

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales



**CAMBIOS BIOMECÁNICOS DE LA CABEZA DEL
NERVIO ÓPTICO TRAS ESCLERECTOMÍA
PROFUNDA NO PERFORANTE VALORADOS
MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE DOMINIO
ESPECTRAL CON TECNOLOGÍA “*ENHANCED
DEPTH IMAGING*”**

Tesis Doctoral presentada por
CONSTANZA BARRANCOS JULIÁN

Madrid 2014

Universidad de Alcalá

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales



**CAMBIOS BIOMECÁNICOS DE LA CABEZA DEL
NERVIO ÓPTICO TRAS ESCLERECTOMÍA PROFUNDA
NO PERFORANTE VALORADOS MEDIANTE
TOMOGRFÍA DE DOMINIO ESPECTRAL CON
TECNOLOGÍA “*ENHANCED DEPTH IMAGING*”**

Tesis Doctoral presentada por
CONSTANZA BARRANCOS JULIÁN

Madrid 2014

Directores:

Dra. Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asociada de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.

Dr. Francisco José Muñoz-Negrete, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.



Universidad
de Alcalá

D^a Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asopciada de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefe de Sección de Glaucoma y Neuro-oftalmología del Hospital Ramón y Cajal, y

D. Francisco José Muñoz Negrete, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio de Oftalmología Hospital Ramón y Cajal

Como directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “**CAMBIOS BIOMECÁNICOS DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO TRAS ESCLERECTOMÍA PROFUNDA NO PERFORANTE VALORADOS MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE DOMINIO ESPECTRAL CON TECNOLOGÍA “ENHANCED DEPTH IMAGING”** ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá por **D^a CONSTANZA BARRANCOS JULIAN** y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 15 de Julio de 2014

Gema Rebolleda Fernández

Francisco J. Muñoz Negrete



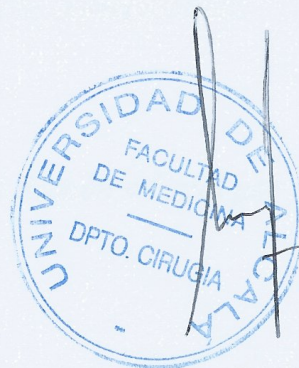
Universidad
de Alcalá

Prof. D. Fernando Noguerales Fraguas, Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo titulado **“CAMBIOS BIOMECÁNICOS DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO TRAS ESCLERECTOMÍA PROFUNDA NO PERFORANTE VALORADOS MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE DOMINIO ESPECTRAL CON TECNOLOGÍA “ENHANCED DEPTH IMAGING”** ha sido realizado en el **Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá** por **D^a CONSTANZA BARRANCOS JULIAN** y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 30 de junio de 2014.



AGRADECIMIENTOS

*A Gema, por contagiarme su espíritu investigador y siempre exigir que me esfuerce.
Por la confianza depositada en mí.*

*A Paco, por la motivación y la orientación recibidas a lo largo de
estos años. Por estar pendiente de los detalles.*

*A Noelia, por haber mostrado siempre la mejor predisposición para ayudarme.
Por ser una gran amiga.*

A Carmen Cabarga, por su apoyo y experiencia.

*A la Fundación Jesús de Gangoiti Barrera y a la Fundación Mutua Madrileña, por su
constante promoción a la investigación.*

A la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal por su colaboración.

A Álvaro, por su paciencia y apoyo. Porque su alegría siempre es contagiosa.

A mis padres y hermanas, por el cariño y el ánimo recibidos.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
LISTA DE TABLAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	9
ABREVIATURAS	10
HALLAZGOS ORIGINALES	12
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	14
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. CONCEPTO DE GLAUCOMA.....	16
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	16
1.3. CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA	17
1.4. ANATOMÍA DEL NERVIO ÓPTICO	18
- ANATOMÍA DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO	19
1.5. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO	23
1.6. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA.....	24
- LA LÁMINA CRIBOSA EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA	26
1.7. FACTORES DE RIESGO DE GLAUCOMA	28
1.8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE GLAUCOMA.....	32
- ESTUDIO FUNCIONAL.....	32
- CAMPIMETRÍA	32
- ESTUDIO ESTRUCTURAL	32
- OFTALMOSCOPIA.....	33
- FOTOGRAFÍA	33
- POLARIMETRÍA	34

- LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO.....	34
- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	35
• EVOLUCIÓN DE LA OCT.....	35
• DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA EDI.....	37
• DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA SWEPT-SOURCE OCT.....	44
1.9. TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA.....	45
1.10. BIOMECÁNICA DE LA LC.....	47
- LA LC EN SUJETOS NORMALES Y GLAUCOMATOSOS.....	47
- PROFUNDIDAD DE LA LC.....	52
- PAPEL DE LA ESCLERA POSTERIOR.....	53
- MODIFICACIONES EN LA CNO EN RELACIÓN CON LOS CAMBIOS DE LA PIO.....	54
- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIOMECÁNICA DE LA CNO.....	59
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	61
3. OBJETIVOS.....	64
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
4.1. POBLACIÓN MUESTRAL.....	68
4.2. CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS.....	68
4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	69
4.4. VARIABLES DE ESTUDIO.....	70
4.5. PLAN DE TRABAJO.....	71
4.6. TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	73
4.7. PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	74
4.8. MEDICIÓN DE RESULTADOS.....	74
4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	77
5. RESULTADOS.....	79
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA MUESTRA.....	80
5.2. REPRODUCIBILIDAD DE LAS MEDICIONES.....	83
5.3. CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS PREOPERATORIAS.....	84
- CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO.....	84

-	CORRELACIONES ENTRE LA CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO Y VARIOS PARÁMETROS (EDAD, LA, ECC, HC, ESPESOR DE LA CFNR, DM EN PERIMETRÍA Y PIO PREOPERATORIA).....	85
-	PSEUDOEXFOLIACIÓN Y CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO	87
-	SEXO Y CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO	88
5.4.	MODIFICACIONES POSTOPERATORIAS	88
-	CAMBIOS EN EL ESPESOR Y POSICIÓN RELATIVA DEL TEJIDO PRELAMINAR Y LC TRAS LA CIRUGÍA.....	88
-	RESULTADOS DE LA PIO	94
-	CORRELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS ANATÓMICOS Y LA PIO	95
-	CAMBIOS POSTQUIRÚRGICOS EN LA APERTURA DE LA MEMBRANA DE BRUCH Y DEL ESPESOR DE LA CFNR	97
-	CORRELACIÓN ENTRE LA CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO Y LOS CAMBIOS POSTOPERATORIOS	97
-	CORRELACIONES ENTRE LOS CAMBIOS ANATÓMICOS Y OTROS PARÁMETROS (EDAD, LA, ECC, HC, ESPESOR DE LA CFNR, DM EN PERIMETRÍA Y PIO PREOPERATORIA)	102
-	CORRELACIONES ENTRE LOS CAMBIOS ANATÓMICOS Y EL SEXO	110
6.	DISCUSIÓN	112
6.1.	CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS PREOPERATORIAS	113
-	CONFIGURACIÓN PREOPERATORIA DE LA CNO	113
-	CORRELACIONES ENTRE LA CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO Y VARIOS PARÁMETROS (EDAD, LA, ECC, HC, ESPESOR DE LA CFNR, DM EN PERIMETRÍA Y PIO PREOPERATORIA).....	116
-	PSEUDOEXFOLIACIÓN Y CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO	128
-	SEXO Y CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO	129
6.2.	MODIFICACIONES POSTOPERATORIAS	130
-	CAMBIOS EN EL ESPESOR Y POSICIÓN RELATIVA DEL TEJIDO PRELAMINAR Y LC TRAS LA CIRUGÍA.....	130
-	CORRELACIÓN DE LOS CAMBIOS ANATÓMICOS CON LA REDUCCIÓN DE LA PIO	136
-	ANÁLISIS DE LA APERTURA DE LA MEMBRANA DE BRUCH	137
-	CAMBIOS EN EL ESPESOR DE LA CFNR	139
-	CORRELACIÓN ENTRE LA CONFIGURACIÓN BASAL DE LA CNO Y LOS CAMBIOS POSTOPERATORIOS	140

- CORRELACIONES ENTRE LOS CAMBIOS ANATÓMICOS Y OTROS PARÁMETROS (EDAD, LA, ECC, HC, ESPESOR DE LA CFNR, DM EN PERIMETRÍA Y PIO PREOPERATORIA)	141
- CORRELACIONES ENTRE LOS CAMBIOS ANATÓMICOS Y EL SEXO	148
6.3. PAPEL DEL ESPESOR DE LA LC EN EL GLAUCOMA	149
6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	150
6.5. VALORACIÓN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	153
7. CONCLUSIONES	155
8. BIBLIOGRAFÍA	158
ANEXO I: CERTIFICADO DE APROBACIÓN POR PARTE DEL COMITÉ ÉTICO.	
ANEXO II: ARTÍCULO PUBLICADO EN LA REVISTA EYE.	

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tabla comparativa del espesor de la LC en sujetos normales y glaucomatosos descrita por diversos autores.

Tabla 2. Tabla comparativa de los cambios en la CNO descritos por diversos autores tras la reducción de la PIO mediante tratamiento médico o cirugía.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Tabla 4. Media, desviación estándar y rango del espesor preoperatorio del tejido prelaminar y LC.

Tabla 5. Media, desviación estándar y rango de la profundidad de la excavación y de la LC.

Tabla 6. Análisis de correlación de Spearman entre el espesor preoperatorio del tejido prelaminar y la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR y desviación media en la perimetría.

Tabla 7. Análisis de correlación de Spearman entre el espesor preoperatorio de la LC y la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR y desviación media en la perimetría.

Tabla 8. Análisis de correlación de Spearman entre la profundidad preoperatoria de la excavación y la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR y desviación media en la perimetría.

Tabla 9. Análisis de correlación de Spearman entre la profundidad preoperatoria de la LC y la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR y desviación media en la perimetría.

Tabla 10. Media y desviación estándar del espesor preoperatorio del tejido prelaminar y LC en mujeres y hombres, y significación estadística de la comparación entre los grupos.

Tabla 11. Media y desviación estándar de la distancia de la línea de referencia a la superficie del tejido prelaminar, de la distancia de la línea de referencia a la cara anterior de la LC, del espesor del tejido prelaminar y del espesor de la LC antes de la cirugía y una semana, un mes y tres meses después de la cirugía, porcentaje de cambio y significación estadística (*P*).

Tabla 12. Media y desviación estándar de la PIO antes de la cirugía y una semana, un mes y tres meses después de la cirugía, porcentaje de cambio y significación estadística (*P*).

Tabla 13. Análisis de correlación de Spearman entre la reducción de la PIO y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses postquirúrgicos.

Tabla 14. Análisis de correlación de Spearman entre la reducción porcentual de la PIO y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de

la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses postquirúrgicos.

Tabla 15. Media y desviación estándar de la apertura de la membrana de Bruch y el espesor de la CFNR antes de la cirugía y una semana, un mes y tres meses después de la cirugía, porcentaje de cambio y significación estadística (*P*).

Tabla 16. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO en la primera semana.

Tabla 17. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares porcentuales observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO en la primera semana.

Tabla 18. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO al mes.

Tabla 19. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares porcentuales observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO al mes.

Tabla 20. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO al trimestre.

Tabla 21. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares porcentuales observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO al trimestre.

Tabla 22. Análisis de correlación de Spearman entre la edad y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 23. Análisis de correlación de Spearman entre la edad y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 24. Análisis de correlación de Spearman entre la reducción de la LA y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 25. Análisis de correlación de Spearman entre la reducción de la LA y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 26. Análisis de correlación de Spearman entre el ECC y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la

distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 27. Análisis de correlación de Spearman entre el ECC y la porcentual reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 28. Análisis de correlación de Spearman entre la HC y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 29. Análisis de correlación de Spearman entre la HC y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 30. Análisis de correlación de Spearman entre el espesor prequirúrgico de la CFNR y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 31. Análisis de correlación de Spearman entre el espesor prequirúrgico de la CFNR y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 32. Análisis de correlación de Spearman entre la desviación media en la campimetría y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 33. Análisis de correlación de Spearman entre la desviación media en la campimetría y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

Tabla 34. Análisis de correlación de Spearman entre la PIO prequirúrgica y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses postquirúrgicos.

Tabla 35. Análisis de correlación de Spearman entre la PIO prequirúrgica y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie

anterior de la LC y del aumento porcentual el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses postquirúrgicos.

Tabla 36. Comparación entre las características clínicas entre mujeres y hombres.

Tabla 37. Comparación entre los cambios porcentuales papilares observados entre mujeres y hombres a la semana, mes y trimestre.

Tabla 38. Tabla comparativa del espesor de la LC en sujetos normales y glaucomatosos descrita por diversos autores.

Tabla 39. Tabla comparativa de los cambios en la CNO descritos por diversos autores tras la reducción de la PIO mediante tratamiento médico o cirugía, incluyendo las características clínicas principales de las diferentes muestras.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sección de la cabeza del nervio óptico.

Figura 2. Comparación de los distintos dispositivos para la evaluación estructural de la CNO: fotografía, láser confocal de barrido (HRT), polarimetría láser (GDx) y tomografía de coherencia óptica (OCT).

Figura 3. Representación de la misma CNO en imágenes obtenidas sin y con tecnología EDI.

Figura 4. Imagen de la CNO obtenida mediante SD-OCT con tecnología EDI.

Figura 5. Esquema que representa el método de medición.

Figura 6. Esquema que representa el método de medición.

Figura 7. Paciente excluido por mala calidad de la imagen.

Figura 8. Ejemplo de mala calidad de la imagen, en la que no se pueden distinguir con claridad los límites de la LC.

Figura 9. Paciente excluido por hipotensión marcada persistente.

Figura 10. Imagen prequirúrgica en la que se puede observar con precisión la cara anterior de la LC, sin embargo, el límite posterior presenta un borde impreciso.

Figura 11. Imágenes obtenidas antes de la operación (A1, A2), y en la semana 1 (B1, B2), 1 mes (C1, C2), y 3 meses (D1, D2) después de la operación.

Figuras 12-15. Imágenes del preoperatorio y el postoperatorio en la primera semana, mes y trimestre.

Figura 16. Imágenes prequirúrgicas y posquirúrgicas de dos pacientes distintos a la izquierda y derecha. El paciente de la izquierda presenta menos profundidad de la excavación y de la LC, observándose pequeños cambios postquirúrgicos. El paciente de la derecha presenta mayor profundidad de la excavación y de la LC basales, observándose cambios más marcados en el postoperatorio.

ABREVIATURAS

ANR	Anillo neuroretiniano
AV	Agudeza Visual
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
CNO	Cabeza del nervio óptico
DM	Desviación media
DS	Desviación Estándar
ECC	Espesor corneal central
EDI	<i>Enhanced Depth Imaging</i>
EPNP	Esclerectomía profunda no perforante
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
GNT	Glaucoma normotensivo
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GPAC	Glaucoma primario de ángulo cerrado
HC	Histéresis corneal
LA	Longitud axial
LC	Lámina cribosa
mm	Milímetro

nm	Nanómetro
mmHg	Milímetro de mercurio
OCT	Tomografía de coherencia óptica (<i>Optical Coherence Tomography</i>)
ORA	Analizador de respuesta ocular (<i>Ocular Response Analyzer</i>)
PIO	Presión intraocular
VFI	<i>Visual Field Index</i>
vs.	Versus
µm	Micra métrica

HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS

Esta tesis doctoral representa el primer estudio prospectivo realizado en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en el que se evalúa el efecto la disminución de la presión intraocular tras cirugía de esclerectomía profunda no perforante en la cabeza del nervio óptico.

Esta tesis demuestra que la cabeza del nervio óptico es una estructura dinámica que se modifica ante los cambios de presión. La inversión de la excavación papilar tras la reducción de la presión intraocular, ya observada en diversos estudios en las últimas décadas, continúa generando debate entre los autores. En este trabajo se describe de forma novedosa la aplicación de la tecnología “*Enhanced Depth Imaging*” de la tomografía de coherencia óptica para el estudio de la cabeza del nervio óptico. De esta manera se obtienen imágenes de gran penetrancia y resolución, que permiten la evaluación de estructuras profundas como la lámina cribosa. Se describen los cambios en el tejido prelaminar y lámina cribosa tras la disminución de la presión intraocular, así como el papel de otros parámetros secundarios como la longitud axial, edad, espesor corneal central, histéresis corneal o grado de progresión del glaucoma en los cambios papilares observados.

Por otra parte, la alta resolución de imágenes que proporciona esta tecnología ofrece también la oportunidad de analizar las características basales de la cabeza del nervio óptico de esta muestra de pacientes glaucomatosos. De esta manera se evalúan los

espesores prequirúrgicos de la lámina cribosa y tejido prelaminar, y la profundidad preoperatoria de la excavación papilar y de la lámina cribosa, y se correlacionan con otros parámetros clínicos que ofrecen información sobre las propiedades biomecánicas de la papila.

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. PUBLICACIONES

- a. Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, Cabarga C, Muñoz-Negrete FJ.

Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. Eye (Lond). 2014 Jan;28(1):58-65. doi: 10.1038 / eye.2013.238. Epub 2013 Nov 15

2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

- a. **Cambios biomecánicos en la cabeza del nervio óptico tras EPNP.**

Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Córdoba Marzo 2013.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de glaucoma

El glaucoma es una neuropatía óptica de origen multifactorial, que se caracteriza por cambios característicos en el campo visual y en la cabeza del nervio óptico (CNO).¹ La presión intraocular (PIO) sigue siendo el factor de riesgo mejor conocido, más relevante y el único modificable con tratamiento.²

1.2. Epidemiología del glaucoma

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental por detrás de la catarata,³ pero a diferencia de esta última el daño es irreversible. Su prevalencia en el mundo es de 90,8 millones de personas, de las cuales 9,6 millones son glaucomas secundarios, 48,1 millones son glaucomas primarios de ángulo cerrado (GPAC) y 33,1 millones son glaucomas primarios de ángulo abierto (GPAA). A nivel mundial más de 6,7 millones de personas sufren ceguera bilateral por glaucoma, y sólo en Europa, es el responsable del 2,5-8% de los casos de ceguera.³

En España, en un estudio basado en la población de Segovia, se encontró una prevalencia del 2,1% siendo algo mayor la incidencia en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%).⁴ Esta cifra es similar a la calculada en otros países de características demográficas similares, con mayoría de población caucásica, como Estados Unidos,⁵ Australia⁶ y otros países europeos,⁷ en los que se sitúa entre el 1,3 y 3,1%.

La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, estimándose que en la década de los 70 la incidencia es entre 3 y 8 veces más alta que en la década de los 40.⁴ Consecuentemente, en países desarrollados, existe un importante porcentaje de población en riesgo de desarrollo de glaucoma.

Otro factor que influye en la prevalencia de la enfermedad es la raza, de forma que la tasa en afroamericanos es tres veces mayor que en caucásicos.⁸

1.3. Clasificación del glaucoma

Los diferentes tipos de glaucoma se pueden clasificar en función de diferentes parámetros. En primer lugar, se pueden dividir en “primarios” o “secundarios” en función de la presencia o no de factores asociados que contribuyan al aumento de presión. En los glaucomas primarios, la elevación de presión no se asocia con otros trastornos oculares; en los secundarios, un trastorno ocular o sistémico altera el drenaje del humor acuoso.

En función del mecanismo a través del cual resulta afectado el drenaje del humor acuoso, se pueden clasificar en glaucoma de ángulo abierto o cerrado.

- Glaucomas de ángulo abierto. Son aquellos en los que el ángulo iridocorneal está abierto. En este tipo de glaucoma se observa una mayor resistencia al flujo de salida del humor acuoso debido a una alteración directa de las estructuras involucradas en el drenaje del humor acuoso.
- Glaucomas de ángulo cerrado. Son aquellos en los que el ángulo de la cámara anterior es muy estrecho o está cerrado completamente. En este tipo de glaucoma la salida del humor acuoso está bloqueada por la raíz del iris, que se encuentra aposicionada al trabeculum.

Por otro lado, los glaucomas se pueden clasificar en congénitos o adquiridos. Los glaucomas congénitos se producen por anomalías del desarrollo del ángulo de la cámara anterior, produciendo una mayor resistencia al flujo de salida del humor acuoso.

El mayor conocimiento actual de la patología glaucomatosa permite dirigir la investigación hacia una clasificación etiológica y genética, que si bien es más compleja y todavía incompleta, permitirá un mejor diagnóstico, tratamiento y manejo de los glaucomas.

1.4. Anatomía del nervio óptico

El nervio óptico está constituido por los axones de las células ganglionares de la retina que se reúnen en la parte posterior del ojo para formar la papila, disco o CNO. El nervio óptico discurre por el espacio retrobulbar intracónico para abandonar la órbita a través del agujero óptico. Una vez intracraneal, se une con el nervio óptico contralateral para formar el quiasma óptico, lugar donde se hemidecusan las fibras nasales que llevan la información de los campos visuales temporales. Las fibras continúan su recorrido constituyendo los tractos o cintillas ópticas, que divergen bordeando los pedúnculos cerebrales para alcanzar el cuerpo geniculado externo. La mayor parte de las fibras se dirigen hacia el núcleo geniculado lateral, a excepción de un pequeño porcentaje constituido por las fibras aferentes pupilares que abandonan el tracto en su porción final y se dirigen a los núcleos pretectales. En el cuerpo geniculado externo terminan su sinapsis los axones de las células ganglionares y se inicia la tercera neurona de la vía óptica. Desde aquí parten las fibras hacia la corteza visual constituyendo las radiaciones ópticas.

Anatómicamente, el nervio óptico se puede dividir en cuatro porciones:

- El segmento intraocular (papila o disco óptico), con unas dimensiones aproximadas de 1 mm de profundidad y 1,5 mm de diámetro.

- El segmento intraorbitario, de unos 25-30 mm de longitud, se extiende desde el globo ocular hasta el agujero óptico. Presenta un diámetro de 3-4 mm debido a la adición de las tres vainas meníngeas.
- El segmento intracanalicular, atravesando el canal óptico, de unos 6 mm de longitud.
- El segmento intracraneal, hasta alcanzar el quiasma, de unos 5-15 mm de longitud.

Anatomía de la cabeza del nervio óptico

El disco óptico constituye la porción intraocular del nervio óptico. Las fibras nerviosas se reúnen a este nivel para abandonar el espacio intraocular y continuar su recorrido en el espacio retrobulbar. La superficie del disco óptico tiene un tamaño promedio de $2,34 \pm 0,47 \text{ mm}^2$ con una configuración redondeada u oval.⁹ Es algo mayor en hombres que en mujeres y en raza negra en comparación con caucásicos.¹⁰ En un rango de -5,00 y +5,00 dioptrías el tamaño del disco es independiente de la ametropía,¹¹ sin embargo, en defectos refractivos mayores el disco es mayor en miopes respecto a hipermétropes.⁹

Oftalmoscópicamente, la apariencia de la CNO depende de varios factores, como la terminación de las capas de retina y coroides adyacentes, la angulación con la que el nervio entra el canal escleral, el tamaño del globo, el tamaño, orientación y forma del canal escleral, la ramificación de los vasos, el tejido glial en la CNO o el número de fibras nerviosas.¹²

En su porción central contiene una depresión (la excavación) y un área de palidez correspondiente a la ausencia central de axones con la visualización en ocasiones de la lámina cribosa (LC). El tejido entre la excavación y los márgenes de la papila se

denomina anillo neuroretiniano (ANR). Al contrario que el disco óptico, la excavación tiene generalmente forma oval de disposición horizontal. El tamaño de la excavación es variable en función de diversos factores como tamaño papilar y del canal escleral, cantidad de fibras nerviosas u orientación de la papila.¹³ De la misma manera, el área del ANR se correlaciona directamente con el tamaño del disco óptico en sujetos sanos.¹⁴ El espesor del ANR no suele ser uniforme y en sujetos sanos suele cumplir la “regla ISNT”, de manera que su grosor es progresivamente menor desde el cuadrante inferior, superior, nasal, hasta el temporal, que suele ser el más fino.¹⁵

La terminación de las capas retinianas en la CNO tiene lugar de una forma oblicua, de modo que las capas más internas finalizan antes que las externas. Este escalonamiento de la retina es más marcado a nivel nasal, mientras que en el sector temporal la terminación de la retina suele ser más vertical. Cuando la retina y el epitelio pigmentario de la retina terminan antes de alcanzar el borde del disco óptico, se ve una semiluna de coroides. En caso de que retina y coroides finalicen antes de llegar al disco, el creciente observado corresponde a la esclera subyacente.¹⁶

La arteria y vena centrales de la retina se localizan generalmente en la porción central del disco óptico. La arteria central de la retina es rama de la arteria oftálmica, que constituye la primera rama de la arteria carótida interna. La vena central de la retina drena en la vena oftálmica superior y el seno cavernoso. Estos vasos tienden a localizarse en el lado nasal del disco, y generalmente se ramifican una vez alcanzado el interior del ojo, aunque en algunas ocasiones pueden emerger de la papila ya ramificadas (Figura 1).

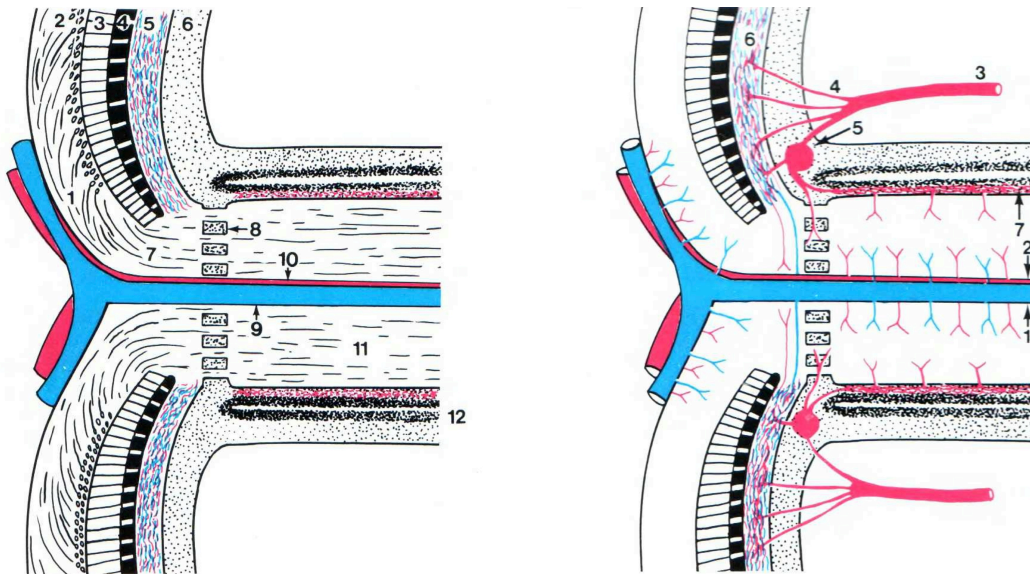


Figura 1. Sección de la cabeza del nervio óptico. **Izquierda:** 1, capa superficial de la CNO; 2, capa de las células ganglionares y sus axones no mielinizados; 3, capa profunda de la neurorretina; 4, epitelio pigmentario de la retina; 5, coroides; 6 esclera; 7, tejido prelaminar; 8, lámina cribosa; 9, vena central de la retina; 10, arteria central de la retina; 11, fibras mielinizadas del nervio óptico; 12, meninges. **Derecha:** 1, vena central de la retina; 2, arteria central de la retina; 3, arterias ciliares posteriores, 4; arterias ciliares posteriores cortas; 5, círculo de Zinn; 6, coroides; 7, plexo pial (adaptado de “*A colour atlas of disc abnormalities*”, Kritzinger, 1987).

Se pueden diferenciar cuatro regiones anatómicas en la CNO:

- Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).
- Región prelaminar.
- Región laminar.
- Región retrolaminar.

La CFNR está constituida por los axones de las células ganglionares de la retina. Cada nervio óptico contiene aproximadamente entre 700.000 y 1,2 millones de axones, amielínicos en esta región intraocular.¹⁷ El diámetro de estas fibras varía entre 0,7 y 8 μm , siendo el promedio de una μm .

La región prelaminar está constituida por un entramado de células gliales que se continúan con las células gliales de la capa de fibras nerviosas de la retina. Los axones en esta zona comienzan a formar haces separados por células neurogliales, que se orientan en ángulo recto con los fascículos. Rodeando el nervio y separándolo de la retina y coroides está el tejido intermedio circular de Kuhnt.¹⁶

Localizada a nivel de la apertura escleral, la LC forma una fina red de tejido conectivo que delimita unos poros a través de los cuales discurren las fibras nerviosas. Mediante análisis ultraestructural, la LC está formada por aproximadamente diez capas o láminas íntimamente unidas por tejido conectivo, dando lugar a esta red tridimensional. La LC está constituida fundamentalmente por colágeno tipo I y III¹⁸ y elastina¹⁹. Tiene una disposición cóncava, con la concavidad en su cara anterior. Mediante microscopía electrónica se ha descrito que en sujetos sanos el diámetro medio de los poros es de 4 μm .²⁰ Los poros son significativamente mayores en los cuadrantes superior e inferior en comparación con los cuadrantes nasal y temporal, siendo estas diferencias más marcadas en las regiones periféricas que en las centrales.²¹ Esto se relaciona con la “regla ISNT” del espesor del ANR, de manera que los poros son mayores en las regiones donde el ANR es más grueso. Desde el punto de vista de su configuración, lo más común es un patrón en “W”, justificado por el adelgazamiento de sus polos verticales.²² Como se desarrollará en este trabajo, la introducción de las nuevas tecnologías de imagen ha permitido conocer mejor la anatomía de la LC en situaciones de normalidad y patología.

La región retrolaminar supone la transición entre la CNO y el nervio óptico orbitario. Como en la región prelaminar, los axones nerviosos están organizados en haces por el tejido astrocítico, que los separa del resto de tejido conectivo y vasos del nervio. Los

axones en esta zona se mielinizan. Al abandonar la esclera, el nervio óptico se rodea de un tejido conectivo que constituye la duramadre.

En lo que respecta a la vascularización de la CNO, cada región tiene sus peculiaridades. La CFNR se nutre de ramas de la arteria central de la retina fundamentalmente, que se anastomosan con vasos de la región prelaminar. La porción temporal puede nutrirse de vasos ciliarretinianos, ramas de la arteria oftálmica. La región prelaminar se nutre de las arterias ciliares posteriores cortas, tanto de forma directa, como de forma indirecta por ramas de la coroides. La porción laminar se nutre por medio del anillo de Zinn-Haller (estructura perineural formada por anastomosis arteriales circulares provenientes de las arterias ciliares posteriores cortas), vasos piales de la arteria oftálmica y ramas de las arterias ciliares posteriores cortas. Por último, la región retrolaminar, cuya vascularización depende de ramas del anillo de Zinn-Haller y coroides peripapilar, y de vasos piales procedentes de la arteria central de retina, oftálmica y sus colaterales. El retorno venoso depende fundamentalmente de la vena central de la retina, aunque una parte puede drenar por el sistema coroideo.^{23,24}

1.5. Anatomía y fisiología del humor acuoso

La formación del humor acuoso y su secreción se llevan a cabo mediante la secreción activa que tiene lugar en el epitelio ciliar de doble capa (principal responsable de la producción), ultrafiltración del plasma sanguíneo y difusión simple.

El humor acuoso drena fuera del ojo por dos vías diferentes:

- La vía trabecular (o convencional) se considera que se encarga aproximadamente del drenaje del 90% del humor acuoso. En esta vía el humor

acuoso atraviesa la malla trabecular y el canal de Schlemm antes de drenar al sistema venoso escleral y conjuntival.²⁵

- La vía uveoescleral (no convencional) se ocupa del drenaje del 10% del humor acuoso restante. A diferencia de la vía de salida trabecular, la vía uveoescleral no contiene canales reconocibles o vasos. Muchos tejidos oculares participan en esta vía (raíz del iris, vasos del iris, músculo ciliar...).

La PIO está determinada por la producción y la eliminación del humor acuoso. La PIO es el resultado de un equilibrio entre estos factores, determinado por la ecuación de Goldmann: $PIO = (F/C) + Pv$. Es decir, la PIO es igual a la proporción de formación de humor acuoso (F) dividido por la facilidad de eliminación de humor acuoso (C) más la presión de las venas de la epiesclerótica (Pv).

La PIO elevada se debe a un aumento en la resistencia de eliminación del humor acuoso, generalmente por disminución de su eliminación (C) o, más raramente un incremento de la presión de las venas de la epiesclerótica (Pv). El exceso de formación (F) no parece que sea una causa significativa de PIO elevada.

1.6. Fisiopatología del glaucoma

La fisiopatología de la neuropatía óptica glaucomatosa continúa siendo objeto de debate. Múltiples factores, actuando bien en el cuerpo de las células ganglionares o sus axones, desencadenan la muerte de las células ganglionares de la retina con la consecuente pérdida visual.

Hoy en día el único método que ha demostrado ser eficaz para disminuir la progresión del glaucoma es el control de la PIO. Sin embargo, existen distintas teorías sobre el

mecanismo por el que la hipertensión ocular contribuye al desarrollo y progresión de glaucoma, fundamentalmente debido a la alta variabilidad interindividual.

La elevación de la PIO en el GPAA está producida por una resistencia aumentada al drenaje del humor acuoso por los canales trabeculares. La muerte de las células ganglionares retinianas se produce sobre todo por apoptosis (muerte celular programada sin inflamación). Los factores que influyen en la tasa de muerte celular son múltiples, habiéndose postulado fundamentalmente las etiologías isquémica, mecánica, por exotoxicidad o por alteraciones bioquímicas.

La teoría isquémica postula que el responsable es la afectación de la microvascularización, con la consecuente isquemia en la CNO. Mediante angiografía, se han descrito signos de isquemia en la papila de pacientes glaucomatosos.²⁶ Entre los posibles mecanismos se describe la pérdida de capilares o la alteración del flujo sanguíneo capilar, la interferencia en la liberación de nutrientes y de sustancias vasoactivas, o alteraciones en la eliminación de productos metabólicos desde los axones.

La teoría mecánica sugiere que la PIO elevada lesiona directamente las fibras nerviosas retinianas, especialmente en su paso por la LC, produciendo un bloqueo en el flujo axonal en sentido anterógrado y retrógrado. La detención del flujo axoplasmático retrógrado produce la muerte celular y la degeneración walleriana distal secundaria a dicho proceso lesional.

La toxicidad celular secundaria a la liberación de glutamato en relación a una situación de hipoxia tisular se ha postulado también como mecanismo de daño axonal.²⁷ El glutamato es un neurotransmisor cerebral implicado en la muerte celular por apoptosis.²⁸ Concentraciones de glutamato más elevadas que las fisiológicas son tóxicas

para las neuronas. Esta toxicidad esta mediada fundamentalmente a través de receptores celulares NMDA que regulan la concentración intracelular de calcio y sodio.²⁹ Algunos estudios han sugerido una correlación entre los niveles elevados de glutamato en vítreo y la muerte celular por apoptosis en la retina,³⁰ sin embargo, otros no han observado alteraciones en los niveles de glutamato en el vítreo de ojos glaucomatosos.³¹

El daño oxidativo parece tener un papel muy importante en la lesión celular glaucomatosa.²⁹ Los tejidos oculares tienen varios mecanismos de defensa frente a la oxidación como son la glutatión reductasa o la superóxido catalasa. Sin embargo, los pacientes con glaucoma han demostrado una marcada depleción en su sistema antioxidante,³² un descenso de los niveles plasmáticos de glutatión³³ y un aumento de los anticuerpos séricos contra la glutatión-S-transferasa.³⁴

La LC en la fisiopatología del glaucoma

Se han realizado numerosos estudios sobre el papel de la CNO en la fisiopatología del glaucoma, ya que esta estructura supone un punto débil a la presión en comparación con el resto de envoltura esclero-corneal del ojo. Constituye además una zona de transición y vulnerabilidad para las fibras nerviosas, ya que éstas deben rotar aproximadamente 90° para abandonar el globo ocular. De especial interés es el papel que desempeña la LC. La LC proporciona a los haces nerviosos un soporte tanto estructural como funcional y, al mismo tiempo, constituye una frontera que los separa del ambiente de relativa alta presión intraocular de la región de baja presión del espacio perimeníngeo retrobulbar.^{35,36} El resultado es un gradiente de presión translaminar. Modificaciones en ese gradiente pueden inducir el bloqueo del flujo axonal en las fibras del nervio óptico a nivel de la LC. De esta manera, un adelgazamiento de la LC significa un acortamiento

de la distancia entre el espacio intraocular y el retrolaminar, produciéndose una agudización de ese gradiente en la LC.³⁷ Diversos trabajos apoyan la hipótesis de que la región laminar del nervio óptico es probablemente el lugar fundamental de daño axonal primario en la neuropatía óptica glaucomatosa.^{2,38-41}

La configuración de la LC parece determinante en la susceptibilidad al daño neuronal de las diferentes regiones de la CNO. Los poros de la LC son de mayor tamaño en las regiones superior e inferior,²¹ de manera que al existir menor soporte estructural esas fibras son más susceptibles al daño, lo cual explica la frecuente afectación de las regiones arcuatas en el daño glaucomatoso.

Por otro lado, la presentación de lesiones localizadas en la CFNR también se ha correlacionado con la observación de defectos localizados correspondientes en la LC en el glaucoma, lo que señala nuevamente a la LC como sitio primario de daño axonal.⁴²⁻⁴⁴ Estos defectos focales en la LC se relacionan espacialmente también con defectos correspondientes en la campimetría, correlacionándose asimismo el número de defectos focales con la desviación media en la perimetría.^{43,45} Recientemente, también se ha observado una correlación entre la presencia de defectos focales en la LC y la progresión campimétrica, de manera que los ojos con defectos localizados tienden a progresar más que los ojos sin defectos.⁴⁶ La observación de defectos locales en la LC es común en ojos glaucomatosos, pero es muy infrecuente en ojos sanos,^{42,43,45} asociándose más frecuentemente a la presencia de hemorragias de disco, mayor longitud axial, diagnóstico de glaucoma normotensivo (GNT) y mayor gravedad del glaucoma.^{45,47} Si bien no es posible afirmar si los defectos locales en la LC de sujetos glaucomatosos son causa o consecuencia de la enfermedad, parece factible que el paso de axones por una región de la LC con menor soporte de tejido conectivo puede suponer

una mayor susceptibilidad de esas fibras nerviosas al daño glaucomatoso. A favor de esta hipótesis está el hecho de que un 75% de los ojos con fosetas congénitas centrales (defectos del espesor total congénitos similares a los agujeros adquiridos focales) desarrollarán GPAA en edad adulta.^{48,49} Por tanto, la elevación de la presión intraocular puede afectar de forma directa al tejido neuronal y al mismo tiempo de forma indirecta infligiendo cambios en el tejido conectivo que soporta las fibras nerviosas.

En cuanto a la presentación de hemorragias peripapilares, Park⁴⁷ describió la asociación entre la observación de defectos focales en la LC y hemorragias de disco, sin embargo, al ser un estudio transversal no se podía establecer una relación causa-efecto. Lee⁵⁰ ha observado que en los pacientes con glaucoma que presentan una hemorragia peripapilar, se visualiza en la LC una alteración morfológica nueva (en forma de protrusión anterior de la LC o disrupción radial de la LC). Esta nueva deformidad de la LC se correlaciona con la localización de la hemorragia del disco. Estos resultados apoyan la hipótesis de que las hemorragias peripapilares en el glaucoma son resultado del daño microvascular por alteraciones anatómicas en la LC a nivel de su inserción periférica.

