Universidad de Alcalá
COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **DOMPABLO VENTURA, ELISABET DE**
D.N.I./PASAPORTE: ******7919R**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 06/04/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **GEMA REBOLLEDA FERNÁNDEZ // FRANCISCO JOSÉ. MUÑOZ NEGRETE.**

Sobre el siguiente tema: *VALOR PRONÓSTICO DEL ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINO ESPACTRAL (OCT CIRRUS) EN EDEMA PAPILAR*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL[1] de (**no apto**, **aprobado, notable y sobresaliente**): SOBRESALIENTE

Madrid
Alcalá de Henares, 6 de 4 de 2018

EL PRESIDENTE

Fdo.: ...

EL SECRETARIO

Fdo.: ...
Constanze Barranco S

EL VOCAL

Fdo.: JL URCELAY

Con fecha 7 de mayo de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- [X] Conceder la Mención de "Cum Laude"
- [ ] No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: ...

[1] La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Universidad de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 7 de mayo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *DOMPABLO VENTURA, ELISABET DE*, el día 06 de abril de 2018, titulada *VALOR PRONÓSTICO DEL ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINO ESPACTRAL (OCT CIRRUS) EN EDEMA PAPILAR*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 8 de mayo de 2018
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ · VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA ·

F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:
Doctorando: DOMPABLO VENTURA, ELISABET DE
Secretario del Tribunal: CONSTANZA BARRANCOS JULIÁN
Director/a de Tesis: GEMA REBOLLEDA FERNÁNDEZ // FRANCISCO JOSÉ. MUÑOZ NEGRETE

Universidad de Alcalá

Dña. Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefe de Sección de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal

D. Francisco J. 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 del Hospital Ramón y Cajal, y

como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "**VALOR PRONÓSTICO DEL ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA MEDIDA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (OCT Cirrus) EN EL EDEMA DE PAPILA**" ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dª Elisabet de Dompablo Ventura desde el año 2013 en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá 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 24 de julio de 2017

Gema Rebolleda Fernández

Francisco J. Muñoz Negrete

Universidad de Alcalá

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **VALOR PRONÓSTICO DEL ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA MEDIDA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (OCT Cirrus) EN EL EDEMA DE PAPILA**, presentada por Dña. **ELIZABET DE DOMPABLO VENTURA**, bajo la dirección de la Dra. Dña. Gema Rebolleda Fernández y del Dr. D. Francisco J. Muñoz Negrete, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 5 de diciembre de 2017.

Fdo.: Pedro de la Villa Polo

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

VALOR PRONÓSTICO DEL ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA MEDIDA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (OCT Cirrus) EN EL EDEMA DE PAPILA.

Tesis Doctoral presentada por:

Elisabet de Dompablo Ventura

Directores:

Dra. Gema Rebolleda

Dr. Francisco J Muñoz Negrete

Alcalá de Henares, 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 5
1.1 El nervio óptico 6
1.1.1 Anatomía del nervio óptico 6
1.1.2 Vascularización del nervio óptico 12
1.1.3 Fisiología del transporte axonal en el nervio óptico 15
1.2 Edema de papila 16
1.2.1 Neuropatía óptica isquémica anterior 17
1.2.2 Neuritis óptica anterior 31
1.2.3 Papiledema 36
1.3 Métodos diagnósticos de los edemas de papila 44
1.3.1 Estudio funcional 44
1.3.2 Estudio estructural 45
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS 53
3. OBJETIVOS 57
4. MATERIALES Y MÉTODOS 61
4.1 Población muestral 62
4.2 Confidencialidad y Protección de datos 62
4.3 Criterios de selección 63
4.4 Variables del estudio 65
4.5 Plan de trabajo 67
4.6 Protocolo de adquisición de imágenes 68
4.7 Medición de resultados 70
4.8 Estadística 72
4.8.1 Tamaño muestral 72
4.8.2 Análisis estadístico 72
5. RESULTADOS 75
5.1 Estadística descriptiva de la muestra de estudio 76
5.2 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) 78
5.2.1 Capa de fibras nerviosas peripapilar (CFNRp): 78
5.2.2 Capa de células ganglionares más plexiforme interna (GCIPL): 89

5.2.3 Estudio de correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:... 109
5.2.4 Estudio de correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales: 113
5.2.5 Concordancia en la localización del daño entre parámetros estructurales y funcionales: 126
5.3 Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIA-A). 129
5.3.1 Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp):..... 129
5.3.2 Capa de células ganglionares más plexiforme interna (GCIPL): 141
5.3.3 Estudio de correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:... 160
5.3.4 Estudio de correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales: 163
5.4 Neuritis ópticas anteriores. 171
5.4.1 Capa de fibras nerviosas peripapilar (CFNRp): 171
5.4.2 Capa de células ganglionares más plexiforme interna (GCIPL): 183
5.4.3 Estudio de correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:... 203
5.4.4 Estudio de correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales. 205
5.5 Papiledema. 213
5.5.1 Capa de fibras nerviosas peripapilar (CFNRp): 213
5.5.2 Capa de células ganglionares más plexiforme interna (GCIPL): 224
5.5.3 Estudio de correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:... 244
5.5.4 Estudio de correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales: 246
6. DISCUSIÓN 251
6.1 Neuropatías ópticas isquémicas anteriores no arteríticas. 253
6.1.1 Cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y capa de células ganglionares (GCIPL) a lo largo del seguimiento: 253
6.1.2 Correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp: 264
6.1.3 Correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales: 265
6.1.4 Limitaciones del estudio en los pacientes con NOIA-NA: 277
6.2 Neuropatías ópticas isquémicas anteriores arteríticas. 280
6.2.1 Cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y capa de células ganglionares (GCIPL) a lo largo del seguimiento: 280
6.2.2 Correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp: 286
6.2.3 Correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales: 287
6.2.4 Limitaciones del estudio en los pacientes con NOIA-A: 289
6.3 Neuritis ópticas anteriores 290

6.3.1 Cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y capa de células ganglionares (GCIPL) a lo largo del seguimiento: 290
6.3.2 Correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp: 302
6.3.3 Correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales: 302
6.3.4 Limitaciones del estudio en los pacientes con neuritis óptica anterior: 306
6.4 Papiledemas 308
6.4.1 Cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y capa de células ganglionares (GCIPL) a lo largo del seguimiento: 308
6.4.2 Correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp: 316
6.4.3 Correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales: 317
6.4.4 Limitaciones del estudio en los pacientes con papiledema: 321
7. Conclusiones 323
8. Bibliografía 329
9. ANEXO I: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA 355
10. ANEXO II: TABLAS 359
11. ANEXO III: FIGURAS 369
12. ANEXO IV: ABREVIATURAS 377
13. ANEXO V: ARTÍCULOS PUBLICADOS 381
14. ANEXO VI: COMUNICACIONES EN CURSOS 393

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El nervio óptico

1.1.1 Anatomía del nervio óptico

El nervio óptico es la parte del sistema nervioso central responsable de transferir la información visual procesada en la retina. Cada nervio óptico está formado por entre 700.000 y 1,2 millones de axones, cada uno de los cuales procede de una única célula ganglionar (CG). Los axones que componen el nervio óptico carecen de mielina en la retina, lo que le permite mantener su transparencia; éstos se mielinizan nada más salir del globo ocular para aumentar la velocidad de transmisión del potencial de acción hasta la sinapsis en el núcleo geniculado lateral. La mielina del nervio óptico proviene de oligodendrocitos, lo que hace que pueda ser considerado una parte de la sustancia blanca del sistema nervioso central más que un nervio periférico.

Anatómicamente, el nervio óptico se divide en 4 segmentos: intraocular, intraorbitario, intracanalicular e intracraneal.

- *Nervio óptico intraocular (papila o disco óptico)*

El segmento intraocular (papila o disco óptico) (Figura 1) tiene unas dimensiones aproximadas de 1 mm de profundidad y 1,5 mm de diámetro. A lo largo de las capas que forman la cabeza del nervio óptico las fibras amielínicas pasan de la alta presión del interior del globo ocular a la menor presión del espacio subaracnoideo.

La superficie del disco óptico tiene un tamaño promedio de 2,34 ± 0,47 mm^2 con una configuración redondeada u oval [(1)]. El tamaño del disco óptico se mantiene estable independientemente de la edad [(2)] , pero se han visto variaciones en función del sexo y la raza, siendo un 2-3% más grande en hombres que en mujeres [(2)], y siendo mayor en raza negra en comparación con caucásicos. El tamaño del disco se ha asociado positivamente

con una mayor cantidad de fibras nerviosas, así como con el número y el área total de los poros de la lámina cribosa (LC)[3, 4].

En su porción central el disco óptico contiene una depresión, denominada excavación papilar. El tamaño de la excavación es variable en función de diversos factores como el tamaño del disco óptico y del canal escleral, la cantidad de fibras nerviosas o la orientación de la papila [5]. El tejido presente entre la excavación y los márgenes de la papila se denomina anillo neurorretiniano (ANR). Al contrario que el disco óptico, la excavación generalmente tiene forma oval de disposición horizontal, siendo el diámetro horizontal mayor que el vertical. La combinación de estos dos factores explica la morfología característica del ANR, siendo el cuadrante inferior la zona del ANR que alcanza un espesor mayor, seguida del superior, nasal y finalmente el cuadrante temporal donde el ANR es más fino ("regla ISNT") [6].

La mielinización de las fibras comienza inmediatamente después de su paso por la lámina cribosa, en el inicio del nervio óptico retrobulbar [7].

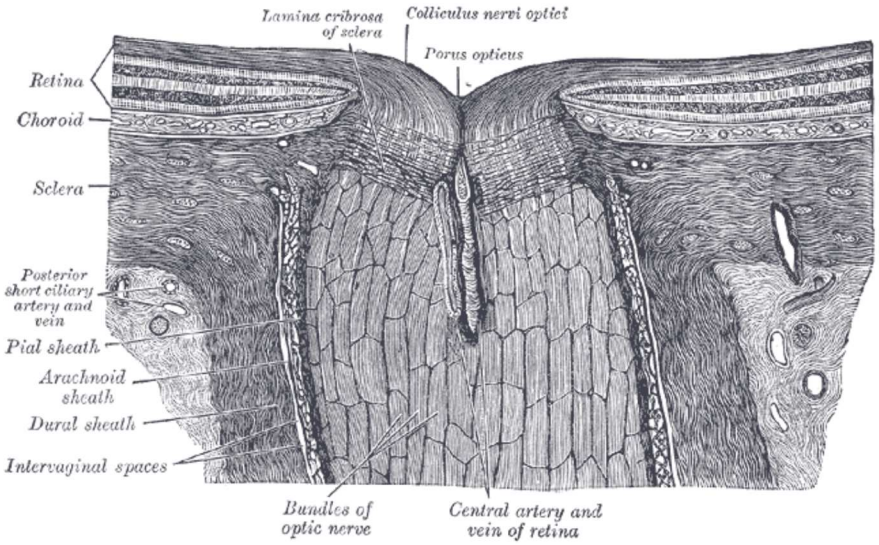


Figura 1.Sección longitudinal del nervio óptico. Reproducido de: Gray's anatomy plates. Nervus opticus. Imagen de dominio público, obtenida de Wikimedia Commons - http:// commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray880.png#mediaviewer/File:Gray880.png

Se pueden diferenciar cuatro regiones anatómicas en la cabeza del nervio óptico:

1.Capa de fibras nerviosas de la retina

La capa de fibras nerviosas está formada por los axones de las CG, y ocupa la capa más interna de la retina, cubierta sólo por la membrana limitante interna. Al carecer de mielina, estos axones permiten que la luz llegue a los fotorreceptores. El diámetro de estas fibras varía entre 0,7 y 8 µm, siendo el promedio de 1 µm. A medida que se acercan a la papila, los axones se agrupan en haces y el espesor de la capa aumenta hasta unas 200 µm. Debido a la organización topográfica de las fibras (Figura 2A), las del haz papilomacular alcanzan la papila directamente por su lado temporal. Las fibras que vienen desde la periferia nasal entran al nervio óptico por su lado nasal. El resto de fibras del lado temporal de la mácula entran a la papila por los polos superior o inferior, formando los haces arcuatos, que son la parte más gruesa de la capa de fibras nerviosas. Los axones nunca cruzan la línea media horizontal. Esta es la razón por la que muchas patologías del nervio óptico producen defectos altitudinales en el campo visual[8].

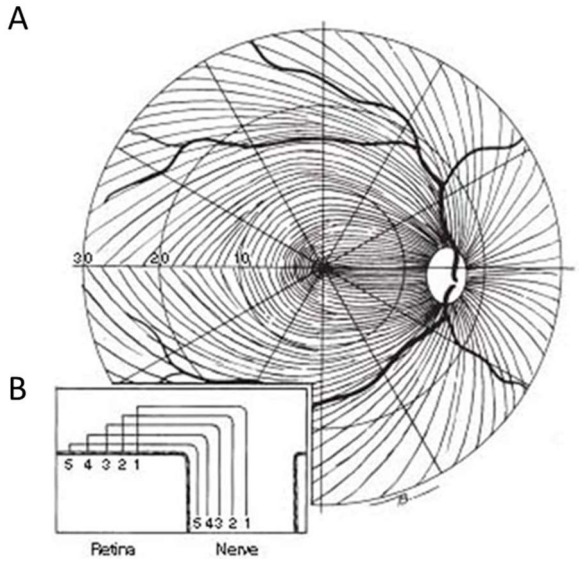


Figura 2.A. Recorrido de los axones desde su origen en el soma de las células ganglionares hasta el nervio óptico. B. Representación esquemática de la disposición de los axones de las células ganglionares en la capa de fibras nerviosas de la retina y a su entrada en la papila óptica. Imagen de dominio público, obtenida de Ento Key - http://entokey.com/4-2/.

Los axones que se originan en la retina periférica se posicionan en la superficie interna de la capa de fibras [9]. Al llegar a la papila, estas fibras cambian de dirección para salir del globo en la periferia del nervio óptico, mientras que las de origen más proximal quedarán más centrales,[10] dando lugar a una reorganización de las fibras nerviosas en el borde de la papila[11-13]. (Figura 2B).

2. Región prelaminar

Al pasar sobre el canal escleral, los axones de las células ganglionares cambian de dirección para salir del globo. Este cambio ocurre en el plano de la coroides. El tejido prelaminar que da soporte a la papila en este plano se compone de astrocitos que se extienden desde la LC. Los astrocitos están interconectados mediante uniones estrechas, formando un sincitio funcional. Además de soporte estructural, dan apoyo fisiológico a los axones amielínicos, almacenando glucógeno y absorbiendo el exceso de potasio extracelular tras la despolarización axonal. Se diferencian dos zonas dependiendo de la organización, disposición, densidad y morfología de los astrocitos, así como de la forma que estas células tienen de agrupar a los axones [14, 15]:

- Región prelaminar anterior o retiniana: los astrocitos presentan una morfología estrellada con cuerpo celular delgado. La agrupación de los astrocitos va a dar lugar a estructuras con apariencia de celdillas por cuyo interior se disponen las fibras nerviosas, que están agrupadas en haces[14]. Esta estructura refleja su función de soporte y protección de las fibras no mielinizadas. Además, podría evitar posibles compresiones y rozamientos entre los axones, al presentar esta estructura cierta elasticidad en comparación con la rigidez de la LC.
- Región prelaminar posterior o coroidea: la característica estructura en cesta de la región prelaminar anterior, va a ser reemplazada por tubos gliales cilíndricos por cuyo

interior circulan las fibras nerviosas. Estos tubos gliales están organizando los fascículos axonales preparándolos para su entrada en la región laminar [15, 16].

3. Lámina cribosa (LC)

La LC es una fina red de tejido conectivo que sustenta el nervio óptico a su paso por la esclera. Está formada por 6-10 placas de tejido conectivo que recubren la apertura del canal escleral. Cada una de estas placas contiene poros de aproximadamente 100 μm de diámetro alineados con las placas adyacentes para permitir el paso de los haces de axones hacia el nervio óptico intraorbitario. La LC tiene una disposición cóncava en su cara anterior. 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. Esto se relaciona con la "regla ISNT" del grosor del ANR, de manera que los poros son mayores en las regiones donde el ANR es más grueso[17, 18].

El tejido conectivo de la LC contiene colágenos I, III, V y VI[19]. El colágeno I aporta resistencia, mientras que el III es más elástico y distensible. Otro componente que aporta resistencia es la elastina [20]. Las propiedades elásticas de la LC protegen a los axones del nervio óptico frente a los cambios en la presión intraocular. Se han descrito otros muchos componentes, incluyendo laminina, colágeno tipo IV, fibronectina y proteoglicanos [19-21].

4. Región retrolaminar

La región retrolaminar es una parte de la porción intraorbitaria del nervio óptico y como tal, está rodeada por las vainas meníngeas: duramadre, aracnoides y piamadre. Esta región se distingue por la aparición de los oligodendrocitos que mielinizan a los axones de esta zona.

- *Nervio óptico intraorbitario*

El borde posterior de la LC marca el final de la transmisión de la presión intraocular. La porción intraorbitaria del nervio óptico se extiende hasta la entrada al canal óptico en forma de *S* itálica, mide entre 20 y 30 mm y tiene un diámetro de 3-4 mm debido al comienzo de la mielinización.

El nervio óptico intraorbitario, al formar parte del sistema nervioso central, está rodeado por meninges (píamadre, aracnoides y duramadre). La duramadre, la más externa de las tres meninges, se continúa con el tejido fibroso de la esclera en su parte anterior. En el ápex orbitario, se continúa con el periostio del canal óptico y el anillo de Zinn. La proximidad entre la inserción de la musculatura extraocular y el nervio óptico es la responsable del dolor con los movimientos oculares que experimentan los pacientes con neuritis óptica[22]. Por dentro de la duramadre, la aracnoides forma finas láminas que conectan la duramadre con la piamadre. La piamadre es la más vascularizada de las tres meninges, y contiene capilares que penetran en el nervio óptico a través de sus septos.

La microanatomía del nervio óptico es prácticamente la misma en sus porciones intraorbitaria, intracanalicular e intracraneal. Los septos del nervio óptico comienzan inmediatamente detrás de la LC, y se componen de colágeno fibrilar, elastina y proteoglicanos orientados longitudinalmente, recubiertos por células gliales. Los septos dividen al nervio óptico en fascículos, y permiten el paso de vasos a lo largo del nervio óptico.

- *Nervio óptico intracanalicular*

El canal óptico está en el ala menor del esfenoides, y permite el paso del nervio óptico, la arteria oftálmica y parte del plexo simpático carotideo desde la cavidad craneal hasta la órbita. La longitud del nervio óptico intracanalicular varía entre 6 y 10 mm, y está

firmemente anclado al canal, lo que hace que esta porción sea especialmente sensible a lesiones traumáticas o compresivas.

- *Nervio óptico intracraneal*

Esta porción comprendida entre el canal y el quiasma óptico tiene una longitud variable, entre 3 y 16 mm, en función de la relación del quiasma con la silla turca. En el 79% de las personas, el quiasma está centrado en los dos tercios posteriores de la silla turca. Un 17% de las personas tienen un quiasma prefijado, esto es, centrado en el tercio anterior de la silla turca. Un 4% tienen un quiasma postfijado, posterior a la silla turca.

Los lóbulos frontales y los nervios olfatorios limitan con la parte superior de los segmentos intracraneales de los nervios ópticos. En su lado lateral, el nervio óptico intracraneal limita con las arterias carótidas internas a su salida del seno cavernoso. De las carótidas internas surgen las arterias oftálmicas, que discurren inferiores y laterales al nervio óptico hasta entrar al canal óptico.

1.1.2 Vascularización del nervio óptico

- *Nervio óptico intraocular*

La vascularización del nervio óptico intraocular proviene en su totalidad de la arteria oftálmica. La vascularización de la capa de fibras nerviosas de la retina procede íntegramente de las ramas de la arteria central de la retina (Figura 3), y la porción temporal de estás fibras puede nutrirse de las arterias ciliorretinianas, cuando están presentes. La mayoría de los estudios afirman que las arterias ciliares posteriores son las que más contribuyen a la vascularización de la papila. Sin embargo, existe cierta controversia sobre la participación de la arteria central de la retina[23, 24].

El plexo capilar superficial de la papila recibe aportes desde los capilares peripapilares, y se comunica a su vez con los capilares de la región prelamiar. El lecho capilar de la región prelaminar recibe aportes desde los capilares de la capa de fibras nerviosas y de la LC. La lámina cribosa 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.

Los capilares de la papila poseen algunas características peculiares. La primera es su la capacidad de autorregulación, gracias a la cual, estos capilares pueden responder a estímulos locales para mantener una presión de perfusión constante (dilatándose ante un aumento de la presión intraocular, o contrayéndose ante un aumento de la presión arterial)[25-28]. Además, los capilares de la papila no están fenestrados, y están cubiertos de pericitos. Los pericitos pueden contraerse, alterando la perfusión capilar[29, 30]. De esta manera, son susceptibles a la acción de la adenosina [31] y el óxido nítrico [32] que relajan los pericitos, aumentando el flujo capilar. Por otro lado, sustancias como las endotelinas inducen vasoconstricción y reducen el flujo capilar [33, 34].

El retorno venoso depende fundamentalmente de la vena central de la retina, aunque una parte puede drenar por el sistema coroideo[23, 24].

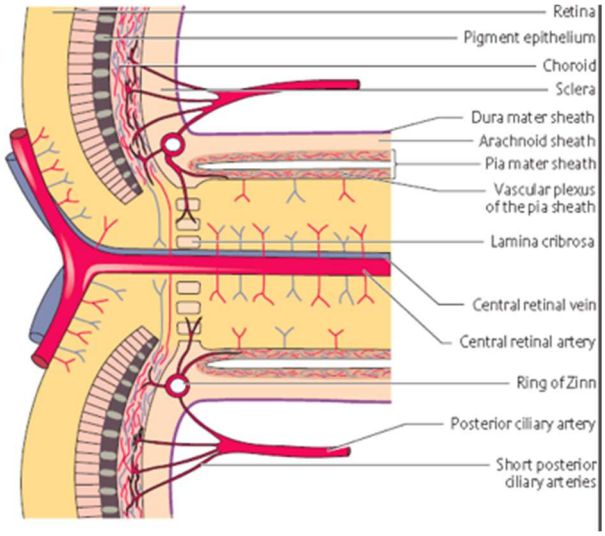


Figura 3.Representación esquemática de la vascularización del nervio óptico. Adaptado de: "A colour atlas of disc abnormalities", Kritzinger, 1987.

- *Nervio óptico intraorbitario*

El nervio óptico intraorbitario reciben su vascularización desde los capilares que se encuentran en los septos. En los primeros 10-15 mm del nervio, estos capilares proceden de la arteria central de la retina y de las arterias ciliares posteriores cortas a través del plexo pial. En el resto del nervio óptico intraorbitario, los capilares proceden de la arteria oftálmica a través del plexo pial. Es frecuente encontrar también ramas colaterales procedentes de las arterias meníngea media, temporal superficial y arterias faciales transversas.

- *Nervio óptico intracanalicular*

El plexo pial, procedente de la arteria carótida interna, con cierta participación en algunos individuos también de la arteria oftálmica, es el encargado de la vascularización de la porción intracanalicular.

- *Nervio óptico intracraneal*

La vascularización de la porción intracraneal del nervio óptico también depende del plexo pial, procediendo de diversas arterias, como la carótida interna, la cerebral anterior y la comunicante anterior.

1.1.3 Fisiología del transporte axonal en el nervio óptico

Las células ganglionares, al igual que el resto de neuronas, dependen del transporte axoplásmico para la comunicación intercelular[35-37]. Este transporte axonal es un proceso activo, que precisa consumo de energía para desplazar moléculas y orgánulos hacia el terminal sináptico (anterógrado) o hacia el soma celular (retrógrado).

El transporte anterógrado tiene tres componentes: lento, intermedio y rápido. El funcionamiento del componente intermedio no se conoce con precisión. Sin embargo, se sabe que los componentes lento y rápido dependen del citoesqueleto de microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos [38].

El transporte axonal lento puede dividirse, a su vez, en dos velocidades [38] y es posible que se realice de forma intermitente [39].

El transporte rápido tiene una velocidad entre 20 a 400 mm al día, y es anterógrado y retrógrado[36]. El transporte anterógrado rápido lleva vesículas a la sinapsis, componentes de la membrana plasmática, mitocondrias y enzimas responsables del metabolismo de los neurotransmisores para el terminal axonal[40]. El transporte retrógrado rápido se encarga de llevar lisosomas, vesículas de pinocitosis y mitocondrias hacia el soma de la célula ganglionar. Este transporte axonal rápido requiere consumo energético en forma de ATP[41].

Existen pruebas de que la demanda energética del nervio óptico es máxima a nivel de la papila. Se han observado grandes concentraciones de mitocondrias en dilataciones focales de los axones a su paso por la LC[42, 43].

El transporte axoplásmico en el nervio óptico puede afectarse en varias enfermedades y la elevación de la presión intraocular, aguda o crónica, puede interrumpir los transportes

anterógrado y retrógrado[44, 45], produciéndose una acumulación de mitocondrias y otros orgánulos en la LC.

El mecanismo por el que la interrupción del flujo axoplásmico puede producir daño axonal no es del todo conocido. Una de las causas puede ser la reducción de la llegada de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) junto con su receptor (trkB) al soma de la neurona[46-48].

Esta interrupción del flujo axoplásmico es también una de las causas del *edema de papila* en la hipertensión intracraneal[49], en la neuropatía óptica isquémica no arterítica, en la neuropatía óptica de la arteritis de células gigantes[50, 51], y en la neuritis óptica de la esclerosis múltiple[52, 53].

1.2 Edema de papila

El edema de papila es un hallazgo inespecífico resultado de la obstrucción del flujo axoplásmico a nivel de la LC y que puede deberse a múltiples causas [54]. Es un rasgo característico de las neuritis ópticas (NO) anteriores o papilitis y de la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA). Aun no siendo una característica constante puede verse también en neuropatías de otra naturaleza (infecciosas, compresivas, infiltrativas). La edad, lateralidad (unilateral o bilateral), forma de instauración (brusca o insidiosa), evolución (típica o atípica), los antecedentes personales, así como el grado de disfunción visual acompañante son rasgos fundamentales para establecer la orientación diagnóstica inicial[55] .

El término papiledema hace referencia específicamente al edema de papila secundario a un aumento de la presión intracraneal (PIC) [54]. Es bilateral, aunque puede ser asimétrico.

Entre las causas de aumento de PIC encontraríamos las debidas a exceso de producción de líquido cefalorraquídeo (papilomas de plexo coroideo…), obstrucción de drenaje (inflamatorias, infecciosas, neoplásicas…) y las idiopáticas (hipertensión intracraneal idiopática, HII).

El tiempo de resolución del edema del disco óptico depende de la etiología, pudiendo dar lugar a cambios en el color (palidez papilar)[56, 57] y en la estructura de la papila, asociados a afectación variable de la función visual. Esta palidez o atrofia papilar es secundaria a la disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) tras un daño axonal y es un indicador indirecto de pérdida de CG por degeneración retrógrada[58]. La pérdida de CFNRp, ha sido probada y documentada ampliamente por tomografía de coherencia óptica (OCT) en neuropatías ópticas traumáticas, en la neuropatía óptica hereditaria de Leber, en NO anteriores, en las NOIA y en los papiledemas[59-64].

1.2.1 Neuropatía óptica isquémica anterior

La neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) es la neuropatía óptica aguda más frecuente en pacientes mayores de 50 años. Clínicamente se caracteriza por una pérdida brusca e indolora de visión en uno o ambos ojos. Una característica constante es la afectación del campo visual, pudiendo estar disminuida en mayor o menor medida la agudeza visual (AV). Otro rasgo característico es la presencia de defecto pupilar aferente relativo (DPAR), salvo que la neuropatía óptica sea bilateral. El edema de papila se desarrolla desde el inicio y puede preceder a la pérdida de visión y/o campimétrica (NOIA presintomática)[55].

La NOIA se puede clasificar como no arterítica (NOIA-NA), o arterítica (NOIA-A), en cuyo caso se asocia con vasculitis, más comúnmente con la arteritis de células gigantes

(ACG). El paso diagnóstico clave y obligado en la evaluación de la NOIA, es distinguir entre ambas entidades.

1.2.1.1 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica

Epidemiología

La NOIA-NA es la neuropatía óptica más frecuente en pacientes mayores de 50 años, representando entre el 90-96% de las NOIA. La incidencia estimada anual de NOIA-NA en los Estados Unidos es de 2,3-10,2 casos por cada 100.000 habitantes [65, 66], lo que representa unos 6.000-8.000 nuevos casos cada año. No existe predisposición por sexo, pero ocurre con una frecuencia significativamente mayor en la raza blanca respecto a las poblaciones afroamericanas e hispanas [65, 66]. La edad promedio de debut está entre 57 y 67 años, pero puede ocurrir a cualquier edad [67].

Fisiopatogenia

La fisiopatogenia de la NOIA-NA más ampliamente aceptada es la hipoperfusión transitoria o falta de perfusión de la microcirculación, aunque también se ha postulado como mecanismo la isquemia secundaria a arterioesclerosis local con o sin trombosis, la embolia desde una fuente remota, la hipoperfusión generalizada, el vasoespasmo, el fallo en la autorregulación vascular o la combinación de varios de estos procesos [68] en un disco óptico llamado "de riesgo" [69, 70]. Estos discos presentan una excavación pequeña o inexistente (ratio excavación papilar/disco pequeño) y un apiñamiento (crowding) de las fibras nerviosas [71-74]. Sin embargo, la localización exacta de la vasculopatía asociada, así como el mecanismo de isquemia, sigue siendo desconocido [75]. Cualquiera que sea la causa del deterioro del flujo vascular en el nervio óptico daría lugar a una falta en la capacidad de autorregulación de la vascularización local [68].

Los estudios con angiografía fluoresceínica aportan la mayor evidencia indirecta de la insuficiencia circulatoria de las ramas paraópticas de las arterias ciliares posteriores cortas [(75)] . Sin embargo, no se han realizado estudios histopatológicos adecuados de estos vasos, y no se conoce si se asocian cambios ateroscleróticos o trombosis [(76)] . Se ha descrito una serie de 193 ojos con diagnóstico histopatológico de NOIA [(77)], pero sin una buena documentación clínica de los casos, por lo que no se pudo afirmar que dichos hallazgos correspondieran exclusivamente a NOIA-NA. En dicha serie, no se identificó lipohialinosis, ni oclusión vascular o inflamación; sin embargo, los infartos identificados estaban predominantemente en la porción retrolaminar de la cabeza del nervio óptico, lo que sugiere una menor afectación de la circulación coroidea que irriga las porciones laminar y prelaminar [(77)].

Levin y Danesh-Meyer propusieron que la NOIA-NA podía ser primariamente una enfermedad venosa [(78)]; sin embargo, esta teoría no ha sido demostrada.

Como ya hemos comentado anteriormente, muchos trabajos afirman que los pacientes afectos de NOIA-NA presentan un disco óptico pequeño, con poca excavación en un 97% de los casos, y que también pueden tener asociada hipermetropía y drusas de disco óptico. Sin embargo, el menor tamaño del disco óptico es controvertido, ya que hay estudios con OCT que refieren un tamaño del disco normal, confirmando la reducción o ausencia de excavación papilar y hacinamiento axonal[(79)]. En estos pacientes, la inflamación del nervio óptico provocaría un "síndrome compartimental", que daría lugar al edema de disco visible[(75)]. Los axones apiñados se inflaman en un espacio pequeño y, consecuentemente, se comprimen los capilares y otros pequeños vasos que se encuentran entre las fibras nerviosas, produciéndose un edema citotóxico y vasogénico que finalmente causa el infarto y la pérdida de tejido [(80)]. La isquemia/hipoxia parece ser

consecuencia de la estasis del flujo axoplásmico en el nervio óptico [81]. En algunos casos se instaura un círculo vicioso desencadenado por la isquemia, que induce un edema axonal, que a su vez produce una compresión microvascular, aumentando la isquemia y conduciendo a un daño axonal progresivo.

Factores de riesgo demostrados

Respecto a los factores vasculopáticos, son bien conocidos la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la hipercolesterolemia como factores de riesgo de enfermedad de pequeño vaso [82]. Repka et al. [83] indicaron que la prevalencia de HTA y DM en pacientes afectos de NOIA-NA sobre la población general estaba aumentada en pacientes entre 45-64 años, pero en mayores de 64 años no había diferencias significativas respecto a la población general. En el *Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial* (IONDT) [84], el 60% de los pacientes con NOIA-NA tenía al menos un factor de riesgo vasculopático, el 47% tenía HTA y el 24% DM. El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) también se ha relacionado y trabajos recientes apoya que es un factor de riesgo independiente de causar NOIA-NA[85-89]. Aunque no está claro si es causante directo o meramente produce un fallo en la autorregulación vascular[89].

Existen otros presuntos factores de riesgo no demostrados. La arteriosclerosis o lipohialinosis se sospechan en la fisiopatogenia de la NOIA-NA, pero no hay confirmación histopatológica a día de hoy [75]. Cualquier asociación con otros factores de riesgo vasculares ha sido inconsistente. Fumar no parece ser un factor de riesgo independiente [90], pero en un estudio a gran escala aunque no controlado, Churg et al [91] concluyeron que el ser fumador era un factor de riesgo, ya que los pacientes fumadores que desarrollaron NOIA-NA eran significativamente más jóvenes que aquellos que no eran fumadores. La hipoperfusión generalizada, el vasoespasmo[92], la anemia severa, la

hiperhomocisteinemia[93-95], la hipotensión nocturna parecen factores de riesgo, pero no están demostrados[68, 75]. Hayreh[69] cree que la hipotensión sistémica tiene un papel importante en el desarrollo de la NOIA-NA. Ha subrayado que la hipotensión relativa que ocurre normalmente con el sueño, puede comprometer crónicamente la circulación del disco óptico, particularmente en pacientes con un cuadro de hipotensión nocturna exagerada o en pacientes con hipertensión arterial en los que los mecanismos de autorregulación de la circulación del disco óptico están deteriorados.

Fármacos como la amiodarona[96-100], el interferón alfa[101-103] y fármacos para tratar la disfunción eréctil (Sildenafilo)[104] también se han asociado con la NOIA-NA.

Presentación clínica

Típicamente la NOIA-NA se caracteriza por una pérdida de agudeza visual (AV) indolora aguda o subaguda (horas o días). La pérdida de visión suele ser menos grave que en la NOIA-A (AV> 20/200 en más de un 60% de los casos) y es frecuente que esta pérdida de agudeza visual sea referida por el paciente al despertarse [83]. Se acompaña siempre de DPAR, salvo si la afectación es bilateral y la discromatopsia es proporcional a la pérdida de visión. El defecto campimétrico más frecuente es el escotoma altitudinal o arcuato con afectación predominantemente inferior; pero puede existir cualquier otro déficit campimétrico, como depresión generalizada, grandes escotomas arcuatos o escotoma centrocecal[105, 106].

No hay síntomas sistémicos asociados con la NOIA-NA a diferencia de la NOIA-A, aunque hasta en un 12% de pacientes con NOIA-NA pueden referir dolor asociado a la pérdida de visión.

El edema de disco puede ser sectorial o difuso, suele ser un edema hiperémico y puede acompañarse de hemorragias en llama peri o epipapilares[68] (Figura 4). El ojo contralateral, en la mayoría de los casos, muestra un disco óptico "de riesgo" con poca excavación o sin ella, así como el fenómeno de apelotonamiento axonal [71, 72, 74] . La palidez y la atrofia del disco se hacen visibles a partir de las 6-8 semanas, por lo que persistencia de edemas más allá de este tiempo obliga a buscar un diagnóstico alternativo.

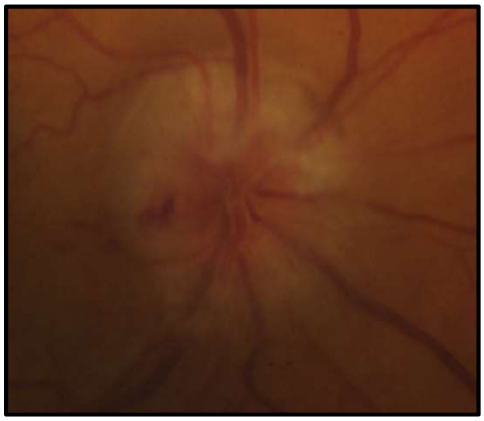


Figura 4.Paciente con NOIA-NA. Edema de capa de fibras nerviosas peripapilar y hemorragia en llama peripapilar.

Evolución y pronóstico

Algunos trabajos aseguran que en la mayoría de los casos de NOIA-NA la visión empeora progresivamente durante dos semanas y después permanece estable. En la literatura se han descrito tres posibilidades de evolución clínica de la NOIA-NA, con una probabilidad de un tercio cada una de ellas. En primer lugar, se ha descrito un curso estable, donde la pérdida de visión se mantiene sin cambios desde el debut clínico [84, 107, 108]. En segundo lugar, una mejoría clínica de 3 líneas de agudeza visual [109] y, por último, se ha descrito un curso progresivo[108]. La forma progresiva se ha documentado hasta en un 22-37% de las NOIA-NA[110, 111].

En un periodo de 6-8 semanas, la papila evoluciona a palidez y atrofia, y a partir de ese momento, una vez resuelto el edema, rara vez existe progresión clínica. Ocasionalmente, el edema de disco puede preceder a la pérdida visual (NOIA-NA presintomática) [112].

En relación con la AV final, parece ser que los pacientes más jóvenes, menores de 50 años, presentaban mejor AV final. Según el IONDT[84],que incluía solo pacientes mayores de 50 años, el 35% de los ojos afectos tenía agudezas visuales mejores que 20/64, y el 36% peores que 20/200 a los 6 meses. Otro estudio [67] de pacientes menores de 50 años demostró agudezas visuales mejores que 20/64 en el 73% de los casos, y peores de 20/200 en el 18%.

El riesgo de recurrencia en el ojo afecto es muy bajo (6,4%) [113], probablemente porque la atrofia de disco alivia el apiñamiento axonal. El riesgo de NOIA-NA en el ojo sano es de un 15% a los 5 años; presumiblemente, comparten los mismos hallazgos estructurales del disco y los mismos factores de riesgo sistémicos. La baja AV en el primer ojo afecto y la DM aumentan el riesgo de afectación en el ojo sano según el IONDT[84]; sin embargo, no hubo relación con la edad, el tabaco, el sexo o el uso de aspirina[113]. Otros estudios afirman que en pacientes más jóvenes el riesgo de afectación del ojo sano es mayor, con un 35% de afectación del segundo ojo a los 7 meses[67].

Se ha estudiado el posible riesgo de eventos vasculares sistémicos en estos pacientes, aunque no hay evidencias definitivas de que la NOIA-NA se asocie a infarto cerebral o de miocardio. Dado que el 60 % de los pacientes con NOIA-NA tienen al menos un factor de riesgo vascular, parece lógico pensar que el riesgo de eventos vasculares debe ser considerado en este grupo y que los factores de riesgo vasculares debe manejarse en base a las guías clínicas en estos pacientes [114].

Tratamiento

La mayoría de los tratamientos propuestos para la NOIA-NA son empíricos e incluyen un amplio rango de agentes terapéuticos [115], sin evidencia científica suficiente para realizar recomendaciones. La mayoría de la literatura sobre tratamiento en esta patología consiste en series de casos retrospectivos o prospectivos y casos clínicos anecdóticos.

