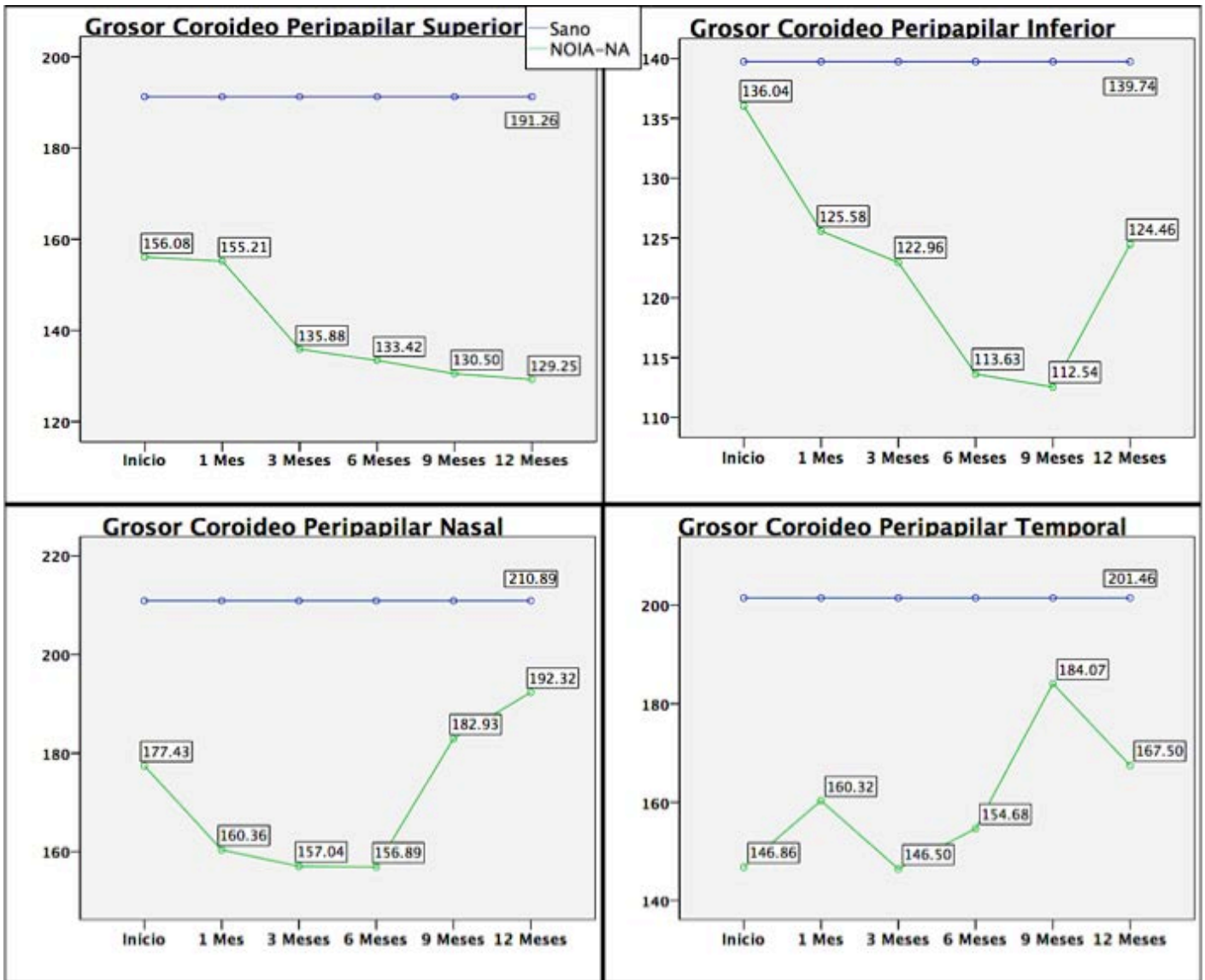


Figura 31. Evolución del grosor coroideo peripapilar superior, inferior, nasal y temporal ( $\mu\text{m}$ ) en el grupo NOIA-NA y grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre las medias de cada punto (T de Student, y U de Mann-Whitney).

### **Variables relacionados con el pronóstico visual final**

Finalmente, se han determinado qué datos de OCT a lo largo de la evolución de la NOIA-NA pueden pronosticar el estado visual final. Para ello se han analizado aquellas variables en las que se han observado cambios y diferencias significativas respecto al grupo control, y se ha estudiado su correlación con las variables que miden el estado visual al final de la exploración (a los 12 meses): la mejor agudeza visual corregida (MAVC) y la desviación media (DM) en el campo visual 30-2. Se han identificado las variables relacionadas mediante un análisis covariante y posteriormente se ha realizado una regresión lineal para cuantificar y describir esa relación.

En el caso de la MAVC a los 12 meses, el análisis con regresión lineal simple mostró una correlación significativa con el grosor de la CCG + CPI a los 3 meses ( $p=0.033$ ). El resumen del modelo se muestra en la tabla 15.

**Tabla 15. Resumen del modelo de regresión lineal simple entre la mejor agudeza visual corregida a los 12 meses como variable dependiente y el grosor de la CCG + CPI a los 3 meses como variable independiente.**

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	p valor
.570	.325	.269	.26605	.033

Como muestra el diagrama de dispersión de la figura 32, existe una relación lineal entre ambas variables, siendo mayor la MAVC final cuanto mayor era el grosor de CCG + CPI a los 3 meses de evolución. La recta se definió por:  **$MAVC \text{ a los } 12 \text{ Meses} = -0.81 + 0.02 \times CCG + CPI \text{ a los } 3 \text{ Meses}$** , por lo que existió un aumento de 0.02 en la MAVC a los 12 meses por cada micra de grosor en la CCG + CPI medida a los 3 meses de la NOIA-NA.

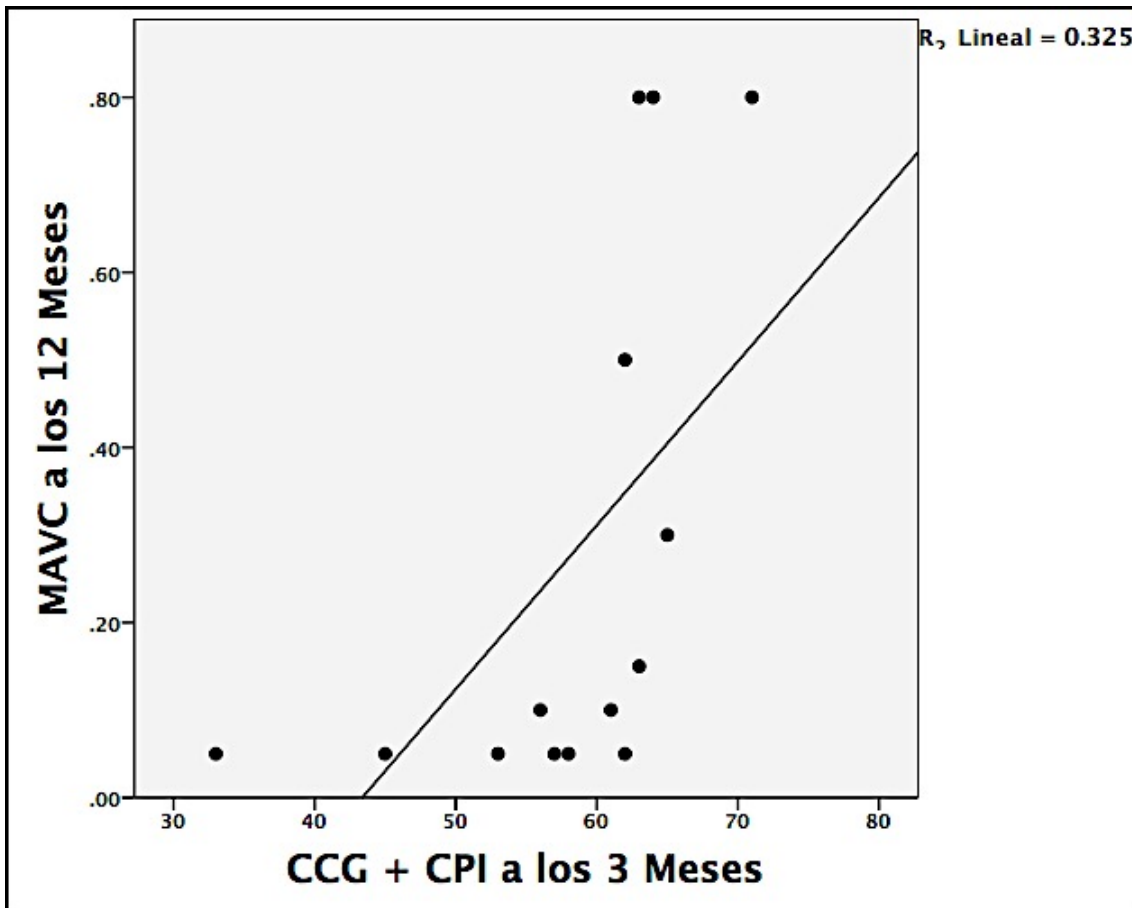


Figura 32. Diagrama de dispersión entre las variables mejor agudeza visual corregida (MAVC) a los 12 meses y grosor de la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI) a los 3 meses.

A diferencia de la MAVC, la DM al final del estudio estuvo relacionada significativamente con el grosor de CFNR a los 6 meses ( $p=0.0018$ ). El resumen del modelo de regresión lineal simple se muestra en la tabla 16.

**Tabla 16. Resumen del modelo de regresión lineal simple entre la desviación media en el CV 30-2 a los 12 meses como variable dependiente y el grosor de la CFNR a los 6 meses como variable independiente.**

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	p valor
.640	.410	.356	5.82038	0.018

Como se muestra en el diagrama de dispersión de la figura 33 existió una relación lineal entre ambas variables, siendo la recta que la define: **DM a los 12 Meses = -49.54 + 0.45 x CFNR a los 6 Meses**. Por lo que la DM aumentaba en 0.45 dB por cada micra de aumento de grosor en la CFNR a los 6 meses.

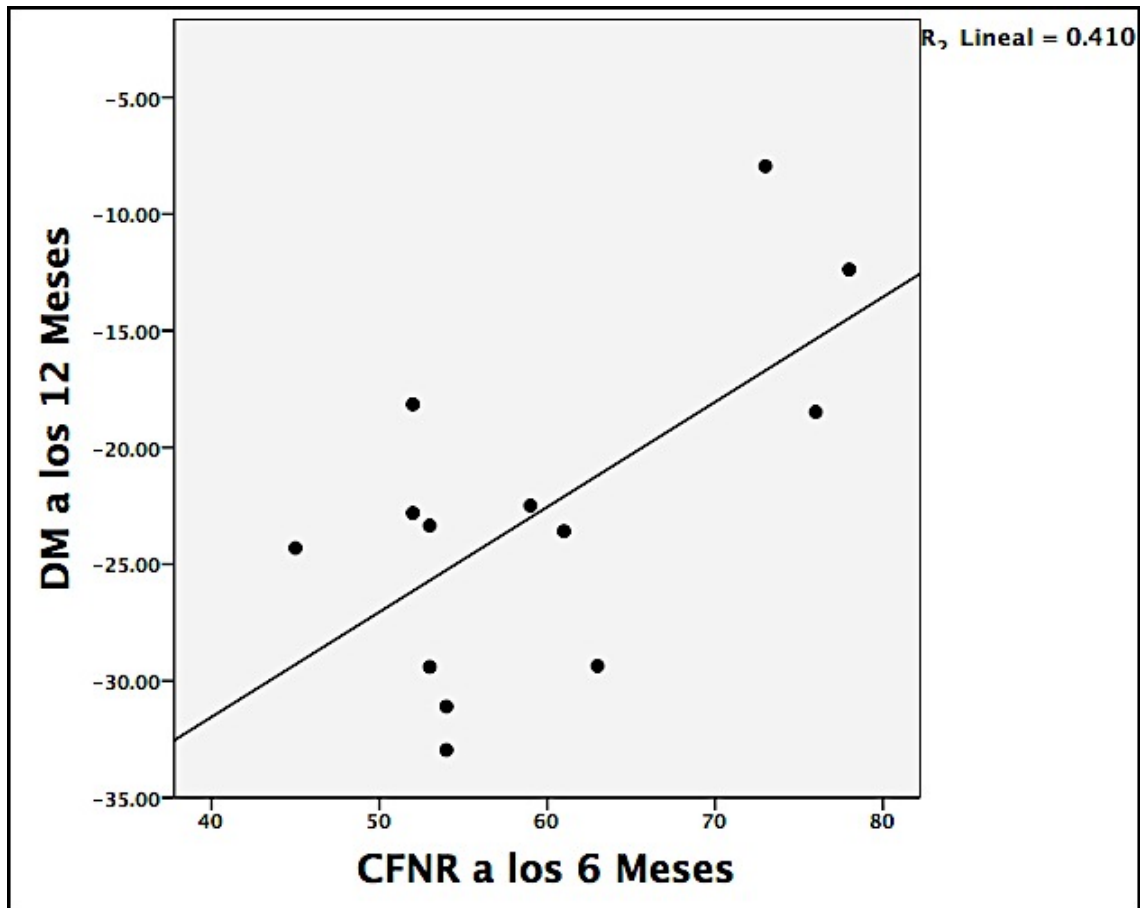
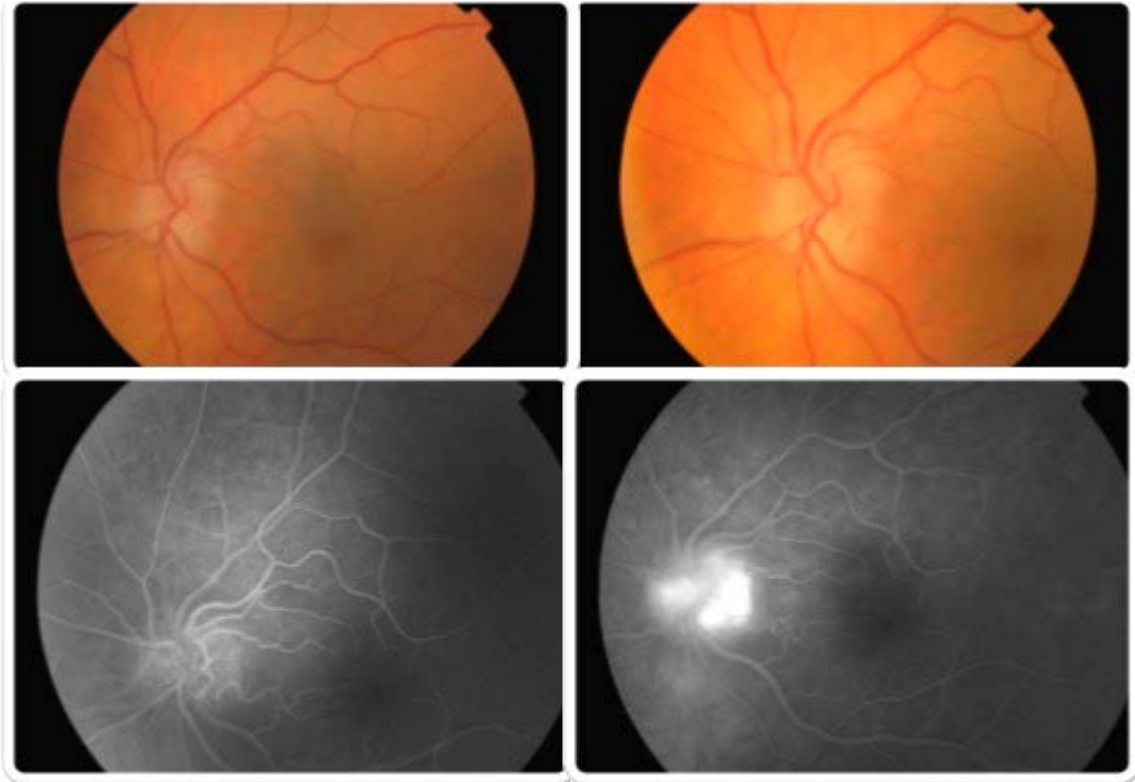


Figura 33. Diagrama de dispersión entre las variables desviación media (DM) en el campo visual a los 12 meses y el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) a los 6 meses.

Por el contrario, no se observaron correlaciones significativas entre estas variables finales DM y MAVC y otros parámetros estudiados a lo largo de la evolución de la NOIA-NA, incluyendo el grosor macular medio, el grosor de CCG +CPI por sectores ni el espesor de la CFNR por sectores.

## Ejemplos de pacientes con NOIA-NA

*Paciente 1: Mujer de 63 años con NOIA-NA en ojo izquierdo.*



*Figura 34. Fundoscopia y angiografía fluoresceínica que muestran edema de papila en los 4 cuadrantes con extravasación de contraste en tiempos tardíos.*

Resultados

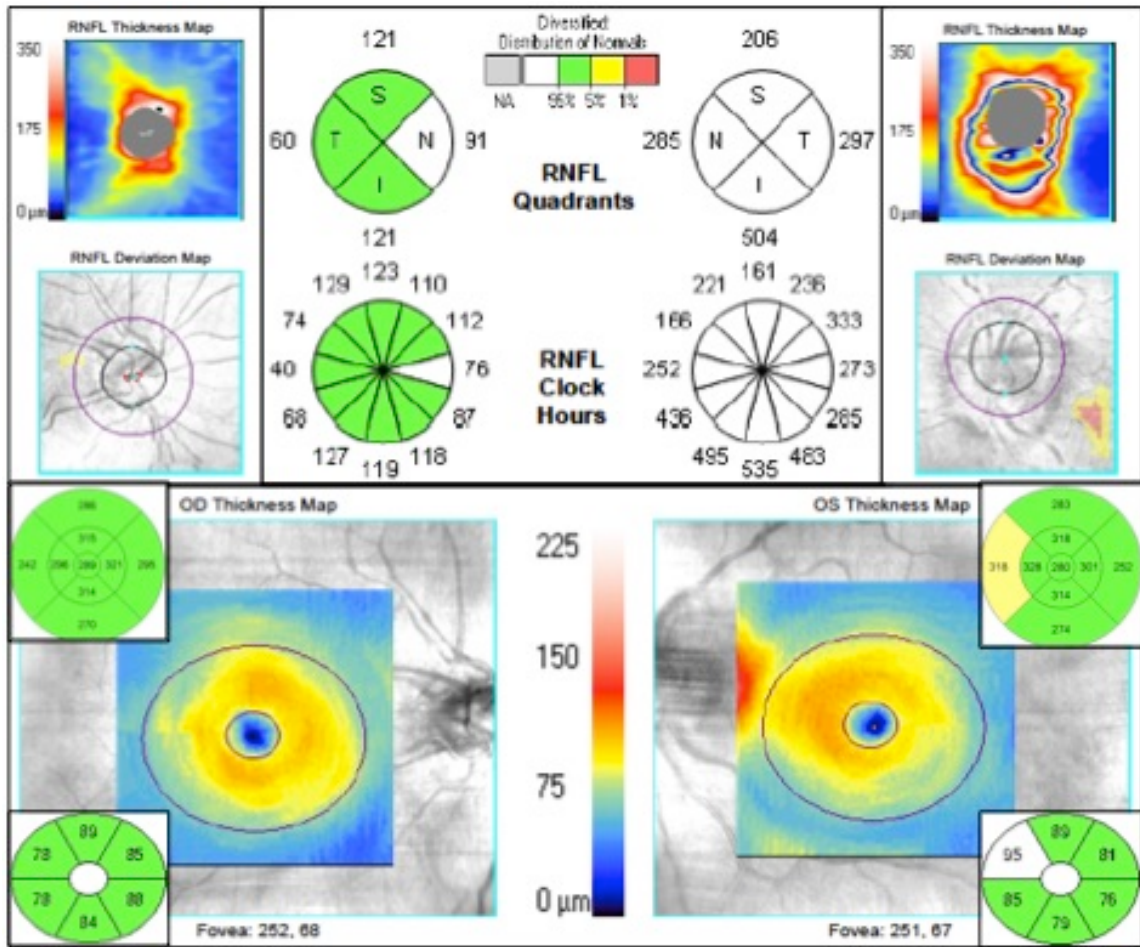


Figura 35. OCT de nervio óptico, macula y estudio de células ganglionares. Aumento del grosor de la CFNR en ojo izquierdo con estudio de células ganglionares y grosor macular dentro de la normalidad. Obsérvese el aumento sectorial del cuadrante nasal del ojo contralateral y el aumento del grosor de la capa de células ganglionares y plexiforme interna a nivel nasal.