1.7. Factores de riesgo de glaucoma

Los factores de riesgo asociados con un aumento de la prevalencia de glaucoma son los siguientes:

- Valor de PIO. A mayor valor de PIO, mayor es el riesgo del paciente de desarrollar daño glaucomatoso del nervio óptico y mayor la prevalencia de glaucoma.^{51,52} Con respecto al nivel de PIO que condiciona por sí mismo un riesgo elevado de daño glaucomatoso, no existe consenso en las diferentes

publicaciones existentes en la literatura, fijando valores superiores a los 30 o incluso los 35 mmHg. Tuulonen et al.⁵³ establecen que una PIO de 22 – 29 mmHg incrementa el riesgo de glaucoma de 10 a 13 veces y una PIO mayor de 30–35 mmHg lo incrementan en 40 veces. Es importante resaltar que los pacientes con hipertensión ocular (HTO) no tratados desarrollan glaucoma con el doble de frecuencia que los tratados (9,5% vs. 4,4%) en estudios a 5 años, pero que un gran número de hipertensos oculares (hasta el 90%) no desarrolla glaucoma en ese periodo de tiempo.⁵²

- Edad. La prevalencia del glaucoma adquirido aumenta con la edad, duplicándose el riesgo por cada 10 años.⁵³ Diversos factores pueden justificar esta mayor prevalencia con la edad. La proporción de axones de células ganglionares disminuye a partir de los 50 años, siendo la pérdida aproximada de unos 5.000 axones por año, por lo que los sujetos de mayor edad son más susceptibles al daño glaucomatoso.⁵⁴ Por otro lado, la PIO aumenta con la edad, y la proporción de HTO que acaba desarrollando GPAA aumenta igualmente con la edad.⁵²
- Raza. La prevalencia de GPAA es mayor en la raza negra.⁸ Otros tipos de glaucoma tienen mayor prevalencia también en determinadas razas, por ejemplo, el GPAC tiene mayor prevalencia en poblaciones del este de Asia.⁵⁵
- Miopía. La miopía es un factor de riesgo universalmente aceptado para el desarrollo de GPAA. Wong et al.⁵⁶ han descrito que las personas con un defecto refractivo mayor de -1,00 dioptría tienen un riesgo un 60% mayor de tener glaucoma en comparación con los emétopes. Esta asociación entre miopía y glaucoma se ha relacionado fundamentalmente con la mayor longitud axial de los ojos miopes. Una mayor longitud se asocia a un aumento proporcional de la distensión de la esclera y, por tanto, de la LC, lo que podría explicar el daño

axonal.⁵⁷

- Pseudoexfoliación. El riesgo de glaucoma se incrementa de 3 a 9 veces en los pacientes con pseudoexfoliación.⁵³
- Antecedentes familiares. La prevalencia de glaucoma es mayor en los individuos con antecedentes familiares de glaucoma.⁵⁸ El riesgo de glaucoma en personas con antecedentes familiares de glaucoma aumenta de 3 a 9 veces.⁵³ Se ha descrito la presencia de antecedentes familiares hasta en un 50% de los pacientes con GPAA y un 43% de los pacientes con HTO.⁵⁹
- Comorbilidad sistémica. Se ha documentado que los pacientes con glaucoma presentan con mayor frecuencia diferentes tipos de enfermedades cardiovasculares como enfermedad cerebral, enfermedad cardiovascular, vasoespasma, hipotensión sistémica nocturna, presión de perfusión baja o diabetes.⁶⁰⁻⁶³ El significado de la diabetes como factor de riesgo es controvertido. Hay estudios como los llevados a cabo por Mitchell⁶⁴ y Dielemans⁶⁵ que encuentran una fuerte asociación entre las dos enfermedades, mientras otros como los realizados por Tielsch⁶⁶ y Ellis⁶⁷ no hallan evidencia que sustente la relación entre las dos enfermedades, e incluso en el estudio de Gordon⁵² aparece como factor protector frente al desarrollo de glaucoma. La diversidad de resultados se debe probablemente a los diferentes criterios de selección de los pacientes. Otros factores que pueden modificar los resultados como la probable existencia de un sesgo de selección, ya que los pacientes diabéticos realizan cribajes oftalmológicos más frecuentemente, o un sesgo de confusión, ya que tampoco está claro si la relación entre diabetes y GPAA es secundaria a un aumento de la PIO en los pacientes diabéticos, o independiente de la misma.

- Espesor corneal central (ECC). Es un factor predictivo sólido para el desarrollo de GPAA, incluso después del ajuste de esta variable para los efectos de la edad, la PIO y el índice de excavación papilar. En el estudio “*Ocular Hypertension Treatment Study*”,⁵² los pacientes con un espesor corneal de 555 μm o menor experimentaron un riesgo 3 veces mayor de desarrollar GPAA en comparación con los participantes que tenían un espesor corneal de más de 588 μm . El bajo ECC también se confirmó como un factor de riesgo independiente en el “*Early Manifest Glaucoma Trial*”.⁶³ Se ha descrito que esta relación podría deberse por una posible asociación entre el espesor corneal y las propiedades biomecánicas de la CNO, sin embargo, esta asociación no ha podido demostrarse mediante estudios histológicos.⁶⁸⁻⁷⁰
- Histéresis corneal (HC). Refleja las propiedades viscoelásticas de la córnea e indica su integridad biomecánica. La HC es un indicador de la capacidad de amortiguación de la córnea, que es la capacidad del tejido de absorber y disipar energía. El analizador de respuesta ocular (*Ocular Response Analyzer*, ORA) desarrollado por Reichert (Depew, New York, Estados Unidos) utiliza un procedimiento de aplanación bidireccional dinámica para medir las propiedades biomecánicas de la córnea y la PIO. Se postula que la capacidad de la córnea de resistir fuerzas de deformación está relacionada con la composición de su matriz extracelular, la cual podría guardar cierta correlación con la composición de tejidos oculares posteriores como la LC o la esclera peripapilar. De esta manera, las córneas con una histéresis menor, es decir, más deformables, podrían ser más susceptibles a desarrollar glaucoma.⁷¹ Diversos autores han demostrado un mayor riesgo de progresión de glaucoma en pacientes con bajos valores de histéresis.^{72,73}

1.8. Métodos diagnósticos de glaucoma

Estudio funcional

Campimetría

Los perímetros o campímetros automáticos más utilizados en la actualidad son el Humphrey® y el Octopus®. Ambos se componen de una cúpula de proyección con una luminosidad baja y estandarizada (iluminación de fondo) y un proyector que produce estímulos luminosos reproducibles. Los estímulos luminosos pueden tener diferentes formas, tamaños, luminancias y colores, dependiendo del programa empleado para la exploración, ya que estos perímetros emplean diferentes estrategias estandarizadas y controladas por ordenador.

La más extendida es la perimetría estándar, que evalúa la sensibilidad a la luz proyectando un destello blanco pequeño (0,47 grados) y breve (200 ms) en un fondo blanco tenue (31,5 asb). Debido a que todos los tipos de células ganglionares de la retina primaria responsables de la visión responden a este estímulo, la perimetría estándar es una prueba no selectiva. Dada la redundancia inherente del sistema visual, esta perimetría proporciona una sensibilidad limitada para detectar cambios glaucomatosos tempranos: en la mayoría de los pacientes se ha producido una pérdida importante de células ganglionares (25% a 50%) antes de que la campimetría pueda detectar déficits funcionales.⁷⁴

Estudio estructural. Métodos de evaluación de la CNO

Diferentes dispositivos permiten estudiar estructuralmente la CNO. Sin embargo, la mayoría de ellos sólo proporcionan información de las estructuras superficiales, sin permitir la valoración de la LC, a pesar del importante papel de ésta en la fisiopatología

del glaucoma. Ha sido el desarrollo de la tecnología de tomografía de coherencia óptica (OCT), en especial sus últimos modelos, la que ha permitido superar este inconveniente y obtener imágenes en profundidad del segmento analizado.

Oftalmoscopia

La oftalmoscopia directa o indirecta es el método clásico de evaluación de la CNO. La oftalmoscopia directa no aporta una imagen estereoscópica de la papila, y por tanto tiene limitaciones. La oftalmoscopia indirecta sí permite ver una imagen estereoscópica de la CNO. Se pueden valorar cualidades como son el ANR, el tamaño y forma del disco, el tamaño y forma de la excavación, la presencia de hemorragias o de atrofia peripapilar. Sin embargo, tiene como inconveniente que no permite valorar estructuras profundas de la CNO, como la LC, ya que ésta sólo es visible parcialmente en pacientes con excavaciones papilares importantes.

El examen del disco óptico con este procedimiento tiene como limitación la subjetividad.⁷⁵ Sin embargo, la variabilidad intraclase en evaluadores expertos puede ser menor que la que proporciona la tomografía de coherencia óptica a la hora de valorar el cociente excavación/disco.⁷⁶

Fotografía

La realización de fotografías seriadas, tanto bidimensionales como estereoscópicas, permite monitorizar la evolución de la excavación y valorar la presencia de otras alteraciones papilares como hemorragias o atrofia peripapilar.^{77,78} Existen programas de análisis para cuantificar el área del disco, el ANR o la excavación. Sin embargo, tampoco permite evaluar adecuadamente estructuras profundas.

Polarimetría láser

El analizador de fibras nerviosas por polarimetría láser (conocido comercialmente como NFA-GDx, *Nerve Fiber Analyzer - Glaucoma Diagnosis*) se basa en las propiedades birrefringentes de la CFNR.⁷⁹ Mide el cambio de polarización (o retraso) que experimenta un haz proyectado de láser de diodo de 780 nm, siendo dicho retraso proporcional al número de fibras nerviosas y, por tanto, al espesor de la capa. Permite obtener una imagen coloreada de la papila y del espesor de la CFNR a partir de la cual el *software* calcula una serie de medidas que son contrastadas con una base de datos que permite saber si se encuentran en el rango normal o patológico. Como inconveniente, no permite estudiar estructuras profundas como la LC.

Láser confocal de barrido

El láser confocal de barrido (cuya última aplicación comercial para el glaucoma se conoce como HRT-II –*Heidelberg Retinal Tomograph*–) se emplea para medir semicuantitativamente parámetros anatómicos de la papila óptica y de la capa de fibras nerviosas. Al iluminar la retina con un láser de diodo de 670 nm se obtienen 16 imágenes tomográficas confocales en un espesor total de 1 mm. No se requiere dilatación pupilar, aunque sí un cierto grado de colaboración por parte del paciente, ya que la adquisición de imágenes dura 1,6 segundos. El campo de exploración retiniana es de 15° y debe centrarse perfectamente en la papila para que los datos obtenidos sean reproducibles. El explorador debe delimitar manualmente los límites de la papila óptica y establecer el plano de referencia para que el *software* determine una serie de parámetros topográficos entre los que destaca el área y el volumen de la excavación papilar y del ANR, el índice CSM (*Cup Shape Measure*) y la razón área excavación/área papila. Aunque establece una medida de la capa de fibras nerviosas, es

una medida indirecta a partir de la elevación global de la retina en las zonas analizadas. El programa de análisis del aparato dispone de distintas herramientas de análisis multivariante para clasificar a los individuos en normales, límite o glaucomatosos.⁸⁰ Como la polarimetría láser, no proporciona información de estructuras profundas de la CNO.

Tomografía de coherencia óptica

La OCT emplea tecnología de interferometría de baja coherencia para obtener imágenes de cortes transversales de los tejidos oculares, técnica que fue inicialmente utilizada para la medición *in vivo* de la longitud axial. Con esta tecnología se obtienen imágenes que permiten la valoración del espesor completo de la estructura ocular analizada (retina, CNO, córnea...) y de esta manera permiten el estudio de estructuras profundas oculares, como la coroides o la LC.

El aparato está formado por un interferómetro y por un láser diodo hiperluminiscente. El láser proyecta, a través de una fibra óptica, un haz de luz de baja coherencia con una longitud de onda cercana al infrarrojo, de 820 a 840 nm. Esta luz es apropiada para el estudio de tejidos por su reducida absorción por los mismos. Este haz de luz coherente es dirigido hacia un espejo divisorio que lo refleja parcialmente, dividiéndolo en dos haces con idéntica longitud de onda; uno de ellos se dirigirá hacia la retina y se reflejará con distinto retraso según la distancia y la composición de la estructura a estudiar, el otro haz se dirigirá hacia un espejo de referencia.

Los dos haces juntos regresan a la fibra óptica original recombinándose en un fotodetector que mide la potencia de los haces de luz y sus retrasos. El fenómeno de interferencia se detecta sólo cuando la longitud del camino recorrido por los haces

presenta el mismo retraso. La señal eléctrica obtenida es amplificada, filtrada, convertida a formato digital y almacenada en un ordenador, el cual codifica con diferentes colores según la reflectividad de los tejidos.

De esta manera se producen imágenes en tiempo real de diversas estructuras oculares como secciones del segmento anterior, de la retina y para evaluar la CNO y la CFNR. La OCT permite realizar una medida cuantitativa directa y objetiva del espesor de CFNR así como de las estructuras anatómicas papilares: anillo, disco y excavación.

La llegada de la OCT ha supuesto una revolución en la capacidad de evaluación de la anatomía ocular ya que proporciona un método no invasivo que permite estudiar *in vivo* las estructuras oculares con un altísimo detalle, ofreciendo imágenes que se aproximan a las obtenidas mediante histología.⁸¹

Evolución de la OCT

La primera OCT fue realizada en 1989 por David Huang y colaboradores,⁸² quienes analizaron muestras de retina y arterias coronarias *ex vivo*. Rápidamente se comenzó a vislumbrar el extenso potencial de este aparato para evaluar patología ocular, siendo las aplicaciones en retina las más estudiadas inicialmente,⁸³⁻⁸⁶ aunque rápidamente se extendió su uso a otras patologías como glaucoma⁸⁷ o el estudio del segmento anterior.⁸⁸ Diversos dispositivos comenzaron a ser comercializados y difundirse en la actividad clínica y científica, siendo la OCT Stratus de dominio temporal de 2002 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) la primera que tuvo una amplia difusión. Pese a su incuestionable utilidad clínica, esta tecnología aún era criticada por el tiempo prolongado de adquisición de imágenes, haciéndola muy sensible a pequeños movimientos oculares y al parpadeo en pacientes poco colaboradores. Para mejorar

estos inconvenientes, se desarrollaron OCT de dominio espectral (SD-OCT),⁸⁹ que a diferencia de la anterior tecnología de dominio temporal, no precisa del movimiento mecánico de elementos internos del aparato para valorar la profundidad a la que se encuentra el punto medido, de modo que todas las capas de la retina pueden escanearse simultáneamente y se reduce considerablemente el tiempo de adquisición de la imagen. Además, las SD-OCT permitieron mejorar la resolución axial y la calidad de las imágenes, incorporando también algunos modelos tecnología “*eye-tracking*”, aumentando así la calidad y reproducibilidad en la captura.

Desarrollo de la tecnología “Enhanced Depth Imaging (EDI)”

A pesar de la creciente resolución en la calidad de las imágenes obtenidas con la evolución de la OCT, estructuras profundas como la coroides no podían ser evaluadas adecuadamente. Hay varias razones técnicas por las que las SD-OCT estándar no permiten obtener imágenes de una resolución adecuada de las estructuras más profundas oculares que se relacionan con la física de estos dispositivos. En primer lugar, cuando el ojo es iluminado y la luz retrodispersada es capturada por el interferómetro dentro de la unidad de la OCT, la información sobre la profundidad relativa de un objeto se codifica por un patrón de frecuencia. Cuanto más profundo es un objeto en una imagen, hay más retraso para capturar la imagen en un patrón de frecuencia. La línea "cero retraso" (*zero-delay*) es un punto de referencia establecido por el *software* donde la captura de la imagen es óptima. En las OCT estándar, la línea de retraso cero es típicamente la línea de contacto vitreoretiniana, proporcionando de esta manera una excelente resolución de los detalles de la retina, pero alejándose de la línea de “cero retraso” disminuye la resolución de las estructuras dentro de la coroides, dando lugar a una imagen de poca

calidad.

En segundo lugar, a medida que aumenta la profundidad de penetración, el *hardware* de detección de la unidad de la OCT sufre una reducción de la resolución y potencia de la señal, que no puede ser plenamente compensada por el *software* del programa.

Por último, la longitud de onda de la luz utilizada en un sistema de OCT afecta a la resolución de imagen. Longitudes de onda más cortas proporcionan un buen detalle de la imagen, pero la penetración tisular se ve limitada. Los aparatos de SD-OCT estándar utilizan 800-820 nm de longitud de onda, presentando una pérdida de la señal a partir del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la coroides. Las OCT con una longitud de onda de 1040 nm pueden compensar esta pérdida de señal en profundidad. Este es el fundamento del desarrollo de los dispositivos de alta penetrancia o *Swept-Source* OCT, aunque todavía no están ampliamente extendidas en el mercado.

Por tanto, las razones por las cuales la coroides no se puede visualizar claramente en modelos SD-OCT estándar se podrían atribuir a 1) la disminución de la sensibilidad y resolución con el aumento de la distancia de las estructuras con respecto a la posición de “cero retraso”, 2) la pérdida de señal en el trayecto de la imagen, y 3) la dispersión de la luz dependiente de la longitud de onda.⁹⁰

En SD-OCT, una fuente de luz de banda ancha se utiliza para obtener la imagen de la retina. La señal de interferencia se genera a continuación, mediante la comparación de la señal recibida a la de referencia. El interferograma obtenido se someterá a la transformación de Fourier. Esto es entonces analizado y reconstruido para formar una imagen de la retina desplegada en la pantalla de la captura. En SD-OCT, la imagen real siempre está acompañada por una imagen idéntica invertida. Sin embargo, sólo una de

las dos imágenes es generalmente enseñada en la pantalla de la captura. Habitualmente, la parte interna de la retina se muestra hacia arriba y la coroides se muestra en la parte inferior de la pantalla.⁹⁰

Para compensar las limitaciones técnicas de la OCT para la valoración de la coroides, Spaide⁹¹ describió en 2008 una técnica que consistía en captar las imágenes desde un punto más cercano al ojo, colocando la SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Carlsbad, CA) más próxima al paciente. Esto tiene el efecto de situar la porción de mejor enfoque de la luz en el plano de la coroides, es decir, se retrasa la línea de retraso cero a la altura de la unión EPR y coroides. Cuando se mueve el instrumento más cerca del ojo para captar las capas más profundas, la imagen invertida se despliega de tal manera que la coroides se muestra hacia arriba (es decir, más cercano al punto de retraso cero), mientras que la retina interior queda hacia abajo. De esta manera, se pueden obtener imágenes de la coroides con una mejor calidad. Esto es la base de la tecnología EDI. La OCT de Heidelberg ha creado un botón para activar el modo EDI, que permite al *software* capturar directamente una imagen EDI y desplegarla en una imagen en la posición vertical tradicional, sin tener que mover el aparato más cerca del ojo.

Manjunath⁹² describió en 2010 su técnica para mejorar la resolución de la coroides con la SD-OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA). Introduciendo modificaciones en la versión 4.5 del *software* del fabricante, un algoritmo compensa las señales degradadas posteriores al EPR. El resultado es una imagen en posición vertical que permite visualizar la unión coroidea externa.

Lin⁹³ presentó en 2011 sus datos comparando las mediciones de espesor de coroides en voluntarios sanos utilizando tres sistemas disponibles en el mercado (Spectralis, Cirrus y Bioptigen [Bioptigen Inc., Research Triangle Park, NC]) con modos de imagen tanto de abajo arriba y de arriba abajo. Su grupo encontró que Spectralis invertida, el modo EDI Spectralis, Bioptigen invertida, y el modo no invertido de Cirrus proporcionan la mejores visualizaciones de la unión entre la coroides externa y la esclera.

La popularización de esta técnica de imagen ha permitido la publicación de un importante número de artículos dedicados al estudio de la retina externa, coroides y esclera en diferentes enfermedades oculares.⁹⁴⁻⁹⁸ El éxito en su aplicación en el estudio de la coroides ha propiciado la utilización de esta técnica para el estudio de la CNO. Las SD-OCT estándar permiten principalmente la valoración del ANR, mientras que estructuras más profundas como la LC son difícilmente valoradas debido a la pérdida de la señal de imagen (Figura 2).^{99,100}

La LC puede ser evaluada parcialmente en aquellos pacientes con excavaciones importantes que dejen expuesta esta estructura, sin embargo en la mayoría de los pacientes los vasos o el ANR producen sombras en la imagen que dificultan la valoración de estructuras subyacentes, impidiendo la observación de la morfología y posición de la LC completa.

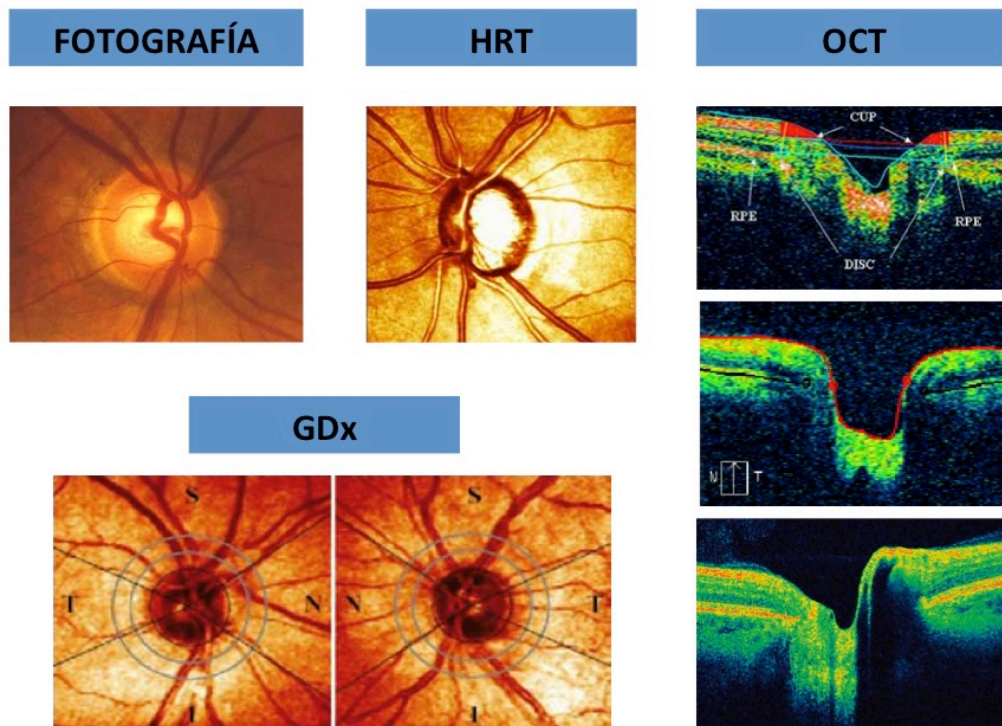


Figura 2. Comparación de los distintos dispositivos para la evaluación estructural de la CNO: fotografía, láser confocal de barrido (HRT), polarimetría láser (GDx) y tomografía de coherencia óptica (OCT). A la derecha se puede observar la evolución de la OCT, desde la tecnología de dominio temporal hasta los de dominio espectral, con la consiguiente mejora en la resolución de las imágenes.

Aunque en algunos pacientes con excavaciones grandes se pueda observar el borde anterior de la LC, la atenuación de la señal impide generalmente la valoración del borde posterior. Inoue¹⁰¹ estudió el espesor de la LC en pacientes glaucomatosos introduciendo un *software* tridimensional en su SD-OCT. Sin embargo, hasta un 42% de sus pacientes fueron excluidos del análisis debido a la insuficiente calidad de la imagen que impedía diferenciar correctamente las estructuras. Strouthidis⁸¹ comparó cortes histológicos de la CNO de ojos de mono con sus correspondientes imágenes de SD-OCT. Con este método eran capaces de valorar la cara anterior de la LC, sin embargo, la cara posterior no recibía señal suficiente para poder ser estudiada.

Es por ello que la aplicación de la tecnología EDI es especialmente útil para el estudio de la LC, al incrementar la penetrancia y la resolución axial de las imágenes.⁴⁹ Lee¹⁰² y Park^{103,104} fueron los primeros en utilizar la EDI-OCT para describir la LC en sujetos sanos y glaucomatosos. Lee¹⁰² ha descrito que, en comparación con la imagen obtenida con la SD-OCT, las imágenes obtenidas con EDI proporcionan mayor profundidad de señal (728,04 μm vs. 368,79 μm) por debajo de la superficie del disco óptico y mejor contraste de la imagen en las estructuras profundas de la CNO. Park¹⁰⁴ ha descrito una mejor reproducibilidad intraobservador (0,782 vs. 0,966) e interobservador (0,731 vs. 0,950) comparando SD-OCT y EDI-OCT. La LC se puede observar como una capa hiperreflectiva atravesada por múltiples zonas hiporreflectivas que corresponden a los poros por donde discurren los haces de las células ganglionares.¹⁰² Esta técnica proporciona imágenes que permiten visualizar la LC incluso por debajo del ANR, valorar los vasos y estudiar el espacio perimeníngeo. No sólo permite visualizar la LC, si no que además, al ser un método no invasivo, permite la realización de estudios dinámicos para poder observar los cambios que sufre esta estructura con la PIO, la edad o la progresión de la patología glaucomatosa. Por tanto la SD-OCT con tecnología EDI es un dispositivo idóneo para la evaluación de la LC, de manera que se pueda obtener valiosa información sobre el papel de esta estructura en la fisiopatología del glaucoma (Figuras 3 y 4).

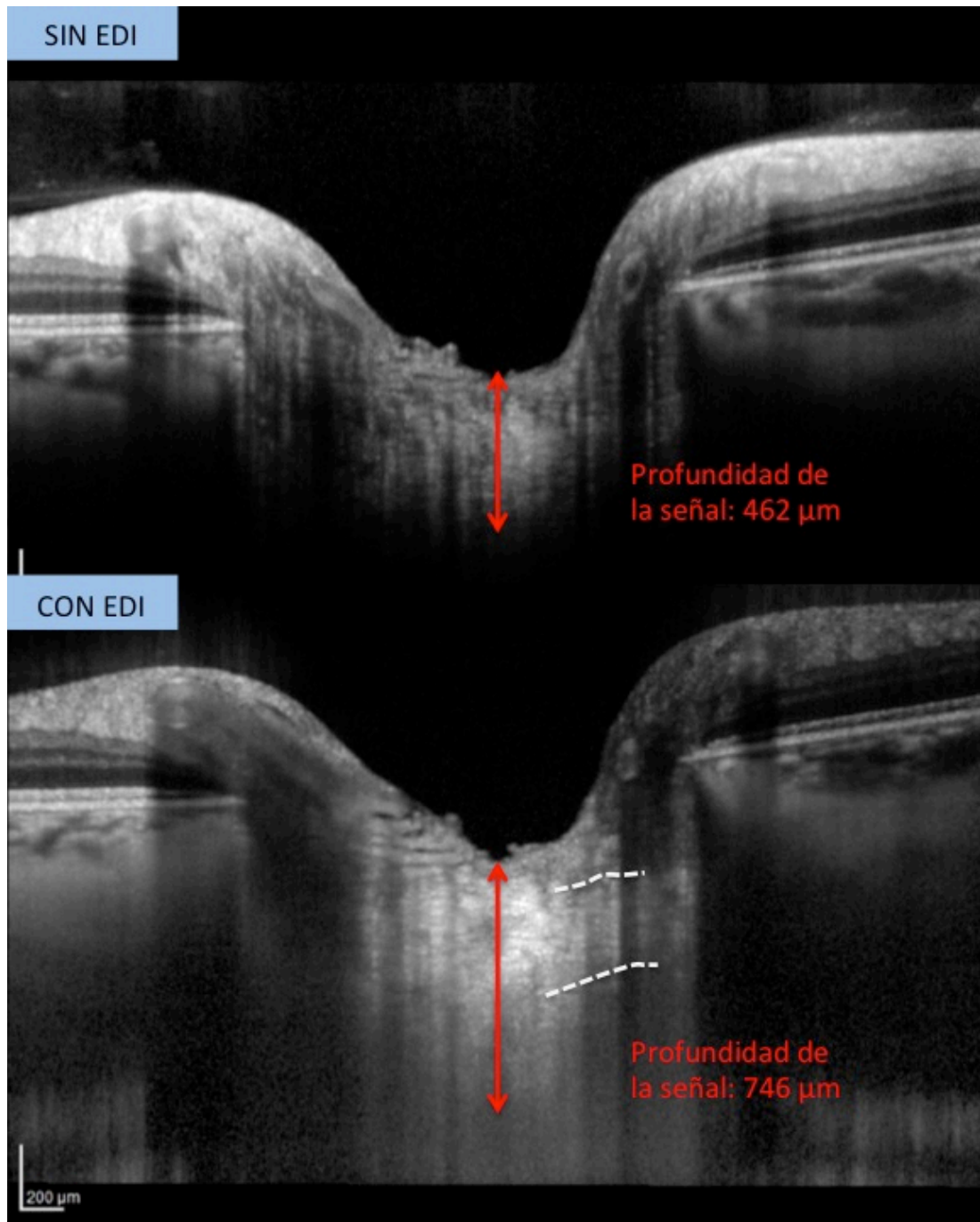


Figura 3. Representación de la misma CNO en imágenes obtenidas sin (arriba) y con tecnología EDI (abajo). Las líneas discontinuas blancas enmarcan la LC, cuyos límites no son claramente visibles en la imagen de arriba. Se puede observar el marcado aumento de la profundidad de la señal en la imagen inferior.

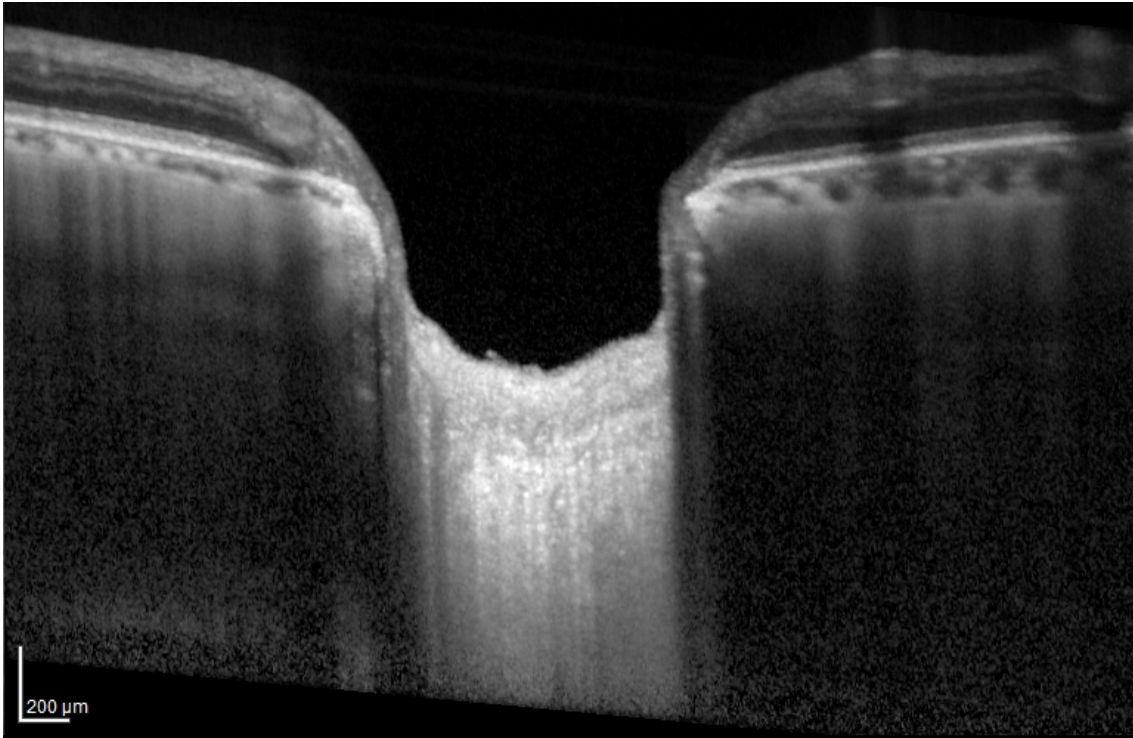


Figura 4. Imagen de la CNO obtenida mediante SD-OCT con tecnología EDI. Se puede observar la penetrancia de la señal, que permite observar la coroides y la LC. La LC aparece como una estructura hiperreflectiva en la CNO, surcada por unos espacios hiporreflectivos que corresponden a los poros de la LC.

Desarrollo de la tecnología Swept-Source OCT

Como se comentó previamente, la longitud de onda del dispositivo de OCT es determinante en la profundidad de resolución de la imagen obtenida. Los dispositivos de OCT *Swept-Source* (SS-OCT) hacen un barrido con un láser de longitud de onda sintonizable para barrer rápidamente a través de una gama de longitudes de onda, permitiendo que el espectro a la salida del interferómetro sea registrado de forma secuencial utilizando un solo detector. De esta manera se obtiene una longitud de onda mayor (1 micra), disminuyéndose la dispersión de la señal y mejorando la penetración tisular y la resolución axial frente a los dispositivos convencionales de SD-OCT (800 nm).¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

Por tanto, de igual manera que la EDI-OCT, la SS-OCT permite el estudio de estructuras oculares profundas como la coroides o la LC.¹¹⁰ Se ha observado que existe una buena correlación entre las mediciones del espesor coroideo y una buena reproducibilidad entre EDI-OCT y SS-OCT.^{111,112} En cuanto al estudio de la CNO, Park¹¹³ ha observado una similar capacidad de detección de la caras anterior y posterior de la LC y una buena reproducibilidad en la medición del espesor de la LC. Los autores observaron un mayor espesor de la LC mediante SS-OCT, aunque la diferencia no fue significativa, lo que atribuyen a una posible mayor penetrancia y mejor visualización con SS-OCT frente a EDI-OCT. Sin embargo, Miki¹¹⁴ ha observado que, comparando los dos dispositivos, la visualización de las caras anterior y posterior de la LC y de los poros es significativamente mejor con EDI-OCT.

1.9. Tratamiento del Glaucoma

Actualmente la única estrategia que ha demostrado fehacientemente que puede preservar la función visual es la reducción de la PIO, a través de las diferentes opciones terapéuticas existentes, como son el tratamiento médico o el tratamiento quirúrgico o con láser.⁵²

El tratamiento quirúrgico está indicado en los casos en los que otros tratamientos médicos o con láser han fallado, cuando otras terapias no son adecuadas (contraindicaciones, efectos secundarios, falta de cumplimiento...), cuando la presión diana no puede ser alcanzada con otros tratamientos o cuando el diagnóstico del glaucoma se produce en una fase avanzada y con presión alta donde otras formas de tratamiento no se espera que sean suficientemente eficaces. Los procedimientos quirúrgicos se pueden diferenciar fundamentalmente en cirugía perforante

(trabeculectomía), cirugía no perforante (esclerectomía profunda no perforante, EPNP) e implantación de dispositivos de drenaje.

La cirugía no perforante fue descrita originalmente en 1964 por Walker¹¹⁵ y Krasnov¹¹⁶, pero la dificultad de la técnica, la escasez de medios disponibles y la aparición de la trabeculectomía impidieron que el procedimiento ganara popularidad. Es en las últimas décadas, paralelo al desarrollo tecnológico, cuando se ha ido imponiendo y alcanzando una gran difusión. Si bien es cierto que presenta una curva de aprendizaje más larga que la trabeculectomía, una vez superada esta fase, las complicaciones intra y postoperatorias son escasas y su efectividad, si va asociada a la utilización de implantes, antimetabolitos y/o goniopunción, es similar a la trabeculectomía.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Por otro lado, la complicación intraoperatoria más grave es la perforación de la membrana trabeculo-descemética que convierte el procedimiento no perforante en una trabeculectomía y se reduce considerablemente una vez superada la curva de aprendizaje.¹²⁰

La técnica quirúrgica de la EPNP persigue extirpar selectivamente la porción yuxtacanalicular del trabeculum, que es donde se localiza la mayor obstrucción al flujo de salida además de crear un lago intraescleral permanente, mantenido por un implante que actúa como un reservorio de humor acuoso. La principal ventaja de esta técnica en comparación con la trabeculectomía o la implantación de dispositivos de drenaje es que la reducción de la PIO se produce de forma más controlada, evitándose descompresiones bruscas e hipotonías oculares graves. Además, al ser un procedimiento no perforante que mantiene íntegra la cámara anterior, se reduce el riesgo de progresión de catarata, hifema o inflamación intraocular importante.

1.10. Estudio de la biomecánica de la LC

La LC en sujetos normales y glaucomatosos

Tanto los estudios histológicos como las imágenes obtenidas tras la introducción de la tecnología de OCT han permitido profundizar en el conocimiento de la anatomía y modificaciones que se producen en la LC en condiciones de salud y enfermedad (Tabla 1).

Los estudios histológicos han sido durante mucho tiempo el único método para estudiar la configuración de la LC en sujetos sanos o glaucomatosos. Tanto en estudios en animales en los que se inducía hipertensión ocular, como en ojos de cadáver de sujetos glaucomatosos, es frecuente la observación de cambios en el espesor de la LC, con defectos focales y poros grandes y deformados.^{38,121-125} La compresión, el cizallamiento, el agrandamiento del tamaño de los poros o la reducción del tejido conectivo de esta estructura pueden implicar el deterioro de las células ganglionares por diversos mecanismos: daño mecánico directo, compromiso del aporte vascular, alteración del transporte axonal o incremento del gradiente de presión translaminar.¹²⁶

Kotecha ha descrito en muestras de LC rehidratadas un espesor medio de 451,3 μm , observado una correlación positiva entre el espesor de la LC y la edad.¹²⁷ También mediante estudios histológicos, Jonas³⁷ ha descrito que la LC de los sujetos glaucomatosos es significativamente más delgada que la de los ojos sin glaucoma (457,7 μm vs. 201,5 μm). En otro estudio observan LC más delgadas, pero nuevamente el espesor es significativamente menor en los ojos glaucomatosos (256 μm vs. 68 μm).¹²⁸ Los autores afirman que en los ojos glaucomatosos se produce una cicatrización intralaminar para llenar los poros abiertos e impedir que líquido de la cavidad vítrea salga del ojo a través de la LC. La formación de la cicatriz conduce a una

contracción del tejido, explicando la condensación sagital de la LC en ojos con glaucoma. Si bien no pueden concluir si el adelgazamiento es un fenómeno primario o secundario a la patología glaucomatosa, este adelgazamiento tiene un importante efecto en la presión translaminar, lo que puede explicar el mayor riesgo de progresión en los sujetos con glaucoma avanzado. Los autores sugieren que el adelgazamiento de la LC no es producto de la pérdida de fibras nerviosas en el glaucoma, ya que mediante un estudio en ojos de mono en los que se inducía a un grupo glaucoma experimental y a otro grupo daño en el nervio óptico no glaucomatoso (oclusión de la arteria central de la retina), observaron adelgazamiento de la LC únicamente en el grupo de glaucoma.¹²⁹

Mediante estudios con microscopio electrónico, Quigley¹³⁰ ha descrito que en la LC de sujetos con glaucoma, se observa de forma precoz una compresión de las placas de la LC, incluso anterior a la aparición de defectos campimétricos. El autor concluye que al ser un cambio precoz, se puede considerar un evento patogénico principal en el daño glaucomatoso.

En ojos mono a lo que se les inducía glaucoma experimental, se ha observado una deformación permanente y un engrosamiento de la LC, acompañado por aumentos tanto en el volumen de tejido conectivo total como en el número total de haces laminares.^{122-124,131} Estos trabajos demuestran que los cambios en el tejido conectivo se producen en fases precoces de la enfermedad, apoyando la teoría mecánica de la enfermedad. La desventaja de estos estudios es que el tejido puede verse deformado por edema o contracción durante los procesos de fijación. Además, el estudio de ojos enucleados puede no reflejar de forma precisa la configuración *in vivo*. Varios factores pueden producir diferencias entre las valoraciones en ojos enucleados y la situación *in vivo*, como son la ausencia de contrapresión retrolaminar, la posibilidad de que existan

propiedades biomecánicas diferentes de la LC o esclera por cambios *post-mortem*, o la ausencia de aporte vascular. Por otro lado, los estudios histológicos no permiten hacer estudios dinámicos que reflejen las modificaciones estructurales clínicas en función de distintas variables como son con los cambios de presión o la progresión de la enfermedad. Por lo tanto es importante el estudio de la LC con métodos que permitan valorar la LC *in vivo*, de forma clínica y dinámica. El desarrollo de la tecnología de OCT ha permitido en gran medida conseguir este objetivo.

Inoue¹⁰¹ estudió el espesor de la LC en sujetos glaucomatosos mediante un *software* tridimensional introducido en su OCT. Se observó que el espesor medio de la LC era de 190,5 μm , aunque un 42% de los casos tuvieron que ser descartados al no visualizarse con suficiente claridad la cara posterior de la LC. Los pacientes presentaban una desviación media en la campimetría de - 6,46 dB, observándose una correlación positiva entre el espesor de la LC y la desviación media (DM) en la perimetría. Esto significa que un mayor daño glaucomatoso se asoció a mayor adelgazamiento de la LC. Los pacientes con glaucoma avanzado presentaron LC significativamente más delgadas (130,1 μm) en comparación con los pacientes con daño moderado (182,0 μm), precoz (198,0 μm) o los pacientes con hipertensión ocular (244,4 μm).