Se ha postulado el uso de agentes antiplaquetarios, como el AAS, anticoagulantes y trombolíticos; y se han utilizado agentes vasopresores, como la pentoxifilina, que parece aumentar el flujo sanguíneo distal[116]. También se ha postulado actuar sobre el edema de disco mediante corticoides sistémicos o agentes anti-VEGF[80, 117, 118]. Hayreh SS et al, en 2008[80], publicaron un estudio retrospectivo, donde evaluaron el beneficio de la prednisona oral durante dos semanas en pacientes con diagnóstico reciente de NOIA-NA. Únicamente encontraron beneficio en aquellos pacientes con agudezas visuales iguales o menores de 20/70. Estos resultados deben ser evaluados con cautela dados los posibles sesgos en la metodología del estudio, dado su carácter retrospectivo y la desigual distribución de los factores de riesgo que eran más acusados en el grupo no tratado. Por otro lado, Rebolleda et al[117], no encontró diferencias en la agudeza visual entre el grupo de pacientes con NOIA-NA tratados con corticoides y los no tratados. Otros autores han propuesto inyecciones intravítreas de esteroides o agentes anti-VEGF[118, 119], pero sin resultados alentadores. Por último, fármacos neuroprotectores han demostrado ser beneficiosos en modelos animales, para prevenir la degeneración axonal secundaria a daño isquémico o lesiones por aplastamiento del nervio óptico, sin embargo, no existen estudios clínicos bien diseñados en NOIA[120, 121]. Agentes como la difenilhidantoína[122], la levodopa, la brimonidina tópica o el oxígeno hiperbárico[123] se han utilizado sin éxito demostrado en esta patología.

El estudio multicéntrico IONDT[84] evaluó el valor de la fenestración de la vaina del nervio óptico en el tratamiento de la NOIA-NA en fase aguda, basándose en la teoría de que al menos parte del daño del nervio óptico sería consecuencia de la hinchazón intraneural post-isquémica con alteración secundaria del flujo axoplásmico dentro de la cabeza del nervio óptico. Varios estudios anteriores habían sugerido un efecto beneficioso en la forma progresiva de NOIA-NA[124, 125] pero el IONDT no encontró beneficios con este modelo de intervención quirúrgica. La neurotomía óptica transvítrea también se ha propuesto como una alternativa terapéutica, basándose en los mecanismos fisiopatológicos. El síndrome compartimental secundario al edema de disco se vería resuelto con dicho procedimiento, pero actualmente solo existen documentados casos aislados [126].

En relación con la prevención del ojo sano, se ha sugerido el tratamiento con aspirina. Estudios retrospectivos muestran una menor tasa de afectación contralateral en los pacientes tratados, pero no hay evidencia suficiente para apoyarla como prevención en la NOIA-NA[127, 128]; ya que, a los cinco años de tratamiento no se encontraron diferencias entre los tratados y los no tratados con aspirina[129]. Se considera razonable recomendarla en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular[114]. También es recomendable el control óptimo de la DM (principalmente relacionada en la recurrencia en el ojo sano) y el control de otros factores de riesgo, como SAOS, HTA, hipercolesterolemia, anemia, tabaco o tratamiento con amiodarona[114].

1.2.1.2 Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica

La ACG es una vasculitis sistémica de etiología desconocida que afecta a las arterias de mediano y gran calibre de la circulación extracraneal[130]. En algunos casos también puede

afectar a las arterias intracraneales,[131] coronarias,[132] carótidas y aorta[133]. Se caracteriza por afectar predominantemente a las ramas de las arterias carótida y vertebrales, incluyendo la arteria oftálmica y sus ramas. En ocasiones, se ha observado la afectación de pequeñas ramas ciliares [134]. Hablaremos más detalladamente de la clínica oftalmológica, que puede ocurrir hasta en un 70% de los pacientes con ACG[135-137], siendo la forma de presentación de al menos un tercio de los pacientes y, en concreto, nos centraremos en la neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIA-A), que es causa de edema de papila.

Epidemiología

La NOIA-A es menos frecuente que la NOIA-NA, representando entre un 5% y un 10% de los casos de NOIA. Su incidencia es significativamente menor, siendo de 0,36 por cada 100.000 habitantes al año en pacientes por encima de los 50 años[66]. A partir de esta edad, la incidencia aumenta[138], y se dispara por encima de los 70 años[139]. La incidencia es de 2 a 6 veces mayor en mujeres que en hombres.

Fisiopatogenia

La ACG es una vasculitis dependiente de células T que afecta a arterias de tamaño mediano y grande en pacientes ancianos [140]. Existe amplia evidencia que la NOIA-A es consecuencia de la vasculitis de las arterias ciliares posteriores cortas (ACPC), lo que causa un infarto isquémico (oclusión inflamatoria y trombótica) de la cabeza del nervio óptico. Estudios de autopsia en humanos de NOIA-A aguda demuestran la infiltración de las ACPC por células inflamatorias crónicas, y el edema de disco óptico asociado a necrosis isquémica de las porciones prelaminar, laminar y retrolaminar del nervio[141-143].

Los estudios de angiografía fluoresceínica apoyan la evidencia histopatológica de la afectación de las ACPC en la NOIA-A, siendo una característica consistente, el retraso del relleno de la coroides y del disco óptico. Se ha descrito un retraso del relleno completo

coroideo angiográfico, con un promedio de 30-69 segundos en la NOIA-A, frente a un promedio de 5-13 segundos en la NOIA-NA [144].

Presentación clínica

La pérdida visual frecuentemente es indolora, más rápida y grave desde el inicio (la AV es <20/200 en más del 60% de los pacientes) que en la NOIA-NA, pudiendo ser bilateral y simultánea. Al contrario que en la NOIA-NA, es raro encontrar un defecto altitudinal en el campo visual de estos pacientes[137].

En la NOIA-A, el nervio óptico suele ser más pálido e isquémico que en la forma no arterítica (Figura 5). Su color se ha descrito como "blanco tiza" [145, 146], y típicamente se suele asociar con isquemia coroidea peridiscal, ya que se observa edema y palidez coroideo-retiniana. A diferencia de la NOIA-NA, el disco óptico del ojo sano suele mostrar una excavación fisiológica normal. Tras la resolución del edema, el nervio óptico se vuelve pálido y excavado. Este último dato puede ayudar también a diferenciarla de la NOIA-NA [147].

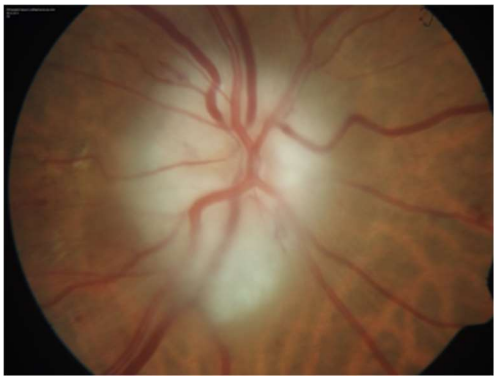


Figura 5.Fotografía del nervio óptico en un paciente con NOIA-A. Puede observarse la borrosidad de los bordes, así como la palidez "blanco tiza" de la papila.

Existen otras manifestaciones oculares típicas en la ACG como la pérdida de visión monocular transitoria (*amaurosis fugax*), que con frecuencia precede a la NOIA-A [137,

[148]; las mononeuropatías isquémicas de los nervios oculomotores[146], las oclusiones arteriales de la retina, y los ictus isquémicos con afectación de la corteza visual y la vía visual[146, 149]. En muy raras ocasiones, pueden verse oclusiones completas de la arteria oftálmica, con síndrome isquémico ocular, hipotensión e iritis isquémica[150].

Aunque la afectación de la musculatura extraocular puede mejorar tras el tratamiento, la pérdida de visión es irreversible. El riesgo de bilateralización durante las 2 primeras semanas es muy alto; siendo por tanto esencial diagnosticar y tratar precozmente a estos pacientes[151].

Junto a la clínica oftalmológica propiamente dicha, también pueden aparecer signos y síntomas sistémicos, que incluyen la cefalea, la hiperalgesia cutánea temporal, y otros más inespecíficos como cansancio, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso sin causa justificada. Uno de las formas de presentación más comunes, precoces y frecuentes de la ACG es la cefalea temporal de inicio reciente en un paciente mayor, que ocurre en alrededor del 75% de los casos[152]. El dolor suele ser continuo, aunque algunos pacientes pueden presentar episodios intermitentes. Más específicos son la claudicación mandibular, la hiperalgesia cutánea temporal y la pérdida del pulso de la arteria temporal.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la ACG se deben combinar los hallazgos clínicos anteriormente mencionados, junto con resultados de laboratorio y técnicas de imagen y biopsia[137, 152, 153]. Al ser la ACG una enfermedad sistémica inflamatoria, se observa una elevación de los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y el número de plaquetas. Son parámetros muy sensibles (del 77 al 86% de sensibilidad para la VSG, y del 95 al 98% para la PCR). La elevación conjunta de ambos factores eleva la especificidad al 95%[154-157]. La PCR se normaliza tras una semana de corticoterapia sistémica[152]. La sensibilidad de estos dos marcadores se reduce

hasta el 50% en pacientes que están en tratamiento con inmunosupresores[152, 158]. La presencia de trombocitosis (más de 400.000 plaquetas por µL) es otro marcador de inflamación que se observa con frecuencia en pacientes con ACG[159].

Entre las técnicas de imagen que ayudan al diagnóstico de la ACG se encuentran la ecografía doppler color, la resonancia magnética y la tomografía de emisión de positrones. Pero a día de hoy, la biopsia de la arteria temporal, sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de la ACG, mostrando inflamación granulomatosa con células gigantes en la pared vascular.

El diagnóstico precoz de esta patología es esencial, pues el riesgo de que el segundo ojo se afecte en días es de hasta el 60%[130, 133].

Tratamiento

El tratamiento de elección de la ACG son los corticoides[160-163]. Al ser la NOIA-A una urgencia oftalmológica, hay acuerdo en la literatura en realizar tratamiento de presunción; es decir, ante la duda tratar. Dado que solo la biopsia de la arteria temporal da el diagnóstico histopatológico definitivo, hay que actuar en base a los hallazgos clínicos y analíticos. En primer lugar, existen unos criterios clínicos de ACG (Tabla 1), la presencia de 3/5 criterios tiene una sensibilidad diagnóstica del 93,5% y una especificidad del 91,2%[164], pero éstos no son criterios diagnóstico. Si la clínica es sospechosa pero la analítica es normal, debemos tratar. Igualmente, si el paciente presenta disminución de visión sin cefalea, u otros hallazgos clínicos que sugieran ACG, pero los hallazgos analíticos (VSG y PCR) son elevados y sugieren ACG, debemos tratar [160-163].

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES
Edad mayor de 50 años
Cefalea de inicio reciente
Pulso temporal reducido o hiperalgesia cutánea
Elevación de la VSG (50 mm/ primera hora)
Biopsia de la arteria temporal con inflamación granulomatosa

Tabla 1. Criterios clínicos de ACG de la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR).

El tratamiento del paciente con NOIA-A debe ser con megadosis de corticoides por varias razones. En primer lugar, resulta más eficaz en atacar el componente inflamatorio y presenta un efecto antioxidante sobre la microvasculatura (daño peroxidativo lipídico) [160]. En segundo lugar, en un estudio en el que se observó mejoría visual tras metilprednisolona intravenosa (iv) en obstrucciones de arteria central de la retina secundaria a ACG, se ha demostrado que dosis masivas de corticoides tienen un efecto en la membrana celular, ya que estabiliza las membranas de tejido neuronal dañadas [165]. También a nivel experimental se ha demostrado que si no se usan dosis altas de metilprednisolona el efecto de los corticoides no es suficiente para inhibir completamente la inflamación y persistirán los infiltrados de la pared vascular [166]. Chan, en 2001[163], comparó diferentes pautas de tratamiento con metilprednisolona iv y no encontró diferencias en la mejoría de AV entre las diferentes pautas, siempre que estuviesen por encima de 500 mg/24h.

En cuanto a la vía de administración, aunque controvertido, varios trabajos apoyan que es más efectivo el tratamiento iv que vía oral (vo) para mejorar la AV [163]. También hay que tener en cuenta que el tratamiento con altas dosis de metilprednisolona iv permite más dosis con menos efectos adversos respecto a las mismas dosis en pauta oral.

1.2.2 Neuritis óptica anterior

Epidemiologia

La neuritis óptica (NO) anterior es la causa más frecuente de edema de papila en personas menores de 45 años. El término NO se emplea habitualmente para designar al proceso de inflamación del nervio de modo aislado (idiopático), o como manifestación de enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM) o la neuromielitis óptica (NMO) [167, 168]. Cuando la inflamación del nervio óptico es secundaria a un trastorno sistémico inflamatorio (vasculitis, sarcoidosis), infeccioso o intraocular, hablaremos de neuritis óptica atípica.

En el rango de edad entre 20 y 40 años, la EM es la causa más frecuente de NO, pero una década antes y después se iguala con los casos que permanecen en el tiempo como idiopáticos. Por encima de los 50 años, existen otras causas más prevalentes, como las vasculares o las infecciosas [169]. Las NO en la primera infancia típicamente son bilaterales, anteriores y suelen estar precedidas por una infección viral, con menor probabilidad de recuperación visual y con una débil asociación a EM [170]. En niños mayores de diez años, la presentación clínica es más parecida a la de los adultos, aunque con mejor pronóstico visual.

Entre un 10 y un 15% de los casos de NO ocurren en pacientes ya diagnosticados de EM, mientras que aproximadamente un 20% de los casos de EM comienzan con un brote de NO. Con un solo brote no se cumplen los criterios de McDonald [171], ni los posteriormente actualizados por Polman [172, 173] para el diagnóstico de la enfermedad, puesto que es necesario demostrar diseminación espacial o temporal. Con el paso del tiempo, hasta el 50% de las formas inicialmente idiopáticas serán diagnosticados de EM [167, 169].

Clínica y exploración oftalmológica

La NO típica se presenta como pérdida de visión monocular brusca o subaguda acompañada de dolor periorbitario que aumenta con los movimientos oculares [174]. Los síntomas visuales incluyen visión borrosa, discromatopsia y defectos del campo visual [175], junto con DPAR que puede disminuir con el paso del tiempo pero que en raras ocasiones desaparece por completo.

El *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT)[175] permitió analizar con gran detalle los cambios en el campo visual en pacientes con NO[176]. Siendo el defecto más frecuente en fase aguda la depresión generalizada del campo visual, seguido de las depresiones focales y los defectos altitudinales. Los escotomas centrocecales y centrales, que eran los típicamente descritos con técnicas de perimetría manual, solo se observaron en un 4,5% y 3,8% de los casos respectivamente. Otro hallazgo importante del ONTT fue que un tercio de los ojos adelfos asintomáticos también presentaban defectos en el campo visual [177]. En conclusión, los defectos campimétricos observados en la NO son muy variados [178], y los patrones del campo visual no son útiles para el diagnóstico diferencial con otras patologías del nervio óptico no asociadas a la EM [179].

El curso de presentación es variable y suele durar entre 1 y 10 días. Presentaciones agudas (evolución en horas) o crónicas (en más de 10 días) son raras, y deben hacer pensar en otras patologías. El dolor suele ser unilateral, retroorbitario o temporal, y continuo. La característica más específica es el empeoramiento con los movimientos oculares.

El edema de disco en las NO típicas, suele ser difuso, leve y sin hemorragias acompañantes [180], (Figura 6). En un porcentaje variable de casos (10-26%) podemos ver focos de periflebitis (difusa o focal), a menudo en ambos ojos y distribuidos por la zona ecuatorial de la retina. Este hallazgo ensombrece el pronóstico, ya que se asocia con un mayor riesgo de recaídas a los dos años de seguimiento y un mayor riesgo de evolución

a EM. El edema de papila se va resolviendo hasta su resolución, que suele se completa al segundo mes, dando paso en los casos más severos a una atrofia papilar secundaria de intensidad variable. La palidez puede ser difusa o de predominio temporal. Aunque la palidez es el cambio más típico, también se puede producir un incremento de la excavación papilar de aproximadamente 0,1 a 0,2 respecto al ojo contralateral como consecuencia de la pérdida axonal [181, 182].

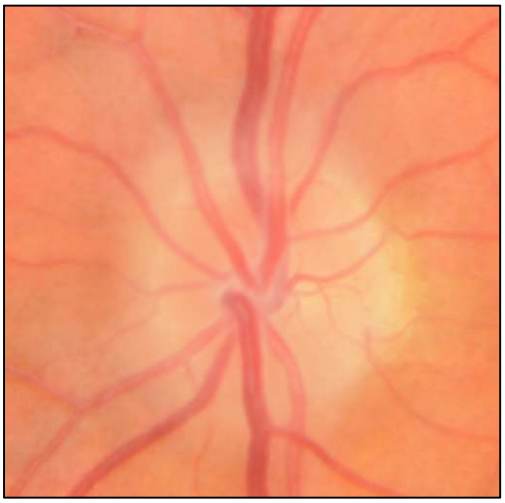


Figura 6. Fotografía del nervio óptico en un paciente con neuritis óptica anterior. Puede observarse el edema difuso.

Diagnóstico

El diagnóstico de NO se basa fundamentalmente en la clínica y la exploración oftalmológica mencionada anteriormente incluido el campo visual. Además, podemos realizar en estos pacientes una serie de exploraciones complementarias como son: las pruebas de visión de color, los potenciales evocados visuales (PEV), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la OCT.

Los pacientes con NO suelen presentar pruebas de visión de color (Ishihara y Farnsworth) alteradas. Los PEV se utilizan para definir la afectación de vías sensitivas en presencia de síntomas dudosos y para detectar lesiones que no hayan producido clínica. Dada la importancia que tiene demostrar la diseminación temporal de los brotes para el diagnóstico de la EM, las pruebas electrofisiológicas siguen constituyendo, a día de hoy, la técnica estándar para el diagnóstico retrospectivo de la NO [183]. Los potenciales evocados de inversión de patrones se afectan en alrededor del 90% de pacientes con un brote de NO, y solo un 10% se normaliza por completo después del periodo de recuperación. Un retraso unilateral en la onda P100 es un hallazgo muy sugestivo de desmielinización de la vía visual anterior [184, 185]. Sin embargo, estas pruebas se realizan cada vez menos, debido a su dependencia de la cooperación del paciente, y a las mejoras en las técnicas de imagen que permiten analizar la anatomía de la vía visual anterior (RMN y OCT).

Por otro lado, la RMN es la prueba diagnóstica complementaria más útil en pacientes que han sufrido un brote de NO de cara a pronosticar al futuro desarrollo de EM. Entre el 48 y el 70% de los pacientes con NO aislada presentan lesiones desmielinizantes subclínicas en la RMN, indistinguibles de las lesiones características de EM. Las lesiones típicas son ovales, mayores de 3 mm y están localizadas a nivel periventricular. El patrón de aparición de placas desmielinizantes es muy similar entre pacientes, independientemente

de su expresión clínica, y no existe correlación topográfica con los síntomas. La presencia de lesiones desmielinizantes en la RMN es el factor predictivo más importante; de modo que el riesgo de desarrollar una EM en los próximos 15 años se estima en un 72 % para aquellos pacientes con una o más lesiones desmielinizantes, frente a un 25% si no existen estas lesiones, en base a los resultados del estudio ONTT [186]. En los pacientes sin lesiones basales, el riesgo aún es inferior si el paciente es de sexo masculino o si debutó con edema de papila o con algún signo clínico atípico.

La aparición de la OCT ha marcado un hito en la evaluación de los pacientes con NO, ya que nos permite cuantificar de un modo no invasivo la capa de fibras nerviosas desprovistas de mielina y, por lo tanto, el daño axonal asociado. De hecho, es considerado en la actualidad, un biomarcador de la actividad en la NO aislada, así como en la EM y en la neuromielitis óptica. La OCT nos permite cuantificar el edema de papila en fase aguda y monitorizar su evolución. Estudios previos han demostrado que la NO, sintomática o asintomática, produce una degeneración retrógrada de los axones de las CG, lo que lleva a la disminución del espesor de la CFNRp y de la capa de CG a nivel macular. [187-193]. Independientemente de si existe antecedente de NO, se ha observado que el adelgazamiento de las CFNRp y CG es más rápido en pacientes con lesiones activas en RMN en otras regiones del sistema nervioso central [194]. En algunos estudios, el adelgazamiento de la capa de CG presenta mejor correlación con la afectación de la función visual y el grado de discapacidad en pacientes con EM[195].

Evolución y pronóstico

Después del empeoramiento, hay una fase de recuperación espontánea de la función visual que dura entre 6 y 12 semanas. La agudeza visual a los 10 años de un episodio de NO es de 20/20 o mejor en un 74% de pacientes; entre 20/25 y 20/40 en un 18%, de 20/40 a 20/200 en un 5%; y peor de 20/200 en un 3%[196]. A los 15 años del episodio, se observó

una peor calidad de vida en aquellos pacientes que tuvieron pérdida de agudeza visual durante el episodio agudo [197].

Tratamiento

A partir de los resultados que se obtuvieron en el ONTT, se ha clarificado el papel de la terapia con megadosis de esteroides vía endovenosa, que solo permite acelerar la recuperación de visión que se produce espontáneamente sin tratamiento [198, 199]. También ha confirmado que no reduce el riesgo de desarrollo de EM[200].

1.2.3 Papiledema

El papiledema se define como un edema de papila secundario al aumento de la presión intracraneal (PIC), reservando el término más ambiguo e inespecífico de edema de papila para otras etiologías. Esta entidad clínica debe ser diferenciada de las elevaciones congénitas de la papila designadas como pseudopapiledema[201].

Fisiopatología

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se forma en los plexos coroideos que están en los ventrículos laterales del cerebro. Tras circular por los ventrículos, los hemisferios cerebrales y por la médula espinal, se reabsorbe en las vellosidades subaracnoideas, donde posteriormente pasa a la circulación venosa. Todo aquello que dificulte esta circulación dará como resultado hipertensión intracraneal (HIC). El *Pseudotumor cerebri*, conocido también como *Hipertensión intracraneal idiopática (HII)*, constituye la causa más frecuente de papiledema y viene definido por los 4 criterios de Dandy modificados [202, 203]. (Tabla 2.)

CRITERIOS DE DANDY MODIFICADOS
Signos y síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos, pérdida de visión transitoria, edema de papila)
Presión intracraneal > 20 cm H_2O, con composición química y citológica normal
Ausencia de focalidad neurológica, salvo la parálisis uni o bilateral del VI par craneal
TC o RMN cerebral con y sin contraste excluyentes de lesión intracraneal

Tabla 2. Criterios de Dandy modificados para el diagnóstico de pseudotumor cerebri.

Hablamos de HIC cuando la presión de apertura del LCR en decúbito lateral excede los 200-250 mmH_2O (en pacientes no obesos y obsesos respectivamente).

Por lo que se refiere al papiledema en sí, los diferentes datos procedentes de los estudios experimentales han permitido esclarecer parcialmente su patogenia y la de sus repercusiones clínicas. De acuerdo con la revisión de Sanders [(204)] son tres los factores que secuencialmente determinan las alteraciones oftalmológicas observadas en el curso de la HIC:

- Aumento de la presión en el espacio subaracnoideo perióptico.
- Elevación de la presión en el sistema venoso retiniano.
- Alteraciones locales en la región de la lámina cribosa.

Para la aparición del papiledema es indispensable la elevación de la presión en el espacio subaracnoideo perióptico y la continuidad entre éste último y el espacio subaracnoideo intracraneal. Por ello, no se producirá papiledema si el LCR no tiene la posibilidad de acceder al espacio intravaginal que rodea al nervio. En condiciones normales dicho espacio contiene poca cantidad de LCR, y su capacidad de expansión para adaptarse a las

oscilaciones de la presión hidrostática consecutivas a cambios posturales o a maniobras de Valsalva es limitada. En caso de existir HIC, la vaina meníngea experimenta una distensión gradual y, conforme evoluciona el proceso, aparece un compromiso de los vasos nutricios de la región laminar. Asimismo, se producen fluctuaciones en la perfusión de esta región, responsables en primer término de los episodios de pérdida visual transitoria, y en último término de la isquemia tisular progresiva que aboca a la atrofia de los axones con deterioro visual irreversible [205].

En condiciones normales la presión venosa ocular es de 20 mmHg en ojos con presión intraocular normal, lo que supone al menos el doble de la presión del LCR existente en el espacio perióptico (≅8,5 mmHg) [204]. El aumento de esta última se trasmite al sistema venoso retiniano que se halla en su interior, lo que da como resultado una reducción de la presión de perfusión y una mayor vulnerabilidad frente al posible daño isquémico. Sin embargo, se ha comprobado que el aumento de la presión venosa cerebral y de la presión en el sistema venosos retiniano no son suficientes para la aparición del papiledema [204]. Algunos conceptos sobre los factores existentes en la región de la lámina cribosa que determinan la patogenia del papiledema proceden de los estudios experimentales y patológicos de Tso [206]. En ellos se demostró la existencia de una interrupción del flujo axoplásmico lento y rápido a nivel laminar , lo que da como resultado una tumefacción de los axones y, en menor grado, un edema intersticial [207]. Las alteraciones mencionadas se traducen en fenómenos compresivos locales a nivel de la región prelaminar del nervio óptico, si bien alcanzan su máxima expresión en la región laminar, afectando a los axones.

Presentación clínica

Los pacientes, desde el punto de vista oftalmológico, pueden referir pérdidas transitorias de la visión de intensidad variable, unilaterales o bilaterales. Suelen durar segundos,

pudiendo repetirse en varias ocasiones durante el día. Estos oscurecimientos transitorios de la visión pueden desencadenarse por cambios posturales (al levantarse) y por maniobras de Valsalva, aunque pueden sobrevenir de manera espontánea. La visión suele ser normal en fases precoces (excepto si aparecen exudados, hemorragias o pliegues maculares), dato que ayuda para el diagnóstico diferencial con el resto de neuropatías.

La tríada clínica que caracteriza el síndrome de HIC incluye, además del papiledema, la cefalea y los vómitos. La cefalea es el síntoma inicial más frecuente de aumento de la PIC [208], ya que afecta por sí sola al 57,1% de los pacientes, frente a un 28,6% con cefalea más afectación visual y a un 14,3% con afectación visual aislada [209]. Por lo general es holocraneal, de predominio matutino, aumenta con las maniobras de Valsalva y varía en su intensidad. La intensidad de la misma no se correlaciona de forma directa con el nivel de PIC. A su vez, las náuseas y vómitos se relacionan con aumentos significativos de la PIC, si bien los vómitos en «escopetazo» son excepcionales. Algunos pacientes refieren fenómenos visuales transitorios positivos, tales como escotomas centelleantes o fotopsias [210]. Es frecuente que estos pacientes consulten por diplopía, siendo el VI par craneal el nervio más frecuentemente afectado, aunque existen casos aislados de afectación de los nervios III o IV[211].

Otros síntomas poco habituales son: acúfenos de tipo pulsátil [208], hipoacusia, parálisis facial, neuropatía trigeminal, rigidez cervical, parestesias, ataxia, hemiparesia y artralgias en hombros, muñecas y rodillas. No obstante, la presencia de cualquiera de ellos obliga a descartar otras entidades [212].

Diagnóstico

El diagnóstico del papiledema se establece ante todo a través del examen oftalmoscópico, que permite diferenciar dicha entidad de otras causas de elevación del

disco óptico. La clasificación del papiledema se establece según la escala de Frisén en seis estadios:

- Estadio 0: Papila normal
- Estadio I: Borrosidad del borde nasal del disco óptico, con interrupción de la disposición radial normal de haces de fibras nerviosas. El margen temporal permanece normal al menos en la zona del haz papilomacular. Estos cambios conducen a la formación de un sutil halo grisáceo en la circunferencia de la papila.
- Estadio II: Cambios más pronunciados que en el Estadio I, con elevación de la circunferencia nasal de la cabeza del nervio óptico y el desenfoque de todos los márgenes. El halo rodea el disco completamente. Los pliegues retino-coroideos concéntricos o radiales pueden aparecen en esta etapa.
- Estadio III: Cambios más pronunciados que en la Estadio II, con elevación también de la circunferencia temporal, y un diámetro claramente aumentado de la cabeza del nervio óptico. Borramiento de los vasos que emergen de la papila y aumento del halo peripapilar.
- Estadio IV: Cambios más pronunciados que en Estadio III, con elevación de toda la cabeza nerviosa en combinación con obliteración de la excavación. Borramiento de un segmento de la arteria o vena central de la retina.
- Estadio V: Expansión lateral de la papila, protrusión en forma de domo, con un halo levemente marcado. Los vasos peripapilares se encuentran oscurecidos y escalan la superficie del domo.

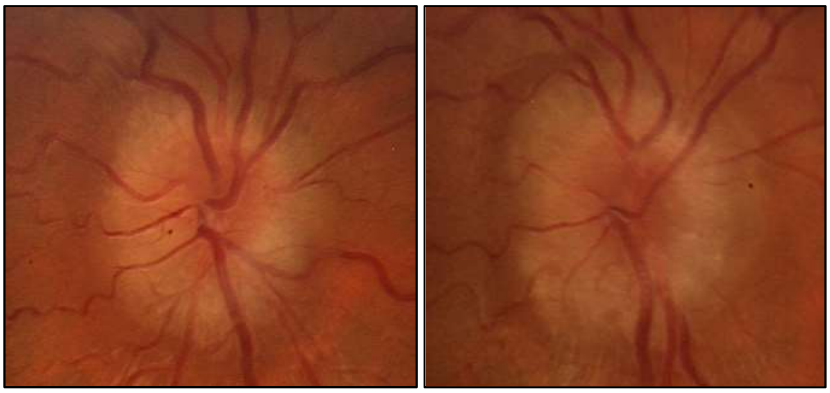


Figura 7.Fotografía de ambos nervios ópticos en un paciente con papiledema.

Para el diagnóstico resultan de gran utilidad las observaciones seriadas con control fotográfico, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. En lo que a las pruebas de imagen se refiere, la angiofluoresceíngrafía papilar (AGF) es una exploración superflua en el papiledema desarrollado y no siempre demuestra las alteraciones características en el estadio incipiente. Tanto la ecografía como la TAC y la RMN orbitarias permiten detectar la presencia de drusas intrapapilares, ayudándonos en el diagnóstico diferencial con el pseudopapiledema, así como a visualizar las alteraciones existentes en las cubiertas meníngeas y en el espacio subaracnoideo perióptico [213].

La OCT también puede ayudarnos para el diagnóstico diferencial del papiledema con el pseudopapiledema, pero es especialmente útil en el seguimiento de los pacientes con papiledema verdadero, pues permite cuantificar el grado de edema y progresión, así como el daño anatómico asociado (pérdida de CFNRp, daño en GC) y los fenómenos secundarios (exudación, edema macular, neovascularización…).

Uno de los test más utilizados para el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes es la perimetría, que se realizará de forma periódica dependiendo de la severidad del papiledema y de la respuesta al tratamiento. En casos incipientes y leves lo más común

es un aumento inespecífico de la mancha ciega. En casos más desarrollados aparecen zonas de disminución de la sensibilidad en el campo, que progresivamente dan paso a los defectos campimétricos característicos. Estos consisten en una contracción periférica, generalmente reversible, y en los defectos arciformes de predominio nasal inferior y casi siempre irreversibles[214, 215]. Los casos no diagnosticados, sin tratamiento adecuado o mala respuesta al mismo, puede desarrollar una contracción concéntrica permanente en el campo visual[216].

Tratamiento

Es evidente que el mejor abordaje de cualquier patología es el etiológico, por lo que la HIC secundaria a un proceso de naturaleza neoplásica, infecciosa, vascular, traumática, malformativa o inflamatoria tiene como tratamiento el del proceso causal correspondiente. Sin embargo, en los casos de *Pseudotumor cerebri* no se conoce el origen de la HIC, pese a protocolos diagnósticos exhaustivos, por lo que se opta por tratamientos paliativos, cuya finalidad es preservar la función visual. En aquellos pocos casos de papiledema asintomático y sin signos de disfunción visual se puede mantener una actitud expectante, sin tratamiento, salvo la reducción de peso[217], con controles periódicos mensuales que en caso de no progresión se espaciarán a revisiones trimestrales hasta la resolución del cuadro. Los casos sintomáticos (que son la mayoría) deben tratarse.

El reciente estudio NORDIC (*Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group*)[218], ha sido el primer estudio multicéntrico randomizado doble ciego controlado con placebo que ha incluido a 165 pacientes con HIC idiopática y pérdida de visión leve (DM del campo visual entre -2 y -7 dB) con el objetivo de determinar si la asociación de la Acetazolamida (inhibidor de anhidrasa carbónica oral) a la dieta baja en sodio es beneficioso para mejorar la visión en este grupo de pacientes. La dosis de Acetazolamida (250 mg) inicial fue de 4

pastillas/día divididas en dos tomas, aumentando en una pastilla a la semana hasta un máximo de 4 g/día. El grupo tratado con dieta más Acetazolamida experimentó una mayor mejoría en los campos visuales (1,43 dB vs 0,71 dB; p=0,05), una mejoría en el grado del papiledema según la escala de Frisén (p<0,01), una mejoría en la calidad de vida evaluada mediante el *Visual Function Questionnaire* 25 (p=0,003) y una mayor bajada de peso (p<0,01) en comparación con el grupo tratado con placebo más dieta. Este estudio concluye que la pérdida de peso mediante una dieta baja en sodio más el tratamiento médico con Acetazolamida, es más efectivo para mejorar la función visual que el tratamiento únicamente con dieta en los pacientes con HIC idiopática y pérdida de visión leve.

Los corticoides se han utilizado como tratamiento previo a la cirugía en pacientes con pérdida brusca de visión o campo visual [219] . Los efectos secundarios a largo plazo y el efecto rebote en la hipertensión intracraneal han limitado su uso a casos concretos.

Las técnicas quirúrgicas son de elección en los papiledemas crónicos con disfunción visual progresiva o con sintomatología mal controlada, como cefalea invalidante. Si predomina la cefalea, la mayoría de los autores se decantan por una derivación del líquido cefalorraquídeo[220-222], mientras que si lo que predomina es el déficit visual progresivo la opción suele ser una fenestración de la vaina del nervio óptico[223, 224]. El tiempo hasta la resolución completa del edema papilar es variable. Estos pacientes deben seguir revisiones periódicas por el riesgo de obstrucción de las válvulas o fracaso (fibrosis) de la fenestración.

1.3 Métodos diagnósticos de los edemas de papila

1.3.1 Estudio funcional

1.3.1.1 Perimetría

El estudio de la disfunción visual que caracteriza a las neuropatías ópticas con el campo visual es de capital importancia[225]. Los perímetros o campímetros automáticos más utilizados en la actualidad son el Humphrey® y el Octopus®. Ambos se basan en una cúpula de proyección con una luminosidad baja y estandarizada (iluminación de fondo) y un proyector de estímulos luminosos reproducibles. Los estímulos luminosos pueden tener diferentes formas, tamaños, luminancias y colores, dependiendo del programa empleado para la exploración. 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.

Los patrones perimétricos de daño son diversos y muchas veces poco específicos, superponiéndose entre las diferentes patologías. No obstante, puede establecerse una clasificación básica, que permite una aproximación perimétrica diagnóstica útil. Así, como ya se mencionó previamente, el patrón campimétrico más común en las NOIA-NA son los defectos altitudinales y arciformes ínfero-nasales[106]. En las NOIA-NA la perimetría puede mejorar de forma espontánea hasta en un 40% de los pacientes, permaneciendo sin cambios significativos a partir de los 6 primeros meses. El ONTT [176] permitió analizar con gran detalle los cambios en el campo visual en pacientes con NO, utilizando el programa 30-2 del perímetro automático Humphrey. El 48% de los pacientes presentaron una depresión generalizada del campo visual en la fase aguda. Un 17% de

pacientes presentaron depresiones localizadas en 1, 2 o 3 cuadrantes. Los defectos altitudinales se observaron hasta en un 14,9% de pacientes con NO aguda. Otro hallazgo importante del ONTT fue que un tercio de los ojos adelfos asintomáticos también presentaban defectos en el campo visual [177]. El reciente estudio de Keltner et al.[226] ha puesto de manifiesto que hasta el 60% de los pacientes con papiledema, al diagnóstico presentan un defecto localizado en el campo visual con/sin aumento de mancha ciega (31,5% presentan defecto arciforme junto con aumento de mancha ciega), seguido de un aumento de la mancha ciega aislado (15,2%). Estos mismos resultados han sido recogidos en el reciente estudio NORDIC[227], donde el defecto más frecuentemente encontrado en estos pacientes fue un defecto arciforme parcial con aumento de la mancha ciega.

1.3.2 Estudio estructural

1.3.2.1 Oftalmoscopia

La oftalmoscopia directa o indirecta es el método clásico de evaluación de la cabeza del nervio óptico. La oftalmoscopia directa no aporta una imagen estereoscópica de la papila, y por tanto tiene limitaciones. Por su parte, la oftalmoscopia indirecta permite obtener una imagen estereoscópica de la cabeza del nervio óptico, lo que ayuda a valorar la presencia de edema de papila y la localización (sectorial o difusa), hemorragias y/o exudados, la coloración de la papila (hiperémica o pálida) o la atrofia papilar tras la resolución del edema. Sin embargo, tiene como inconveniente que no permite valorar estructuras profundas, no permite cuantificar el grado de edema y es de carácter subjetivo, por lo que debe complementarse con otros estudios tanto estructurales como funcionales[55].

1.3.2.2 Fotografía:

Los controles fotográficos seriados, tanto bidimensionales como estereoscópicos, contribuyen una herramienta clave en la monitorización de los edemas de papila y más concretamente en los papiledemas. Nos permite evaluar los cambios cualitativos, determinar si el edema aumenta, disminuye o permanece estable y ver la evolución de hemorragias o exudados al margen de los hallazgos perimétricos. Tiene como ventaja frente a la perimetría que precisa de menos colaboración por parte del paciente, es rápida y reproducible, y no influye ni la fatiga ni el aprendizaje. Si bien este examen es primordial, no deja de tener un carácter cualitativo, no permite evaluar estructuras profundas y no aporta datos funcionales, por lo que es preciso combinarlo con otros test como la perimetría y/o la OCT [55].

1.3.2.3 Polarimetría láser de capa de fibras

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 [228] . 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. Son escasas las publicaciones disponibles sobre la valoración de la CFNR con este método en las neuropatías ópticas no glaucomatosas, pero se ha podido constatar el aumento de la CFNR en fase aguda de neuritis ópticas anteriores y NOIA-NA, detectándose una pérdida de

fibras masiva a partir de la tercera semana para las neuropatías isquémicas y algo más tardía y más leve en el caso de las neuritis [229]. Esta prueba ha sido superada por la OCT para el estudio de CFNR.

1.3.2.4 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La OCT es una técnica de imagen no invasiva basada en la interferometría de baja coherencia, que ofrece una penetración de milímetros con resolución axial y lateral de escala micrométrica. Permite obtener una valoración del espesor de estructuras oculares visibles como la córnea, retina, cabeza de nervio óptico; y permite, además, el estudio de estructuras profundas, como la coroides o la lámina cribosa, que no es posible con las técnicas previamente expuestas. Entre las técnicas de estudio estructural en las neuropatías ópticas [79, 230-243] y los papiledemas[63, 244-250], la OCT ha llegado a ser la más utilizada en la práctica clínica por su polivalencia. La progresiva y constante mejora de esta técnica diagnóstica ha permitido obtener imágenes tridimensionales de las estructuras oculares y un gran avance en resolución de las imágenes, permitiendo una mejor segmentación de las capas de la retina, así como una mayor precisión de las mediciones, menos artefactos y, en definitiva, una mejor reproducibilidad de los parámetros.