Resultados

Paciente 2: Varón de 52 años con NOIA-NA en ojo derecho

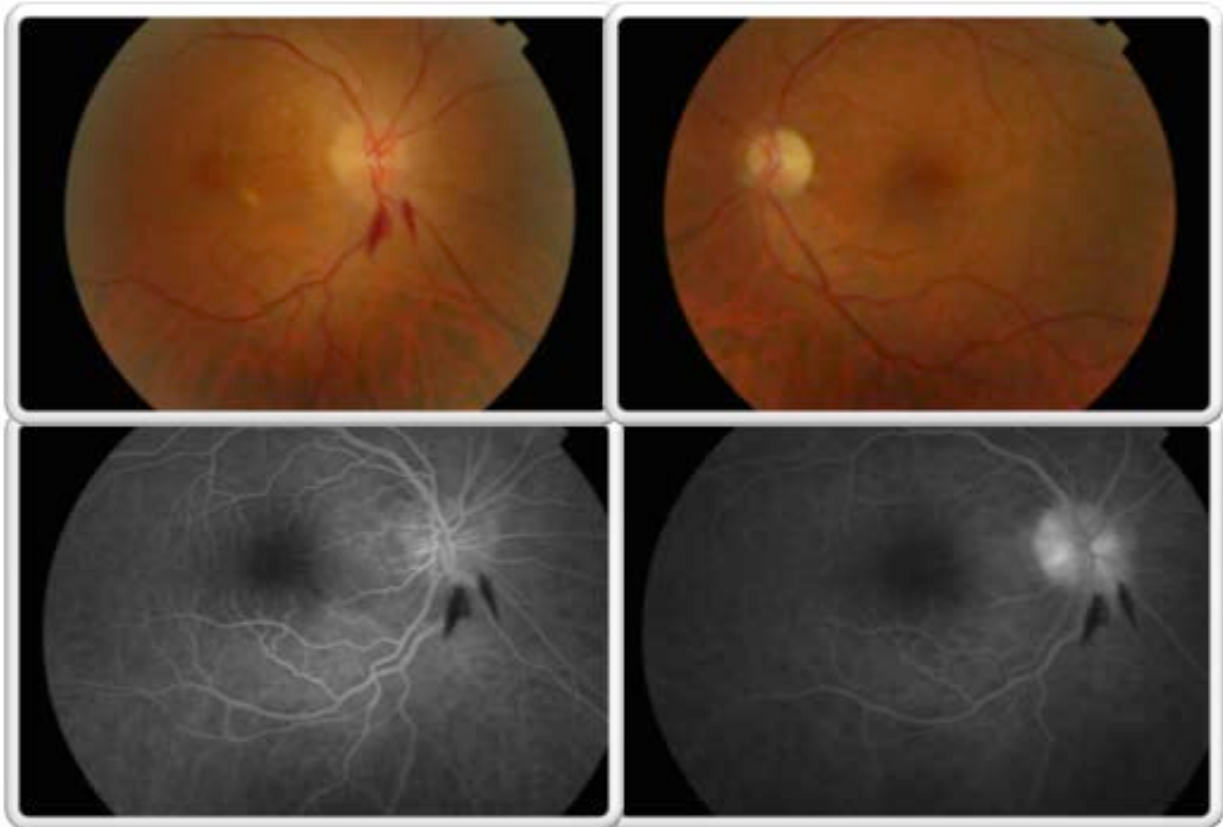


Figura 37. Fundoscopia y angiografía fluoresceínica que muestran edema de papila en los 4 cuadrantes, hemorragias peripapilares y con extravasación de contraste en tiempos tardíos. Nótese la palidez superior del ojo contralateral por NOIA-NA antigua.

Resultados

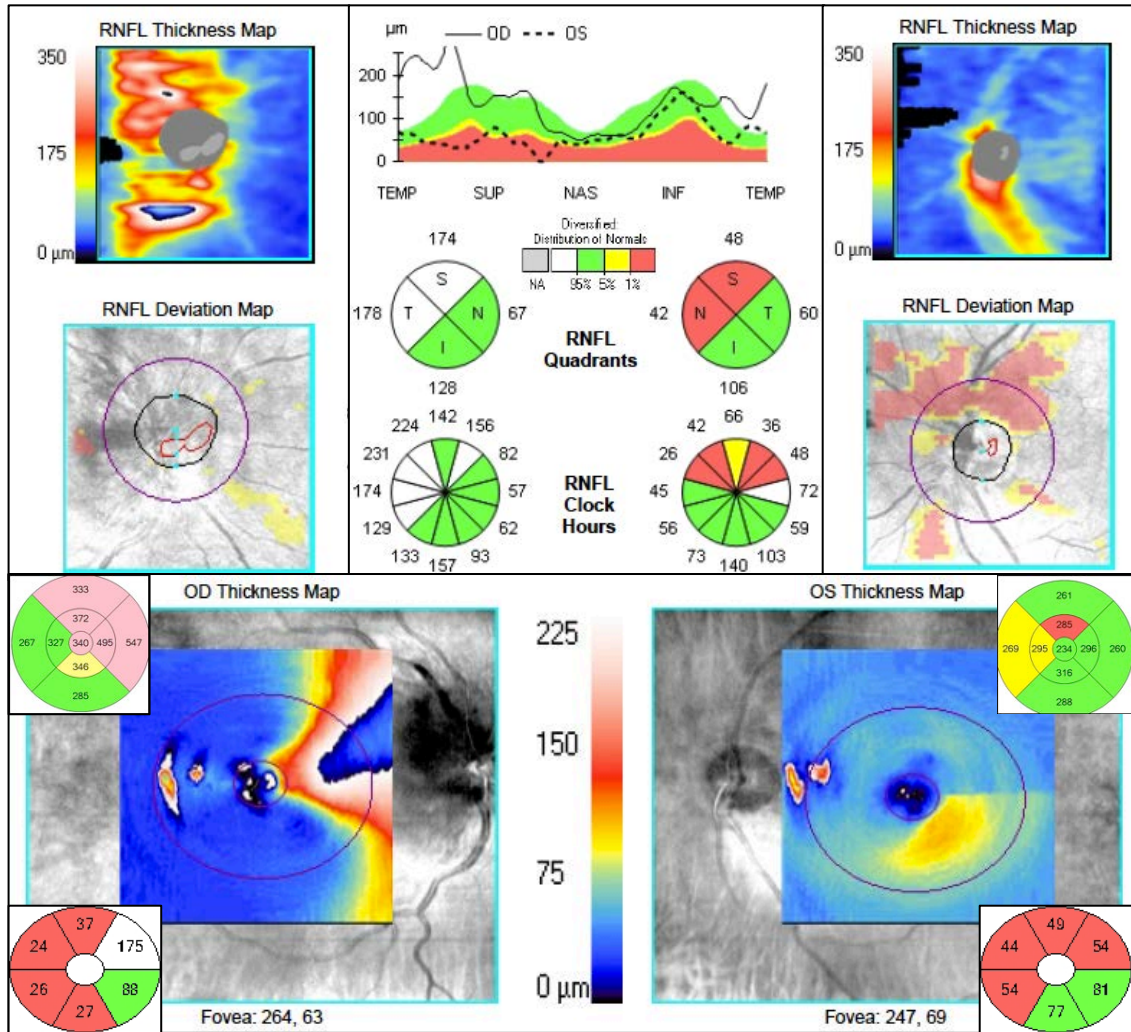


Figura 38. OCT de nervio óptico, macula y estudio de células ganglionares. Aumento del grosor de la CFNR en los sectores superior y temporal del ojo derecho, depresión de células ganglionares en sectores temporal, superior e inferior. Nótese el aumento de grosor de la capa de células ganglionares y espesor macular en sectores nasales debido al edema del nervio óptico y la afectación crónica altitudinal superior del ojo contralateral por NOIA-NA antigua.

Resultados

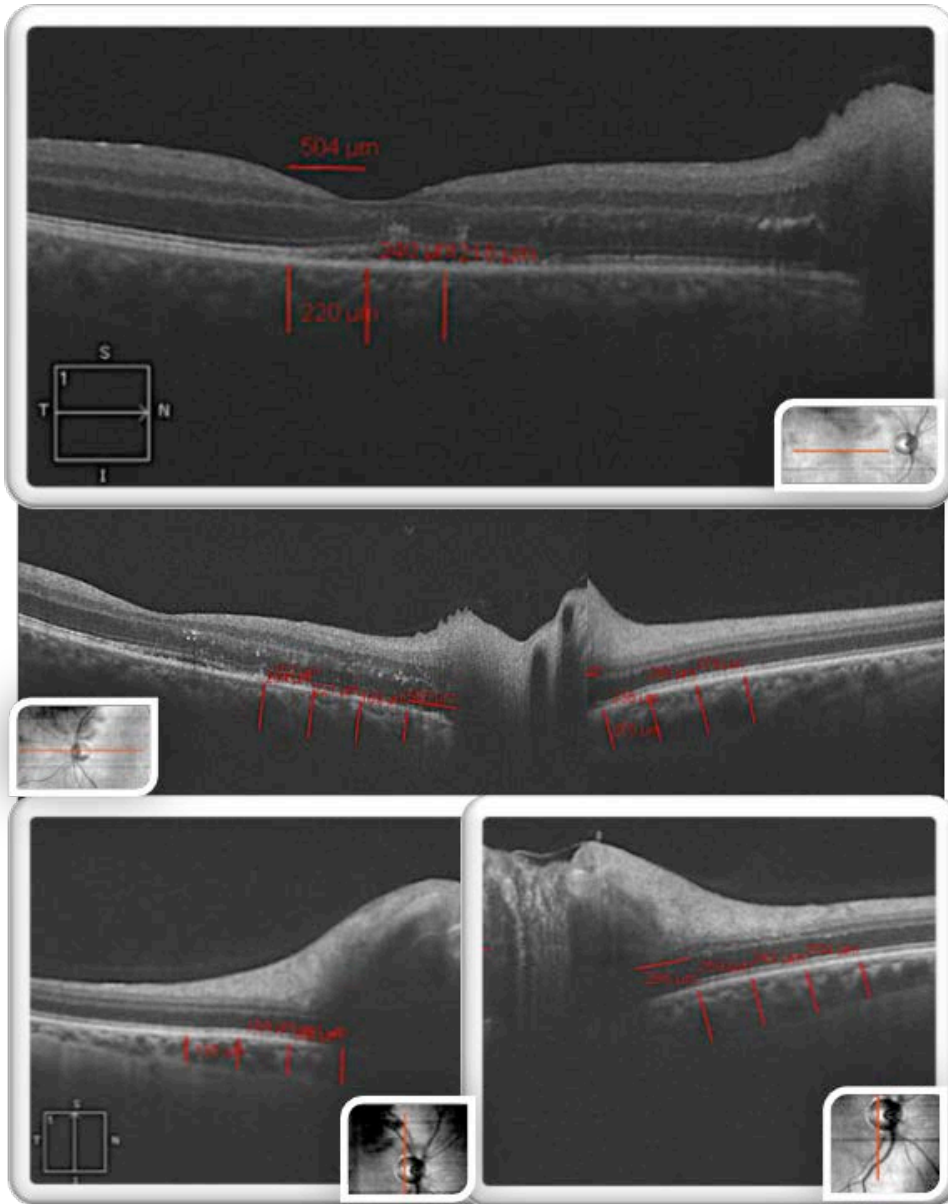


Figura 39.. Imagen con OCT-EDI. Medidas del grosor coroideo macular y peripapilar

Evolución de paciente con NOIA-NA en el ojo izquierdo

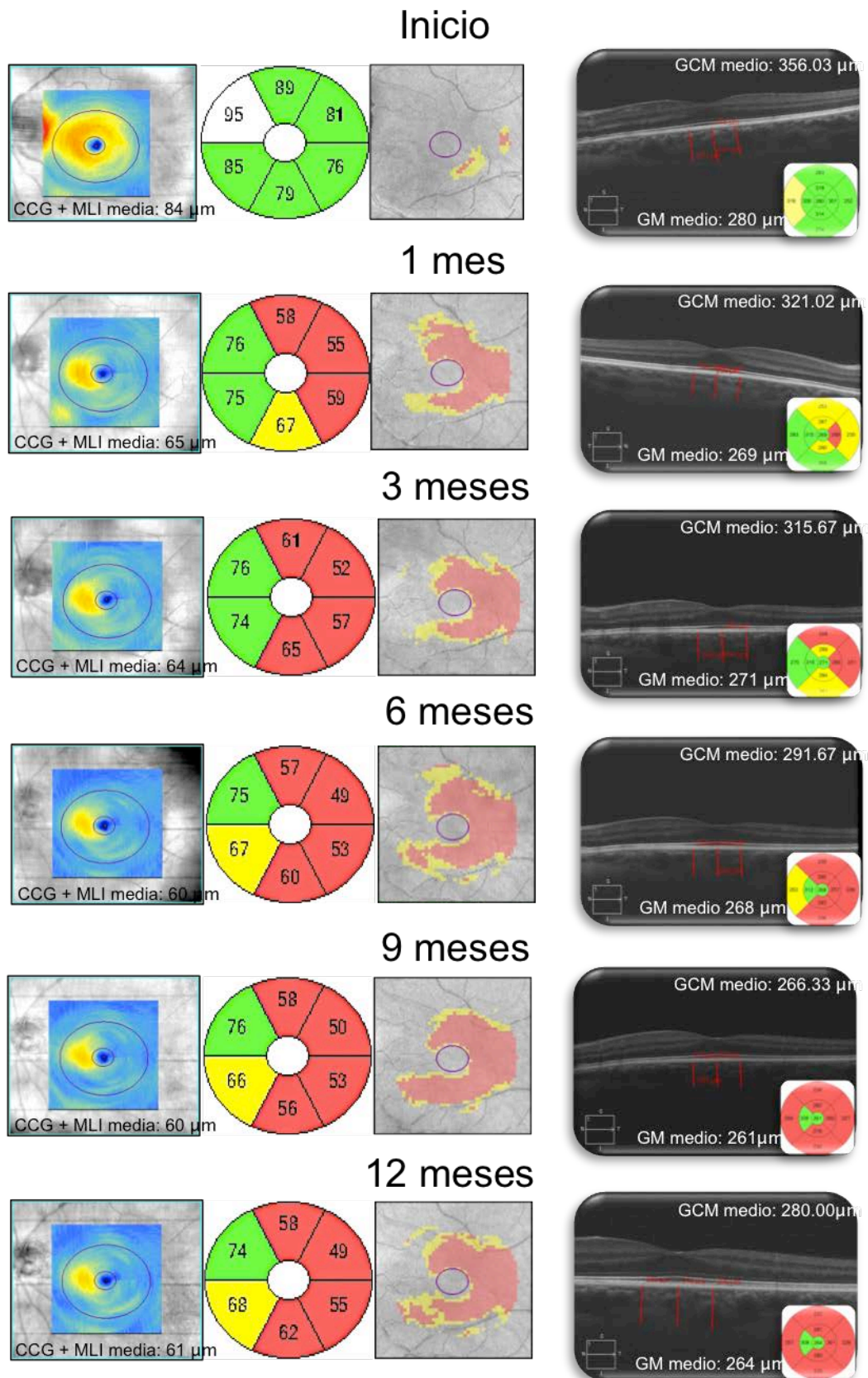
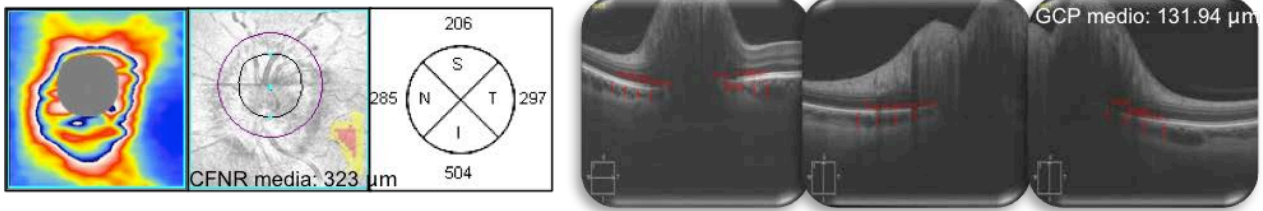


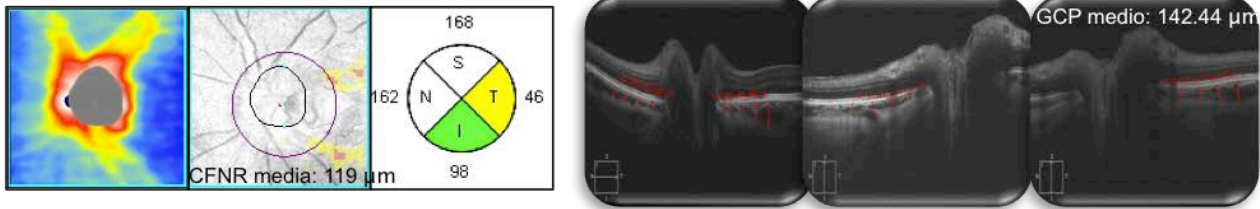
Figura 40. Estudio evolutivo de los parámetros maculares tras el episodio de NOIA-NA: grosor de capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI), grosor macular (GM) y grosor corioideo macular (GCM).