Lee¹⁰² describió el espesor del tejido prelaminar y de la LC en sujetos normales y glaucomatosos utilizando tecnología EDI. Observó que el espesor de la LC y del tejido prelaminar eran significativamente mayores en los sujetos normales que en los glaucomatosos (254,80 μm y 111,43 μm vs. 215,67 μm y 95,70 μm , respectivamente). En este estudio también se incluyeron sujetos con sospecha de glaucoma, obteniendo resultados intermedios en los espesores laminares y de tejido prelaminar entre los pacientes sanos o glaucomatosos (242,67 y 93,83 μm). Analizando 189 ojos de 100

pacientes sanos ha observado un espesor medio de la LC de 273,19 μm .¹³² En otro estudio en el que se valoraba los cambios de la CNO tras trabeculectomía, el espesor prequirúrgico de la LC de los pacientes con GPAA era de 169,39 μm .¹³³

Park¹⁰⁴ estudió el espesor de la LC en sujetos normales, con GPAA y sujetos con GTN. Observaron que, en comparación con sujetos sin enfermedad, el espesor de la LC era menor en los sujetos con GPAA (348,14 vs. 237,82 μm) y menor aún en aquellos con GTN (175,11 μm). Además, dentro de los grupos con patología, aquellos con enfermedad más evolucionada presentaban menor grosor de la LC. El grupo que presentó un menor espesor de la LC fue el de los pacientes con GNT y hemorragia peripapilar (160,28 μm). Otro estudio con una serie más extensa obtuvo resultados similares, observando un adelgazamiento de la LC en los ojos con glaucoma (349,0 vs. 215,4 μm).¹³⁴ Nuevamente, dentro del grupo de los glaucomatosos, los pacientes GNT presentaban LC más finas (174,3 μm) que los pacientes con GPAA (235,1 μm). Park¹¹³ ha estudiado el espesor de la LC en una serie de ojos miopes mediante EDI-OCT y SS-OCT, obteniendo una media de espesor mayor mediante SS-OCT (306,1 vs. 267,2 μm), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La SS-OCT también se ha utilizado para comparar la microarquitectura de la LC en sujetos normales y glaucomatosos.¹³⁵⁻¹³⁷ En las láminas glaucomatosas, se observa un aumento del ratio diámetro del haz laminar/diámetro del poro y mayor variabilidad del tamaño del poro. El espesor medio del haz laminar, la desviación media del diámetro del poro y el ratio diámetro del haz laminar/diámetro del poro se correlacionaron con una mayor progresión campimétrica. Se observó que el área total de poros se reducía con la progresión del campo visual. Los resultados pueden representar una remodelación de la LC debido a la PIO elevada, es decir, una creación de vigas

laminares gruesas para distribuir el aumento del estrés. La pérdida axonal junto con la remodelación contribuirían a la formación de poros más pequeños en la LC.

Autor	Tecnología	N Normales	Espesor de LC Normales	N Glaucoma	Espesor de LC Glaucoma
Jonas ³⁷	Histología	42	457,7 µm	11 GPAA	201,5 µm
Jonas ¹²⁸	Histología	18	256 µm	8 GPAA	68 µm
Kotecha ¹²⁷	Histología	27	451,3 µm		
Ren ⁷⁰	Histología	55	207 µm		
Inoue ¹⁰¹	SD-OCT (3D)			30 GPAA, HTO	190,5 µm
Lee ¹⁰²	EDI-OCT	10	254,8 µm	18	215,6 µm
Lee ¹³²	EDI-OCT	189	273,19 µm		
Lee ¹³⁸	EDI-OCT			35 GPAA	169,39 µm
Park ¹⁰⁴	EDI-OCT	49	348,14 µm	58 GPAA	237,82 µm
Park ¹¹³	EDI-OCT			24 GPAA miopes	267,22 µm
Park ¹¹³	SS-OCT			26 GPAA miopes	306,1 µm
Park ¹³⁴	EDI-OCT	65	349,08 µm	69 GPAA	235,15 µm

Tabla 1. Tabla comparativa del espesor de la LC en sujetos normales y glaucomatosos descrita por diversos autores. N: número de pacientes.

Nuevos prototipos de OCT con ópticas adaptadas también están siendo utilizados para valorar la microarquitectura de la LC.¹³⁹

Recientemente se ha evaluado la capacidad diagnóstica del espesor de la LC en la progresión del glaucoma.¹³⁴ Se ha observado que la capacidad discriminativa del espesor de la LC es similar a la del espesor de la CFNR en pacientes con GPAA, y superior a ésta en pacientes con GNT precoz. Esto refuerza el papel de la OCT-EDI como herramienta útil también en la práctica clínica habitual.¹⁴⁰

Profundidad de la LC

Park¹⁴¹ ha descrito mediante EDI-OCT que en sujetos normales la profundidad media de la LC es 265 μm . Los autores señalan que la LC presenta una elevación central y una depresión en media periferia en los sectores superior e inferior. Estas diferencias regionales coinciden con las que se comentaron anteriormente sobre la susceptibilidad al daño glaucomatoso.

Seo¹⁴² ha descrito en sujetos normales una profundidad de la LC de 402,06 μm , siendo esta profundidad mayor en hombres y ojos con menor longitud axial.

Furnaletto¹⁴³ ha comparado la profundidad de la LC entre sujetos normales y glaucomatosos. Los ojos con glaucoma presentan mayor profundidad de la LC (438,6 vs. 353,6 μm). Comparando entre sí los ojos de pacientes que sólo tenían afectación del campo visual en un ojo, los ojos con alteraciones campimétricas presentaron una profundidad de la LC significativamente mayor que sus ojos adelfos.

Ren¹⁴⁴ ha estudiado la correlación entre profundidad de la LC, campimetría y edad, determinando que la relación entre la profundidad de la cara anterior de la LC y el daño glaucomatoso es edad-dependiente, de manera que a igualdad de daño la excavación se profundiza más a menor edad. En 221 sujetos, describe una profundidad media de 405 μm .

Lee ha descrito que la profundidad de la LC es 584,73 y 625,6 μm en dos series de sujetos glaucomatosos previo a cirugía de glaucoma.^{133,145} Yoshikawa¹⁴⁶ ha descrito una profundidad de 580,6 μm también en ojos con glaucoma.

En el glaucoma experimental en monos se ha observado que la LC tiene una posición más posterior en comparación con los ojos control. Los autores concluyen que el

desplazamiento posterior de la LC es un fenómeno temprano en las modificaciones tempranas del glaucoma experimental.^{121,147}

Como se describirá a continuación, la CNO es una estructura dinámica sensible a los cambios de PIO, de manera que la profundidad de la LC se modifica con los cambios de presión.¹⁴⁵

Papel de la esclera posterior

El papel de la esclera posterior también ha sido estudiado como factor determinante en la biomecánica de la CNO.^{148,149} La esclera posterior proporciona el sitio de inserción y soporte de la LC. Se ha sugerido que las propiedades biomecánicas de la esclera posterior y la LC están altamente correlacionadas.^{150,151} La LC no responde a los cambios de la PIO de forma aislada, sino que la CNO y la esclera peripapilar se comportan como un sistema mecánico, de forma que las deformaciones relacionadas con la presión de LC y la esclerótica están vinculadas. Mediante modelos computarizados se ha observado que la rigidez escleral¹⁵¹ y la organización de las fibras de colágeno peripapilares¹⁵⁰ se relacionan con la deformación de la CNO inducida por los cambios de PIO. La LC y la esclera se deforman como consecuencia de los cambios de PIO, y estas deformaciones parecen depender fundamentalmente de la geometría de los tejidos (espesor, configuración, posición...) y las propiedades del material (rigidez). Sin embargo, el papel que cada uno de estos factores juega en la biomecánica de la CNO está todavía por definir.

Jonas¹²⁸ ha observado que existe una correlación entre el espesor de la LC y el espesor de la esclera peripapilar en sujetos normales. Los autores no observaron correlación entre estos espesores en pacientes con glaucoma, ya que, mientras el grupo del

glaucoma presentaba un adelgazamiento de la LC, no se observaron cambios correspondientes en el espesor de la esclera peripapilar.¹⁵² Sin embargo, los mismos autores han publicado un adelgazamiento de la esclera peripapilar en ojos de mono con glaucoma experimental.¹²⁹

Queda por dilucidar si estos cambios en la LC y tejido escleral posterior son causa o consecuencia de la patología glaucomatosa. La exposición a una PIO elevada puede conducir a cambios en la biomecánica escleral que preceden a la aparición de glaucoma o se producen muy temprano en la progresión de la enfermedad. En ojos de primate se ha observado que la exposición de la esclera a elevaciones moderadas de la PIO se relaciona con un aumento de la rigidez¹⁵³ y adelgazamiento de la esclera peripapilar.¹²²

Se ha observado que la edad es un factor que modifica la rigidez escleral. En modelos en primates, la esclera posterior de los monos de más edad ha demostrado ser significativamente más rígida que los de los más jóvenes.¹⁵⁴ La observación clínica de una inversión de la excavación papilar se observa frecuentemente tras la reducción de la PIO en el glaucoma pediátrico, siendo esta observación mucho menos frecuente y marcada en los adultos, lo que puede reflejar una menor elasticidad del anillo escleral en adultos en comparación con los niños.¹⁵⁵ La rigidez escleral relacionada con la edad puede influir significativamente en la biomecánica de la CNO y contribuir a la susceptibilidad de la patología glaucomatosa relacionada con la edad.

Modificaciones en la CNO en relación con los cambios de PIO

Los cambios de la CNO en función de incrementos o descensos de la PIO han sido motivo de diversos trabajos. La disminución de la excavación del nervio óptico después de la reducción de la PIO ha sido descrita en pacientes sometidos a cirugía¹⁵⁶ o después

de iniciar tratamiento médico hipotensor.^{157,158} Esta observación es más probable que sea debida a un simple cambio en las estructuras anatómicas que a la recuperación o la reversibilidad del daño. Inversamente, se ha observado un aumento de la excavación papilar en ojos sometidos a aumentos transitorios de PIO.¹⁵⁹ Inicialmente, las técnicas de imagen disponibles sólo permitían evaluar los cambios en superficie, es decir, fundamentalmente describir una reducción o aumento de la excavación papilar secundaria a las modificaciones de la PIO. Sin embargo, el desarrollo en los últimos años de la tecnología de OCT ha permitido profundizar en el conocimiento de los cambios en la CNO secundarios a las modificaciones de la PIO, no sólo en superficie sino también en sus estructuras profundas como la LC y el tejido prelaminar. En este sentido, se puede estudiar si la reducción de la excavación que se observa tras la reducción de la PIO se debe a un aumento en el espesor del tejido prelaminar, un desplazamiento anterior de la LC o una combinación de ambas características. Diferentes autores han apoyado diversas hipótesis con respecto a esta controversia.

Cambios en la CNO secundarios a incrementos en la PIO

Se ha observado un aumento de la excavación papilar tras generar de forma artificial un aumento de PIO en ojos humanos enucleados,¹²⁵ así como *in vivo* en ojos de mono y humano.¹⁶⁰⁻¹⁶⁴ Estos cambios también se han podido demostrar de forma clínica en voluntarios sanos a los que se les inducía un incremento medio de presión de 21,9 mmHg mediante succión, observándose mediante HRT aumentos significativos del área y volumen de la excavación.¹⁵⁹

El estiramiento y la expansión del canal escleral por la elevación de la PIO se cree que resulta en un mínimo desplazamiento laminar posterior,^{147,165} aunque también se ha descrito un leve desplazamiento laminar anterior.¹⁶⁶

En un estudio en el que se inducía glaucoma experimental en ojos de mono, Yang¹²² sugiere que la excavación papilar que resulta de la hipertensión ocular da lugar a un desplazamiento posterior de la LC y a un engrosamiento del tejido prelaminar.

Agoumi¹⁶⁷ utilizó la SD-OCT para determinar el efecto que produce la elevación transitoria de la PIO en la posición relativa de la LC. Los autores producían una elevación transitoria de la PIO (una media de 12 mmHg durante aproximadamente 2 minutos) en pacientes glaucomatosos y normales y tomaban imágenes antes y después con SD-OCT. Observaron una reducción del espesor del tejido prelaminar durante el incremento transitorio de la PIO mientras que apenas se producía modificación en la posición de la LC. Esto sugiere una posible compresión transitoria del tejido prelaminar durante el periodo hipertensivo, lo que contrasta con la creencia tradicional de que el tejido prelaminar es incompresible, avalado por estudios en modelos animales u ojos humanos enucleados.^{122,168} El cambio fue mayor en los controles más jóvenes, seguidos por los controles de edad avanzada y pacientes con glaucoma.

Strouthidis,¹⁶⁹ en un estudio *in vivo* con EDI-OCT en monos, observó resultados similares tras la elevación de la PIO de 10 a 35 mmHg: una compresión del tejido prelaminar, un aumento de la excavación papilar y desplazamiento posterior de la LC. En otro estudio,¹⁷⁰ analizan los efectos de la elevación de la PIO unilateral de forma crónica en monos. Los resultados demuestran que es posible detectar cambios estructurales longitudinales en la superficie laminar anterior y el tejido prelaminar en un modelo experimental de glaucoma. Estos cambios incluyeron el desplazamiento

posterior de la superficie anterior de la LC, así como el adelgazamiento del tejido prelaminar. Es interesante destacar que estos cambios se produjeron antes de la detección de un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas, ya sea detectado mediante SD-OCT, polarimetría láser o electro-retinograma multifocal.¹⁷¹ Esto sugiere que la observación de cambios en la LC podría ser útil para detectar un cambio estructural precoz en el diagnóstico de glaucoma.

Cambios en la CNO secundarios a reducción de la PIO

La excavación del disco óptico en los pacientes con glaucoma puede presentar cambios reversibles después de la reducción de la PIO. Los mecanismos y las consecuencias clínicas de la reversibilidad de la excavación en la patología glaucomatosa son desconocidos, pero su estudio puede proporcionar información sobre el papel que ejerce la hipertensión ocular en esta patología.

Parrish II¹⁷² estudió el efecto de la disminución de la PIO en la CNO evaluando fotografías estereoscópicas del disco basales y tras cinco años de seguimiento en pacientes con GPAA. Los ojos que recibieron tratamiento quirúrgico y los que tenían menor PIO postoperatoria fueron más propensos a desarrollar una inversión de la excavación. Sugieren que la reducción de la excavación se debía probablemente a un movimiento anterior de la LC y a cambios papilares con la posibilidad de un engrosamiento del tejido prelaminar. Los autores proponen varias explicaciones para estos cambios estructurales: 1) un desplazamiento del líquido axonal de las fibras nerviosas de la retina peripapilar hacia el tejido neuronal prelaminar, 2) un desplazamiento de líquido que había sido empujado hacia posterior de la lámina en los niveles más altos de PIO y redistribución anteriormente en los axones prelaminares con

una menor PIO, 3) un cierto aumento en el bloqueo del transporte axoplásmico dentro de la lámina cribosa por la constricción relativa de los poros laminares después de la relajación de la tensa LC, y 4) a largo plazo, una posible proliferación glial prelaminar y síntesis de tejido conectivo en respuesta a la pérdida axonal.

Varios estudios han examinado mediante HRT los cambios en la superficie de la CNO tras la reducción médica o quirúrgica de la PIO.^{156,158,173} En líneas generales se observa un aumento del volumen del anillo neuroretiniano y una disminución del volumen de la excavación.

El estudio de las estructuras papilares mediante OCT ha permitido valorar la respuesta de la LC a los cambios de PIO (Tabla 2). En dos series de 35 y 28 pacientes con glaucoma sometidos a trabeculectomía, Lee^{138,145} encontró que la inversión de la excavación del nervio óptico se produce principalmente por el movimiento anterior de la LC, mientras que los cambios en el tejido prelaminar y espesor LC fueron menos notables. Lee,¹³³ en 100 en los que se reducía al menos un 20% la PIO, observó un desplazamiento anterior significativo de la LC. Reis¹⁷⁴ sugiere que tanto el engrosamiento del tejido prelaminar como el desplazamiento anterior de la LC son ambos responsables de los cambios en la CNO después de la reducción de la PIO secundaria a trabeculectomía o implantación de dispositivo de drenaje. Esos cambios fueron más notables al mes y tres meses de seguimiento, en consonancia con la mayor reducción de la PIO que observaron en estos momentos.

Park¹⁷⁵ ha comparado la respuesta de la LC y tejido prelaminar a los cambios de PIO en pacientes con GPAA sometidos a trabeculectomía y en pacientes con GPAC tras iridoplastia láser. Encontraron que los ojos con cierre angular presentaron un mayor

desplazamiento anterior de la LC y aumento en el tejido prelaminar, en comparación con los pacientes con GPAA.

Yoshikawa¹⁴⁶ ha estudiado mediante SS-OCT los cambios en la CNO tras trabeculectomía y trabeculotomía. Observó un aumento significativo del espesor del tejido prelaminar y una disminución de la profundidad de la LC y de la LA tras la cirugía.

Autor	N	Tecnología	Diagnóstico	Método	Hallazgos
Lee ¹³⁸	35	EDI-OCT	GPAA	Trabeculectomía	Disminuye profundidad de LC Aumento de tejido prelaminar
Lee ¹³³	100	EDI-OCT	GPAA	Reducción PIO >20%	Disminuye profundidad de LC
Lee ¹⁴⁵	28	EDI-OCT	GPAA	Trabeculectomía	Disminuye profundidad de LC
Reis ¹⁷⁴	22	EDI-OCT	GPAA	Trabeculectomía o válvula	Disminuye profundidad de LC Aumento de tejido prelaminar
Park ¹⁷⁵	20/17	EDI-OCT	GPAA / GPAC	Trabeculectomía o válvula/ Iridoplastia	En GPAC: Disminuye profundidad de LC y Aumento de tejido prelaminar
Yoshikawa ¹⁴⁶	73	SS-OCT	GPAA / GSAA	Trabeculectomía Trabeculotomía	Disminuye profundidad de LC Aumento de tejido prelaminar

Tabla 2. Tabla comparativa de los cambios en la CNO descritos por diversos autores tras la reducción de la PIO mediante tratamiento médico o cirugía.

Factores que influyen en la biomecánica de la CNO

Tanto las características basales de las estructuras del nervio óptico como las modificaciones de la CNO en relación con los cambios de PIO pueden verse influenciadas por diferentes factores. El estudio de estos factores que condicionan la biomecánica de la CNO tiene aplicaciones para ampliar el conocimiento de la fisiopatología del glaucoma y aplicaciones prácticas clínicas.

En modelos, Sigal ha descrito que los factores que influyen la biomecánica de la CNO, en orden decreciente: la rigidez de la esclerótica, el radio del ojo, la rigidez de la LC, la PIO, y el grosor de la cáscara escleral.^{148,149}

Los factores más importantes estudiados, que serán objeto de discusión en esta tesis, son los siguientes: modificaciones en la PIO, diagnóstico de glaucoma y grado de progresión, pseudoexfoliación, sexo, espesor de la CFNR, características basales de la CNO (apertura de la membrana de Bruch, profundidad de la LC, espesores del tejido prelaminar y LC), edad, longitud axial, espesor corneal central e histéresis corneal.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1. Justificación

La CNO es una estructura dinámica que se modifica con los cambios de PIO. Son varios los estudios que han demostrado una reducción de la excavación papilar tras reducir la PIO, ya sea con tratamiento médico o quirúrgico; incluyendo trabeculectomía o dispositivos de drenaje.^{156-158,172,173} El advenimiento y evolución de la tecnología de OCT ha permitido profundizar en el estudio de estos cambios papilares, y analizar el comportamiento de la LC y tejido prelaminar ante las modificaciones de presión.^{133,138,145,146,174,175}

Diseñamos un estudio observacional longitudinal prospectivo para valorar los cambios biomecánicos que se producen en la CNO asociados a la reducción de PIO tras realizar una EPNP en sujetos glaucomatosos, utilizando la tecnología EDI con OCT de dominio espectral. Esto permite valorar con gran resolución y de forma dinámica las estructuras de la CNO, lo cual puede proporcionar valiosa información para comprender el papel de la LC en la fisiopatología del glaucoma. En concreto, se pretende estudiar si los cambios en la PIO se asocian a una modificación en la posición relativa de LC y tejido prelaminar, a cambios en su espesor o a ambos fenómenos a la vez.

Agoumi¹⁶⁷ ha descrito que las elevaciones transitorias de la PIO se asocian a una disminución del espesor del tejido prelaminar, sin observarse cambios marcados en las posiciones relativas del tejido prelaminar o de la LC. Es decir, los aumentos de presión producirían una compresión del tejido prelaminar. Proponemos comprobar si la disminución de la PIO se asocia al fenómeno contrario, a un aumento de espesor del tejido prelaminar secundario a la descompresión de esta estructura.

2.2. Hipótesis

El tejido prelaminar es una estructura dinámica que sufre modificaciones en función de los cambios de PIO, comprimiéndose en situaciones de alta presión y descomprimiéndose cuando se reduce la PIO tras EPNP. Esto se asocia a cambios en la posición relativa tanto de la LC como del tejido prelaminar.

3. OBJETIVOS

3.1. Primario

- Describir, cuantificar y monitorizar los cambios en el espesor y posición relativa del tejido prelaminar y la LC tras EPNP en pacientes con glaucoma mal controlado medicamente.

3.2. Secundarios

Respecto a la configuración basal:

- Describir el espesor preoperatorio de la LC y del tejido prelaminar en nuestra muestra de pacientes glaucomatosos. Describir la profundidad preoperatoria de la excavación y de la LC en nuestra muestra de pacientes glaucomatosos.
- Estudiar si existe correlación entre las variables edad, longitud axial, espesor corneal central, histéresis corneal, espesor de la CFNR, desviación media en la perimetría, PIO preoperatoria y los espesores preoperatorios del tejido prelaminar y LC.
- Estudiar si existe correlación entre las variables edad, longitud axial, espesor corneal central, histéresis corneal, espesor de la CFNR, desviación media en la perimetría, PIO preoperatoria y la profundidad preoperatoria de la excavación y de la LC.
- Estudiar si existe correlación entre la presencia de pseudoexfoliación y la configuración prequirúrgica de la CNO.
- Estudiar si existe correlación entre el sexo y la configuración prequirúrgica de la CNO.

Respecto a los cambios postquirúrgicos:

- Describir la reducción en la PIO observada tras la cirugía en nuestra muestra.
- Correlacionar los cambios en el espesor y posiciones relativas del tejido prelaminar y la LC en función de las modificaciones en la PIO.
- Describir los cambios en el grado de apertura de la membrana de Bruch y del espesor de la CFNR tras la cirugía.
- Valorar si existe alguna correlación entre la configuración basal de la CNO (el grado de apertura de la membrana de Bruch, la excavación y profundidad de la LC preoperatoria, los espesores prequirúrgicos del tejido prelaminar y de la LC) y los cambios papilares observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO.
- Estudiar el papel de las variables edad, longitud axial, espesor corneal central, histéresis corneal, espesor de la CFNR, la desviación media en perimetría y la PIO preoperatoria en las modificaciones morfológicas de la CNO tras la cirugía de EPNP.
- Estudiar si existe correlación entre el sexo y las modificaciones morfológicas de la CNO tras la cirugía de EPNP.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Población muestral

Los pacientes seleccionados para esta tesis doctoral fueron escogidos entre pacientes glaucomatosos en seguimiento por la unidad de Glaucoma del Hospital Ramón y Cajal de Madrid que requerían EPNP para el control de su patología y que fueran intervenidos en el periodo comprendido entre marzo de 2012 y enero de 2013. La inclusión fue de forma consecutiva en aquellos pacientes que cumpliesen los criterios de inclusión y aceptasen participar en el estudio. Todos los pacientes fueron informados del objeto del estudio y dieron su consentimiento por escrito. El proyecto para la realización de este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Ramón y Cajal y se adecuó a los principios de la Declaración de Helsinki.

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue 28.

4.2. Confidencialidad y Protección de datos

Todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado para la participación en el mismo. Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de la historia clínica o facilitados por el paciente, fueron tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estuviesen relacionados con el estudio fueron objeto de comprobación. Esta comprobación la realizó el investigador principal, responsable de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código y sólo el

investigador principal podía relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

4.3. Criterios generales de selección

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico clínico de GPAA.
- Indicación clínica de EPNP.
- Agudeza visual (AV) mejor corregida > 0.3 .
- Acceder libremente y sin compromiso a la realización de este estudio.

El GPAA se definió como la presencia de daño glaucomatoso en el nervio óptico (daño difuso o localizado del ANR o defecto focal de la CFNR) asociado a alteraciones en el campo visual compatibles con glaucoma, en ausencia de enfermedades oculares u otras condiciones que puedan elevar la PIO. La presentación de daño glaucomatoso en el campo visual se definirá como la observación de un Test de Hemicampo de Glaucoma fuera de límites normales en al menos dos campos consecutivos, o la determinación de al menos 3 puntos contiguos en el mismo hemicampo con $P < 1\%$ (siendo al menos uno de ellos $P < 0,5\%$) en la gráfica de desviación patrón.

La indicación de la cirugía no penetrante de glaucoma se realizó bajo criterios clínicos. Se indicó una EPNP en pacientes con GPAA en los que se observara ausencia de control de la enfermedad (daño perimétrico o estructural progresivo) a pesar del tratamiento hipotensor tópico máximo o intolerancia al tratamiento hipotensor tópico.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Cirugía intraocular diferente a extracción de catarata. La intervención de catarata debe haberse realizado al menos 3 meses antes de la inclusión en el estudio, y nunca durante la fase de seguimiento de éste.
- Pacientes con indicación clínica de cirugía combinada de glaucoma y catarata.
- Incapacidad para fijación o insuficiente colaboración para llevar a cabo las exploraciones requeridas.
- Baja calidad de imágenes en EDI-OCT.
- Comorbilidad con otras enfermedades intraoculares o sistémicas que afecten al nervio óptico o el campo visual.
- Rotura intraoperatoria de la membrana trabeculo-descemética y reconversión a trabeculectomía.
- Los pacientes que presentaron $PIO \leq 3$ mmHg en la primera semana de seguimiento postoperatorio fueron excluidos para evitar artefactos de medición debido a la presencia de edema papilar y deformación de los tejidos oculares secundaria a la hipotensión severa mantenida.

4.4. Variables del estudio

- Principal
 - o Espesor del tejido prelaminar y de la LC, y su posición relativa respecto a la línea de referencia (profundidad de la excavación y de la LC) (μm)

- Secundarias
 - Presión intraocular (mmHg)
 - Edad (años)
 - Sexo
 - Longitud axial (milímetros)
 - Espesor corneal central (μm)
 - Histéresis corneal (mmHg)
 - Desviación media (DM) en la perimetría Humphrey (dB)
 - Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (μm)
 - Presencia de pseudoexfoliación
 - Apertura de la membrana de Bruch (μm)

4.5. Plan de trabajo

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva según fueron incluidos en la lista quirúrgica. Una vez comprobados los criterios de inclusión y exclusión, y obtenido el consentimiento del paciente, los participantes fueron sometidos en la primera visita a una exhaustiva anamnesis, con recogida de antecedentes oculares y sistémicos, y registro de edad y sexo.

El estudio oftalmológico previo a la intervención incluyó las siguientes exploraciones:

- AV: determinación de la AV lejana mediante optotipos de Snellen.

- Biomicroscopía con lámpara de hendidura.
- PIO: mediante tonometría de aplanación Goldmann.
- Paquimetría: medida del ECC mediante paquimetría ultrasónica (SP-2000, Tomey Corp., Cambridge, MA), bajo anestesia tópica, realizando 3 medidas consecutivas con una diferencia en un rango de $\pm 5 \mu\text{m}$. Como valor de ECC se tomó la media de las 3 medidas.
- Gonioscopia: mediante lente de 3 espejos de Goldmann.
- Fundoscopia: evaluación estereoscópica del disco óptico y retina.
- Longitud axial: mediante IOL Master (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania).
- Perimetría Humphrey: protocolo SITA-estándar 24-2.
- Espesor de la CFNR y estudio de la LC: mediante OCT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Alemania).

Los pacientes fueron estudiados en el preoperatorio (rango entre 1 y 10 días antes de la intervención quirúrgica) y a la semana, 1 y 3 meses postquirúrgicos. Las exploraciones realizadas en las revisiones postquirúrgicas incluyeron:

- AV: determinación de la AV lejana mediante optotipos de Snellen.
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura.
- PIO: mediante tonometría de aplanación Goldmann.
- Fundoscopia: evaluación estereoscópica del disco óptico y retina.

- Espesor de la CFNR y estudio de la LC: mediante OCT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Alemania).

En un periodo entre 6-12 meses después de la cirugía fue calculada la histéresis corneal mediante el dispositivo ORA (Depew, New York, Estados Unidos). Esta medida no pudo ser tomada en el preoperatorio debido a la no disponibilidad de este aparato hasta el postoperatorio.

4.6. Técnica quirúrgica

Los pacientes fueron intervenidos por tres cirujanos diferentes (G.R.F., FJ.M.N. y C.C.N). La cirugía se realizó bajo anestesia peribulbar. El procedimiento filtrante se practicó en el cuadrante escleral superior. Tras la realización de un colgajo conjuntival base en fórnix y aplicación de diatermia bipolar suave sobre la superficie escleral expuesta, se disecó un tapete escleral de 5 x 5 mm de un tercio del espesor escleral, entrando 1 mm en córnea clara. A continuación se disecó el colgajo escleral profundo pentagonal de 4 x 4 mm y se realizó una paracentesis en cámara anterior. Se procedió a la apertura del canal de Schlemm y disección de la membrana trabeculo-descemética. Posteriormente se realizó la «trabeculectomía ab externo» (resección o pelado del trabeculum yuxtacanalicular) con pinzas de Mermoud, resección del colgajo profundo y colocación, según la elección del cirujano, de implante Esnoper[®] (AJL Ophthalmics, Álava, España) o Aquaflo[®] (Staar Surgical AG) bajo el colgajo superficial, fijándolo a esclera con un punto de nylon 10-0. Por último, se suturó el colgajo escleral superficial con 1-2 puntos sueltos con nylon 10-0 y la conjuntiva con 2-6 puntos de nylon 10-0, inyectándose al finalizar el procedimiento una mezcla de corticoide y antibiótico en el espacio subconjuntival.

En el postoperatorio los pacientes fueron tratados con un colirio de antibiótico y corticoide (Tobradex[®], Alcon Cusí S.A., Barcelona, España) en pauta descendente durante 4-5 semanas.

4.7. Protocolo de adquisición de imágenes

Se realizaron barridos con tecnología EDI-OCT de la CNO a través de pupila no dilatada en el periodo preoperatorio (rango entre 1 y 10 días antes de la intervención quirúrgica) y a la semana, 1 y 3 meses postquirúrgicos. El protocolo comprende la adquisición de imágenes en un área de 5 por 15 grados centrados en la papila con orientación vertical, obteniéndose 13 secciones con una separación de aproximadamente 120 micras y una media de 70 marcos por sección.

El *software* “*Follow-up*” del equipo permite seleccionar la primera exploración como referencia, de manera que las exploraciones postquirúrgicas se realizaron siempre en la misma posición y la medición en las imágenes fue reproducible al ser posible seleccionar siempre el mismo corte en cada exploración.

4.8. Medición de resultados

Entre los cortes obtenidos de la exploración prequirúrgica, se seleccionó el corte vertical más próximo al centro de la CNO que no incluyese grandes vasos (arteria o vena central de la retina). El mismo corte fue seleccionado en las exploraciones de seguimiento. Para las mediciones se utilizaron los calibradores ofrecidos por el *software* del OCT Spectralis. Se utilizó como línea de referencia una línea virtual trazada entre los extremos papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina

(Figura 5). Es un límite arbitrario, pero reproducible. Se trazaron líneas verticales desde la línea de referencia para conocer la distancia de las distintas estructuras laminares a esta línea. Las estructuras analizadas fueron la cara anterior del tejido prelaminar, la cara anterior de la LC y la cara posterior de la LC. Siguiendo este procedimiento, se midió la distancia desde la línea de referencia a estas tres estructuras en tres puntos equidistantes entre sí: punto medio de la línea de referencia y los dos puntos de unión de los tercios externos y tercio medio de la línea de referencia. De esta manera se evita el ANR y los vasos papilares localizados preferentemente en los tercios externos. La **profundidad de la excavación** se definió como la distancia desde la línea de referencia a la cara anterior del tejido prelaminar. La **profundidad de la LC** se definió como la distancia desde la línea de referencia a la cara anterior de la LC. El **espesor del tejido prelaminar** se define como la diferencia entre distancia desde la línea de referencia a la cara anterior de la LC menos la distancia desde la línea de referencia a la superficie del tejido prelaminar. El **espesor de la LC** se definirá como la distancia entre los bordes anteriores y posteriores de alta reflectividad que representan la LC, y se mide calculando la diferencia entre la distancia desde la línea de referencia a la cara posterior de la LC, menos la distancia desde la línea de referencia a la cara anterior de la LC (Figura 6).

Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo observador (C.B.J.). Para valorar la reproducibilidad intraobservador de las mediciones se seleccionaron de forma aleatoria 15 barridos en los que se repitieron las mediciones (9 medidas por imagen, desde la línea de referencia: 3 medidas a la cara anterior del tejido prelaminar, 3 medidas a la cara anterior de la LC y 3 medidas a la cara posterior de la LC) por el mismo observador y se calculó el coeficiente de correlación intraclase. Estas nuevas

mediciones fueron realizadas en días diferentes a las mediciones originales (intervalo 6-12 meses después).

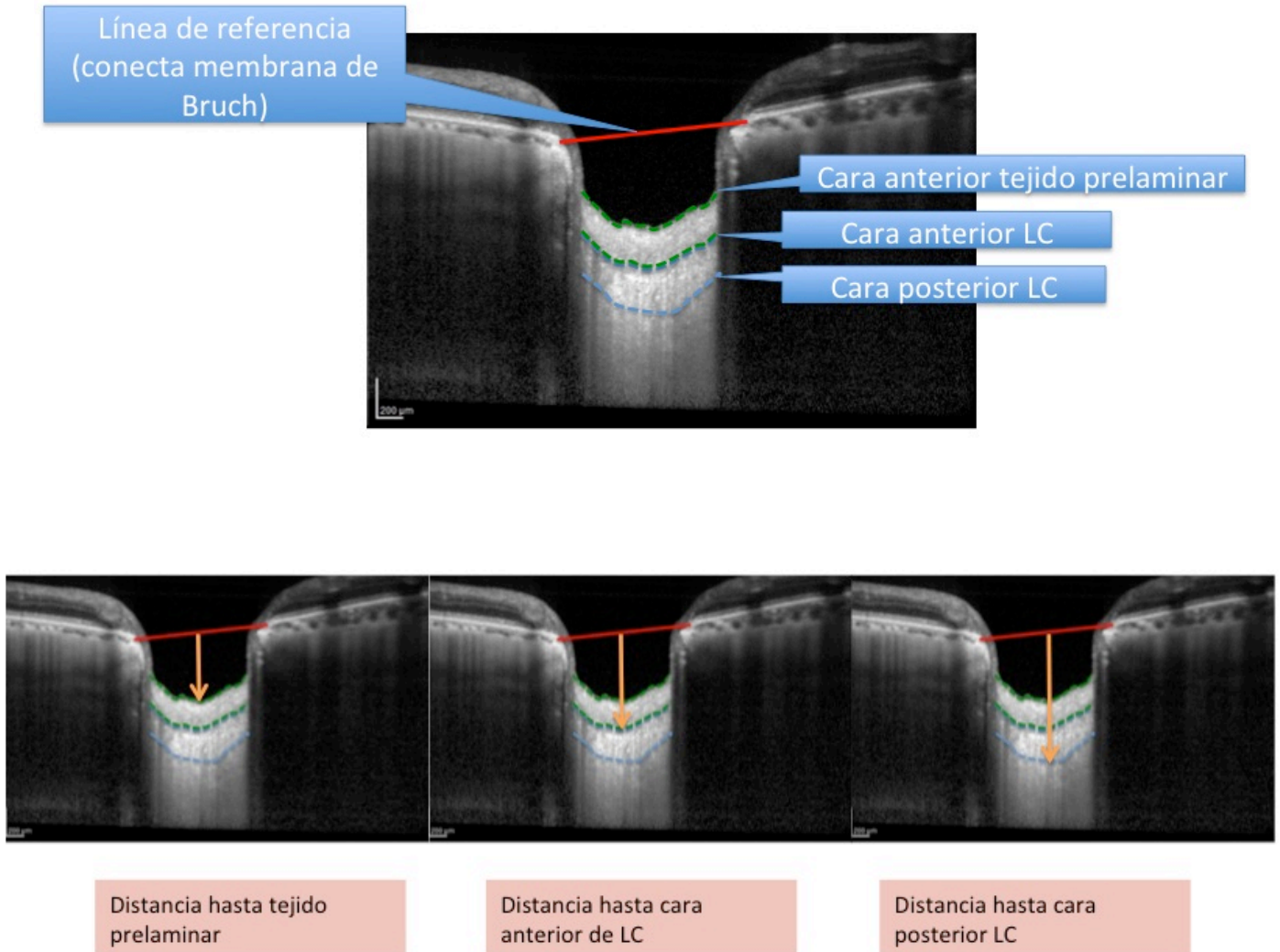


Figura 5. Esquema que representa el método de medición. La línea roja representa la línea de referencia, trazada entre los bordes papilares del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina. Las líneas discontinuas representan la superficie del tejido prelaminar, cara anterior y cara posterior de la LC. Las líneas de medición (en naranja) se dibujaron de forma vertical desde la línea de referencia hasta la superficie del tejido prelaminar, cara anterior y cara posterior de la LC.

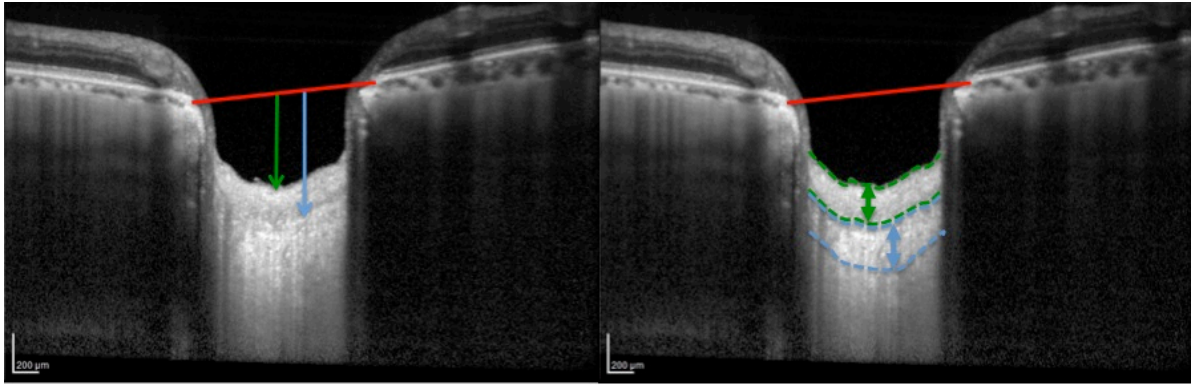


Figura 6. Esquema que representa el método de medición. La línea roja representa la línea de referencia, trazada entre los extremos del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina. A la izquierda la línea verde representa la profundidad de la excavación y la línea azul la profundidad de la LC. A la derecha las líneas discontinuas verdes enmarcan el espesor del tejido prelaminar y las azules el espesor de la LC.

4.9. Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows (versión 15.0, SPSS, Inc.). Se realizó un análisis descriptivo de la muestra mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, o bien con la media y desviación estándar en caso de variables continuas.

Para el análisis comparativo del espesor del tejido preliminar y la lámina cribosa antes y después de la cirugía se utilizó el test de Wilcoxon.

Se estudió la correlación entre la diferencia de espesor del tejido preliminar y la LC y la posición relativa de tejido prelaminar y LC y el descenso de PIO mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Este coeficiente, utilizado para valorar la asociación entre variables cuantitativas, corresponde a la versión no paramétrica del coeficiente de correlación de Pearson, y se basa en los rangos de los datos en lugar de hacerlo en los valores reales.

También se utilizó el análisis de correlación de Spearman para ajustar los valores basales y las diferencias estructurales objetivadas de la CNO con otros parámetros como PIO, LA, DM en la perimetría, ECC o edad. Todos los contrastes fueron bilaterales a un nivel de significación de 0,05.