Su funcionamiento está basado en el interferómetro de Michelson, desarrollado inicialmente por Albert Michelson en 1920 para realizar mediciones de longitud axial *in vivo*. Su mecanismo radica en la medición de la latencia e intensidad de la onda que se refleja tras hacer incidir una radiación luminosa sobre un tejido. 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 [251]. Esta luz es apropiada para el estudio de tejidos por su reducida absorción por los mismos. Este haz de luz coherente se dirige hacia un divisor

de haz que lo divide en dos haces con idéntica longitud de onda. La mitad de la radiación se desvía hacia un espejo de referencia y la otra mitad se dirige hacia el medio en estudio, en el cual sufre modificaciones según las propiedades de dicho medio. El haz de prueba, tras reflejarse en el tejido, atraviesa un colimador que refracta los rayos, separando éstos según sus componentes de frecuencia, y todos estos componentes se detectan a la vez por un dispositivo de carga acoplada constituido por múltiples fotorreceptores, cada uno de ellos sensible a una escala de frecuencias. Mediante la transformada de Fourier, puede calcularse la profundidad de la que procede la radiación. Los cortes y los cubos tridimensionales se obtendrán por combinación de múltiples A-*scans*. 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. La OCT permite realizar una medida cuantitativa directa y objetiva del espesor de CFNRp, así como de las estructuras anatómicas papilares y maculares.

La OCT ha supuesto una revolución en la 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 estudios histológicos [(252)].

La primera OCT fue realizada en 1989 por David Huang y colaboradores[(253)], quienes analizaron muestras de retina y arterias coronarias *ex vivo*. Rápidamente se comenzó a vislumbrar el gran potencial de esta tecnología para evaluar patología ocular, siendo las aplicaciones en retina las más estudiadas inicialmente[(254-256)].

Evolución de la OCT y los distintos modelos comercializados

Los dos primeros modelos de OCT comercializados fueron la OCT 100 y OCT 2000 que permitían una resolución axial de entre 12 y 15 µm. Dichos dispositivos fueron

rápidamente reemplazados por la siguiente generación: las OCT basadas en la tecnología de dominio temporal (TD-OCT). El representante de esta nueva generación fue la OCT Stratus (Carl Zeis Meditec, Dublin, CA), en la que un espejo de referencia en el interferómetro se mueve para coincidir con el retraso que sufre la señal proyectada sobre la muestra. Su capacidad de escaneo es 4 veces más rápida que las previas con una resolución espacial de 8-10 µm. La velocidad de obtención de las imágenes está limitada por la velocidad de oscilación del espejo del brazo de referencia, lo que limita la velocidad del sistema a unos 400 barrido por segundo.

Para minimizar el tiempo de captura de las imágenes surgieron en 2001 las OCT de dominio espectral (SD-OCT), que no precisan del movimiento del espejo de referencia para valorar la profundidad a la que se encuentra en punto medido. En este caso, el haz reflejado en el tejido atraviesa un colimador que refracta los rayos separándolos según frecuencia y estos componentes van a ser detectados por un dispositivo de carga acoplada constituido por múltiples fotorreceptores. Entre estos nuevos dispositivos se encuentra la OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) que permite una velocidad de escaneo de 27.000 A-*scans* por segundo con una resolución axial y transversal de 5 y 15 µm, respectivamente. Además del análisis de la CFNRp, proporciona datos acerca del área de disco, y del ANR, del volumen de la excavación y de la relación excavación/papila tanto media como vertical. Respecto al análisis macular, el último software (versión 6.0) permite una mayor segmentación del espesor retiniano, ofreciendo un análisis conjunto del espesor de la capa de células ganglionares y plexiforme interna (GCIPL), parámetro muy útil en el estudio de múltiples patologías como las neuropatías ópticas[61, 190-192, 231, 232, 234, 236, 257-259] y los papiledemas[245, 246, 260, 261] que nos ocupan en el presente trabajo. Se ha postulado que este parámetro podría servir como alternativa o complemento al estudio de CFNRp[192, 232, 257-259, 262] en estas patologías, al ser incluso más preciso y

específico para la valoración de la pérdida de CG, pudiendo llegar a ser marcador pronóstico en estas patologías (Figura 8).

Por último, la SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) añade a las prestaciones ya comentadas para la OCT-Cirrus, la incorporación de la tecnología del láser confocal permitiendo la realización de diversos métodos exploratorios en un mismo paciente de forma simultánea; la medición de cada una de las capas de la retina de forma individualizada, así como la función "eye tracker" que asegura un registro adecuado de la imagen aumentando la calidad y reproducibilidad de la imagen. Emplea un láser diodo de 870 nm de longitud de onda que permite una velocidad de 40.000 A-*scans* por segundo con una resolución axial y transversal de 4 y 14 µm, respectivamente.

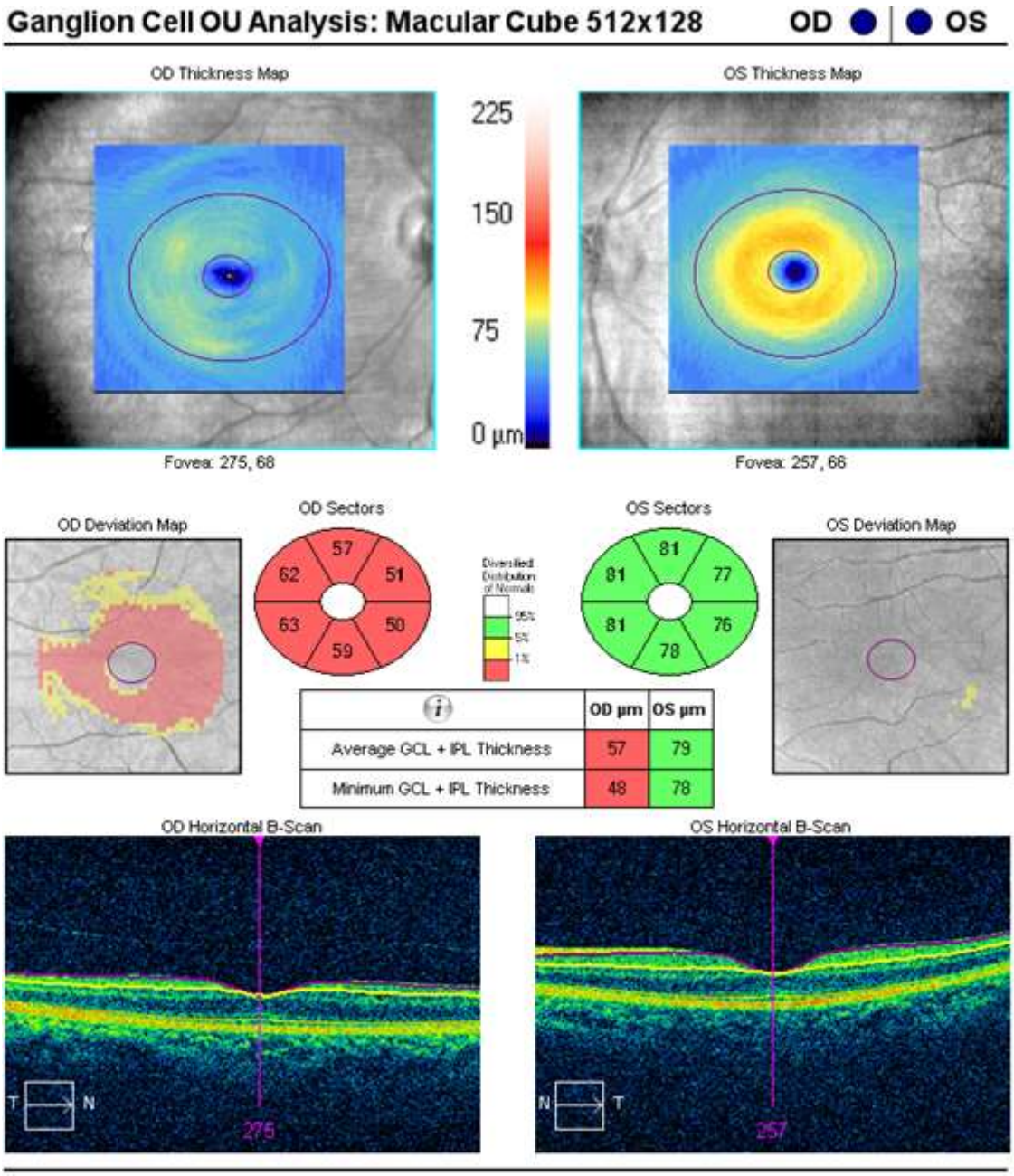


Figura 8.Tomografía de coherencia óptica de las capas de células ganglionares y plexiforme interna (GCIPL) maculares de paciente con NOIA-NA en el ojo derecho tras seis meses de seguimiento usando el OCT Cirrus (Carl Zeiss). Se puede apreciar el mapa de grosores, el mapa de desviación comparado con los valores de la base normativa, la tabla de grosor promedio y mínimo y el análisis de los seis sectores de GCIPL.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Justificación

Los edemas de papila son una manifestación frecuente de neuropatías de diverso origen, que causan pérdidas de visión y campimétricas, muchas veces irreversibles. El diagnóstico precoz puede permitir modificar el curso de la enfermedad y el tratamiento en algunas ocasiones.

Numerosos estudios han demostrado tanto en la neuropatía óptica glaucomatosa como en las neuritis asociadas a EM, que además de la disminución en la CFNRp, existe pérdida de células ganglionares [58, 190, 192, 234, 263-265].

Durante la fase de edema papilar, el engrosamiento de la CFNR, dificulta o enmascara el daño axonal asociado, por lo que parece justificado evaluar dicho daño de forma más precoz a nivel macular. Publicaciones recientes también han constatado la disminución en el espesor de estas células en los pacientes con NOIA-NA [232, 257-259], que se suma a la ya conocida pérdida de CFNRp. Se ha postulado que este parámetro podría servir como alternativa o complemento al estudio de CFNRp en esta patología [234, 266]. Siguiendo esta misma línea, se ha valorado el estado de las células ganglionares en casos de papiledema asociada a hipertensión intracraneal idiopática[245, 246, 260], obteniendo valores disminuidos medidos por OCT en el momento del diagnóstico en algunos de los pacientes estudiados[244]. Este adelgazamiento de las células ganglionares apoyaría la hipótesis de la existencia de un daño axonal retrógrado como ya habían sospechado otros autores al estudiar las modificaciones en la CFNRp en estos pacientes [63, 64] De ser cierta esta hipótesis, el estudio de células ganglionares aportaría un dato pronóstico de gran utilidad en fase aguda, que podría modificar nuestra actitud terapéutica.

Diseñamos un estudio observacional longitudinal prospectivo para cuantificar y monitorizar la variabilidad en el espesor de la capa de células ganglionares y la plexiforme interna (GCIPL), así como de la CFNRp durante el curso evolutivo de los edemas de papila secundarios a NOIA-NA, NOIA-A, neuritis óptica anterior y papiledemas desde el momento del diagnóstico hasta los seis meses de evolución. Proponemos por tanto documentar y comparar la evolución del espesor de las células ganglionares maculares y de la CFNRp desde la fase aguda y valorar la correlación de dichos parámetros con la función visual final de estos pacientes.

Hipótesis

Las células ganglionares de la retina sufren muerte celular por degeneración retrógrada tras noxas que ocurran a lo largo de sus axones. En la fase aguda de los edemas de papila, la hinchazón de la CFNRp enmascara el daño axonal. El estudio de estas células ganglionares a nivel del área macular ofrece datos más precoces, precisos y específicos que el estudio de la CFNRp para demostrar la muerte neuronal en los edemas de papila.

3. OBJETIVOS

Primario

- Describir, monitorizar y cuantificar los cambios de las células ganglionares en neuropatías que asocien edema de papila mediante la determinación del espesor de la capa de células ganglionares y plexiforme interna (GCIPL) de la retina en el área macular con OCT de dominio espectral (OCT-Cirrus) desde la fase aguda hasta la resolución del edema; así como estudiar la capacidad de este parámetro para predecir la función visual final en estos pacientes.

Secundarios

- Describir la evolución de los valores de GCIPL *minimum*, GCIPL *average*, los sectores de GCIPL y los hemiGCIPL en los ojos con edema de papila a lo largo del seguimiento, así como las diferencias con los ojos contralaterales sanos en las NOIA-NA, NOIA-A y neuritis ópticas anteriores, y con el grupo control en los casos de papiledemas.
- Describir el porcentaje de ojos con un mapa de desviación de GCIPL patológico (anormal) a lo largo del estudio en los diferentes tipos de edema; así como cuantificar los resultados anormales en la clasificación por código de colores en las medidas de GCIPL *minimum*, GCIPL *average* y los sectores de GCIPL por OCT- Cirrus a lo largo del seguimiento en los diferentes tipos de edema.
- Describir la evolución de los valores de CFNRp *average* y los sectores de CFNRp en los ojos con edema de papila a lo largo del seguimiento y las diferencias con los ojos contralaterales sanos en las NOIA-NA, NOIA-A y neuritis ópticas anteriores, y con el grupo control en los papiledemas.

- Cuantificar los resultados anormales en la clasificación por código de colores en las medidas de CFNRp *average* y sectores de CFNRp por OCT-Cirrus a lo largo del seguimiento.
- Determinar el grado de correlación entre el promedio del espesor de la CFNRp inicial y el de la capa de células ganglionares (GCIPL *minimum* y GCIPL *average*) a lo largo del estudio y al final del seguimiento en las neuropatías estudiadas.
- Valorar la correlación existente entre el daño estructural a lo largo de todo el seguimiento (medido mediante GCIPL *minimun y average*) y la AV inicial y final, así como con el daño funcional perimétrico (parámetros DM y VFI) en cada una de las neuropatías estudiadas.
- Determinar el grado de acuerdo o correlación topográfica entre el daño estructural analizado mediante hemiGCIPL (superior e inferior) y la CFNRp (superior e inferior) en los pacientes con NOIA-NA a lo largo del seguimiento.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Población muestral

Los pacientes incluidos en este trabajo fueron seleccionados entre pacientes diagnosticados de edema de papila (NOIA-NA, NOIA-A, neuritis óptica anterior o papiledema) en seguimiento por la unidad de Neuro-oftalmología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid en el periodo comprendido entre febrero de 2014 y noviembre 2015.

La inclusión fue realizada 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 (Anexo I).

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 de selección

- Pacientes con edema de papila o papiledema de reciente diagnóstico (dentro de la primera semana del inicio de los síntomas).

- Edad mayor de 18 años.

- Pacientes que, tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del estudio y la posibilidad de denegar su colaboración, decidan libremente participar en el estudio y otorguen por escrito su consentimiento.

El edema de papila se definió como la presencia de edema de CFNRp (por oftalmoscopia y OCT-Cirrus) asociado a alteraciones en el campo visual compatibles con NOIA-NA, NOIA-A, neuritis óptica anterior o papiledema, en ausencia de otras enfermedades oculares u otras condiciones que pudieran dar lugar a un pseudoedema de papila. La presentación de daño en el campo visual se definió según los criterios de los principales estudios:

Criterios de clasificación de campos visuales para los pacientes con neuropatías ópticas isquémicas anteriores y neuritis ópticas anteriores (Estudio IONDT y Estudio ONTT)[267, 268]:

1. *Glaucoma Hemifield Test* fuera de límites normales.

2. Índice PSD anormal (p < 5%).

3. Un único punto del campo visual con p <0,5% en la desviación total y/o en la desviación patrón.

4. Dos puntos consecutivos (en un cluster, entendido como dos o más puntos en horizontal o en vertical, no en diagonal) con p <5% en una zona clínicamente

sospechosa y al menos un punto peor p < 1%, en la desviación total y / o desviación del patrón.

5. La determinación de tres o más puntos en clúster con p < 5% sobre la desviación total y / o desviación patrón.

- Los criterios 3-5 deben ser consistentes con patologías oculares.

Criterios de anomalía de campos visuales para los pacientes con papiledema (Estudio IIHTT) [226]

Criterios primarios:

1. *Glaucoma Hemifield Test* fuera de límites normales o reducción de la sensibilidad, y/o

2. Un índice PSD anormal (p <5%) y /o

   a. *Criterios secundarios:*

3. Un único punto del campo visual con p <0,5% en la desviación total o en la desviación patrón, y/o

4. Dos puntos consecutivos (en *un cluster,* entendido como dos o más puntos en horizontal o en vertical, no en diagonal) con p <5% en una zona clínicamente sospechoso y al menos un punto peor p < 1%, en la desviación total y / o desviación del patrón y / o

5. Dos o más puntos están más allá de los límites normales (p <5%) en y / o alrededor de la zona peripapilar, y / o

6. La determinación de tres o más puntos en clúster con p < 5% sobre la desviación total y / o desviación patrón siendo consistente con patología ocular.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Cirugía intraocular previa, salvo facoemulsificación de más de 6 meses de evolución.
- Incapacidad para fijación o insuficiente colaboración para llevar a cabo las exploraciones requeridas.
- Errores refractivos esféricos fuera del rango de -6 a +4 dioptrías, y errores cilíndricos mayores de 3 dioptrías.
- Baja calidad de imágenes en SD-OCT Cirrus (intensidad de señal menor de 6).
- Antecedentes personales de neuropatías ópticas (neuritis óptica o neuropatías ópticas isquémicas previas en el ojo a estudiar, neuropatías ópticas crónicas como el glaucoma o neuropatías tóxico-metabólicas o hereditarias), papiledema crónico y/o patología macular.

4.4 Variables del estudio

En los sujetos que fueron seleccionados según los criterios anteriores, se realizó la medición de las siguientes variables:

- Principal
    - Valor Promedio (*average y minimum*) de la capa de células ganglionares más capa plexiforme interna (GCIPL) a nivel macular (Cirrus HD-OCT *software 6.0 Ganglion Cell Analysis*).

- Secundarias

  - Valores sectoriales del espesor de GCIPL (Cirrus HD-OCT *software 6.0 Ganglion Cell Analysis*).

  - Valores de los hemiGCIPL superiores, que equivale a la suma del espesor medio de los sectores superiores [superior (S) + supero-nasal (SN) + supero-temporal (ST)] / 3; y hemiGCIPL inferiores, obtenido de la suma del espesor medio de los sectores inferiores [inferior (I) + ínfero-nasal (IN) + ínfero-temporal (IT)] / 3. [259]

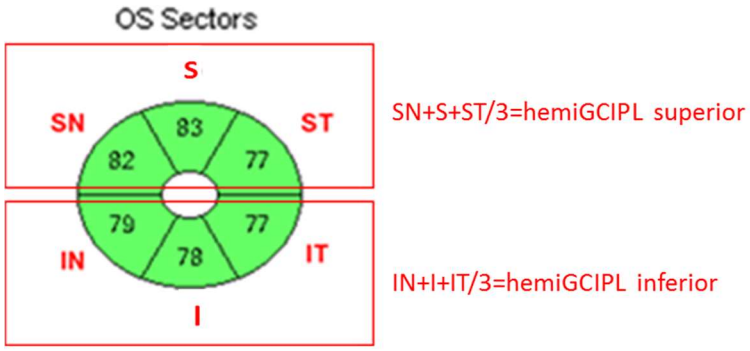


Figura 9. Calculo de hemiGCIPL superior y hemiGCIPL inferior.

  - Mapa de desviación de GCIPL (Cirrus HC-OCT).

  - Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) promedio y por cuadrantes (Cirrus HD-OCT).

  - Agudeza visual corregida.

  - Índices globales en Perimetría Humphrey, protocolo SITA-Standard 24-2 (DM, VFI y hemiDM superior e inferior).

  - Tipo de defecto en el campo visual en los pacientes con NOIA-NA (difuso, superior o inferior).

4.5 Plan de trabajo

Los pacientes fueron incluidos conforme iban siendo diagnosticados en la fase aguda del edema. 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, sexo, así como la etiología de la neuropatía.

Las exploraciones, descritas a continuación, fueron realizadas en el momento del diagnóstico de la patología en fase aguda (media 2,3 ± 2,1 días; rango: 1-5 días desde el diagnóstico), a las dos semanas, al mes, a los tres y seis meses para las NOIA-NA, NOIA-A y neuritis ópticas anteriores; y, al diagnóstico, mes, tres y seis meses para los papiledemas, pudiendo añadir alguna visita intermedia en función de la evolución y gravedad.

Los pacientes que presentaron alteraciones sugerentes de patología de nervio óptico diferentes de las mencionadas o patologías maculares en las pruebas realizadas fueron excluidos del estudio y derivados a la sección de Neuro-oftalmología y Retina de este hospital.

El estudio oftalmológico en todas las visitas incluyó las siguientes exploraciones:

- Agudeza visual corregida lejana mediante optotipo de Snellen.
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura.
- PIO: tonometría de aplanación Goldmann.
- Fundoscopia: evaluación estereoscópica del disco óptico y retina.
- Retinografía (Retinógrafo Topcon TRC-50DX).

- Espesor de la CFNRp, estudio macular y estudio de GCIPL: mediante OCT (Cirrus versión 6.0; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), realizados el mismo día.

- La perimetría estática automática con el campímetro Humphrey (*Humphrey Field Analyzer 750, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA*) con estrategia SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*) estándar 24-2, se realizó en fase aguda y a los 6 meses del seguimiento.

4.6 Protocolo de adquisición de imágenes

Se realizaron escáneres con tecnología SD-OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec) de la cabeza del nervio óptico y mácula, en modo *Optic Disc Cube 200x200 y Macular Cube 512x128* respectivamente.

El protocolo de Cirrus para estudio de CFNRp y la cabeza del nervio óptico, *Optic disc cube 200x200,* comprende la adquisición de imagen de un cubo de 6 x 6 mm centrado en la papila que contiene 200 líneas horizontales que generan cada una 200 escáner de tipo A. El equipo identifica el centro de la papila y genera automáticamente un círculo de 3,46 mm de diámetro centrado en ella.

El protocolo de Cirrus para el estudio de la mácula fue el *Macular cube 512x128* que escanea un área de 6x6 mm con 128 líneas (B-Scans) compuestas de 512 A-Scans cada una, excepto las líneas centrales horizontal y vertical que constan de 1024 A-Scans cada una[269]. El software para Cirrus, *Ganglion Cell OU Analysis* (Cirrus 6.0; Carl Zeiss Meditec, Inc.) calcula el valor promedio (GCIPL *average*) y el valor mínimo (GCIPL *minimum*) del espesor de la capa de células ganglionares más la plexiforme interna conjuntamente, término conocido como GCIPL. Este algoritmo identifica el límite externo de la CFNR y el límite externo de la IPL dentro del área de un cubo macular. La

diferencia entre la CFNR y las segmentaciones del límite exterior de la IPL da lugar a la combinación del espesor de la GCL y la IPL (GCIPL), el cuál es indicativo de la salud de las células ganglionares. Mediante un anillo elíptico (dimensiones: un anillo interno vertical de 0,5 mm de radio y uno externo de 2 mm y un anillo horizontal de radio interno 0,6 mm y externo de 2,4 mm) centrado en la fóvea se evalúa el GCIPL macular [270, 271]. El anillo elíptico es segmentado en seis sectores de 60° cada uno: supero-temporal (ST), superior (S), supero-nasal (SN), ínfero-nasal (IN), inferior (I), e ínfero-temporal (IT); y el espesor regional de GCIPL es calculado en cada sector (Figura 10). El Mapa de desviación muestra una comparación del grosor del GCIPL con los datos normativos (rojo para indicar las zonas que son más delgadas con respecto al resto de la población sana menos en el 1% de la población control según la base normativa y amarillo para indicar las zonas que son más delgadas que en la población sana menos en el 5%).

El software también permite comparar los valores de CFNRp y GCIPL obtenidos con los valores de la base normativa, quedando representado en color verde aquellos datos dentro del rango normal, amarillo para aquellos valores presentes en menos del 5% de la población sana y rojo para los presentes en menos del 1% según la base normativa. Los valores aparecen en blanco cuando se encuentran por encima de la normalidad (presentes por encima de los encontrados en el 95% de la población control sana según la base normativa).

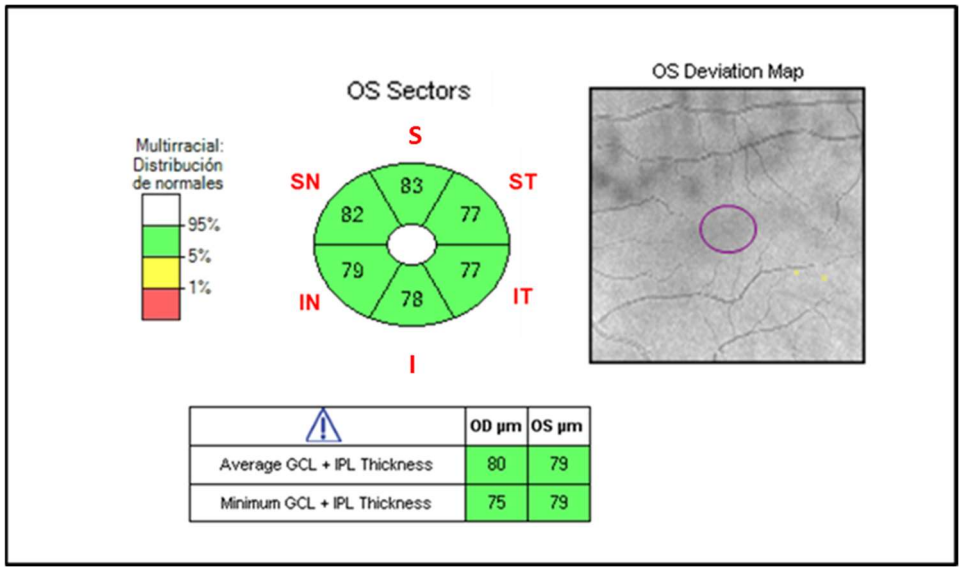


Figura 10.Estudio de GCL+IPL (GCIPL) por OCT-Cirrus. En la tabla se presentan los valores promedios de GCIPL average y GCIPL minimum. Se observan los valores de cada uno de los sectores de GCIPL: supero-temporal (ST), superior (S), supero-nasal (SN), ínfero-nasal (IN), inferior(I), e ínfero-temporal (IT). Se representa el mapa de desviación y la clasificación por colores en función de los valores de la base normativa.

4.7 Medición de resultados

El análisis de CFNRp y de GCIPL se realizó de forma automática con SD-OCT Cirrus. El examinador descartó las imágenes de OCT de baja calidad y las imágenes con señal menor de 6; de igual manera quedaron descartadas aquellas imágenes mal segmentadas, descentradas o con artefactos por parpadeo o movimiento ocular.

Todas las imágenes fueron adquiridas por un mismo observador (E.D.V).

Los criterios utilizados para determinar la normalidad en los valores de GCIPL y CFNRp, se realizaron en base a la clasificación codificada por colores según la base normativa de OCT-Cirrus. Los valores en CFNRp y GCIPL fueron considerados por encima del límite normal si aparecían clasificados con el color blanco (por encima de los encontrados en el 95% de la población control sana) y por debajo de los límites normales si aparecían clasificados con los colores amarillo y/o rojo (presentes en menos del 5% de la población sana y presentes en menos del 1%, respectivamente).

Los criterios utilizados para considerar como alterado el mapa de desviación de GCIPL se basaron en los publicados por Kim[272], que define como patrón anormal al conjunto de al menos 10 píxeles con valores presentes en menos del 5% de la población (amarillo), separados 1 píxel del anillo central.

Los criterios utilizados para determinar la normalidad del campo visual fueron:

1) *Glaucoma Hemifield Test* (GHT) dentro de los límites normales.

2) DSM dentro de los valores del 95% de la población.

3) Ausencia de 3 o más puntos agrupados en el mismo hemicampo (superior o inferior) con valores <5% y uno de ellos <1% en el mapa de desviación patrón y/o desviación patrón.

Los criterios utilizados para determinar la anormalidad de los campos visuales en cada patología han sido desarrollados en el apartado de *Criterios de Selección* (apartado criterios de inclusión).

En los pacientes con NOIA-NA, los defectos en el campo visual fueron clasificados según tres patrones [273]:

- **Defecto difuso**: defecto presente tanto en el hemicampo superior como inferior, con ≥ 14 puntos (más de la mitad de los 26 puntos que tiene el hemicampo en un 24-2) de la desviación total en cada uno de los hemicampos fuera del intervalo de confianza del 95% y que la desviación media (DM) en el hemicampo menos afectado sea al menos la mitad o más de la DM en el hemicampo más afectado.

- **Defecto superior**: Hemicampo superior con ≥ 18 puntos de la desviación total fuera del intervalo de confianza del 95% y que la DM del hemicampo superior sea menor que la mitad de la profundidad del defecto (DM) en el hemicampo inferior.
- **Defecto inferior**: Hemicampo inferior con ≥ 18 puntos de la desviación total fuera del intervalo de confianza del 95% y que la DM del hemicampo inferior sea menor que la mitad de la profundidad del defecto (DM) en el hemicampo superior.

4.8 Estadística

4.8.1 Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó utilizando el *PS Power y Sample Size Calculator para Windows*. Se planteó el estudio para una variable respuesta continua. Los datos de estudio piloto con tres pacientes indicaron que la diferencia en la respuesta de los datos se distribuye siguiendo la normal con una desviación estándar de 9,5. Si la verdadera diferencia en la respuesta media de los datos fue de al menos 8,47micras (10% del espesor GCIPL promedio), tendríamos estudiar 60 sujetos para poder rechazar la hipótesis nula de que esta diferencia en la respuesta sea cero con una probabilidad (potencia) de 0,9. La probabilidad de error tipo I asociado a este test de hipótesis nula es 0,01. El cálculo del tamaño muestral ha contemplado una posible pérdida del 10% de los pacientes. Teniendo en cuenta todo esto el tamaño muestral fue de 60 pacientes,

4.8.2 Análisis estadístico

Se utilizaron los programas estadísticos SPSS para Windows (versión 20.0, SPSS, Inc.) y Stata/MP (versión 13.0).

La normalidad en la distribución de las variables se comprobó utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. 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 (mediana y rango intercuartílico si la distribución de la variable no se ajusta a una distribución normal).

Para comparar las diferencias entre las diferentes variables (GCIPL *minimum*, GCIPL *average*, valores de cada sector de GCIPL, valores de hemiGCIPL, CFNRp *average*, valores de cuadrantes de CFNRp) entre los ojos afectos de NOIA-NA, NOIA-A y neuritis ópticas anteriores y los sanos, dado que los pacientes por grupo fueron N<30 se han utilizado test no paramétricos (U de Mann-Whitney para datos independientes y test de Wilcoxon para datos apareados). Para evaluar la variación en los valores de GCIPL y CFNRp a lo largo del tiempo, se utilizó una prueba de Friedman.

Con el objetivo de determinar la correlación entre los diferentes parámetros estructurales (GCIPL *minimum*, GCIPL *average*, hemiGCIPL, CFNRp) y funcionales (AV, DM, VFI, hemiDM del campo visual) valorados en el estudio se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Mediante el índice Kappa de Cohen, se evaluó la concordancia existente entre la localización del defecto en el campo visual y la localización del daño en GCIPL durante el seguimiento de los pacientes con NOIA-NA.

Para evaluar los cambios en las diferentes variables estudiadas en pacientes con papiledema, y teniendo en cuenta que los datos no son totalmente independientes entre sí debido a que cada sujeto tendrá la medición de los dos ojos, se ha llevado a cabo un

análisis de ecuaciones de estimación generalizadas, GEE (Generalized Estimating Equations)[274].

Un valor de $P < 0,05$ fue considerado significativo en todos los análisis.

5. RESULTADOS

5.1 Estadística descriptiva de la muestra de estudio

De los 75 ojos seleccionados inicialmente, se excluyeron 15 (20%). De éstos, 7 tenían NOIA-NA, 6 NOIA-A, y 2 papiledema.

- Cuatro ojos con NOIA-NA, fueron excluidos por presentar patología macular concomitante: membrana epirretiniana; distrofia macular en patrón (Figura 11); drusas maculares y alteración del epitelio pigmentario junto con cicatrices de láser focal.

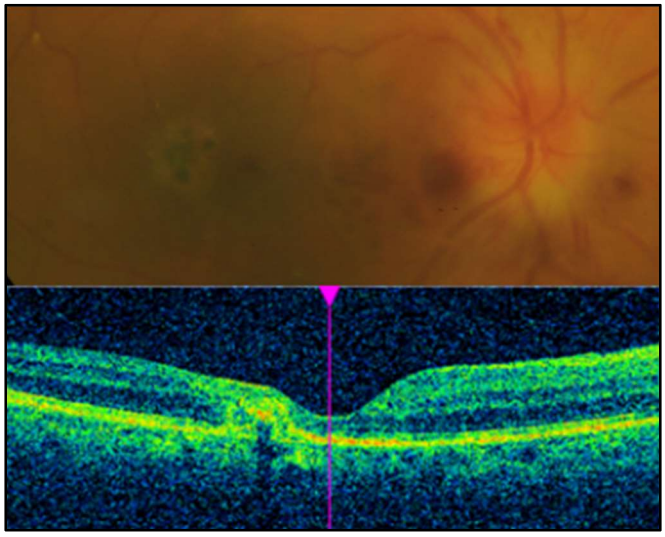


Figura 11. Distrofia macular en ojo derecho con NOIA-NA. OCT macular: alteraciones en todas las capas de la retina con desestructuración de la arquitectura foveal.

- Cuatro ojos (dos con papiledemas y dos con NOIA-NA), fueron excluidos por presentar líquido subretiniano a nivel del haz papilomacular en continuidad con el edema de papila. (Figura 12).

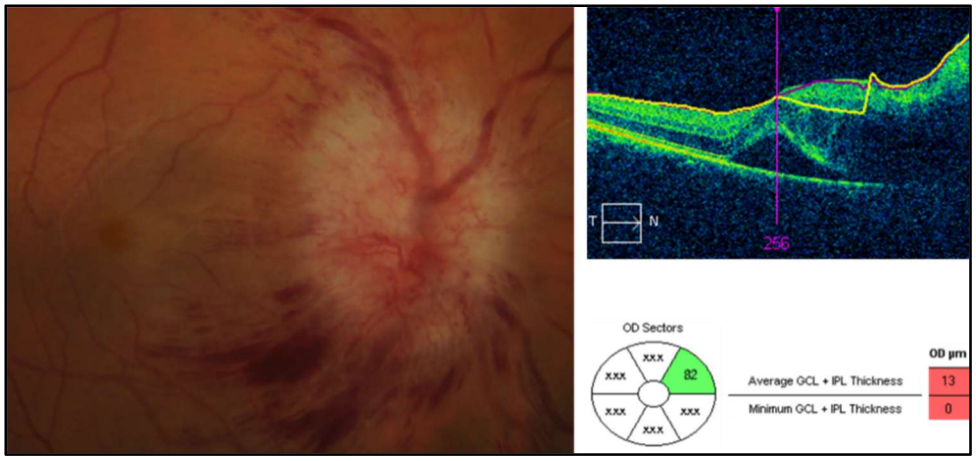


Figura 12.NOIA-NA ojo derecho excluida del estudio por presentar líquido en haz papilomacular.

- Siete ojos (seis con NOIA-A y una con NOIA-NA) fueron excluidos debido a la imposibilidad de fijación en la prueba de OCT y campo visual.

El presente estudio incluyó definitivamente 60 ojos de 47 pacientes. Veintiséis (43,3%) fueron diagnosticados de NOIA (16 tipo no arterítica y 10 arterítica), ocho (13,3%) presentaron neuritis óptica anterior y veintiséis (43,3%) papiledema.

5.2 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA).

Se incluyeron un total de 16 ojos de 16 pacientes con NOIA-NA; de los cuales, ocho (50%) fueron hombres y ocho (50%) mujeres. La edad media fue de 69,4 ± 15,6 años (rango 30-87 años). Todos los sujetos incluidos eran de raza blanca.

5.2.1 Capa de fibras nerviosas peripapilar (CFNRp):

5.2.1.1 Valor promedio (CFNRp av):

La tabla 3 representa la evolución del valor promedio de la CFNRp av desde el momento del diagnóstico hasta los 6 meses, en el ojo afecto y en el ojo contralateral sano.

El valor fue significativamente mayor en los ojos con NOIA-NA que en los ojos adelfos sanos en la fase aguda y a las dos semanas. A partir del tercer mes, fue significativamente menor en los ojos afectos respecto a los contralaterales sanos, con una reducción porcentual de casi el 30% a los 6 meses (-29,5%; $p<0,001$).

Se produjo una disminución significativa del valor espesor promedio de CFNRp a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 52,5%, 65,7% y 67% al mes, tres y seis meses del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-71,9µm), con una reducción porcentual del 43,7% ($p=0,012$).

En el momento diagnóstico y la segunda semana, 87,5% de los ojos con NOIA-NA presentaron valores de CFNRp av por encima de límites normales según la clasificación por código de colores. Al mes, el 12,5% de los ojos ya presentaba valores disminuidos y, a partir de los tres meses, el 87,5% de los pacientes mostró espesores anormalmente disminuidos (amarillo/rojo) para el valor de CFNRp av según base normativa.

CFNRp av	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	195,1±75,8	164,6±49,3	-30,5(-15,6%) 0,068	92,7±28,1	-102,4(-52,5%) **0,009**	66,9±9,5	-128,2(-65,7%) **0,001**	64,3±10,2	-130,8(-67%) **<0,001**
Adelfo	90,2±5,3	88,8 ±5,9	-1,4(-1,5%) 0,918	89,5±4,7	-0,7(-0,8%) 0,564	89,2±4,8	-1(-1,1%) 0,103	91,2±5,7	+1(+1,1%) 0,341
P (NOIA-NA vs adelfo)	**0,001**	**0,002**		0,878		**0,002**		**<0,001**	

Tabla 3. Comparación de espesores CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

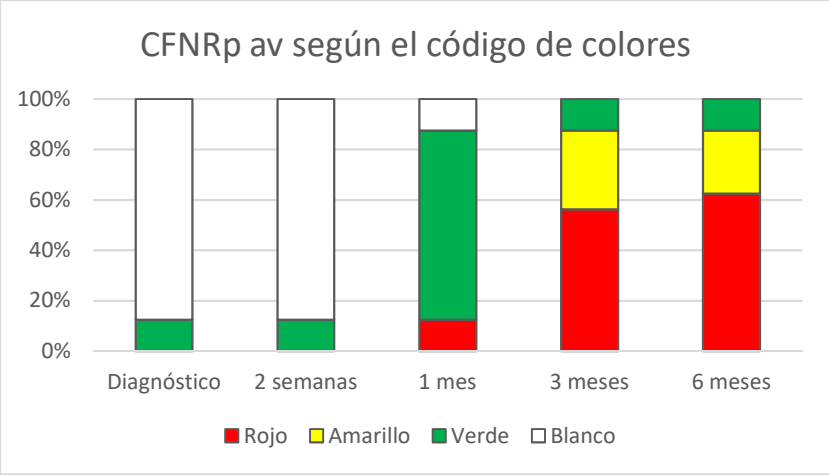


Figura 13 Clasificación de CFNRp av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

5.2.1.2 Cuadrantes de CFNRp:

- *Cuadrante superior de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante superior de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-NA que en el adelfo sano en el momento diagnóstico y a las 2 semanas, para reducirse de forma significativa a partir del tercer mes; como puede observarse en la tabla 4.