Resultados

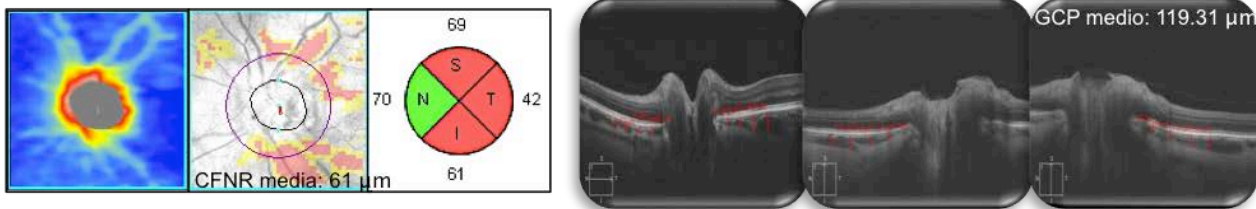
Inicio



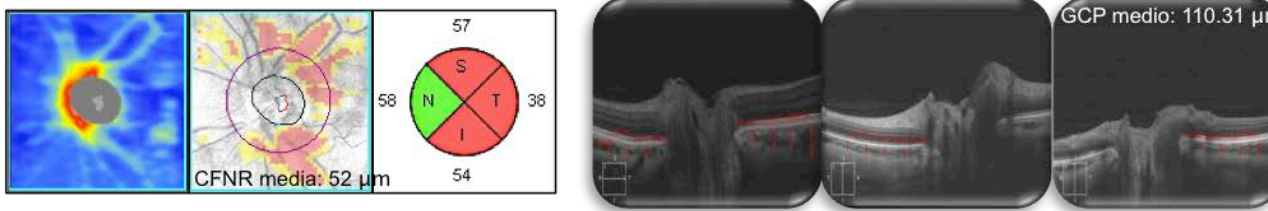
1 mes



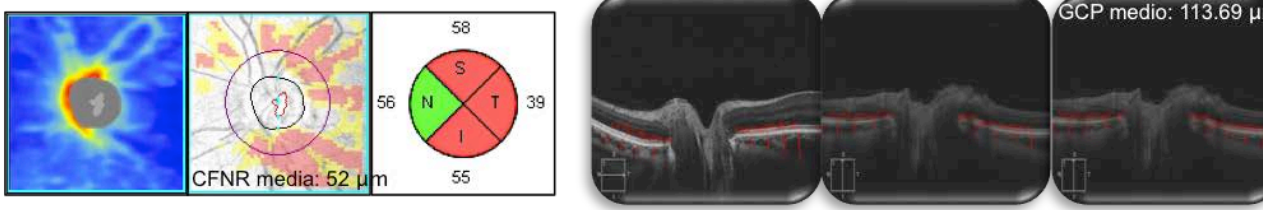
3 meses



6 meses



9 meses



12 meses

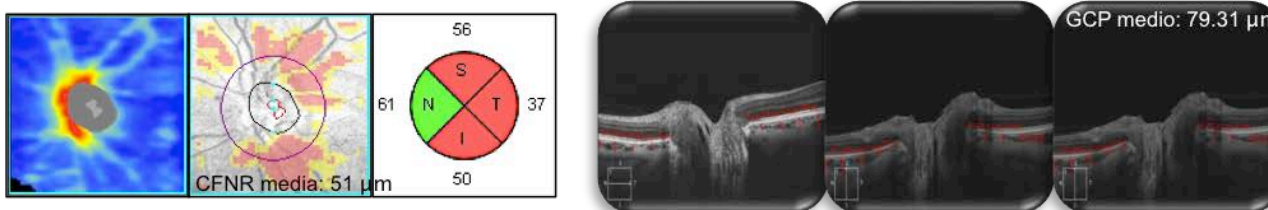


Figura 41. Estudio evolutivo del nervio óptico tras el episodio de NOIA-NA: grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) y grosor corioideo peripapilar (GCP).



# DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 7. DISCUSIÓN

---

La Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) es la neuropatía óptica más frecuente en pacientes mayores de 50 años de edad. Su incidencia no sólo se está incrementando por el aumento de la esperanza de vida y de la prevalencia de factores de riesgo vascular, sino también porque muchos de los casos acontecen en sujetos cada vez más jóvenes. Sumado a las consecuencias clínicas devastadoras y a la incapacidad que provoca, hace que sea una patología de vital interés en el mundo de la neuro-oftalmología.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) ha permitido recientemente obtener medidas objetivas de parámetros retinianos y del nervio óptico, que permiten describir los cambios producidos por esta patología. Su descripción y análisis pueden ayudar a entender la fisiopatología de esta enfermedad, predecir el pronóstico visual y ayudar a monitorizar posibles tratamientos.

Aunque existen varios estudios transversales y retrospectivos que analizan diferentes variables topográficas en la NOIA-NA, son muy escasos los realizados de forma prospectiva. El presente trabajo es el primer estudio hasta la fecha que incluye prospectivamente todos los parámetros maculares y del nervio óptico desde la afectación isquémica aguda hasta el año de evolución. Ha sido posible de esta manera valorar la evolución de cada variable, su comparación con una muestra sana y su correlación con el pronóstico final visual en distintos periodos de tiempo.

La **muestra estudiada** se obtuvo de forma consecutiva desde la consulta de neuro-oftalmología. Esta muestra incluyó a 22 ojos de 21 pacientes, tres de los cuales fueron excluidos por la presencia de otras patologías retinianas y, por el diagnóstico final de neuritis óptica, al considerarse que la diferente fisiopatología de estas enfermedades podían alterar los resultados. La muestra fue epidemiológicamente igual al grupo control formado por 43 ojos de sujetos sanos, seleccionados aleatoriamente de la consulta general de oftalmología. No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en todos los parámetros oculares y sistémicos estudiados, a excepción de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) disminuida por definición en el grupo NOIA-NA debido

al proceso papilar. Los valores medios en cada una de las variables estudiadas de nuestro grupo control han sido similares a los datos normativos de cada variable publicados en otros estudios.(79,111,115-118)

En relación a la **capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR)**, el presente estudio ha mostrado un valor de 203.63  $\mu\text{m}$  en el momento del edema inicial. Posteriormente, el espesor disminuyó un 49.23% (100.25  $\mu\text{m}$ ) en el siguiente mes y un 52.00% (53.76  $\mu\text{m}$ ) en los siguientes dos meses. A partir del tercer mes, se mantuvo estable con unos valores inferiores a 60  $\mu\text{m}$  hasta el final del seguimiento, objetivándose el adelgazamiento de esta capa en comparación con los valores normales. A pesar de que el grado de engrosamiento inicial de la CFNR es diferente en cada sector, la evolución a lo largo del tiempo fue simétrica en cada zona. Todos ellos cursaron al inicio con un espesor entre 75 y 160  $\mu\text{m}$  mayor que el grupo control, disminuyendo entre un 46-61% en el primer mes y entre un 30-48% en los dos siguientes meses. Los sectores más engrosados al inicio y con más variación a lo largo del tiempo fueron el superior e inferior. Como consecuencia, no se encontraron diferencias significativas en la prueba de los efectos intersujetos del modelo lineal general en estas dos variables. Los sectores que menos cambio tuvieron fueron el nasal y temporal, probablemente debido a que los valores medios en sanos fueron menores que en el resto de cuadrantes. El sector más adelgazado al final del estudio fue el inferior y el que menos se adelgazó fue el temporal. En todos los sectores los valores se mantuvieron estables a lo largo del tiempo a partir del tercer mes.

Estos hallazgos concuerdan con los valores prospectivos de CFNR en NOIA-NA publicados en estudios previos con OCT.(89,90,119-122) Aunque el estudio de Contreras y colaboradores describe la estabilización del grosor de la CFNR a los 6 meses del estudio, los estudios más recientes de Kernstock et al. y Han et al. no han descrito cambios a partir del cuarto y tercer mes respectivamente.(89,120,121) El estudio de Dotan et al. por el contrario únicamente evalúa sujetos con NOIA-NA a partir del sexto mes del evento isquémico por lo que sus hallazgos no permiten distinguir dicha estabilización.(90) A pesar de esta controversia acerca del punto evolutivo donde se estabiliza la pérdida de CFNR, nuestro trabajo objetiva los cambios

en el valor medio y por sectores mediante un modelo lineal general para medidas repetidas, con el que además se puede determinar el momento específico del cambio con respecto al tiempo.

Los cambios más acusados de espesor a lo largo del tiempo en nuestro estudio se observaron en el sector inferior, siendo el sector nasal el que mostró menos variación. Contreras et al. y Han et al. describen un patrón de adelgazamiento sectorial mayor en áreas superiores, que se correspondía con el área del defecto visual más prevalente.(89,121) Esta diferencia se debe a que las muestras estudiadas presentaban una mayor incidencia de defectos visuales inferiores. En nuestra muestra el patrón dominante ha sido la afectación global del CV, no existiendo datos suficientes para un análisis pormenorizado según el área campimétrica dañada.

Hasta la fecha, existen pocos estudios con métodos objetivos que evalúen las **características del nervio óptico** tras un episodio de NOIA-NA. Los estudios morfométricos con lámpara de hendidura, retinografía o Heidelberg Retinal Tomograph (HRT) están influenciados por la experiencia y percepción del examinador. Por ello existen resultados contradictorios cuando se comparan con los hallazgos de OCT, la cual ofrece medidas automáticas de alta repetitividad y fiabilidad.

Al inicio, debido al edema de la cabeza del nervio óptico, nuestros valores del ANR y TD estuvieron aumentados un 35% y 72% respectivamente, y las excavaciones más de un 70% disminuidas respecto a los controles. Entre el primer y tercer mes el edema desaparece, se adelgaza bruscamente el ANR y aumentan progresivamente las excavaciones. En la visita de los 12 meses el disco óptico en las NOIA-NA tendía a ser de igual tamaño, menor excavación y mayor área de ANR, aunque no se encontraron diferencias significativas respecto a sanos.

Nuestros resultados muestran que a partir del tercer mes el TD es similar en los pacientes que cursan con NOIA-NA y en sujetos controles debido a la desaparición del edema de la CFNR. A pesar de que los estudios morfométricos y HRT,(46,95,96,100,101,123) describen discos más pequeños en esta patología, nuestros hallazgos junto con el del grupo de Contreras et al. y Chan et al. desmienten esta afirmación usando OCT.(98,124) Se tratarían por

tanto de papilas en riesgo porque tienen poca excavación por un ANR engrosado dentro de un disco de tamaño normal. De forma congruente y, aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, en la parte final de nuestro estudio existía una tendencia a tener el ANR aumentado con excavaciones disminuidas respecto al grupo control. Estudios previos con tamaño de muestra más grandes ratifican esta hipótesis tanto en ojos con NOIA-NA como en sus contralaterales sanos.(28,101)

El patrón evolutivo de los parámetros del disco óptico observado en nuestra muestra fue similar al descrito previamente en la bibliografía. Contreras et al. analizan la evolución de la papila en los primeros 6 meses después de la NOIA-NA. Sus hallazgos muestran una disminución del ANR hasta los 6 meses del episodio y un aumento de la excavación tras los 3 meses.(98) Han et al afirman que tanto el TD como el ANR están aumentados al inicio y al mes, siendo similares a los sanos a los 3 meses del estudio.(121)

De igual modo, la bibliografía nos confirma que existe un cierto grado de controversia respecto al aumento de excavación a lo largo del tiempo en la NOIA-NA. En un estudio morfométrico, Jonas et al, no describe cambios en la excavación después de una NOIA-NA cuando son comparados con los ojos sanos contralaterales.(101) Saito et al. utilizando HRT y polarimetría laser observan excavaciones mayores en el ojo que ha sufrido NOIA-NA respecto a su contralateral sugiriendo el aumento de excavación después de la isquemia.(46) Nuestros hallazgos, similares a los obtenidos por Contreras y colaboradores, sugieren un aumento de excavación a lo largo del tiempo.(98) Además, a diferencia de la pérdida del grosor del ANR, el aumento de la excavación es progresivo en el tiempo y no llegan a superar los valores normales. Tal y como sugieren Lee y colaboradores, estos cambios podrían deberse a un proceso reactivo con gliosis secundaria a lo largo de varios meses tras el evento isquémico para compensar la pérdida neuronal causada por la isquemia y justificaría el menor aumento de excavación en esta enfermedad en comparación con otras neuropatías.(99)

Nuestro trabajo ha aportado datos relevantes respecto al **grosor macular y de la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI)** en sujetos con NOIA-NA. Ambas variables disminuyeron progresivamente

hasta estabilizarse en valores inferiores al grupo control a los 3 meses en el caso del grosor macular y a los 6 meses en el de la CCG + CPI. A diferencia del grosor macular, aumentado al inicio en más de 25  $\mu\text{m}$  respecto a los controles, el grosor de la CCG + CPI disminuyó entre 15 y 28  $\mu\text{m}$  durante todo el curso evolutivo con diferencias significativas respecto al grupo control. En la fase aguda de la NOIA-NA, el edema del nervio óptico puede artefactar la medida con OCT de la CFNR y enmascarar el daño axonal del nervio. Por ello, la atrofia de la CFNR producida por la isquemia no se detecta hasta pasados los 3 meses. A diferencia de la CFNR, la medida del grosor macular y de la CCG + CPI no se influyen tanto por el edema del nervio y podrían ser marcadores más fiables y precoces del daño axonal.

Varios estudios previos han descrito que la disminución del grosor de la CCG + CPI ocurre en los primeros 1-2 meses del inicio y siempre antes de que lo haga la CFNR. Kupersmith et al. reportan la disminución del espesor de la CCG + CPI a los 1-2 meses del inicio.(109) Akbari et al concluyen que la disminución del grosor de la CCG + CPI es detectable al mes del inicio y progresa hasta los 3 meses.(108) Park et al. describen que este grosor disminuye a los  $46.1 \pm 23.2$  días, 33 días antes que la disminución de la CFNR.(125) Igualmente, Goto et al describen que el complejo de células ganglionares se adelgazada desde el primer mes del evento.(122) Un estudio retrospectivo de Larrea et al. objetiva la disminución de la media de la CCG + CPI en un 54% en sujetos con NOIA-NA de menos de 6 semanas.(106) De forma más precisa y en acuerdo con los resultados de nuestro trabajo, De Dompablo y colaboradores reportan en un estudio prospectivo que la disminución de la CCG + CPI está disminuida en más del 50% de los ojos con NOIA-NA a los 2.2 días del inicio de los síntomas, siendo este adelgazamiento en el 100% de los casos al mes de estudio.(110). En la misma línea, los estudios experimentales con animales describen cambios degenerativos de las células ganglionares en la primera semana tras la isquemia (126,127) y que la apoptosis ocurre principalmente en las primeras 2-3 semanas.(128)

Nuestros hallazgos muestran además que todos los sectores de la CCG + CPI están disminuidos en la NOIA-NA, a excepción de la exploración en el momento agudo de la porción nasal-superior. Curiosamente, las áreas nasales

de la CCG + CPI disminuyeron su espesor progresivamente mientras que el resto de sectores lo incrementaron durante el primer mes y posteriormente fueron adelgazándose. La explicación más plausible es por el artefacto que podría producir el edema del nervio óptico en las áreas nasales, las más cercanas topográficamente al nervio óptico, tal y como Keller y colaboradores han publicado en un trabajo retrospectivo.(103) El patrón evolutivo que ocurre en el resto de porciones, de aumento de grosor inicial seguido de un descenso paulatino, ha sido ya descrito en un estudio histológico con ratones donde se describe el aumento del grosor del complejo de células ganglionares en el primer día tras la isquemia seguido de una disminución de su espesor en las siguientes 3 semanas.(129) De forma similar, Maekubo et al describen un aumento de las capas internas retinianas a 3 mm del centro la papila en la primera semana tras la isquemia, seguido de una estabilización a las 2 semanas y adelgazamiento progresivo hasta los 3 meses.(130) Probablemente exista un edema citotóxico que afecte retrógradamente a los axones de las células ganglionares que constituyen el nervio óptico, justificando así el incremento del grosor de las capas internas maculares en los primeros días post-isquemia.

Tal y como se refleja en la figura 27 de nuestro trabajo, a diferencia de la CCG + CPI, el grosor macular aumenta inicialmente y disminuye con el transcurso del tiempo, siguiendo un patrón similar al de la CFNR. Este dato refleja la mayor influencia del edema del nervio en esta variable, que además se trata de un parámetro poco específico ya que cuantifica todo el conjunto de capas que conforman la retina macular.

Hasta la fecha ningún estudio ha analizado la evolución del grosor macular y pocos han descrito su relación con el pronóstico visual. En el año 2012, un estudio retrospectivo que incluía 30 NOIA-NA de más de 6 meses de evolución, Papchenko et al. describieron por primera vez que el grosor macular medio era unas 20  $\mu\text{m}$  inferior en estos pacientes en comparación a sus ojos sanos contralaterales. Además encontró una correlación significativa de esta variable con la sensibilidad en el CV.(104) Años antes, Fernandez-Buenaga y colaboradores describieron en una carta al director hallazgos parecidos. Encontraron que la media global del espesor macular y la media de las

porciones nasales y temporales estaban disminuidas en ojos que habían tenido una NOIA-NA. Así mismo describieron una correlación significativa entre el espesor macular de las regiones nasales y la agudeza visual.(131) Más recientemente, Keller et al., utilizando un software no comercializable para medir las distintas capas retinianas a nivel macular, describen un engrosamiento inicial de la capa nuclear externa en pacientes con NOIA-NA y que ésta se correlaciona con la agudeza visual al mes.(103) Rebolleda et al. por su parte concluyen también que el grosor macular en la porción nasal más alejada medido con Cirrus-OCT junto con la región temporal y haz papilomacular de la CFNR medido con Spectralis-OCT son las variables que predicen mejor la agudeza visual final.(93)

Aunque en la NOIA-NA el insulto isquémico implica al nervio óptico, una proporción importante de los axones afectados tienen su cuerpo celular en la mácula estructurados en capas de dos a seis células (representando el 30-40% del grosor macular total junto a la CFNR), a diferencia de la organización en monocapa de otras áreas de la retina. Por ello su pérdida puede conducir a un adelgazamiento macular que depende fundamentalmente de las capas internas donde residen las células ganglionares, siendo por ello su valor más específico del daño axonal final.