Para el análisis de reproducibilidad intraobservador se utilizó el coeficiente de correlación intraclase.

5. RESULTADOS

5.1. Estadística descriptiva del grupo de estudio

Se incluyeron 28 ojos de 28 pacientes, de los cuales 15 eran mujeres (53,6 %), que fueron sometidos a EPNP. La edad media fue de $66,5 \pm 11,9$ años (rango 30-84 años). La media del ECC fue $538,8 \pm 28,2$ μm (rango de 485 a 590 μm), la desviación media de la perimetría preoperatoria fue de $-14,8 \pm 8,7$ dB (rango -0,81 a -30,82 dB), el espesor medio de la CFNR fue de $60,6 \pm 16,6$ μm (rango de 35 a 89 μm), y el promedio de longitud axial (LA) fue de $24,3 \pm 2,5$ mm (rango de 21,8 a 34,6 mm). La media de HC fue de $8,60 \pm 1,33$ mmHg. De los 28 pacientes, dos presentaban glaucoma pseudoexfoliativo. 16 pacientes eran fáquicos y 10 pseudofáquicos (en 2 pacientes no se registró el estado de su cristalino) (Tabla 3).

	Media	SD	Rango
Edad (años)	66,5	11,9	30-84
ECC (μm)	538,8	28,2	485-590
Desviación media en la campimetría (dB)	-14,8	8,7	-0,81- -30,82
Espesor CFNR (μm)	60,6	16,6	35-89
LA (mm)	24,3	2,5	21,8-34,6
HC (mmHg)	8,60	1,33	6,30-11,60

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los pacientes (n=28).

De los 41 ojos inicialmente seleccionados, trece fueron excluidos:

- Siete ojos fueron excluidos debido a la mala calidad de la imagen. Se requería una calidad mínima de 15 puntos para considerar la imagen apta para realizar mediciones. La presencia de un temblor superior a la capacidad del sistema de *eye-tracking* para centrar la imagen o la dificultad para colaborar adecuadamente

fueron causas que impidieron la obtención de imágenes valorables (Figuras 7 y 8).

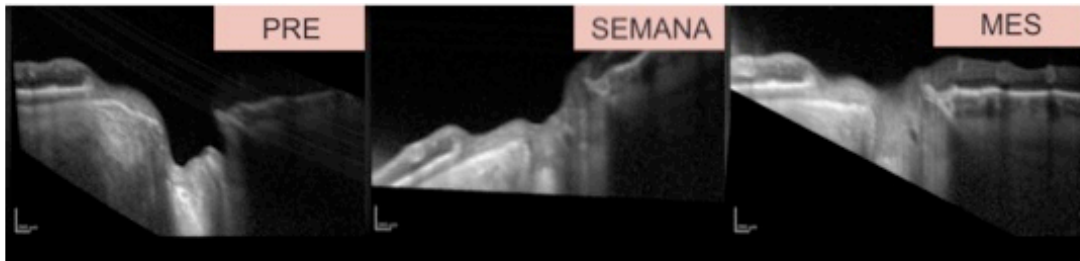


Figura 7. Paciente excluido. Imágenes preoperatorias, a la semana y al mes de la intervención en las que se puede observar la baja resolución de los cortes, con dificultad para diferenciar las diferentes estructuras de la CNO.

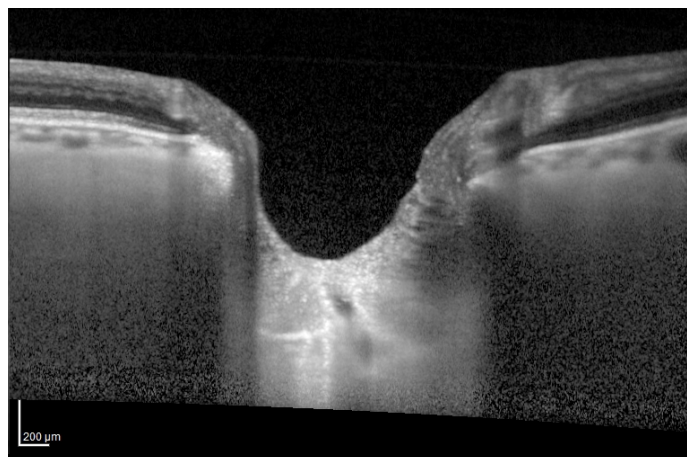


Figura 8. Ejemplo de mala calidad de la imagen, en la que no se pueden distinguir con claridad los límites de la LC.

- Cuatro pacientes fueron excluidos debido a la rotura intraoperatoria de la membrana trabéculo-descemética. El objetivo del estudio es valorar los cambios tras cirugía no perforante, por lo tanto la reconversión de la cirugía a trabeculectomía supuso la exclusión del estudio. Pensamos que la técnica quirúrgica puede ser un factor modificante de la respuesta de la CNO a los

cambios de PIO. Se busca de esta manera evitar factores de confusión, ya que la trabeculectomía se asocia generalmente a una descompresión brusca de la PIO, un mayor riesgo de hipotonía precoz y a un mayor número de complicaciones postoperatorias.

- Dos pacientes fueron excluidos debido a marcada hipotonía postoperatoria (PIO ≤ 3 mmHg en la primera semana del postoperatorio). La observación de una marcada hipotonía que se mantenga más allá de la primera semana del postoperatorio se puede asociar a la presencia de un edema significativo del nervio óptico, que podría impedir la realización de mediciones precisas de las estructuras del nervio óptico. Además, la presencia de pliegues en la membrana de Bruch altera la línea de referencia desde la que se realizan el resto de mediciones. Por otro lado, el objetivo de este estudio es describir los cambios en la CNO en situaciones de normalidad, y no en el contexto de una complicación postquirúrgica como es la hipotonía persistente, que es una complicación infrecuente tras una EPNP (Figura 9). Lee,^{133,138} en estudios en el que valoraban los cambios papilares tras la reducción médica o quirúrgica de la PIO, también excluía a los pacientes con PIO ≤ 5 mmHg para evitar errores de medición debido a las alteraciones que se producen en la longitud axial y la curvatura corneal.

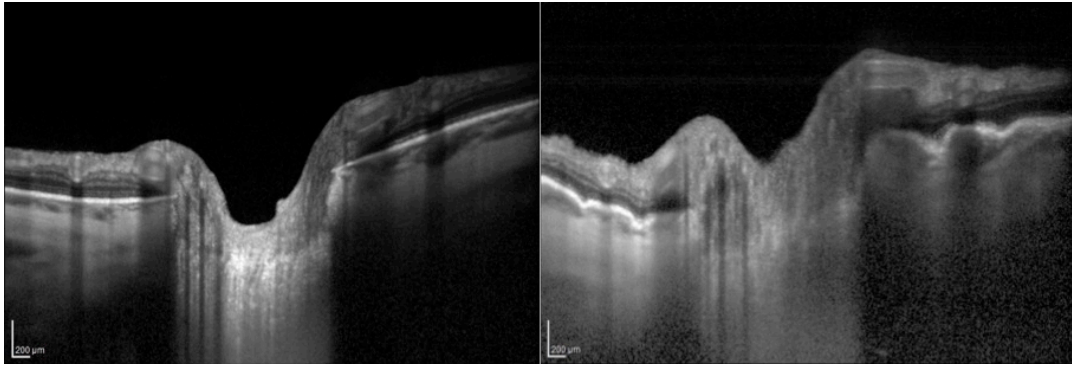


Figura 9. Paciente excluido por hipotensión marcada persistente. Imágenes pre y postquirúrgicas de un paciente excluido por hipotensión < 3 mmHg a la semana de la cirugía. Izquierda: imagen preoperatoria de la CNO, PIO preoperatoria 22 mmHg. Derecha: imagen postoperatoria de la CNO, se observa abundante edema en la CNO y en capas profundas de la retina. PIO postoperatoria 2 mmHg. Se pueden apreciar pliegues en la membrana de Bruch.

5.2. Reproducibilidad de las mediciones

15 barridos seleccionados al azar fueron reevaluados al completar el estudio para calcular los coeficientes intraclase. Las nuevas mediciones fueron realizadas siguiendo la misma metodología que las originales. Los coeficientes de correlación intraclase para la medición de la excavación de la CNO, y de las posiciones de las superficies anterior y posterior de la LC fueron 0,999, 0,978 y 0,564, respectivamente. Aunque la superficie posterior de la LC podía ser observada en la mayoría de las imágenes, la determinación de sus límites precisos fue difícil en muchas ocasiones. Debido a este bajo coeficiente de correlación en la medición de la superficie posterior de la LC, consideramos que este parámetro, así como el espesor de la LC que se calcula a partir de este dato, tienen una fiabilidad menor que el resto de parámetros (Figura 10).

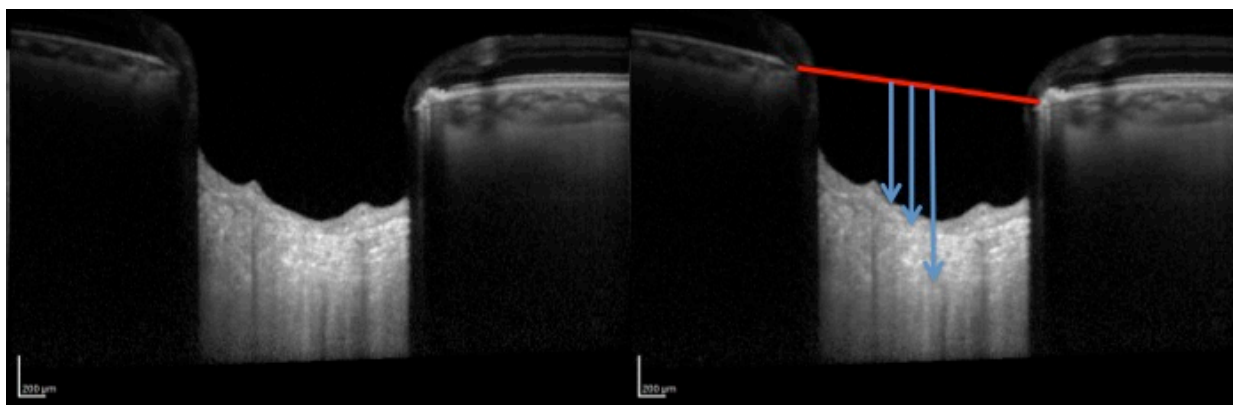


Figura 10. Imagen prequirúrgica en la que se puede observar con precisión la cara anterior de la LC, sin embargo, el límite posterior presenta un borde impreciso. La línea roja señala línea de referencia (apertura de la membrana de Bruch) y las líneas azules, de izquierda a derecha, la cara anterior del tejido prelaminar y las caras anterior y posterior de la LC.

5.3. CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS PREOPERATORIAS

Configuración basal de la CNO

Espesor preoperatorio del tejido prelaminar y la LC

El espesor medio prequirúrgico del tejido prelaminar y la LC fue respectivamente de $167,7 \pm 67,2 \mu\text{m}$ y $132,0 \pm 26,4 \mu\text{m}$ (Tabla 4).

	Media \pm SD	Rango
Tejido prelaminar (μm)	$167,7 \pm 67,2$	45,67-336,0
LC(μm)	$132,0 \pm 26,4$	74,0-196,0

Tabla 4. Media, desviación estándar y rango del espesor preoperatorio del tejido prelaminar y LC.

Profundidad preoperatoria de la excavación y de la LC

Tomando como referencia la línea de apertura de la membrana de Bruch, se estudió la profundidad media preoperatoria de la excavación y de la cara anterior de la LC, obteniéndose unas mediciones de $297,1 \pm 126,2 \mu\text{m}$ y $464,7 \pm 103,0 \mu\text{m}$, respectivamente (Tabla 5).

	Media \pm SD	Rango
Profundidad de la excavación (μm)	297,1 \pm 126,2	46,0-594,6
Profundidad de la LC (μm)	464,7 \pm 103,0	298,6-690,6

Tabla 5. Media, desviación estándar y rango de la profundidad de la excavación y de la LC.

Correlaciones entre la configuración basal de la CNO y varios parámetros (edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, DM en perimetría y PIO preoperatoria)

Espesor preoperatorio del tejido prelaminar y la LC

Utilizando el análisis de correlación bivariada de Spearman, se estudió si existían correlaciones significativas entre los espesores prequirúrgicos del tejido prelaminar y la LC y parámetros como la edad, la LA, el ECC, la HC, el espesor de la CFNR, la DM en perimetría y la PIO preoperatoria.

En cuanto al estudio del espesor preoperatorio del tejido prelaminar, no se observó correlación significativa con la edad (0,173; $P=0,379$), la LA (-0,236; $P=0,235$), el ECC (-0,009; $P=0,964$), la HC (0,243; $P=0,316$), la DM en la perimetría (-0,119; $P=0,626$) o la PIO preoperatoria (0,276; $P=0,155$). La correlación entre el espesor preoperatorio del tejido prelaminar y el espesor de la CFNR resultó positiva (0,463;

$P=0,017$), es decir, se observó mayor espesor preoperatorio del tejido prelaminar a mayor espesor de la CFNR (Tabla 6).

	Edad	LA	ECC	HC	Espesor de la CFNR	DM en la perimetría	PIO preoperatoria
Espesor preoperatorio del tejido prelaminar	0,173 $P=0,379$	-0,236 $P=0,235$	-0,009 $P=0,964$	0,243 $P=0,316$	0,463 $P=0,017$	-0,119 $P=0,626$	0,276 $P=0,155$

Tabla 6. Análisis de correlación de Spearman entre el espesor preoperatorio del tejido prelaminar y la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, desviación media en la perimetría y PIO preoperatoria.

No se observó correlación significativa entre el espesor preoperatorio de la LC y la edad (0,088; $P=0,657$), la LA (0,229; $P=0,251$), el espesor de la CFNR (-0,145; $P=0,479$), la HC (-0,040; $P=0,872$), la DM en la perimetría (-0,369; $P=0,120$) o la PIO preoperatoria (-0,203; $P=0,300$). La correlación entre el espesor preoperatorio de la LC y el ECC resultó positiva y estadísticamente significativa (0,457; $P=0,019$), es decir, se observó un mayor espesor de la LC a mayor espesor corneal central (Tabla 7).

	Edad	LA	ECC	HC	Espesor de la CFNR	DM en la perimetría	PIO preoperatoria
Espesor preoperatorio de la LC	0,088 $P=0,657$	0,229 $P=0,251$	0,457 $P=0,019$	-0,040 $P=0,872$	-0,145 $P=0,479$	-0,369 $P=0,120$	-0,203 $P=0,300$

Tabla 7. Análisis de correlación de Spearman entre el espesor preoperatorio de la LC y la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, DM en la perimetría y PIO preoperatoria.

Profundidad de la excavación y de la LC

Mediante el análisis de correlación bivariada de Spearman, se estudió si existía correlación entre la profundidad de la excavación y de la LC prequirúrgicas y parámetros como la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, DM en perimetría y PIO preoperatoria, sin observarse resultados con significación estadística (Tablas 8 y 9).

	Edad	LA	ECC	HC	Espesor de la CFNR	DM en la perimetría	PIO preoperatoria
Profundidad preoperatoria de la excavación	0,091 <i>P</i> =0,647	0,045 <i>P</i> =0,823	-0,190 <i>P</i> =0,353	-0,299 <i>P</i> =0,214	0,203 <i>P</i> =0,319	0,427 <i>P</i> =0,068	-0,240 <i>P</i> =0,218

Tabla 8. Análisis de correlación de Spearman entre la profundidad preoperatoria de la excavación y la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, DM en la perimetría y PIO preoperatoria.

	Edad	LA	ECC	HC	Espesor de la CFNR	DM en la perimetría	PIO preoperatoria
Profundidad preoperatoria de la LC	0,220 <i>P</i> =0,262	-0,180 <i>P</i> =0,369	-0,360 <i>P</i> =0,071	-0,246 <i>P</i> =0,311	0,042 <i>P</i> =0,837	0,445 <i>P</i> =0,056	-0,091 <i>P</i> =0,646

Tabla 9. Análisis de correlación de Spearman entre la profundidad preoperatoria de la LC y la edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, DM en la perimetría y PIO preoperatoria.

Pseudoexfoliación y configuración basal de la CNO

En la muestra sólo dos pacientes presentaban pseudoexfoliación. El hecho de que la mayoría de los pacientes con pseudoexfoliación suelen ser sometidos a una cirugía combinada de glaucoma y catarata puede ser la razón que justifique la baja tasa de ojos

con pseudoexfoliación en esta muestra. Además, 10 de los 28 pacientes eran pseudofáquicos, siendo más difícil detectar la presencia de pseudoexfoliación en los ojos ya intervenidos de catarata. Debido al bajo número de la muestra no se pudo realizar estudio estadístico al respecto.

Sexo y configuración basal de la CNO

Mediante la prueba U de Mann-Whitney se estudió si existían diferencias en el espesor del tejido prelaminar y la LC en relación con el sexo; y entre la profundidad de la excavación y la profundidad de la LC y el sexo, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (Tabla 10).

	Media \pm SD MUJERES	Media \pm SD HOMBRES	<i>P</i>
Espesor del tejido prelaminar (μm)	168,93 \pm 85,06	166,10 \pm 41,65	0,730
Espesor de la LC (μm)	132,51 \pm 33,49	131,46 \pm 16,33	0,982
Profundidad de la excavación (μm)	295,75 \pm 132,2	298,67 \pm 124,29	0,628
Profundidad de la LC (μm)	464,70 \pm 106,81	464,78 \pm 106,48	0,908

Tabla 10. Media y desviación estándar del espesor preoperatorio del tejido prelaminar y LC en mujeres y hombres, y significación estadística de la comparación entre los grupos.

5.4 MODIFICACIONES POSTOPERATORIAS

Cambios en el espesor y posición relativa del tejido prelaminar y LC tras la cirugía

El espesor del tejido prelaminar aumentó significativamente en la primera semana (23,6%; $P < 0,001$), en el primer mes (9,9%; $P = 0,003$), y en el tercer mes después de la operación (6,4%; $P = 0,016$).

El espesor de la LC no sufrió cambios significativos en el postoperatorio ($P=0,782$, $P=0,246$ y $P=0,253$ a la semana, mes y trimestre, respectivamente).

Se observó una reducción significativa de la excavación una semana (22,3%; $P < 0,001$), un mes (13,7%; $P < 0,001$) y tres meses después de la cirugía (9,8%; $P=0,001$).

El desplazamiento anterior de la LC fue limitado, pero estadísticamente significativo a la semana (4,5%; $P=0,003$), un mes (3,8%; $P=0,014$), y tres meses después de la operación (3,3%; $P=0,010$) (Tabla 11, Figura 11).

	Precirugía Media±SD	Postoperatorio 1 semana Media±SD	%	<i>P</i>	Postoperatorio 1 mes Media±SD	%	<i>P</i>	Postoperatorio 3 meses Media±SD	%	<i>P</i>
PIO (mmHg)	18,7±4,3	9,1±4,0	-50,2%	<0,001	11,4±3,7	-36,2%	<0,001	13,1±3,6	-27,6%	<0,001
Profundidad de la excavación (µm)	297,1±126,2	234,6±123,5	-22,3%	<0,001	262,2±129,7	-13,7%	<0,001	268,6±123,4	-9,8%	<0,001
Profundidad de la cara anterior de la LC (µm)	464,7±103,0	440,6±90,6	-4,5%	0,003	445,6±102,2	-3,8%	0,014	447,5±96,0	-3,3%	0,010
Espesor del tejido prelaminar (µm)	167,6±67,2	205,9±85,1	23,6%	<0,001	183,3±74,2	9,9%	0,003	178,8±74,3	6,4%	0,016
Espesor de la LC (µm)	132,0±26,4	132,4±26,7	0,3%	0,782	134,4±30,3	1,8%	0,246	134,6±29,9	1,9%	0,253

Tabla 11. Media y desviación estándar de la distancia de la línea de referencia a la superficie del tejido prelaminar, de la distancia de la línea de referencia a la cara anterior de la LC, del espesor del tejido prelaminar y del espesor de la LC antes de la cirugía y una semana, un mes y tres meses después de la cirugía, porcentaje de cambio y significación estadística (*P*).

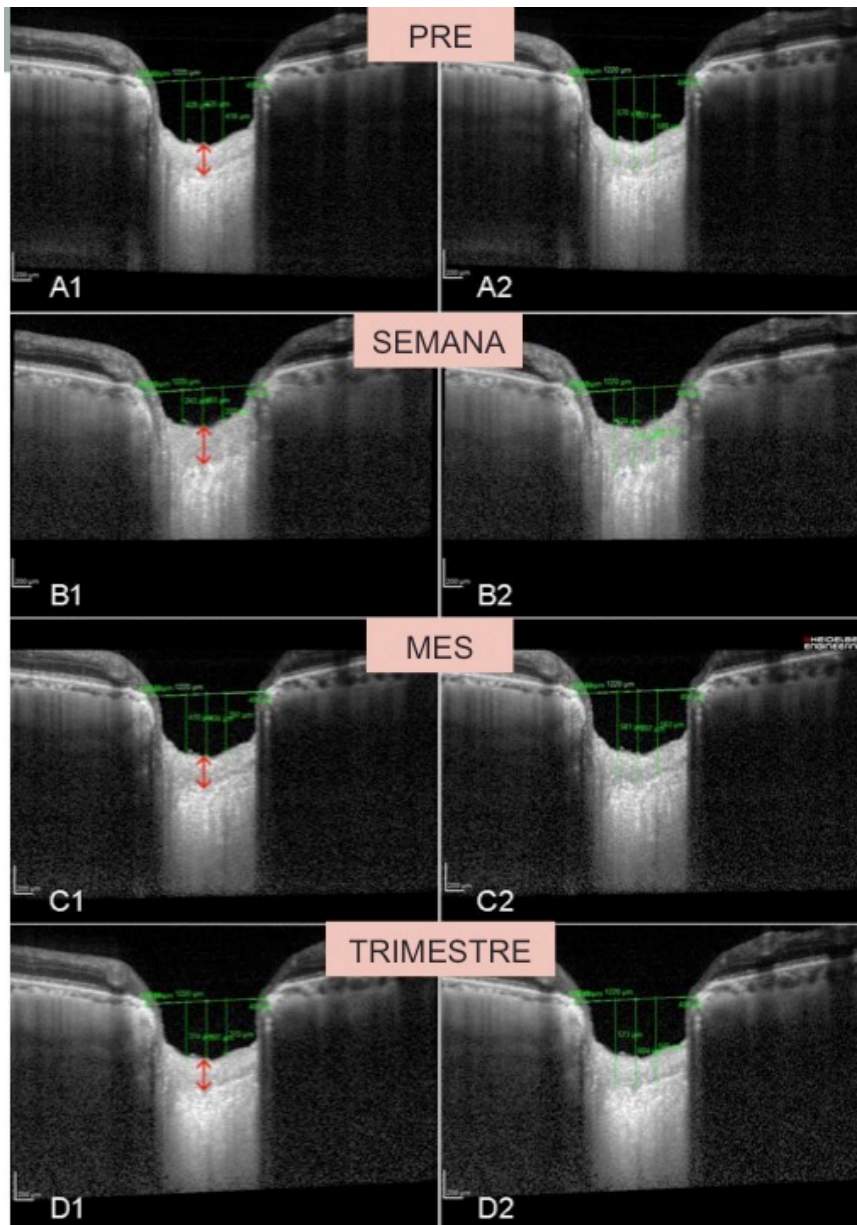


Figura 11. Imágenes obtenidas antes de la operación (A1, A2), y en la primera semana (B1, B2), primer mes (C1, C2), y trimestre (D1, D2) después de la operación, en las que se puede observar la metodología de medición. La PIO se redujo de 18 mmHg a 6 mmHg en la semana 1, 13 mmHg en el primer mes y 14 mmHg a los 3 meses después de la cirugía. Se estableció una línea de referencia que conecta la terminación de la membrana de Bruch (líneas horizontales). Se midieron tres líneas verticales que conectan los puntos de la línea de referencia a la superficie anterior del tejido prelaminar (A1, B1, C1, D1) y a la superficie anterior de la LC (A2, B2, C2, D2) (líneas verticales). El espesor del tejido prelaminar aparece señalado con la flecha roja, pudiéndose observar su aumento en B1, siendo el desplazamiento laminar leve (B2). El espesor prelaminar disminuye en el primer mes (C1), hasta valores próximos a los preoperatorios a los 3 meses de la operación (D1). La LC muestra un leve desplazamiento anterior que se mantiene relativamente estable en el postoperatorio (B2, C2, D2).

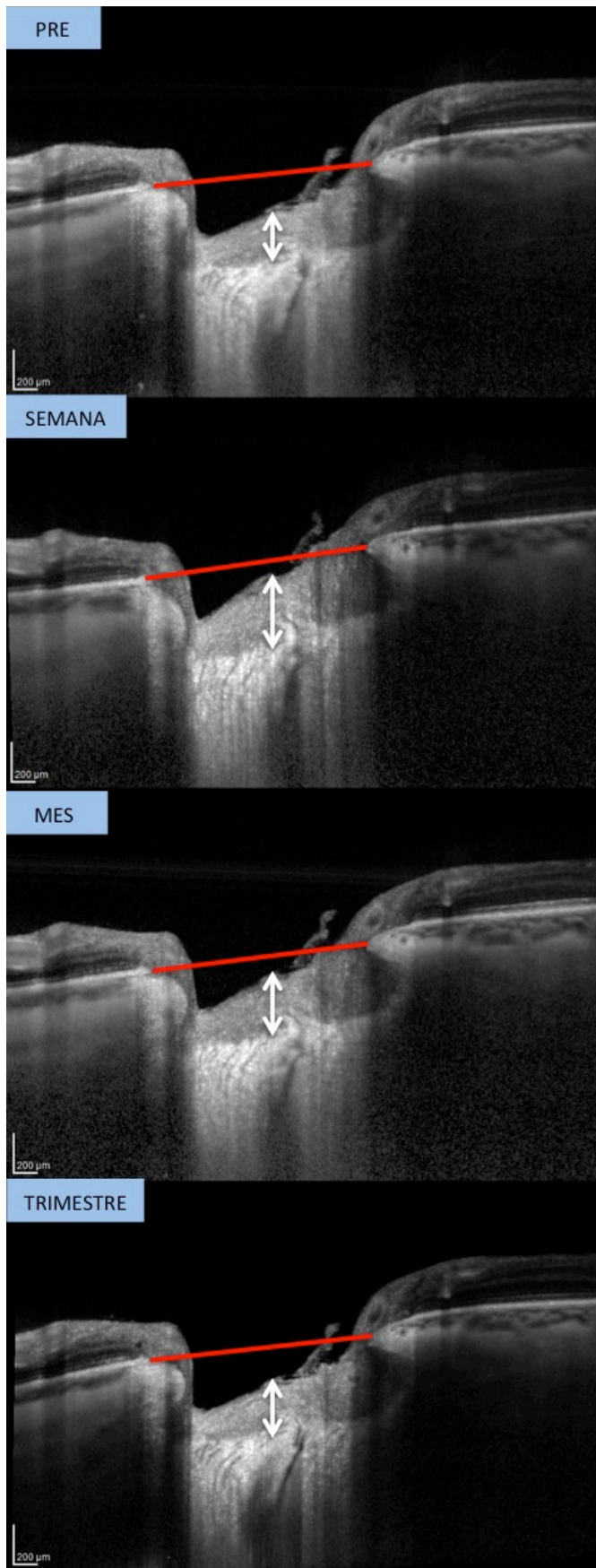


Figura 12. Imágenes del preoperatorio y el postoperatorio en la primera semana, mes y trimestre. Se puede observar el incremento del espesor del tejido prelaminar (flecha blanca) en la primera semana, cambios que revierten parcialmente al mes de la cirugía.

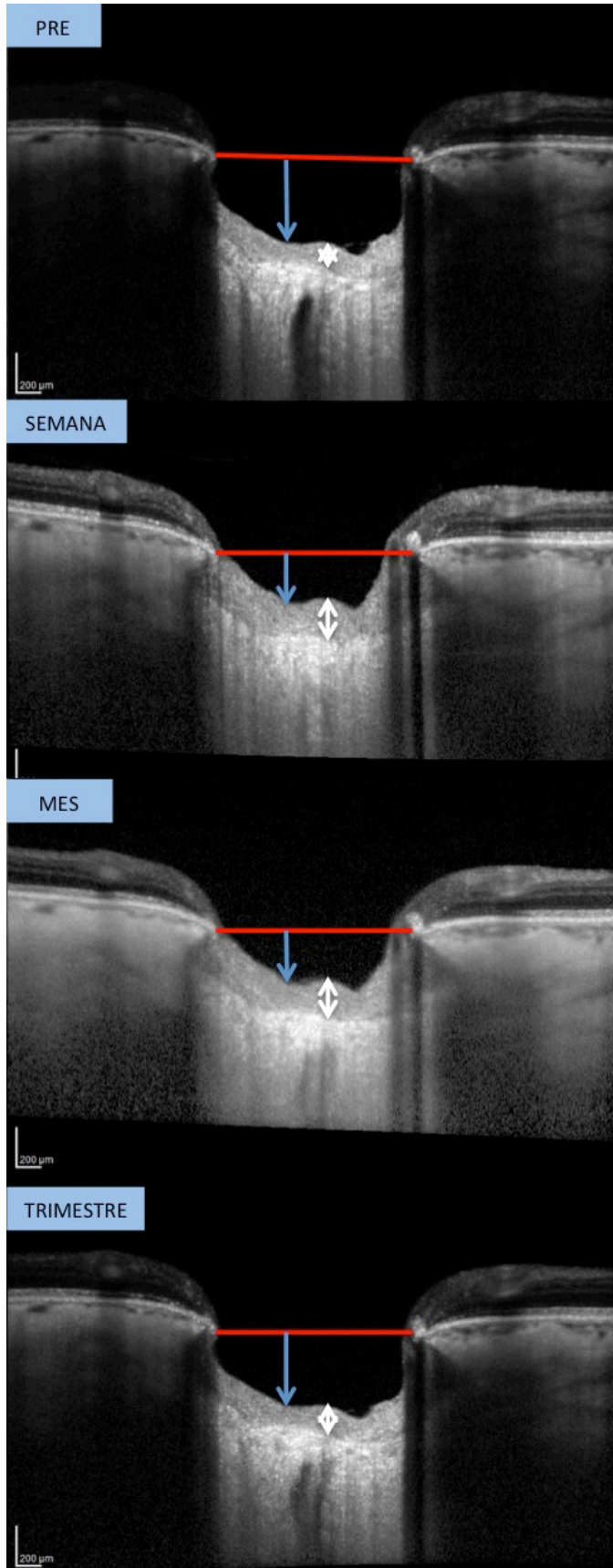


Figura 13. Imágenes del preoperatorio y el postoperatorio en la primera semana, mes y trimestre. Se puede observar el incremento del espesor del tejido prelaminar (flecha blanca) y la reducción de la excavación (línea azul) en la primera semana, cambios que revierten parcialmente al mes de la cirugía.

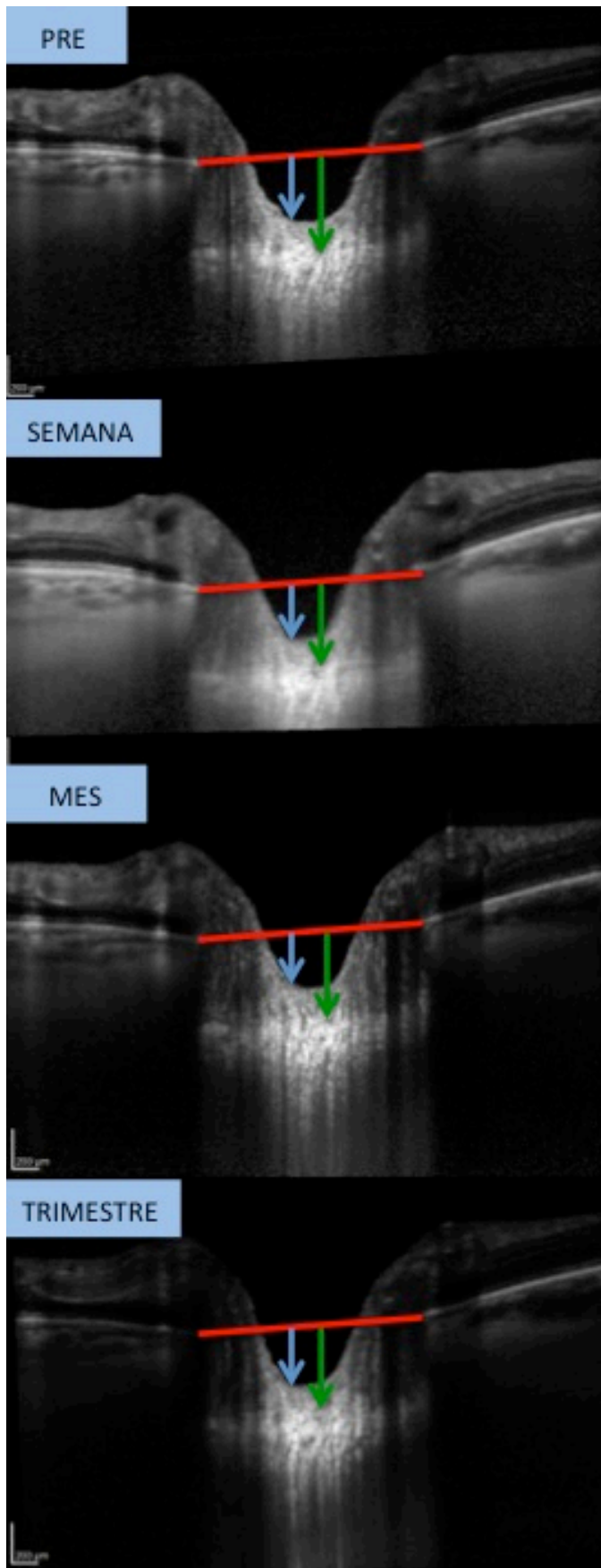


Figura 14. Imágenes del preoperatorio y el postoperatorio en la primera semana, mes y trimestre. La línea roja es la línea de referencia, la flecha azul la profundidad de la excavación y la flecha verde la profundidad de la LC. Se observa una reducción de la profundidad de la excavación y de la LC, cambios que revierten parcialmente al mes y trimestre.

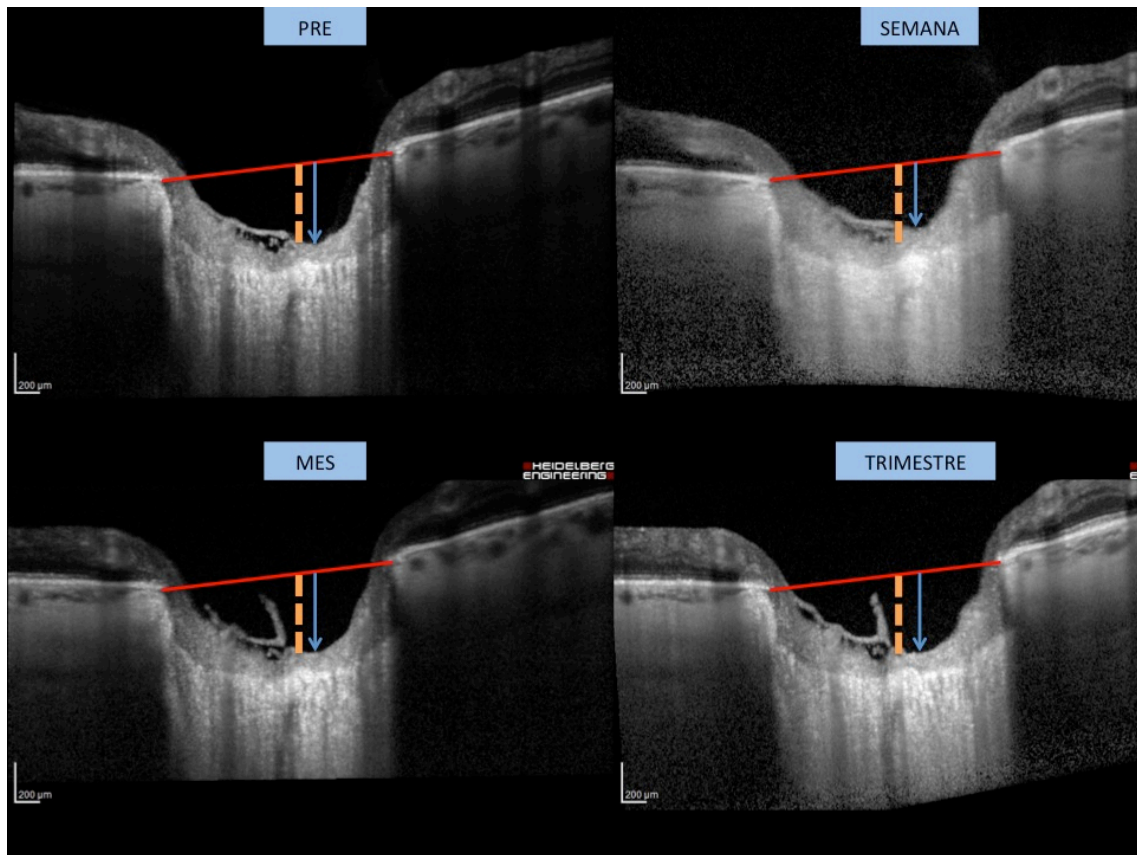


Figura 15. Imágenes del preoperatorio y el postoperatorio en la primera semana, mes y trimestre. La línea roja es la apertura de la membrana de Bruch, la flecha azul es la distancia hasta la cara anterior del tejido prelaminar y la línea naranja es una línea de igual tamaño en las 4 imágenes que demuestra la disminución de la excavación en la primera semana postoperatoria, cambios que revierten casi totalmente al mes y trimestre.

Resultados de la PIO

Se observó una disminución estadísticamente significativa de la PIO media de $18,7 \pm 4,3$ mmHg a $9,1 \pm 4,0$ mmHg en la primera semana, $11,4 \pm 3,7$ mmHg al mes y $13,1 \pm 3,6$ mmHg a los tres meses de la intervención ($P < 0,001$) (Tabla 12).

	Precirugía Media±SD	Postoperatorio 1 semana Media±SD	%	<i>P</i>	Postoperatorio 1 mes Media±SD	%	<i>P</i>	Postoperatorio 3 meses Media±SD	%	<i>P</i>
PIO (mmHg)	18,7±4,3	9,1±4,0	-50,2%	<0,001	11,4±3,7	-36,2%	<0,001	13,1±3,6	-27,6%	<0,001

Tabla 12. Media y desviación estándar (SD) de la PIO antes de la cirugía y una semana, un mes y tres meses después de la cirugía, porcentaje de cambio y significación estadística (*P*).

Correlación entre los cambios anatómicos y la PIO

Utilizando el análisis de correlación de Spearman, se encontró una correlación positiva entre la reducción de la PIO (valor absoluto) y la reducción de la excavación a la semana (0,398; $P=0,036$) y al mes (0,502; $P=0,006$). El desplazamiento anterior de la cara anterior de la LC también mostró correlación positiva con la reducción de la PIO en la primera semana (0,435; $P=0,021$) y al mes (0,417; $P=0,027$). Estos cambios no fueron estadísticamente significativos en el tercer mes ($P=0,408$ y $P=0,483$, respectivamente).

No se encontró correlación estadística significativa entre la reducción absoluta de la PIO y el aumento de espesor del tejido prelaminar o de la LC (Tabla 13).

También se estudió si estos cambios valorados de forma porcentual guardaban relación con la reducción porcentual de la PIO. Se confirmó nuevamente la correlación entre la reducción porcentual PIO y la reducción porcentual de la excavación y entre la reducción porcentual PIO y la reducción porcentual de la profundidad de la LC. También se observó una correlación significativa entre el aumento porcentual del tejido prelaminar al mes y la reducción porcentual de PIO al mes (Tabla 14).

	Reducción de la PIO		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción de la excavación.	0,398 P=0,036	0,502 P=0,006	0,173 P=0,408
Reducción de la profundidad de la LC.	0,435 P=0,021	0,417 P=0,027	0,147 P=0,483
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	0,190 P=0,333	0,239 P=0,221	0,159 P=0,449
Incremento del espesor de la LC.	0,329 P=0,870	0,291 P=0,134	0,015 P=0,943

Tabla 13. Análisis de correlación de Spearman entre la reducción de la PIO y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses postquirúrgicos.