Se produjo un adelgazamiento significativo de este cuadrante a partir del primer mes en los ojos con NOIA-NA, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 58%, 69,6% y 72,3%, al mes, tres y seis meses de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-135,1µm), con una reducción porcentual del 58,2% (p=0,011).

Según la clasificación por código de colores, ningún ojo presentó valores por debajo de la normalidad en el momento del diagnóstico ni a las dos semanas de seguimiento, estando este cuadrante aumentado en el 87,5% de los pacientes en ambos tiempos del estudio (Figura 14).

En el primer mes de seguimiento el 37,5% de los ojos ya presentaba el cuadrante superior adelgazado según base normativa, ascendiendo al 93,7% a partir del tercer mes y hasta el final del estudio.

De todos los cuadrantes estudiados, el superior de CFNRp fue el más afectado al final del seguimiento en los pacientes con NOIA-NA atendiendo al daño según la base normativa.

CFNRp superior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	231±104,1	232±102,9	+1(+0,4%) 0,368	96,9±39,4	-134,1(-58%) **0,013**	70,3±18,1	-160,7(-69,6%) **0,005**	63,9±16,6	-167,1(-72,3%) **0,005**
Adelfo	105,3±12,9	103,5±9,9	-1,8(-1,7%) 0,246	101,2±8,8	-4,1(-3,8%) 0,142	104,2±9,8	-1,1(-1%) 0,222	104,4±8,7	-0.9(-0,9%) 0,468
P (NOIA-NA vs adelfo)	**0,003**	**0,002**		0,442		**0,012**		**0,002**	

Tabla 4.Comparación de espesores del cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

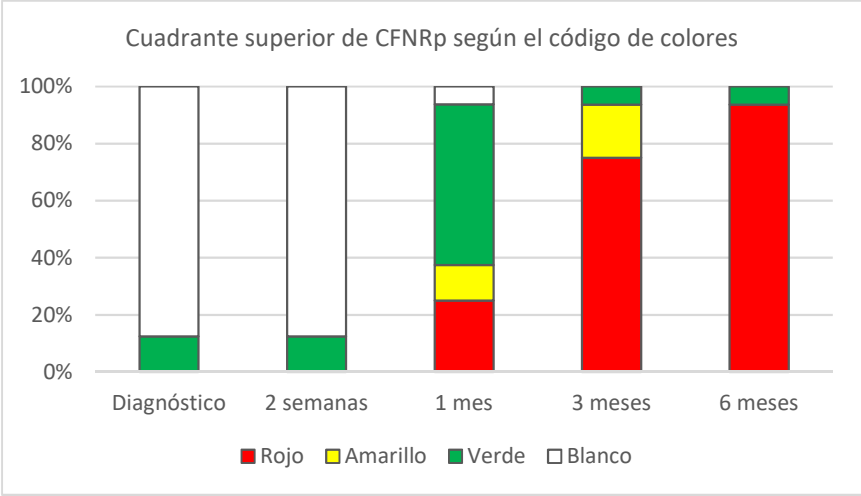


Figura 14. Clasificación del cuadrante superior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

- *Cuadrante temporal de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante temporal de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano hasta el mes de seguimiento; a partir del tercer mes, se redujo de forma significativa, con una reducción final de -23,4% (p=0,004).

En los ojos con NOIA-NA, se produjo un adelgazamiento significativo a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 56,6%, 65,2% y 65,2% al mes, tres, y seis meses, respectivamente (Tabla 5).

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes de seguimiento (-76,9µm), con una reducción porcentual del 54,5% (p=0,032).

En este cuadrante, no se objetivó adelgazamiento atendiendo a la clasificación codificada por colores hasta el tercer mes. En esta fase, el 12,5% de los ojos mostró valores por debajo de la normalidad, aumentando hasta un 31,3% en el sexto mes de seguimiento (Figura 15).

Los pacientes con alteración en este cuadrante al final del estudio, presentaron peores AV finales que aquellos que tenían valores dentro de la normalidad (0,15± 0,2 vs 0,4± 0,24).

CFNRp temporal	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	148,1±91,1	141,2±77,3	-6,9(-4,7%) 0,262	64,3±20,4	-83,8(-56,6%) **0,005**	51,5±8,1	-96,6(-65,2%) **0,002**	51,5±9,9	-96,6(-65,2%) **<0,001**
Adelfo	68,6±15,5	66,2±11,2	-2,4(-3,5%) 0,162	68,4±12,1	-0,2(-0,3%) 0,346	68±10,3	-0,6(-0,9%) 0,224	67,2±10,7	-1,4(-2%) 0,126
P (NOIA-NA vs adelfo)	**0,003**	**0,002**		0,542		**0,004**		**0,004**	

Tabla 5.Comparación de espesores del cuadrante temporal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

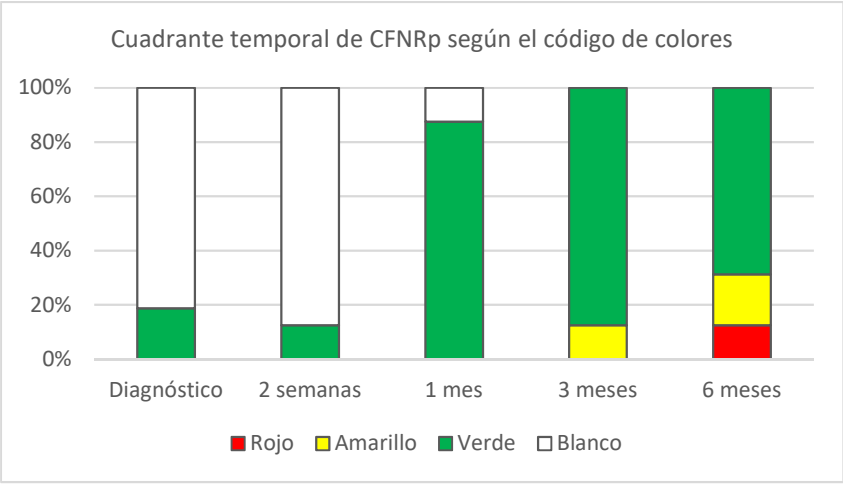


Figura 15. Clasificación del cuadrante temporal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

- *Cuadrante inferior de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante inferior fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano hasta el mes de seguimiento; a partir del tercer mes, se redujo de forma significativa, con una reducción final de -27,1% (p=0,031).

Se produjo un adelgazamiento significativo a partir del primer mes en los ojos con NOIA-NA, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 49,3%, 67% y 67,6% al mes, tres, y seis meses, respectivamente (Tabla 6).

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-119,6µm), con una reducción porcentual del 47,9% (p=0,042).

Según la clasificación codificada por código de colores, ningún ojo presentó valores por debajo de la normalidad para este cuadrante en el momento del diagnóstico ni a las dos semanas de seguimiento, estando aumentado en el 87,5% de los ojos con NOIA-NA en ambos tiempos del estudio (Figura 16).

Al mes, tres y seis meses, el 12,5%, 43,6% y 62,5% de los ojos ya tenía el cuadrante inferior de CFNRp clasificado como anormalmente adelgazado; siendo este cuadrante, el segundo más afectado en los pacientes con NOIA-NA.

CFNRp inferior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	257±105,8	249,9±98,2	-7,1(-2,8%) 0,342	130,3±20,9	-126,7(-49,3%) **0,042**	84,7±14,9	-172,3(-67%) **0,007**	83,2±12,7	-173,8(-67,6%) **0,001**
Adelfo	114,8±19,1	112,2±14	-2,6(-2,3%) 0,142	114,1±14,2	-0,7(-0,6%) 0,234	112,6±12,3	-2,2(-1,9%) 0,150	114,2±14,4	-0,6(-0,5%) 0,326
P (NOIA-NA vs adelfo)	**0,002**	**0,003**		0,393		**0,042**		**0,031**	

Tabla 6.Comparación de espesores del cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

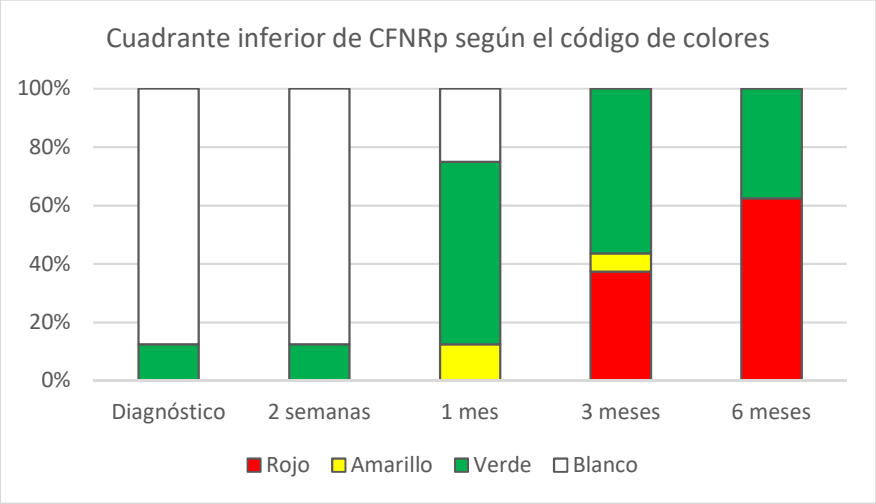


Figura 16. Clasificación del cuadrante inferior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

- *Cuadrante nasal de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante nasal de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano hasta el mes de seguimiento; para reducirse de forma significativa en el sexto mes, con una reducción final de -19,8% (p=0,005).

En los ojos afectos, se produjo un adelgazamiento significativo a partir del tercer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 56,9% y 60,3% a los tres y seis meses del seguimiento (Tabla 7).

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-63,7µm), con una reducción porcentual del 44,4% (p=0,099).

Según la clasificación codificada por colores, ningún ojo presentó valores disminuidos en el cuadrante nasal de CFNRp hasta el sexto mes de seguimiento; en este momento, el 18,7% de los ojos presentaron valores anormalmente reducidos para este cuadrante (Figura 17).

CFNRp nasal	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	146,5±79,9	143,6±75,4	-2,9(-1,9%) 0,342	79,9±20,5	-66,6(-45,5%) 0,052	63,1±13,6	-83,4(-56,9%) **0,042**	58,1±11,7	-88,4(-60,3%) **<0,001**
Adelfo	73,2±12,6	73±14,1	-0,2(-0,3%) 0,372	72,1±12,2	-1,1(-1,5%) 0,144	72,6±12,3	-0,6(-0,8%) 0,260	72,4±12,4	-0,8(-1,1%) 0,152
P (NOIA-NA vs adelfo)	**0,003**	**0,012**		0,443		0,122		**0,005**	

Tabla 7.Comparación de espesores del cuadrante nasal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de diagnóstico entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

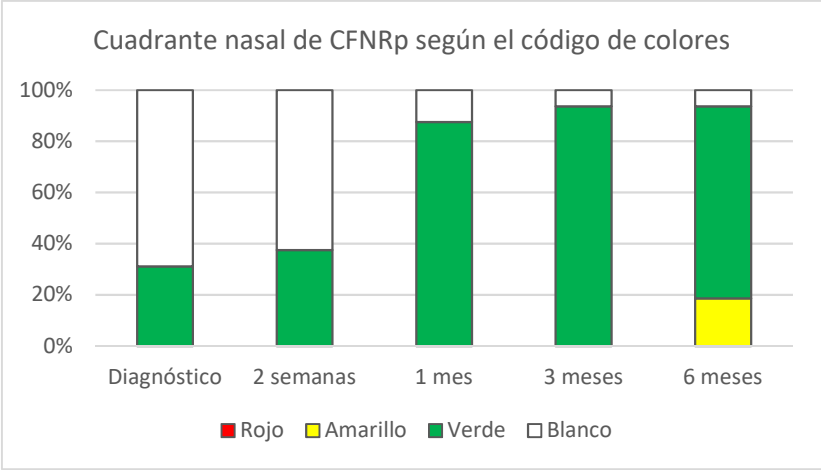


Figura 17. Clasificación del cuadrante nasal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

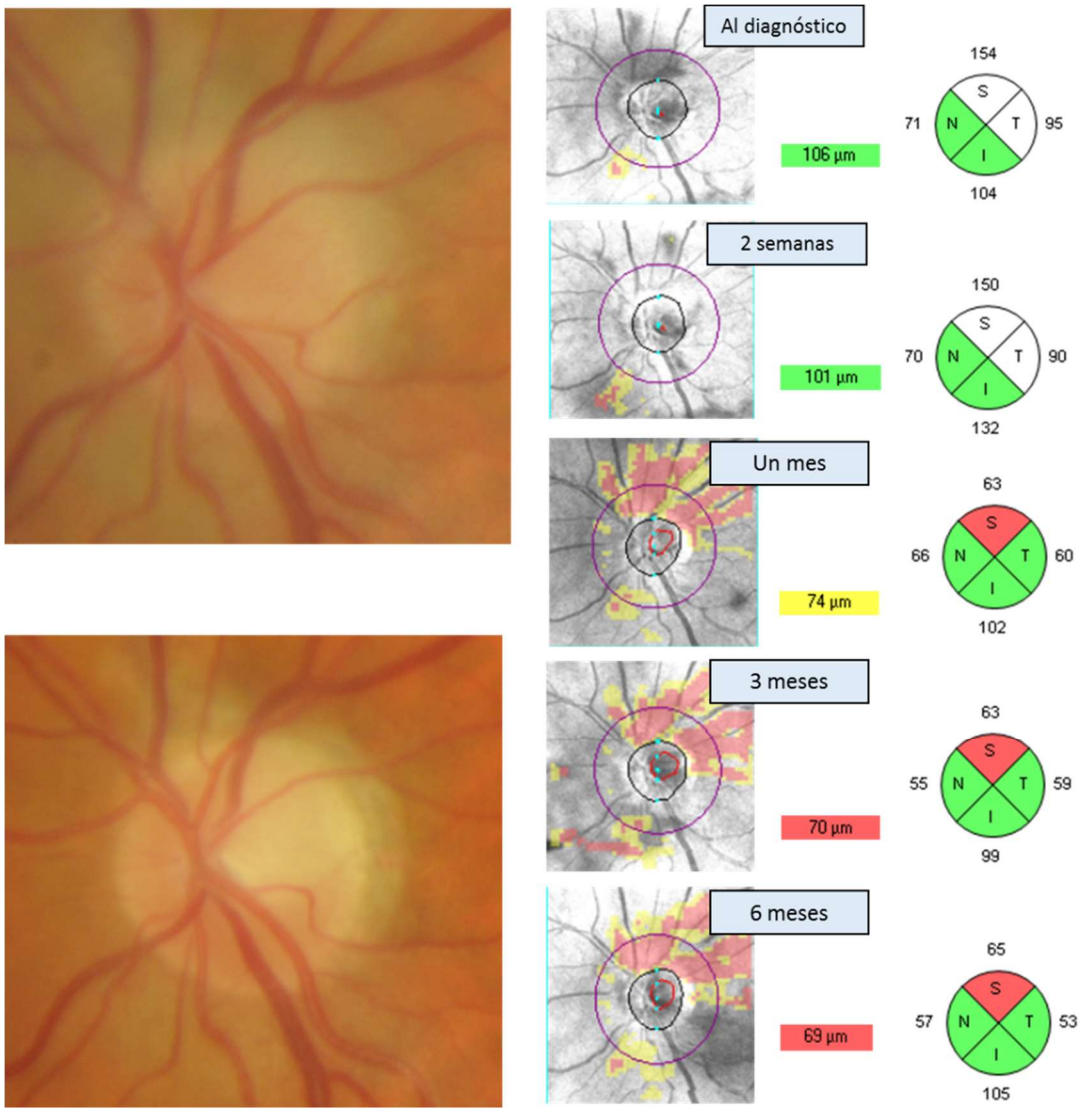


Figura 18.Imágenes al diagnóstico y a los seis meses de seguimiento en NOIA-NA ojo izquierdo. OCT-Cirrus de la CFNRp obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, al mes, tres y seis meses de seguimiento.

5.2.2 Capa de células ganglionares más plexiforme interna (GCIPL):

5.2.2.1 GCIPL minimum (GCIPL min):

La tabla 8 recoge la evolución del valor promedio de GCIPL min desde el momento del diagnóstico hasta los 6 meses, en los ojos afectos y ojos contralaterales sanos.

El valor medio fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano desde el momento del diagnóstico. A los seis meses, el valor de GCIPL min se redujo en -33,3 ± 10,3µm ($p<0,001$) con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos con NOIA-NA, se produjo una disminución significativa del valor de GCIPL min entre el momento del diagnóstico y todas las fases de seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 10,2%, 20,9%, 35,5% y 35,9% a las 2 semanas, uno, tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el primer y tercer mes (-9,6 µm), con una reducción porcentual del 18,3% ($p=0,05$).

Según la clasificación codificada por colores, en el momento del diagnóstico, el 56,3% de los ojos presentaron valores de GCIPL min por debajo del límite normal.

A las dos semanas, el 75% de los ojos mostraban valores anormalmente reducidos para este parámetro y, a partir del primer mes el 100% de los ojos mostraron alteración en GCIPL min según base normativa (Figura 19).

GCIPL min	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	67,7±14,2	60,8±10,9	-6,9(-10,2%) **0,001**	53,5 ±9,4	-14,2(-20,9%) **0,002**	43,7±11,1	-24(-35,5%) **0,002**	43,4±10,9	-24,3(-35,9%) **<0,001**
Adelfo	77,7±5,3	76,9±6,1	-0,8(-1%) 0,535	76,8±5,4	-0,9(-1,2%) 0,451	77,8±5,4	+0,1(+0,1%) 0,470	77,0±5,3	-0,7(-0,9%) 0,210
P (NOIA-NA vs adelfo)	**0,017**	**0,003**		**0,001**		**0,002**		**<0,001**	

Tabla 8. Comparación GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

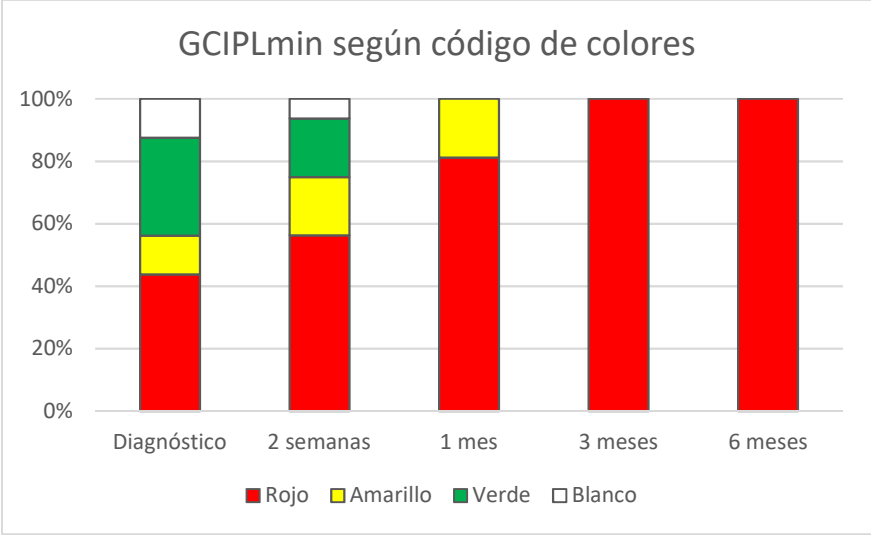


Figura 19. Clasificación de GCIPL min según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

5.2.2.2 GCIPL average (GCIPL av):

El valor medio de GCIPL av en el grupo de NOIA-NA no mostró diferencias significativas respecto a los adelfos sanos hasta el primer mes de seguimiento; como puede observarse en la tabla 9. A los seis meses, observamos una reducción de -23,7 ± 8,2 µm ($p < 0,001$) en los ojos con NOIA-NA con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos afectos, se produjo un adelgazamiento significativo del valor GCIPL av a partir del primer mes de evolución, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 12,2%, 23,2% y 23,3% en el primer, tercer y sexto meses del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el primer y tercer mes (-8,3 µm), con una reducción porcentual del 12,5% ($p=0,043$).

El 31,3% de los ojos con NOIA-NA presentaba valores anormales en GCIPL av al diagnóstico, atendiendo a la clasificación según base normativa.

A las dos semanas y primer mes de seguimiento, el 43,8% y 62,5% de los ojos presentaron alteración en los valores de GCIPL av según el código de colores. A partir del tercer mes, el porcentaje de ojos con alteración en GCIPL av ascendió hasta el 81,3% (Figura 20).

GCIPL av	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	75,4±10,8	72,1±10,3	-3,3(-4,4%) 0,173	66,2±8,9	-9,2(-12,2%) **0,010**	57,9±9,7	-17,5(-23,2%) **0,002**	57,8±10,9	-17,6(-23,3%) **<0,001**
Adelfo	80,1±4,3	80,0±5,5	-0,1(-0,1%) 0,329	79,9±4,6	-0,2(-0,3%) 0,316	80,3±4,3	+0,2(+0,3%) 0,320	81,1±6,5	+1(+1,2%) 0,302
P (NOIA-NA vs adelfo)	0,124	0,123		**0,003**		**0,002**		**<0,001**	

Tabla 9. Comparación GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

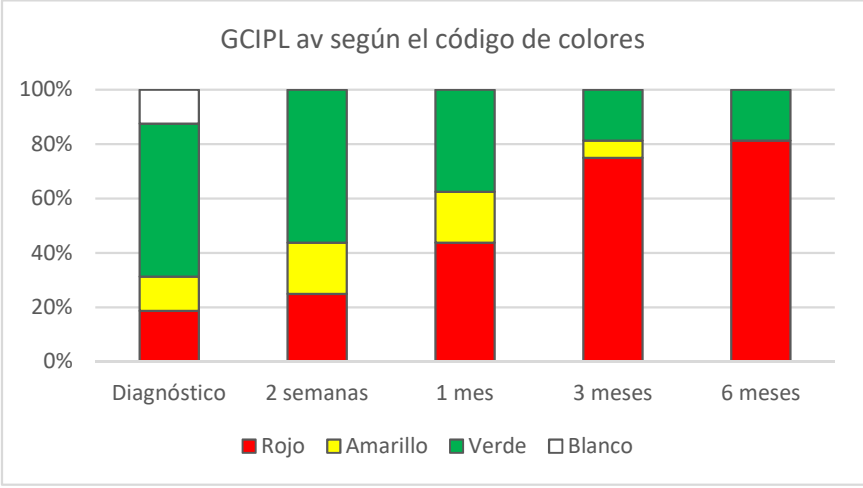


Figura 20. Clasificación de GCIPL av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

5.2.2.3 Mapa de desviación de GCIPL:

El mapa de desviación de GCIPL mostraba alteración en el 62,5% de los ojos con NOIA-NA al diagnóstico. A las dos semanas, el porcentaje ascendió hasta el 81,3%; mostrando alteración en el 100% de los ojos a partir del primer mes de seguimiento.

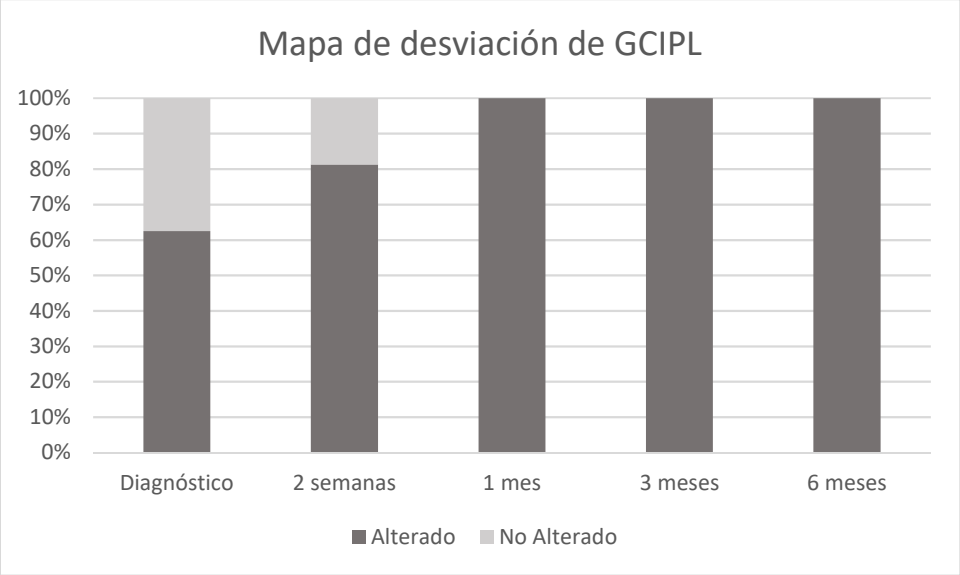


Figura 21. Porcentaje de pacientes con NOIA-NA y daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento.

.

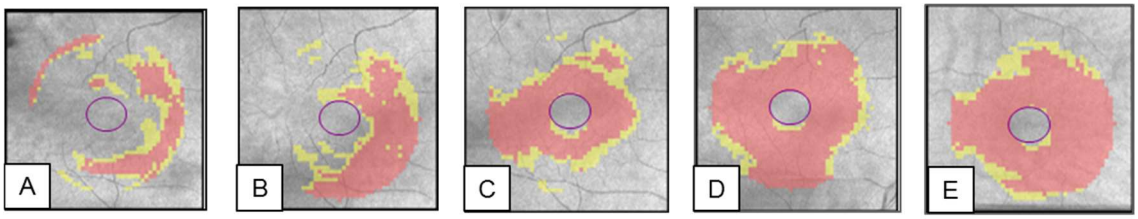


Figura 22.Mapas de desviación de GCIPL de paciente con NOIA-NA al diagnóstico (A), dos semanas (B), un mes (C), tres (D) y seis meses (E) de seguimiento.

5.2.2.4 Sectores de GCIPL:

- *Sector superior (S) de GCIPL:*

El valor medio del sector S de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana de seguimiento; como puede verse en la tabla 10. A los seis meses, observamos una reducción de -24,7 ± 7 µm (p=0,012) en los ojos con NOIA-NA con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos afectos, detectamos un adelgazamiento significativo de este sector entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 11,2%, 16,6%, 26,3% y 25,2% a las 2 semanas, uno, tres y seis meses del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y la segunda semana (-8,5 µm), con una reducción porcentual del 11,2% (p=0,023).

En el momento del diagnóstico, el 31,3% de los ojos presentaban valores por debajo de la normalidad para el sector S de GCIPL según la clasificación por colores.

A las dos semanas y primer mes, el 62,5% y 87,5% de los ojos presentaron alteración en este sector. A partir del tercer mes de seguimiento, el porcentaje de ojos con daño en el sector superior de GCIPL según base normativa ascendió al 93,8% (Figura 23).

Sector S	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	75,7±11,3	67,2±13,7	-8,5(-11,2%) **0,023**	63,1±9,2	-12,6(-16,6%) **0,018**	55,8±13,3	-19,9(-26,3%) **0,038**	56,6±10,2	-19,1(-25,2%) **0,027**
Adelfo	82,0±4,2	81,1±3,2	-0,9(-1,1%) 0,261	82,2±2,3	+0,2(+0,2%) 0,267	81,3±3,5	-0,7(-0,8%) 0,206	81,2±3,3	-0,8(-1,1%) 0,232
P (NOIA-NA vs adelfo)	0,207	**0,046**		**0,043**		**0,042**		**0,012**	

Tabla 10.Comparación de sector S de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

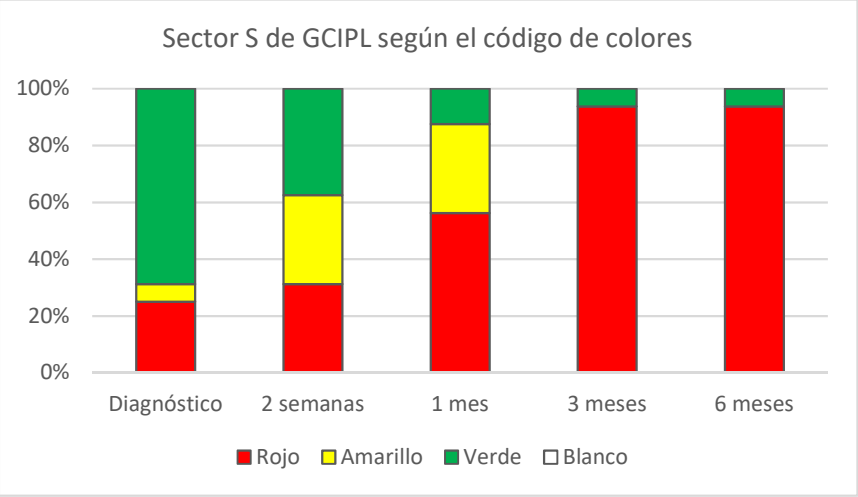


Figura 23. Clasificación del sector S de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

- *Sector supero-nasal (SN) de GCIPL:*

El valor medio del sector SN de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en los ojos adelfos sanos a partir del primer mes de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -24,1 ± 9,7 µm (p=0,012) con respecto a los ojos contralaterales sanos (Tabla 11).

Se produjo un adelgazamiento significativo del sector SN a partir del primer mes de evolución en los ojos con NOIA-NA, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 17,9%, 28,8% y 27,7% al mes, los tres y seis meses del seguimiento.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el primer y tercer mes (-9,5 µm), con una reducción porcentual del 14,9% (p=0,042).

En el momento del diagnóstico, el 25% de los ojos presentaban valores por debajo de la normalidad según la clasificación por colores para el sector SN de GCIPL (Figura 24).

A las dos semanas y primer mes, el 56,2% y 81,2% de los ojos mostraron valores anormalmente bajos para este sector. A partir de los tres meses de seguimiento, el 87,5% de los ojos presentaron valores reducidos en el sector SN de GCIPL según base normativa.

Sector SN	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	77,6±15,5	69,7±16,6	-7,9(-10,2%) 0,05	63,7±13,2	-13,9(-17,9%) **0,006**	55,2±14,2	-22,4(-28,8%) **0,001**	56,1±13,7	-21,5(-27,7%) **0,001**
Adelfo	81,3±3,7	81,2±3,4	-0,1(-0,1%) 0,161	80,2±3,3	-1,1(-1,3%) 0,222	81,1±3,5	-0,2(-0,2%) 0,143	81,1±3,3	-0,2(-0,2%) 0,152
P (NOIA-NA vs adelfo)	0,400	0,172		**0,043**		**0,043**		**0,012**	

Tabla 11.Comparación de sector SN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

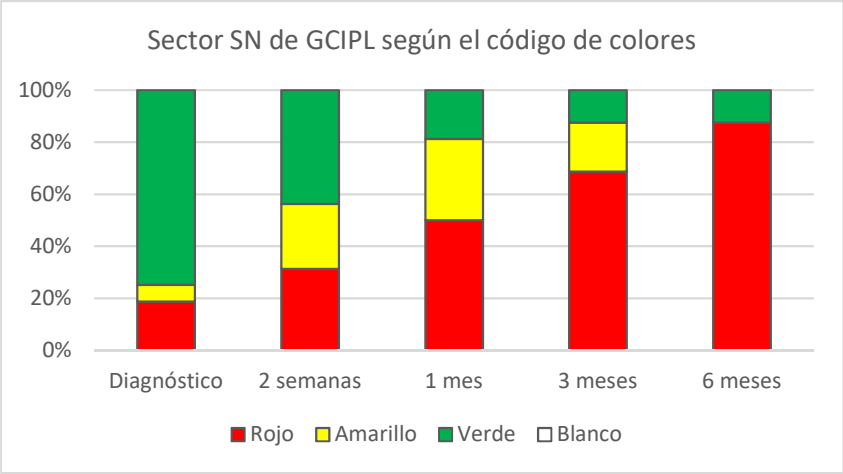


Figura 24. Clasificación del sector SN de GCIPL según código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

- *Sector supero-temporal (ST) de GCIPL:*

El valor medio del sector ST de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana de seguimiento; como puede verse en la tabla 12. A los seis meses, observamos una reducción de -28,8 ± 5,2 µm (p=0,007) en los ojos afectos con respecto a los ojos contralaterales sanos.

Se produjo una disminución significativa del valor de este sector a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 14%, 22,4%y 29,1% al mes, tres y seis meses del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en el sector ST se produjo entre el primer y tercer mes de seguimiento (-6,2 µm), con una reducción porcentual del 10% (p=0,042).

En el momento del diagnóstico, el 37,5% de los ojos presentaba valores por debajo de la normalidad para el sector ST de GCIPL según la clasificación por código de colores.

A las dos semanas y primer mes, el 62,5% y 87,5% de los ojos presentaba valores anormalmente reducidos. A partir del tercer mes y hasta el final del seguimiento, detectamos valores reducidos según base normativa en el 93,8% de los ojos.

Sector ST	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	73,6±10,8	67,8±12,3	-5,8(-7,9%) 0,008	63,3±9,9	-10,3(-14%) **0,003**	57,1±10,2	-16,5(-22,4%) **0,002**	52,2±11,5	-21,4(-29,1%) **0,007**
Adelfo	80,8±4,8	80,1±3,2	-0,7(-0,8%) 0,142	80,2±3,1	-0,6(-0,7%) 0,202	80,1±3,5	-0,7(-0,8%) 0,142	81,1±3,3	+0,3(+0,4%) 0,242
P (NOIA-NA vs adelfo)	0,182	**0,046**		**0,043**		**0,043**		**0,012**	

Tabla 12.Comparación de sector ST de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

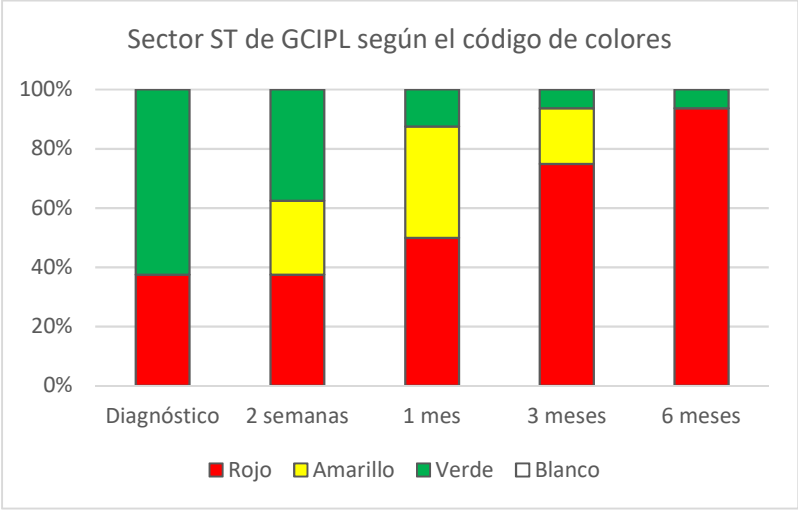


Figura 25. Clasificación del sector ST de GCIPL según código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

- *Sector inferior (I) de GCIPL:*

El valor medio del sector I de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en los ojos adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -21,2 ± 7,5 µm (p=0,028) con respecto a los ojos contralaterales sanos (Tabla 13).

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector I a partir del primer mes de evolución, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 14,4%,19,7% y 20,3% al mes, los tres y seis meses del seguimiento.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y la segunda semana (-6,1 µm), con una reducción porcentual del 8% (p=0,603).

El sector I de GCIPL, mostró daño según el código de colores, en el 31,2% de los ojos al diagnóstico.

A las dos semanas y un mes, el 37,5% y 62,5% de los ojos presentaba valores anormalmente disminuidos. A partir del tercer mes y hasta el final del seguimiento, el 75% de los ojos mostraron valores alterados para el sector I de GCIPL según base normativa.

Sector I	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	75,7±10,3	69,6±16,2	-6,1(-8%) 0,603	64,8±12,8	-10,9(-14,4%) **0,043**	60,8±12,8	-14,9(-19,7%) **0,042**	60,3±15,8	-15,4(-20,3%) **0,001**
Adelfo	82,5±5,8	82,1±4,2	-0,4(-0,5%) 0,432	81,2±5,1	-1,3(-1,6%) 0,242	82,1±4,5	-0,4(-0,5%) 0,422	82,2±4,5	-0,3(-0,4%) 0,442
P **(NOIA-NA vs adelfo)**	0,325	**0,046**		**0,043**		**0,043**		**0,028**	

Tabla 13.Comparación de sector I de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

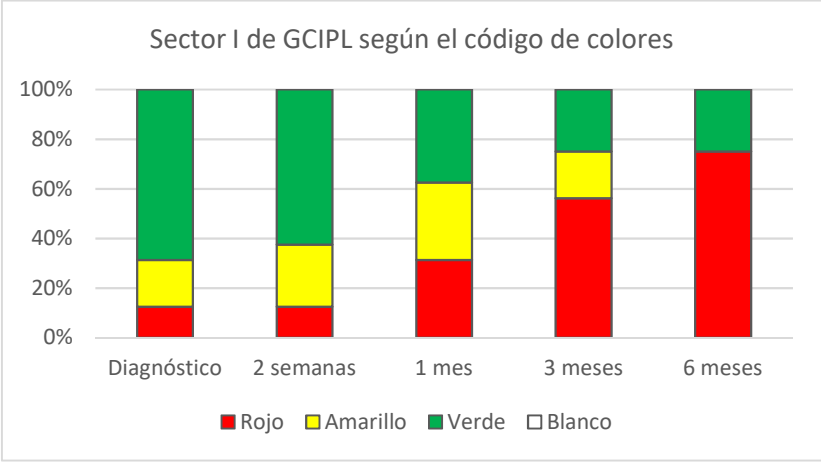


Figura 26. Clasificación del sector I de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

- *Sector ínfero-nasal (IN) de GCIPL:*

El valor medio del sector IN de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana de seguimiento; como puede verse en la tabla 14. A los seis meses, observamos una reducción de -24,8 ± 10,2 µm (p=0,012) en los ojos con NOIA-NA con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos con NOIA-NA, se produjo un adelgazamiento significativo del valor de este sector a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 9%, 21,8% y 24,2% en el primer, tercer y sexto meses del seguimiento.

El mayor adelgazamiento en el sector IN se produjo entre el primer y tercer mes (-9,6µm), con una reducción porcentual del 14% (p=0,042).

En el momento del diagnóstico, el 25% de los ojos presentaron valores por debajo de la normalidad para el sector IN de GCIPL según la clasificación codificada por colores; aumentando hasta el 50% a las dos semanas.

A partir del primer mes y hasta el final del seguimiento, el 75% de los ojos mostraron valores anormalmente reducidos en este sector según base normativa (Figura 27).