El presente trabajo no ha mostrado diferencias significativas entre el **grosor coroideo macular y peripapilar** de ambos grupos. No obstante, los hallazgos observados tanto a nivel macular como a nivel papilar medio y por sectores reflejan que los valores en la NOIA-NA tienden a estar más adelgazados que en sujetos sanos. El flujo vascular en el nervio óptico depende de la presión de perfusión y de la resistencia vascular por lo que una coroides adelgazada podría ser reflejo de un diámetro vascular más pequeño y consecuentemente de un aumento a la resistencia vascular. Por otro lado, varios estudios sugieren que el flujo coroideo posee un sistema de autorregulación donde el óxido nítrico, endotelina y el sistema nervioso autónomo juegan un papel importante. Su misión es compensar las fluctuaciones en la tensión arterial y presión intraocular.(132-135) Es posible por tanto hipotetizar que este adelgazamiento fuera un signo indirecto de afectación coroidea lo que provocaría una perversión en su capacidad de

autorregulación y que sea finalmente consecuencia o, si se detectase antes de la isquemia, causa del insulto isquémico.

Nuestros resultados mostraron que al comparar el grosor macular coroideo en pacientes con NOIA-NA y sujetos controles el análisis estadístico alcanzó un valor cercano a 0.05. Por esta circunstancia se decidió realizar un estudio retrospectivo complementario con pacientes afectos con NOIA-NA de 3 meses de evolución. Los resultados mostraron que la media del grosor coroideo macular en el grupo NOIA-NA y grupo control sano fueron  $236.21 \pm 63.29 \mu\text{m}$  y  $269.13 \pm 52.28 \mu\text{m}$ , con diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.03$ ). La figura 42 muestra los valores de esta muestra de 22 NOIA-NA en comparación con 43 sujetos sanos. Existieron igualmente diferencias significativas entre la media del grosor coroideo foveal ( $p=0.04$ ) y a  $500 \mu\text{m}$  temporal ( $p=0.03$ ). No se encontraron diferencias significativas en el grosor coroideo a  $500 \mu\text{m}$  nasal entre ambos grupos ( $p=0.06$ ). Estos resultados han sido recientemente publicados en la revista Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.(136)

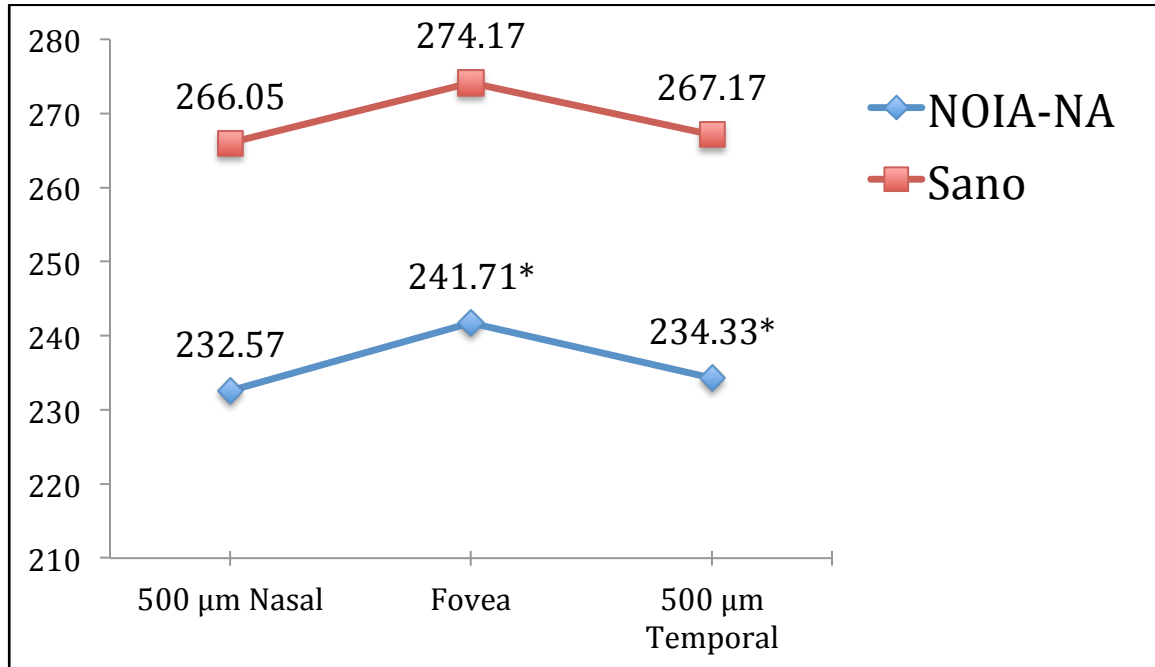


Figura 42. Grosor coroideo macular foveal, a  $500 \mu\text{m}$  temporal y  $500 \mu\text{m}$  nasal ( $\mu\text{m}$ ) en pacientes con NOIA-NA y controles sanos. Los asteriscos muestran diferencias significativas entre ambos grupos (T de Student,  $p < 0,05$ ).

Hasta la fecha sólo dos trabajos han analizado el grosor coroideo macular en la NOIA-NA. Schuster et al. utilizaron 7 medidas manuales a intervalos de

500  $\mu\text{m}$  en un ráster horizontal observando un GCM adelgazado en ojos afectados de NOIA-NA en fase aguda y en el ojo sano contralateral.(112) Por el contrario, Dias-Santos et al. describieron resultados contrarios en 20 ojos con NOIA-NA (57.17 semanas después del episodio) usando un total de 9 medidas obtenidas de la zona central y a 1500  $\mu\text{m}$  nasales y temporales en un ráster horizontal a nivel de fóvea, otro a 1250  $\mu\text{m}$  superior y a 1250  $\mu\text{m}$  inferior a ella.(113) Probablemente, estas discrepancias se deban a diferencias entre los grupos comparados, a los distintos protocolos de medición o, principalmente, al momento de estudio de la coroides tras el episodio de NOIA-NA. De hecho, Dias-Santos y colaboradores, reportaron un progresivo engrosamiento de la coroides macular a lo largo del tiempo, que podría ser reflejo de una alteración de la capacidad de autorregulación de la coroides tras el episodio isquémico.

La misma muestra retrospectiva utilizada para el análisis macular se analizó para el estudio del grosor peripapilar en NOIA-NA de 3 meses de evolución. Los resultados mostraron que el grosor peripapilar era también más adelgazado en ojos con NOIA-NA y en los ojos sanos contralaterales en comparación con sujetos sanos. Estas diferencias fueron significativas tanto en su valor medio como en el valor medio de cada sector peripapilar. Así mismo se observó que los ojos contralaterales a los ojos afectados de NOIA-NA tenían un grosor coroideo peripapilar igualmente disminuido (tabla 17).

**Tabla 17. Comparación de la del grosor coroideo peripapilar medio y la media de cada sector entre los ojos con NOIA-NA, ojos sanos contralaterales y grupo sano control. (T de Student para muestras independientes).**

Grosor Coroideo Peripapilar	Ojo con NOIA-NA (n=37)	Ojo Sano Contralateral (n=19)	Control (n=38)	P valor		
				NOIA-NA vs Contralateral Sano	NOIA-NA vs Control	Contralateral Sano vs Control
<b>Media</b>	148.18 $\pm$ 42.68	148.49 $\pm$ 47.05	182.90 $\pm$ 59.81	0.413	0.005	0.024
<b>Superior</b>	151.67 $\pm$ 45.40	152.49 $\pm$ 48.99	189.33 $\pm$ 67.13	0.988	0.006	0.048
<b>Inferior</b>	119.67 $\pm$ 43.14	113.44 $\pm$ 43.19	135.97 $\pm$ 54.97	0.941	0.158	0.104
<b>Nasal</b>	150.16 $\pm$ 61.92	163.49 $\pm$ 72.52	205.46 $\pm$ 81.86	0.563	0.002	0.047
<b>Temporal</b>	173.90 $\pm$ 57.66	162.52 $\pm$ 65.11	200.85 $\pm$ 68.27	0.265	0.046	0.049

En la figura 43 se muestra con detalle los valores medios de cada grupo en cada sector analizado. Estos resultados han sido publicados en la revista British Journal of Ophthalmology.(137)

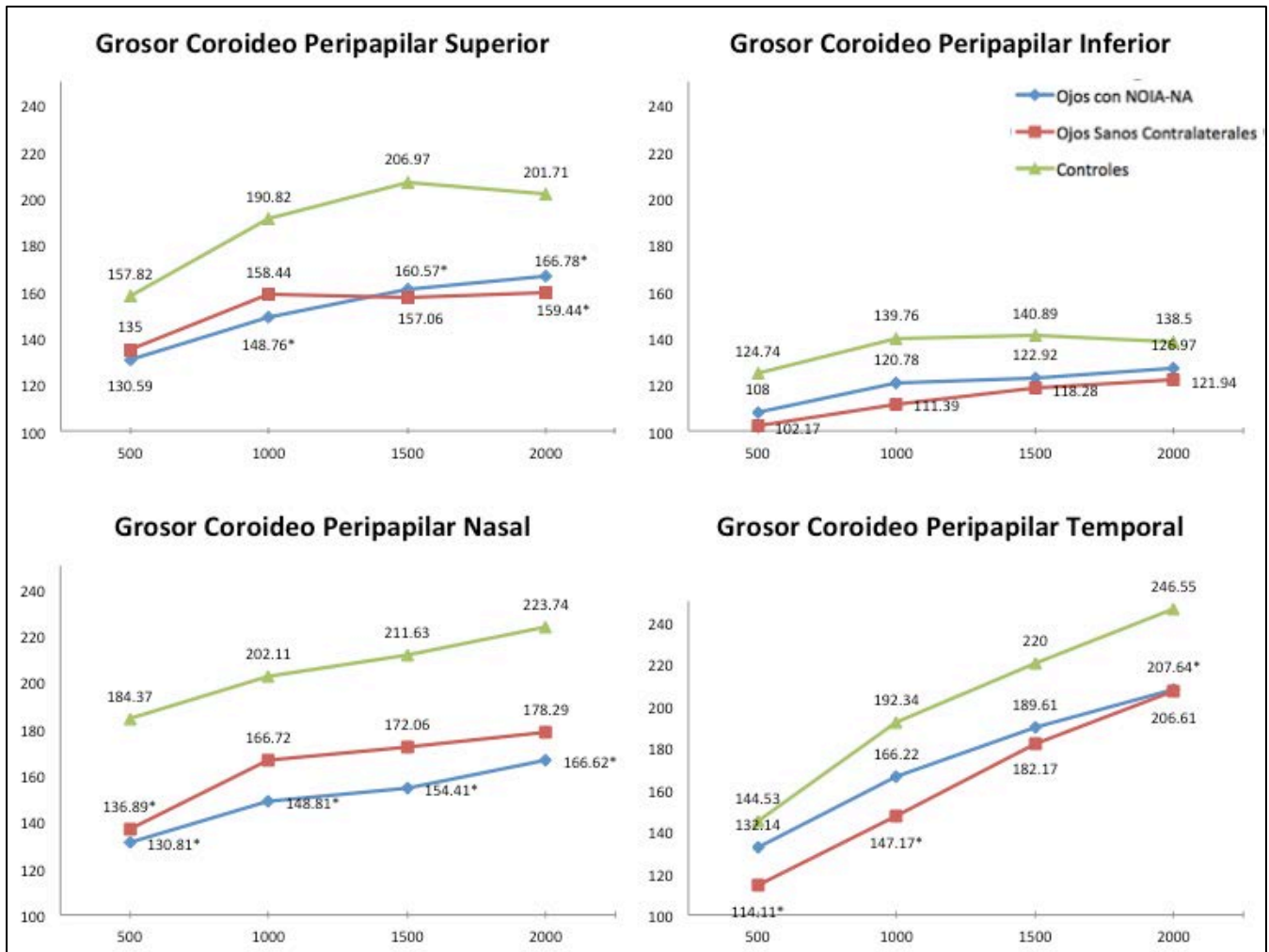


Figura 43. Grosor coroideo peripapilar superior, inferior, nasal y temporal ( $\mu\text{m}$ ) en pacientes con NOIA-NA y controles sanos. Los asteriscos muestran diferencias significativas respecto al grupo control sano (T de Student,  $p < 0,05$ ).

Fard y colaboradores estudiaron los valores del grosor coroideo peripapilar usando EDI-OCT y un escáner circular peripapilar alrededor del nervio óptico con un diámetro de 3.4 mm. Sus resultados mostraron un incremento del grosor en ojos con NOIA-NA y sus contralaterales sanos con respecto a un grupo control sano.(114) El trabajo de Jiang et al., utilizando el mismo protocolo describió un aumento del grosor coroideo en los sectores nasal, nasal-inferior y temporal-inferior en 44 ojos con NOIA-NA

exclusivamente en el momento del edema de papila. No encontraron diferencias entre grosores subfoveales, ni entre grosores peripapilares de ojos sanos contralaterales y el grupo de controles sanos.(138) Recientemente, Nadia et al. analizaron la paquicoroides peripapilar en ojos con NOIA-NA mediante un método manual de análisis 3D con OCT. Su trabajo demostró que los grosores peripapilares son mayores en ojos con NOIA-NA con una media de  $1243 \pm 1151$  días tras el evento isquémico.(139) Al igual que ocurre con el grosor macular, principalmente las diferencias entre los métodos y protocolos usados para la medición del grosor coroideo y el tiempo desde la perversión isquémica hasta la inclusión en el estudio, pueden justificar los distintos resultados en la literatura. Estudios prospectivos con tamaños más amplios y con software automático para la medición del grosor coroideo ayudarán a elucidar los cambios que se producen en esta capa a lo largo del tiempo.

Nuestro estudio ha intentado analizar además qué parámetros en OCT pueden influir en el **pronóstico visual final**. El espesor de la CFNR a los 6 meses en nuestra muestra predijo la afectación del campo visual a los 12 meses. Se ha observado que a mayor grosor de CFNR medido a los 6 meses, mejor será la desviación media (DM) final, siendo este aumento de 0.45 dB por cada micra de aumento en la CFNR a los 6 meses. Alasil y colaboradores han descrito el mismo valor pronóstico tanto en severidad como en la localización del adelgazamiento respecto al CV final.(91) Bellusci et al. además observaron que se puede identificar el patrón de afectación de la CFNR específico para el daño campimétrico de la NOIA-NA: sectores temporal, superior y nasal con defectos en CV altitudinal inferior, adelgazamiento difuso en CV afectados globalmente y sectores superior y temporal en los escotomas centrales y centrocecales.(92) Contreras y colaboradores consideran que por cada micra de adelgazamiento de la CFNR a los 6 meses, el CV se reduce en 2 dB y mejora la agudeza visual en 1 línea.(89) Probablemente. diferencias en las características de las muestras, en el protocolo de estudio y el menor número de pacientes de nuestra muestra justifica la escasa potencia de nuestro estudio para demostrar la correlación con la AV. No obstante, cabe resaltar que la DM es una medida global de afectación del CV que tiene en cuenta las

afectaciones periféricas del CV. Como la media global de la CFNR incluye todas las fibras procedentes de la retina, parece lógico sospechar que una medida de la función visual global refleja mejor su funcionamiento en comparación a la agudeza visual que valora solo la función visual central. Esta conclusión había sido previamente descrita por De Leon y colaboradores al afirmar que el resultado del CV se pronostica mejor con el grosor de la CFNR que con el espesor de CCG.(87)

Además, nuestros resultados han objetivado que la media del grosor de la CCG + CPI a los 3 meses del episodio predice la MAVC final. A mayor espesor de CCG + CPI a los 3 meses, mejor MAVC final. El aumento fue de 0.02 en la MAVC por cada micra de grosor en la CCG + CPI medida a los 3 meses de la NOIA-NA. A pesar de que nuestro estudio no encontró correlación del grosor de esta capa con la DM en el CV, estos resultados reflejan la importancia como valor pronóstico de esta variable, que llega a predecir la función visual incluso antes de que lo haga la CFNR.

La habilidad del análisis de la CCG + CPI con OCT para predecir la disfunción visual ha sido previamente descrita en otras publicaciones. Larrea y colaboradores observaron que el adelgazamiento de la CCG + CPI en fase aguda (menos de 6 semanas) se correlacionaba con la localización del defecto en el CV a corto y largo plazo.(106) Keller et al concluye que a menor espesor de la CCG + CPI después del primer mes, peor CV y visión final.(103) Park et al. describen que el grado y localización del adelgazamiento de la CCG + CPI en fase aguda se correlacionaba con el defecto final en el CV.(125) De Dompablo et al afirman que la CCG + CPI a las 2 semanas predecía la MAVC, la DM y el defecto altitudinal a los 6 meses.(110) Las diferencias encontradas respecto a nuestro estudio probablemente se deban a los distintos protocolos usados, los dispositivos utilizados y al tipo de muestra analizada. Nuestro trabajo es el primero en describir los cambios en estas dos variables predictoras de la función visual de forma prospectiva a lo largo de 1 año de estudio.

Este estudio concluye y subraya por tanto que el factor tiempo es muy relevante en esta patología y podría determinar ventanas terapéuticas antes del daño definitivo en el nervio óptico. De hecho, aunque no existe consenso

acerca del beneficio del uso de corticoides en el tratamiento de la NOIA-NA, sí parece relevante determinar el momento en el que se produce el daño irreversible.(63,140) En este sentido, Balogh y colaboradores ya han demostrado menor atrofia de CFNR y mejor sensibilidad en el CV en aquellos pacientes que son tratados en menos de 2 semanas.(141) Como se ha demostrado en este trabajo, dado que el edema del nervio óptico puede artefactar el análisis del daño en el nervio óptico, parece razonable centrar el estudio y manejo de estos pacientes con el análisis de CCG + CPI. Futuros trabajos con mayor número de pacientes, con dispositivos más precisos y focalizados en el primer mes son necesarios para comprobar estas hipótesis.