	Reducción porcentual de la PIO		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	0,393 P=0,039	0,530 P=0,004	0,226 P=0,277
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	0,486 P=0,009	0,445 P=0,018	0,187 P=0,371
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	0,369 P=0,053	0,380 P=0,046	0,280 P=0,175
Incremento porcentual del espesor de la LC.	0,324 P=0,093	0,353 P=0,065	0,030 P=0,891

Tabla 14. Análisis de correlación de Spearman entre la reducción porcentual de la PIO y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses postquirúrgicos.

Cambios postquirúrgicos en la apertura de la membrana de Bruch y del espesor de la CFNR

El diámetro medio preoperatorio de la apertura papilar de la membrana de Bruch fue de $1649,6 \pm 329,8$ micras, sin cambios significativos durante el seguimiento en la primera semana ($P=0,475$), en el primer mes ($P=0,648$) y en el tercer mes ($P=0,966$).

Se pudo observar un ligero aumento (1,82 micras) del espesor de la CFNR dentro de la primera semana ($P=0,013$). Este cambio se revierte en el primer ($P=0,292$) y el tercer meses ($P=0,793$), con valores medios sin diferencias significativas respecto a los basales (Tabla 15).

	Precirugía Media±SD	Postoperatorio 1 semana Media±SD	%	<i>P</i>	Postoperatorio 1 mes Media±SD	%	<i>P</i>	Postoperatorio 3 meses Mean±SD	%	<i>P</i>
Apertura de la membrana de Bruch (µm)	1649,6±329,8	1649,6±341,6	0,06%	0,475	1646,1±339,9	-0,09%	0,648	1646,8±38,8	-0,05%	0,966
Espesor de la CFNR (µm)	60,68±16,6	62,5±17,4	2,9%	0,013	59,5±17,0	-1,7%	0,292	60,2±17,0	-0,7%	0,793

Tabla 15. Media y desviación estándar de la apertura de la membrana de Bruch y el espesor de la CFNR antes de la cirugía y una semana, un mes y tres meses después de la cirugía, porcentaje de cambio y significación estadística (*P*).

Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios postoperatorios

Se estudió si existía correlación entre la configuración basal de la CNO (el grado de apertura de la membrana de Bruch, la excavación y profundidad de la LC preoperatoria, los espesores prequirúrgicos del tejido prelaminar y de la LC) y los cambios papilares observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO (Tablas 16-21).

Se observó una correlación estadística positiva entre la profundidad basal de la excavación y la profundidad basal de la LC y la reducción de la excavación y la reducción de la profundidad de la LC en la primera semana. Es decir, a mayor excavación y profundidad de la LC iniciales, mayor reducción de la excavación y desplazamiento anterior de la LC. Estos resultados también fueron significativos al analizar la reducción porcentual de la profundidad de la LC (Tablas 16 y 17, Figura 16).

Al trimestre, nuevamente se observó una correlación positiva entre la profundidad basal de la excavación y de la LC y las reducciones de la excavación y de la profundidad de la LC. En los resultados porcentuales, sólo resultó significativa la relación profundidad basal de la LC/reducción porcentual de la profundidad de la LC (Tablas 20 y 21).

	1 semana				
	Apertura membrana Bruch	Profundidad basal excavación	Profundidad basal de la LC	Espesor basal del tejido prelaminar	Espesor basal de la LC
Reducción de la excavación.	-0,031 <i>P</i> =0,876	0,392 <i>P</i>=0,039	0,488 <i>P</i>=0,008	0,105 <i>P</i> =0,595	-0,233 <i>P</i> =0,233
Reducción de la profundidad de la LC.	0,107 <i>P</i> =0,587	0,529 <i>P</i>=0,004	0,544 <i>P</i>=0,003	-0,117 <i>P</i> =0,555	-0,213 <i>P</i> =0,277
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	-0,191 <i>P</i> =0,315	0,134 <i>P</i> =0,495	0,282 <i>P</i> =0,146	0,309 <i>P</i> =0,110	-0,126 <i>P</i> =0,521
Incremento del espesor de la LC.	0,197 <i>P</i> =0,315	0,153 <i>P</i> =0,436	0,140 <i>P</i> =0,477	-0,072 <i>P</i> =0,717	-0,344 <i>P</i> =0,073

Tabla 16. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO en la primera semana.

	1 semana				
	Apertura membrana Bruch	Profundidad basal excavación	Profundidad basal de la LC	Espesor basal del tejido prelaminar	Espesor basal de la LC
Reducción porcentual de la excavación.	-0,089 <i>P</i> =0,654	0,031 <i>P</i> =0,875	0,196 <i>P</i> =0,316	0,332 <i>P</i> =0,085	-0,170 <i>P</i> =0,386
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	0,107 <i>P</i> =0,587	0,503 <i>P</i>=0,006	0,496 <i>P</i>=0,007	-0,145 <i>P</i> =0,461	-0,176 <i>P</i> =0,370
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	-0,091 <i>P</i> =0,644	0,311 <i>P</i> =0,107	0,274 <i>P</i> =0,158	-0,068 <i>P</i> =0,731	-0,071 <i>P</i> =0,721
Incremento porcentual del espesor de la LC.	0,212 <i>P</i> =0,278	0,136 <i>P</i> =0,491	0,130 <i>P</i> =0,511	-0,045 <i>P</i> =0,818	-0,346 <i>P</i> =0,071

Tabla 17. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares porcentuales observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO en la primera semana.

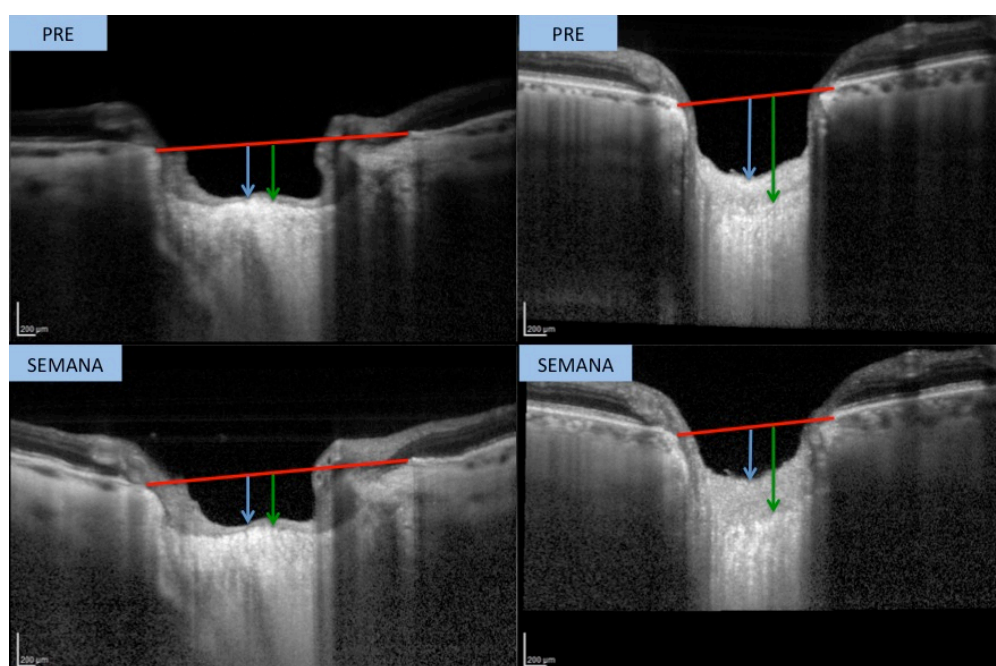


Figura 16. Imágenes prequirúrgicas y postquirúrgicas de dos pacientes distintos a la izquierda y derecha. El paciente de la izquierda presenta menos profundidad de la excavación y de la LC, observándose pequeños cambios postquirúrgicos. El paciente de la derecha presenta mayor profundidad de la excavación y de la LC basales, observándose cambios más marcados en el postoperatorio.

	1 mes				
	Apertura membrana Bruch	Profundidad basal excavación	Profundidad basal de la LC	Espesor basal del tejido prelaminar	Espesor basal de la LC
Reducción de la excavación.	0,113 <i>P</i> =0,568	0,094 <i>P</i> =0,634	0,139 <i>P</i> =0,481	0,101 <i>P</i> =0,610	-0,386 <i>P</i> =0,053
Reducción de la profundidad de la LC.	0,123 <i>P</i> =0,534	0,188 <i>P</i> =0,337	0,235 <i>P</i> =0,228	0,008 <i>P</i> =0,969	-0,385 <i>P</i> =0,053
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	-0,021 <i>P</i> =0,916	0,113 <i>P</i> =0,568	0,098 <i>P</i> =0,620	-0,018 <i>P</i> =0,930	-0,138 <i>P</i> =0,484
Incremento del espesor de la LC.	0,005 <i>P</i> =0,980	0,001 <i>P</i> =0,996	0,113 <i>P</i> =0,566	0,219 <i>P</i> =0,262	-0,367 <i>P</i> =0,052

Tabla 18. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO al mes.

	1 mes				
	Apertura membrana Bruch	Profundidad basal excavación	Profundidad basal de la LC	Espesor basal del tejido prelaminar	Espesor basal de la LC
Reducción porcentual de la excavación.	0,048 <i>P</i> =0,810	-0,098 <i>P</i> =0,620	-0,021 <i>P</i> =0,914	0,229 <i>P</i> =0,242	-0,271 <i>P</i> =0,162
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	0,108 <i>P</i> =0,583	0,170 <i>P</i> =0,386	0,199 <i>P</i> =0,311	-0,015 <i>P</i> =0,938	-0,316 <i>P</i> =0,101
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	0,094 <i>P</i> =0,634	0,207 <i>P</i> =0,291	0,118 <i>P</i> =0,551	-0,187 <i>P</i> =0,342	-0,087 <i>P</i> =0,660
Incremento porcentual del espesor de la LC.	-0,016 <i>P</i> =0,934	0,021 <i>P</i> =0,914	0,145 <i>P</i> =0,461	0,229 <i>P</i> =0,240	-0,333 <i>P</i> =0,053

Tabla 19. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares porcentuales observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO al mes.

	3 meses				
	Apertura membrana Bruch	Profundidad basal excavación	Profundidad basal de la LC	Espesor basal del tejido prelaminar	Espesor basal de la LC
Reducción de la excavación.	-0,013 <i>P</i> =0,946	0,384 <i>P</i>=0,044	0,501 <i>P</i>=0,007	0,084 <i>P</i> =0,670	-0,338 <i>P</i> =0,078
Reducción de la profundidad de la LC.	0,031 <i>P</i> =0,875	0,406 <i>P</i>=0,032	0,530 <i>P</i>=0,004	0,041 <i>P</i> =0,838	-0,349 <i>P</i> =0,069
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	-0,204 <i>P</i> =0,298	0,117 <i>P</i> =0,553	0,219 <i>P</i> =0,264	0,119 <i>P</i> =0,545	0,006 <i>P</i> =0,977
Incremento del espesor de la LC.	0,173 <i>P</i> =0,388	0,044 <i>P</i> =0,829	0,098 <i>P</i> =0,626	0,112 <i>P</i> =0,577	-0,039 <i>P</i> =0,848

Tabla 20. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO al trimestre.

	3 meses				
	Apertura membrana Bruch	Profundidad basal excavación	Profundidad basal de la LC	Espesor basal del tejido prelaminar	Espesor basal de la LC
Reducción porcentual de la excavación.	-0,037 <i>P</i> =0,851	0,165 <i>P</i> =0,402	0,314 <i>P</i> =0,103	0,228 <i>P</i> =0,243	-0,286 <i>P</i> =0,140
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	0,063 <i>P</i> =0,748	0,307 <i>P</i> =0,112	0,411 <i>P</i>=0,030	0,031 <i>P</i> =0,875	-0,307 <i>P</i> =0,113
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	-0,191 <i>P</i> =0,330	0,152 <i>P</i> =0,441	0,221 <i>P</i> =0,258	0,025 <i>P</i> =0,901	-0,052 <i>P</i> =0,793
Incremento porcentual del espesor de la LC.	0,189 <i>P</i> =0,346	0,088 <i>P</i> =0,663	0,167 <i>P</i> =0,406	0,147 <i>P</i> =0,466	-0,120 <i>P</i> =0,550

Tabla 21. Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios papilares porcentuales observados tras la reducción postquirúrgica de la PIO al trimestre.

Correlaciones entre los cambios anatómicos y otros parámetros (edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, DM en perimetría y PIO preoperatoria)

Utilizando correlaciones bivariadas de Spearman, no se encontró correlación significativa entre los cambios estructurales absolutos y porcentuales en la CNO y la edad, LA, ECC, HC o PIO preoperatoria en cualquier momento del seguimiento (Tablas 22-29 y 34-35).

Sin embargo, sí se observó correlación entre la reducción porcentual de la excavación a la semana y al trimestre y el espesor prequirúrgico de la CFNR (0,403, $P=0,041$ y 0,481, $P=0,013$, respectivamente, Tablas 30 y 31). Es decir los pacientes con mayor espesor preoperatorio de la CFNR presentaron una mayor reducción de la excavación papilar. También se observó una correlación entre algunos cambios papilares y la desviación media en perimetría, observándose mayor reducción de la excavación, mayor desplazamiento anterior de la LC y mayor incremento del espesor prelaminar en aquellos pacientes con mejores valores de la campimetría (DM), es decir con una menor progresión de su glaucoma. Esta correlación se observó tanto en los valores absolutos como porcentuales de los cambios papilares, aunque no fue significativa en todos los puntos del seguimiento (Tablas 32 y 33).

Aunque no se observó una correlación entre los cambios papilares y la edad, se estudió si la edad podría ser un factor de confusión en la correlación entre DM y las modificaciones postquirúrgicas en la CNO, ya que los sujetos más añosos suelen tener mayor progresión de la enfermedad. Se calculó la mediana de DM de la perimetría (DM -13,24 dB) y se estudió si había diferencias en la edad media entre los grupos de mayor y menor progresión campimétrica. No se observaron diferencias significativas entre los grupos: los pacientes con mayor progresión del glaucoma (DM media -21,34 dB)

presentaban una edad media de 66,80 años mientras que los pacientes con menor progresión (DM media -7,53 dB) presentaban una edad media de 64,22 años ($P = 0,461$).

	Edad		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción de la excavación.	-0,019 $P=0,922$	-0,139 $P=0,480$	0,170 $P=0,387$
Reducción de la profundidad de la LC.	0,039 $P=0,845$	-0,211 $P=0,282$	0,024 $P=0,904$
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	-0,094 $P=0,635$	0,132 $P=0,502$	0,292 $P=0,131$
Incremento del espesor de la LC.	0,060 $P=0,763$	-0,273 $P=0,160$	0,189 $P=0,345$

Tabla 22. Análisis de correlación de Spearman entre la edad y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	Edad		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	0,018 $P=0,928$	-0,134 $P=0,495$	0,142 $P=0,472$
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	0,009 $P=0,965$	-0,231 $P=0,238$	0,033 $P=0,867$
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	-0,237 $P=0,225$	0,050 $P=0,802$	0,280 $P=0,149$
Incremento porcentual del espesor de la LC.	0,056 $P=0,778$	-0,248 $P=0,204$	0,190 $P=0,342$

Tabla 23. Análisis de correlación de Spearman entre la edad y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	LA		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción de la excavación.	-0,181 <i>P</i> =0,365	-0,185 <i>P</i> =0,356	-0,270 <i>P</i> =0,173
Reducción de la profundidad de la LC.	-0,200 <i>P</i> =0,317	-0,216 <i>P</i> =0,280	-0,357 <i>P</i> =0,068
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	-0,091 <i>P</i> =0,651	-0,123 <i>P</i> =0,542	-0,194 <i>P</i> =0,333
Incremento del espesor de la LC.	-0,165 <i>P</i> =0,410	-0,270 <i>P</i> =0,172	-0,300 <i>P</i> =0,137

Tabla 24. Análisis de correlación de Spearman entre la reducción de la LA y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	LA		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	-0,218 <i>P</i> =0,275	-0,201 <i>P</i> =0,314	-0,270 <i>P</i> =0,172
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	-0,202 <i>P</i> =0,312	-0,196 <i>P</i> =0,327	-0,393 <i>P</i> =0,052
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	0,056 <i>P</i> =0,781	-0,110 <i>P</i> =0,585	-0,211 <i>P</i> =0,292
Incremento porcentual del espesor de la LC.	-0,176 <i>P</i> =0,376	-0,269 <i>P</i> =0,174	-0,331 <i>P</i> =0,098

Tabla 25. Análisis de correlación de Spearman entre la reducción de la LA y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	ECC		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción de la excavación.	-0,150 <i>P</i> =0,465	-0,062 <i>P</i> =0,763	-0,321 <i>P</i> =0,110
Reducción de la profundidad de la LC.	-0,107 <i>P</i> =0,603	-0,184 <i>P</i> =0,368	-0,410 <i>P</i> =0,038
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	-0,076 <i>P</i> =0,711	0,024 <i>P</i> =0,907	0,038 <i>P</i> =0,855
Incremento del espesor de la LC.	-0,256 <i>P</i> =0,207	-0,086 <i>P</i> =0,677	-0,211 <i>P</i> =0,312

Tabla 26. Análisis de correlación de Spearman entre el ECC y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	ECC		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	-0,116 <i>P</i> =0,571	-0,047 <i>P</i> =0,821	-0,244 <i>P</i> =0,230
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	-0,096 <i>P</i> =0,641	-0,157 <i>P</i> =0,444	-0,379 <i>P</i> =0,056
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	-0,069 <i>P</i> =0,738	0,036 <i>P</i> =0,862	0,010 <i>P</i> =0,963
Incremento porcentual del espesor de la LC.	-0,257 <i>P</i> =0,204	-0,111 <i>P</i> =0,589	-0,280 <i>P</i> =0,175

Tabla 27. Análisis de correlación de Spearman entre el ECC y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	HC		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción de la excavación.	-0,016 <i>P</i> =0,949	0,159 <i>P</i> =0,517	-0,053 <i>P</i> =0,830
Reducción de la profundidad de la LC.	-0,201 <i>P</i> =0,410	0,153 <i>P</i> =0,531	-0,060 <i>P</i> =0,808
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	0,272 <i>P</i> =0,259	-0,104 <i>P</i> =0,672	-0,003 <i>P</i> =0,991
Incremento del espesor de la LC.	-0,211 <i>P</i> =0,385	0,108 <i>P</i> =0,659	-0,241 <i>P</i> =0,335

Tabla 28. Análisis de correlación de Spearman entre la HC y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	HC		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	0,026 <i>P</i> =0,915	0,184 <i>P</i> =0,451	-0,028 <i>P</i> =0,909
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	-0,210 <i>P</i> =0,389	0,118 <i>P</i> =0,630	-0,006 <i>P</i> =0,926
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	0,195 <i>P</i> =0,425	-0,023 <i>P</i> =0,923	-0,046 <i>P</i> =0,852
Incremento porcentual del espesor de la LC.	-0,194 <i>P</i> =0,427	0,116 <i>P</i> =0,636	0,348 <i>P</i> =0,171

Tabla 29. Análisis de correlación de Spearman entre la HC y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	Espesor prequirúrgico de la CFNR		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción de la excavación.	0,230 <i>P</i> =0,259	0,209 <i>P</i> =0,305	0,399 <i>P</i> =0,053
Reducción de la profundidad de la LC.	0,230 <i>P</i> =0,259	0,084 <i>P</i> =0,682	0,245 <i>P</i> =0,227
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	0,208 <i>P</i> =0,308	0,063 <i>P</i> =0,759	0,342 <i>P</i> =0,087
Incremento del espesor de la LC.	0,076 <i>P</i> =0,712	0,141 <i>P</i> =0,491	0,136 <i>P</i> =0,516

Tabla 30. Análisis de correlación de Spearman entre el espesor prequirúrgico de la CFNR y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	CFNR		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	0,403 <i>P</i> =0,041	0,263 <i>P</i> =0,195	0,481 <i>P</i> =0,013
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	0,205 <i>P</i> =0,315	0,044 <i>P</i> =0,829	0,269 <i>P</i> =0,185
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	-0,031 <i>P</i> =0,879	-0,002 <i>P</i> =0,993	0,262 <i>P</i> =0,196
Incremento porcentual del espesor de la LC.	0,105 <i>P</i> =0,611	0,166 <i>P</i> =0,417	0,182 <i>P</i> =0,383

Tabla 31. Análisis de correlación de Spearman entre el espesor prequirúrgico de la CFNR y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	Desviación media en perimetría		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción de la excavación.	0,569 P=0,011	0,272 <i>P=0,260</i>	0,609 P=0,006
Reducción de la profundidad de la LC.	0,455 <i>P=0,050</i>	0,289 <i>P=0,231</i>	0,496 P=0,031
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	0,577 P=0,010	0,198 <i>P=0,416</i>	0,316 <i>P=0,187</i>
Incremento del espesor de la LC.	-0,086 <i>P=0,726</i>	-0,130 <i>P=0,596</i>	-0,265 <i>P=0,273</i>

Tabla 32. Análisis de correlación de Spearman entre la desviación media en la campimetría y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	DM		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	0,355 <i>P=0,136</i>	0,113 <i>P=0,644</i>	0,506 P=0,027
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	0,429 <i>P=0,670</i>	0,199 <i>P=0,414</i>	0,477 P=0,039
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	0,610 P=0,006	0,198 <i>P=0,416</i>	0,283 <i>P=0,241</i>
Incremento porcentual del espesor de la LC.	0,211 <i>P=0,387</i>	0,315 <i>P=0,189</i>	0,266 <i>P=0,271</i>

Tabla 33. Análisis de correlación de Spearman entre la desviación media en la campimetría y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses.

	PIO preoperatoria		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción de la excavación.	0,060 <i>P</i> =0,761	0,135 <i>P</i> =0,493	0,087 <i>P</i> =0,661
Reducción de la profundidad de la LC.	0,047 <i>P</i> =0,812	0,172 <i>P</i> =0,381	0,107 <i>P</i> =0,586
Incremento del espesor del tejido prelaminar.	0,022 <i>P</i> =0,913	-0,037 <i>P</i> =0,850	0,074 <i>P</i> =0,709
Incremento del espesor de la LC.	0,181 <i>P</i> =0,356	0,240 <i>P</i> =0,218	0,238 <i>P</i> =0,232

Tabla 34. Análisis de correlación de Spearman entre la PIO prequirúrgica y la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses postquirúrgicos.

	PIO preoperatoria		
	1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	0,070 <i>P</i> =0,725	0,126 <i>P</i> =0,523	0,106 <i>P</i> =0,593
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	0,058 <i>P</i> =0,769	0,150 <i>P</i> =0,445	0,145 <i>P</i> =0,461
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	-0,130 <i>P</i> =0,510	-0,041 <i>P</i> =0,825	0,044 <i>P</i> =0,825
Incremento porcentual del espesor de la LC.	0,208 <i>P</i> =0,289	0,231 <i>P</i> =0,237	0,249 <i>P</i> =0,210

Tabla 35. Análisis de correlación de Spearman entre la PIO prequirúrgica y la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie de la papila, la reducción porcentual de la distancia desde la línea de referencia a la superficie anterior de la LC y del aumento porcentual el espesor del tejido prelaminar y de la LC en primera semana, uno y tres meses postquirúrgicos.

Correlaciones entre los cambios anatómicos y el sexo

Un 53,6% de los pacientes eran mujeres en esta muestra. Se estudió si existían diferencias en los cambios papilares observados en función del sexo. En primer lugar, se valoró si las muestras eran comparables. No se observaron diferencias significativas en las variables edad, LA, CFNR, DM en la perimetría, PIO preoperatoria y la reducción porcentual de la PIO en la primera semana (Tabla 36). No se observaron diferencias significativas en los cambios papilares porcentuales observados a lo largo del seguimiento de 3 meses, sin embargo, las mujeres presentaron un mayor cambio porcentual en todos los parámetros papilares estudiados. (Tabla 37).

	Edad	LA	CFNR	DM en campimetría	PIO pre	Reducción % PIO 1 semana
Mujeres	63,87 ± 14,20	24,08 ± 1,51	61,93 ± 13,68	-12,52 ± 8,10	19,33 ± 3,86	54,28%
Hombres	69,62 ± 8,13	24,74 ± 3,40	60,86 ± 21,54	-17,93 ± 9,14	18,0 ± 4,81	45,65%
<i>P</i>	0,356	0,890	0,622	0,186	0,405	0,322

Tabla 36. Comparación entre las características clínicas entre mujeres y hombres.

		1 semana	1 mes	3 meses
Reducción porcentual de la excavación.	Mujeres	25,86%	20,90%	14,20%
	Hombres	18,18%	5,41%	4,90%
	<i>P</i>	0,345	0,053	0,069
Reducción porcentual de la profundidad de la LC.	Mujeres	5,74%	6,53%	4,91%
	Hombres	3,11%	1,83%	1,56%
	<i>P</i>	0,259	0,060	0,147
Incremento porcentual del espesor del tejido prelaminar.	Mujeres	26,03%	14,56%	9,24%
	Hombres	20,99%	4,71%	3,16%
	<i>P</i>	0,596	0,189	0,345
Incremento porcentual del espesor de la LC.	Mujeres	6,21%	14,33%	11,64%
	Hombres	3,23%	4,59%	7,27%
	<i>P</i>	0,160	0,345	0,662

Tabla 37. Comparación entre los cambios porcentuales papilares observados entre mujeres y hombres a la semana, mes y trimestre.

6. DISCUSIÓN

La LC ha demostrado ser una estructura dinámica que es sensible a los cambios de edad, la evolución de la patología glaucomatosa o la PIO. La incorporación de las nuevas técnicas de imagen ha permitido profundizar en el conocimiento de estas modificaciones en la LC. Diversas tecnologías como la fotografía, polarimetría láser o HRT han sido utilizadas para estudiar los cambios en la superficie de la CNO frente a diferentes parámetros, sin embargo, ha sido la llegada de la OCT, y su evolución, la que sin duda ha supuesto una revolución en la capacidad para estudiar en profundidad los cambios que se producen en la CNO.

El objetivo principal de este estudio es valorar los cambios que se producen en la CNO secundarios a la reducción de la PIO que se producen tras una cirugía de EPNP. El estudio de las características basales prequirúrgicas y su correlación con diversos parámetros clínicos también aporta información interesante sobre las características biomecánicas de la CNO.

6.1. CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS PREOPERATORIAS

Configuración preoperatoria de la CNO

En el presente trabajo el espesor medio prequirúrgico de la LC y tejido prelaminar fue de $132,0 \pm 26,4$ y $167,6 \pm 67,2$ μm , respectivamente. Existe una importante variabilidad en el espesor de la LC entre los diferentes estudios (Tabla 38). Nuestro valor de espesor de LC es inferior a los previamente publicados con EDI-OCT, e inversamente, obtenemos mayores espesores del tejido prelaminar. Los diferentes resultados se podrían atribuir a diferencias en la muestra (edad, raza, grado de progresión del glaucoma, tamaño muestral) y/o a las diferentes tecnologías utilizadas para la medición.

Autor	Tecnología	N Normales	Espesor de LC Normales	N Glaucoma	Espesor de LC Glaucoma
Jonas ³⁷	Histología	42	457,7 µm	11 GPAA	201,5 µm
Jonas ¹²⁸	Histología	18	256 µm	8 GPAA	68 µm
Kotecha ¹²⁷	Histología	27	451,3 µm		
Ren ⁷⁰	Histología	55	207 µm		
Inoue ¹⁰¹	SD-OCT (3D)			30 GPAA, HTO	190,5 µm
Lee ¹⁰²	EDI-OCT	10	254,8 µm	18	215,6 µm
Lee ¹³²	EDI-OCT	189	273,19 µm		
Lee ¹³⁸	EDI-OCT			35 GPAA	169,39 µm
Park ¹⁰⁴	EDI-OCT	49	348,14 µm	58 GPAA	237,82 µm
Park ¹¹³	EDI-OCT			24 GPAA miopes	267,22 µm
Park ¹¹³	SS-OCT			26 GPAA miopes	306,1 µm
Park ¹³⁴	EDI-OCT	65	349,08 µm	69 GPAA	235,15 µm
Barrancos	EDI-OCT			28 GPAA	132,0 µm

Tabla 38. Tabla comparativa del espesor de la LC en sujetos normales y glaucomatosos descrita por diversos autores.

En el trabajo de Lee¹⁰² (espesor de la LC 215,67 µm y prelaminar 95,70 µm), se trata de 18 pacientes de raza asiática, mientras nuestra población está formada por 28 sujetos caucásicos, y además presentan menor daño glaucomatoso que nuestro estudio (DM -2,73 vs. -14,8 dB). En otro estudio con 35 pacientes, Lee¹³⁸ describe un espesor de la LC de 169,39 µm y prelaminar 95,77 µm. El espesor de la LC es menor que su trabajo previo, y presenta una DM similar a la de nuestro trabajo (-15,56 dB), aunque la muestra presenta una media de edad menor que la nuestra (52,6 vs. 66,5 años).

Park¹⁰⁴ (espesor de la LC 237,82 µm) incluye 139 sujetos glaucomatosos con una DM de -6,58 dB, mientras que los sujetos del presente trabajo presentan mayor progresión del glaucoma (DM -14,8 dB). De hecho, el subgrupo de pacientes de Park con mayor daño (DM -10,27 dB) presenta menor espesor de la LC (165,44 µm). También en sus

otros estudios (espesor de LC 267,22 μm , DM -4,77 dB; y espesor de LC 215,41 μm , DM -5,98 dB), Park^{122,142} observa espesores de LC mayores que en nuestro estudio, pero sus pacientes presentan menor gravedad de daño.

Diversos trabajos apoyan la hipótesis de que la LC se adelgaza con la progresión del glaucoma.^{101,102,104,134} En nuestro estudio no se pudo demostrar una correlación significativa entre el espesor de la LC y la DM en la perimetría, presumiblemente atribuible al bajo poder muestral y a que nuestra muestra estaba compuesta por una población con glaucoma avanzado (DM media -14,8 dB, mediana -13,2 dB). Por tanto, el grado de daño glaucomatoso de esta muestra podría ser una razón que justifique el menor espesor de la LC que observamos en comparación con otros autores y la ausencia de correlación significativa entre daño campimétrico y espesor de la LC.

Sin embargo, la causa probablemente más importante de la variabilidad del espesor de la LC entre los estudios es la dificultad a la hora de determinar con exactitud el límite posterior de la LC. Si bien el desarrollo de los dispositivos de OCT ha mejorado indudablemente la capacidad para estudiar la LC, la cara posterior en muchas ocasiones no se consigue observar con resolución suficiente para obtener mediciones con un nivel adecuado de reproducibilidad. En este trabajo, la reproducibilidad intraclase de la medida de la cara posterior de la LC fue 0,564, marcadamente inferior a la de la cara de del tejido prelaminar y la cara anterior de la LC (0,999 y 0,978). Park,¹¹³ mediante tecnología EDI-OCT, ha descrito en su serie de 32 ojos miopes en los que la tasa de detección de la cara posterior de la LC es del 75%, significativamente mejor al 58% descrito por Inoue¹⁰¹ con SD-OCT. Frecuentemente es difícil discriminar si la diferencia en la intensidad de la señal que interpretamos como límite anatómico de las diferentes estructuras es debido a una verdadera diferencia en la reflectividad o simplemente un

resultado de la disminución de intensidad de la señal, en particular con respecto a la valoración del borde posterior. De hecho, no existe confirmación histológica de que el borde entre la señal de alta y baja reflectividad corresponda al límite laminar posterior. El desarrollo de la tecnología de imagen sin duda contribuirá a mejorar la reproducibilidad de las mediciones en la CNO.¹⁷⁶

En lo que respecta al espesor del tejido prelaminar, Lee^{102,138} describe espesores del tejido prelaminar más delgados (95,77 y 95,70 μm) que los de nuestro estudio (167,6 μm). Por otro lado, Reis describe un espesor del tejido prelaminar de 232,0 μm en su muestra de 22 pacientes con glaucoma. Su estudio presenta características clínicas más similares a nuestra muestra en cuanto a edad, DM en perimetría y raza que los estudios de Lee. Yoshikawa¹⁴⁶ describe un espesor prelaminar medio preoperatorio de 332,3 μm en pacientes con GPAA.

Nuestra muestra presenta una profundidad basal de la LC de 464,7 μm , inferior a lo descrito por Lee^{133,138,145} (584,73, 614,58 y 625,6 μm) o Yoshikawa¹⁴⁶ (580,6 μm), pero similar a lo observado por Ren¹⁴⁴ (405 μm), Seo¹⁴² (402,06 μm) o Furnaletto¹⁴³ (438,6 μm). Park¹⁴¹ ha descrito una profundidad inferior a la nuestra (265 μm).

Correlaciones entre la configuración basal de la CNO y varios parámetros (edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, DM en perimetría y PIO preoperatoria)

1. Edad

Se ha descrito que la configuración de la LC se modifica con la edad. Se ha observado que el colágeno comienza a acumularse en la LC desde el nacimiento, con un

progresivo aumento de espesor.^{127,177} Kotecha⁸³ ha descrito mediante estudios histológicos que el espesor de la LC se correlaciona con la edad. Sin embargo, no se han observado cambios en la microarquitectura laminar asociados con edad.^{20,135}

En estudios *in vivo*, Lee¹³² y Park¹³⁴ han descrito que el espesor central de la LC aumenta significativamente con la edad en sujetos normales y glaucomatosos. Inoue,¹⁰¹ en cambio, ha observado una correlación negativa entre el espesor de la LC y la edad, es decir un adelgazamiento del espesor de la LC con el envejecimiento.

Ren¹⁴⁴ ha observado que en sujetos más añosos, tomando como referencia la línea de apertura de la membrana de Bruch, la posición de la cara anterior de la LC era menos profunda que en los pacientes más jóvenes, a igualdad de defecto campimétrico y espesor de la CFNR. Se piensa que el adelgazamiento del espesor coroideo asociado a la edad¹⁷⁸ reduciría la profundidad de la LC que se mide desde el plano de apertura de membrana de Bruch.¹⁴² Sin embargo, Seo¹⁴² no ha observado correlación entre la profundidad de la LC y la edad, en sujetos sanos.

En este estudio no se ha observado correlación significativa entre los espesores basales del tejido prelaminar y de la LC y la edad (0,379 y 0,657), ni entre las profundidades basales de la excavación y de la LC y la edad (0,647 y 0,262). Si bien no existe consenso entre los estudios respecto a los cambios de espesor de la LC con la edad, sí parece existir una remodelación de la LC asociado al envejecimiento, que afectan a las propiedades biomecánicas de la misma, como se comentará posteriormente.

2. Longitud axial (LA)

La LC supone una barrera entre el espacio de alta presión intraocular y el espacio de baja presión retrobulbar, creándose por tanto entre las dos caras de la LC un gradiente

de presión que resulta de la resta de la PIO menos la presión del fluido cerebroespinal retrobulbar. Dado que la LC constituye la estructura que separa estos dos espacios de diferente presión, el gradiente también depende del espesor de la LC. Enfermedades que produzcan una alteración del gradiente de presión pueden alterar la fisiología normal del nervio óptico, afectando el flujo anterógrado y retrógrado axonal.¹⁷⁹

En un estudio histológico en ojos enucleados, Jonas¹⁷⁹ observó que los pacientes con alta miopía ($LA > 26,5$ mm) presentaban un menor espesor de la LC que el grupo control de ojos no altos miopes. También observó que la distancia más corta entre el espacio intraocular y el espacio subaracnoideo retrobulbar fue significativamente menor en altos miopes. El estiramiento de los tejidos en ojos con elevada miopía debido al anormal crecimiento del globo justifica el adelgazamiento de estructuras oculares como la LC o la esclera.¹⁸⁰ Una LC más fina disminuye la distancia entre el espacio intraocular y el espacio del líquido cefalorraquídeo, aumentando el gradiente de presión translaminar. Las estructuras oculares en los ojos miopes no sólo presentan cambios en su espesor, sino también en sus propiedades biomecánicas.¹⁸¹ Estos cambios han sido descritos como una explicación para el aumento de la susceptibilidad al glaucoma en los ojos altamente miopes.^{108,179}

La miopía también produce cambios en los tejidos peripapilares. Se ha descrito que el espacio subaracnoideo retrobulbar es visible en un 93% de los ojos con miopía elevada, y además parece estar dilatado en altos miopes.^{108,179} La zona ampliada de la exposición a la presión del LCR junto con el adelgazamiento de la pared posterior del ojo puede influir en la formación estafilomas y en la forma en que ciertas enfermedades, tales como el glaucoma, se manifiestan.

Se ha observado que la LC es más fina en pacientes no miopes glaucomatosos frente a pacientes sin glaucoma.^{102,104} Sin embargo, es necesario plantearse si el adelgazamiento es un proceso primario o secundario al desarrollo de la enfermedad. Es decir, el adelgazamiento podría ser un evento inicial, produciendo un mayor riesgo al desarrollo del glaucoma, o por otro lado el adelgazamiento de la LC podría ser secundario a un proceso de cicatrización y remodelación tisular en ojos ya glaucomatosos. Ambos factores podrían producirse simultáneamente, pero el hecho de que los pacientes miopes altos sin glaucoma presenten una LC más fina apunta a que la presencia de una LC delgada aumenta la susceptibilidad al glaucoma. La observación de LC más delgadas en sujetos con GNT también apoya la teoría de que las LC más delgadas aumentan el riesgo de glaucoma.^{104,134}

Ren,¹⁸² en un estudio con ojos humanos enucleados, comparó ojos glaucomatosos miopes (LA > 27,5 mm) y no miopes frente a un grupo control de ojos no glaucomatosos ni miopes, observando que el espesor de LC y de esclerótica peripapilar disminuían significativamente con la LA, siendo este adelgazamiento mayor en los ojos elongados que además presentaban glaucoma.

Lee,¹³² en un estudio mediante EDI-OCT, ha descrito que el espesor de la LC no se correlaciona con la LA en ojos sanos. Estos estudios tienen la ventaja de que la OCT permite la evaluación de los pacientes *in vivo*, frente a los estudios previos que se basan en el análisis de muestras histológicas. Los estudios anatómo-patológicos pueden presentar artefactos, ya que son susceptibles a los efectos de la contracción o hinchazón de los tejidos durante el proceso de fijación. Por otra parte, la influencia de la PIO en ojos enucleados no está completamente clara. Por tanto, el estudio de pacientes vivos puede dar información más precisa, especialmente dada la evolución reciente de las

técnicas de imagen disponibles. Otros factores podrían explicar la discrepancia entre estos estudios, como son las diferentes poblaciones o el diferente rango de sujetos miopes incluidos (Lee excluía a los pacientes con una miopía mayor de -8,00 dioptrías).

En pacientes con glaucoma, Park¹³⁴ sí ha observado una correlación entre la LA y el espesor de la LC, aunque esta relación no resultaba significativa en el análisis multivariante. Además, en un estudio en el que analizaba el espesor de la LC mediante EDI-OCT y SS-OCT en ojos miopes, observó que los pacientes con alta miopía (LA > 26 mm) presentaban menor grosor de la LC en ambos dispositivos (EDI-OCT: 267,22 μm vs. 118,28 μm ; SS-OCT 306,1 μm vs. 120,42 μm).¹¹³

En 150 ojos sin glaucoma, Seo¹⁴² observó una correlación negativa entre la profundidad de la LC y la LA. Los autores atribuyen la menor profundidad de la LC en los ojos miopes a la disposición frecuentemente oblicua de la papila de estos sujetos.

Nuestro estudio incluyó siete ojos miopes (25,0%) con una LA mayor de 25 mm (media 27,24 \pm 3,37 mm, rango de 25,02 a 34,69 mm). No se encontró correlación entre la LA y el espesor preoperatorio de la LC ($P=0,251$) coincidiendo con lo referido por los autores previamente mencionados (Lee, Park). Tampoco se encontró significación estadística entre la LA y el espesor del tejido prelaminar ($P=0,253$), la profundidad de la excavación ($P=0,853$) o la profundidad de la LC ($P=0,369$).

3. Espesor corneal central (ECC)

Se ha descrito que un ECC más bajo es un factor de riesgo independiente para la conversión de un paciente hipertenso ocular en glaucomatoso y de progresión de glaucoma.^{52,63,183} Estos estudios postulan que un bajo ECC no sólo infraestimaría el valor de la tonometría, si no que además puede estar en relación con las propiedades

biomecánicas de otros segmentos oculares como es la región papilar, que impliquen una mayor susceptibilidad al glaucoma.