Sector IN	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	75,3±13,9	69,6±16,9	-5,7(-7,6%) 0,531	68,5±12,8	-6,8(-9%) **0,012**	58,9±13,9	-16,4(-21,8%) **0,005**	57,1±14,5	-18,2(-24,2%) **<0,001**
Adelfo	82±5,1	82,1±4,1	+0,1(+0,1%) 0,422	82,2±4,5	+0,2(+0,2%) 0,325	81,1±3,5	-0,9(-1,1%) 0,222	82,2±4,5	+0,2(+0,2%) 0,442
P (NOIA-NA vs adelfo)	0,528	**0,048**		**0,048**		**0,043**		**0,012**	

Tabla 14.Comparación de sector IN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

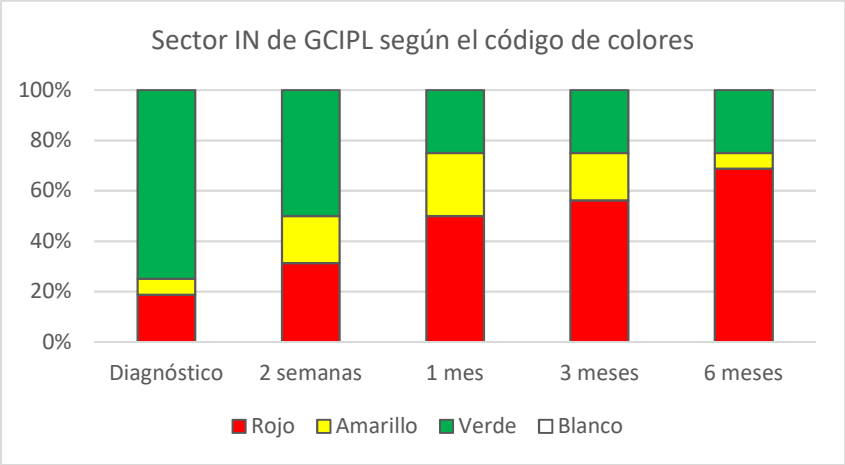


Figura 27. Clasificación del sector IN de GCIPL según código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

- *Sector ínfero-temporal (IT) de GCIPL:*

El valor medio del sector IT de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en los ojos adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -21,2 ± 8,5 μm (p=0,017) con respecto a los ojos contralaterales sanos (Tabla 15).

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector IT a partir del tercer mes de evolución, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 20% y 19,7% a los tres y seis meses del seguimiento.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el primer y tercer mes (-8μm), con una reducción porcentual del 11,3% (p=0,017).

En el momento del diagnóstico, el 12,5% de los ojos presentaron valores anormalmente disminuidos en el sector IT de GCIPL según la clasificación codificada por colores.

A las dos semanas y un mes, el 31,2% y 63,6% de los ojos mostraron valores reducidos en este sector, respectivamente; ascendiendo al 75% a partir del tercer mes de evolución.

Sector IT	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	77,6±8,4	69,3±18,5	-8,3(-10,7%) 0,156	70,7±11	-6,9(-9%) 0,140	62,7±12,1	-14,9(-20%) **0,049**	62,3±14,4	-15,3(-19,7%) **0,017**
Adelfo	84,8±9,2	83,2±5,1	-1,6(-1,9%) 0,152	83,4±4,5	-1,4(-1,6%) 0,262	83,2±5,5	-1,6(-1,9%) 0,153	83,5±5,5	-1,3(-1,5%) 0,222
P (NOIA-NA vs adelfo)	0,107	**0,046**		**0,048**		**0,043**		**0,017**	

Tabla 15.Comparación de sector IT de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

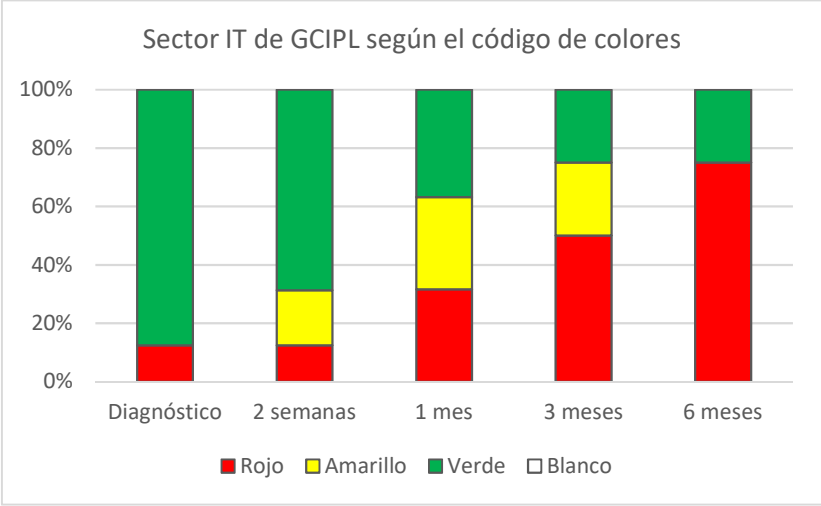


Figura 28. Clasificación del sector IT de GCIPL según código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

5.2.2.5 HemiGCIPL superior e inferior:

- *Valores hemiGCIPL superior:*

El valor medio de hemiGCIPL superior, que equivale a la suma del espesor medio de los sectores superiores (S + SN+ ST) /3; fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana de seguimiento (Tabla 16). A los seis meses, observamos una reducción de -24,9 ± 9 µm ($p<0,001$) en los ojos con NOIA-NA con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos con NOIA-NA, se produjo un adelgazamiento significativo del valor de hemiGCIPL superior a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 15,1%, 26,4% y 27,5% en el primer, tercer y sexto meses del seguimiento.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el primer y tercer mes, con una reducción porcentual de 13,4% ($p=0,048$).

- *Valores hemiGCIPL inferior:*

El valor medio de hemiGCIPL inferior, suma del espesor medio de los sectores inferiores (I+ IN+IT) /3; fue significativamente menor en el grupo de NOIA-NA que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana. A los seis meses, observamos una reducción de -19,4 ± 12µm ($p= 0,001$) con respecto a los ojos contralaterales sanos (Tabla 17).

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor de hemiGCIPL inferior a partir del primer mes en los ojos con NOIA-NA, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 12,5%, 20,2% y 20,5% en el primer, tercer y sexto meses del seguimiento.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el primer y tercer mes, con una reducción porcentual de 8,8% ($p=0,048$).

HemiGCIPL superior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	75,7±11,9	69,4±11,2	-6,3(-8,3%) 0,066	64,3±9,3	-11,4(-15,1%) **0,002**	55,7±11,8	-20(-26,4%) **0,005**	54,9±10,7	-20,8(-27,5%) **<0,001**
Adelfo	80,2±3,8	80,4±4,6	+0,2(+0,2%) 0,150	79,6±3,9	-0,6(-0,7%) 0,234	79,9±4,3	-0,3(-0,4%) 0,326	79,9±4,3	-0,3(-0,4%) 0,186
P (NOIA-NA vs adelfo)	0,281	**0,005**		**0,004**		**0,002**		**<0,001**	

Tabla 16. Comparación de hemiGCIPL superior al diagnóstico, a las dos semanas, al mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

HemiGCIPL inferior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-NA	76,2±10,1	69,5±15,5	-6,7(-8,8%) 0,158	66,7±11,3	-9,5(-12,5%) **0,048**	60,8±11,9	-15,4(-20,2%) **0,045**	60,6±14,0	-15,6(-20,5%) **0,008**
Adelfo	80,5±3,5	80,1±3,6	-0,4(-0,5%) 0,203	79,9±3,8	-0,6(-0,7%) 0,367	80,1±3,5	-0,4(-0,5%) 0,261	80,1±3,2	-0,4(-0,5%) 0,202
P (NOIA-NA vs adelfo)	0,084	**0,013**		**0,016**		**0,002**		**0,001**	

Tabla 17.Comparación de hemiGCIPL inferior al diagnóstico, a las dos semanas, al mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

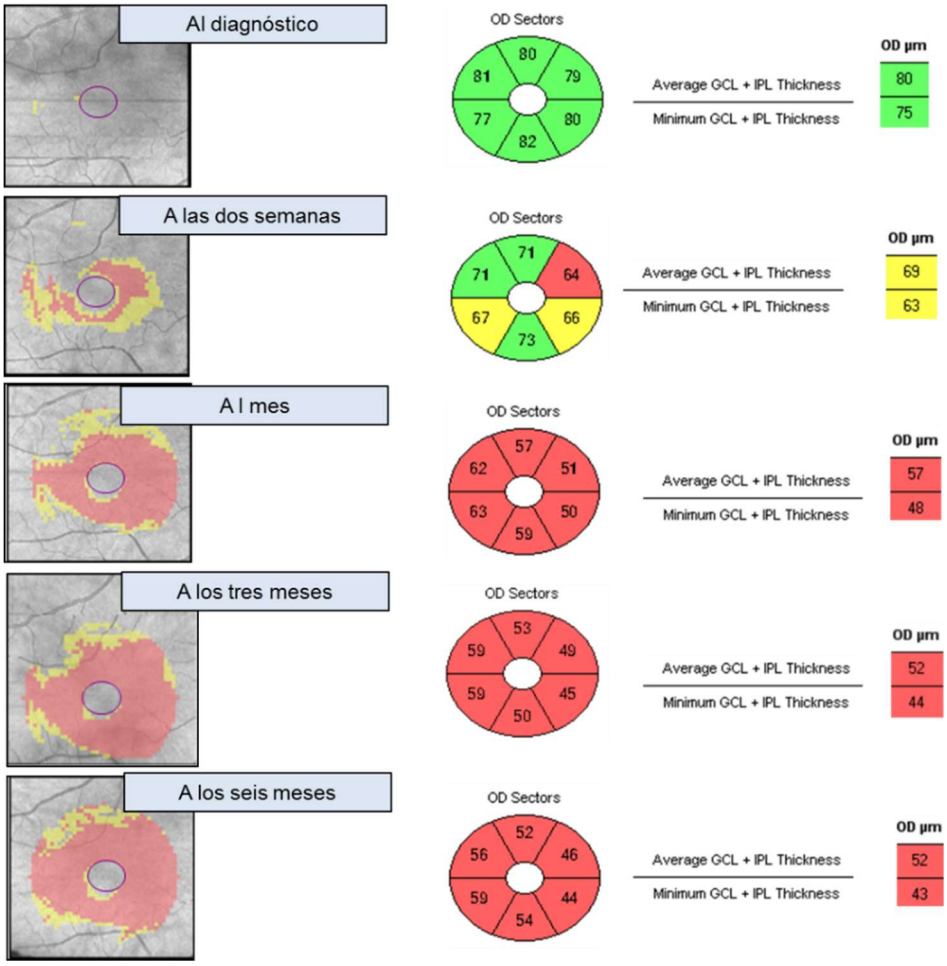


Figura 29.OCT-Cirrus de GCIPL en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en un paciente con NOIA-NA. Columna izquierda: mapa de desviación; columna central: sectores de GCIPL y columna de la derecha: valores promedios (minimum y average).

5.2.3 Estudio de correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:

- *Correlación de GCIPL min con CFNRp av.*

En NOIA-NA, observamos correlación significativa entre los parámetros estructurales GCIPL min a los tres meses y los valores de CFNRp av a los tres y seis meses (0,713, p=0,009 y 0,734 p=0,006, respectivamente).

También encontramos correlación entre GCIPL min a los seis meses de seguimiento y los valores de CFNRp av a partir del tercer mes; como muestra la tabla 18.

GCIPLmin	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,510 P= 0,243	0,525 P= 0,237	0,711 P= 0,110	0,158 P= 0,591	0,122 P= 0,654
2 semanas	0,245 P= 0,360	0,502 P= 0,147	0,589 P= 0,144	0,062 P= 0,833	0,07 P=0,922
1 mes	0,204 P= 0,504	0,326 P= 0,278	0,476 P= 0,139	0,469 P= 0,110	0,480 P= 0,097
3 meses	0,123 P= 0,704	0,369 P= 0,149	0,404 P= 0,193	**0,713** **P= 0,009**	**0,734** **P= 0,006**
6 meses	0,122 P= 0,654	0,230 P= 0,391	0,316 P= 0,317	**0,740** **P= 0,001**	**0,744** **P= 0,001**

Tabla 18. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de GCIPL av con CFNRp av.*

Observamos correlación significativa entre el valor de GCIPL av a los tres meses y el valor de CFNRp a los seis meses de seguimiento (0,645, p=0,017).

También, encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL av a los seis meses con los valores de CFNRp a los tres y seis meses de seguimiento (0,844, p= 0,001 y 0,893, p < 0,001; respectivamente).

GCIPL av	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,628 P= 0,110	0,575 P= 0,129	0,609 P= 0,119	0,125 P= 0,669	0,128 P= 0,636
2 semanas	0,383 P= 0,153	0,530 P= 0,135	0,635 P= 0,127	0,028 P= 0,925	0,043 P=0,876
1 mes	0,282 P= 0,400	0,492 P= 0,134	0,551 P= 0,129	0,377 P= 0,153	0,421 P= 0,147
3 meses	0,207 P= 0,498	0,133 P= 0,602	0,470 P= 0,171	0,457 P= 0,136	**0,645** **P= 0,017**
6 meses	0,012 P= 0,965	0,150 P= 0,579	0,343 P= 0,275	**0,844** **P= 0,001**	**0,893** **P<0,001**

Tabla 19. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de hemiGCIPL superior con el cuadrante superior de CFNRp.*

Observamos una correlación significativa entre hemiGCIPL superior en el tercer y sexto mes de seguimiento, con el cuadrante superior de CFNRp a los seis meses (0,673 p=0,023 y 0,773, p=0,005; respectivamente).

HemiGCIPL superior	CFNRp cuadrante superior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,596 P= 0,115	0,572 P= 0,140	0,273 P= 0,390	0,418 P= 0,176	0,220 P= 0,413
2 semanas	0,455 P= 0,160	0,476 P= 0,105	0,036 P= 0,915	0,059 P= 0,881	0,191 P=0,574
1 mes	0,409 P= 0,212	0,232 P= 0,122	0,109 P= 0,750	0,059 P= 0,881	0,136 P= 0,689
3 meses	0,115 P= 0,707	0,142 P= 0,675	0,224 P= 0,533	0,472 P= 0,121	**0,673** **P= 0,023**
6 meses	0,134 P= 0,692	0,152 P= 0,525	0,256 P= 0,422	0,480 P= 0,119	**0,773** **P= 0,005**

Tabla 20. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y el cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de hemiGCIPL inferior con el cuadrante inferior de CFNRp.*

Detectamos una correlación significativa entre los valores de hemiGCIPL inferior a partir del primer mes de seguimiento y los valores del cuadrante inferior de CFNRp a los tres y seis meses; como muestra la tabla 21.

HemiGCIPL inferior	CFNRp cuadrante inferior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	-0,019 P= 0,944	-0,124 P= 0,440	0,559 P= 0,059	0,035 P= 0,914	0,286 P= 0,302
2 semanas	-0,392 P= 0,233	0,476 P= 0,135	0,018 P= 0,958	0,553 P= 0,119	0,529 P=0,102
1 mes	0,395 P= 0,229	0,232 P= 0,322	0,268 P= 0,311	**0,611** **P= 0,032**	**0,790** **P= 0,004**
3 meses	0,457 P= 0,117	0,142 P= 0,405	0,318 P= 0,260	**0,653** **P= 0,005**	**0,791** **P= 0,001**
6 meses	0,224 P= 0,304	0,152 P= 0,325	0,311 P= 0,274	**0,617** **P= 0,033**	**0,834** **P<0,001**

Tabla 21. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior y el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-NA.

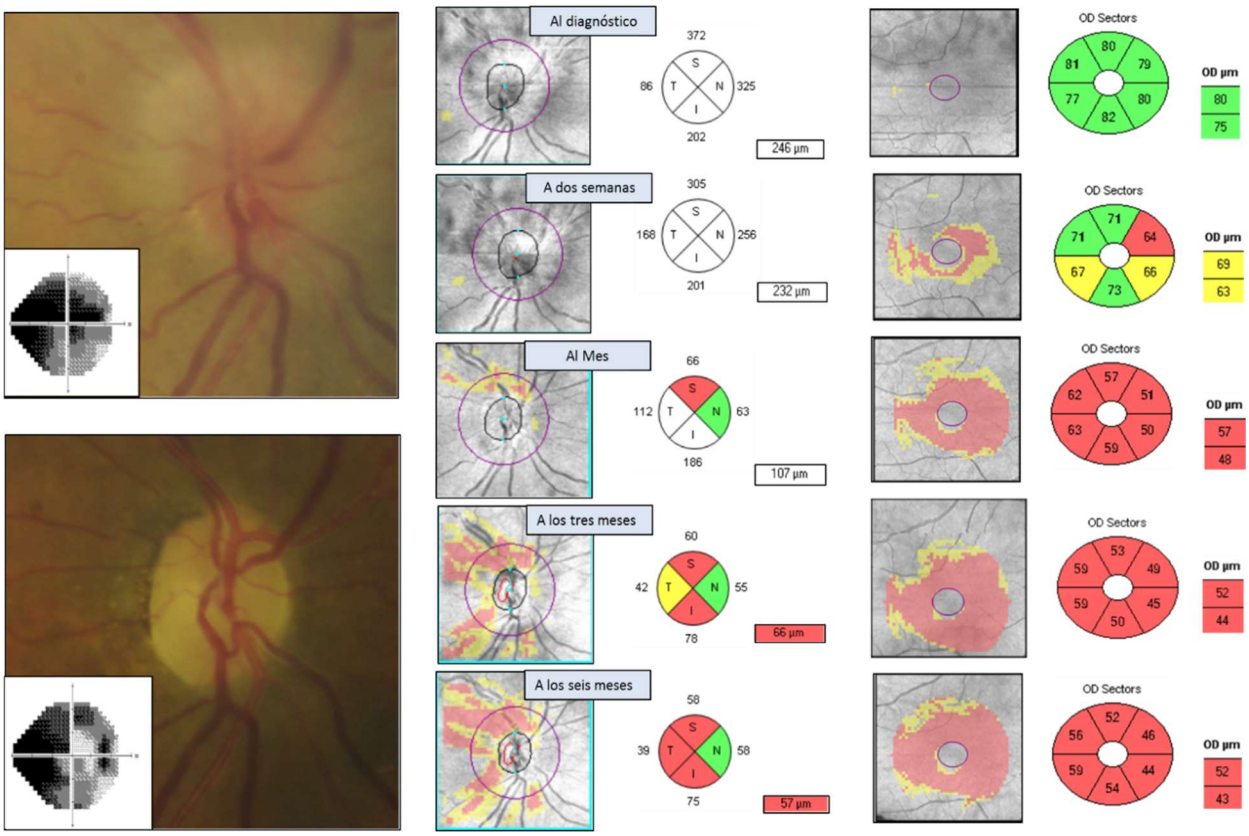


Figura 30.Paciente con NOIA-NA en ojo derecho. Imágenes de nervio óptico con edema al diagnóstico y atrofia a los seis meses. Imágenes de OCT obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, primer, tercer y sexto mes de seguimiento, donde se puede ver la evolución en CFNRp y GCIPL.

5.2.4 Estudio de correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales:

5.2.4.1 Correlación entre parámetros estructurales y la AV.

La AV media mejoró de forma significativa de 0,3 (SD:0,29) en el momento agudo, a 0,4 (SD:0,3) a los 6 meses (p=0,02).

- *Correlación de CFNRp av con AV.*

Se encontró una correlación significativa entre el valor *average* CFNRp a los 6 meses y la AV en fase aguda (0,585, p=0,017).

Se obtuvo una correlación significativa entre los valores de CFNRp av a los tres y seis meses, con la AV final (0,535, p=0,049 y 0,618, p=0,011; respectivamente).

Los ojos con clasificación cromática normal del valor CFNRp av al final del seguimiento, presentaron mejor AV final que los ojos con anomalía (amarillo/rojo) a los seis meses (0,9± 0,1 vs 0,3 ± 0,32; p=0,004).

	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
AV diagnóstico	-0,225 P= 0,403	-0,165 P=0,510	0,343 P= 0,274	0,492 P= 0,074	**0,585** **P= 0,017**
AV 6 meses	-0,182 P= 0,499	-0,121 P=0,539	0,355 P= 0,257	**0,535** **P= 0,049**	**0,618** **P= 0,011**

Tabla 22.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, con la AV inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de GCIPL min con la AV.*

En los pacientes con NOIA-NA, encontramos una moderada correlación significativa entre AV inicial y los valores de GCIPL min a partir de las 2 semanas de seguimiento, como puede verse en la tabla 23.

De la misma manera, la correlación entre los valores de GCIPL min y AV final fue significativa en todas las fases del seguimiento a partir de la segunda semana.

	GCIPL min				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
AV diagnóstico	0,421	**0,702**	**0,708**	**0,685**	**0,596**
	P= 0,104	**P=0,011**	**P= 0,007**	**P= 0,020**	**P= 0,040**
AV 6 meses	0,372	**0,644**	**0,659**	**0,630**	**0,507**
	P= 0,156	**P=0,024**	**P= 0,025**	**P= 0,030**	**P= 0,045**

Tabla 23.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, con la AV inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de GCIPL av con la AV.*

Encontramos una fuerte correlación significativa entre la AV inicial y los valores de GCIPL av en todas las fases del seguimiento a partir de las dos semanas, como puede verse en la tabla 24.

La correlación entre GCIPL av y la AV final, fue significativa a partir del primer mes de seguimiento. Encontramos una fuerte correlación entre AV final y GCIPL av en el primer (0,833, p=0,001), tercer (0,806, p<0,001) y sexto mes (0,709, p= 0,002).

Los ojos con clasificación cromática normal del valor GCIPL av al mes de seguimiento, mostraron significativamente mejores valores de AV inicial (0,7±0,35 vs 0,1±0,2;

p=0,013) y final (0,8±0,2 vs 0,2±0,1; p=0,004), comparado con los ojos con anomalía (rojo/amarillo) en este parámetro en el primer mes de seguimiento.

Los ojos que no mostraron daño según la clasificación por colores para GCIPL av al final del seguimiento, presentaron mejor AV final (0,9±0,1 vs 0,25±0,4; p=0,004) que los ojos con anomalía según el código de colores a los seis meses.

	GCIPL av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
AV diagnóstico	0,377 P= 0,151	**0,879** **P=0,002**	**0,827** **P= 0,002**	**0,808** **P<0,001**	**0,691** **P= 0,003**
AV 6 meses	0,358 P= 0,174	0,535 P=0,073	**0,833** **P= 0,001**	**0,806** **P<0,001**	**0,709** **P= 0,002**

Tabla 24.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, con la AV inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de GCIPL supero-nasal+infero-nasal con la AV.*

Encontramos una fuerte correlación significativa entre AV inicial y los valores de GCIPL SN+IN en todas las fases del seguimiento a partir de la segunda semana, como puede verse en la tabla 25.

La correlación con la AV final también fue significativa a partir de la segunda semana; obteniéndose los mejores resultados en este periodo de seguimiento.

	GCIPL SN+IN				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 Mes**	**3 meses**	**6 meses**
AV diagnóstico	0,352 P= 0,182	**0,874** **P=0,001**	**0,866** **P= 0,001**	**0,829** **P<0,001**	**0,742** **P=0,001**
AV 6 meses	0,313 P= 0,238	**0,991** **P<0,001**	**0,838** **P= 0,001**	**0,761** **P= 0,003**	**0,684** **P= 0,003**

Tabla 25.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL SN+IN al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, con los valores de la AV inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

5.2.4.2 Correlación entre parámetros estructurales e índices perimétricos.

La tabla 26 recoge los valores de los índices perimétricos obtenidos en el momento diagnóstico y a los 6 meses del seguimiento.

Al diagnóstico, un ojo (6,25%) presentó defecto altitudinal superior en el campo visual, cuatro ojos (25%) defecto altitudinal inferior y once ojos (68,75%) presentaron defecto difuso en el campo visual.

	Diagnóstico **Media(DS)**	**6 meses** **Media(DS)**	**P**
DM (dB)	-14,6 (7,0)	-12,5 (7,6)	0,091
HemiDMsuperior(dB)	-10,5 (8,6)	-9,6 (7,1)	0,333
HemiDMinferior(dB)	-15,9 (7,4)	-13,5 (7,8)	**0,028**
VFI (%)	59,1 (25,5)	64,7 (20,5)	0,594

Tabla 26. Índices perimétricos de los pacientes con NOIA-NA

- *Correlación de CFNRp av con la DM del campo visual.*

En el análisis de correlación entre CFNRp av en las distintas fases del seguimiento y el valor de la DM inicial, encontramos correlación significativa a los tres (-0,615, p=0,025) y seis meses de seguimiento (-0,656, p=0,008).

De igual manera, encontramos correlación moderada entre la DM final y el valor de CFNRp av a los tres (-0,644, p=0,024) y seis meses de seguimiento (-0,565, p=0,035).

Los ojos con clasificación cromática normal del valor CFNRp av a los seis meses, presentaron mejores resultados en la DM final en comparación con los ojos con anomalía según código de colores en CFNRp av en este mismo tiempo (-8,1 ± 3,9 dB vs -15,6 ± 8,3 dB; p=0,038).

	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	-0,433 P= 0,107	-0,265 P=0,341	-0,127 P= 0,709	**-0,615** **P= 0,025**	**-0,656** **P= 0,008**
DM 6 meses	-0,380 P= 0,180	-0,349 P=0,221	-0,115 P= 0,751	**-0,644** **P= 0,024**	**-0,565** **P= 0,035**

Tabla 27.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de GCIPL min con la DM del campo visual.*

Encontramos una fuerte correlación significativa entre los valores de GCIPL min a las dos semanas de seguimiento y, la DM inicial (-0,898, p=0,001) y final (-0,805, p=0,016), no encontrando correlación en el resto de fases del estudio (Tabla 28).

Los ojos con clasificación cromática alterada del valor GCIPL min a las dos semanas de seguimiento, presentaron perores valores en la DM final (-15,9 ± 9,7 vs -11,8 ± 8,9), pero estas diferencias no fueron significativas (p=0,811).

	GCIPL min				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	-0,235 P= 0,463	**-0,898** **P=0,001**	-0,371 P= 0,291	-0,219 P= 0,601	-0,215 P= 0,612
DM 6 meses	-0,229 P= 0,479	**-0,805** **P=0,016**	-0,229 P= 0,479	-0,226 P= 0,559	-0,201 P= 0,672

Tabla 28.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de GCIPL av con la DM del campo visual.*

En el análisis de correlación entre GCIPL av en las distintas fases del seguimiento y el valor de la DM inicial y final, encontramos una correlación significativa en todas las fases del estudio a partir de la segunda semana de seguimiento; como muestra la tabla 29.

Las mejores correlaciones entre estos parámetros fueron las encontradas entre GCIPL av a las dos semanas y la DM tanto inicial como final (-0,815, p=0,007 y -0,778; p=0,023, respectivamente).

Los ojos que no mostraron daño en GCIPL av al final del seguimiento según la clasificación por código de colores, presentaron mejores valores de DM final en comparación con los ojos que presentaron daño en GCIPL av a los seis meses (-6,4 ± 4,2 dB vs –16,7 ± 5,7 dB; p=0,046).

	GCIPL av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	-0,392 P= 0,207	**-0,815** **P=0,007**	**-0,767** **P= 0,016**	**-0,736** **P= 0,037**	**-0,795** **P= 0,002**
DM 6 meses	-0,082 P= 0,811	**-0,778** **P=0,023**	**-0,738** **P= 0,037**	**-0,781** **P= 0,042**	**-0,738** **P= 0,010**

Tabla 29.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de CFNRp superior con hemi DM inferior.*

No encontramos correlación estadísticamente significativa entre hemiDM inferior al diagnóstico ni a los 6 meses de seguimiento, con el valor promedio CFNRp superior en ninguna de las fases del estudio.

- *Correlación de CFNRp inferior con hemiDM superior.*

Encontramos una correlación significativa entre hemiDM superior inicial y el valor promedio del espesor de la CFNRp inferior a los seis meses (-0,500, p=0,049). No encontrando correlación en el resto de fases del estudio.

Al correlacionar hemiDM superior final con CFNRp en las distintas fases del estudio, encontramos correlación significativa en el tercer y sexto mes de seguimiento (-0,522; p=0,008 y -0,563; p=0,001, respectivamente).

	CFNRp cuadrante inferior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM superior diagnóstico	-0,474 P= 0,106	-0,473 P=0,108	-0,431 P= 0,162	-0,457 P=0,060	**-0,500** **P= 0,045**
HemiDM superior 6 meses	-0,473 P= 0,108	-0,444 P=0,144	-0,487 P= 0,055	**-0,522** **P=0,008**	**-0,563** **P= 0,001**

Tabla 30.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp inferior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores de hemiDM superior inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación entre hemiGCIPL superior y hemiDM inferior.*

No encontramos correlación significativa entre hemiGCIPLsuperior en las diferentes fases del estudio y hemiDM inferior inicial. (Tabla 31).

Al correlacionar hemiGCIPL superior en las distintas fases del estudio con hemiDM inferior final, encontramos una fuerte correlación a las dos semanas (-0,881, p=0,004) y el primer mes de seguimiento (-0,714, p=0,047). Dicha correlación dejó de ser significativa a partir del tercer mes del estudio.

	HemiGCIPLsuperior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM inferior diagnóstico	-0,173 P= 0,612	-0,467 P=0,071	-0,448 P= 0,160	-0,405 P=0,320	-0,591 P= 0,056
HemiDM inferior 6 meses	-0,155 P= 0,650	**-0,881** **P=0,004**	**-0,714** **P= 0,047**	-0,514 P=0,110	-0,518 P= 0,102

Tabla 31.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores del hemiDM inferior inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación entre hemiGCIPL inferior y hemiDM superior.*

Encontramos una correlación significativa entre hemiDM superior inicial y hemiGCIPL inferior en todas las fases del seguimiento, como puede verse en la tabla 32.

Al correlacionar hemiGCIPL inferior en las distintas fases del estudio con hemiDM superior final, encontramos correlación significativa a partir de las dos semanas y hasta el final del seguimiento. (Tabla 32).

	HemiGCIPLinferior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM superior diagnóstico	**-0,609** **P= 0,037**	**-0,763** **P=0,005**	**-0,755** **P= 0,016**	**-0,702** **P=0,020**	**-0,494** **P=0,043**
HemiDM superior 6 meses	-0,402 P= 0,133	**-0,624** **P=0,028**	**-0,775** **P= 0,001**	**-0,706** **P=0,020**	**-0,458** **P=0,044**

Tabla 32.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores del hemiDM superior inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlaciones entre CFNRp y hemiDM según el defecto campimétrico*

En nuestro estudio, sólo un ojo (paciente 3) presentó defecto altitudinal superior en el campo visual, por lo que se excluyó para el análisis de correlaciones por subgrupos según defecto campimétrico.

En los ojos con defecto altitudinal inferior (25%), no observamos correlación entre CFNRp superior y hemiDM inferior en ninguna de las fases del estudio ($p>0,200$), y tampoco encontramos correlación entre CFNRp inferior y hemiDM superior ($p>0,600$).

En los ojos con defecto difuso del campo visual (68,75%), no encontramos correlación entre los defectos superiores en CFNRp y los defectos en hemiDM inferior (p>0,105), ni entre CFNRp inferior y los defectos superiores de DM (p>0,104).

- *Correlaciones entre hemiGCIPL y hemiDM según el defecto campimétrico.*

Al igual que para las correlaciones con CFNRp, no realizamos el análisis de correlaciones en la única paciente con defecto altitudinal superior.

En los ojos con defecto altitudinal inferior (25%), observamos una correlación significativa entre los valores de hemiGCIPLsuperior a las dos semanas y un mes de seguimiento, con el hemiDM inferior a los seis meses; como muestra la tabla 33. No encontramos correlación entre hemiGCIPL inferior y hemiDM superior en ninguna de las fases del estudio.

	HemiGCIPLsuperior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM inferior diagnóstico	-0,300	-0,300	-0,400	-0,480	-0,400
	P= 0,667	P=0,667	P= 0,110	P=0,067	P= 0,110
HemiDM inferior 6 meses	-0,400	**-0,610**	**-0,610**	-0,400	-0,300
	P= 0,110	**P=0,036**	**P= 0,036**	P=0,110	P= 0,667
	HemiGCIPLinferior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM superior diagnóstico	-0,200	-0,300	-0,300	-0,400	-0,200
	P= 0,800	P=0,667	P= 0,667	P=0,110	P= 0,800
HemiDM superior 6 meses	-0,200	-0,300	-0,300	-0,314	-0,400
	P= 0,800	P=0,667	P= 0,667	P=0,610	P= 0,110

Tabla 33. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y hemiDM inferior, y entre hemiGCIPL inferior y hemiDM superior, en pacientes con NOIA-NA y defecto altitudinal inferior en el campo visual.

En los ojos con defecto difuso del campo visual (68,75%), observamos correlación significativa entre los espesores de hemiGCIPL superior al diagnóstico y las dos semanas con hemiDM inferior a los seis meses (-0,679; p=0,22 y -0,610; p=0,036, respectivamente); sin encontrar correlación con hemiDM inferior al diagnóstico.

Observamos correlación significativa entre los valores de hemiGCIPL inferior a las dos semanas, primer y tercer mes de seguimiento con hemiDM superior al diagnóstico; y entre hemiGCIPL inferior a las dos semanas y un mes con los valores de hemiDM superior a los seis meses; como muestra la tabla 34.

	HemiGCIPLsuperior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM inferior diagnóstico	-0,474	-0,426	-0,504	-0,474	-0,402
	P= 0,141	P=0,192	P= 0,103	P=0,141	P= 0,195
HemiDM inferior 6 meses	**-0,679**	**-0,610**	-0,559	-0,587	-0,426
	P= 0,022	**P=0,036**	P= 0,102	P=0,078	P= 0,192
	HemiGCIPLinferior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM superior diagnóstico	-0,255	**-0,967**	**-0,811**	**-0,654**	-0,388
	P= 0,409	**P=0,000**	**P= 0,027**	**P=0,040**	P= 0,240
HemiDM superior 6 meses	-0,382	**-0,929**	**-0,901**	-0,543	-0,237
	P= 0,247	**P=0,003**	**P= 0,006**	P=0,105	P= 0,487

Tabla 34. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y hemiDM inferior, y entre hemiGCIPL inferior y hemiDM superior, en pacientes con NOIA-NA y defecto difuso en el campo visual.

- *Correlación de CFNRp av con el VFI del campo visual.*

Encontramos una correlación significativa entre el VFI en fase aguda y el valor promedio CFNRp a los tres (0,650, p=0,016) y seis meses de seguimiento (0,556, p=0,032).

En la misma línea, encontramos una correlación significativa con el VFI final y el valor promedio CFNRp a los tres (0,761, p=0,004) y seis meses (0,472, p=0,048) de seguimiento.

Los ojos sin daño en CFNRp av a los seis meses según la clasificación por colores, presentaron mejores valores en el VFI final (71,5 ± 2,1 vs 58,0 ± 25,7) en comparación con los pacientes con daño cromático en CFNRp av, pero las diferencias no fueron significativas (p=0,225)

	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	-0,257 P= 0,356	-0,248 P=0,373	0,009 P= 0,979	**0,650** **P= 0,016**	**0,556** **P= 0,032**
VFI 6 meses	-0,066 P= 0,823	-0,051 P=0,864	0,006 P= 0,987	**0,761** **P= 0,004**	**0,472** **P= 0,048**

Tabla 35.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la VFI inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de GCIPL min con el VFI del campo visual.*

Encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL min a las dos semanas de seguimiento y el VFI inicial (0,877, p=0,002).

En el análisis de correlaciones entre GCIPL min y VFI final, encontramos correlación significativa a las dos semanas (0,732; p=0,039) y primer mes de seguimiento (0,695, p=0,038)

Los ojos clasificados cromáticamente como normales en el valor GCIPL min a las dos semanas de seguimiento, presentaron mejores valores en el VFI final que los ojos con

anomalía (amarillo/rojo) en este parámetro a las dos semanas (80,6 ± 4,1 vs 55,4 ± 18; p=0,037).

	GCIPL min				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	0,204 P= 0,524	**0,877** **P=0,002**	0,596 P= 0,069	0,424 P= 0,295	0,448 P= 0,144
VFI 6 meses	0,309 P= 0,355	**0,732** **P=0,039**	**0,695** **P= 0,038**	0,536 P= 0,215	0,452 P= 0,163

Tabla 36.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses ,con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

- *Correlación de GCIPL av con VFI del campo visual.*

Observamos correlación significativa entre los valores de GCIPL av a partir de las dos semanas de seguimiento tanto con el VFI inicial y final. (Tabla 37).

La mejor correlación entre estos parámetros fue la encontrada entre los valores de GCIPL av en el primer mes de seguimiento con el VFI tanto inicial como final (0,736, p=0,024 y 0,738, p=0,037; respectivamente).

Los ojos que no mostraron daño según la clasificación por código de colores en GCIPL av en el primer mes de seguimiento, presentaron mejores valores de VFI inicial (76,2±8,0 vs 44,5±27,1; p=0,026) y final (78,5±12,8 vs 53,4±11,6; p=0,042), en comparación con los ojos que presentaban anomalía (amarillo/rojo) en el average de GCIPL en el primer mes.

Los ojos con clasificación cromática normal para el valor de GCIPL av a los seis meses del seguimiento, presentaron mejores valores de VFI final (77± 6,6 vs 55,3± 15,1;

p=0,044) en comparación con los ojos con daño según el código de colores a los seis meses.

	GCIPL av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	0,380 P= 0,223	**0,685** **P=0,014**	**0,736** **P= 0,024**	**0,506** **P= 0,022**	**0,644** **P= 0,024**
VFI 6 meses	0,314 P= 0,246	**0,627** **P=0,029**	**0,738** **P= 0,037**	**0,429** **P= 0,042**	**0,601** **P= 0,050**

Tabla 37.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-NA.

5.2.5 Concordancia en la localización del daño entre parámetros estructurales y funcionales:

Mediante el índice Kappa de Cohen, estudiamos la concordancia existente entre la localización del defecto en el campo visual y la localización del daño en CFNRp y GCIPL durante el seguimiento.

Al diagnóstico, no observamos concordancia ente la localización del edema de CFNRp y el daño campimétrico (0,130; p=0,541). Tampoco fueron significativas las concordancias a las dos semanas, uno y tres meses (p=0,142, p=0,273 y p=0,197; respectivamente). A los seis meses, la localización del daño en CFNRp tuvo una buena concordancia con la localización del daño en el campo visual (0,538; p=0,029).

Tampoco observamos concordancia entre la localización del daño obtenido en GCIPL al diagnóstico y la localización del defecto campimétrico inicial ni final (0,068; p=0,392, en ambos); pero, a las dos semanas de seguimiento, la concordancia entre ambas pruebas

diagnósticas ya fue significativa (0,379; p=0,021). Como puede verse en la figura 31, la concordancia en localización de daño entre GCIPL y el defecto campimétrico fue buena en el primer y tercer mes (0,721; p<0,001 y 0,754; p<0001, respectivamente) y muy buena a los seis meses de seguimiento (0,872; p<0,001).

Solo uno de los 5 pacientes con defecto altitudinal en campo visual progresó a defecto difuso al final del seguimiento; por lo que el 75% de ojos que presentaron defecto altitudinal en la perimetría y en el análisis de GCIPL al diagnóstico llegaron sin cambios al final del estudio. En la única paciente con progresión a daño bihemisférico en el campo visual, observamos un daño difuso en GCIPL a partir del primer mes. Aunque al diagnóstico sólo el cuadrante superior de CFNRp presentaba engrosamiento, observamos aumento del cuadrante inferior a las dos semanas de evolución; sugiriendo un empeoramiento o recurrencia del cuadro durante las primeras semanas, que explicaría el mayor daño final a nivel estructural y funcional.