La principal **limitación** del estudio radica en el carácter prospectivo de la muestra, que conlleva a la pérdida del seguimiento de pacientes y la consecuente disminución del tamaño de la muestra. Además, la variabilidad en la "fuerza de la señal" o "signal strength" de la OCT puede influir en la medición cuantitativa de los parámetros estudiados. De hecho, Cheung et al y Vizzeri et al demostraron que existía correlación significativa entre las variaciones en la fuerza de señal y las modificaciones en el grosor de la CFNR.(142,143) Por otro lado, la falta de un software a nuestro alcance para realizar las mediciones de la coroides provoca que dichas mediciones deban hacerse manualmente, factor que puede inducir a error a pesar de que hay estudios que avalan la buena correlación inter, intraobservador e intersistema OCT. Hay que considerar también que no hemos clasificado a los pacientes en función del tratamiento recibido (corticoides intravenosos, corticoides orales o ningún tratamiento) debido al tamaño muestral, pudiendo este factor haber variado el comportamiento de alguna de las variables.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 8. CONCLUSIONES

---

1. El grosor medio de la capa de fibras nerviosas retinianas aumenta al inicio de la NOIA-NA en más de 200  $\mu\text{m}$ , disminuye un 49.23% (100.25  $\mu\text{m}$ ) en los primeros 3 meses y se mantiene estable en los siguientes 9 meses.
2. El sector de la capa de fibras nerviosas retinianas con mayor grosor al inicio y que más reduce su espesor a lo largo del tiempo es el inferior. El que menos cambios sufre es el sector nasal.
3. En sujetos con NOIA-NA el grosor medio de la capa de fibras nerviosas retinianas a los 6 meses tiene una correlación lineal con la desviación media a los 12 meses. No se ha encontrado correlación significativa con la mejor agudeza visual en ningún momento del estudio.
4. Tanto la excavación papilar media como la excavación papilar vertical están disminuidas al inicio de la NOIA-NA y aumentan progresivamente a lo largo del tiempo.
5. El tamaño del disco y área del anillo neuroretiniano están aumentados al inicio y al mes de la NOIA-NA y alcanzan valores similares al grupo control sano a los 3 meses del estudio.
6. El grosor macular medio está aumentado en los ojos con NOIA-NA al inicio del estudio, su valor se reduce a lo largo del de los siguientes 3 meses y se mantiene estable en valores inferiores a los normales posteriormente.
7. El espesor medio de la capa de células ganglionares y plexiforme interna es menor en ojos con NOIA-NA aguda en comparación con sujetos sanos y su valor disminuye progresivamente hasta los 6 meses de evolución.
8. Con excepción de los sectores nasales de la capa de células ganglionares y plexiforme interna donde el grosor disminuye progresivamente desde el inicio, en el resto de sectores el valor aumenta en el primer mes y posteriormente disminuye a lo largo del tiempo.
9. El grosor medio de la capa de células ganglionares y plexiforme interna a los 3 meses muestra una correlación lineal con la mejor agudeza visual a los 12 meses. No se ha encontrado correlación significativa del grosor de la capa de células ganglionares y plexiforme interna con la desviación media final.

### *Conclusiones*

10. Aunque existe una tendencia a un menor grosor coroideo macular y peripapilar en el grupo NOIA-NA respecto al grupo control, no hemos obtenido diferencias significativas entre grupos.
11. El análisis cuantitativo del grosor coroideo macular y peripapilar en pacientes con NOIA-NA no muestra diferencias significativas durante el periodo de estudio.



# BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy. I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*. 1974;58:955–963.
2. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol*. 1969;53:721–748.
3. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res*. 1995;61:259–272.
4. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20:595–624.
5. Hayreh SS. Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol*. 1975;59:631–648.
6. Hayreh SS. Posterior ciliary artery circulation in health and disease: the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:749-757.
7. Levitzky M, Henkind P. Angioarchitecture of the optic nerve. II. Lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol*. 1969;68:986–996.
8. Singh S, Dass R. The central artery of the retina I. Origin and course. *Br J Ophthalmol*. 1960;44:193–212.
9. Hayreh SS. The central artery of the retina. Its role in the blood supply of the optic nerve. *Br J Ophthalmol*. 1963;47:651–663.
10. Hayreh SS. Inter-individual variation in blood supply of the optic nerve head. Its importance in various ischemic disorders of the optic nerve head, and glaucoma, low-tension glaucoma and allied disorders. *Doc Ophthalmol*. 1985;59:217–246.
11. Hayreh SS. The ophthalmic artery: III. Branches. *Br J Ophthalmol*. 1962;46:212–247.
12. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye (Lond)*. 1990;4:273–289.
13. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*. 2006;443:700–704.
14. Fernández-Klett F, Offenhauser N, Dirnagl U, Priller J, Lindauer U. Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:22290–22295.

15. Fernández-Klett F, Priller J. Diverse functions of pericytes in cerebral blood flow regulation and ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35:883–887.
16. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28:34–62.
17. Terry E. Optic disc blood flow. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1976;96:348–351.
18. Sperber GO, Bill A. Blood flow and glucose consumption in the optic nerve, retina and brain: Effects of high intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 1985;41:639–653.
19. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:563–593.
20. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:603–624.
21. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy. III. Treatment, prophylaxis, and differential diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 1974;58:981–989.
22. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1996;123:103–107.
23. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol.* 1994;14:38–44.
24. Xu L, Wang Y, Jonas JB. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:459–460.
25. Preechawat P, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Younger than 50 Years. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:953–60.
26. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology.* 2008;115:298–305.
27. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: Natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res.* 2014;41:1–25.
28. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Refractive Error and Its Relationship to Cup/Disc Ratio. *Ophthalmology.* 2008;115:2275–2281.

29. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1554–1162.
30. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial: twenty-four-month update. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:793–798.
31. Beri M, Klugman MR, Kohler JA, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology.* 1987;94:1020–1028.
32. Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan ES, Moke PS. Aspirin Therapy in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2014;123:212–217.
33. Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, Kelman S, Feldon S, Kaufman D, et al. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:317–328.
34. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Clinical Characteristics in Diabetic Patients Versus Nondiabetic Patients. *Ophthalmology.* 2008;115:1818–1825.
35. Hayreh SS. Risk factors in AION. *Ophthalmology.* 2001;108:1717–1718.
36. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman B. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Time of Onset of Visual Loss. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:641–647.
37. Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS. Ocular Ischemic Syndrome. *Ophthalmology.* 1997;104:859–864.
38. Lieberman MF, Shahi A, Green WR. Embolic Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1978;86:206–210.
39. Li J, McGwin G, Vaphiades MS, Owsley C. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ). *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1524–1527.
40. Lam BL, Jabaly-Habib H, Al-Sheikh N, Pezda M, Guirgis MF, Feuer WJ, et al. Risk of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) after cataract extraction in the fellow eye of patients with prior unilateral NAION. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:585–587.
41. Nguyen LT, Taravella MJ, Pelak VS. Determining whether delayed nonarteritic ischemic optic neuropathy associated with cataract extraction is a true entity. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:2105–2109.

42. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica*. 1999;213(2):76–96.
43. Knox D, Kerrison J, Green W. Histopathologic studies of ischemic optic neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:203-222.
44. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1107–1121.
45. Arnold AC, Hepler RS. Natural history of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 1994;14:66–69.
46. Saito H, Tomidokoro A, Tomita G, Araie M, Wakakura M. Optic Disc and Peripapillary Morphology in Unilateral Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Age- and Refraction-Matched Normals. *Ophthalmology*. 2008;115:1585–1590.
47. Hedges TR, Vuong LN, Gonzalez-Garcia AO, Mendoza-Santiesteban CE, Amaro-Quierza ML. Subretinal fluid from anterior ischemic optic neuropathy demonstrated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:812–815.
48. Ghauri RR, Lee AG. Optic disk edema with a macular star. *Surv Ophthalmol*. 1998;43:270–274.
49. Arnold AC, Hepler RS. Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:222–230.
50. Arnold AC. Fluorescein Angiography in Nonischemic Optic Disc Edema. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:293–298.
51. Bhatti MT, Tabandeh H. Giant cell arteritis: diagnosis and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:393–399.
52. Su GWG, Foroozan RR. Update on giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14:332–338.
53. Hall JK. Giant-cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:454–460.
54. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: A review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev*. 2012;11:544–554.
55. Kerr NM, Chew SSSL, Danesh-Meyer HV. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: A review and update. *J Clin Neurosci*. 2009;16:994–1000.
56. Gaier ED, Boudreault K, Rizzo JF, Falardeau J, Cestari DM. Atypical Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:76–79.

57. Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic Neuritis, its Differential Diagnosis and Management. *Open J Ophthalmol*. 2012;6:65-72.
58. Purvin V, Kawasaki A, Borruat FX. Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:696–701.
59. Smith GT. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. *Postgrad Med J*. 2006;82:36–39.
60. Weerasinghe D, Lueck C. Mimics and chameleons of optic neuritis. *Pract Neurol*. 2016;16:96–110.
61. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies — where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1873–1884.
62. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1029–1046.
63. Rebolleda G, Pérez-López M, Casas-LLera P, Muñoz-Negrete FJ. Treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high-dose systemic corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;251:1031–1038.
64. Katz DM, Trobe JD. Is there treatment for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26:458–463.
65. Dickersin K, Li T. Surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:1-27.
66. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *JAMA*. 1995;273:625–632.
67. Botelho PJ, Johnson LN, Arnold AC. The Effect of Aspirin on the Visual Outcome of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;121:450–451.
68. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J et al. A Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema. The BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121:2473–2481.
69. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178–1181.
70. Hee MR. Optical Coherence Tomography of the Human Retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:325-332.
71. Burk RO, Völcker HE. Current imaging of the optic disk and retinal nerve fiber layer. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996;7:99–108.

72. Drexler W, Fujimoto J. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2008 Jan;27:45–88.
73. Abengoechea S, Capella MJ, Delas B. Tomografía de coherencia óptica. En: Armadá F, Fonseca A, Encinas JL, García J Gómez-Ulla F, Ruiz-Moreno JM et al., editores. *Patología y cirugía de la mácula.* Madrid: SOE, 2010:87-101.
74. Haouchine B. L'OCT: aspect technique. En: Cohen SY, Lecleire-Collet A, Haouchine B, editores. *Tomographie à coherance optique: du Time Domain au Spectral Domain.* Paris. 2009;6-20.
75. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:156–69.
76. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotech.* 2005;39:6–13.
77. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto J, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express.* 2004;12:2404–2422.
78. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:811–815.
79. Ho J, Branchini L, Regatieri C, Krishnan C, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of Normal Peripapillary Choroidal Thickness via Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2011;118:2001–2007.
80. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:496–500.
81. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal Thickness in Healthy Japanese Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:2173–2174.
82. Keane PA, Sadda SR. Imaging chorioretinal vascular disease. *Eye (Lond).* 2009;24:422–427.
83. Jaillon F, Makita S, Min E-J, Lee BH, Yasuno Y. Enhanced imaging of choroidal vasculature by high-penetration and dual-velocity optical coherence angiography. *Biomed Opt Express.* 2011;2:1147–1158.
84. Banks MC, Robe-Collignon NJ, Rizzo JF, Pasquale LR. Scanning laser polarimetry of edematous and atrophic optic nerve heads. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:484–490.

85. Menke MN, Feke GT, Trempe CL. OCT Measurements in Patients with Optic Disc Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3807–3815.
86. Savini G, Bellusci C, Carbonelli M, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, et al. Detection and quantification of retinal nerve fiber layer thickness in optic disc edema using stratus OCT. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1111–1117.
87. DeLeón-Ortega J, Carroll KE, Arthur SN, Girkin CA. Correlations Between Retinal Nerve Fiber Layer and Visual Field in Eyes With Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:288–294.
88. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Ku JYF, Hsiang J, Gaskin B, Gamble GG, et al. Correlation of retinal nerve fiber layer measured by scanning laser polarimeter to visual field in ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1720–1726.
89. Contreras I, Noval S, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2007;114:2338–2344.
90. Dotan G, Goldstein M, Kesler A, Skarf B. Long-term retinal nerve fiber layer changes following nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:735–740.
91. Alasil T, Tan O, Lu AT-H, Huang D, Sadun AA. Correlation of Fourier domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer maps with visual fields in nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2008;39:71–79.
92. Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, Carelli V, Sadun AA, Barboni P. Retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: OCT characterization of the acute and resolving phases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:641–647.
93. Rebolleda G, Sanchez-Sanchez C, Gonzalez-Lopez JJ, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ. Papillomacular Bundle and Inner Retinal Thicknesses Correlate With Visual Acuity in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:682–692.
94. Beck RW, Savino PJ, Repka MX, Schatz NJ, Sergott RC. Optic disc structure in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology.* 1984;91:1334–1337.
95. Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology.* 1987;94:1503–1508.
96. Jonas JB, Xu L. Optic disc morphology in eyes after nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:2260–2265.

97. Saito H, Tomidokoro A, Sugimoto E, Aihara M, Tomita G, Fujie K, et al. Optic Disc Topography and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113:1340–1344.
98. Contreras IS, Rebolleda G, Noval S, Muñoz-Negrete FJ. Optic Disc Evaluation by Optical Coherence Tomography in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4087-4091.
99. Lee EJ, Choi YJ, Kim T-W, Hwang J-M. Comparison of the Deep Optic Nerve Head Structure between Normal-Tension Glaucoma and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *PLoS One*. 2016;11:1–11.
100. Mansour AM, Shoch D, Logani S. Optic disk size in ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:587–589.
101. Jonas JB, Hayreh SS, Tao Y, Papastathopoulos KI, Rensch F. Optic Nerve Head Change in Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Its Influence on Visual Outcome. *PLoS One*. 2012;7:1-6.
102. Suh MH, Kim SH, Park KH, Kim SJ, Kim TW, Hwang SS, et al. Comparison of the Correlations Between Optic Disc Rim Area and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Glaucoma and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:277–286.
103. Keller J, Oakley JD, Russakoff DB, Andorrà-Inglés M, Villoslada P, Sánchez-Dalmau BF. Changes in macular layers in the early course of non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:561–567.
104. Papchenko T, Grainger BT, Savino PJ, Gamble GD, Danesh-Meyer HV. Macular thickness predictive of visual field sensitivity in ischaemic optic neuropathy. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:463–469.
105. Aggarwal D, Tan O, Huang D, Sadun AA. Patterns of Ganglion Cell Complex and Nerve Fiber Layer Loss in Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4539–4545.
106. Larrea BA, Iztueta MG, Indart LM, Alday NM. Early axonal damage detection by ganglion cell complex analysis with optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:1839–1846.
107. Park H-YL, Lee N-Y, Shin H-Y, Park CK. Analysis of Macular and Peripapillary Choroidal Thickness in Glaucoma Patients by Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2014;23:225–231.

108. Akbari M, Abdi P, Fard MA, Afzali M, Ameri A, Yazdani-Abyaneh A, et al. Retinal Ganglion Cell Loss Precedes Retinal Nerve Fiber Thinning in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2016;36:141–146.
109. Kupersmith MJ, Garvin MK, Wang J-K, Durbin M, Kardon R. Retinal Ganglion Cell Layer Thinning Within One Month of Presentation for Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:3588–3586.
110. De Dompablo E, García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G. Ganglion cell analysis at acute episode of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy to predict irreversible damage. A prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254:1793–1800.
111. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal Thickness in Normal Eyes Measured Using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:325–329.
112. Schuster AK, Steinmetz P, Forster TM, Schlichtenbrede FC, Harder BC, Jonas JB. Choroidal Thickness in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:1342–1347.
113. Dias-Santos A, Ferreira J, Abegão Pinto L, Vicente A, Anjos R, Cabugueira A, et al. Choroidal Thickness in Nonarteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy: A Study with Optical Coherence Tomography. *Neuroophthalmology.* 2014;38:173–179.
114. Fard MA, Abdi P, Kasaei A, Soltani Mogaddam R, Afzali M, Moghimi S. Peripapillary choroidal thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56:3027–3033.
115. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, Laemmer R, Roessler CW, Juenemann AG, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Normals Measured by Spectral Domain OCT. *J Glaucoma.* 2010;19:475–482.
116. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative Data for Macular Thickness by High-Definition Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (Spectralis). *Am J Ophthalmol.* 2009;148:266–271.
117. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2012–2017.
118. Kim NR, Kim JH, Lee J, Lee ES, Seong GJ, Kim CY. Determinants of Perimacular Inner Retinal Layer Thickness in Normal Eyes Measured by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:3413–3416.
119. Liu T, Bi H, Wang X, Wang G, Li H, Wu H, et al. Change of retinal nerve fiber layer thickness in patients with nonarteritic inflammatory anterior ischemic optic neuropathy. *Neural Regen Res.* 2012;7:2778–2783.

120. Kernstock C, Beisse F, Wiethoff S, Mast A, Krapp E, Grund R, et al. Assessment of functional and morphometric endpoints in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252:515–521.
121. Han M, Zhao C, Han Q-H, Xie S, Li Y. Change of Retinal Nerve Layer Thickness in Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Revealed by Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res.* 2016;41:1076–1081.
122. Goto K, Miki A, Araki S, Mizukawa K, Nakagawa M, Takizawa G, et al. Time Course of Macular and Peripapillary Inner Retinal Thickness in Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Neuroophthalmology.* 2016;40:74–85.
123. Monteiro MLR. Anterior ischemic optic neuropathy: a comparison of the optic disc area of patients with the arteritic and non-arteritic forms of the disease and that of normal controls. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69:805–810.
124. Chan CKM, Cheng ACO, Leung CKS, Cheung CYL, Yung AY, Gong B, et al. Quantitative assessment of optic nerve head morphology and retinal nerve fibre layer in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:731–735.
125. Park SW, Ji YS, Heo H. Early macular ganglion cell–inner plexiform layer analysis in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;254:983–989.
126. Lee GH, Stanford MP, Shariati MA, Ma JH, Liao YJ. Severe, early axonal degeneration following experimental anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7111–7118.
127. Zhang C, Guo Y, Slater BJ, Miller NR, Bernstein SL. Axonal degeneration, regeneration and ganglion cell death in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (rAION). *Exp Eye Res.* 2010;91:286–292.
128. Slater BJ, Mehrabian Z, Guo Y, Hunter A, Bernstein SL. Rodent Anterior Ischemic Optic Neuropathy (rAION) Induces Regional Retinal Ganglion Cell Apoptosis with a Unique Temporal Pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3671–3676.
129. Ho JK, Stanford MP, Shariati MA, Dalal R, Liao YJ. Optical coherence tomography study of experimental anterior ischemic optic neuropathy and histologic confirmation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5981–5988.

130. Maekubo T, Chuman H, Kodama Y, Nao-i N. Evaluation of inner retinal thickness around the optic disc using optical coherence tomography of a rodent model of nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;57:327–332.
131. Fernández-Buenaga R, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Contreras I, Casas-Llera P. Macular thickness. [carta]. *Ophthalmology.* 2009;116:1587–1590.
132. Kiel J. Modulation of Choroidal Autoregulation in the Rabbit. *Exp Eye Res.* 1999;69:413-429.
133. Polska E, Simader C, Weigert GN, Doelemeyer A, Kolodjaschna J, Scharmann O, et al. Regulation of Choroidal Blood Flow during Combined Changes in Intraocular Pressure and Arterial Blood Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3768-3774.
134. Kiel JW. Endothelin Modulation of Choroidal Blood Flow in the Rabbit. *Exp Eye Res.* 2000;71:543–550.
135. Lütjen-Drecoll E. Choroidal innervation in primate eyes. *Exp Eye Res.* 2006;82:357–361.
136. García-Basterra I, González Gómez A, García-Ben A, Morillo Sánchez MJ, Soler García A, Ríus-Díaz F, et al. Grosor coroideo macular en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91:223-227.
137. García-Basterra I, Lahrach I, Morillo Sánchez MJ, Kamal-Salah R, Ríus-Díaz F, Dawid Milner MS, et al. Analysis of peripapillary choroidal thickness in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:891-896.
138. Jiang L, Chen L, Qiu X, Jiang R, Wang Y, Xu L, et al. Choroidal thickness in Chinese patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *BMC Ophthalmol;* 2016;16:153-158.
139. Nagia L, Huisingh C, Johnstone J, Kline LB, Clark M, Girard MJA, et al. Peripapillary Pachychoroid in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:4679–4687.
140. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Treatment of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:47–63.
141. Balogh Z, Kasza M, Várdai J, Reznek I, Damjanovich J, Csutak A, et al. Analysis of optic disc damage by optical coherence tomography in terms of therapy in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Ophthalmol.* 2016;9:1352–1354.
142. Cheung CYL, Leung CKS, Lin D, Pang C-P, Lam DSC. Relationship between Retinal Nerve Fiber Layer Measurement and Signal Strength in Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2008;115:1347–1351.