Sin embargo, esta asociación no ha podido ser demostrada mediante estudios histológicos o clínicos. Jonas ha publicado que el ECC no se asocia con el espesor central de la LC en ojos enucleados no glaucomatosos de humanos⁶⁹ y monos⁶⁸. Ren⁷⁰ informó también de la ausencia asociación entre el ECC y el espesor central y periférico de la LC en los ojos enucleados chinos. Mediante EDI-OCT, Lee¹³² y Park¹³⁴ tampoco observaron asociación entre el ECC y el espesor de la LC en sujetos sanos y glaucomatosos.

Nuestros resultados sugieren que existe una relación positiva entre el ECC y el espesor preoperatorio de la LC (correlación de Spearman 0,457, $P=0,019$). Si bien estos datos han de ser analizados con cautela debido al bajo tamaño muestral y que la relación es débil, sugieren la existencia de LC más delgadas en pacientes con ECC más bajos, lo cual está en sintonía con la mayor susceptibilidad al glaucoma de los ojos con ECC delgados y del papel de las LC finas en la fisiopatología del glaucoma.

No observamos correlación entre el ECC y otros parámetros papilares basales como el espesor prelaminar ($P=0,964$) o la profundidad de la excavación ($P=0,353$) o de la LC ($P=0,071$).

4. Histéresis corneal (HC)

En la misma línea a lo descrito sobre el ECC, la HC ha sido evaluada como factor de riesgo en la patología glaucomatosa. Este parámetro evalúa la capacidad viscoelástica de la córnea, propiedad que podría correlacionarse con las características biomecánicas de otros tejidos oculares como la LC y la esclera peripapilar, y por tanto con la

susceptibilidad del nervio óptico al daño glaucomatoso. De hecho, la HC es un parámetro que evalúa de forma más global las características de la córnea que el ECC, pudiendo potencialmente correlacionarse mejor con la resistencia de otros tejidos oculares. En este sentido Wells¹⁸⁴ ha descrito que la HC, y no el ECC, se asociaba con la deformación de la superficie del nervio óptico durante episodios transitorios de elevación de la PIO.

Estudios retrospectivos^{72,73} y prospectivos⁷¹ han observado un mayor riesgo de progresión campimétrica del glaucoma en pacientes con valores de histéresis bajos. Se ha observado que los pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo presentan de media valores más bajos de HC que los pacientes con GPAA, lo cual podría guardar relación con el peor pronóstico que presenta el glaucoma en los ojos con pseudoexfoliación.¹⁸⁵

Sin embargo, de igual manera que ocurre con el ECC, quedan por dilucidar los factores concretos por los que una baja HC puede predisponer a la enfermedad, ya que existen factores de confusión que hay que considerar a la hora de valorar esta asociación. Es conocido que un bajo valor de ECC infraestima el valor de la PIO, y dado que el ECC generalmente se correlaciona con la HC, se puede inferir que los pacientes con menor valor de HC tienen una PIO mayor a la observada clínicamente y por lo tanto mayor riesgo de daño nervioso. Cognon⁷² ha publicado que los valores bajos de HC se asocian a mayor progresión campimétrica, incluso después de ajustar los resultados al ECC. Por otro lado, Leite¹⁸⁶ ha observado que una muestra de pacientes sanos de origen africano, una raza con mayor riesgo de glaucoma,⁸ presentaban valores de HC menores que los de origen europeo, pero los resultados carecían de significancia estadística una vez ajustados a los valores de ECC, edad, LA y curvatura corneal.

La HC varía dentro del espectro de glaucoma, siendo mayor en los sujetos normales, hipertensos oculares y sospechosos, y más baja en pacientes glaucomatosos.^{187,188} La disminución de la rigidez corneal puede ser un evento primario o secundario en la patogénesis del glaucoma. La disminución de la HC y el adelgazamiento corneal podrían ser consecuencia de los cambios glaucomatosos, de igual manera que la excavación papilar aumenta con la progresión de la enfermedad. Sin embargo, Medeiros,⁷¹ ha observado mediante un estudio prospectivo que los pacientes con baja HC presentan mayor progresión campimétrica, sugiriendo que la baja HC es un fenómeno primario o precoz en la patología glaucomatosa.

Otro factor de confusión es la edad, ya que se ha descrito que la composición fibrilar de la córnea varía con la edad,¹⁸⁹ observándose una disminución de la HC con el envejecimiento.¹⁹⁰ Al ser el glaucoma una patología cuya prevalencia aumenta con la edad, es razonable observar menores valores de HC en los pacientes con glaucoma.

Por otro lado, la HC no se ha correlacionado con factores anatómicos de la CNO como el tamaño del disco o la excavación, por lo que Carbonaro argumenta que la HC no es un factor de riesgo independiente en el glaucoma.¹⁹¹

En este estudio no se observó correlación entre la HC y los parámetros basales de la CNO (espesor prelaminar y de la LC prequirúrgicos, excavación papilar y profundidad de la LC). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la medición de la HC se realizó en el postoperatorio, debido a la no disponibilidad de este dispositivo en el preoperatorio. En esta correlación se han valorado los parámetros preoperatorios de la CNO con los valores obtenidos postoperatoriamente de HC. Se ha descrito que los valores de HC pueden modificarse con las modificaciones de la PIO.^{192,193} Por tanto, el

hecho que las mediciones fueran realizadas en diferentes momentos del estudio, con diferentes valores de PIO, resta valor a los resultados de la correlación.

5. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Park ha descrito que la capacidad diagnóstica discriminativa del espesor de la LC es similar a la del espesor de la CFNR en pacientes con GPAA, y superior a ésta en pacientes con GNT precoz.¹³⁴ Esto supone una aplicación clínica directa de la medición de la LC en la práctica habitual como herramienta útil en el diagnóstico de glaucoma, dado que se ha demostrado que los cambios laminares son un evento precoz en la fisiopatología del glaucoma.

En nuestro estudio, si bien el espesor preoperatorio de la CFNR presentó correlación significativa con el espesor prequirúrgico prelaminar (0,463, $P=0,017$), no se observó correlación con el espesor de la LC ($P=0,479$), la profundidad de la excavación ($P=0,319$) o la profundidad de la LC ($P=0,837$).

La ausencia de correlación entre el espesor preoperatorio de la CFNR y el espesor basal de la LC en nuestra serie puede deberse al bajo tamaño muestral (Park observó esta asociación estudiando 65 pacientes sanos y 144 pacientes con glaucoma) o a la baja reproducibilidad de la medición del espesor de la LC (debido a mayor imprecisión a la hora de señalar el límite posterior de la lámina, en comparación con los límites más marcados del tejido prelaminar). Nuevos estudios que contrasten esta hipótesis son necesarios, teniendo en cuenta la potencial aplicación clínica directa.

6. DM en perimetría

Diversos estudios refieren que la LC es significativamente más delgada en los sujetos con glaucoma en comparación con los ojos sanos (Tabla1) y, dentro de los pacientes con glaucoma, la LC es más delgada cuanto mayor es el defecto perimétrico.^{37,101,104,128,134} Del mismo modo, a igualdad de daño funcional, el espesor es menor en el GNT que en el GPAA, y también menor si hay hemorragias de disco.¹⁰⁴ Por el contrario, el adelgazamiento de la esclera, incluyendo la esclera peripapilar, no se ha correlacionado significativamente con la presencia del glaucoma.^{182,194}

Inoue¹⁰¹ observó una correlación significativa con el test de Spearman entre el espesor de la LC y la DM en perimetría (0,744; $P=0,001$), de forma que los pacientes con mayor daño presentaban LC más delgadas. Al clasificar los pacientes por la afectación campimétrica, los sujetos con glaucoma avanzado ($MD < -12$ dB) presentaron significativamente LC más delgadas (130,1 μm) en comparación con los pacientes con glaucoma moderado ($MD > -12$ y < -6 dB; 182,0 μm), precoz ($MD > -6$ dB; 198,0 μm) o los pacientes con hipertensión ocular (campimetría normal; 244,4 μm).

Park¹⁰⁴ también ha observado que la LC es más delgada según avanza la progresión del glaucoma. En un grupo de 58 pacientes con GPAA, los pacientes con daño leve (-1,73 dB), moderado (-6,37 dB) y grave (-10,27 dB) presentaron respectivamente espesores medios de la LC de 277,30 μm , 205,26 μm y 165,44 μm .

En contraste con lo observado clínicamente, los estudios experimentales llevados a cabo por Grytz^{123,124} y Yang¹²² sugieren que en el glaucoma experimental en monos la LC se remodela en una estructura más gruesa y posterior. Sin embargo, el hecho de que sus resultados se basen en algoritmos en lugar de observaciones clínicas dificulta la

comparación de sus conclusiones. Aunque los estudios clínicos sugieren un adelgazamiento de la LC correlacionado con la gravedad del glaucoma, tanto unos como otros coinciden en señalar que en el glaucoma se produce una remodelación en la estructura de la LC que da lugar a una mayor rigidez. Esta mayor rigidez con el avance de la enfermedad explicaría que en sujetos con enfermedad más grave se observen menores cambios estructurales con los cambios de PIO.

En este estudio no se observó una correlación estadísticamente significativa entre la DM y los espesores prequirúrgicos del tejido prelaminar y de la LC (-0,119, $P=0,626$ y -0,369, $P=0,120$). Pensamos que este hecho puede deberse, además de al limitado tamaño muestral, a que nuestra muestra estaba compuesta fundamentalmente por una población con glaucoma avanzado (DM media -14,8 dB, mediana -13,2 dB). La ausencia de una mayor representación de glaucomas leves o moderados, o de una población de control sana, impide una correcta valoración de la relación del espesor de la LC con la gravedad de la enfermedad.

Tampoco pudimos demostrar una correlación significativa entre la DM y la profundidad preoperatoria de la excavación y de la LC (0,427, $P=0,068$ y 0,445, $P=0,056$). Estos resultados contrastan con la hipótesis de que la LC se profundiza con la progresión del glaucoma, defendida por varios autores.^{121,170,195} Furnaletto¹⁴³ ha observado *in vivo* una mayor profundidad de la LC en sujetos glaucomatosos en comparación con sanos, y en ojos con daño en el campo visual versus sus ojos adelfos sin daño. Por otro lado, Seo¹⁴² ha descrito una correlación inversa entre LA y profundidad de la LC en sujetos sanos, es decir menor profundidad de la LC a mayor LA. Ren¹⁴⁴ ha descrito que la relación entre la profundidad de la cara anterior de la LC y el daño glaucomatoso es edad-dependiente, de manera que a igualdad de daño la excavación se profundiza más a menor edad. Por lo

tanto, la edad de la muestra es un factor condicionante en la relación de la profundidad de la LC y el daño glaucomatoso. A diferencia de Ren, en este estudio no observamos mayor profundidad a menor edad. Respecto al estudio de Ren, nuestra muestra tiene mayor grado de daño glaucomatoso (espesor de la CFNR 90 vs. 60 μm y DM -0,69 vs. -14,8 dB), pues nuestra población está constituida fundamentalmente por glaucomas avanzados mientras que Ren reúne hipertensos oculares y glaucomas, y además Ren no valora la LA en su estudio.

Planteamos que la relación entre la profundidad de la LC y el daño campimétrico podría verse modificada, entre otros factores, por la LA. De forma global no vemos correlación directa entre la profundidad de la LC y el daño campimétrico como se describe en la literatura probablemente porque nuestra muestra tiene una importante composición de ojos miopes (18 pacientes tienen LA > 23mm, 64,2%). Los ojos miopes sanos tienden a tener menor profundidad de LC (Seo), pero los ojos miopes con glaucoma tienden a tener mayor daño, y a mayor daño mayor profundidad de la LC (Furnaletto). La interacción de múltiples factores (LA, edad y daño campimétrico) podría justificar la variabilidad de los resultados. Dado que este trabajo no estaba diseñado para estudiar este parámetro, el bajo tamaño muestral impide la realización de un análisis multivariante que ayudase comprender la interacción de varios parámetros con la profundidad de la LC.

Por otro lado, no se ha observado correlación entre el área de mayor profundidad de la LC y el área correspondiente de afectación del campo visual.^{143,146}

7. Presión intraocular preoperatoria

En este estudio no se observó correlación entre los espesores prequirúrgicos del tejido prelaminar ($P=0,155$) y la LC ($P=0,300$) y la profundidad preoperatoria de la excavación ($P=0,218$) y de la LC ($P=0,646$) y la PIO prequirúrgica.

Pseudoexfoliación y configuración basal de la CNO

El glaucoma pseudoexfoliativo presenta características clínicas diferentes al primario de ángulo abierto. Los pacientes con pseudoexfoliación presentan una clínica más grave y peor pronóstico. A un valor de PIO dado, los pacientes con pseudoexfoliación son más susceptibles a sufrir daño glaucomatoso. Hay una mayor frecuencia y gravedad de la lesión del nervio óptico en el momento del diagnóstico, el daño del campo visual es mayor, existe una peor respuesta a los medicamentos, y la necesidad de intervención quirúrgica es más frecuente.¹⁵

Utilizando EDI-OCT, Kim¹⁹⁶ ha descrito que los ojos con pseudoexfoliación presentan una LC más delgada que los ojos con GPAA ($133,4 \pm 14,5 \mu\text{m}$ en el grupo de GPAA vs. $121,3 \pm 13,0 \mu\text{m}$ en el grupo de pseudoexfoliación). 9 de los 21 pacientes con pseudoexfoliación tenía una presentación unilateral, sin observarse diferencias en el espesor o posición de la LC entre los dos ojos de cada paciente. La observación de una LC más delgada en los sujetos con pseudoexfoliación podría explicar la mayor susceptibilidad a un mayor daño glaucomatoso que se observa clínicamente en estos pacientes.

En nuestra serie, solamente 2 pacientes presentaban pseudoexfoliación, por lo que no fue posible realizar un análisis estadístico en este subgrupo de pacientes. La mayor tasa

de cirugía combinada en los pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo es una posible justificación al bajo porcentaje de ojos con pseudoexfoliación que se incluyeron en este estudio.

Sexo y configuración basal de la CNO

La observación de diferencias papilares atribuibles al sexo en los parámetros oculares ya ha sido previamente publicadas, con los varones mostrando una papila óptica de media más grande.¹⁹⁷

Park¹³⁴ no ha observado relación entre el espesor de la LC y el sexo. Por el contrario, Kotecha¹²⁷ ha descrito diferencias en el espesor de la LC en función del sexo, presentando las mujeres láminas relativamente más delgadas que los hombres, independientemente de la edad, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Seo¹⁴² ha estudiado la profundidad de la LC en sujetos sanos, observado una profundidad significativamente mayor en hombres frente a mujeres.

Nuestros resultados no mostraron diferencias en los espesores basales del tejido prelaminar y de la LC y las profundidades preoperatorias de la excavación y de la LC entre hombre y mujeres.

6.2. MODIFICACIONES POSTOPERATORIAS

Cambios en el espesor y posición relativa del tejido prelaminar y LC tras la cirugía

Nuestros resultados muestran que los cambios morfológicos precoces en la CNO después de una EPNP representan fundamentalmente una descompresión del tejido prelaminar, así como un desplazamiento laminar anterior moderado. Agoumi¹⁶⁷ publicó anteriormente cambios en la CNO opuestos (compresión del tejido prelaminar con desplazamiento posterior limitado de LC) después de un aumento agudo de la PIO, que apoyan la misma hipótesis, que el tejido prelaminar es la estructura que presenta cambios más importantes de forma precoz ante los cambios de PIO.

La correlación entre los cambios en la posición y el espesor del tejido LC y prelaminar y la variación de la PIO se ha estudiado mostrando resultados variables.

Agoumi¹⁶⁷ estudió mediante SD-OCT la respuesta de la CNO a un incremento de la PIO de 12,4 mmHg durante 2 minutos en pacientes con GPAA y sanos, y observó una reducción significativa del espesor del tejido prelaminar. Sin embargo, el desplazamiento de la LC era insignificante en su estudio. Los autores plantean la hipótesis de que es el tejido prelaminar la estructura sensible a los cambios de presión y por tanto el responsable fundamental de los cambios papilares, mientras que los cambios en la posición de la LC no fueron significativos. A diferencia de los trabajos que estudian los cambios papilares tras la reducción de la PIO mediante cirugía y fármacos, que suponen una modificación en la PIO de forma prolongada, en el estudio de Agoumi el incremento de la PIO se mantuvo durante un periodo corto de tiempo, lo que según autores como Lee et al. justifica la ausencia de cambios en la posición de la LC.

La importancia relativa de ambos factores (espesor de tejido prelaminar y posición relativa de la LC) es controvertida. Lee^{133,138,145} ha publicado que la inversión de la excavación es principalmente resultado del movimiento anterior de la LC. Sin embargo, Reis¹⁷⁴ encontró que el engrosamiento del tejido prelaminar y el desplazamiento anterior de la LC son igualmente responsables. Park¹⁷⁵ observó un aumento del tejido prelaminar y disminución de la profundidad de la LC en pacientes con GPAC sometidos a iridoplastia. Yoshikawa¹⁴⁶ también describe un aumento del tejido prelaminar y anteriorización de la LC postquirúrgica. Existen algunas diferencias entre los estudios que podrían explicar los diferentes resultados (Tabla 39).

En nuestro trabajo, tanto la PIO preoperatoria media (18,7 frente a 27,2 mmHg) como la reducción media postoperatoria (5,6 frente a 16,7 mmHg) fueron menores en comparación con el estudio de Lee. Por el contrario, las mediciones de PIO de este estudio fueron comparables al estudio Reis (PIO media preoperatoria 18,1 mmHg, con una media de reducción postoperatoria 6,7 mm de Hg) y al de Yoshikawa (PIO media preoperatoria 22,73 mmHg, con una reducción postoperatoria media de 9,31 mm de Hg). Nuestros pacientes se sometieron a una EPNP, que generalmente produce una reducción de la PIO algo menor en comparación con la trabeculectomía^{198,199} o implantación de válvula de drenaje²⁰⁰. Esto sugiere que un desplazamiento mayor de la LC podría estar asociado a reducciones bruscas e importantes de la PIO, mientras que los cambios más leves podrían afectar principalmente el tejido prelaminar. Sin embargo, Lee¹³⁸ también incluyó 12 pacientes con PIO preoperatoria dentro del rango normal (18,2 mmHg) y encontraron una inversión significativa de la excavación y engrosamiento de la LC, pero al contrario que nuestro estudio no describen cambios notables en el espesor del tejido prelaminar.

Autor	N	Tecnología	Diagnóstico	Método	Edad (años)	PIO basal (mmHg)	PIO post	LA (mm)	DM (dB)	Hallazgos
Lee ¹³⁸	35	EDI-OCT	GPAA	Trabeculectomía	52,6	27,2	10,5	24,4	-15,52	Disminuye profundidad de LC Aumento de tejido prelaminar
Lee ¹³³	100	EDI-OCT	GPAA	Reducción PIO >20%	54,1	22,4	10,5		-9,61	Disminuye profundidad de LC
Lee ¹⁴⁵	28	EDI-OCT	GPAA	Trabeculectomía	48,6	27,4	12,7	25,0	-14,5	Disminuye profundidad de LC
Reis ¹⁷⁴	22	EDI-OCT	GPAA	Trabeculectomía o válvula	71,4	18,1	11,4		-9,5	Disminuye profundidad de LC Aumento de tejido prelaminar
Park ¹⁷⁵	20/ 17	EDI-OCT	GPAA/ GPAC	Trabeculectomía o válvula/ Iridoplastia	GPAA 52,16 GPAC 51,27	37,82 38,16	16,13 15,74	24,03 22,15	-7,10 -1,83	Disminuye profundidad de LC Aumento de tejido prelaminar GPAC
Yosikawa ¹⁴⁶	73	SS-OCT	GPAA/ GSAA	Trabeculectomía Trabeculotomía	65,29	22,73	13,42	24,86	-17,61	Disminuye profundidad de LC Aumento de tejido prelaminar
Barrancos	28	EDI-OCT	GPAA	EPNP	66,5	18,7	13,1	24,3	-14,8	Disminuye profundidad de LC Aumento de tejido prelaminar

Tabla 39. Tabla comparativa de los cambios en la CNO descritos por diversos autores tras la reducción de la PIO mediante tratamiento médico o cirugía, incluyendo las características clínicas principales de las diferentes muestras.

Park es el autor que describe mayor reducción de PIO. La PIO media preoperatoria en su estudio fue de 37,82 mmHg en el grupo de GPAA y 38,16 mmHg en el grupo de GPAC, con una media de reducción postoperatoria 21,69 mmHg y 23,06 mmHg respectivamente. Sin embargo, los cambios en la CNO de los pacientes con GPAA no fueron significativos, mientras que los cambios en los pacientes con GPAC fueron más marcados y estadísticamente significativos. Por tanto, la magnitud de la reducción de la PIO no es el único factor que condiciona la respuesta de la CNO. Esta variabilidad en la respuesta de la CNO a la reducción de la PIO podría ser debida a los pequeños tamaños

de las muestras, la técnica quirúrgica o a la presencia de otros factores modificadores coexistentes.

En un estudio en el que se valoran los cambios papilares tras la reducción de la PIO al menos un 20 % en 100 pacientes con GPAA, Lee¹³³ no observó desplazamiento anterior de la LC en hasta en un 41% de los ojos. Los autores atribuyen la ausencia de desplazamiento anterior a la variabilidad individual de la susceptibilidad papilar a los cambios de PIO, a la pérdida de elasticidad papilar por el glaucoma y a que la reducción de la PIO pueda haber sido insuficiente para generar cambios papilares. En ese estudio no se describen los cambios en la excavación papilar o en el espesor del tejido prelaminar.

La diferente técnica quirúrgica podría ser un factor que explique las variaciones en los resultados respecto a los cambios postoperatorias de la CNO entre los estudios comentados. La trabeculectomía y la implantación de dispositivos de derivación, al producir una descompresión ocular más rápida, podrían inducir mayores cambios en la posición relativa de la LC. La EPNP, al producir un descenso gradual de la PIO, podría generar un desplazamiento anterior más leve de la LC. Lee¹³³ estudió la respuesta papilar a una disminución de al menos un 20% de la PIO mediante trabeculectomía y o tratamiento médico, y observó que el desplazamiento anterior de la LC tendía a ser menor en el grupo de tratamiento médico, en el que la disminución de la PIO es más paulatina que tras la cirugía. Park¹⁷⁵ comparó la respuesta papilar a la disminución de la PIO mediante trabeculectomía en pacientes con GPAA y mediante iridoplastia en pacientes con GPAC, y observó que el movimiento anterior de la lámina y el engrosamiento del tejido prelaminar fueron más pronunciados en la CNO de pacientes con GPAC. El hecho de que los pacientes con GPAC presentasen de media un periodo

de hipertensión ocular mucho más breve que los pacientes con GPAA (2,57 días vs. 78,16 días) puede modificar la capacidad de respuesta de la CNO a la reducción de la PIO. Por consiguiente, incluso si puede haber ciertas correlaciones entre la reducción de la PIO y los cambios estructurales, el desplazamiento de la LC parece ser dependiente de variables multifactoriales tales como la magnitud de los cambios en la PIO, la técnica quirúrgica, el tiempo de hipertensión ocular preoperatorio o la configuración basal de las estructuras de la CNO.

Aunque la disminución de la PIO se produce más gradualmente en la EPNP en comparación con las otras dos técnicas, esto no implica que se vea afectada la eficacia de esta cirugía. La EPNP ha demostrado ser una técnica que proporciona una adecuada reducción de la PIO.^{201,202} Nuestra muestra de pacientes presentó una disminución media de la PIO de 18,7 mmHg a 9,6 mmHg en la primera semana postoperatoria, lo que supone una reducción de la PIO de aproximadamente un 50%, pero dadas las características de la técnica, esta disminución de la presión se produce de manera más paulatina, evitándose generalmente hipotonías bruscas. Una PIO de alrededor de 5 mmHg en los primeros días del postoperatorio suele ser un factor predictivo favorable respecto al éxito final, lo que indica que la disección se ha realizado con cuidado y de manera eficiente. Sin embargo, esta hipotonía inicial no debe prolongarse durante más de 1 o 2 semanas.²⁰¹ En nuestro estudio, los pacientes con $PIO \leq 3$ mmHg en la primera semana o ruptura de la membrana de Descemet se excluyeron del análisis de los datos.

Nuestro estudio apoya que la inversión de la excavación se debe principalmente a un aumento postoperatorio del espesor del tejido prelaminar, así como a un desplazamiento moderado anterior de la posición relativa de la LC. Los cambios en el tejido prelaminar son más marcados de forma aguda, y aunque se reducen en el seguimiento, siguen

siendo significativos al tercer trimestre. El desplazamiento anterior de la LC muestra cambios menos pronunciados de forma aguda, pero se mantienen y son estadísticamente significativos a la semana, mes y trimestre.

El engrosamiento del tejido prelaminar puede ocurrir debido a un aumento en el volumen y/o flujo de sangre,²⁰³ o puede ser debido a una desviación de líquido desde el fluido axoplásmico de la CFNR peripapilar y desde el fluido que había sido empujado posteriormente a la LC debido a la alta PIO.¹⁷² Otro factor podría ser la presencia de edema postoperatorio,²⁰⁴ sin embargo, es poco probable dado que el espesor de la CFNR promedio sólo cambió 1,82 micras en la primera semana (media preoperatoria CFNR: $60,68 \pm 16,6$ micras, una semana postoperatoria CFNR: $62,5 \pm 17,4$ micras, $P=0,013$). La respuesta individual a la inflamación ocular e incidencias propias de cada cirugía pueden modificar la presencia de edema. Por otro lado, la persistencia del engrosamiento del tejido prelaminar a los 3 meses en nuestro estudio, y a los 3 y 6 meses en los estudios de Reis¹⁷⁴ y Lee,¹³⁸ sugiere que la presencia de edema postoperatorio no es la causa fundamental del aumento de espesor prelaminar.

En un estudio en el que se inducía glaucoma experimental en ojos de mono, Yang¹²² sugiere que la excavación papilar que resulta de la hipertensión ocular da lugar a un desplazamiento posterior de la LC y a un engrosamiento del tejido prelaminar. Por tanto, los autores apoyan la hipótesis de que el tejido prelaminar podría engrosarse en situaciones de hipertensión ocular. Sin embargo, en los ojos de este estudio se ajustó la PIO a 10 mmHg durante al menos 30 minutos antes de la fijación de los tejidos para su estudio anatómo-patológico, lo que supone una relativa descompresión frente al estado de hipertensión previa (26,5 mmHg de media). Esta descompresión, y no la hipertensión previa, podría justificar el engrosamiento del tejido prelaminar observado.

En este estudio no se observaron cambios significativos en el espesor postquirúrgico de la LC. Es importante tener en cuenta que la reproducibilidad intraobservador de la cara posterior de la LC era mucho menor que la de la medición de la cara anterior de la LC o tejido prelaminar, y que este valor afecta directamente al cálculo del espesor laminar. Lee¹³⁸ observó un aumento significativo del espesor de la LC en 35 pacientes tras trabeculectomía. Sin embargo, en un estudio posterior, Lee¹³³ ha descrito la ausencia de cambios evidentes en el espesor laminar en 100 pacientes con glaucoma tras la reducción de al menos un 20% de la PIO, e incluso afirma que en la mayoría de los sujetos el cambio en el espesor de la LC fue menor que la variabilidad entre sesiones.

Correlación de los cambios anatómicos con la reducción de la PIO

Park¹⁷⁵ observó una correlación significativa entre el porcentaje de reducción de la PIO y el aumento del espesor del tejido prelaminar y la reducción de la excavación. Yoshikawa¹⁴⁶ ha publicado la existencia de correlación entre el desplazamiento anterior de la LC y la reducción de la PIO. Lee observó que la reducción de la profundidad de la LC se correlaciona con una mayor PIO prequirúrgica y con la reducción porcentual de la PIO.^{133,138} También observan un desplazamiento anterior de la LC en pacientes con baja PIO intraocular inicial, lo que atribuyen a que la deformación posterior de la CNO no depende solo de la PIO sino de las propiedades biomecánicas de la CNO como la rigidez, espesor o propiedades viscoelásticas de las estructuras papilares.¹³³ En esa misma línea, Sigal¹⁶⁶ sugiere que la lámina no responde a los cambios en la PIO de forma aislada, sino que la CNO y la esclera peripapilar se comportan como un sistema mecánico, y que la magnitud de la respuesta final de las estructuras de la CNO a los cambios en la PIO puede ser mitigado debido a interacciones de otros factores.

Reis¹⁷⁴ ha descrito que tanto el desplazamiento anterior de la LC como el incremento del espesor prelaminar fueron más pronunciados a los 3 y 6 meses después de la cirugía, coincidiendo con la disminución máxima de la PIO. Sin embargo, en la regresión multivariante, no parece haber ninguna asociación estadísticamente significativa entre la reducción de la PIO después de la cirugía y los cambios papilares.

Como en estudios previos, hemos encontrado que la reducción en la profundidad de la excavación y de la profundidad de la LC muestran una correlación estadística con la reducción de la PIO a la semana y mes de seguimiento. Estos cambios no fueron significativos al trimestre, en consonancia con los menores cambios papilares observados.

Por otro lado, el aumento en el tejido prelaminar, siendo la estructura que presentó un mayor cambio postoperatorio, no mostró correlación significativa con la reducción de la PIO en valor absoluto. Sin embargo, si se analizan los cambios de forma porcentual, sí se observa una correlación significativa entre el aumento porcentual del espesor del tejido prelaminar al mes ($P=0,046$), y está muy próximo a la significación los resultados a la semana ($P=0,053$).

Análisis de la apertura de la membrana de Bruch

Varios estudios han apuntado la correlación que existe entre las propiedades biomecánicas de la LC y la esclera posterior.¹⁵⁰ Tanto la LC como la esclera posterior son estructuras susceptibles a los cambios de PIO, modificándose la características de la CNO y por tanto la vulnerabilidad al daño glaucomatoso.^{150,151,153} Con los cambios en la PIO, la esclera se deforma, a veces sustancialmente, y estas deformaciones, cuando se

transmiten a la CNO, pueden desempeñar un importante papel en la respuesta de la LC a los cambios de la PIO. Se ha descrito una expansión del canal escleral en relación con aumentos de PIO inducidos en ojos de primate¹⁵¹ y de humanos,¹⁶⁴ así como reducción del tamaño papilar tras la reducción de la PIO.¹⁵⁵

En este estudio se tomó como referencia la línea imaginaria que une la membrana de Bruch a ambos lados papilares en la imagen obtenida por OCT para el estudio de la posición relativa de la LC. La apertura de la membrana de Bruch, entendida como distancia que separa los bordes papilares, podría ser una medida indirecta que reflejara los cambios en los tejidos peripapilares en relación con la reducción de la PIO postoperatoria.

Quigley¹³⁰ no observó modificaciones en la apertura de la membrana de Bruch en relación con la progresión del glaucoma mediante análisis por microscopía electrónica.

Lee,¹³⁸ en 35 pacientes sometidos a trabeculectomía, observó una reducción de la apertura de la membrana de Bruch, pero estos cambios eran leves (menor al 5,6%). Los cambios en la apertura de la membrana de Bruch se correlacionaron estadísticamente con la reducción de la profundidad de la LC, aunque estos cambios no fueron significativos en el análisis multivariante y los autores consideran que tanto el desplazamiento anterior de la LC y la reducción de la apertura de la membrana de Bruch son el resultado de la reducción de la PIO.

Reis¹⁷⁴ no observó cambios en el área de apertura de la membrana de Bruch en 22 pacientes intervenidos de glaucoma. Sí observó una correlación positiva entre el área de apertura de la membrana de Bruch basal y la reducción de la profundidad de la LC.

En este estudio no se observaron cambios significativos en el valor de la apertura de la membrana de Bruch secundarios a la reducción de la PIO, ni correlación entre los cambios papilares postoperatorios observados y la apertura basal de la membrana de Bruch. Dado que este parámetro no es una medida directa de las estructuras peripapilares, nuevos estudios son necesarios para esclarecer los cambios peripapilares en relación con la reducción postquirúrgica de la PIO.

Cambios en el espesor de la CFNR

En este estudio se pudo observar un ligero aumento (1,82 micras) de espesor de la CFNR, estadísticamente significativo, dentro de la primera semana. Este cambio se revierte en el primer y tercer mes, sin observarse cambios significativos respecto al espesor basal. En consonancia con estos resultados, Rebolleda²⁰⁵ no encontró cambios significativos en el espesor de la CFNR evaluados mediante OCT de dominio tiempo seis meses después de una realizar una EPNP.

Otros autores también han publicado resultados similares utilizando distintos aparatos de medición. Sogano,²⁰⁶ utilizando un analizador de la CNO Rodenstock, observó que aunque el volumen de la excavación papilar disminuyó y el área del ANR se incrementó significativamente después de la trabeculectomía, la altura de la CFNR no varió entre 2 y 6 meses después de la trabeculectomía. Irak,²⁰⁷ utilizando un oftalmoscopio confocal de barrido láser para evaluar 49 ojos 3 meses después de la cirugía filtrante, no encontró un cambio significativo en la CFNR. Lesk,¹⁵⁶ mediante HRT, encontró que los cambios dependientes de la PIO en el espesor de la CFNR no fueron estadísticamente significativos. Aunque el disco óptico a veces se observa menos excavado cuando la PIO baja, no hay un aumento correspondiente en el espesor de la CFNR, por lo que la

explicación de este hallazgo no es probablemente una restauración o aumento en el número de axones, sino una relajación de los tejidos que soportan el estructuras papilares.

Correlación entre la configuración basal de la CNO y los cambios postoperatorios

Lee^{133,138} ha observado una correlación positiva entre una mayor reducción de la profundidad de la LC y la profundidad basal de la LC. También Reis¹⁷⁴ y Yoshikawa¹⁴⁶ describen una correlación positiva entre el desplazamiento anterior de la LC y la profundidad basal de la LC.

Park¹⁷⁵ no ha observado una correlación entre los cambios en la posición relativa y espesor de tejido prelaminar y LC y la configuración basal de la CNO. Sin embargo, analizados por subgrupos, los pacientes con GPAC presentaban de forma preoperatoria un espesor del tejido prelaminar significativamente mayor y menor profundidad de la excavación y de la LC, en comparación con los pacientes con GPAA, y mostraron un mayor incremento del tejido prelaminar y desplazamiento anterior de la LC postquirúrgicamente frente a los pacientes con GPAA.

En nuestro estudio sí se observó una correlación estadísticamente significativa positiva entre la profundidad basal de la excavación y la profundidad basal de la LC y la reducción de la excavación y la reducción de la profundidad de la LC en la primera semana. Por tanto, a mayor excavación y profundidad de la LC iniciales, mayor reducción de la excavación y desplazamiento anterior de la LC. Los resultados también fueron significativos al analizar la reducción porcentual de la profundidad de la LC. Estos resultados no fueron significativos al mes, pero sí al trimestre.

Aunque no se observó correlación entre el espesor basal del tejido prelaminar y los cambios papilares observados, llama la atención que aquellos autores que describen mayores espesores basales del tejido prelaminar (Reis¹⁷⁴ 232,0 μm , Yoshikawa¹⁴⁶ 332,3 μm), observan mayores cambios en el tejido prelaminar en comparación con Lee,^{102,138} que describe espesores del tejido prelaminar más delgados (95,77 y 95,70 μm).

Correlaciones entre los cambios anatómicos y otros parámetros (edad, LA, ECC, HC, espesor de la CFNR, DM en perimetría y PIO preoperatoria.)

1. Edad

Se ha descrito que la LC sufre un progresivo aumento de rigidez asociado al envejecimiento.^{208,209} También se ha descrito un aumento de la rigidez escleral posterior con la edad.¹⁵⁴ Por tanto, la edad podría ser un factor modificador de la respuesta de la CNO ante los cambios de presión. Esta pérdida de la elasticidad de la CNO con la edad puede ser uno de los factores que expliquen la mayor susceptibilidad al glaucoma en las personas de edad avanzada, aumentando la vulnerabilidad de las fibras nerviosas ante el daño inducido por la hipertensión ocular.

La reversibilidad de la excavación papilar en el glaucoma infantil es una característica común tras el tratamiento médico o quirúrgico,^{155,210} sobre todo en niños menores de un año.²¹¹ La reversión de la excavación de manera clínicamente evidente se observa con menos frecuencia en los adultos después de la cirugía. Varios autores han planteado hipótesis sobre los mecanismos fisiopatológicos para explicar este hallazgo en los niños, como la mayor elasticidad de la CNO en niños en comparación con los adultos, la distensión del canal escleral en niños, la reducción en el diámetro del canal, el

movimiento anterior de la LC y la proliferación de astrogliá.^{155,212,213}

Como se ha comentado previamente, se ha descrito que el espesor de la LC aumenta con la edad,¹²⁷ al producirse una acumulación progresiva de colágeno.^{127,177} Burgoyne² ha descrito un modelo del nervio óptico como una estructura dinámica y demostró cómo el estrés y las fuerzas de tensión generadas por la PIO se concentran alrededor de la esclerótica peripapilar, el canal escleral y la LC. Las propiedades de los materiales de estos tejidos determinarán su respuesta mecánica a diferentes niveles de PIO. Un aumento del espesor de la LC con el envejecimiento puede resultar en un cambio en el comportamiento de la lámina, favoreciendo la pérdida de sus propiedades elásticas. Así el aumento del espesor central de LC en la edad avanzada puede ofrecer una explicación para el creciente riesgo de glaucoma con la edad. Además, un aumento del grosor de la LC puede reducir la eficacia de la difusión de nutrientes desde los capilares laminares a los axones. Por contra, no se puede negar la posibilidad de que una LC rígida con la edad podría servir como mecanismo de protección para contrarrestar la susceptibilidad al daño relacionada con el envejecimiento.

Agoumi¹⁶⁷ observó *in vivo* la compresión del tejido prelaminar del disco óptico secundario a una elevación aguda de la PIO. El cambio fue mayor en los controles más jóvenes que en los de mayor edad, lo que sugiere también una mayor rigidez con la edad.

La media de edad en nuestro estudio (66,5 años) era comparable a los estudios de Reis¹⁷⁴ (71,4 años) y Yoshikawa¹⁴⁶ (65,29 años), pero notablemente mayor que las muestras de Lee^{133,138} (52,6 y 54,1 años) y Park¹⁷⁵ (52,16 años) (Tabla 39). Una elasticidad inferior podría ser la causa del menor desplazamiento anterior de la LC que encontramos en comparación con el estudio de Lee et al. De hecho, estos autores han

descrito un significativamente menor desplazamiento anterior de la LC tras la reducción de la PIO en pacientes con mayor edad.^{133,138} Especulan que la LC es más probable que se mantenga permanente deformada o presente menos cambios a pesar de disminución de la PIO en la edad avanzada, ejerciendo tensión de compresión continua sobre los axones del nervio óptico o los capilares laminares. Sin embargo, la muestra de Park también es relativamente joven y a diferencia de Lee, sus pacientes con GPAA muestran un desplazamiento anterior de la LC más moderado tras la descompresión quirúrgica.

En nuestra serie no se encontró una correlación entre la edad y los cambios estructurales postquirúrgicos en la CNO. Park¹⁷⁵ tampoco ha observado correlación entre la edad y los cambios papilares tras la reducción de la PIO mediante trabeculectomía o iridoplastia, ni Reis¹⁷⁴ en sujetos tras trabeculectomía o implantación de válvula de drenaje, ni Yoshikawa¹⁴⁶ en ojos tras trabeculectomía y trabeculotomía.

Son necesarios más estudios que aclaren el papel del engrosamiento de la LC con la edad en la fisiopatología del glaucoma y en la respuesta papilar a los cambios de la PIO. La remodelación de la LC asociada a la edad, independientemente de que se produzca un engrosamiento o adelgazamiento de la LC, sí parece un factor determinante de la susceptibilidad al daño glaucomatoso, al modificar la rigidez laminar y su respuesta a los cambios de presión.

2. Longitud axial (LA)

Yoshikawa¹⁴⁶ ha observado una disminución leve, aunque estadísticamente significativa, de LA en ojos sometidos a trabeculectomía y trabeculotomía (de 24,86 a 24,51 mm, $P < 0,001$). El cambio en la LA se correlaciona con mayor reducción de la

PIO, mayor LA basal y mayor daño glaucomatoso. Estos cambios en la LA tras la cirugía de glaucoma también han sido descritos por otros autores.²¹⁴ Se ha postulado que los cambios en la PIO pueden influir en las dimensiones oculares mediante modificaciones en el espesor de la coroides y el estiramiento o encogimiento escleral.²¹⁵

Por otro lado, la LC podría tener diferentes propiedades de elasticidad en los ojos miopes y por lo tanto responder de manera diferente a los cambios de PIO. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró correlación estadística entre la LA y los cambios estructurales postoperatorios en la CNO. Park¹⁷⁵ y Yoshikawa¹⁴⁶ tampoco han observado correlación entre la LA y los cambios papilares tras la reducción de la PIO.