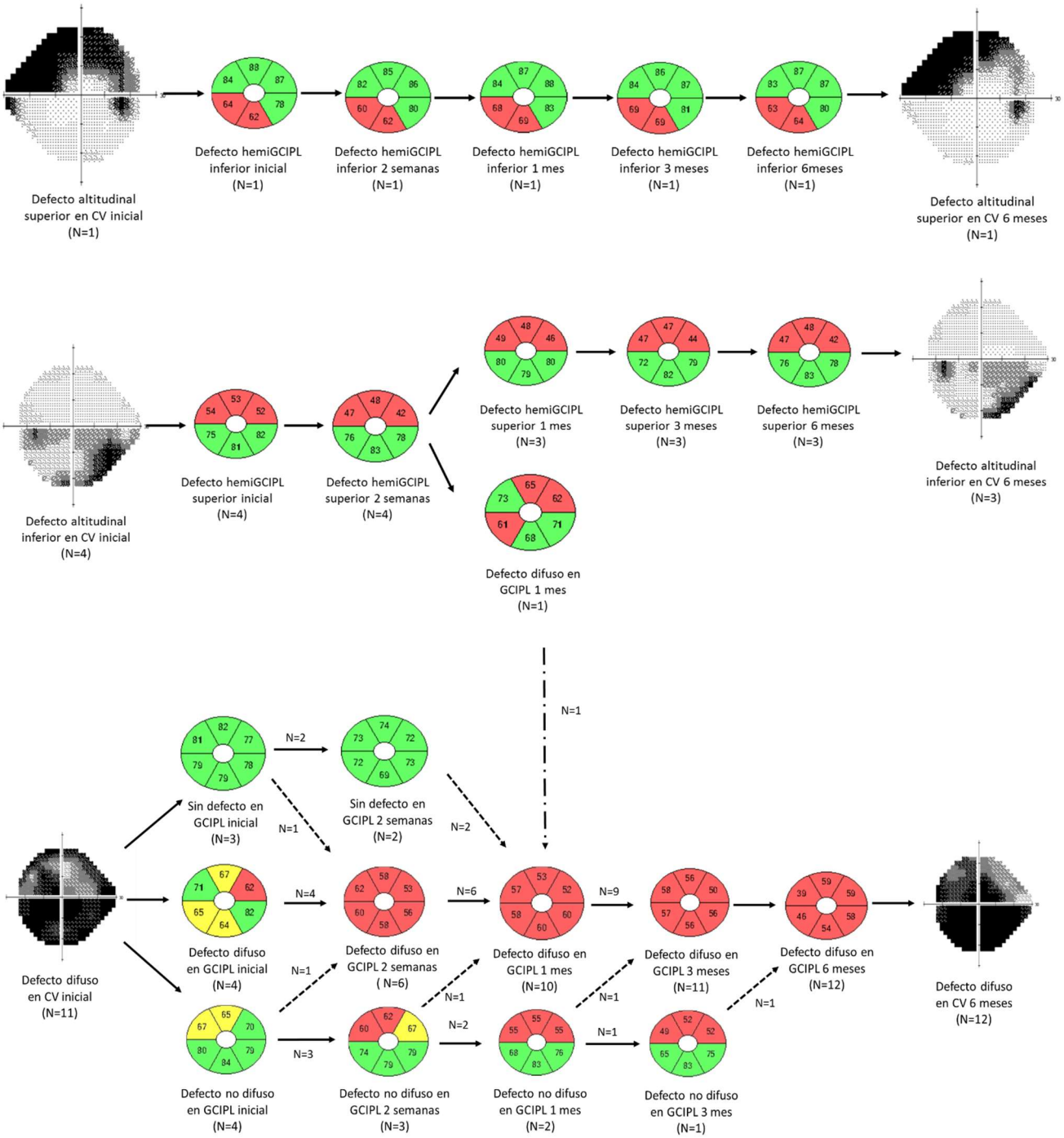


Figura 31. Representación del grado de concordancia en la localización del daño entre los defectos campimétricos y el daño en GCIPL a lo largo del seguimiento en pacientes con NOIA-NA.

5.3 Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIA-A).

Se incluyeron un total de 10 ojos de 10 pacientes con NOIA-A; de los cuales dos (20%) fueron hombres y ocho (80%) mujeres. La edad media fue de 77,4 ± 4,1 años (rango 72-82 años). Todos los sujetos incluidos eran de raza blanca.

En el momento de diagnóstico, todos los pacientes de este grupo presentaron valores aumentados en los reactantes de fase aguda. Ante la sospecha clínica de NOIA-A, todos fueron tratados con corticoterapia sistémica y a todos se les practicó biopsia de arteria temporal; siendo positiva en un 60% de los casos.

5.3.1 Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp):

5.3.1.1 Valor promedio (CFNRp av):

La tabla 38 representa la evolución del valor promedio de la CFNRp av desde el momento del diagnóstico hasta los 6 meses, en ojo afecto y ojo contralateral sano.

El valor fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-A que en el ojo adelfo sano en la fase aguda y a las dos semanas. A partir del sexto mes de seguimiento, fue significativamente menor en los ojos afectos respecto a los contralaterales sanos, con una reducción porcentual final a los seis meses de -37,2% (p=0,043).

En los ojos afectos con NOIA-A, se produjo una disminución significativa del espesor promedio de CFNRp a partir del tercer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 54,1% y 64% al tercer y sexto meses de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-48,8µm), con una reducción porcentual del 35,9% (p=0,102).

En el momento diagnóstico, el 100% de los ojos con NOIA-A presentaron valores de CFNRp av por encima de límites normales. Estos porcentajes se mantuvieron en la segunda semana de seguimiento.

En el primer mes, el 20% de los ojos seguía manteniendo valores por encima de la normalidad, mientras que un 60% ya presentaba espesores disminuidos según la clasificación por código de colores.

A partir de los tres meses de seguimiento, el 100% de los ojos, presentó valores de CFNRp av por debajo de límites normales. (Figura 32).

CFNRp av	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	154,6±52,1	135,8±37	-18,8(-12,2%) 0,138	87±44,4	-67,6(-43,7%) 0,109	71±20,1	-83,6(-54,1%) 0,043	55,6±5,4	-99(-64%) **0,042**
Adelfo	92,4±9,8	93±10,2	-0,6(-1,1%) 0,389	87,6±4,7	-4,8(-5,1%) 0,099	89±4,1	-3,4(-3,7%) 0,113	88,6±6,5	-3,8(-4,1%) 0,101
P (NOIA-A vs adelfo)	**0,043**	**0,043**		0,500		0,080		**0,043**	

Tabla 38. Comparación de espesores CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

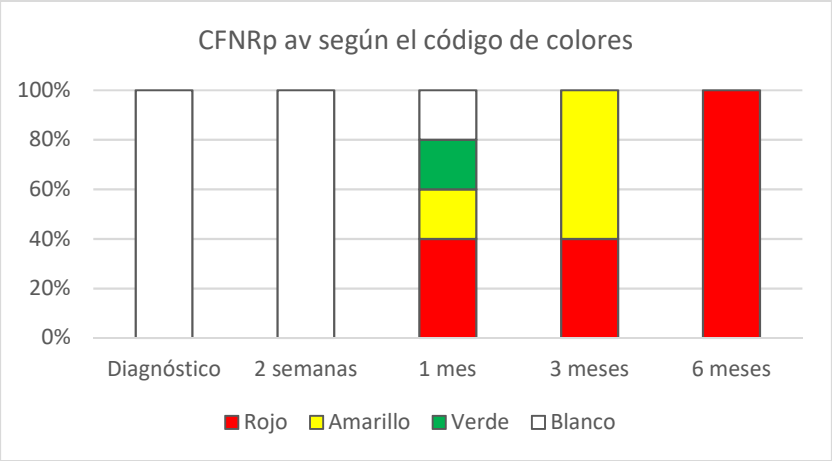


Figura 32. Clasificación de CFNRp av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

5.3.1.2 Cuadrantes de CFNRp:

- *Cuadrante superior de CFNRp:*

El valor medio fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-A que en el adelfo sano en el momento diagnóstico y a las 2 semanas, para reducirse de forma significativamente en el sexto mes de seguimiento; como puede observarse en la tabla 39.

Se produjo un adelgazamiento significativo del cuadrante superior de CFNRp a partir del tercer mes en los ojos con NOIA-A, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 58,2% y 65,6%, a los tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-60,5µm), con una reducción porcentual del 33,7% (p=0,225).

Ningún ojo presentó valores por debajo de la normalidad en el cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, ni a las dos semanas de seguimiento según la clasificación codificada por colores.

En el primer y tercer mes, el 60% mostró daño en el cuadrante superior de CFNRp; mientras que, esta cifra fue del 80% a los seis meses de seguimiento.

CFNRp superior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	201±65,4	179,6±49,5	-21,4(-10,6%) 0,866	119,1±81,5	-81,9(-40,7%) 0,471	84±30,7	-117(-58,2%) **0,045**	69,2±14,1	-131,8(-65,6%) **0,043**
Adelfo	112,2±15,4	109,1±12,2	-3,1(-2,7%) 0,152	110±14,1	-2,2(-1,9%) 0,222	109,3±14,2	-2,9(-2,6%) 0,192	110,2±12,5	-2(-1,8%) 0,268
P (NOIA-A vs adelfo)	**0,042**	**0,043**		0,500		0,068		**0,043**	

Tabla 39. Comparación de espesores del cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

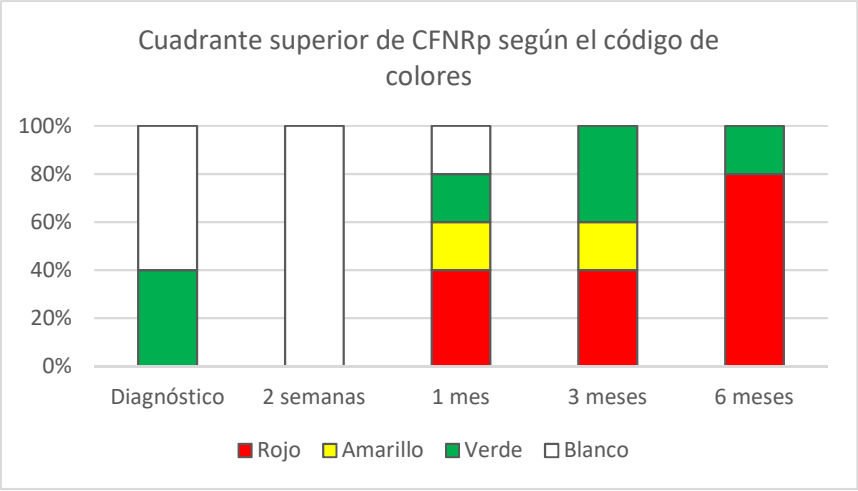


Figura 33. Clasificación del cuadrante superior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

- *Cuadrante temporal de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante temporal de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-A que en el ojo adelfo sano, hasta el primer mes del seguimiento. A los seis meses, fue significativamente menor en los ojos afectos, con una reducción final de 12,6% (p=0,041). (Tabla 40).

Se produjo un adelgazamiento significativo a partir del tercer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 42,5% y 43,1% a los tres y seis meses respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-28,6µm), con una reducción porcentual del 33,2% (p=0,260).

En los pacientes con NOIA-A, no se objetivo adelgazamiento atendiendo a la clasificación codificada por colores en el cuadrante temporal de CFNRp hasta el sexto mes de seguimiento. En esta fase, el 20% mostró valores por debajo de la normalidad. Este cuadrante, corresponde al cuadrante menos dañado según el código de colores en pacientes con NOIA-A.

CFNRp temporal	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	89,4± 9,3	86,2±10,2	-3,2(-3,6%) 0,642	57,6±8,7	-31,8(-35,6%) 0,162	51,4±3,1	-38(-42,5%) **0,013**	50,8±4,9	-38,6(-43,1%) **0,002**
Adelfo	57±1,2	58,8±2,9	+1,8(+3,1%) 0,464	57,3±1,9	+0,3(+0,5%) 0,124	55,9±2,2	-1,1(-1,9%) 0,104	58,1±2,1	+1,1(+1,9%) 0,212
P (NOIA-A vs adelfo)	**0,043**	**0,043**		0,686		0,053		**0,041**	

Tabla 40. Comparación de espesores del cuadrante temporal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

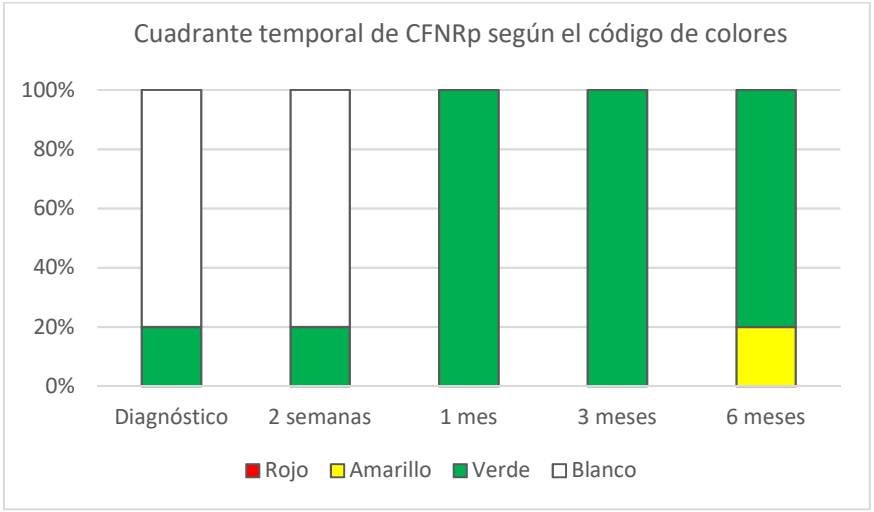


Figura 34. Clasificación del cuadrante temporal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

- *Cuadrante inferior de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante inferior de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-A que, en el ojo adelfo sano hasta el primer mes del seguimiento. A los seis meses, fue significativamente menor en los ojos afectos, con una reducción final de 50,4% (p=0,043). (Tabla 41).

Se produjo una disminución significativa del valor del cuadrante inferior de CFNRp a partir del tercer mes en los ojos con NOIA-A, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 66,1% y 74,6% a los tres y seis meses de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-94μm), con una reducción porcentual del 48,3% (p=0,045).

Ningún paciente presentó valores por debajo de la normalidad en el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico ni a las dos semanas de seguimiento, según la clasificación codificada por colores.

En el primer, tercer y sexto mes de seguimiento, el 60%, 80% y 100% de los ojos mostraron valores disminuidos en este cuadrante respectivamente; siendo el cuadrante inferior el más afectado en los pacientes con NOIA-A.

CFNRp inferior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	215±69,5	194,8±48,9	-20,2(-9,4%) 0,767	100,8±49,4	-114,2(-53,1%) 0,300	72,8±37,9	-142,2(-66,1%) **0,045**	54,6±6,5	-160,4(-74,6%) **0,043**
Adelfo	109,4±18,5	110,2±11,5	+0,8(+0,7%) 0,668	108±13,5	-1,4(-1,3%) 0,246	110,6±12,2	+1,2(+1,1%) 0,292	110,2±11	+0,8(+0,7%) 0,593
P (NOIA-A vs adelfo)	**0,043**	**0,043**		0,416		0,080		**0,043**	

Tabla 41. Comparación de espesores del cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos

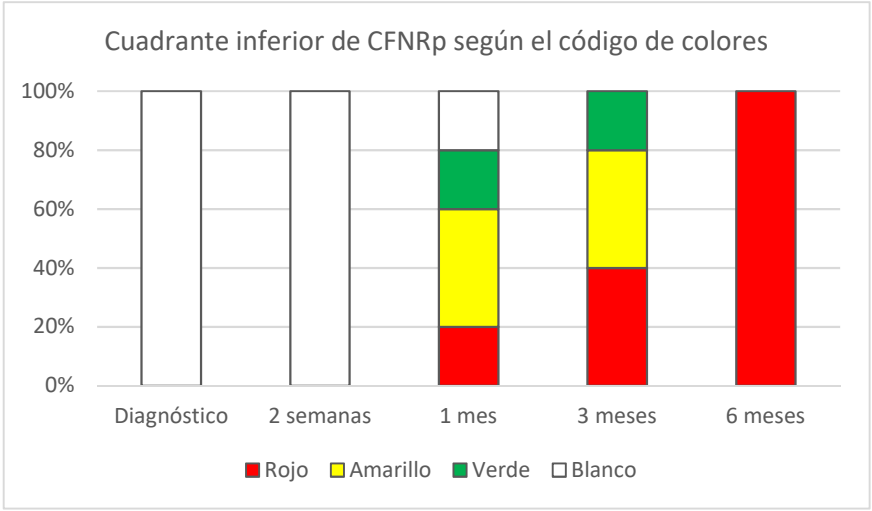


Figura 35. Clasificación del cuadrante inferior de CFNRp según código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

- *Cuadrante nasal de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante nasal de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de NOIA-A que, en el ojo adelfo sano hasta el primer mes del seguimiento. A los seis meses, fue significativamente menor en los ojos afectos, con una reducción final de 24,4% (p=0,043). (Tabla 42).

Se produjo una disminución significativa del valor del cuadrante nasal de CFNRp a partir del tercer mes en los ojos con NOIA-A, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 42,1% y 53,6% a los tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-18µm), con una reducción porcentual del 17,8% (p=0,322).

En el cuadrante nasal de CFNRp no se encontraron valores por debajo de la normalidad hasta los tres meses según la clasificación por código de colores. A partir del tercer mes y hasta el final del seguimiento, detectamos daño en este cuadrante en el 40% de los ojos.

CFNRp nasal	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	113±43,5	101,2±26,3	-11,8(-10,4%) 0,489	83,2±44,7	-29,8(-26,4%) 0,264	65,4±18,5	-47,6(-42,1%) **0,045**	52,4±6,5	-60,6(-53,6%) **0,043**
Adelfo	65,4±8,2	66,2±5,5	+0,8(+1,2%) 0,585	65,1±6,1	-0,3(-0,5%) 0,265	65±7,7	-0,4(-0,6%) 0,211	65,2±7,5	-0,2(-0,3%) 0,265
P (NOIA-A vs adelfo)	**0,043**	**0,043**		0,893		0,715		**0,043**	

Tabla 42. Comparación de espesores del cuadrante nasal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

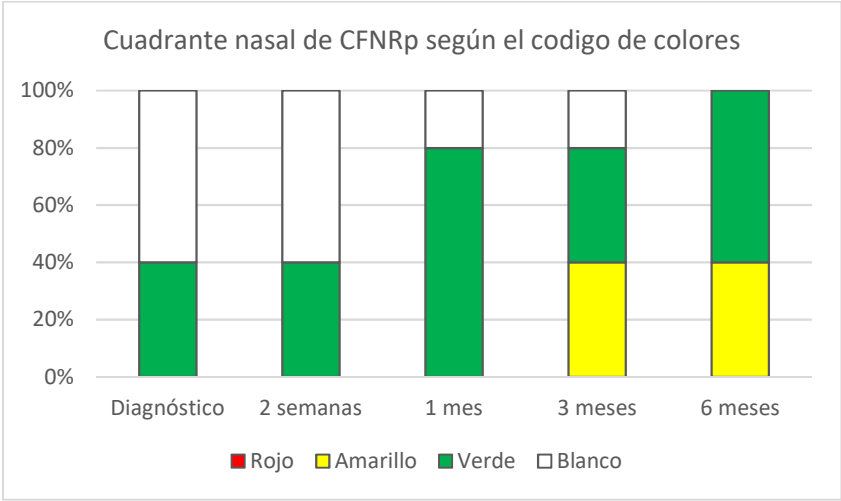


Figura 36. Clasificación del cuadrante nasal de CFNRp según código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

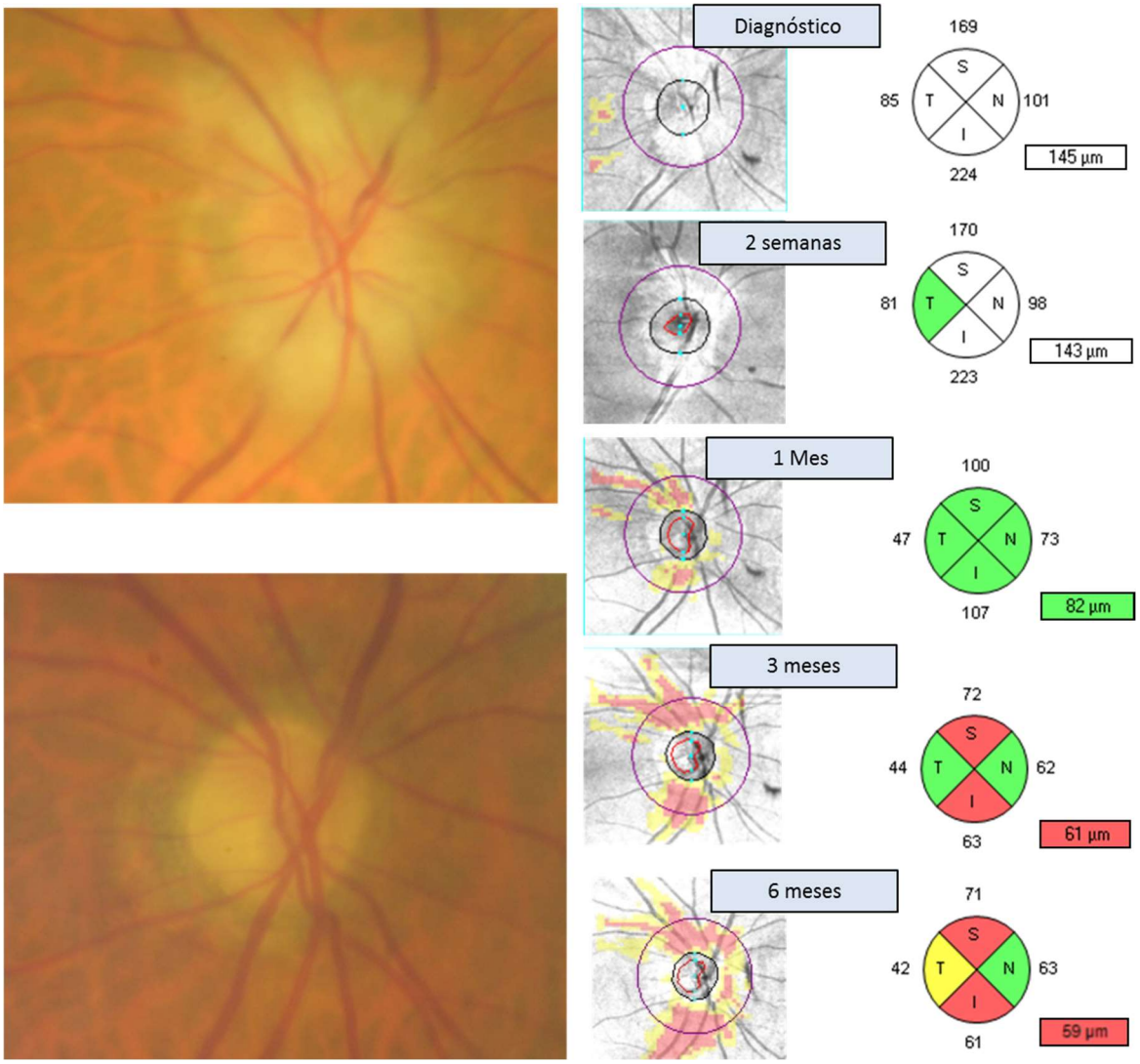


Figura 37.Imágenes al diagnóstico y a los seis meses de seguimiento en paciente con NOIA-A ojo derecho. OCT-Cirrus de la CFNRp obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento.

5.3.2 Capa de células ganglionares más plexiforme interna (GCIPL):

5.3.2.1 GCIPL minimum (GCIPL min):

La tabla 43 recoge la evolución del valor promedio de GCIPL min desde el momento del diagnóstico hasta los 6 meses, en los ojos afectos y ojos contralaterales sanos.

El valor medio fue significativamente menor en el grupo de NOIA-A que en el ojo adelfo sano desde el momento del diagnóstico. A los seis meses, el valor de GCIPL min se redujo en -34,6 ± 8,7µm (p=0,042) con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos con NOIA-A, se produjo un adelgazamiento significativo del valor de GCIPL min entre el momento del diagnóstico y todas las fases de seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 14,4%, 34,1%, 32% y 36,2% a las 2 semanas, uno, tres y seis meses del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-12,8µm), con una reducción porcentual del 22,9% (p=0,043).

Al diagnóstico, el 60% de los ojos con NOIA-A presentó valores por debajo del límite normal para GCIPL min según la clasificación por código de colores. A partir de las 2 semanas de seguimiento, el 100% de los ojos mostró valores anormalmente reducidos.

GCIPLmin	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	65,2±6,6	55,8±5,3	-9,4(-14,4%) **0,045**	43±7,3	-22,2(-34,1%) **0,043**	44,4±3,1	-20,8(-32%) **0,043**	41,6±7,2	-23,6(-36,2%) **0,042**
Adelfo	78±5,9	74,7±6,8	-3,3(-4,2%) 0,101	75,7±5,6	-2,3(-2,9%) 0,264	75,2±6,8	-2,8(-3,5%) 0,193	76,2±5,9	-1,8(-2,3%) 0,272
P (NOIA-A vs adelfo)	**0,043**	**0,043**		**0,043**		**0,043**		**0,042**	

Tabla 43. Comparación GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

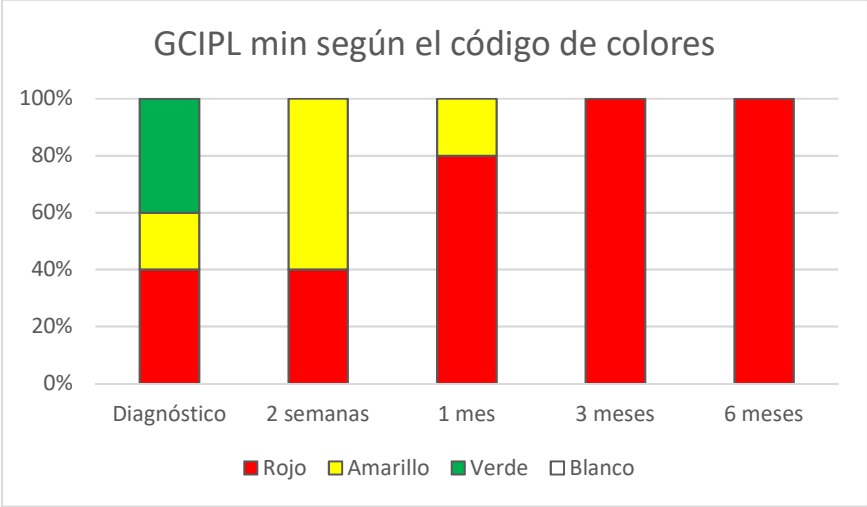


Figura 38. Clasificación de GCIPL min según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

5.3.2.1 GCIPL average (GCIPL av)

El valor medio de GCIPL av en el grupo de NOIA-A no mostró diferencias con respecto a los ojos adelfos sanos hasta el primer mes de seguimiento; como puede verse en la tabla 44. A los seis meses, observamos una reducción de -30 ± 8 µm (p=0,043) en los ojos con NOIA-A con respecto a los ojos contralaterales sanos.

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor GCIPL av a partir del primer mes de evolución en los ojos con NOIA-A, con una reducción porcentual del 26,4%, 33,8% y 34,8% en el primer, tercer y sexto mes del seguimiento.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-13,6µm), con una reducción porcentual del 19,5% (p=0,043).

En el momento del diagnóstico, el 40% de los ojos de este grupo presentó valores reducidos en GCIPL av según la clasificación codificada por colores; que aumentó hasta el 60% a las dos semanas de seguimiento. A partir del primer mes y hasta el final del estudio, el 100% de los ojos mostraron alteración en GCIPL av.

GCIPLav	Agudo	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	76,4±8,2	69,8±7,2	-6,6(-8,6%) 0,068	56,2±8,5	-20,2(-26,4%) **0,041**	50,6±5,8	-26,4(-33,8%) **0,042**	49,8±6,3	-26,6(-34,8%) **0,043**
Adelfo	82,1±5	78,7±5,1	-3,4(-4,1%) 0,474	79,7±3,8	-2,4(-2,9%) 0,623	78,7±4,4	-3,4(-4,1%) 0,586	79,8±4,1	-2,3(-2,8%) 0,610
P (NOIA-A vs adelfo)	0,273	0,080		**0,043**		**0,043**		**0,043**	

Tabla 44. Comparación GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

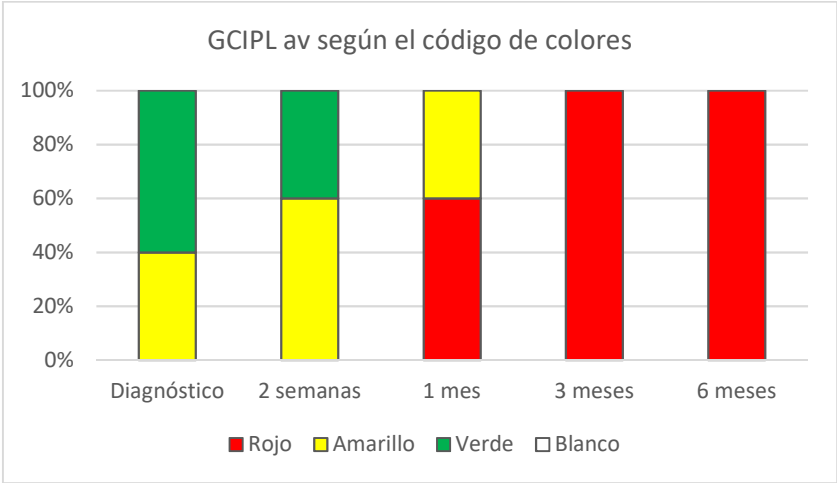


Figura 39. Clasificación de GCIPL av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

5.3.2.1 Mapa de desviación de GCIPL:

El 80% de los ojos con NOIA-A presentó anormalidades en el mapa de desviación de GCIPL al diagnóstico. A partir de las dos semanas y hasta el final del seguimiento, el 100% de los ojos mostró un mapa de desviación alterado.

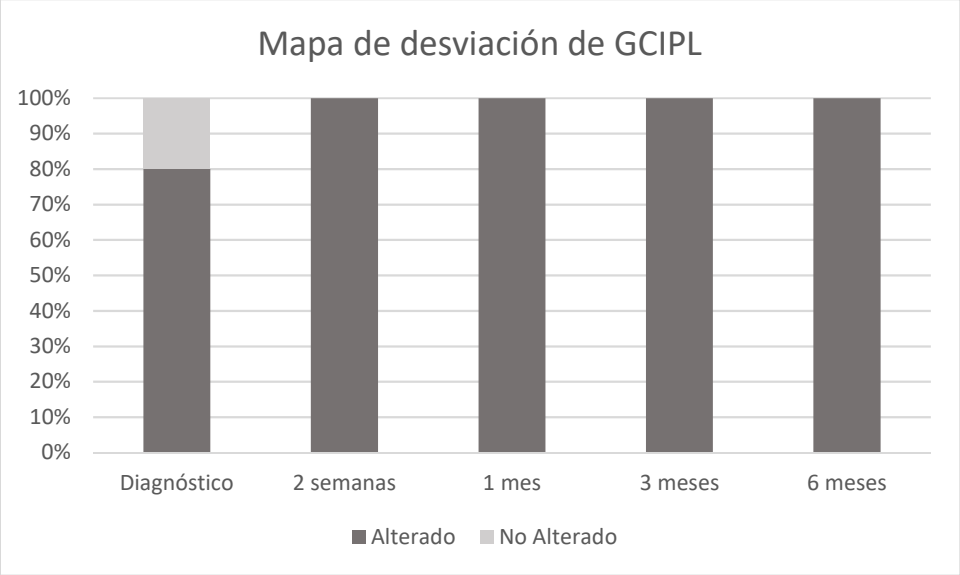


Figura 40. Porcentaje de pacientes con NOIA-A y daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento.

5.3.2.2 Sectores de GCIPL:

- *Sector superior (S) de GCIPL:*

El valor medio del sector S de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-A que en el ojo adelfo sano a partir del primer mes de seguimiento; como puede verse en la tabla 45. A los seis meses, observamos una reducción de -25,2 ± 7,1 µm (p=0,043) con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos con NOIA-A, se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector S a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 16%, 23,7% y 25,4% en el primer, tercer y sexto mes del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y la segunda semana (-8,2 µm), con una reducción porcentual del 11,5% (p=0,078).

En el momento del diagnóstico, el 40% de los ojos presentó valores por debajo de la normalidad para el sector S de GCIPL según la clasificación codificada por colores; aumentando hasta un 80% a las dos semanas. A partir del primer mes de seguimiento, el 100% de los ojos mostró valores alterados para este sector.

Sector S	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	71±8,4	62,8±8,9	-8,2(-11,6%) 0,078	59,6±8	-11,4(-16%) **0,045**	54,2±4,3	-16,8(-23,7%) **0,043**	53±9,1	-18(-25,4%) **0,043**
Adelfo	78,2±,3,6	77,6±4,1	-0,6(-0,8%) 0,542	78±3,3	-0,2(-0,3%) 0,784	77,1±3,6	-1,1(-1,4%) 0,346	78,1±3,2	-0,1(-0,1%) 0,797
P (NOIA-A vs adelfo)	0,280	0,068		**0,043**		**0,043**		**0,043**	

Tabla 45. Comparación de sector S de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

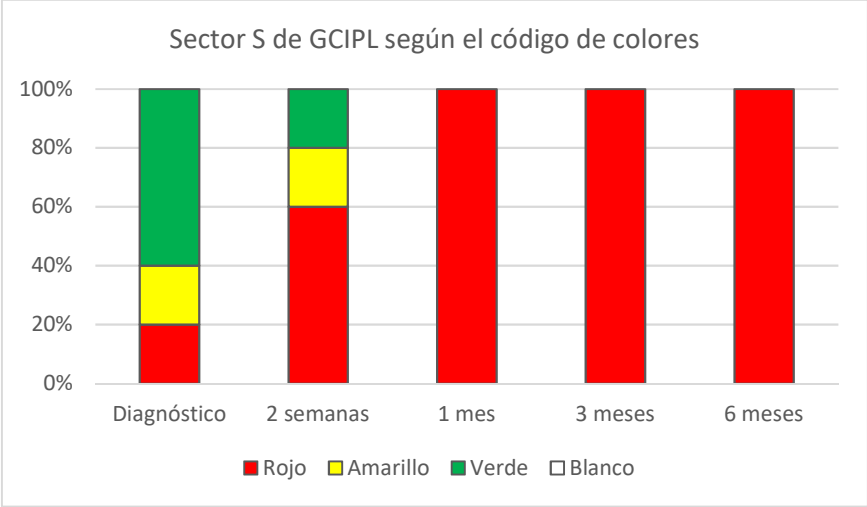


Figura 41. Clasificación del sector S de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

- *Sector supero-nasal (SN) de GCIPL:*

El valor medio del sector SN de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-A que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -28,6 ± 8,2 µm (p=0,042) en los ojos con NOIA-A con respecto a los ojos contralaterales sanos. (Tabla 46).

En los ojos con NOIA-A, se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector SN entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 26,7%, 28,8%, 30,6% y 33,7%, a las dos semanas, uno, tres y seis meses del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-20,8µm), con una reducción porcentual del 26,7% (p=0,016).

En los ojos con NOIA-A, el 20% presentó valores por debajo de la normalidad en el sector SN de GCIPL según la clasificación por código de colores en el momento del diagnóstico, y el 80% a las dos semanas. A partir del primer mes de seguimiento, el 100% de los ojos presentó alteración en este sector.

Sector SN	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	77,8±10,7	57±8,5	-20,8(-26,7%) **0,016**	55,4±6,9	22,4(-28,8%) **0,009**	54±3,4	-23,8(-30,6%) **0,002**	51,6±8	-26,2(-33,7%) **0,001**
Adelfo	81,6±5,9	80,2±4,3	-1,4(-1,7%) 0,386	80,4±5,1	-1,2(-1,5%) 0,392	80,6±3,5	-1(-1,2%) 0,541	80,2±5,1	-1,4(-1,7%) 0,372
P (NOIA-A vs adelfo)	0,285	**0,043**		**0,042**		**0,042**		**0,042**	

Tabla 46. Comparación de sector SN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

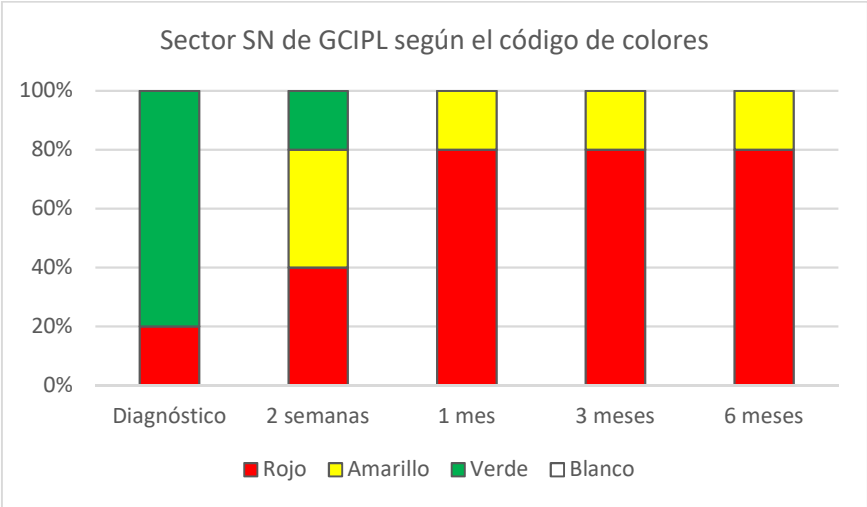


Figura 42. Clasificación del sector SN de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

- *Sector supero-temporal (ST) de GCIPL:*

El valor medio del sector ST de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-A que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana de seguimiento; como puede observarse en la tabla 47. A los seis meses, observamos una reducción de -27,8 ± 9,9 µm (p=0,043) en los ojos con NOIA-A con respecto a los ojos contralaterales sanos.

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector ST en los ojos con NOIA-A a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 17,2%, 28,7% y 31,4%, en el primer, tercer y sexto mes del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-8,6µm), con una reducción porcentual del 11,7% (p=0,080).

En el momento del diagnóstico, el 40% de los ojos presentó valores por debajo de la normalidad para el sector ST de GCIPL en base a la clasificación codificada por colores; aumentando hasta el 80% a las dos semanas. A partir del primer mes de seguimiento, el 100% de los ojos con NOIA-A mostraron valores anormalmente reducidos para este sector.