*Bibliografía*

143. Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. Effect of Signal Strength and Improper Alignment on the Variability of Stratus Optical Coherence Tomography Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:249–255.
144. Oto S, Yilmaz G, Cakmakci S, Aydin P. Indocyanine green and fluorescein angiography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina.* 2002;22:187–191.
145. Collignon-Robe NJ, Fekete GT, Rizzo JF III. Optic nerve head circulation in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and optic neuritis. *Ophthalmology.* 2004;111:1663–1672.





# ANEXOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# 10. ANEXOS

## ANEXO 1: CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN PROVINCIAL DE MÁLAGA

	<p>Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES</p>	<p><i>Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga</i></p>
<p>Dra. Dña. Gloria Luque Fernández Secretaria del CEI Provincial de Málaga</p>		
<p style="text-align: center;">CERTIFICA</p>		
<p>Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día 29/01/2015, ha evaluado la propuesta del Dr. Ignacio Garcia Bastera, referido al Proyecto de Investigación titulado: "Estudio Prospectivo de la capa de células ganglionares y grosor coroides macular y peripapilar en pacientes con neuritis óptica isquémica anterior no arterítica".</p>		
<p>Este Comité lo considera ético y metodológicamente correcto.</p>		
<p>Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.</p>		
<p>La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:</p>		
<p>Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)</p>	<p>Dr. Pedro Valdivieso Felices (UGC Med. Interna)</p>	
<p>Dña. Josefá Castro Barea (Gestión del Conocimiento)</p>	<p>D. José Vallejo Triano (Biblioteca)</p>	
<p>Dra. M<sup>a</sup> Angeles Gertrudis Díez (Médico Familia)</p>		
<p>Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)</p>		
<p>Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UMI)</p>		
<p>Dr. Carlos Lebrón Bougrat (Laboratorio)</p>		
<p>Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)</p>		
<p>Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria)</p>		
<p>Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)</p>		
<p>Dña. Inmaculada Lupiáñez Pérez (Enfermera)</p>		
<p>Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)</p>		
<p>Dr. Fermín Mayoral Cleries (UGC Salud Mental)</p>		
<p>Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)</p>		
<p>Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría)</p>		
<p>D. Ramón Pomas Sánchez (RRHH-Abogado)</p>		
<p>Dra. Lennor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental)</p>		
<p>Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermería)</p>		
<p>Dra. M<sup>a</sup> Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)</p>		
<p>No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.</p>		
<p>Lo que firmo en Málaga, a 30 de Enero de 2015</p>		
		
		<p>Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández Secretaria del CEI</p>

**ANEXO 2: ESTUDIO CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)  
EN PACIENTES CON NEURITIS ÓPTICA ISQUÉMICA ANTERIOR NO  
ARTERÍFICA**

**Sr./Sra./Srta.:**.....

El propósito de este documento es entregarle toda la información necesaria para que Ud. pueda decidir libremente si desea participar en el estudio que se le ha explicado verbalmente, y que a continuación se describe en forma resumida:

El presente proyecto será realizado en conjunto con el médico y el personal de enfermería del servicio de oftalmología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. El objetivo principal es analizar la capa de células ganglionares y el grosor coroidal peripapilar en pacientes con neuritis óptica isquémica anterior no arteriática.

Si usted acepta participar en este estudio se le aplicarán los procedimientos que se describen a continuación para la obtención de las muestras ya mencionadas.

1. Recogida de datos epidemiológicos y de sus ingresos previos a través de su historia clínica.
2. Realización de una exploración oftalmológica completa que incluye agudeza visual, refracción, presión intraocular, biomicroscopía, angiografía fluoresceínica (riesgos explicados en anexo 2), tomografía por coherencia óptica y campimetría visual.

Una vez obtenidos los resultados se analizarán en la base de datos.

En todos los procedimientos descritos anteriormente el paciente no presentará riesgos ni consecuencias para su salud física.

Es importante señalar que todos los datos personales obtenidos son confidenciales y exclusivamente para fines científicos. A su vez destacar que su participación es completamente voluntaria, si no desea participar del presente proyecto de investigación, su negativa no traerá ninguna consecuencia para usted. De la misma manera si lo estima conveniente usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento de éste.

Al respecto, expongo que:

He sido informado/a sobre el estudio a desarrollar y las eventuales molestias, incomodidades y ocasionales riesgos que la realización del procedimiento implica, previamente a su aplicación y con la descripción necesaria para conocerlas en un nivel suficiente.

He sido también informado/a en forma previa a la aplicación, que los procedimientos que se realicen, no implican un costo que yo deba asumir.

## Anexos

Mi participación en el procedimiento no involucra un costo económico alguno que yo deba solventar (hacerme cargo).

Junto a ello he recibido una explicación satisfactoria sobre el propósito de la actividad, así como de los beneficios sociales o comunitarios que se espera éstos produzcan.

Estoy en pleno conocimiento que la información obtenida con la actividad en la cual participaré, será absolutamente confidencial, y que no aparecerá mi nombre ni mis datos personales en libros, revistas y otros medios de publicidad derivadas de la investigación ya descrita.

Sé que la decisión de participar en esta investigación, es absolutamente voluntaria. Si no deseo participar en ella o, una vez iniciada la investigación, no deseo proseguir colaborando, puedo hacerlo sin problemas. En ambos casos, se me asegura que mi negativa no implicará ninguna consecuencia negativa para mí.

Adicionalmente, los investigadores responsables han manifestado su voluntad en orden a aclarar cualquier duda que me surja sobre mi participación en la actividad realizada. Para ello, se me informa que el domicilio para estos efectos es Hospital Universitario Virgen de la Victoria s/n, en el horario comprendido entre las (8:00- 15:00h), en el período comprendido en la investigación y hasta 6 meses después de concluida ésta.

Yo,.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el Dr. García Basterra o alguno de los subinvestigados. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- 1- Cuando quiera.
- 2- Sin tener que dar explicaciones
- 3- Sin que esto repercuta en mis cuidados o atención sanitaria

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En Málaga a ... de ..... de 201

Fdo:

Participante

Investigador  
responsable



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# RESUMEN EN INGLÉS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# 11. RESUMEN EN INGLÉS

---

## INTRODUCTION

---

Although nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is the most common cause of acute optic neuropathy in people over the age of 50, its pathogenesis is not completely known. It is assumed to be caused by a vascular insufficiency in the optic disc head, supplied by the posterior ciliary arteries (PCA) circulation via the peripapillary choroid and the short PCAs or the circle of Zinn and Haller. Acute optic nerve injury due to NAION typically causes significant visual field defects and reduced visual acuity, which is typically permanent.(16)

Optical coherence tomography (OCT) is a new imaging technique that is capable of obtaining images of the retina and optic nerve that closely resemble histological preparations. In NAION, OCT has been mainly used to diagnose and quantify optic disc edema and to monitor peripapillary retinal nerve fiber layer loss.(89,90,92,119) Recent advances in segmentation algorithms have made possible to visualise and measure individual retinal layers and locate the damage.

While most OCT studies of NAION cases have focused on the retrospective analysis of the optic disc and peripapillary retina both in the acute and chronic stages, few studies have focused on studying macular and optic nerve changes over the course of the disease. The quantitative and qualitative analysis of optic nerve and macula parameters over the course of the disease may aid in elucidating the pathophysiology of NAION and other optic nerve diseases.

The purpose of this investigation is to analyse OCT parameters in patients affected with NAION over the 1-year course of NAION progression and to compare the measurements with normal subjects. As a second objective, these variables are correlated with final visual prognosis, measured as visual acuity and mean deviation on visual field at 12 months of follow-up.

## METHODS

---

A prospective observational study analysed a study group of 21 patients with NAION (22 eyes) attended by our Ophthalmology service from March 2013 to September 2016, and a control group formed by 43 patients (43 eyes). The provincial ethics committee of Málaga approved the study according to the Declaration of Helsinki and all federal laws in Spain. Written informed consent was obtained from all subjects.

NAION was defined as a sudden and painless visual loss, optic disc swelling and sectoral visual field defect often noted in the morning. The absence of systemic symptoms of giant cell arteritis, an unremarkable digital examination of the superficial temporal artery and the absence of a high erythrocyte sedimentation rate or a high C reactive protein ruled out arteritic anterior ischemic optic neuropathy. All patients recruited had a complete resolution of the disc edema without any treatment within 2 months, and followed a clinical course consistent with NAION.

Control subjects were randomly recruited from patients who attended to our clinic for other reasons than vitreous, retina or optic nerve diseases. Exclusion criteria included media opacities (that could preclude OCT scanning), coexistence of neurological disease, previous ocular surgery (except uneventful cataract surgery) or refractive error greater than -6 diopters.

All individuals underwent a detailed ophthalmologic examination, including a slit-lamp based exam, tonometry and ophthalmoscopy. The best-corrected visual acuity (BCVA) was measured using a Snellen chart at 6 meters. Refractometry was performed using an automated refractometer (RM-8900; Topcon, Tokyo, Japan) axial length was measured using IOL Master (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), visual fields were tested using SITA FAST 30-2 (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) and OCT scanning was performed using Cirrus HD-OCT (wavelength: 840 nm; version 6; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) with enhanced-depth imaging (EDI) modality after pupil dilation with tropicamide 1% (Alcon Cusi, El Masnou, Barcelona, Spain).

Automated VF was performed at first visit and 12 months after the acute episode on every patient and the mean deviation (MD) was used for statistical

analysis. Ophthalmic and OCT examinations were repeated 1, 3, 6, 9 and 12 months after the acute episode.

Each eye was scanned using a macular cube (512 x 128 line scans) and an optic disc cube (200 x 200 line scans) protocol. The scanned areas (6 x 6 mm) were centered on fovea for ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) and average macular thickness (MT) analysis and on the nerve for retinal nerve fiber layer analysis (RNFL). For OCT quantification, automatic segmentation algorithms were used to determine the RNFL and GCIPL sectoral thicknesses. The average thicknesses of the RNFL, MT and GCIPL, expressed in micrometers ( $\mu\text{m}$ ), were automatically obtained by the software and used for analysis.

The choroidal thickness (CT) was measured using a high-definition scan with EDI protocol, composed of a single 6 mm raster scan (20 B-scans averaged), centered on the papilla and fovea. A horizontal and a vertical scan were taken through the optic nerve, each one bisecting the optic nerve into approximately equal halves. Using the caliper provided by the software, PCT was measured at the superior, inferior, nasal and temporal quadrants at 500  $\mu\text{m}$  intervals along the line of the retinal pigmentary epithelium (RPE) up to 2000  $\mu\text{m}$  away from the optic nerve, following the protocol reported by Ho and colleagues.<sup>(79)</sup> Three measurements were also made at macula (fovea, 500  $\mu\text{m}$  temporal and 500  $\mu\text{m}$  nasal). The measurements were made perpendicular to the RPE, from the posterior RPE edge to the choroid-scleral junction. Average of each quadrant and the mean of the whole macular choroidal thickness (MCT) and peripapillary choroidal thickness (PCT) were calculated. Only good quality scans (signal strength equal or greater than 6 in intensity and uniform brightness) were included in the study.

All statistical analyses were performed via Microsoft Excel 2007 (Version 14; Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and SPSS statistics (Version 20, IBM-SPSS, Chicago, IL, USA). In the study group the eye affected was included in the study, meanwhile for the individuals in the control group, only the right eyes were included. The left eye in the control group was only studied when an image worse than 6 out of 10 in intensity was obtained. Sample size was previously calculated using standard deviation from previous studies in RNFL<sup>(86,89,90,92,115)</sup> (the main variable studied in NAION), a precision of 20

$\mu\text{m}$ , 10% expected loss and a two-sided significance of 0.05 with a power of 0.9. OCT measurements in the affected eyes were compared with the data obtained in the control group and with the data over the course of the disease. Univariate analyses were performed to study associations between OCT parameters and final BCVA and MD. Chi-Square, T Student and Mann-Whitney U test contrasts for independent samples, considering homoscedasticity, were used to detect significant differences between groups, linear regression to quantify the relation among the parameters and repeated measures general linear model (one-way ANOVA with repeated measures) to study changes over the 1 year of follow up. Pearson correlation coefficient, R Square, unstandardized coefficient B, test of between-subjects and within-subjects effects with Greenhouse-Geisser correction, pairwise comparisons and 95% confidence intervals (95% CIs) were presented. All p values were based on 2-sided tests and were considered statistically significant when the values were less than 0.05.

## RESULTS

19 eyes with NAION and 43 disease-free control eyes were examined. 3 eyes were excluded due to coexistence of other neurological or retinal disorders. Table 18 provides a distribution of demographic and clinical characteristics of both groups. All individuals included were Caucasians. Except for BCVA ( $p=0.00$ ), no statistically significant differences were observed between groups.

*Table 18. Demographic and Clinical Characteristics of Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy Group and Disease-Free Control Group*

Variable	NAION (n = 19)	Controls (n = 43)	P value
Age (years)	63.89 ± 12.47	62.21 ± 11.25	0.60
Gender (male/female)	14/5	22/21	0.16
BCVA (LogMAR)	0.32 ± 0.39	0.99 ± 0.05	0.00
IOP (mmHg)	15.33 ± 4.24	14.29 ± 1.96	0.60
Axial length (mm)	22.99 ± 1.18	23.30 ± 0.82	0,09
Refractive Error (diopters)	0.66 ± 2.54	0.84 ± 1.77	0.77
Hypertension (Yes/No)	13/6	20/23	0.17
Diabetes (type I/ type II/ No diabetes)	1/3/15	0/3/40	0.16
Dyslipidemia (Yes/No)	12/7	16/27	0.10
Smoking (Yes/No)	4/15	7/36	0.72
OSAS (Yes/No)	0/19	3/40	0.55

NAION = Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy, BCVA = Best Corrected Visual Acuity, IOP = Intraocular Pressure, OSAS = Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Data are presented as mean ± standard deviation (minimum and maximum values). A value of  $p<0.05$  was considered statistically significant.

### *Retinal Nerve Fiber Layer*

Figure 44 shows the profile plot of average RNFL over the course of the disease. Compared to controls, mean RNFL was significantly thicker in eyes affected with acute AION ( $203.63 \pm 81.41 \mu\text{m}$  vs.  $88.86 \pm 10.74 \mu\text{m}$ ;  $p<0.05$ )

and significantly thinner from the third month of follow-up to the end of the study ( $59.50 \pm 11.52 \mu\text{m}$  vs.  $88.86 \pm 10.74 \mu\text{m}$ ;  $p < 0.05$ ). Repeated measures general linear model (one-way ANOVA with repeated measures) showed statistically significant changes of mean RNFL values over time within the group of NAION (Greenhouse-Geisser,  $F 16.682$ ;  $p = 0.02$ ). There was no statistically significant difference in average RNFL between NAION and control group (test of between-subjects  $p = 0.71$ )

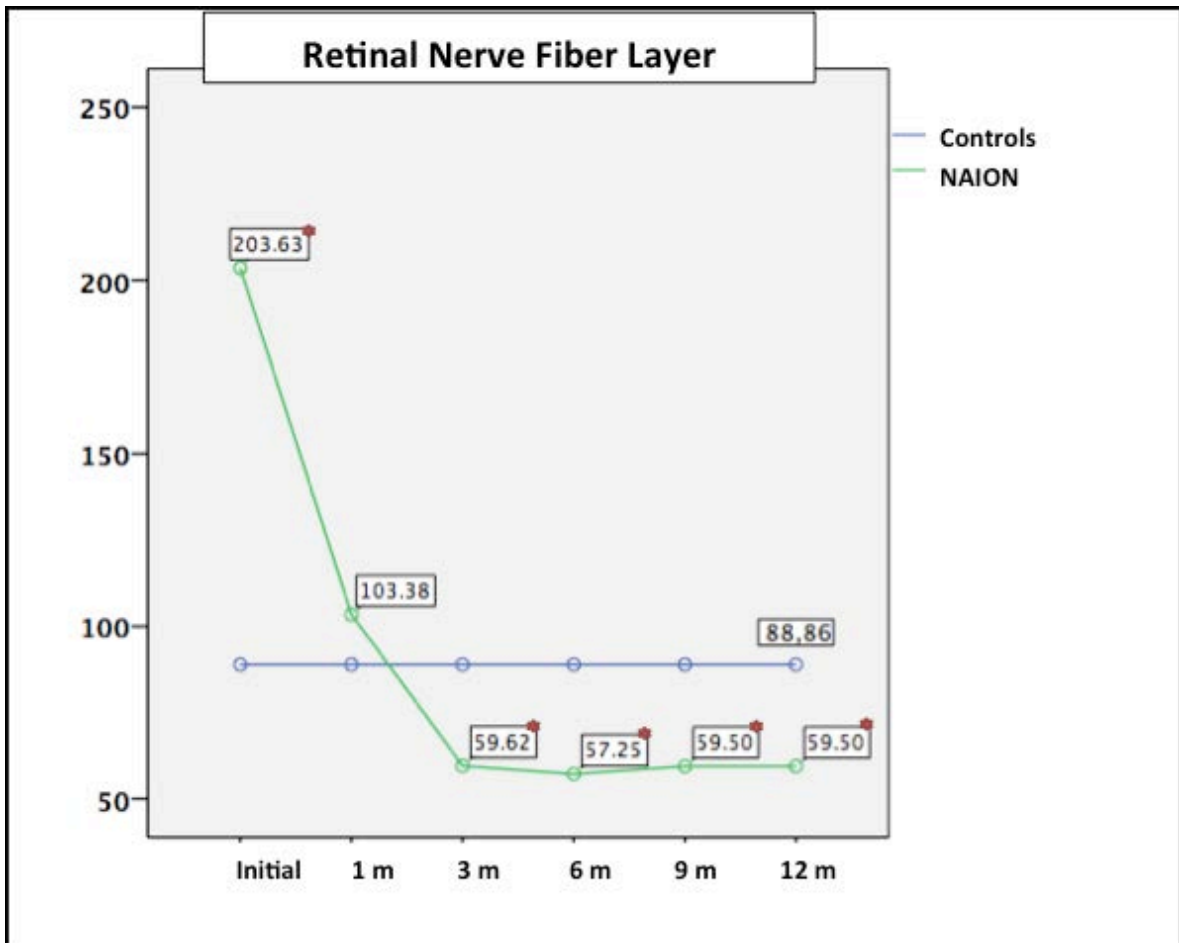


Figure 44. Retinal nerve fiber layer progression over 1 year of follow-up after non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). Asterisks show significant differences between groups at each visit. (T-Student and U de Mann-Whitney) A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

Pairwise comparisons were performed to detect which specific means over the 1-year of follow up differed. Figure 45 shows a diagram explaining pairwise comparisons of average RNFL. In summary, there were significant differences between initial RNFL and 1 month RNFL and the rest of RNFL values. From the 3<sup>th</sup> to the 12<sup>th</sup> month there were no statistically significant changes of RNFL values.