3. Espesor corneal central (ECC)

Lesk¹⁵⁶ ha descrito mediante HRT que los pacientes con córneas más delgadas tienen mayores cambios topográficos de la CNO después de la reducción de la PIO que los pacientes con córneas más gruesas. Sin embargo, también mediante HRT, Prata¹⁷³ no observó una correlación significativa entre los cambios papilares tras la reducción de la PIO y el ECC, pero sí con la HC.

En este estudio no se observó una correlación significativa entre el ECC y los cambios papilares observados tras la reducción de la PIO. En cambio, sí entre el espesor basal de la LC y el ECC. Aunque estos hallazgos podrían sugerir el valor del ECC como marcador indirecto de las propiedades de la CNO, los resultados de los cambios papilares postoperatorios no apoyan la hipótesis de que el ECC se correlacione de forma directa con las propiedades biomecánicas de la papila. El espesor basal de la LC tampoco se correlacionó con los cambios postoperatorios de la CNO.

4. Histéresis corneal (HC)

Mediante HRT, Prata¹⁷³ ha observado que los cambios papilares observados una hora después de la reducción de la PIO al 50% en pacientes con GPAA (aumento del volumen y área del ANR y disminución del volumen y área de la excavación) se correlacionaban con el valor de la HC. Esta correlación no fue significativa con los cambios en la profundidad de la excavación papilar.

Wells¹⁸⁴ ha descrito que la HC se asocia de forma positiva con la deformación de la superficie del nervio óptico durante episodios transitorios de elevación de la PIO.

En nuestro estudio no se observó correlación entre la HC y los cambios papilares observados tras la reducción de la PIO. Estos datos por tanto no apoyan la hipótesis de una correlación entre las propiedades viscoelásticas de la córnea y de la CNO. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la medición de la HC se realizó únicamente en el postoperatorio, y la HC es un valor dinámico, que se ve influenciada por la PIO, por lo que serían necesarios estudios longitudinales prospectivos que evaluaran las variaciones de este parámetro tras la cirugía de glaucoma para alcanzar conclusiones al respecto.

5. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

En el presente estudio, el espesor preoperatorio de la CFNR presentó correlación significativa con el espesor prequirúrgico prelaminar (0,463; $P=0,017$), aunque no con el aumento de espesor prelaminar a la semana de la cirugía (0,208; $P=0,308$).

Sí se observó una correlación significativa entre el espesor de la CFNR y la reducción porcentual de la excavación al mes y al trimestre. Estos resultados sugieren que los

pacientes con menor daño (y por tanto mayor espesor de la CFNR) presentan una mayor reducción de la excavación papilar en relación con la disminución de la PIO.

En consonancia con estos resultados, Park¹⁷⁵ describe mayores cambios papilares (mayor desplazamiento anterior de la LC y engrosamiento del tejido prelaminar) en los pacientes con GPAC sometidos a iridoplastia frente al grupo de GPAA sometido a trabeculectomía, presentando el grupo de GPAC menor daño objetivado mediante el espesor de la CFNR y la DM en la perimetría.

6. Desviación media en perimetría (DM)

La progresión del glaucoma también se ha asociado a cambios en las propiedades biomecánicas de la CNO. En estudios de ojos glaucomatosos de cadáver sometidos artificialmente a cambios de presión, aquellos ojos con mayor daño glaucomatoso presentaban una mayor rigidez de la LC.²¹⁶ Esto indica que en el glaucoma existe una mayor rigidez del soporte mecánico de la CNO. Por otro lado, se han descrito cambios en la microarquitectura laminar con la progresión del glaucoma. Wang¹³⁵ ha observado una correlación entre la progresión campimétrica y el espesor medio de los haces laminares, la desviación media del diámetro del poro y el ratio diámetro del haz laminar/diámetro del poro.

Agoumi¹⁶⁷ estudió la respuesta de la CNO a la elevación aguda de la PIO, observando una compresión del tejido prelaminar. Este cambio fue menos marcado en los sujetos glaucomatosos en comparación con los controles sanos, lo que sugiere la existencia de remodelación tisular que altere la rigidez de la CNO.

En este estudio se encontró una correlación positiva entre la DM en perimetría y la reducción de la excavación, el desplazamiento anterior de la LC y el aumento en el

espesor del tejido prelaminar. Por lo tanto, sugiere que los pacientes que muestran menos daño por glaucoma (valor menos negativo de la DM) presentan una mayor reducción en la excavación de la CNO, mayor desplazamiento anterior de la LC y mayor aumento del espesor prelaminar.

Como se ha comentado, se ha observado una correlación significativa entre el espesor de la CFNR y la reducción porcentual de la excavación al mes y al trimestre, lo que también sugiere que los pacientes con menor progresión del glaucoma (y por tanto mayor espesor de la CFNR) presentan una mayor reducción de la excavación papilar en relación con la disminución de la PIO. Sin embargo, las correlaciones con la DM sólo resultaron estadísticamente significativas en algunos puntos del seguimiento (DM en la perimetría y reducción de la excavación papilar a la semana y al trimestre, DM y anteriorización de la LC al trimestre, y DM y aumento del espesor del tejido prelaminar a la semana), por lo que se requieren nuevos estudios que confirmen esta asociación.

Otros autores han observado diferentes resultados sobre la relación entre la gravedad del daño y los cambios en la CNO. Yoshikawa¹⁴⁶ ha descrito una correlación significativa entre el mayor porcentaje de cambio en la profundidad de la LC y peor valor de la DM en el campo visual, sugiriendo que existe una mayor susceptibilidad de la LC a experimentar cambios relacionados con la PIO en ojos con glaucoma más avanzado. Lee no observó correlación estadísticamente significativa entre la perimetría y los cambios en la profundidad de la LC en 35 pacientes sometidos a trabeculectomía¹³⁸ ni en 100 pacientes en los que la PIO en el examen de seguimiento había disminuido al menos un 20% en comparación con el PIO basal.¹³³

Otro factor a considerar es el tipo de glaucoma. Park¹⁷⁵ comparó los cambios en el tejido prelaminar y la LC después de la cirugía de glaucoma en pacientes con GPAA y

GPAC. Encontraron que los ojos de cierre angular presentaron un mayor desplazamiento anterior de la LC y el aumento en el tejido prelaminar, en comparación con los pacientes con GPAA. No obstante hay que subrayar que ojos con GPAC presentaban un daño más leve que los ojos con GPAA (DM: $-1,83 \pm 0,88$ dB vs. DM: $-7,10 \pm 3,01$) que apoyan la hipótesis de que los ojos con menor daño por glaucoma muestran mayores modificaciones en las estructuras de la CNO después de la reducción de la PIO.

7. Presión intraocular preoperatoria

Lee observó que la reducción de la profundidad de la LC se correlaciona con una mayor PIO prequirúrgica y con la reducción porcentual de la PIO.^{133,138} Sin embargo, en el presente estudio no pudimos demostrar una correlación entre los cambios absolutos y porcentuales en la CNO y el valor de la PIO basal.

Correlación entre los cambios anatómicos y el sexo

Lee¹³³ no observó correlación entre el sexo y la anteriorización de la LC tras la reducción de la PIO. En este estudio tampoco se observaron diferencias significativas en los cambios papilares postquirúrgicos en función del sexo, aunque destaca que los hombres presentaron menores cambios en los cuatro parámetros estudiados a la semana, mes y trimestre (reducción porcentual de la excavación y la profundidad de la LC e incremento porcentual de los espesores del tejido prelaminar y la LC). No se observaron diferencias significativas entre mujeres y hombres respecto a la edad, LA, CFNR, PIO preoperatoria y grado de daño en la campimetría. Sin embargo, las mujeres presentaron de media una menor gravedad de la enfermedad ($-12,52$ dB vs. $-17,93$ dB). Esta

diferencia del grado de progresión del glaucoma puede justificar las diferencias observadas entre hombres y mujeres en la respuesta papilar a la reducción de la PIO. Como se ha descrito previamente, se ha observado una asociación entre la gravedad del glaucoma y la magnitud de los cambios papilares postquirúrgicos, de manera que los pacientes con menor daño en la campimetría presentaron mayores cambios papilares. El hecho que el grupo de mujeres presentara de media menor progresión del glaucoma podría explicar que se observaran mayores cambios papilares en comparación con los hombres.

6.3. Papel del espesor de la LC en el glaucoma

Previamente en esta discusión se ha destacado la importancia de la LC en la patogénesis del glaucoma. Al constituir la frontera entre el espacio de alta presión intraocular y el espacio de relativa baja presión perimeníngeo, el papel que tiene el espesor de la LC parece fundamental a la hora de entender la fisiopatología del glaucoma. En este trabajo se discuten varios factores que se postulan como posibles modificadores del espesor de la LC. Factores como la miopía,^{179,182} la pseudoexfoliación¹⁹⁶ o una paquimetría más fina (presente estudio) se han descrito asociados a LC más delgadas, lo cual podría influir en la mayor susceptibilidad a la patología glaucomatosa de esos pacientes. Por otro lado, tanto los pacientes con glaucoma hiper y normotensivo presentan de promedio LC más delgadas en comparación con sujetos sanos.^{102,104} De esta manera, la existencia de LC finas puede ser un factor asociado a otros factores de riesgo de glaucoma, o constituir por sí mismo un factor de riesgo.

Existe gran variabilidad entre los estudios y esta asociación es controvertida. De hecho existen autores que han descrito que la LC se remodela en una estructura más gruesa en

relación con la edad¹³² y la patología glaucomatosa.^{123,124} Si bien se requieren estudios que esclarezcan estas asociaciones, no tienen porque ser contradictorias necesariamente. La presencia de una LC delgada puede suponer un daño en el nervio óptico al modificarse el sostén y el gradiente de presión entre las estructuras pre y postlaminares. Pero asimismo, la remodelación de la LC en una estructura más gruesa con la edad puede alterar su composición y rigidez, generándose una estructura menos flexible y adaptable a los cambios de presión, que suponga un riesgo para el funcionamiento axonal.

6.4. Limitaciones del estudio

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el seguimiento terminó en el tercer mes, ya que no se esperaba encontrar cambios significativos a medio plazo, debido al hecho de que la inversión de los cambios se produjo principalmente en el primer mes, sin cambios notables entre el primer y el tercer mes. Lee también ha afirmado que los cambios papilares más importantes se producen en los primeros 3 meses de seguimiento.^{133,138} En otro trabajo, Lee¹⁴⁵ estudió una muestra de 28 pacientes sometidos a trabeculectomía con un seguimiento medio de dos años, observando que la reducción postoperatoria en la profundidad de LC que había observado a los 6 meses de la intervención no se mantuvo a largo plazo en algunos ojos. Sin embargo este cambio era pequeño y poco significativo. Parecía más probable que ocurriera en pacientes que son más jóvenes y que tenían mayor PIO y mayor fluctuación de la PIO durante el seguimiento postoperatorio.

En segundo lugar, aunque los análisis pre y postoperatorios se adquirieron en el mismo punto utilizando con el protocolo "*Follow-up*" de adquisición de imágenes, la línea de

referencia se ajusta manualmente, lo que puede afectar a las mediciones obtenidas. Puede haber ligeros cambios en la posición o el ángulo de la línea de referencia que induzcan de un error de medición. Sin embargo, no se encontraron desalineaciones del ángulo de inclinación de la línea de referencia importantes, lo que se explica por el hecho de que las imágenes fueron capturadas utilizando la tecnología “*eye-tracking*” de la OCT Spectralis y que las mediciones fueron enmascaradas, reduciendo la posibilidad de sesgos. La posibilidad futura de realización de mediciones automáticas de las diferentes estructuras anatómicas de la LC y la región prelaminar podría facilitar la obtención de medidas reproducibles, aunque antes debería demostrar menor variabilidad que la toma manual de medidas, como la realizada en el presente trabajo.

En tercer lugar, las estructuras laminares se evaluaron en una exploración vertical seleccionada en el centro de la CNO, mientras que las exploraciones periféricas restantes no fueron evaluadas. Aún si una evaluación global de la CNO podría ser deseable, creemos que este análisis es representativo ya que el mismo segmento de la CNO se evaluó antes y después de la operación (utilizando el protocolo “*Follow-up*” del dispositivo), lo que permite evaluar los cambios estructurales en puntos superpuestos. Dada la configuración con convexidad posterior de la LC, es de esperar que las modificaciones en la posición relativa de la LC se produzcan en gran medida en la región central. Por lo tanto, la evaluación de la central de la CNO puede representar los principales cambios que se producen con la reducción de la PIO. En el futuro la obtención de imágenes 3D y medidas volumétricas podría ser de utilidad en los estudios de la LC.

En este estudio no se registró el valor del *Visual Field Index* (VFI). El VFI mide el defecto localizado y puede ser más preciso para evaluar el daño glaucomatoso en

pacientes con catarata. La DM valora daño local (glaucomatoso) y difuso (por glaucoma y por opacidad de medios). En este trabajo se han excluido pacientes con opacidad de medios, ya que en ese caso se indicó una cirugía combinada de glaucoma y catarata. Dado que los pacientes con opacidad de medios fueron excluidos, consideramos que la DM refleja fundamentalmente el daño glaucomatoso. En este estudio 16 de los 28 pacientes eran fâquicos, y este subgrupo presentó una AV media de 0,8, por lo que la repercusión que la catarata pueda tener en esos pacientes en la DM probablemente sea mínima. Por otro lado, no existen clasificaciones estandarizadas del grado de daño en relación con el VFI y sí con la DM.

Existen también importantes limitaciones en el estudio de la relación de la HC con la configuración de la CNO. La medición de la HC fue realizada en el postoperatorio debido a la no disponibilidad de este dispositivo previamente. Por tanto la valoración de la HC se realizó de forma transversal, retrospectiva y en diferentes momentos del postoperatorio, lo que dificulta extraer conclusiones respecto a este parámetro.

Por otra parte, el limitado tamaño muestral implica que las significaciones estadísticas presentadas en este estudio han de evaluarse con una mirada crítica. Es importante valorar que la significancia estadística de un coeficiente debe tenerse en cuenta conjuntamente con la relevancia clínica del fenómeno que se estudia, ya que coeficientes de 0,5 a 0,7 pueden tender a ser significativos en muestras pequeñas. En este análisis todos los coeficientes fueron $< 0,7$, lo que indica una asociación media o moderada. Sin embargo, dado el tamaño muestral, no es posible realizar ajustes que confirmen la asociación entre los parámetros estudiados.

Un tamaño muestral mayor podría reforzar los resultados de este estudio, pero creemos que nuestros datos proporcionan una primera aproximación para mejorar la

comprensión de los efectos de la EPNP en la CNO. Si bien la ausencia de una población de control impide descartar la posibilidad de que exista una fluctuación temporal de las estructuras de la CNO en pacientes glaucomatosos no sometidos a cirugía ni a cambios en la PIO, no hemos observado este fenómeno en nuestra práctica clínica habitual ni tenemos conocimiento de que haya sido publicada por otros autores.

6.5. Valoración global de los resultados

Nuestros resultados sugieren que la inversión de la excavación después una EPNP se debe principalmente a los cambios en el espesor del tejido prelaminar, mientras el desplazamiento anterior en la posición de LC es menos pronunciado. Si bien los cambios en el tejido prelaminar revierten parcialmente al mes y trimestre, continúan siendo significativos. Los cambios en la posición de la LC también se mantienen durante el seguimiento. Sugerimos que el tejido prelaminar podría actuar como un amortiguador para los cambios de presión. Se comprime cuando la PIO aumenta e incrementa su espesor cuando se reduce la PIO.

El seguimiento de los cambios de estas estructuras en relación a la reducción aguda y crónica de la PIO permitirá descifrar la relación entre el estrés mecánico y la respuesta de deformación del nervio óptico y la LC, un aspecto fundamental en la fisiopatología del glaucoma. Se ha descrito que el cambio en la profundidad LC después de la reducción de la PIO podría ser un mecanismo candidato para el efecto protector de la reducción de la PIO.²¹⁷ Sin embargo, hasta la fecha, la relación entre este cambio morfológico y los parámetros clínicos asociados con el glaucoma aún no se ha dilucidado. Si bien el impacto de la investigación en el estudio de la configuración de LC es sustancial, aún quedan retos considerables para mejorar la imagen de la LC. Sin

embargo, con el rápido desarrollo de la tecnología de OCT, se espera que algunas de estas limitaciones puedan ser superadas. De esta manera, las imágenes de la CNO nos proporcionarán un mayor conocimiento y así podremos determinar con mayor precisión la influencia de diversos factores en la respuesta a largo plazo de las estructuras de la CNO a los cambios de PIO.

7. CONCLUSIONES

1. Se ha encontrado una moderada correlación positiva entre el **espesor prequirúrgico del tejido prelaminar y el espesor preoperatorio de la capa de fibras nerviosas de la retina.**
2. Se observó una moderada correlación positiva **entre el espesor corneal central y el espesor prequirúrgico de la lámina cribosa.**
3. **La lámina cribosa y el tejido prelaminar son estructuras dinámicas** que pueden sufrir modificaciones en su posición relativa y espesor en relación con los cambios de presión intraocular.
4. **La inversión de la excavación después una esclerectomía profunda no perforante se debe a los cambios en el espesor del tejido prelaminar de forma aguda,** cambios que revierten parcialmente en las primeras semanas de seguimiento, y de forma menos pronunciada al **desplazamiento anterior de la LC,** que se mantiene de forma más constante a lo largo del seguimiento.
5. **La reducción de la excavación y el desplazamiento anterior de la lámina cribosa muestran una correlación significativa positiva con la reducción de la presión intraocular** en la primera semana y primer mes postoperatorios.
6. Se observó una correlación estadística entre el **incremento porcentual de espesor del tejido prelaminar y la reducción porcentual de la presión intraocular** en el primer mes.
7. **Los pacientes con mayor profundidad preoperatoria de la excavación y de la lámina cribosa, presentaron mayor reducción de la excavación y mayor reducción de la profundidad de la lámina cribosa** en la primera semana y trimestre.

8. Existe una correlación positiva entre la desviación media en perimetría y la reducción de la excavación, el desplazamiento anterior de la lámina cribosa y el aumento en el espesor del tejido prelaminar.
9. También existe una correlación directa entre el espesor preoperatorio de la capa de fibras nerviosas de la retina y la reducción porcentual de la excavación al mes y al trimestre.
10. Estos datos sugieren que **a menor gravedad del glaucoma, se producen mayores cambios biomecánicos en la cabeza del nervio óptico** tras la reducción de la presión intraocular.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Society., E.G. *Terminology and guidelines for glaucoma.* , (Dogma, Savona, **2008.**).
2. Burgoyne, C.F., Downs, J.C., Bellezza, A.J., Suh, J.K. & Hart, R.T. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* **24**, 39-73 (2005).
3. Quigley, H.A. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* **80**, 389-393 (1996).
4. Anton, A., *et al.* Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma* **13**, 371-376 (2004).
5. Klein, B.E., *et al.* Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **99**, 1499-1504 (1992).
6. Mitchell, P., Smith, W., Attebo, K. & Healey, P.R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **103**, 1661-1669 (1996).
7. Coffey, M., *et al.* Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* **77**, 17-21 (1993).
8. Friedman, D.S., *et al.* Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* **122**, 532-538 (2004).
9. Agarwal, H.C., Gulati, V. & Sihota, R. The normal optic nerve head on Heidelberg Retina Tomograph II. *Indian J Ophthalmol* **51**, 25-33 (2003).
10. Quigley, H.A., Brown, A.E., Morrison, J.D. & Drance, S.M. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol* **108**, 51-57 (1990).
11. Jonas, J.B., Budde, W.M. & Panda-Jonas, S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* **43**, 293-320 (1999).
12. Digre KB, C.J. *Practical Viewing of the Optic Disc*, (Elsevier Science, Burlington, 2003).
13. Budde, W.M., Jonas, J.B., Martus, P. & Grundler, A.E. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. *J Glaucoma* **9**, 357-362 (2000).
14. Caprioli, J. & Miller, J.M. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol* **105**, 1683-1685 (1987).
15. Shaarawy, T.M. *Glaucoma* (Elsevier, 2009).
16. Karesh, J. *Topographic anatomy of the eye: an overview. The intraocular optic nerve.*, (JB Lippincott, Philadelphia, 1995).
17. Johnson, B. Age-related decline of human optic nerve axon populations. . *Age* **10**, 5-9 (1987).
18. Hernandez, M.R., Luo, X.X., Igoe, F. & Neufeld, A.H. Extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol* **104**, 567-576 (1987).
19. Hernandez, M.R. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **33**, 2891-2903 (1992).
20. Jonas, J.B., Mardin, C.Y., Schlotzer-Schrehardt, U. & Naumann, G.O. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **32**, 401-405 (1991).
21. Radius, R.L. Regional specificity in anatomy at the lamina cribrosa. *Arch Ophthalmol* **99**, 478-480 (1981).
22. Lee, E.J., *et al.* Three-dimensional evaluation of the lamina cribrosa using spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 198-204 (2012).

23. Onda, E., Cioffi, G.A., Bacon, D.R. & Van Buskirk, E.M. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* **120**, 92-102 (1995).
24. Hayreh, S.S. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* **61**, 259-272 (1995).
25. Tamm, E.R. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res* **88**, 648-655 (2009).
26. Carter, C.J., Brooks, D.E., Doyle, D.L. & Drance, S.M. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology* **97**, 49-55 (1990).
27. Vorwerk, C.K., Gorla, M.S. & Dreyer, E.B. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* **43 Suppl 1**, S142-150 (1999).
28. Nickells, R.W. From ocular hypertension to ganglion cell death: a theoretical sequence of events leading to glaucoma. *Can J Ophthalmol* **42**, 278-287 (2007).
29. Agarwal, R., Gupta, S.K., Agarwal, P., Saxena, R. & Agrawal, S.S. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* **57**, 257-266 (2009).
30. Dreyer, E.B., Zurakowski, D., Schumer, R.A., Podos, S.M. & Lipton, S.A. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* **114**, 299-305 (1996).
31. Carter-Dawson, L., *et al.* Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**, 2633-2637 (2002).
32. Ferreira, S.M., Lerner, S.F., Brunzini, R., Evelson, P.A. & Llesuy, S.F. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* **137**, 62-69 (2004).
33. Gherghel, D., Griffiths, H.R., Hilton, E.J., Cunliffe, I.A. & Hosking, S.L. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**, 877-883 (2005).
34. Yang, J., Tezel, G., Patil, R.V., Romano, C. & Wax, M.B. Serum autoantibody against glutathione S-transferase in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42**, 1273-1276 (2001).
35. Downs, J.C., Roberts, M.D. & Burgoyne, C.F. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optom Vis Sci* **85**, 425-435 (2008).
36. Ren, R., Wang, N., Zhang, X., Cui, T. & Jonas, J.B. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **249**, 1057-1063 (2011).
37. Jonas, J.B., Berenshtein, E. & Holbach, L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**, 5189-5195 (2003).
38. Gaasterland, D., Tanishima, T. & Kuwabara, T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **17**, 838-846 (1978).
39. Minckler, D.S., Bunt, A.H. & Johanson, G.W. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **16**, 426-441 (1977).
40. Quigley, H.A., Addicks, E.M., Green, W.R. & Maumenee, A.E. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* **99**, 635-649 (1981).

41. Quigley, H.A. & Green, W.R. The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage: clinicopathologic correlation in 21 eyes. *Ophthalmology* **86**, 1803-1830 (1979).
42. Tatham, A.J., Miki, A., Weinreb, R.N., Zangwill, L.M. & Medeiros, F.A. Defects of the lamina cribrosa in eyes with localized retinal nerve fiber layer loss. *Ophthalmology* **121**, 110-118 (2014).
43. Kiumehr, S., *et al.* In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Arch Ophthalmol* **130**, 552-559 (2012).
44. You, J.Y., *et al.* Focal lamina cribrosa defects associated with glaucomatous rim thinning and acquired pits. *JAMA Ophthalmol* **131**, 314-320 (2013).
45. Takayama, K., *et al.* Three-dimensional imaging of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**, 4798-4807 (2013).
46. Faridi, O.S., *et al.* Effect of Focal Lamina Cribrosa Defect on Glaucomatous Visual Field Progression. *Ophthalmology* (2014).
47. Park, S.C., *et al.* Factors associated with focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**, 8401-8407 (2013).
48. Qayum, S., *et al.* Structure and clinical significance of central optic disc pits. *Ophthalmology* **120**, 1415-1422 (2013).
49. Rebolleda, G. & Munoz Negrete, F.J. Enhanced Depth Imaging- optical coherence tomography technique and the lamina cribrosa in glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* **89**, 133-135 (2014).
50. Lee, E.J., *et al.* Recent Structural Alteration of the Peripheral Lamina Cribrosa Near the Location of Disc Hemorrhage in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2014).
51. Diaz Aleman, V.T., *et al.* [Nomogram for ocular hypertension progression risk based on the ocular hypertension treatment study]. *Arch Soc Esp Oftalmol* **80**, 151-154 (2005).
52. Gordon, M.O., *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **120**, 714-720; discussion 829-730 (2002).
53. Tuulonen, A., *et al.* The Finnish evidence-based guideline for open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* **81**, 3-18 (2003).
54. Mikelberg, F.S., Drance, S.M., Schulzer, M., Yidegiligne, H.M. & Weis, M.M. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* **96**, 1325-1328 (1989).
55. Yip, J.L. & Foster, P.J. Ethnic differences in primary angle-closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* **17**, 175-180 (2006).
56. Wong, T.Y., Klein, B.E., Klein, R., Knudtson, M. & Lee, K.E. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* **110**, 211-217 (2003).
57. Detry-Morel, M. [Is myopia a risk factor for glaucoma?]. *J Fr Ophtalmol* **34**, 392-395 (2011).
58. Nemesure, B., *et al.* Inheritance of open-angle glaucoma in the Barbados family study. *Am J Med Genet* **103**, 36-43 (2001).
59. Shin, D.H., Becker, B. & Kolker, A.E. Family history in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **95**, 598-600 (1977).
60. Pache, M. & Flammer, J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* **51**, 179-212 (2006).

61. Belzunce, A. & Casellas, M. [Vascular risk factors in primary open angle glaucoma]. *An Sist Sanit Navar* **27**, 335-344 (2004).
62. Broadway, D.C. & Drance, S.M. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* **82**, 862-870 (1998).
63. Leske, M.C., *et al.* Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* **114**, 1965-1972 (2007).
64. Mitchell, P., Smith, W., Chey, T. & Healey, P.R. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* **104**, 712-718 (1997).
65. Dielemans, I., *et al.* Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* **103**, 1271-1275 (1996).
66. Tielsch, J.M., Katz, J., Quigley, H.A., Javitt, J.C. & Sommer, A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* **102**, 48-53 (1995).
67. Ellis, J.D., *et al.* Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol* **84**, 1218-1224 (2000).
68. Jonas, J.B., Hayreh, S.S. & Tao, Y. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa and peripapillary sclera in monkeys. *Arch Ophthalmol* **127**, 1395-1396 (2009).
69. Jonas, J.B. & Holbach, L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**, 1275-1279 (2005).
70. Ren, R., *et al.* Central corneal thickness, lamina cribrosa and peripapillary scleral histomorphometry in non-glaucomatous Chinese eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **248**, 1579-1585 (2010).
71. Medeiros, F.A., *et al.* Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* **120**, 1533-1540 (2013).
72. Congdon, N.G., Broman, A.T., Bandeen-Roche, K., Grover, D. & Quigley, H.A. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* **141**, 868-875 (2006).
73. De Moraes, C.V., Hill, V., Tello, C., Liebmann, J.M. & Ritch, R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma* **21**, 209-213 (2012).
74. Kerrigan-Baumrind, L.A., Quigley, H.A., Pease, M.E., Kerrigan, D.F. & Mitchell, R.S. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41**, 741-748 (2000).
75. Tielsch, J.M., Katz, J., Quigley, H.A., Miller, N.R. & Sommer, A. Intraobserver and interobserver agreement in measurement of optic disc characteristics. *Ophthalmology* **95**, 350-356 (1988).
76. Arnalich-Montiel, F., Munoz-Negrete, F.J., Rebolleda, G., Sales-Sanz, M. & Cabarga, C. Cup-to-disc ratio: agreement between slit-lamp indirect ophthalmoscopic estimation and stratus optical coherence tomography measurement. *Eye (Lond)* **21**, 1041-1049 (2007).
77. Gloster, J. & Parry, D.G. Use of photographs for measuring cupping in the optic disc. *Br J Ophthalmol* **58**, 850-862 (1974).

78. Tezel, G., Trinkaus, K. & Wax, M.B. Alterations in the morphology of lamina cribrosa pores in glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol* **88**, 251-256 (2004).
79. Tuulonen, A. & Airaksinen, P.J. Polarimetry of the retinal nerve fiber layer. *Curr Opin Ophthalmol* **7**, 34-38 (1996).
80. Morgan-Davies, J., *et al.* Three dimensional analysis of the lamina cribrosa in glaucoma. *Br J Ophthalmol* **88**, 1299-1304 (2004).
81. Strouthidis, N.G., *et al.* A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**, 1464-1474 (2010).
82. Huang, D., *et al.* Optical coherence tomography. *Science* **254**, 1178-1181 (1991).
83. Fercher, A.F., Hitzenberger, C.K., Drexler, W., Kamp, G. & Sattmann, H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **116**, 113-114 (1993).
84. Swanson, E.A., *et al.* In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* **18**, 1864-1866 (1993).
85. Puliafito, C.A., *et al.* Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* **102**, 217-229 (1995).
86. Hee, M.R., *et al.* Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* **113**, 325-332 (1995).
87. Schuman, J.S., *et al.* Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* **6**, 89-95 (1995).
88. Izatt, J.A., *et al.* Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* **112**, 1584-1589 (1994).
89. Wojtkowski, M., Leitgeb, R., Kowalczyk, A., Bajraszewski, T. & Fercher, A.F. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* **7**, 457-463 (2002).
90. Wong, I.Y., Koizumi, H. & Lai, W.W. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* **42 Suppl**, S75-84 (2011).
91. Spaide, R.F., Koizumi, H. & Pozzoni, M.C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **146**, 496-500 (2008).
92. Manjunath, V., Taha, M., Fujimoto, J.G. & Duker, J.S. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **150**, 325-329 e321 (2010).
93. Lin, P. Quantitative choroidal thickness and qualitative choroidal-scleral junction comparison across spectral domain optical coherence tomography platforms. . (Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology meeting; April 22, 2011; Fort Lauderdale, FL., 2001).
94. Yeoh, J., *et al.* Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **248**, 1719-1728 (2010).
95. Imamura, Y., Fujiwara, T., Margolis, R. & Spaide, R.F. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* **29**, 1469-1473 (2009).
96. Hayashi, M., Ito, Y., Takahashi, A., Kawano, K. & Terasaki, H. Scleral thickness in highly myopic eyes measured by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Eye (Lond)* **27**, 410-417 (2013).
97. Heimann, H., Jmor, F. & Damato, B. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. *Eye (Lond)* **27**, 208-216 (2013).

98. Skondra, D., Papakostas, T. & Vavvas, D.G. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* **27**, 209-212 (2012).
99. Fatehee, N., Yu, P.K., Morgan, W.H., Cringle, S.J. & Yu, D.Y. Correlating morphometric parameters of the porcine optic nerve head in spectral domain optical coherence tomography with histological sections. *Br J Ophthalmol* **95**, 585-589 (2011).
100. Kagemann, L., *et al.* Ultrahigh-resolution spectral domain optical coherence tomography imaging of the lamina cribrosa. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* **39**, S126-131 (2008).
101. Inoue, R., *et al.* Three-dimensional high-speed optical coherence tomography imaging of lamina cribrosa in glaucoma. *Ophthalmology* **116**, 214-222 (2009).
102. Lee, E.J., *et al.* Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **152**, 87-95 e81 (2011).
103. Park, S.C., *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology* **119**, 3-9 (2012).
104. Park, H.Y., Jeon, S.H. & Park, C.K. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* **119**, 10-20 (2012).
105. Spaide, R.F., Akiba, M. & Ohno-Matsui, K. Evaluation of peripapillary intrachoroidal cavitation with swept source and enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* **32**, 1037-1044 (2012).
106. Ohno-Matsui, K., Akiba, M., Ishibashi, T. & Moriyama, M. Observations of vascular structures within and posterior to sclera in eyes with pathologic myopia by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 7290-7298 (2012).
107. Motaghianezam, R., Schwartz, D.M. & Fraser, S.E. In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high-speed swept-source optical coherence tomography at 1060 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 2337-2348 (2012).
108. Ohno-Matsui, K., *et al.* Imaging retrobulbar subarachnoid space around optic nerve by swept-source optical coherence tomography in eyes with pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 9644-9650 (2011).
109. Srinivasan, V.J., *et al.* Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49**, 5103-5110 (2008).
110. Mansouri, K., Nuyen, B. & R, N.W. Improved visualization of deep ocular structures in glaucoma using high penetration optical coherence tomography. *Expert Rev Med Devices* **10**, 621-628 (2013).
111. Ikuno, Y., *et al.* Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 5536-5540 (2011).
112. Maruko, I., Iida, T., Sugano, Y., Oyamada, H. & Sekiryu, T. Morphologic choroidal and scleral changes at the macula in tilted disc syndrome with staphyloma using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 8763-8768 (2011).
113. Park, H.Y., Shin, H.Y. & Park, C.K. Imaging the posterior segment of the eye using swept-source optical coherence tomography in myopic glaucoma eyes: comparison with enhanced-depth imaging. *Am J Ophthalmol* **157**, 550-557 (2014).

114. Miki, A., Ikuno, Y., Jo, Y. & Nishida, K. Comparison of enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography for imaging deep optic nerve head and parapapillary structures. *Clin Ophthalmol* **7**, 1995-2001 (2013).
115. Walker, W.M. & Kanagasundaram, C.R. Surgery of the canal of Schlemm. *Trans Ophthalmol Soc UK* **84**, 427-442 (1964).
116. Krasnov, M.M. Externalization of Schlemm's canal (sinusotomy) in glaucoma. *Br J Ophthalmol* **52**, 157-161 (1968).
117. Ke, M., Guo, J. & Qian, Z. Meta analysis of non-penetrating trabecular surgery versus trabeculectomy for the treatment of open angle glaucoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* **31**, 264-270 (2011).
118. El Sayyad, F., Helal, M., El-Kholify, H., Khalil, M. & El-Maghraby, A. Nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* **107**, 1671-1674 (2000).
119. Ambresin, A., Shaarawy, T. & Mermoud, A. Deep sclerectomy with collagen implant in one eye compared with trabeculectomy in the other eye of the same patient. *J Glaucoma* **11**, 214-220 (2002).
120. Mendrinos, E., Mermoud, A. & Shaarawy, T. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* **53**, 592-630 (2008).
121. Bellezza, A.J., *et al.* Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**, 623-637 (2003).
122. Yang, H., *et al.* 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48**, 4597-4607 (2007).
123. Grytz, R., Girkin, C.A., Libertaux, V. & Downs, J.C. Perspectives on biomechanical growth and remodeling mechanisms in glaucoma(). *Mech Res Commun* **42**, 92-106 (2012).
124. Grytz, R., Sigal, I.A., Ruberti, J.W., Meschke, G. & Downs, J.C. Lamina Cribrosa Thickening in Early Glaucoma Predicted by a Microstructure Motivated Growth and Remodeling Approach. *Mech Mater* **44**, 99-109 (2012).
125. Levy, N.S. & Crapps, E.E. Displacement of optic nerve head in response to short-term intraocular pressure elevation in human eyes. *Arch Ophthalmol* **102**, 782-786 (1984).
126. Dai, C., *et al.* Structural basis of glaucoma: the fortified astrocytes of the optic nerve head are the target of raised intraocular pressure. *Glia* **60**, 13-28 (2012).
127. Kotecha, A., Izadi, S. & Jeffery, G. Age-related changes in the thickness of the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* **90**, 1531-1534 (2006).
128. Jonas, J.B., Jonas, R.A., Jonas, S.B. & Panda-Jonas, S. Lamina cribrosa thickness correlated with peripapillary sclera thickness. *Acta Ophthalmol* **90**, e248-250 (2012).
129. Jonas, J.B., Hayreh, S.S. & Yong, T. Thickness of the lamina cribrosa and peripapillary sclera in Rhesus monkeys with nonglaucomatous or glaucomatous optic neuropathy. *Acta Ophthalmol* **89**, e423-427 (2011).
130. Quigley, H.A., Hohman, R.M., Addicks, E.M., Massof, R.W. & Green, W.R. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* **95**, 673-691 (1983).
131. Roberts, M.D., *et al.* Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**, 681-690 (2009).

132. Lee, E.J., Kim, T.W., Weinreb, R.N., Suh, M.H. & Kim, H. Lamina cribrosa thickness is not correlated with central corneal thickness or axial length in healthy eyes : Central corneal thickness, axial length, and lamina cribrosa thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **251**, 847-854 (2013).
133. Lee, E.J., Kim, T.W., Weinreb, R.N. & Kim, H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* **120**, 553-559 (2013).
134. Park, H.Y. & Park, C.K. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. *Ophthalmology* **120**, 745-752 (2013).
135. Wang, B., *et al.* In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**, 8270-8274 (2013).
136. Nadler, Z., *et al.* Automated lamina cribrosa microstructural segmentation in optical coherence tomography scans of healthy and glaucomatous eyes. *Biomed Opt Express* **4**, 2596-2608 (2013).
137. Wang, B., *et al.* Reproducibility of In-Vivo OCT Measured Three-Dimensional Human Lamina Cribrosa Microarchitecture. *PLoS One* **9**, e95526 (2014).
138. Lee, E.J., Kim, T.W. & Weinreb, R.N. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* **119**, 1359-1366 (2012).
139. Nadler, Z., *et al.* Repeatability of in vivo 3D lamina cribrosa microarchitecture using adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* **5**, 1114-1123 (2014).
140. Leung, C.K. Diagnosing glaucoma progression with optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* **25**, 104-111 (2014).
141. Park, S.C., *et al.* Horizontal central ridge of the lamina cribrosa and regional differences in laminar insertion in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 1610-1616 (2012).
142. Seo, J.H., Kim, T.W. & Weinreb, R.N. Lamina cribrosa depth in healthy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**, 1241-1251 (2014).
143. Furlanetto, R.L., *et al.* Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**, 4836-4842 (2013).
144. Ren, R., *et al.* Anterior lamina cribrosa surface depth, age, and visual field sensitivity in the portland progression project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**, 1531-1539 (2014).
145. Lee, E.J., Kim, T.W. & Weinreb, R.N. Variation of Lamina Cribrosa Depth Following Trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2013).
146. Yoshikawa, M., *et al.* Alterations in the Neural and Connective Tissue Components of Glaucomatous Cupping after Glaucoma Surgery using Swept Source Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2014).
147. Yang, H., *et al.* Deformation of the normal monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation within 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**, 5785-5799 (2009).
148. Sigal, I.A., Flanagan, J.G. & Ethier, C.R. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**, 4189-4199 (2005).
149. Sigal, I.A. & Ethier, C.R. Biomechanics of the optic nerve head. *Exp Eye Res* **88**, 799-807 (2009).