Sector ST	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	73,2±7,9	64,6±7,4	-8,6(-11,7%) 0,080	60,8±5,2	-12,4(-17,2%) **0,045**	52,2±4,9	-21(-28,7%) **0,043**	50,2±9,4	-23(-31,4%) **0,042**
Adelfo	78±5,4	78,4±3,8	+0,4(+0,5%) 0,552	79,1±4,4	+1,1(+1,4%) 0,461	78,2±5,2	+0,2(+0,3%) 0,602	77,8±4,4	-0,2(-0,3%) 0,432
P (NOIA-A vs adelfo)	0,109	**0,042**		**0,042**		**0,043**		**0,043**	

Tabla 47. Comparación de sector ST de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

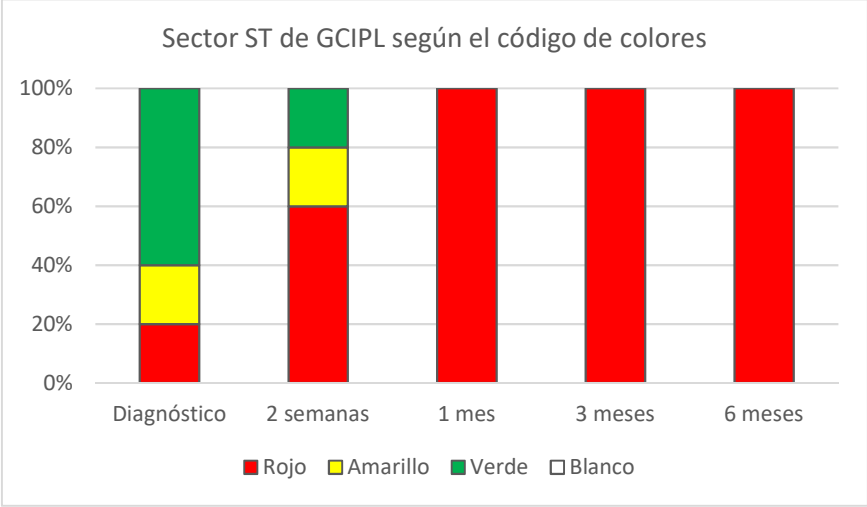


Figura 43. Clasificación del sector ST de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

- *Sector inferior (I) de GCIPL:*

El valor medio del sector I de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-A que en los ojos adelfos sanos a partir del primer mes de seguimiento; como puede verse en la tabla 48. A los seis meses, observamos una reducción de -30,8 ± 7,1 μm (p=0,043) en los ojos con NOIA-A con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En el grupo de NOIA-A, se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector I entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento; con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 19,8%, 28%, 37,8% y 37%, a las dos semanas, primer, tercer y sexto mes del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-15,6μm), con una reducción porcentual del 19,8% (p=0,043).

El sector I de GCIPL, mostró daño según la clasificación por código de colores en el 40% de los ojos en el momento del diagnóstico; viéndose alterado en el 80% a las dos semanas. A partir del primer mes, el 100% de los ojos presentó valores anormalmente reducidos en este sector.

Sector I	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	78,8±9,2	63,2±7,5	-15,6(-19,8%) **0,043**	56,8±4,7	-22(-28%) **0,043**	49±3,5	-29,8(-37,8%) **0,042**	49,6±5,5	-29,2(-37%) **0,016**
Adelfo	80,4±3,6	79,4±4,2	-1(-1,2%) 0,252	80,1±3,4	-0,3(-0,4%) 0,356	80,2±4,2	-0,2(-0,3%) 0,301	80±4,4	-0,4(-0,5%) 0,388
P (NOIA-A vs adelfo)	0,715	0,068		**0,043**		**0,041**		**0,043**	

Tabla 48.Comparación de sector I de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

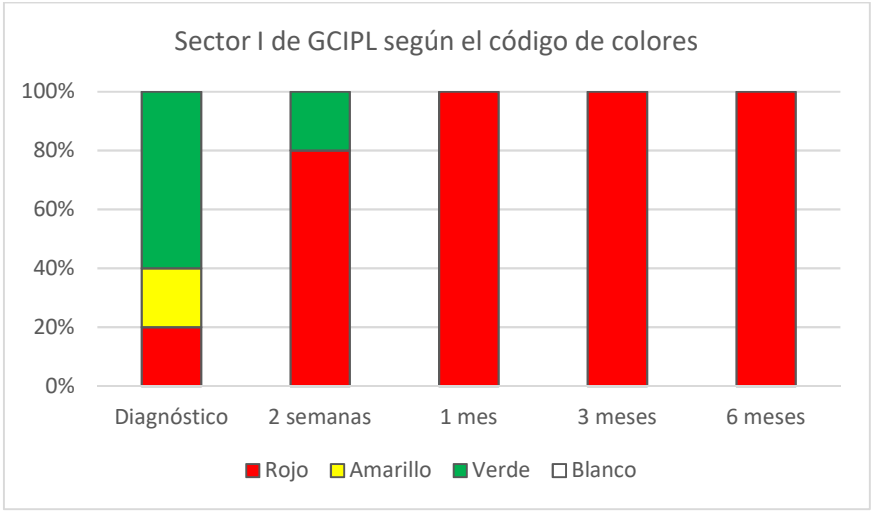


Figura 44. Clasificación del sector I de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

- *Sector ínfero-nasal (IN) de GCIPL:*

El valor medio del sector IN de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-A que en los ojos adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -33,4 ± 4,9 μm (p=0,042) en los ojos con NOIA-A con respecto a los ojos contralaterales sanos. (Tabla 49).

Se produjo un adelgazamiento significativo en los ojos con NOIA-A del valor del sector IN entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento; con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 23%, 27,5%, 39% y 39%, a las dos semanas, primer, tercer y sexto mes del seguimiento.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y la segunda semana (-18,4μm), con una reducción porcentual del 23% (p=0,043).

En el momento del diagnóstico, el 20% de los ojos mostró valores por debajo de la normalidad en el sector IN de GCIPL según la clasificación codificada por colores. A las dos semanas y el primer mes, el 80% de los ojos presentaba valores disminuidos para este sector. A partir del tercer mes de seguimiento y hasta el final del estudio, el 100% de los ojos mostró alteración en el sector IN de GCIPL.

Sector IN	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	80±12,1	61,6±7,1	-18,4(-23%) **0,043**	58±3,7	-22(-27,5%) **0,042**	48,8±2,4	-31,2(-39%) **0,016**	48,8±2,7	-31,2(-39%) **0,002**
Adelfo	82,2±5,3	82,4±5,2	+0,2(+0,2%) 0,578	81,7±4,4	-0,5(-0,6%) 0,532	82,1±4,2	-0,1(-0,1%) 0,633	82,3±4,6	+0,1(+0,1%) 0,633
P (NOIA-A vs adelfo)	0,465	**0,043**		**0,043**		**0,042**		**0,042**	

Tabla 49. Comparación de sector IN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

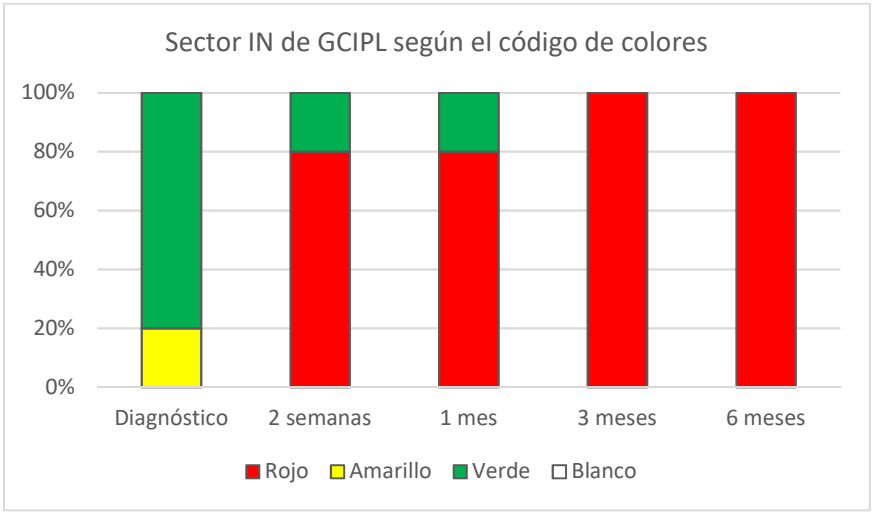


Figura 45. Clasificación del sector IN de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

- *Sector ínfero-temporal (IT) de GCIPL:*

El valor medio del sector IT de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de NOIA-A que en los ojos adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento; como muestra la tabla 50. A los seis meses, observamos una reducción de -32,8 ± 5,1 µm (p=0,042) en los ojos con NOIA-A con respecto a los ojos contralaterales sanos.

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector IN entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento en los ojos con NOIA-A, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 20%, 24,7%, 37,8% y 40,8%, a las dos semanas, primer, tercer y sexto mes, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-15,6µm), con una reducción porcentual del 20% (p=0,041).

Ningún ojo presentó valores por debajo de la normalidad para el sector IT de GCIPL en el momento del diagnóstico en base a la clasificación por colores.

A las dos semanas y primer mes, el 60% y 80% de los ojos respectivamente, presentaron valores disminuidos en este sector. A partir del tercer mes, el 100% de los ojos mostraba valores anormalmente reducidos en el sector IT de GCIPL.

Sector IT	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	77,8±7,1	62,2±8,6	-15,6(-20%) **0,041**	58,6±7,7	-19,2(-24,7%) **0,038**	48,4±3,9	-29,4(-37,8%) **0,026**	46±6	-31,8(-40,8%) **0,018**
Adelfo	78,8±2,2	79,1±3,2	+0,3(+0,4%) 0,521	78,2±2,4	-0,6(-0,8%) 0,344	78,6±2,2	-0,2(-0,3%) 0,467	78,3±2,6	-0,5(-0,6%) 0,326
P (NOIA-A vs adelfo)	0,714	**0,043**		**0,043**		**0,042**		**0,042**	

Tabla 50. Comparación de sector IT de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

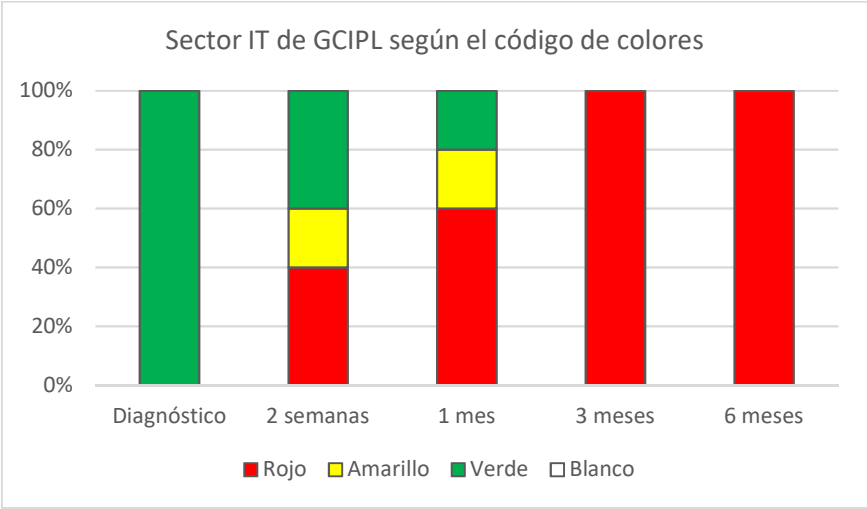


Figura 46. Clasificación del sector IT de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A.

5.3.2.3 HemiGCIPL superior e inferior:

- *Valores hemiGCIPL superior:*

El valor medio de hemiGCIPL superior fue significativamente menor en los ojos con NOIA-A que en los ojos adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento; como muestra la tabla 51. A los seis meses, observamos una reducción de -28,3 ± 7,5 µm (p=0,043) con respecto a los adelfos sanos.

En los ojos con NOIA-A, se produjo un adelgazamiento significativo del valor de hemiGCIPL superior entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento; con una reducción porcentual del 19,5%, 22,3%,24,9% y 30,2%, a las dos semanas, uno, tres y seis meses de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-14,4 µm) con una reducción porcentual de 19,5% (p=0,045).

- *Valores hemiGCIPL inferior:*

El valor medio de hemiGCIPL inferior fue significativamente menor en los ojos con NOIA-A que, en los adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -32,3 ± 4,5 µm (p=0,043) con respecto a los contralaterales sanos. (Tabla 52).

Se produjo una disminución significativa del valor de hemiGCIPL inferior entre el diagnóstico y el resto de fases seguimiento en los ojos con NOIA-A, con una reducción porcentual del 21%, 26,1%,35,1% y 39%, a las dos semanas, uno, tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-16,6 µm) con una reducción porcentual de 21% (p=0,045).

HemiGCIPL superior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	73,9±7,3	59,5±7,1	-14,4(-19,5%) **0,045**	57,4±16,6	-16,5(-22,3%) **0,043**	55,5±5,7	-18,4(-24,9%) **0,043**	51,6±8,4	-22,3(-30,2%) **0,043**
Adelfo	78,6±3,9	80,4±4.6	+1,8(+2,2%) 0,282	79,6±3,9	+1(+1,3%) 0,322	79,9±4,3	+1,3(+1,6%) 0,326	79,9±4,3	+1,3(+1,6%) 0,326
P (NOIA-A vs adelfo)	0,068	**0,042**		**0,042**		**0,043**		**0,042**	

Tabla 51. Comparación de HemiGCIPL superior al diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

HemiGCIPL inferior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
NOIA-A	78,9±10	62,3±14,1	-16,6(-21%) **0,045**	58,3±8,3	-20,6(-26,1%) **0,045**	51,2±3,5	-27,7(-35,1%) **0,043**	48,1±4,5	-30,8(-39%) **0,043**
Adelfo	80,1±2,9	80,1±3,6	0(0%) 0,999	79,9±3,8	-0,2(-0,3%) 0,635	80,1±3,5	0(0%) 0,999	80,1±3,2	0(0%) 0,999
P (NOIA-A vs adelfo)	0,715	**0,042**		**0,043**		**0,043**		**0,043**	

Tabla 52. Comparación de HemiGCIPL inferior al diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

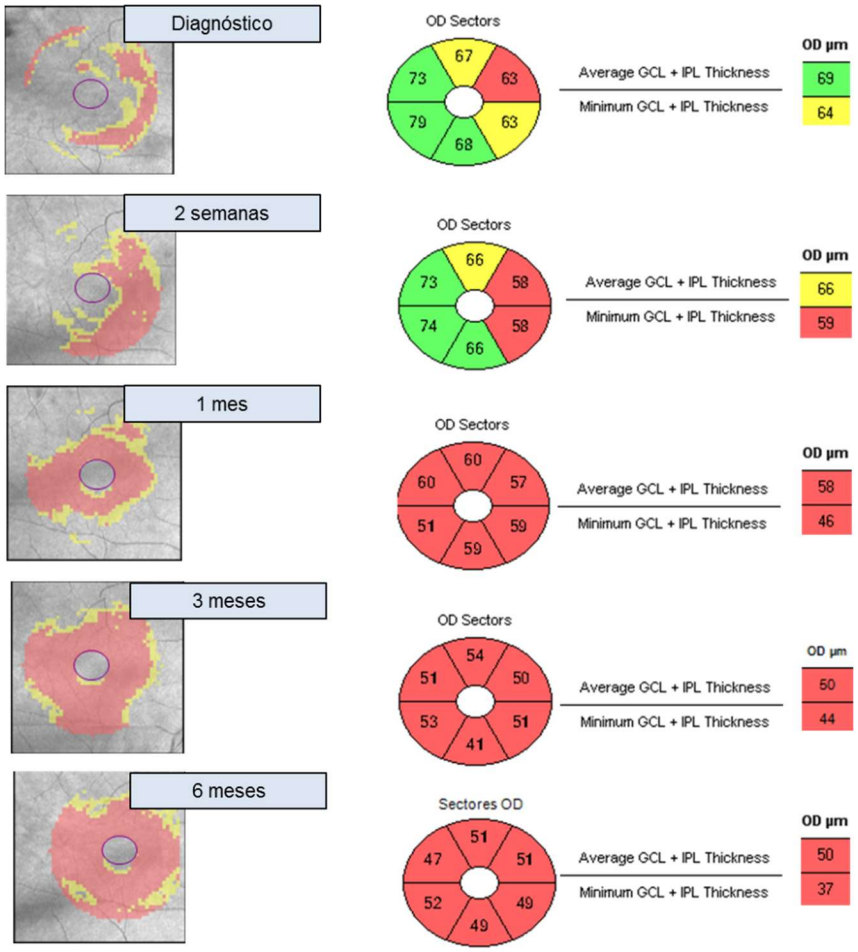


Figura 47. Paciente con NOIA-A. Imágenes de OCT-Cirrus obtenidas en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, donde se puede ver la evolución en todos los parámetros de GCIPL (mapa de desviación, mínimum, average y sectores).

5.3.3 Estudio de correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:

- *Correlación de GCIPL min con CFNRp av.*

En NOIA-A, observamos una fuerte correlación entre los parámetros estructurales GCIPL min y CFNRp av a los seis meses de seguimiento (0,900; p=0,037).

GCIPL min	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	-0,346 P= 0,573	-0,409 P= 0,505	-0,400 P= 0,555	-0,100 P= 0,873	0,200 P= 0,747
2 semanas	-0,247 P= 0,877	-0,158 P= 0,800	-0,316 P= 0,604	-0,332 P= 0,574	0,491 P=0,447
1 mes	0,349 P= 0,563	0,491 P= 0,447	0,527 P= 0,361	0,547 P= 0,351	0,558 P= 0,332
3 meses	0,247 P= 0,877	0,354 P= 0,559	0,354 P= 0,559	0,632 P= 0,252	0,707 P= 0,182
6 meses	0,400 P= 0,555	0,300 P= 0,624	0,800 P= 0,104	0,821 P= 0,089	**0,900** **P= 0,037**

Tabla 53. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min y CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis de seguimiento, en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de GCIPL av con CFNRp av.*

Observamos una fuerte correlación significativa entre los valores de GCIPL av y CFNRp av a los seis meses del seguimiento (0,900; p =0,037).

GCIPL av	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	-0,102 P= 0,871	-0,300 P= 0,624	-0,322 P= 0,617	0,215 P= 0,715	0,600 P= 0,285
2 semanas	-0,321 P= 0,625	-0,593 P= 0,333	-0,200 P= 0,747	0,211 P= 0,732	0,100 P=0,873
1 mes	-0,322 P= 0,617	-0,600 P= 0,285	0,500 P= 0,391	0,322 P= 0,617	0,300 P= 0,624
3 meses	0,359 P= 0,553	0,359 P= 0,553	0,667 P= 0,219	0,745 P= 0,192	0,821 P= 0,089
6 meses	0,400 P= 0,555	0,300 P= 0,624	0,800 P= 0,104	0,821 P= 0,089	**0,900** **P=0,037**

Tabla 54. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de hemiGCIPL superior con el cuadrante superior de CFNRp.*

Observamos una correlación significativa entre hemiGCIPL superior a los seis meses de seguimiento con el cuadrante superior de CFNRp en este mismo periodo de tiempo (0,773; p=0,040).

HemiGCIPL superior	CFNRp cuadrante superior				
	Diagnóstico	**2semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	-0,100 P= 0,873	-0,123 P= 0,740	-0,400 P= 0,505	0,100 P= 0,873	0,222 P= 0,705
2 semanas	-0,462 P= 0,344	-0,051 P= 0,935	-0,263 P= 0,723	0,410 P= 0,493	0,521 P=0,172
1 mes	-0,422 P= 0,434	0,101 P= 0,877	-0,462 P= 0,344	0,422 P= 0,434	0,470 P= 0,341
3 meses	-0,394 P= 0,498	-0,100 P= 0,873	-0,200 P= 0,747	0,365 P= 0,585	0,700 P= 0,055
6 meses	-0,372 P= 0,560	-0,200 P= 0,747	0,500 P= 0,191	0,521 P= 0,172	**0,773** **P= 0,040**

Tabla 55.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y el cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de hemiGCIPL inferior con el cuadrante inferior de CFNRp.*

Detectamos una correlación significativa entre los valores de hemiGCIPL inferior en el tercer y sexto mes de seguimiento con los valores del cuadrante inferior de CFNRp a los seis meses (0,710; p=0,043 y 0,800; p=0,037, respectivamente).

HemiGCIPL inferior	CFNRp cuadrante inferior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	-0,100 P= 0,873	-0,300 P= 0,624	0,359 P= 0,553	0,200 P= 0,747	0,462 P= 0,434
2 semanas	-0,205 P= 0,741	-0,518 P= 0,172	0,051 P= 0,935	0,472 P= 0,394	0,518 P=0,172
1 mes	-0,359 P= 0,553	-0,103 P= 0,870	0,359 P= 0,553	0,359 P= 0,553	0,205 P= 0,741
3 meses	-0,300 P= 0,624	-0,304 P= 0,622	0,500 P= 0,273	0,600 P= 0,104	**0,710** **P= 0,043**
6 meses	-0,308 P= 0,614	-0,410 P= 0,493	-0,410 P= 0,493	-0,518 P= 0,172	**0,800** **P= 0,037**

Tabla 56. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior y el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-A.

5.3.4 Estudio de correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales:

5.3.4.1 Correlación entre parámetros estructurales y la AV.

La AV media no mostró diferencias significativas entre el momento agudo (0,16; SD:0,15) y los 6 meses de seguimiento (0,12; SD: 0,16), (p=0,317).

- *Correlación de CFNRp av con AV.*

En los pacientes con NOIA-A, no encontramos correlación significativa entre los valores promedio de CFNRp av en las distintas fases del estudio y el valor de la AV inicial ni a los 6 meses de seguimiento (p>0,252).

- *Correlación de GCIPL min con AV.*

No encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL min en ninguna de las fases del seguimiento y la AV inicial ni final (p>0,302).

- *Correlación de GCIPL av con AV.*

Tampoco encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL av en ninguna de las fases del seguimiento y la AV inicial ni final en los pacientes con NOIA-A (p>0,252).

5.3.4.1 Correlación entre parámetros estructurales e índices perimétricos.

La tabla 57 recoge los valores de los índices perimétricos obtenidos en el momento diagnóstico y a los 6 meses del seguimiento en los pacientes con NOIA-A, no encontrándose cambios significativos en los valores obtenidos en el momento del diagnóstico y en la visita final de los 6 meses.

	Diagnóstico Media(DS)	**6 meses Media(DS)**	**P**
DM (dB)	-25,1 (8,5)	-24,2 (8,5)	0,068
HemiDMsuperior(dB)	-26,6 (4,8)	-26,2 (4,9)	0,109
HemiDMinferior(dB)	-23,9 (10,6)	-22,7 (11,1)	0,110
VFI (%)	25,6 (14,2)	27,8 (15,4)	0,180

Tabla 57. Índices perimétricos en los pacientes con NOIA-A

- *Correlación de CFNRp av con la DM del campo visual.*

En el análisis de correlación entre CFNRp av en las distintas fases del seguimiento y el valor de la DM inicial y final, encontramos una fuerte correlación estadísticamente significativa entre CFNRp av a los seis meses y los valores de DM tanto inicial como a los seis meses de seguimiento (-0,930; p=0,022 y -0,914; p=0,030, respectivamente).

	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	0,400 P= 0,505	0,300 P=0,624	-0,532 P= 0,476	-0,800 P= 0,104	**-0,930** **P= 0,022**
DM 6 meses	0,308 P= 0,614	0,205 P=0,741	-0,654 P= 0,205	-0,718 P= 0,172	**-0,914** **P= 0,030**

Tabla 58.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de GCIPL min con la DM del campo visual.*

Encontramos correlación significativa entre GCIPL min a partir de los tres meses de seguimiento, y los valores de la DM tanto inicial como a los seis meses; como puede verse en la tabla 59.

A los seis meses del seguimiento, obtuvimos las mejores correlaciones entre los valores de GCIPL min con la DM inicial (-0,999; p=0,010) y final (-0,975; p=0,005).

	GCIPL min				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	-0,100 P= 0,873	-0,474 P=0,420	-0,558 P= 0,124	**-0,707** **P= 0,042**	**-0,999** **P= 0,010**
DM 6 meses	-0,205 P= 0,741	-0,324 P=0,594	-0,554 P= 0,131	**-0,725** **P= 0,045**	**-0,975** **P= 0,005**

Tabla 59.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de GCIPL av con la DM del campo visual.*

Encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL av a los tres y seis meses de seguimiento, con la DM tanto inicial como final; siendo la mejor correlación la encontrada entre GCIPL av a los seis meses con la DM en ambos momentos del estudio; como puede verse en la tabla 60.

	GCIPL av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	-0,474 P= 0,420	-0,500 P=0,391	-0,700 P= 0,188	**-0,900** **P= 0,037**	**-0,975** **P= 0,005**
DM 6 meses	-0,616 P= 0,269	-0,564 P=0,322	-0,702 P= 0,105	**-0,821** **P= 0,042**	**-0,947** **P= 0,014**

Tabla 60.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de CFNRp superior con el hemiDM inferior del campo visual.*

No encontramos correlación significativa entre el valor promedio CFNRp superior en ninguna de las fases del seguimiento, con los valores de hemiDM inferior inicial ni a los seis meses en los ojos con NOIA-A.

- *Correlación de CFNRp inferior con el hemiDM superior del campo visual.*

En los ojos con NOIA-A, no encontramos correlación significativa entre el valor promedio CFNRp inferior en ninguna de las fases del seguimiento y hemiDM superior inicial ni final.

- *Correlación de hemiGCIPL superior con el hemi DM inferior del campo visual.*

Encontramos una fuerte correlación estadísticamente significativa entre hemiGCIPL superior a los seis meses y hemiDM inferior tanto inicial como a los seis meses de seguimiento (-0,963; p=0,009 y -0,984; p=0,002, respectivamente).

	HemiGCIPLsuperior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM inferior diagnóstico	-0,269 P= 0,655	-0,249 P=0,686	-0,306 P= 0,617	-0,575 P=0,311	**-0,963** **P= 0,009**
HemiDM inferior 6 meses	-0,243 P= 0,692	-0,263 P=0,669	-0,297 P= 0,628	-0,625 P=0,260	**-0,984** **P= 0,002**

Tabla 61.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores del hemiDM inferior inicial y final en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de hemiGCIPL inferior con el hemi DM superior del campo visual.*

Encontramos una fuerte correlación significativa entre hemiGCIPL inferior a los tres y seis meses de seguimiento con los valores de hemiDM superior inicial (-0,995; p<0,001 y -0,985; p=0,002; respectivamente)

De igual modo, encontramos correlación significativa entre hemiGCIPL inferior a los tres y seis meses de seguimiento con hemiDM superior a los seis meses (-0,978; p=0,004 y -0,987; p=0,002; respectivamente).

	Hemi GCIPLinferior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
HemiDM superior diagnóstico	-0,429 P= 0,471	-0,344 P=0,571	-0,393 P= 0,513	**-0,995** **P<0,001**	**-0,985** **P= 0,002**
HemiDM superior 6 meses	-0,521 P= 0,368	-0,409 P=0,494	-0,413 P= 0,490	**-0,978** **P=0,004**	**-0,987** **P= 0,002**

Tabla 62.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores del hemiDM superior inicial y final en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de CFNRp av con el VFI del campo visual.*

Observamos fuerte correlación significativa entre los valores de CFNRp a los seis meses de seguimiento con los valores de VFI al diagnóstico (0,924; p=0,025) y final del estudio (0,900; p=0,038).

	CFNR av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	-0,308 P= 0,614	-0,205 P=0,741	0,718 P= 0,172	0,804 P= 0,105	**0,924** **P= 0,025**
VFI 6 meses	-0,308 P= 0,614	-0,205 P=0,741	0,718 P= 0,172	0,799 P= 0,127	**0,900** **P= 0,038**

Tabla 63.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de GCIPL min con el VFI del campo visual.*

En los ojos con NOIA-A, encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL min a partir del tercer mes de seguimiento con el VFI inicial; siendo la mejor

correlación la encontrada entre GCIPL min a los seis meses y el VFI al diagnóstico (0,975; p=0,005).

En la misma línea, obtuvimos correlación significativa entre GCIPL min a los tres meses y el VFI final; pero la mejor correlación entre estos parámetros fue la encontrada entre GCIPL min y el VFI a los seis meses (0,972; p=0,013) como muestra la tabla 64.

	GCIPL min				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	0,205 P= 0,741	0,324 P=0,542	0,540 P= 0,231	**0,725** **P= 0,034**	**0,975** **P= 0,005**
VFI 6 meses	0,215 P= 0,631	0,321 P=0,594	0,444 P=0,249	**0,633** **P= 0,035**	**0,972** **P= 0,013**

Tabla 64.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-A.

- *Correlación de GCIPL av con el VFI del campo visual.*

Observamos una fuerte correlación significativa entre los valores de GCIPL av a los tres y seis meses con el VFI inicial (0,821; p=0,045 y 0,947; p=0,014, respectivamente).

También obtuvimos una fuerte correlación entre GCIPL av en el tercer y sexto mes de seguimiento con el VFI a los seis meses (0,857; p=0,042 y 0,900; p=0,037, respectivamente).

	GCIPL av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	-0,103 P= 0,870	-0,564 P=0,322	0,616 P= 0,272	**0,821** **P= 0,045**	**0,947** **P= 0,014**
VFI 6 meses	-0,314 P= 0,446	-0,627 P=0,269	0,738 P= 0,145	**0,857** **P= 0,042**	**0,900** **P= 0,037**

Tabla 65.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-A.

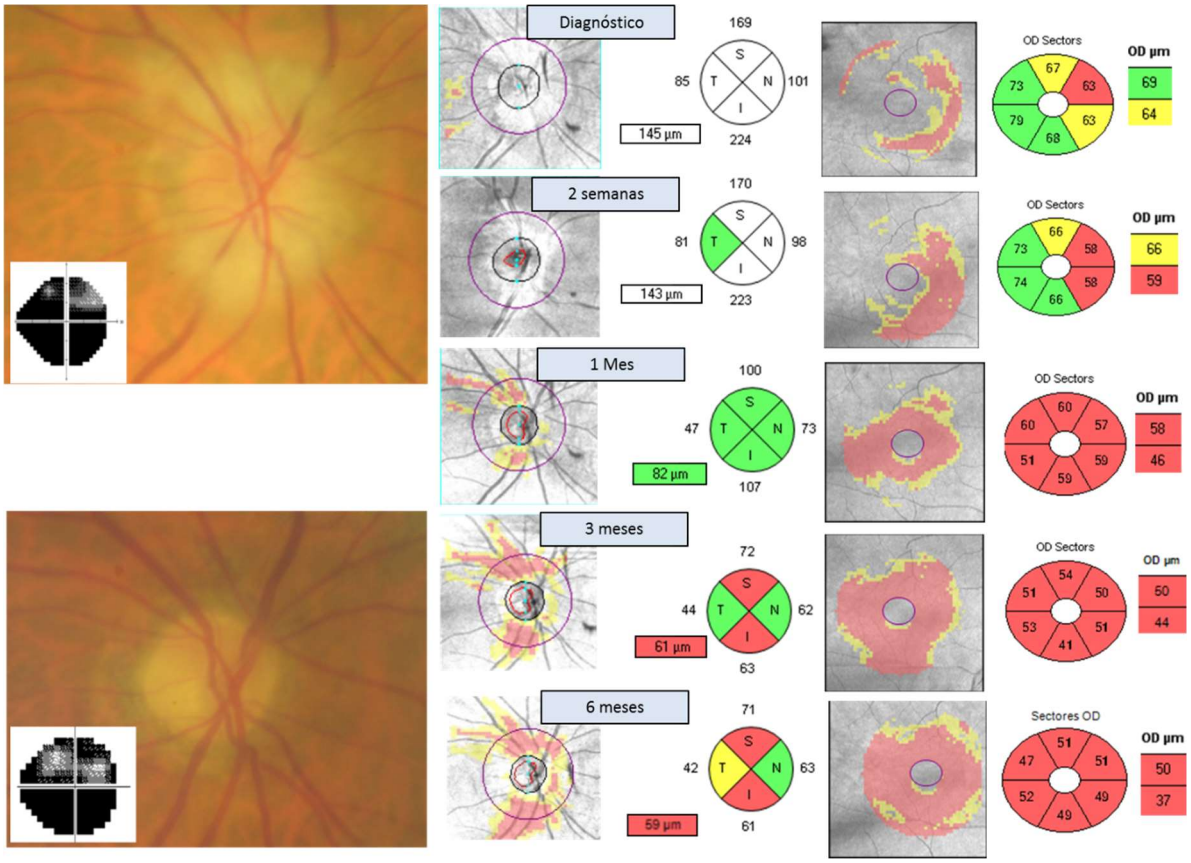


Figura 48.Paciente con NOIA-A en ojo derecho. Imágenes de nervio óptico con edema "blanco tiza" al diagnóstico y atrofia a los seis meses. Imágenes del análisis de CFNRp y GCIPL mediante OCT- Cirrus obtenidas en el momento de del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento.

5.4 Neuritis ópticas anteriores.

Se incluyeron un total de 8 ojos de 8 pacientes con neuritis óptica anterior; siendo la totalidad mujeres. La edad media fue de 42,6 ± 7,0 años (rango 35-51 años). Todas las pacientes incluidas eran de raza blanca.

Sólo una de las pacientes tenía diagnóstico previo de EM. Todas las pacientes fueron tratadas con corticoides sistémicos.

5.4.1 Capa de fibras nerviosas peripapilar (CFNRp):

5.4.1.1 Valor promedio (CFNRp av):

La tabla 66 representa la evolución del valor promedio de la CFNRp av desde el momento del diagnóstico hasta los 6 meses, en ojo afecto y ojo contralateral sano.

El valor medio de CFNRp av fue significativamente mayor en el grupo de neuritis óptica anteriores que en el ojo adelfo en la fase aguda y a las dos semanas. A partir del tercer mes de seguimiento, el valor fue significativamente menor en los ojos afectos respecto a los contralaterales sanos, con una reducción porcentual final a los seis meses de -22,2% (p=0,028).

En los ojos con neuritis, se produjo una disminución significativa del espesor promedio de CFNRp av a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 34,5%, 44,8% y 47,8% en el primer, tercer y sexto mes de seguimiento.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-32,9%; p=0,043).

En el momento del diagnóstico y a las dos semanas de seguimiento, el 75% de los ojos con neuritis ópticas anteriores presentaron valores de CFNRp av por encima de límites normales según la clasificación por código de colores; no detectándose valores anormalmente reducidos en estas dos fases de estudio.

En el primer mes de seguimiento, un 25% de los ojos seguía manteniendo valores por encima de la normalidad y otro 25% de los ojos ya presentaba valores disminuidos. A los tres meses, el 75% de los ojos mostraba datos anormalmente disminuidos en CFNRp av; porcentaje que aumentó hasta el 100% a los seis meses de seguimiento (Figura 49).

CFNRp av	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	138±35,3	134,8±28,2	-3,2(-2,3%) 0,068	90,4±10,7	-47,6(-34,5%) **0,043**	76,2±12,7	-61,8(-44,8%) **0,043**	72±9,6	-66(-47,8%) **0,037**
Adelfo	95,5±7,31	94,3±8,3	-1,2(-1,2%) 0,546	94,8±7,6	-0,7(-0,7%) 0,828	93,3±9,1	-2,2(-2,3%) 0,583	92,5±7,9	-3(-3,1%) 0,120
P (Neuritis vs adelfo)	**0,028**	**0,004**		0,520		**0,043**		**0,028**	

Tabla 66. Comparación de espesores CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

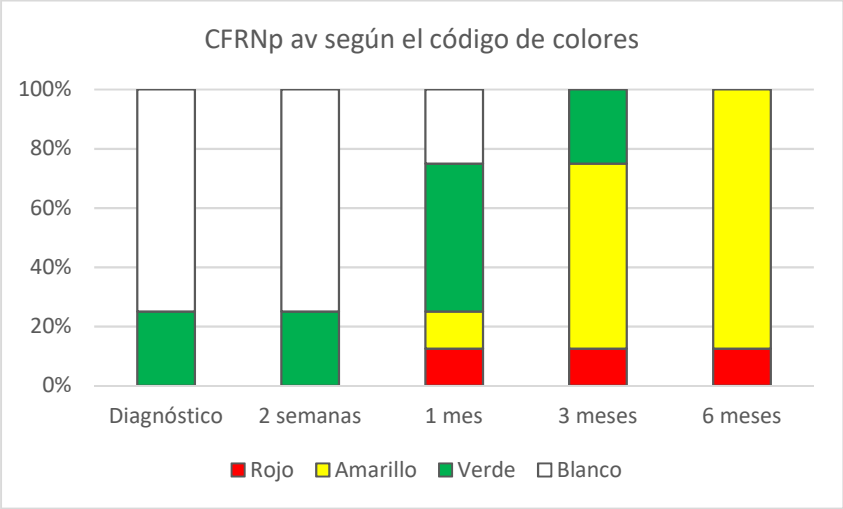


Figura 49. Clasificación de CFNRp av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

5.4.1.1 Cuadrantes de CFNRp:

- *Cuadrante superior de CFNRp:*

El valor medio fue significativamente mayor en el grupo de neuritis anteriores que en el adelfo sano en el momento diagnóstico y a las 2 semanas, para reducirse de forma significativa en el sexto mes de seguimiento; como puede observarse en la tabla 67.

Se produjo un adelgazamiento significativo del cuadrante superior de CFNRp a partir del primer mes en los ojos con neuritis, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 32,6%, 45,4% y 48,2% en el primer, tercer y sexto mes de seguimiento respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-78,5µm), con una reducción porcentual del 38,9% (p=0,028).

Ningún ojo con neuritis presentó valores por debajo de la normalidad en el cuadrante superior de CFNRp hasta los tres meses de seguimiento según la clasificación por colores. Al tercer mes, el 12,5% mostraba daño en este cuadrante, cifra que se mantuvo invariable hasta el final del seguimiento.

CFNRp superior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	183,3±52,8	202±42,8	+18,7(+10,2%) 0,866	123,5±38,8	-59,8(-32,6%) **0,043**	100±26,6	-83,3(-45,4%) **0,042**	95±20,1	-88,3(-48,2%) **0,028**
Adelfo	120,2 ±8,9	120,1±12	-0,1(-0,1%) 0,953	120,3±13,5	+0,1(+0,1%) 0,541	117±11,7	-3,2(-2,6%) 0,511	117,6±11,5	-2,6(-2,1%) 0,549
P (Neuritis vs adelfo)	**0,028**	**0,024**		0,715		0,104		**0,028**	

Tabla 67.Comparación de espesores del cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

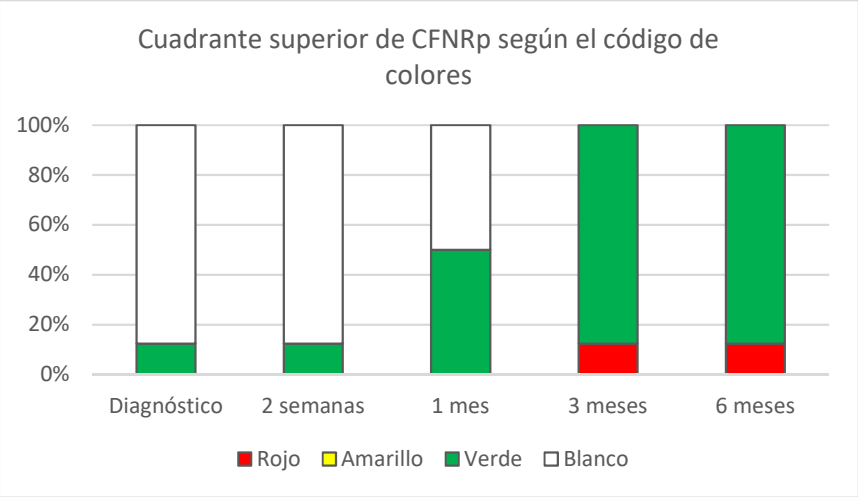


Figura 50. Clasificación del sector superior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Cuadrante temporal de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante temporal de CFNRp no mostró aumento significativo en el grupo de neuritis óptica anterior con respecto los ojos adelfos sanos en el momento del diagnóstico. A partir del tercer mes, el valor medio fue significativamente menor en los ojos afectos que en los contralaterales sanos, con una reducción final a los seis meses de -34,4% (p=0,028). (Tabla 68).