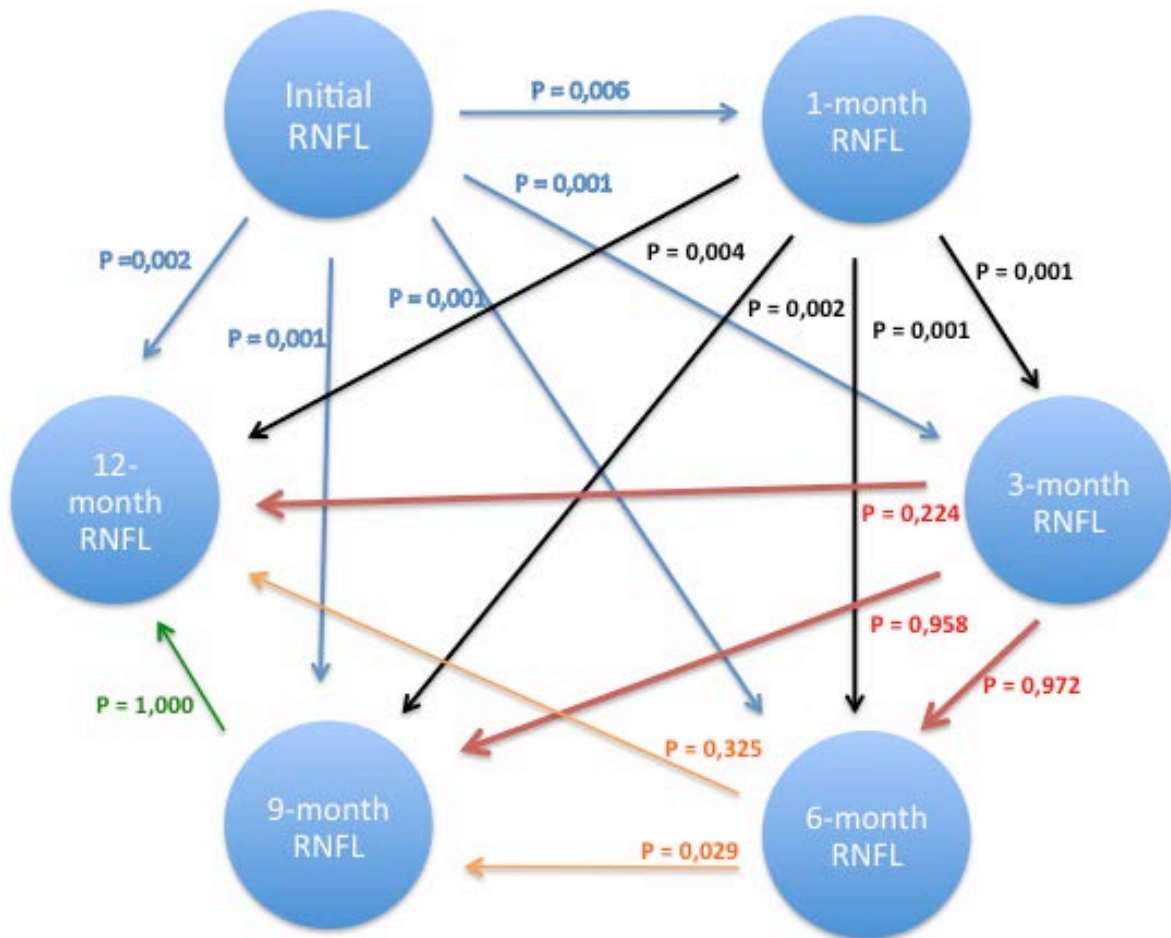


Figure 45. Pairwise comparisons of one-way ANOVA with repeated measures. RNFL = Retinal Nerve Fiber Layer. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

The same protocol was used to compared sectoral RNFL between groups and analyse sectoral RNFL changes over the follow-up within the NAION group. Figure 46 shows the profile plot of sectoral RNFL thicknesses (superior, inferior, nasal and temporal) over the course of the disease.

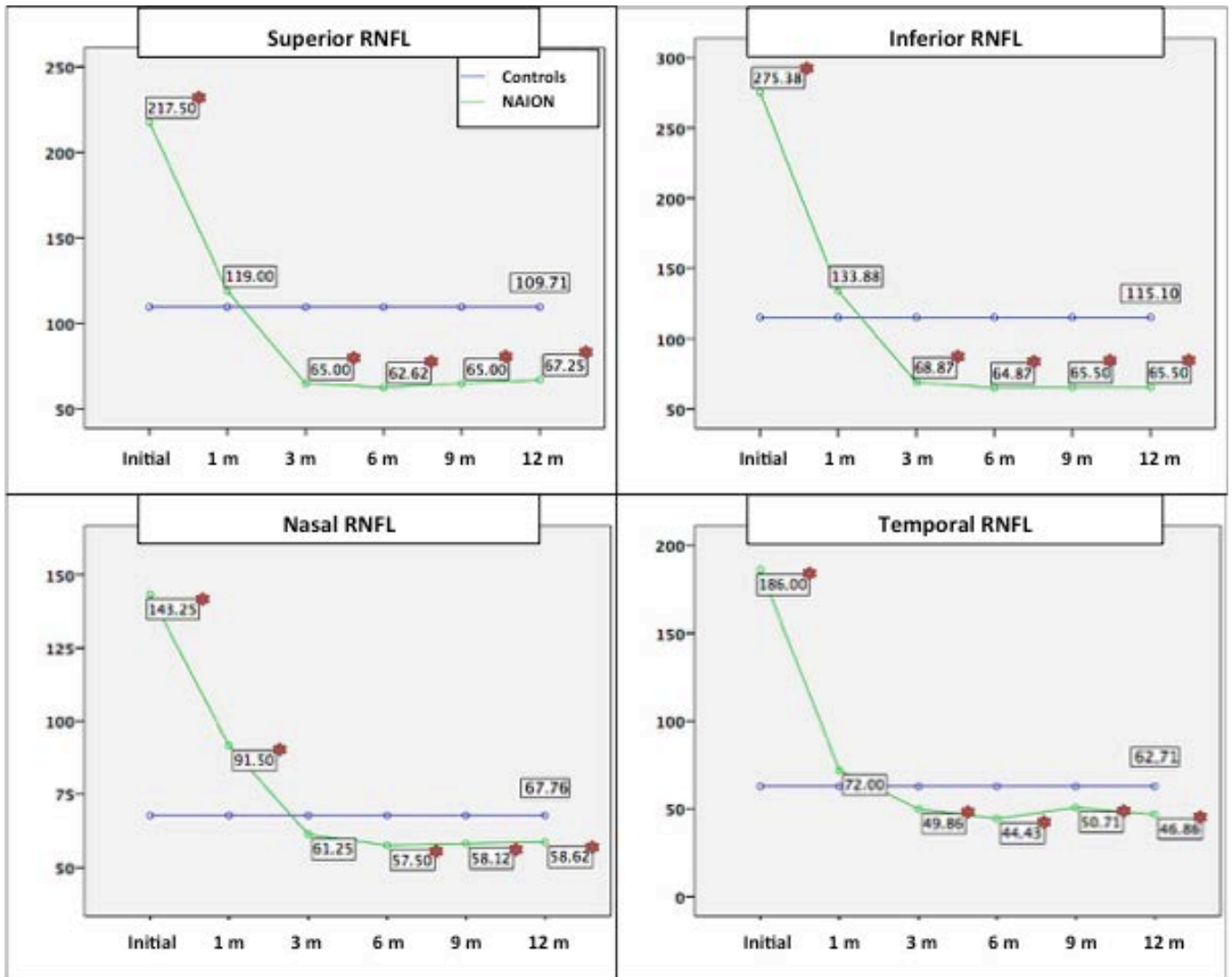


Figure 46. Sectorial retinal nerve fiber layer (RNFL) progression over 1 year of follow-up after non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). Asterisks show significant differences between groups at each visit. (T-Student and U de Mann-Whitney) A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

All sectoral values showed similar progression after acute NAION. Initially, RNFL values were all thicker in NAION group than in controls. At 3-month follow-up these variables reached a plateau below RNFL values in controls, showing no progression from then on. At final visit, all sectoral RNFL measurements were significantly thinner in NAION group than in controls.

### Optic disc

Figure 47 shows the profile plot of average Cup-disc ratio, vertical cup-disc ratio, disc size and neuroretinal rim area over the course of the disease.

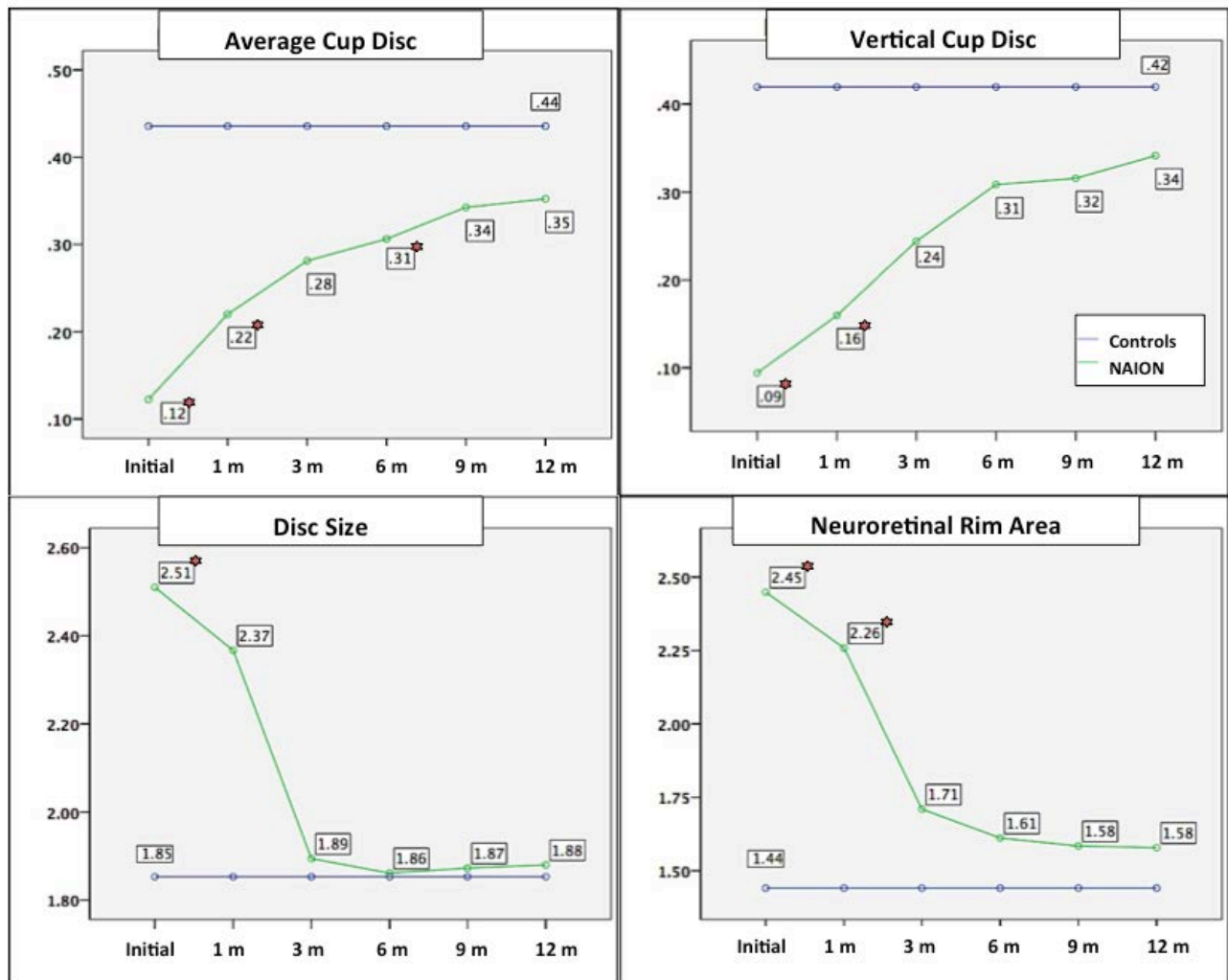


Figure 47. Optic disc changes over 1 year of follow-up after non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). Asterisks show significant differences between groups at each visit. (T-Student and U de Mann-Whitney) A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

Compared to controls, both average and vertical cup-disc ratios were significantly smaller in eyes affected with acute NAION ( $p=0.00$ ). In contrast, disc size and neuroretinal rim area were significantly bigger in NAION eyes than controls ( $p=0.00$ ). Over time, cup disc ratios progressively increase whereas disc size and neuroretinal rime areas decrease. At final visit, although average cup-disc ratios were smaller and neuroretinal rim area bigger in NAION eyes compared to controls, there were no statistically significant differences between groups.

Repeated measures general linear model showed statistically significant changes of average and vertical cup-disc ratios and disc size and significant (all  $p$  values  $< 0.05$ ), whereas there were no significant changes of neuroretinal rim

area over time ( $p = 0.09$ )

In summary, pairwise comparisons showed that changes over time mainly occurred during the first 2 months. Cup-disc changes were progressive meanwhile disc size and neuroretinal rim area changes were limited to the first month.

### Macular and Ganglion Cell Complex

Figure 48 shows the profile plots of average macular thickness (MT) and ganglion cell-inner plexiform layer thickness (GCIPL) over the 1-year follow-up.

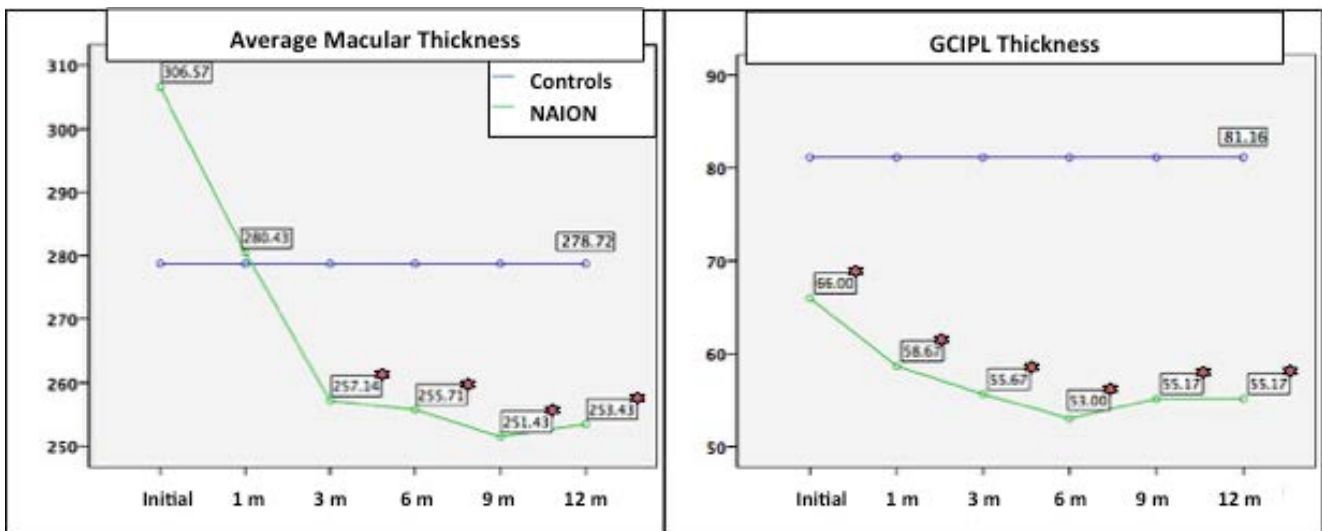


Figure 48. Average macular thickness and ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) thickness progression over 1 year of follow-up after non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). Asterisks show significant differences between groups at each visit. (T-Student and U de Mann-Whitney) A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

Macular thicknesses were significantly thinner in NAION eyes compared to controls at 3, 6, 9 and 12 months of follow-up. There were no statistically significant differences between MT at initial and 1-month follow-up between groups. GCIPL thicknesses were significantly thinner in NAION group all over the 1-year of follow-up. Repeated measures general linear model showed statistically significant changes of average MT over the follow-up ( $p=0.00$ ) whereas there was no significant changes of GCIPL ( $p=0.143$ ). Pairwise comparisons showed that MT changes over time occurred during the first 2 months.