150. Grytz, R., Meschke, G. & Jonas, J.B. The collagen fibril architecture in the lamina cribrosa and peripapillary sclera predicted by a computational remodeling approach. *Biomech Model Mechanobiol* **10**, 371-382 (2011).
151. Sigal, I.A., Yang, H., Roberts, M.D., Burgoyne, C.F. & Downs, J.C. IOP-induced lamina cribrosa displacement and scleral canal expansion: an analysis of factor interactions using parameterized eye-specific models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 1896-1907 (2011).
152. Jonas, S.B. & Jonas, J.B. Peripapillary sclera thickness in human eyes with glaucoma. *Acta Ophthalmol* **89**, e659-661 (2011).
153. Girard, M.J., Suh, J.K., Bottlang, M., Burgoyne, C.F. & Downs, J.C. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 5656-5669 (2011).
154. Girard, M.J., Suh, J.K., Bottlang, M., Burgoyne, C.F. & Downs, J.C. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**, 5226-5237 (2009).
155. Mochizuki, H., Lesley, A.G. & Brandt, J.D. Shrinkage of the scleral canal during cupping reversal in children. *Ophthalmology* **118**, 2008-2013 (2011).
156. Lesk, M.R., *et al.* Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analyzed with a scanning laser tomograph. *Ophthalmology* **106**, 1013-1018 (1999).
157. Greenidge, K.C., Spaeth, G.L. & Traverso, C.E. Change in appearance of the optic disc associated with lowering of intraocular pressure. *Ophthalmology* **92**, 897-903 (1985).
158. Bowd, C., Weinreb, R.N., Lee, B., Emdadi, A. & Zangwill, L.M. Optic disk topography after medical treatment to reduce intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* **130**, 280-286 (2000).
159. Azuara-Blanco, A., Harris, A., Cantor, L.B., Abreu, M.M. & Weinland, M. Effects of short term increase of intraocular pressure on optic disc cupping. *Br J Ophthalmol* **82**, 880-883 (1998).
160. Coleman, A.L., Quigley, H.A., Vitale, S. & Dunkelberger, G. Displacement of the optic nerve head by acute changes in intraocular pressure in monkey eyes. *Ophthalmology* **98**, 35-40 (1991).
161. Fatehee, N., Yu, P.K., Morgan, W.H., Cringle, S.J. & Yu, D.Y. The impact of acutely elevated intraocular pressure on the porcine optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 6192-6198 (2011).
162. Fortune, B., *et al.* Deformation of the rodent optic nerve head and peripapillary structures during acute intraocular pressure elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 6651-6661 (2011).
163. Girard, M.J., Downs, J.C., Burgoyne, C.F. & Suh, J.K. Experimental surface strain mapping of porcine peripapillary sclera due to elevations of intraocular pressure. *J Biomech Eng* **130**, 041017 (2008).
164. Poostchi, A., *et al.* Optic disc diameter increases during acute elevations of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**, 2313-2316 (2010).
165. Yan, D.B., *et al.* Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* **78**, 643-648 (1994).
166. Sigal, I.A., *et al.* IOP-induced lamina cribrosa deformation and scleral canal expansion: independent or related? *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 9023-9032 (2011).

167. Agoumi, Y., *et al.* Lamina and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology* **118**, 52-59 (2011).
168. Sigal, I.A., Flanagan, J.G., Tertinegg, I. & Ethier, C.R. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry. *Biomech Model Mechanobiol* **8**, 85-98 (2009).
169. Strouthidis, N.G., Fortune, B., Yang, H., Sigal, I.A. & Burgoyne, C.F. Effect of acute intraocular pressure elevation on the monkey optic nerve head as detected by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 9431-9437 (2011).
170. Strouthidis, N.G., Fortune, B., Yang, H., Sigal, I.A. & Burgoyne, C.F. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 1206-1219 (2011).
171. He, L., *et al.* Longitudinal detection of optic nerve head changes by spectral domain optical coherence tomography in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**, 574-586 (2014).
172. Parrish, R.K., 2nd, Feuer, W.J., Schiffman, J.C., Lichter, P.R. & Musch, D.C. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* **147**, 717-724 e711 (2009).
173. Prata, T.S., *et al.* Factors associated with topographic changes of the optic nerve head induced by acute intraocular pressure reduction in glaucoma patients. *Eye (Lond)* **25**, 201-207 (2011).
174. Reis, A.S., *et al.* Lamina displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 5819-5826 (2012).
175. Park, H.Y., Shin, H.Y., Jung, K.I. & Park, C.K. Changes in the lamina and prelamina after intraocular pressure reduction in patients with primary open-angle glaucoma and acute primary angle-closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**, 233-239 (2014).
176. Lee, E.J., Kim, T.W. & Weinreb, R.N. Improved reproducibility in measuring the lamina thickness on enhanced depth imaging SD-OCT images using maximum intensity projection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 7576-7582 (2012).
177. Hernandez, M.R., Luo, X.X., Andrzejewska, W. & Neufeld, A.H. Age-related changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am J Ophthalmol* **107**, 476-484 (1989).
178. Margolis, R. & Spaide, R.F. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* **147**, 811-815 (2009).
179. Jonas, J.B., Berenshtein, E. & Holbach, L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **45**, 2660-2665 (2004).
180. Jonas, J.B. & Xu, L. Histological changes of high axial myopia. *Eye (Lond)* **28**, 113-117 (2014).
181. Tarutta, E.P., Markosian, G.A., Iomdina, E.N., Aksenova Iu, M. & Kruzhkova, G.V. [Correlation between biomechanical properties of the corneoscleral tunic and stereometric parameters of the optic nerve head in congenital and acquired myopia]. *Vestn Oftalmol* **129**, 29-34 (2013).

182. Ren, R., *et al.* Lamina cribrosa and peripapillary sclera histomorphometry in normal and advanced glaucomatous Chinese eyes with various axial length. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**, 2175-2184 (2009).
183. Herndon, L.W., Weizer, J.S. & Stinnett, S.S. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* **122**, 17-21 (2004).
184. Wells, A.P., *et al.* Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49**, 3262-3268 (2008).
185. Ozkok, A., Tamcelik, N., Ozdamar, A., Sarici, A.M. & Cicik, E. Corneal viscoelastic differences between pseudoexfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* **22**, 740-745 (2013).
186. Leite, M.T., *et al.* Comparison of corneal biomechanical properties between healthy blacks and whites using the Ocular Response Analyzer. *Am J Ophthalmol* **150**, 163-168 e161 (2010).
187. Shah, S., Laiquzzaman, M., Mantry, S. & Cunliffe, I. Ocular response analyser to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Experiment Ophthalmol* **36**, 508-513 (2008).
188. Strehlo, M., *et al.* [Evaluation of the Ocular Response Analyzer in ocular hypertension, glaucoma, and normal populations. Prospective study on 329 eyes]. *J Fr Ophthalmol* **31**, 953-960 (2008).
189. Daxer, A., Misof, K., Grabner, B., Ettl, A. & Fratzl, P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **39**, 644-648 (1998).
190. Kotecha, A., Elsheikh, A., Roberts, C.R., Zhu, H. & Garway-Heath, D.F. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **47**, 5337-5347 (2006).
191. Carbonaro, F., Hysi, P.G., Fahy, S.J., Nag, A. & Hammond, C.J. Optic disc planimetry, corneal hysteresis, central corneal thickness, and intraocular pressure as risk factors for glaucoma. *Am J Ophthalmol* **157**, 441-446 (2014).
192. Tao, C., *et al.* Corneal hysteresis with intraocular pressure of a wide range: a test on porcine eyes. *J Refract Surg* **29**, 850-854 (2013).
193. Sun, L., *et al.* Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* **147**, 1061-1066, 1066 e1061-1062 (2009).
194. Coudrillier, B., *et al.* Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 1714-1728 (2012).
195. Yang, H., *et al.* Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 7109-7121 (2011).
196. Kim, S., Sung, K.R., Lee, J.R. & Lee, K.S. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging. *Ophthalmology* **120**, 1798-1803 (2013).
197. Varma, R., *et al.* Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* **112**, 1068-1076 (1994).
198. Chiselita, D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. *Eye (Lond)* **15**, 197-201 (2001).

199. Mermoud, A., *et al.* Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* **25**, 323-331 (1999).
200. Gedde, S.J., *et al.* Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol* **148**, 670-684 (2009).
201. Shaarawy, T., Flammer, J., Smits, G. & Mermoud, A. Low first postoperative day intraocular pressure as a positive prognostic indicator in deep sclerectomy. *Br J Ophthalmol* **88**, 658-661 (2004).
202. Karlen, M.E., Sanchez, E., Schnyder, C.C., Sickenberg, M. & Mermoud, A. Deep sclerectomy with collagen implant: medium term results. *Br J Ophthalmol* **83**, 6-11 (1999).
203. Tribble, J.R., *et al.* Trabeculectomy is associated with retrobulbar hemodynamic changes. A color Doppler analysis. *Ophthalmology* **101**, 340-351 (1994).
204. Kawasaki, A. & Purvin, V. Unilateral optic disc edema following trabeculectomy. *J Neuroophthalmol* **18**, 121-123 (1998).
205. Rebolleda, G., Munoz-Negrete, F.J. & Noval, S. Evaluation of changes in peripapillary nerve fiber layer thickness after deep sclerectomy with optical coherence tomography. *Ophthalmology* **114**, 488-493 (2007).
206. Sogano, S., Tomita, G. & Kitazawa, Y. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after reduction of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* **100**, 1253-1258 (1993).
207. Irak, I., Zangwill, L., Garden, V., Shakiba, S. & Weinreb, R.N. Change in optic disk topography after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* **122**, 690-695 (1996).
208. Leung, L.K., Ko, M.W. & Lam, D.C. Effect of age-stiffening tissues and intraocular pressure on optic nerve damages. *Mol Cell Biomech* **9**, 157-173 (2012).
209. Albon, J., Purslow, P.P., Karwatowski, W.S. & Easty, D.L. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol* **84**, 318-323 (2000).
210. Wu, S. Reversal of optic disc cupping after trabeculotomy in primary congenital glaucoma. *Can J Ophthalmol.* , 337-341 (2002).
211. Meirelles, S.H., *et al.* Evaluation of the factors associated with the reversal of the disc cupping after surgical treatment of childhood glaucoma. *J Glaucoma* **17**, 470-473 (2008).
212. Kessing, S.V. & Gregersen, E. The distended disc in early stages of congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **55**, 431-435 (1977).
213. Shaffer, R.N. The role of the astroglial cells in glaucomatous disc cupping. *Doc Ophthalmol* **26**, 516-525 (1969).
214. Cashwell, L.F. & Martin, C.A. Axial length decrease accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Ophthalmology* **106**, 2307-2311 (1999).
215. Hata, M., Hirose, F., Oishi, A., Hiramami, Y. & Kurimoto, Y. Changes in choroidal thickness and optical axial length accompanying intraocular pressure increase. *Jpn J Ophthalmol* **56**, 564-568 (2012).
216. Zeimer, R.C. & Ogura, Y. The relation between glaucomatous damage and optic nerve head mechanical compliance. *Arch Ophthalmol* **107**, 1232-1234 (1989).
217. Yang, H., *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging of the normal and glaucomatous nonhuman primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 394-405 (2012).

ANEXO I: Certificado de aprobación por parte del Comité Ético.

 SaludMadrid	Hospital Universitario Ramón y Cajal Comité Ético de Investigación Clínica	 Comunidad de Madrid
--	--	---

Dra. ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Título:

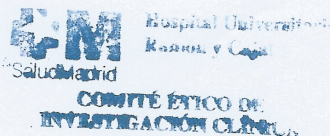
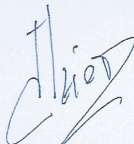
Cambios biomecánicos de la cabeza del nervio óptico tras esclerectomía profunda no perforante valorados mediante tomografía de dominio espectral con tecnología "enhanced depth imaging"

Investigadora Principal: Dra. Gema Rebolledo Fernández

Servicio: **Oftalmología**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 13 de marzo de 2012



Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC



Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy

C Barrancos, G Rebolleda, N Oblanca, C Cabarga and FJ Muñoz-Negrete

Abstract

Aim To determine the response of the lamina cribrosa (LC) and prelaminar tissue to a reduction of intraocular pressure (IOP) after nonpenetrating deep sclerectomy (NPDS) using enhanced depth imaging (EDI) spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Methods A total of 28 eyes from 28 patients presenting with primary open angle glaucoma who underwent NPDS were studied. SD-OCT scans using EDI technology were obtained before surgery and 1 week, 1 month, and 3 months postoperatively. The OCT device was set to image a $15 \times 10^\circ$ vertical rectangle centred on the optic disc. The scan closest to the optic nerve head (ONH) centre was selected for analysis. The vertical distances from three equidistant points on the reference line (Bruch's membrane opening) to the anterior prelaminar tissue surface and the anterior and posterior surfaces of the LC were measured.

Results The IOP decreased from 18.7 ± 4.3 to 9.1 ± 4.0 at the first week, 11.4 ± 3.7 at 1 month, and 13.1 ± 3.6 mm Hg at 3 months postoperatively ($P < 0.001$). There was a significant reduction of the ONH cupping at 1 week (22.3%, $P < 0.001$), 1 month (13.7%, $P < 0.001$), and 3 months (9.8%, $P = 0.001$) after surgery. Anterior displacement of the LC was slight but statistically significant at 1 week (4.5%, $P = 0.003$), 1 month (3.8%, $P = 0.014$), and 3 months postoperatively (3.3%, $P = 0.010$). IOP reduction was significantly correlated with a reduction of ONH cupping and anterior displacement of LC at the first week and first month ($P < 0.05$).

Conclusions Cupping reversal after NPDS is mainly due to changes in prelaminar tissue thickness, whereas the LC changes in position are less pronounced.

Eye (2014) 28, 58–65; doi:10.1038/eye.2013.238; published online 15 November 2013

Keywords: lamina cribrosa; prelaminar tissue; optic nerve head; glaucoma; deep sclerectomy

Introduction

The lamina cribrosa (LC) is thought to have an essential role in the pathophysiology of glaucoma.^{1,2} It is composed of a delicate net of connective tissue through which the axons of the retina ganglion cells exit the eye and provides both structural and functional support for the axons while constituting a barrier between the high-pressure intraocular environment and the low-pressure retrobulbar space.³

The evolution in imaging devices during the last few decades has allowed for a better understanding of the optic nerve head (ONH) structure. Optical coherence tomography (OCT) is a high-resolution imaging technique that applies the principle of interferometry to acquire *in vivo* measurements of retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness. It has progressed from the initial temporal domain devices to spectral domain (SD) OCT, offering increased speed and resolution for imaging. Enhanced depth imaging (EDI) technology has led to a revolution in the study of deeper eye structures, such as the choroid and the LC.^{4–6} It allows visualisation of the LC underneath the neuroretinal ring and provides high resolution images similar to those obtained by histology. This technique has been used to evaluate the LC in both normal and glaucomatous subjects.^{7,8}

The LC is a dynamic structure that is modified by intraocular pressure (IOP) changes. Optic disc cupping reversal after IOP reduction has been documented in several studies by

Hospital Ramón y Cajal,
Department of
Ophthalmology, Madrid,
Spain

Correspondence:
C Barrancos, Hospital
Ramón y Cajal, Carretera
de Colmenar Viejo km
9,100, CP 28034, Madrid,
Spain.
Tel: +34 91 3368886;
Fax: +34 91 3368126.
E-mail: constanzabj@
yahoo.es

This work has been
previously presented at the
Spanish Glaucoma Society
in Córdoba (Spain), 1 March
2013.

Received: 1 May 2013
Accepted in revised form:
27 September 2013
Published online: 15
November 2013

photography and confocal scanning laser tomography.^{9–12} In the last few years, the advent of the newest OCT devices has improved evaluation of these changes, including the visualisation of the posterior face of the LC. Recently, some studies have reported changes in ONH morphology after trabeculectomy and tube shunt implantation that were assessed by the OCT with EDI technique.^{13–15} However, to the best of our knowledge, the changes in ONH morphology after nonpenetrating deep sclerectomy (NPDS) glaucoma surgery have not yet been reported.

The current study evaluates changes in the thickness and relative position of laminar and prelaminar tissues in the ONH after IOP lowering by NPDS glaucoma surgery as observed by EDI SD-OCT. Contrary to trabeculectomy or tube shunt implantation, NPDS avoids a sudden ocular decompression. A gentler rate of IOP drop may influence the response of the ONH to pressure changes. The main purpose of this study is to assess the changes in ONH cupping after NPDS and evaluate whether this change depends predominantly on laminar or prelaminar modifications.

Materials and methods

Participants

Patients with primary open angle glaucoma (POAG) who had been clinically selected for NPDS between January and October 2012 were selected for enrolment in this prospective, observational study. A total of 41 out of the 50 patients initially selected agreed to participate. The study was approved by Hospital Ramón y Cajal Review Board. All participants provided written informed consent according to the Declaration of Helsinki.

To be included, patients were required to have a best corrected visual acuity better than 20/70. POAG was defined by the presence of glaucomatous optic disc damage (localised or diffuse neuroretinal rim thinning or RNFL defect) associated with typical, reproducible visual field defects, defined as glaucoma hemifield test results outside normal limits on at least two consecutive visual field tests within a 6-month period or the presence of at least three contiguous test points within the same hemifield on the pattern deviation plot at $P < 0.01$, with at least one point at $P < 0.005$. Visual field test reliability indices better than 25% were required to be included in the study.

Glaucomatous eyes comorbid with optic disc drusen, anterior ischaemic optic neuropathy, retinal diseases such as retinal vessel occlusion or diabetic retinopathy, or neurologic diseases such as pituitary tumour were excluded. Eyes were also excluded if they had a history of ocular surgery other than cataract extraction or if a

good-quality image (ie, quality score 15) could not be obtained. Patients unable to cooperate with the imaging protocol due to ocular fixation issues were excluded. Patients presenting an IOP ≤ 3 mm Hg at the first week postoperative follow-up were excluded to avoid measurement artefacts.

Image acquisition protocol

The optic disc was evaluated using Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) and the EDI technique. The OCT device was set to image a 15×10 degree vertical rectangle centred on the optic disc. Thirteen cross-section scans were obtained, which were $\sim 120 \mu\text{m}$ apart. Each section had 70 OCT frames averaged. Images were obtained through undilated pupils during the preoperative period (between 10 and 14 days preoperatively) and 1 week, 1 month, and 3 months postoperatively. Images of the postoperative period were obtained with the 'Follow-up' protocol provided by Spectralis OCT, allowing the evaluation of changes at the same location.

Measurement of the thickness and relative position of the LC and prelaminar tissue

One vertical scan that was the closest to the ONH centre and did not include any main vessels (retina central artery or vein) was selected from the preoperative images. The same scan was analysed in subsequent exams. A reference line connecting Bruch's membrane opening (BMO) was drawn using the calipers provided by the Spectralis OCT software. Three equidistant points, corresponding to one-half and one-thirds of the reference, were highlighted at the reference line. They were selected because of their reproducibility and because they would avoid measurement on the neuroretinal rim. Vertical lines connecting these three points on the reference line to the anterior face of the prelaminar tissue and the anterior and posterior surfaces of the LC were obtained and measured. ONH excavation was defined as the average of the length of the three lines connecting the reference line to the anterior face of the prelaminar tissue. Relative LC position was defined as the average of the length of the three lines connecting the reference line to the anterior face of the LC. Prelaminar tissue thickness was defined as the difference between the position of the anterior face of the prelaminar tissue and the anterior face of the LC. LC thickness was defined as the difference between the position of the anterior and posterior faces of the LC.

All of the measurements were carried out by the same observer (C.B.J.). The observer was blind to the clinical parameters and the time period (preoperative or follow-up)

for each scan when assessing them. To evaluate intraobserver reproducibility, 16 randomly selected scans were remeasured by the same observer, and the intraclass correlation was calculated.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS software (version 16.0; SPP Inc., Chicago, IL, USA). The calculated power of the study was 80% when designed. Given the small sample size, the nonparametric test was used. $P < 0.05$ was considered significant.

The preoperative and postoperative amount of prelaminar and laminar relative position and thickness were compared using the non-parametric Wilcoxon test. Spearman correlation analyses were performed to adjust the changes found in the ONH to other factors such as IOP, RNFL thickness, mean perimetry deviation, age or axial length (AL).

Results

We enrolled 28 eyes from 28 patients (53.6% women) undergoing NPDS with a mean age of 66.5 ± 11.9 years. The mean central corneal thickness was $538.8 \pm 28.2 \mu\text{m}$, the preoperative mean perimetry deviation was $-14.8 \pm 8.7 \text{ dB}$, the mean RNFL thickness was $60.6 \pm 16.6 \mu\text{m}$, and the mean AL was $24.3 \pm 2.5 \text{ mm}$ (Table 1).

From the 41 patients initially enrolled, 13 had to be excluded. Seven patients were excluded owing to poor image quality. Four patients were excluded owing to intraoperative rupture of the trabeculo-Descemet's membrane. Two patients were excluded owing to postoperative severe hypotony (IOP $\leq 3 \text{ mm Hg}$ at the first week postoperative follow-up).

There was a statistically significant decrease in the mean IOP from $18.7 \pm 4.3 \text{ mm Hg}$ to 9.1 ± 4.0 at the first week, 11.4 ± 3.7 at 1 month, and $13.1 \pm 3.6 \text{ mm Hg}$ at 3 months postoperatively ($P < 0.001$) (Table 2).

The intraclass correlation coefficients for measurement of the ONH excavation and position of the anterior and posterior surfaces of the LC were 0.999, 0.978, and 0.564, respectively. Although the posterior surface of the LC was seen in most of the images, determination of its precise limits was difficult in many instances. Owing to a low correlation coefficient at the measurement of the posterior surface of the LC, this parameter was not analysed any further in this study.

We observed a significant reduction of the ONH excavation at 1 week (22.3%, $P < 0.001$), 1 month (13.7%, $P < 0.001$), and 3 months after surgery (9.8%, $P = 0.001$). Anterior displacement of the LC was limited but statistically significant at 1 week (4.5%, $P = 0.003$),

1 month (3.8%, $P = 0.014$), and 3 months postoperatively (3.3%, $P = 0.010$). Prelaminar tissue thickness significantly increased at the first week (23.6%, $P < 0.001$), the first month (9.9%, $P < 0.003$), and the third month postoperatively (6.4%, $P < 0.016$). (Table 2, Figure 1).

The mean diameter of the BMO was $1649.6 (329.8) \mu\text{m}$. No significant changes during the follow-up at the first week ($P = 0.475$), first month ($P = 0.648$), and third month ($P = 0.966$) were observed. We did observe a slight increase ($1.82 \mu\text{m}$) in RNFL thickness within the first week ($P = 0.013$). This change was reversed in the first ($P = 0.292$) and third months ($P = 0.793$) (Table 2).

Using Spearman correlation analysis, we found a positive correlation between IOP reduction and the reduction of ONH excavation at 1 week (0.398, $P = 0.036$) and at 1 month (0.502, $P = 0.006$). LC anterior displacement also showed a correlation with IOP reduction at 1 week (0.435, $P = 0.021$) and 1 month (0.417, $P = 0.027$). These changes were not statistically significant at the third month ($P = 0.408$, $P = 0.483$). IOP reduction and increased prelaminar tissue thickness were not statistically correlated (1 week: 0.190, $P = 0.333$; 1 month: 0.239, $P = 0.221$; 3 months: 0.159, $P = 0.449$).

No significant correlation was found between the structural changes in ONH and age, AL, RNFL thickness, or pachymetry at any follow-up time (Table 3).

Discussion

Optic nerve cupping reversal after acute reduction of IOP has long been described in patients undergoing surgery or after medical treatment.¹⁰⁻¹² These changes might be due to an increase in the prelaminar tissue thickness, an anterior displacement of the LC or a combination of both features. Different authors have supported different hypotheses regarding this controversy.

Parrish II *et al*¹⁰ studied the effect of IOP lowering in the ONH, assessing baseline and 5-year follow-up stereoscopic disc photographs in POAG patients. Eyes that received surgical treatment and those with lower postoperative IOP were more likely to develop cupping reversal. They suggested that the reversal likely followed an anterior movement of the LC and papillary changes with the possibility of a thickening of the prelaminar neural tissue.

In a series of 35 glaucoma patients undergoing trabeculectomy, Lee *et al*¹³ found that the reversal of optic nerve cupping was primarily a result from the anterior movement of the LC, although the changes in prelaminar tissue and LC thickness were less remarkable. Reis *et al*¹⁵ suggested that the prelaminar tissue thickening and anterior displacement of the LC are both responsible for the changes in the ONH after IOP reduction secondary to trabeculectomy or tube shunt implantation.

Table 1 Patient demographics and clinical characteristics (n = 28)

	Mean	SD	Range
Age (years)	66.5	11.9	30–84
CCT (µm)	538.8	28.2	485–590
Perimetry deviation (dB)	-14.8	8.7	-0.81 to -30.82
RNFL (µm)	60.6	16.6	35–89
AL (mm)	24.3	2.5	21.8–34.6

Those changes were more remarkable at the 1- and 3-month follow-ups, in accord with the greater IOP reduction observed at these time points.

Our results show that the morphological changes in ONH after NPDS represent mostly decompression of the prelaminar tissue, as well as a mild anterior laminar displacement. Agoumi *et al*¹⁶ have previously reported the opposite ONH changes after acute IOP elevation (compression of prelaminar tissue with limited posterior displacement of LC), which supports the same hypothesis.

The correlations between the changes in the position and thickness of the LC and the prelaminar tissue and IOP variation have already been studied, showing variable results. There are some differences among the studies that might explain the different results. Lee *et al*¹³ reported that cupping reversal was mainly a result from the anterior movement of the LC. However, Reis *et al*¹⁵ found that prelaminar tissue thickening and anterior displacement of the LC are both responsible. In the current study, both the mean preoperative IOP (18.7 vs 27.2 mmHg) and the mean postoperative reduction (9.6 vs 16.7 mmHg) were lower compared with Lee's study. On the contrary, IOP measurements were comparable to Reis' study (mean preoperative IOP 18.1 mmHg; mean postoperative reduction 6.7 mmHg). Moreover, our patients underwent NPDS surgery, which generally produces a lower IOP reduction compared with trabeculectomy or tube shunt implantation.^{17–19} This suggests that the LC displacement is associated with larger IOP reductions, whereas milder changes primarily affect the prelaminar tissue. However, Lee *et al* also included 12 patients who had preoperative IOPs within the normal range (18.2 mmHg), and they found significant cupping reversal and anterior displacement of the LC. In contrast to our study, they do not describe remarkable changes in the prelaminar tissue thickness. This variability in the ONH response to IOP reduction could be due to small sample sizes, the surgical technique or to the presence of coexisting modifying factors.

One of the advantages of NPDS is that it avoids sudden decompression of the IOP, which is a more characteristic feature of other glaucoma surgeries like

Table 2 Pre and postoperative (1 week, 1 month, and 3 months) measurement of IOP, OHN excavation (distance from the reference line to cup surface), LC relative position (distance from the reference line to anterior surface of LC), thickness of the prelaminar tissue, Bruch's membrane opening and RNFL thickness

	Preoperative		Postoperative 1 week		Postoperative 1 month		Postoperative 3 months		P-value
	Mean ± SD	Percentage (%)	Mean ± SD	Percentage (%)	Mean ± SD	Percentage (%)	Mean ± SD	Percentage (%)	
IOP (mmHg)	18.7 ± 4.3	-50.2	9.1 ± 4.0	<0.001	11.4 ± 3.7	<0.001	13.1 ± 3.6	<0.001	<0.001
Distance from the reference line to cup surface (µm)	297.1 ± 126.2	-22.3	234.6 ± 123.5	<0.001	262.2 ± 129.7	<0.001	268.6 ± 123.4	<0.001	<0.001
Distance from the reference line to anterior surface of LC (µm)	464.7 ± 103.0	-4.5	440.6 ± 90.6	0.003	445.6 ± 102.2	0.014	447.5 ± 96.0	0.014	0.010
Prelaminar tissue thickness (µm)	167.6 ± 67.2	23.6	205.9 ± 85.1	<0.001	183.3 ± 74.2	0.003	178.8 ± 74.3	0.003	0.016
Bruch's membrane opening (µm)	1649.6 ± 329.8	0.06	1649.6 ± 341.6	0.475	1646.1 ± 339.9	0.648	1646.8 ± 38.8	0.648	0.966
RNFL thickness (µm)	60.68 ± 16.6	2.9	62.5 ± 17.4	0.013	59.5 ± 17.0	0.292	60.2 ± 17.0	0.292	0.793

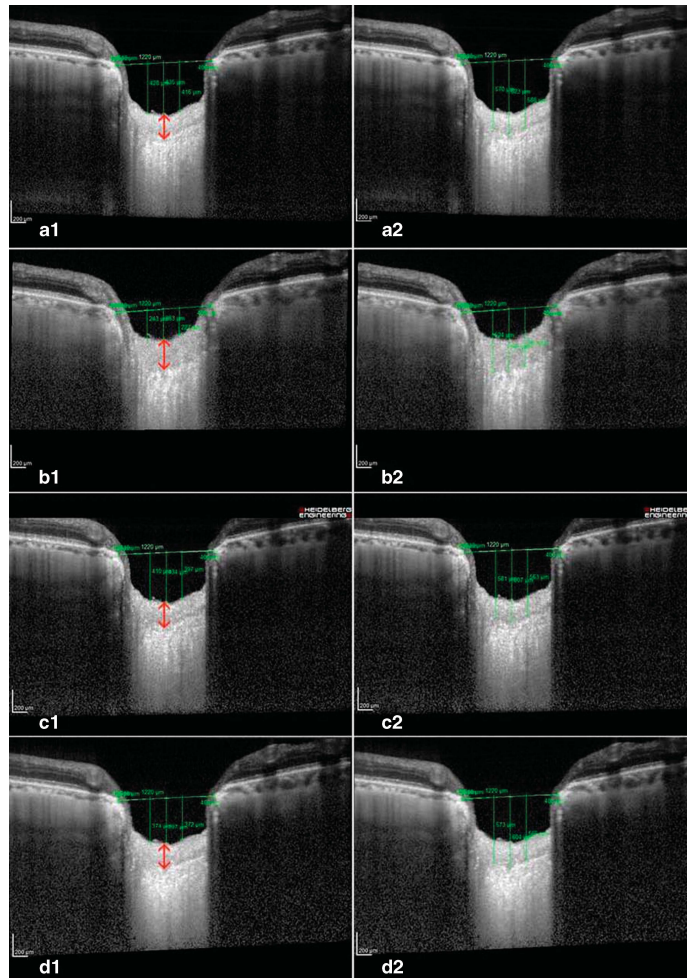


Figure 1 Images obtained preoperatively (a1, a2), and at 1 week (b1, b2), 1 month (c1, c2), and 3 months (d1, d2) postoperatively. The IOP decreased from 18 to 6 mm Hg at 1 week, 13 mm Hg at 1 month, and 14 mm Hg at 3 months after surgery. a reference line connecting the termination of bruch's membrane was set (horizontal lines). Three vertical lines connecting points from the reference line to cup surface (a1, b1, c1, d1) and to the anterior surface of the Lc (a2, b2, c2, d2) were measured (vertical lines). Thickening of the prelaminar tissue (red arrow) and cupping reversal are noticeable in b1, but laminar displacement is mild (b2). Prelaminar thickness and cup excavation decreased at 1 month (c1, c2) and 3 months postoperatively (d1, d2).

trabeculectomy or tube shut implantation. IOP drop occurs more gradually in NPDS compared with the other two techniques, but this does not necessarily jeopardise

the surgery effectiveness. NPDS has proved to provide an adequate IOP lowering.^{20,21} Our patients suffered an IOP drop from an average of 18.7 to 9.6 mm Hg in the

Table 3 Spearman correlation analysis on IOP reduction and reduction of the distance from the reference line to cup surface, reduction of the distance from the reference line to the anterior surface of the LC, and increase of prelaminar tissue thickness at first week, 1, and 3 months

	IOP reduction		
	1 week	1 month	3 months
Reduction of the distance from the reference line to cup surface	0.398 <i>P</i> = 0.036	0.502 <i>P</i> = 0.006	0.173 <i>P</i> = 0.408
Reduction of the distance from the reference line to anterior surface of LC	0.435 <i>P</i> = 0.021	0.417 <i>P</i> = 0.027	0.147 <i>P</i> = 0.483
Increase in prelaminar tissue thickness	0.190 <i>P</i> = 0.333	0.239 <i>P</i> = 0.221	0.159 <i>P</i> = 0.449

Bold numbers show statistical significance.

first postoperative week. This is a relatively decent decompression, but is not an uncommon result in NPDS surgeries. A pressure of around 5 mm Hg in the early postoperative days is generally a favourable predictive factor for a successful operation, indicating that the dissection was carefully and efficiently performed. However, this initial hypotony should not be prolonged for >1 or 2 weeks.²⁰ In our study, patients with postoperative IOP ≤3 mm Hg at the first week or Descemet membrane rupture were excluded from the analysis of the data. We agree that one of the main advantages of NPDS is the avoidance of hypotony, but even if uncommon, it is a possible postoperative complication. To prevent any loss in the data validity, those two cases were excluded.

We believe that the different surgical technique might be one factor explaining the different results in the postoperative ONH changes between our work and Lee's and Reis' studies. Trabeculectomy and tube shunt implantation, producing a rapid ocular decompression, could induce greater changes in the LC position. NPDS, producing a gradual IOP drop, might generate a milder anterior displacement of the LC. Consequently, even if there might be certain correlations between IOP reduction and structural changes, LC displacement could be dependent on multifactorial variables such as the magnitude of the IOP changes, the surgery technique or the baseline ONH configuration.

Our study suggests that early cupping reversal is mainly due to a postoperative increase in prelaminar tissue. However, unlike the reduction of ONH excavation and LC anterior displacement, the increase in prelaminar tissue did not show a statistical correlation with IOP reduction. Once again, we believe that multifactorial causes account for the variable response of prelaminar tissues to IOP reduction. The main factor could be the presence of postoperative oedema; however, we do not believe that the presence of papillary oedema was the principal cause of postoperative prelaminar tissue thickening given that the average RNFL thickness only

changed by 1.82 μm within the first week (preoperative mean RNFL: 60.68 ± 16.6 μm, 1 week postoperative mean RNFL: 62.5 ± 17.4 μm, *P* = 0.013). Individual responses to ocular inflammation and surgery can modify the presence of oedema. Other influencing factors in the response of prelaminar tissue to IOP reduction could be the preoperative prelaminar tissue thickness, preoperative RNFL thickness or degree of glaucoma damage.

We found a positive correlation between the mean deviation at perimetry and the reduction of excavation (Pearson coefficient 0.963, *P* = 0.037) and between the mean deviation and increased prelaminar tissue thickness (Pearson coefficient 0.969, *P* = 0.031), both within the first week. Therefore, patients showing less glaucoma damage presented a higher reduction in ONH excavation. Structural changes of the LC and its surrounding tissues during the development and progression of glaucoma have already been described.^{22,23} On the other hand, we did not find significant statistical correlation between structural changes and preoperative prelaminar thickness or RNFL thickness.

Age could be another modifying factor in the response of the ONH. The mean age in our study (66.5 years) was comparable to that in Reis' study (71.4 years) but was remarkably older than that for Lee's sample (52.6 years). Several studies have suggested that the LC is stiffer in older ONHs.^{24,25} This lower elasticity might be the cause of the reduced anterior LC displacement that we found, compared to Lee's study. However, we did not find a correlation between age and structural changes in our series.

Our study included seven myopic eyes (25.0%) having an AL over 25 mm (27.24 ± 3.37 mm, range 25.02–34.69 mm). LC thickness has been reported to not correlate with AL in healthy eyes,²⁶ but the LC could have different elasticity properties in myopic eyes and therefore respond differently to IOP changes. In highly myopic eyes, the LC is significantly thinner than in non-highly myopic eyes, which decreases the distance

between the intraocular space and the cerebrospinal fluid space and steepens the translaminar pressure gradient at a given IOP. This has been presented as an explanation for the increased susceptibility to glaucoma in highly myopic eyes.²⁷ In the current study, no correlation was found between AL and structural changes.

This study has some limitations. First, our follow-up finished at the third month, as we did not expect to find significant changes over the medium term because the reversal of the changes observed at the first week occurred mainly within the first month, and remarkable changes were not observed at the third month.

Second, even if pre- and postoperative scans were acquired at the same location using the 'follow-up' acquisition protocol, the reference line was set manually, which may affect the obtained measurements. There might be slight changes in the position or angle of the reference line, thus introducing a measurement error. However, we did not find an angle misalignment $> 10^\circ$, most likely because the measurements were masked, thus reducing the possibility of biases.

Third, the laminar structures were assessed on one vertical scan selected at the centre of the ONH, while the remaining peripheral scans were not evaluated. Even though a global evaluation of the ONH would have been desirable, we believe that this scan is representative due to the consistency of the measurement technique used in this study; the same segment of the ONH was evaluated both pre- and postoperatively, allowing us to assess the structural changes at overlapping points.

Fourth, only 28 patients completed the study. A larger sample would be desirable to strengthen the results of the study, but we believe that our data provides an initial approach to understanding the effects of NPDS on the ONH. To our knowledge, the changes in ocular parameters after deep sclerectomy have not been previously reported. Without a control population, we cannot completely dismiss any temporal fluctuation in non-surgical patients, but we have not clinically observed these changes in our practice.

Our findings suggest that early cupping reversal after NPDS is mainly due to changes in prelaminar tissue thickness, whereas the LC changes in position are less pronounced. We suggest that the prelaminar tissue might act similar to a buffer for pressure changes. It compresses when the IOP increases and becomes thicker when IOP decreases. Further studies are needed to determine the influence of several factors on the long-term response of the ONH structures to IOP changes.

Summary

What was known before

- Lamina cribrosa changes after trabeculectomy and tube shunt implantation have already been described.
- They found that reversal of the optic disc cupping is mainly due to an anterior displacement of the lamina cribrosa.

What this study adds

- We study the changes in the lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy.
- We suggest that cupping reversal after deep sclerectomy is mainly due to changes in prelaminar tissue thickness, whereas the LC changes in position are less pronounced.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

The first author (Constanza Barrancos) received a grant from Jesús de Gangoiti Barrera Foundation to perform this study. The Foundation has no proprietary or commercial interest in any of the material discussed in this article.

References

- 1 Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* 2005; **24**: 39–73.
- 2 Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981; **99**: 635–649.
- 3 Morgan WH, Yu DY, Cooper RL, Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; **36**: 1163–1172.
- 4 Yeoh J, Rahman W, Chen F, Hooper C, Patel P, Tufail A et al. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; **248**: 1719–1728.
- 5 Dell’Omo R, Costagliola C, Di Salvatore F, Cifariello F, Dell’Omo E. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2010; **30**: 378–379.
- 6 Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2011; **152**: 87–95; e81.
- 7 Park SC, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology* 2012; **119**: 3–9.

- 8 Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012; **119**: 10–20.
- 9 Yuen D, Buys YM. Disc photography and Heidelberg retinal tomography documentation of reversal of cupping following trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; **248**: 1671–1673.
- 10 Parrish 2nd RK, Feuer WJ, Schiffman JC, Lichter PR, Musch DC. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2009; **147**: 717–724; e711.
- 11 Irak I, Zangwill L, Garden V, Shakiba S, Weinreb RN. Change in optic disk topography after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 1996; **122**: 690–695.
- 12 Park KH, Kim DM, Youn DH. Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol* 1997; **11**: 1–6.
- 13 Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* 2012; **119**: 1359–1366.
- 14 Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013; **120**: 553–559.
- 15 Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicoleta MT, Chauhan BC. Lamellar displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**: 5819–5826.
- 16 Agoumi Y, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicoleta MT, Artes PH, Chauhan BC. Lamellar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology* 2011; **118**: 52–59.
- 17 Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. *Eye (Lond)* 2001; **15**: 197–201.
- 18 Mermoud A, Schnyder CC, Sickenberg M, Chiou AG, Hédiguer SE, Faggioni R. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 1999; **25**: 323–331.
- 19 Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol* 2009; **148**: 670–684.
- 20 Shaarawy T, Flammer J, Smits G, Mermoud A. Low first postoperative day intraocular pressure as a positive prognostic indicator in deep sclerectomy. *Br J Ophthalmol* 2004; **88**: 658–661.
- 21 Karlen ME, Sanchez E, Schnyder CC, Sickenberg M, Mermoud A. Deep sclerectomy with collagen implant: medium term results. *Br J Ophthalmol* 1999; **83**: 6–11.
- 22 Grytz R, Sigal IA, Ruberti JW, Meschke G, Downs JC. Lamina cribrosa thickening in early glaucoma predicted by a microstructure motivated growth and remodeling approach. *Mech Mater* 2012; **44**: 99–109.
- 23 Grytz R, Girkin CA, Libertaux V, Downs JC. Perspectives on biomechanical growth and remodeling mechanisms in glaucoma. *Mech Res Commun* 2012; **42**: 92–106.
- 24 Leung LK, Ko MW, Lam DC. Effect of age-stiffening tissues and intraocular pressure on optic nerve damages. *Mol Cell Biomech* 2012; **9**: 157–173.
- 25 Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol* 2000; **84**: 318–323.
- 26 Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Suh MH, Kim H. Lamina cribrosa thickness is not correlated with central corneal thickness or axial length in healthy eyes: central corneal thickness, axial length, and lamina cribrosa thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; **251**: 847–854.
- 27 Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; **45**: 2660–2665.