*Resumen en inglés*

Sectoral GCIPL values are presented in Figure 49. Except for nasal GCIPL thickness that progressively decreases over time, all the sectoral GCIPL values increase during the first month of follow up and eventually decrease over time. Except for supero-nasal GCIPL thickness, all the thicknesses were significantly different between groups (all p values < 0.05). There were no significant changes of sectoral GCIPL thicknesses over time (test of within-subjects: all p values > 0.05)

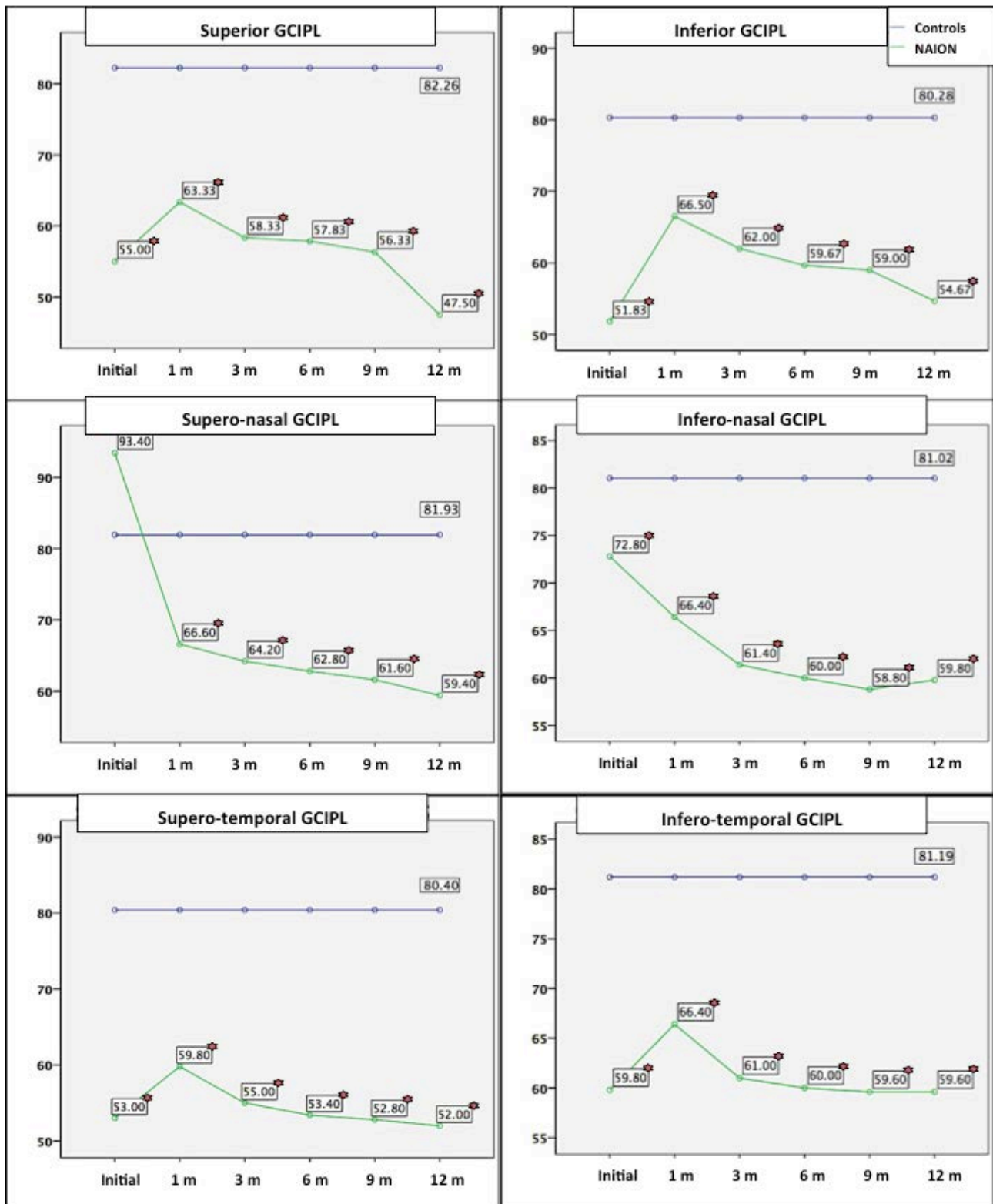


Figure 49. Sectoral ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) progression over 1 year of follow-up after non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). Asterisks show significant differences between groups at each visit. (T-Student and U de Mann-Whitney) A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Choroidal Thickness

Figure 50 shows the profile plot of average macular and peripapillary choroidal thickness (CT) over the course of the disease. There were no significant differences in CT between groups. There were no statistically significant changes of CT over time (all p values <0.05).

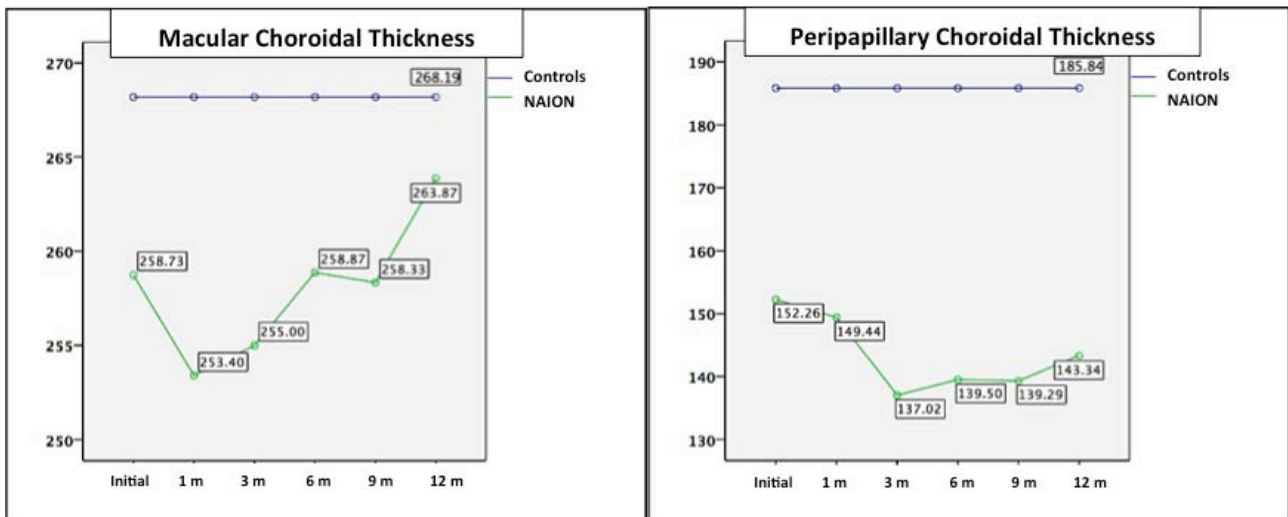


Figure 50. Macular and peripapillary choroidal thicknesses progression over 1 year of follow-up after non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). Asterisks show significant differences between groups at each visit. (T-Student and U de Mann-Whitney) A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Visual Prognosis

Possible associations between final BCVA and MD and OCT parameters in NAION eyes were studied. Mean GCIPL thickness at 3-month follow-up was found to be significantly associated with final BCVA (**Final BCVA =  $-0.81 + 0.02 \times \text{GCIPL at 3-month follow-up}$** ;  $R^2=0.32$ ;  $p=0.03$ ). Mean RNFL thickness at 6-month follow-up was significantly correlated with final MD (**Final MD =  $-49.54 + 0.45 \times \text{RNFL at 6-month follow-up}$** ;  $R^2=0.41$ ;  $p=0.01$ ). Figure 51 shows the dispersion graphs of both correlations.

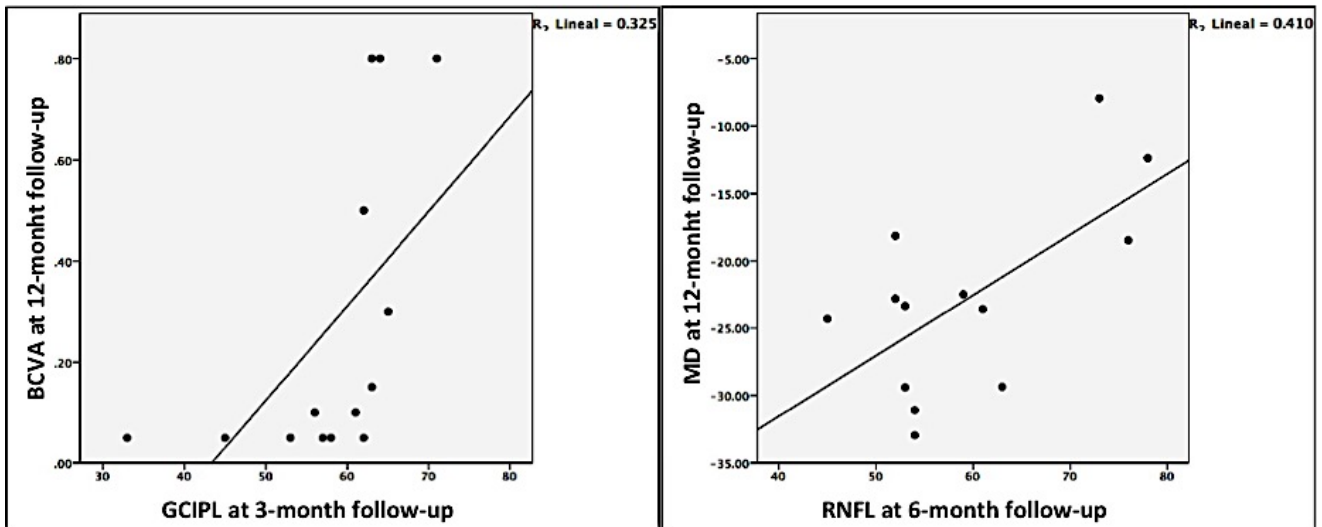


Figure 51. Dispersion graphs showing significant linear relation between average GCIPL thickness at 3-month follow-up and BCVA at 12-month follow-up (left); and average RNFL at 6-month follow-up and MD at 12-month follow-up. (right) GCIPL = ganglion cell-inner plexiform layer; BCVA: best-corrected visual acuity; RNFL= retinal nerve fiber layer; MD = mean deviation.

## DISCUSSION

---

Among the numerous trials that have studied NAION subjects, very few have analysed its prospective changes. To date, this is the first work that analysed all the available OCT data over 1-year of NAION evolution. It has been possible to study the changes on several variables at the same time, to compare them with a disease-free control group and to correlate them with final visual prognosis.

The current study has demonstrated that the mean **retinal nerve fiber layer (RNFL)** is thicker (203.63  $\mu\text{m}$  at initial visit) in acute NAION than in the control group. It decreased over the following three months with no significant changes from the third month to final visit. The same progression of RNFL loss was observed in all the four RNFL sectors studied. Inferior RNFL was the thickest area at initial visit, as well as the value that changes the most over the course of the disease. Nasal RNFL was the most stable area..

These findings are similar to the data published in previous studies. (89,90,119-122) Although Contreras et al. described that RNFL did not change after 6 months of presentation, most recent papers have reported no changes after three months of follow-up.(89,120,121). Despite this controversy, our work is the first to demonstrate these changes using a repeated measures general linear model, which allow us to objectivize the specific moment of stabilization.

Unlike the studies by Contreras et al. and Han et al. (89,121) that showed more intense variations in superior sectors in relation with the visual defect location, our work revealed that the inferior sector was the area that changes the most over the course of the disease. The main pattern of visual defect observed in our sample was a complete visual defect. The differences between samples and methods used for OCT assessment and visual fields testing may explain these differences.

At presentation, due to optic disc edema in NAION eyes, **disc size (DS) and neuroretinal rim area (NRA)** were increased, whereas **average and vertical cup-disc ratios (C/D)** were decreased in comparison with healthy subjects. During the first 3 months of follow-up the edema disappeared. The

changes in cup-disc ratios were progressive meanwhile disc size and NRA changed abruptly. At 12-month of follow-up, NAION discs tended to have lower cup-disc ratios and higher NRA. There were no significant differences in disc size at final visit.

Despite the fact that morphometric and Heidelberg retina tomograph (HRT) studies (46,95,96,100,101,123) described smaller disc sizes in NAION eyes, our results in accordance with the investigations by Contreras et al. and Chan et al., refute this assertion using OCT.(98,124) In accordance to this dubious subject, the concept of "disc at risk" in NAION eyes should be given by the NRA size and C/D ratios rather than by disc size. (28,101)

The pattern of disc changes over the 1-year follow-up observed in our sample was similar to the pattern previously described in other studies. Contreras et al showed that NRA decrease during the first 6-month of follow-up and C/D increase after 3-month follow-up.(98) Han et al reported that both DS and NRA were increased during the first month after presentation and no significant differences in both parameters at 3-month follow-up.(121)

On the other hand, there is considerable controversy about the possible progression of C/D ratios after an episode of NAION. Although some morphometric, HRT and laser polarimetry studies showed lower C/D ratios in NAION eyes compared to their unaffected contralateral eyes,(46,101) Contreras et al. revealed a rise in C/D ratios using OCT.(98). In addition, our results showed that the C/D changes after NAION were slow, progressive and unable to reach the values of healthy subjects. This study, in agreement with Lee et al., also suggests that reactive gliosis may play a role in reducing the degree of cupping by compensating for prelaminar tissue loss.(99)

This investigation has also showed relevant data about **ganglion cell-inner plexiform layer thickness (GCIPL) and macular thickness (MT)** in NAION eyes. MT thickness progressively decreased during the first 3 months of follow-up and GCIPL thickness decreased during the 6 months after presentation. In contrast to MT, which was elevated at initial visit, GCIPL thickness was always thinner than controls. Similarly, all the sectoral GCIPL thicknesses were thinner than controls all over the course of the disease. Interestingly, except for nasal areas, all sectors increased their values during

the first month followed by a fall at their assessments.

During the acute phase the optic disc edema usually impedes the correct OCT measure of the optic disc parameters and may even interfere the macula measurements. Therefore, the specific analysis of ganglion cell layer thickness with OCT, far from the disc edema, may be useful to detect the ganglion cell damage. In fact, the pattern of average macular thickness and nasal GCIPL thickness changes may be justified by extension of the optic edema to nasal macular sectors. The increase of the rest of GCIPL thicknesses during the first month of follow-up may be also explained by the cytotoxic edema within the inner layers provoked by ischemia, as have been described in animal models.(129,130)

Several studies have described the GCIPL loss before RNFL atrophy. The majority of these papers show that GCIPL gets thinner before the 1-2 months after NAION. (106,108,109,122,125) In accordance with our findings, a prospective study by De Dompablo et al. reported the GCIPL loss as soon as 2.2 days after the first symptom appeared. (110). In fact, this statement is also supported by other investigations in animal models where apoptosis and ganglion cell degeneration in NAION eyes have been reported two weeks after the ischemic event.(126,127)

Our study did not show significant differences in **choroidal thickness (CT)** between groups. Nevertheless, our findings showed lower mean macular and peripapillary values over the course of the disease. Taking into account these results, our study group decided to perform a retrospective study with a larger sample size. In summary, the results showed that both peripapillary and macular CT were thinner in eyes with NAION and in their contralateral unaffected eyes compared to a healthy control group.(136,137)

The blood flow in the optic nerve head and intraocular vessels depends on the perfusion pressure and the resistance to flow.(3) Fluorescein, indocyanine green angiography, colour Doppler ultrasound and histopathologic studies in NAION have shown optic disc blood flow impairment in a pattern suggesting transient hypoperfusion of the optic nerve head or posterior ciliary artery occlusion.(43,49,144,145) Nocturnal arterial hypotension is also considered to play an important role in the pathogenesis by decreasing

perfusion pressure in the optic nerve.(20) Despite the fact that choroidal blood flow may not affect its thickness and that CT measurements may not be a reliable indicator of peripapillary blood circulation, a thinner CT may mean smaller vessel diameters and, consequently an increase in the vascular resistance. Therefore, a thin CT added to other predisposing factor for vascular insufficiency may reflect an optic nerve more vulnerable to choroidal circulation flow changes and more susceptible to hypoxia.

To date, two publications about macular choroidal thickness in NAION have shown contradictory results. Schuster et al. reported a thicker macular thickness in acute NAION eyes and their contralateral unaffected eyes compared to healthy controls.(112,113) Contrary to Dias-Santos group who found a thinner macular thickness in chronic NAION eyes (57.17 weeks after NAION) compared to controls and a progressive thickening since the time of onset.(112,113) Although Schuster et al. also reported no differences between acute NAION eyes and their contralateral affected eyes within the subgroup with bilateral NAION, the time of performing the OCT appears to be the main difference between these studies. On the other hand, a recent study by Fard and colleagues investigated PCT in NAION using EDI SD-OCT and a 360° peripapillary circle scan around the optic nerve with a diameter of 3.4 mm.(114) Contrarily to our results, this study showed significantly thicker peripapillary CT in NAION eyes and contralateral unaffected eyes in comparison with a control group. The disparities may arise from difference in ethnicity, in patient profiles, difference in the measuring software, the OCT light source or the time when the OCT was performed. As reported in macular choroidal thickness, there may be changes in CT along the time, possibly showing an alteration in the autoregulatory capacity of the choroid.

The current investigation pointed out the OCT parameters related with **final visual prognosis**. Mean GCIPL thickness at 3-month follow-up was found to be significantly associated with final BCVA and mean RNFL thickness at 6-month follow-up was significantly correlated with final MD. Alasil et al. and Bellusci et al. have reported that RNFL predicts location and severity of final visual field defects.(91,92). In addition, Contreras and colleagues described the correlation between RNFL at 6-month follow-up and visual field and best-

corrected visual acuity(89). Although our findings reveal that GCIPL thicknesses are thinner in NAION eyes at initial visit, it is only at 3-month of follow-up when there is a significant correlation with BCVA. Several investigations have demonstrated the ability of GCIPL to predict visual outcomes in NAION. Although most of the papers described significant correlations after 1 month of presentation,(103,106,125) a recent study by De Dompablo et al. reported this correlation as soon as two weeks after acute NAION.(110)

Several limitations of our study should be mentioned. OCT signal strength may artifact the quantitative measurements of the parameters studied. In fact, Cheung et al y Vizzeri et al demonstrated correlation between the signal strength and RNFL thickness.(142,143). As choroidal thickness was measured manually bisecting the optic nerve, the scan registration was inevitably subject to some variability and could be affected by local irregularities of the choroid-scleral boundary. Although the uses of corticoids and aspirin have not been proved to modify OCT parameters, we did not classify patients in terms of treatment and the possible effects of treatment in NAION group. Our control group was composed of disease-free individuals attended our hospital, so the risk of referral bias is not excluded.

## CONCLUSIONS

---

1. The mean retinal nerve fiber layer (RNFL) is thicker in acute non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION) than in controls. It gets thinner over the next 3 months of follow-up and, reaches a plateau and does not change during the last 9 months of follow-up.
2. Inferior RNFL is the thickest sectoral value at initial visit and the value that changes the most over the course of the disease. Nasal RNFL is the most stable value.
3. In NAION, average RNFL at 6 months of follow-up correlates with final mean deviation on 30-2 visual fields.
4. At initial visit, cup-disc and vertical cup-disc ratios are lower in NAION eyes than controls. The values progressively increase over time after acute NAION.
5. Disc size and neuroretinal rim area are both higher in NAION eyes than control eyes. There are no significant differences between groups from 3 month of follow up to the end of the study.
6. At initial visit, the average macular thickness is thicker in NAION eyes than controls. It gets thinner over the next 3 months and reaches a plateau over the next 9 months of follow-up
7. The mean ganglion cell-inner plexiform layer thickness (GCIPL) is thinner in NAION eyes than controls. It gets progressively thinner over the first 6 months of follow up.
8. Except for nasal GCIPL value, which progressively decreases over time, all the sectoral GCIPL thicknesses increase during the first month of follow up and eventually decrease over time.
9. In NAION, average GCIPL at 3-month follow-up correlates with final best-corrected visual acuity.
10. There is no statistically significant differences between groups in terms of macular and peripapillary choroidal thicknesses.
11. There is no significant change over time in choroidal thickness.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