Se produjo un adelgazamiento significativo del cuadrante temporal a partir del tercer mes en los ojos con neuritis anterior, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 37,6% y 39,3% en el tercer y sexto mes de seguimiento.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el primer y el tercer mes de seguimiento (-13,8µm), con una reducción porcentual del 24,1% (p=0,028).

Al diagnóstico no detectamos daño en el cuadrante temporal de CFNRp en ningún ojo con neuritis; mientras que, a las dos semanas, el 12,5% de los ojos mostraba valores por debajo de la normalidad según la clasificación por colores.

En el primer mes de seguimiento, el 25% de los ojos mostraba daño en este cuadrante de CFNRp. A partir del tercer mes y hasta el final del seguimiento, 87,5% de los ojos presentaba valores anormalmente reducidos. (Figura 51).

El cuadrante temporal de CFNRp fue el sector más frecuentemente afectado en los ojos con neuritis ópticas anteriores.

CFNRp temporal	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	69,5±12,7	62±13,2	-7,5(-10,8%) 0,122	57,2±8,1	-12,3(-17,7%) 0,069	43,4±4,0	-26,1(-37,6%) **0,042**	42,2±4,8	-27,3(-39,3%) **0,028**
Adelfo	65,8 ±11,3	65,6 ±12,5	-0,2(-0,3%) 0,928	64,2±10,2	-1,6(-2,4%) 0,724	64,3±10,5	-1,5(-2,3%) 0,691	64,3±10,6	-1,5(-2,3%) 0,691
P (Neuritis vs adelfo)	0,207	0,705		0,144		**0,042**		**0,028**	

Tabla 68. Comparación de espesores del cuadrante temporal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

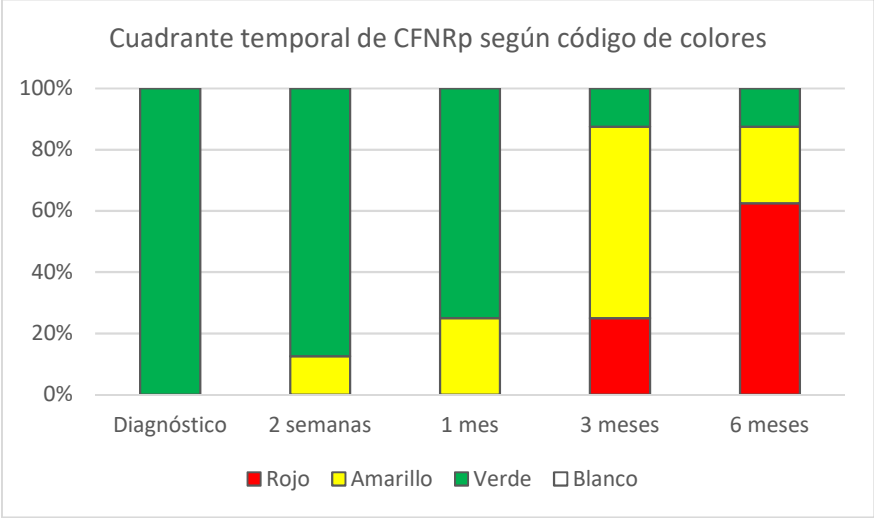


Figura 51. Clasificación del cuadrante temporal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Cuadrante inferior de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante inferior de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de neuritis que, en el ojo adelfo sano hasta el primer mes del seguimiento. A partir del tercer mes, el valor medio fue significativamente menor en los ojos afectos que en los contralaterales sanos, con una reducción final de -23,9% (p=0,028). (Tabla 69).

Se produjo una disminución significativa del cuadrante inferior de CFNRp av a partir del tercer mes en los ojos con neuritis anterior, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 44,7% y 47,4% a los tres y seis meses de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-39,8µm), con una reducción porcentual del 24,5% (p=0,109).

Ningún ojo presentó valores por debajo de la normalidad en el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico ni a las dos semanas de seguimiento según la clasificación por colores.

En el primer mes de seguimiento, el 25% de los ojos mostraba valores disminuidos en este cuadrante. A partir del tercer mes y hasta el final del seguimiento, el 50% de los ojos presentaba valores por debajo de la normalidad para el cuadrante inferior de CFNRp.

CFNRp inferior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	174,3±40,9	162,3±37,1	-12(-6,9%) 0,122	122,5±21,6	-51,8(-29,7%) 0,069	96,4±19,5	-77,9(-44,7%) **0,042**	91,7±16,7	-82,6(-47,4%) **0,028**
Adelfo	125,2±17,2	124,3±19,5	-0,9(-0,7%) 0,624	124,6±16,5	-0,6(-0,5%) 0,744	123,3±18,1	-1,9(-1,5%) 0,352	120,5±16,5	-4,7(-3,7%) 0,263
P (Neuritis vs adelfo)	**0,028**	**0,043**		0,273		**0,043**		**0,028**	

Tabla 69.Comparación de espesores del cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis óptica anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

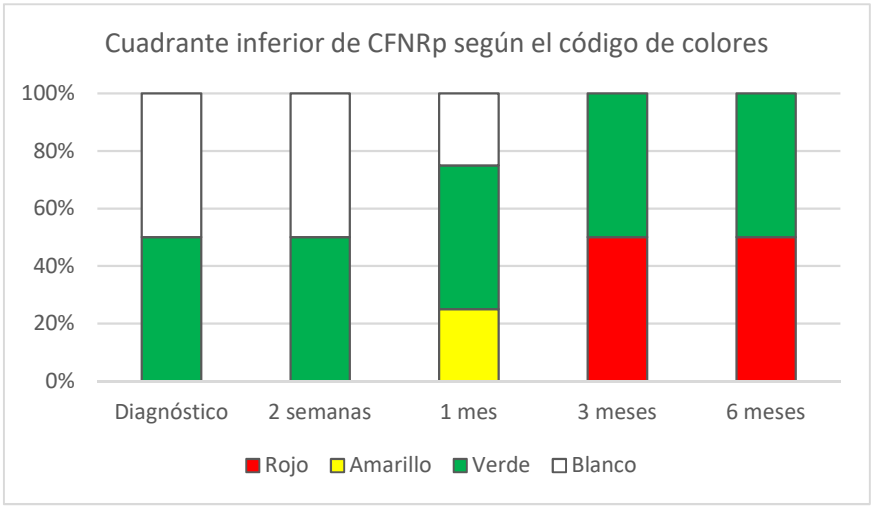


Figura 52. Clasificación del cuadrante inferior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Cuadrante nasal de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante nasal de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de neuritis anterior que, en el ojo adelfo sano hasta el primer mes de seguimiento. A partir del tercer mes, el valor medio fue significativamente menor en los ojos afectos que en los contralaterales sanos, con una reducción final de -15,9% (p=0,027). (Tabla 70).

Se produjo un adelgazamiento significativo de este cuadrante a partir del primer mes en los ojos con neuritis, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 42,1%, 48,7% y 52,6% en el primer, tercer y sexto mes de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre la segunda semana y el primer mes (-41,3µm), con una reducción porcentual del 36,3% (p=0,043).

Ningún paciente presentó valores disminuidos en el cuadrante nasal de CFNRp hasta el tercer mes de seguimiento según la clasificación por colores. A partir del tercer mes, el 12,5% de los ojos con neuritis mostraron valores por debajo de la normalidad, que se mantuvieron invariables hasta el final del seguimiento.

CFNRp nasal	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	125,2±33,5	113,8±35,6	-11,4(-9,1%) 0,122	72,5±18,9	-52,7(-42,1%) **0,043**	64,2±11,9	-61(-48,7%) **0,042**	59,3±11,2	-65,9(-52,6%) **0,027**
Adelfo	71,5 ±6,1	71,5 ±5,5	0(0%) 0,851	70,8±6,9	-0,7(-0,9%) 0,586	70,8±8,2	-0,7(-0,9%) 0,586	70,5±8,2	-1(-1,3%) 0,331
P (Neuritis vs adelfo)	**0,028**	**0,043**		0,715		**0,042**		**0,027**	

Tabla 70. Comparación de espesores del cuadrante nasal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

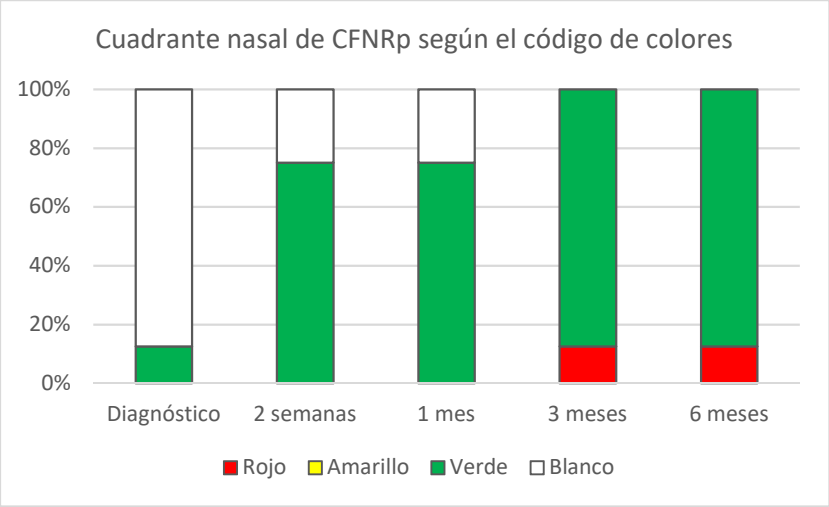


Figura 53. Clasificación del cuadrante nasal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

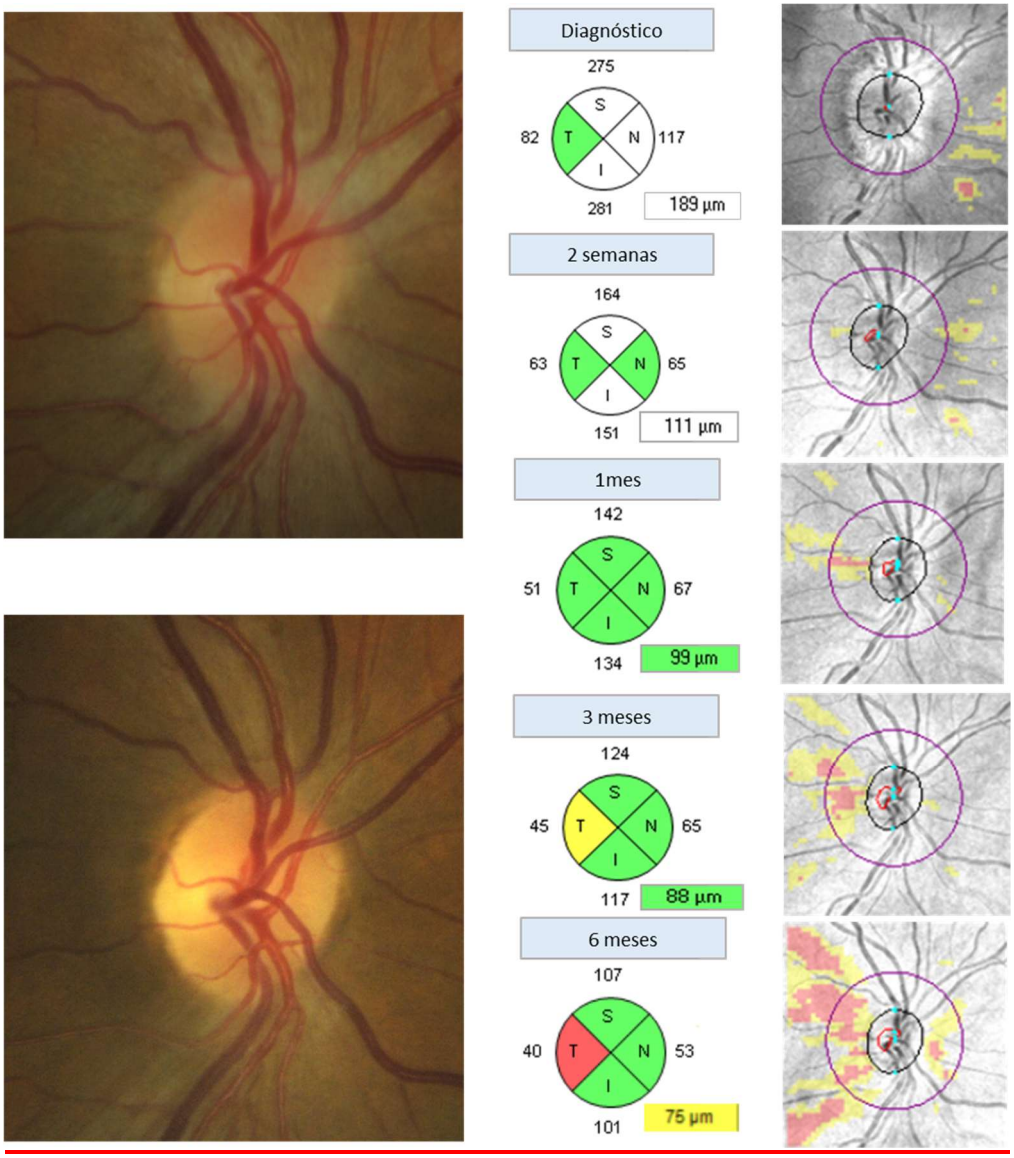


Figura 54.Paciente con neuritis óptica anterior ojo derecho. Imágenes de cabeza de nervio óptico al diagnóstico y a los seis meses de seguimiento. Análisis de CFNRp mediante OCT- Cirrus, obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento.

5.4.2 Capa de células ganglionares más plexiforme interna (GCIPL):

5.4.2.1 GCIPL minimum (GCIPL min):

La tabla 71 recoge la evolución del valor promedio de GCIPL min desde el momento del diagnóstico hasta los 6 meses, en los ojos afectos y ojos contralaterales sanos.

El valor medio de GCIPL min al diagnóstico no mostró diferencias significativas en el grupo de neuritis óptica anterior con respecto a los ojos adelfos sanos; las diferencias fueron significativas a partir de la segunda semana de seguimiento. A los seis meses, el valor de GCIPL min se redujo en -25 ± 10,1µm (p=0,027) con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos con neuritis, se produjo una disminución significativa del valor GCIPL min entre el momento del diagnóstico y todas las fases de seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 12,5%, 20,6%, 27,4% y 29,1% a las 2 semanas, uno, tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y la segunda semana (-10,2µm), con una reducción porcentual del 12,5% (p=0,043).

En el momento del diagnóstico, el 87,5% de los ojos de este grupo presentó valores dentro de la normalidad para GCIPL min, mientras que el 12,5% mostró valores por debajo de límites normales según la clasificación por colores.

A las dos semanas y un mes de seguimiento, el 62,5% y 87,5% de los ojos respectivamente, mostraron valores por debajo de la normalidad para este parámetro. A partir del tercer mes y hasta el final del estudio el 100% de los ojos presentó alteración en GCIPL min.

GCIPLmin	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	81,5±6,7	71,3±7,9	-10,2(-12,5%) **0,043**	64,7±8,9	-16,8(-20,6%) **0,028**	59,2±9,8	-22,3(-27,4%) **0,017**	57,8±10,2	-23,7(-29,1%) **0,013**
Adelfo	83,2±8,1	82,8±8	-0,4(-0,5%) 0,668	83,2±8,1	0(0%) 0,999	83,0±7,7	-0,2(-0,2%) 0,579	82,8±7,5	-0,4(-0,5%) 0,668
P (Neuritis vs adelfo)	0,129	**0,046**		**0,028**		**0,028**		**0,027**	

Tabla 71. Comparación GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis óptica anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

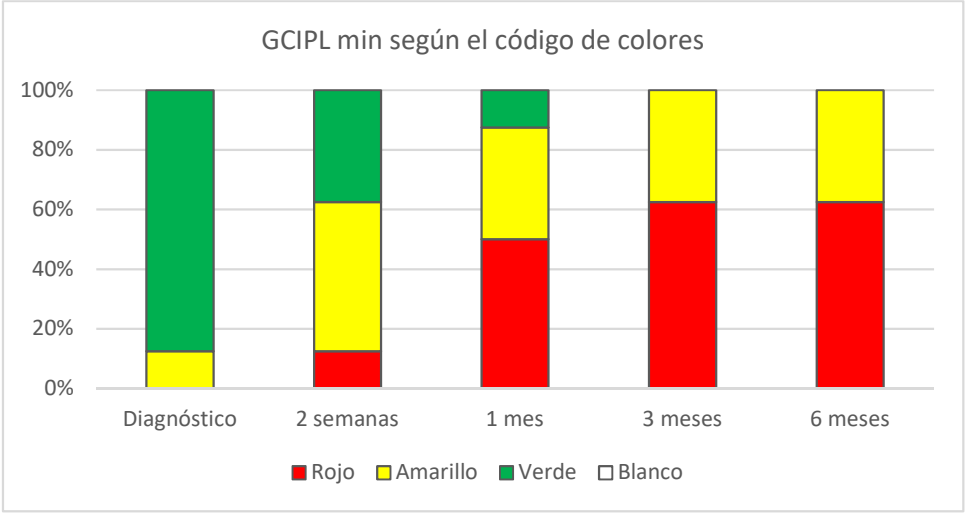


Figura 55. Clasificación de GCIPL min según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

5.4.2.1 GCIPL average (GCIPL av)

El valor medio de GCIPL av en el grupo de neuritis no mostró diferencias significativas respecto a los ojos adelfos sanos hasta el primer mes de seguimiento; como puede observarse en la tabla 72. A los seis meses, observamos una reducción de -20,3± 8,6 µm (p=0,027) en los ojos con neuritis con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos con neuritis, se produjo un adelgazamiento significativo del valor de GCIPL av a partir del primer mes de evolución, con una reducción porcentual del 17,7%, 22,4% y 23,6% en el primer, tercer y sexto mes de seguimiento.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-8,7µm), con una reducción porcentual del 10,3% (p=0,055).

En el momento del diagnóstico, ningún ojo con neuritis óptica anterior presentó valores de GCIPL av por debajo del límite normal según la clasificación por colores.

A las dos semanas y primer mes de seguimiento, el 12,5% y el 62,5% de los ojos respectivamente, mostraron valores disminuidos para este parámetro. A partir del tercer mes y hasta el final del estudio, el porcentaje de ojos con valores en GCIPL av por debajo de la normalidad fue del 87,5%.

GCIPLav	Agudo	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	84,7±5,7	76±8,4	-8,7(-10,3%) 0,055	69,7±7,8	-15(-17,7%) **0,037**	65,7±9,3	-19(-22,4%) **0,010**	64,7±9,9	-20(-23,6%) **0,015**
Adelfo	84,8±7,9	84,8±8	0(0%) 0,999	85,3±8,3	+0,5(+0,6%) 0,401	85,5±7,2	+0,7(+0,8%) 0,333	85±7,1	+0,2(+0,2%) 0,577
P (Neuritis vs adelfo)	0,783	0,075		**0,028**		**0,028**		**0,027**	

Tabla 72. Comparación GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis óptica anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

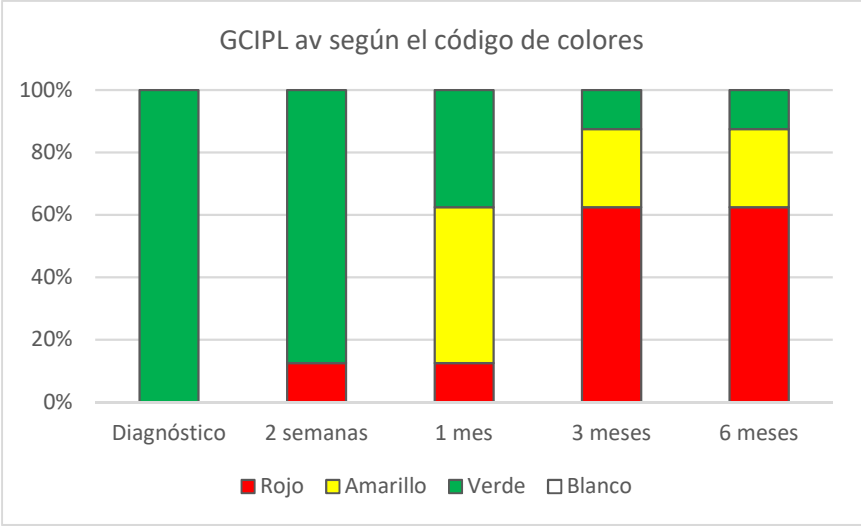


Figura 56. Clasificación de GCIPL av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

5.4.2.1 Mapa de desviación de GCIPL:

El 50% de los ojos con neuritis presentó un mapa de desviación de GCIPL alterado al diagnóstico; aumentando hasta el 87,5% a las dos semanas. A partir del primer mes y hasta el final del seguimiento, el 100% de los pacientes con neuritis óptica anterior presentó un mapa de desviación alterado.

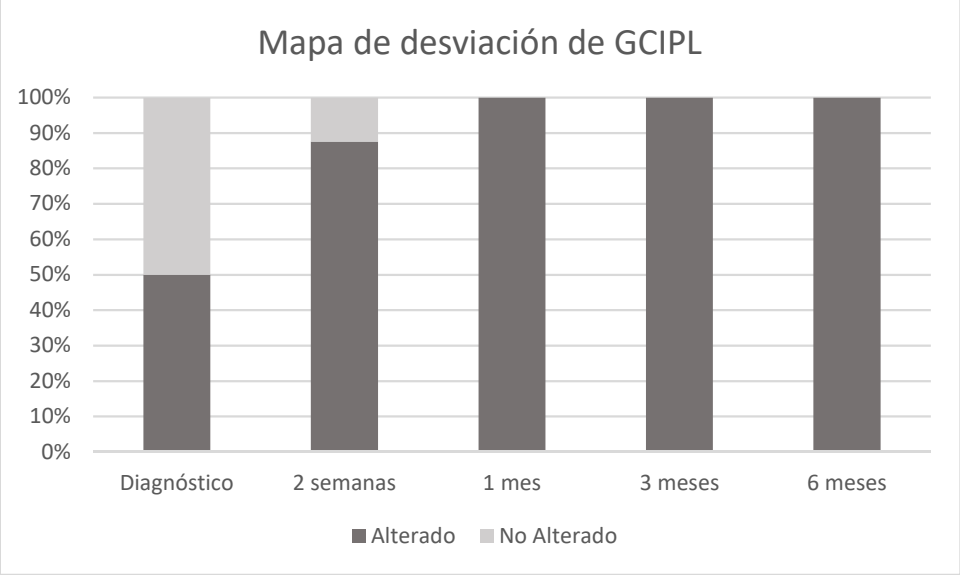


Figura 57. Porcentaje de pacientes con neuritis anterior y daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento.

5.4.2.1 Sectores de GCIPL:

- *Sector superior (S) de GCIPL:*

El valor medio del sector S de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de neuritis que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana de seguimiento; como puede verse en la tabla 73. A los seis meses, observamos una reducción de -17,8 ± 8,4 µm (p=0,027) con respecto a los ojos contralaterales sanos.

Se produjo un adelgazamiento significativo del sector S entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 11,6%, 16,2%, 20,1% y 21,3% a las dos semanas, uno, tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y la segunda semana (-10,1 µm), con una reducción porcentual del 11,6% (p=0,043).

En el momento del diagnóstico, ninguno de los ojos con neuritis óptica anterior mostró alteración en el sector S de GCIPL según la clasificación por colores.

A las dos semanas y primer mes de seguimiento, el 12,5% de los ojos tenía valores disminuidos. A los tres meses, el 25% de los ojos mostró daño en el sector S de GCIPL, aumentando hasta el 37,5% a los seis meses de evolución.

Sector S	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	87,3±5,5	77,2±9,5	-10,2(-11,6%) **0,043**	73,2±8,7	-14,1(-16,2%) **0,032**	69,8±10,4	-17,5(-20,1%) **0,026**	68,7±11,4	-18,6(-21,3%) **0,021**
Adelfo	87,8±7,4	86,5±7,4	-1,8(-1,5%) 0,103	87,2±7,9	-0,6(-0,7%) 0,422	87,2±7,3	-0,6(-0,7%) 0,422	86,5±7,6	-1,8(-1,5%) 0,103
P (Neuritis vs adelfo)	0,518	**0,046**		**0,028**		**0,027**		**0,027**	

Tabla 73. Comparación de sector SS de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

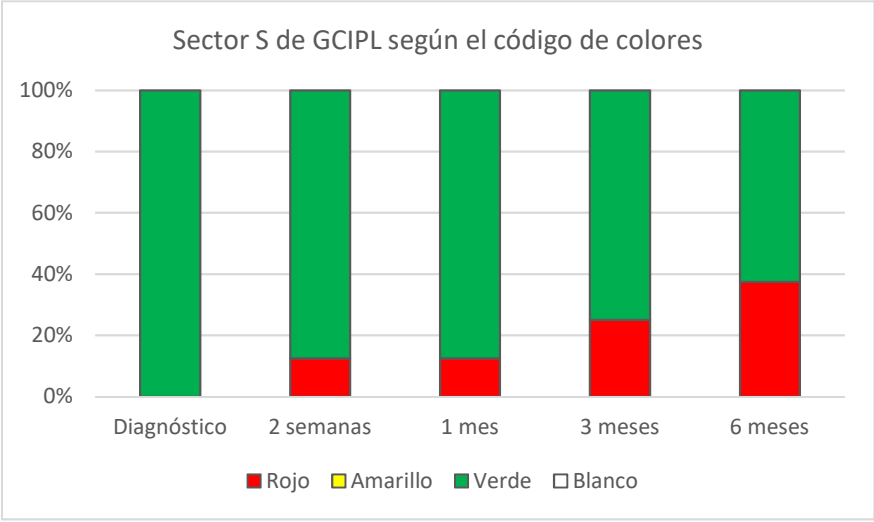


Figura 58. Clasificación del sector S de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Sector supero-nasal (SN) de GCIPL:*

El valor medio del sector SN de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de neuritis que en los ojos adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -21 ± 8,8 µm (p=0,028) con respecto a los ojos contralaterales sanos. (Tabla 74).

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector SN entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 11,5%, 19,3%, 22,9% y 24,4%, a las dos semanas, uno, tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-9,9µm), con una reducción porcentual del 11,5% (p=0,042).

Ninguno de los ojos con neuritis óptica anterior mostró alteración en el sector SN de GCIPL hasta las dos semanas de seguimiento, momento en el cual, el 12,5% de los ojos mostró valores disminuidos para este sector. En el primer y tercer mes, el 37,5% de los ojos mostró daño. A los seis meses, un 62,5% de los ojos presentaba valores disminuidos en el sector SN de GCIPL.

Sector SN	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	85,7±5,9	75,8±4,3	-9,9(-11,5%) **0,042**	69,2±8,9	-16,5(-19,3%) **0,028**	66±8,4	-19,7(-22,9%) **0,003**	64,8±8,9	-20,9(-24,4%) **0,005**
Adelfo	87,7±8,8	86,3±8,4	-1,4(-1,6%) 0,250	86,3±9,6	-1,4(-1,6%) 0,250	86±9,4	-1,7(-1,9%) 0,624	85,8±9,6	-1,9(-2,1%) 0,798
P (Neuritis vs adelfo)	0.334	**0,046**		**0,028**		**0,028**		**0,028**	

Tabla 74.Comparación de sector SN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

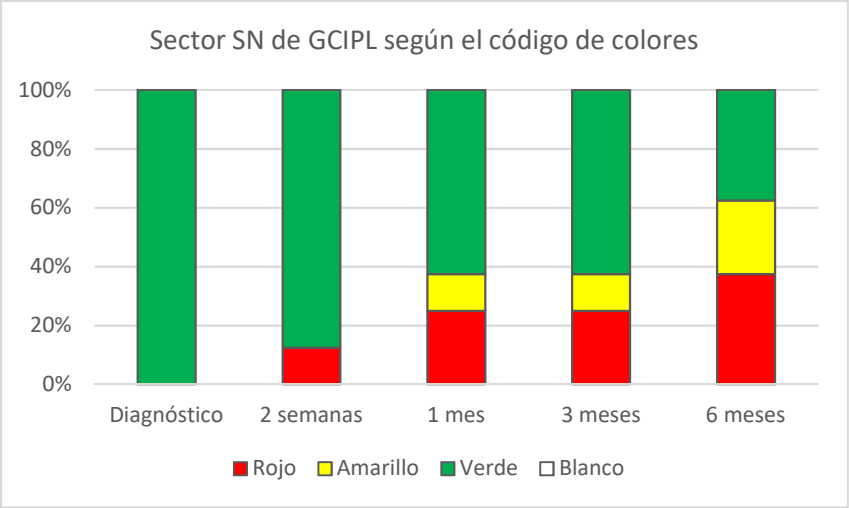


Figura 59. Clasificación del sector SN de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Sector supero-temporal (ST) de GCIPL:*

El valor medio del sector ST de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de neuritis que en el ojo adelfo sano a partir de la segunda semana de seguimiento; como puede verse en la tabla 75. A los seis meses, observamos una reducción de -17,8 ± 9µm (p=0,028) con respecto a los ojos contralaterales sanos.

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector ST entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 11%, 14,9%, 20,7% y 21,3%, a las dos semanas, uno, tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-9,2µm), con una reducción porcentual del 11% (p=0,042).

Al diagnóstico, el 12,5% de los ojos con neuritis óptica anterior mostraron daño en el sector ST de GCIPL según la clasificación por colores. A las dos semanas y primer mes, el 25% de los ojos presentaba valores disminuidos. El sector ST de GCIPL mostró valores por debajo de la normalidad en el 37,5% y el 50% de los ojos a los tres y seis meses de seguimiento.

Sector ST	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	83,5±6,5	74,3±9	-9,2(-11%) **0,042**	71±10,8	-12,5(-14,9%) **0,028**	66,2±11,7	-17,3(-20,7%) **0,028**	65,7±11,8	-17,8(-21,3%) **0,027**
Adelfo	84±7,7	83,2±8,1	-0,8(-0,9%) 0,376	83,5±7,8	-0,5(-0,3%) 0,621	83,2±6,9	-0,8(-0,9%) 0,376	83,5±7,8	-0,5(-0,6%) 0,445
P (Neuritis vs adelfo)	0,408	**0,046**		**0,028**		**0,028**		**0,028**	

Tabla 75. Comparación de sector ST de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

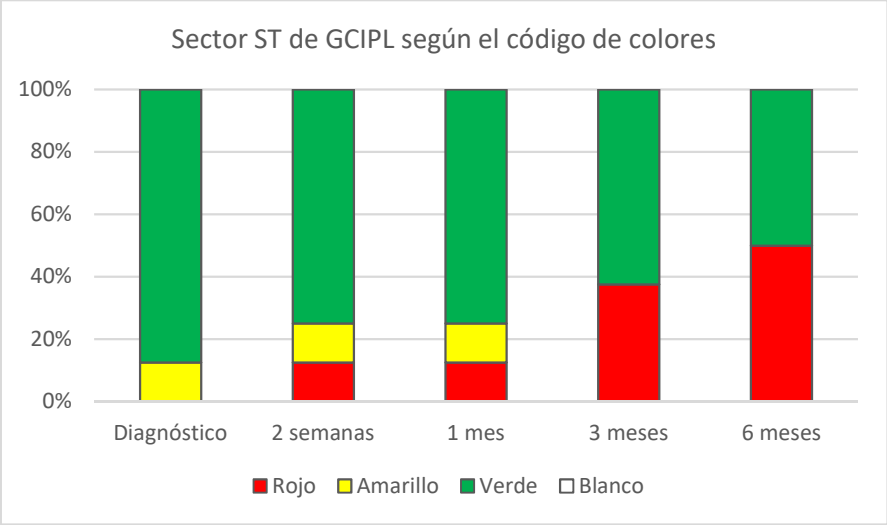


Figura 60. Clasificación del sector ST de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Sector inferior (I) de GCIPL:*

El valor medio del sector I de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de neuritis que en los ojos adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -20,5 ± 8,2µm (p=0,028) con respecto a los ojos contralaterales sanos. (Tabla 76).

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor del sector I entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 11,8%, 16,3%, 23,1% y 24,3%, a las dos semanas, uno, tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-9,8µm), con una reducción porcentual del 11,8% (p=0,042).

Ningún paciente con neuritis óptica anterior mostró daño en el sector I de GCIPL al diagnóstico según la clasificación por colores.

A las dos semanas de seguimiento, el 12,5% de los ojos tenía valores disminuidos en este sector, mientras que, un 25% mostró daño al mes de evolución. A los tres y seis meses de seguimiento, el 37,5% y 50% de los ojos respectivamente, presentaba daño en el sector I.

Sector I	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	83±6,5	73,2±5,4	-9,8(-11,8%) **0,042**	69,5±8,9	-13,5(-16,3%) **0,027**	63,8±9,4	-19,2(-23,1%) **0,012**	62,8±9,7	-20,2(-24,3%) **0,001**
Adelfo	82,3±7,9	81,3±7,6	-1(-1,2%) 0,342	81,8±8	-0,5(-0,6%) 0,681	82,5±7,1	+0,2(+0,3%) 0,787	83,3±7,2	+1(+1,2%) 0,382
P (Neuritis vs adelfo)	0,916	**0,043**		**0,028**		**0,028**		**0,028**	

Tabla 76.Comparación de sector I de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

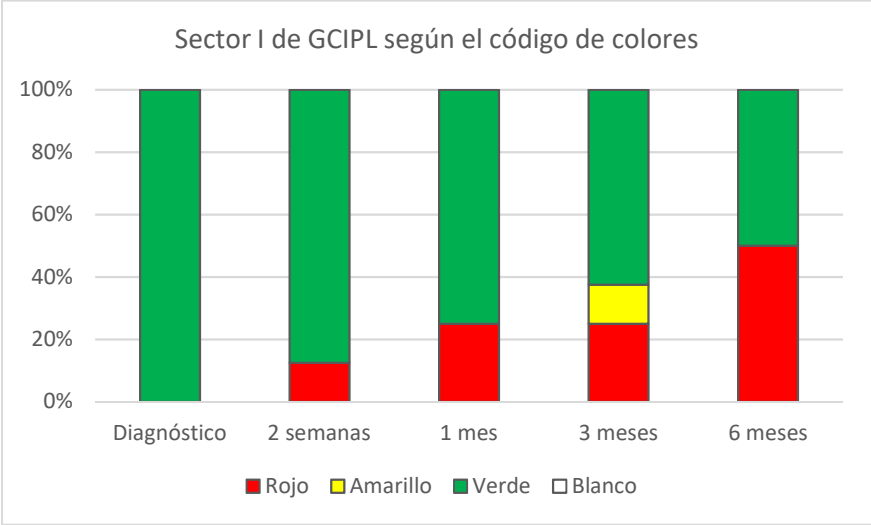


Figura 61. Clasificación del sector I de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Sector ínfero-nasal (IN) de GCIPL:*

El valor medio del sector IN de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de neuritis que en el ojo adelfo sano a partir del primer mes de seguimiento; como puede verse en la tabla 77. A los seis meses, observamos una reducción de -26,3 ± 9,5µm (p=0,027) con respecto a los ojos contralaterales sanos.

En los ojos con neuritis, se produjo un adelgazamiento significativo del sector IN a partir del primer mes, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 22,2%, 26% y 26,7%, en el primer, tercer y sexto mes del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre las dos semanas y el primer mes (-9,3µm), con una reducción porcentual del 12,4% (p=0,026).

Ningún paciente con neuritis óptica anterior mostró daño en el sector IN de GCIPL al diagnóstico según la clasificación por colores. A las dos semanas, el 12,5% de los ojos tenía valores disminuidos en este sector; mientras que un 37,5% mostró daño en el primer y tercer mes de seguimiento. A los seis meses, el 62,5% de los ojos presentó valores disminuidos para el sector IN de GCIPL.

Sector IN	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	84,8±7,3	75,3±10,4	-9,5(-11,2%) 0,052	66±9,2	-18,8(-22,2%) **0,029**	62,7±10,2	-22,1(-26%) **0,028**	62,2±10,4	-22,6(-26,7%) **0,010**
Adelfo	85,2±8,6	84,6±8,1	-0,6(-0,7%) 0,563	84,8±8,9	-0,4(-0,5%) 0,760	85,2±8,3	0(0%) 0,842	85,8±7,8	+0,6(+0,7%) 0,833
P (Neuritis vs adelfo)	0,833	0,093		**0,028**		**0,028**		**0,027**	

Tabla 77. Comparación de sector IN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

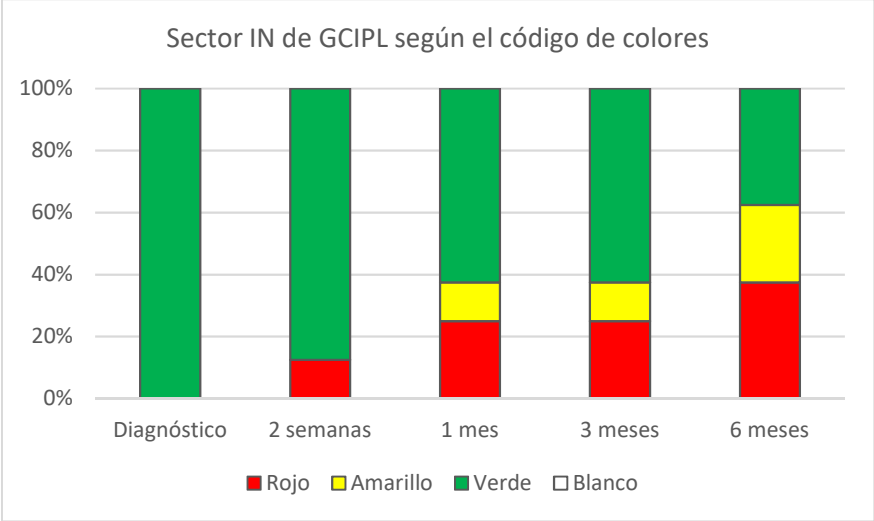


Figura 62. Clasificación del sector IN de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Sector ínfero-temporal (IT) de GCIPL:*

El valor medio del sector IT de GCIPL fue significativamente menor en el grupo de neuritis que en los ojos adelfos sanos a partir del primer mes de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -18,6 ± 10,6µm (p=0,028) con respecto a los ojos contralaterales sanos. (Tabla 78).

Se produjo un adelgazamiento significativo del sector IT a partir del primer mes en los ojos con neuritis, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 13,2%, 21,1% y 22,9% en el primer, tercer y sexto mes del seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento en este sector se produjo entre las dos semanas y el primer mes (-7,3µm), con una reducción porcentual del 8,8% (p=0,052).

Ningún paciente con neuritis óptica anterior mostró daño en el sector IT de GCIPL al diagnóstico. A las dos semanas y el primer mes de seguimiento, el 25% de los ojos presentó valores disminuidos en este sector. En el tercer y sexto mes de evolución, el 37,5% y 50% de los ojos respectivamente, mostraban valores por debajo de la normalidad.

Sector IT	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	83,3±6,2	76±5,4	-7,3(-8,8%) 0,052	72,3±6,9	-11(-13,2%) **0,027**	65,7±9	-17,6(-21,1%) **0,027**	64,2±9,8	-19,1(-22,9%) **0,018**
Adelfo	83±10	83,5±7,2	+0,5(+0,6%) 0,428	82,3±8,9	-0,7(-0,8%) 0,402	83±9,1	0(0%) 0,929	82,8±8,9	-0,2(-0,2%) 0,803
P (Neuritis vs adelfo)	0,715	0,055		**0,027**		**0,028**		**0,028**	

Tabla 78. Comparación de sector IT de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

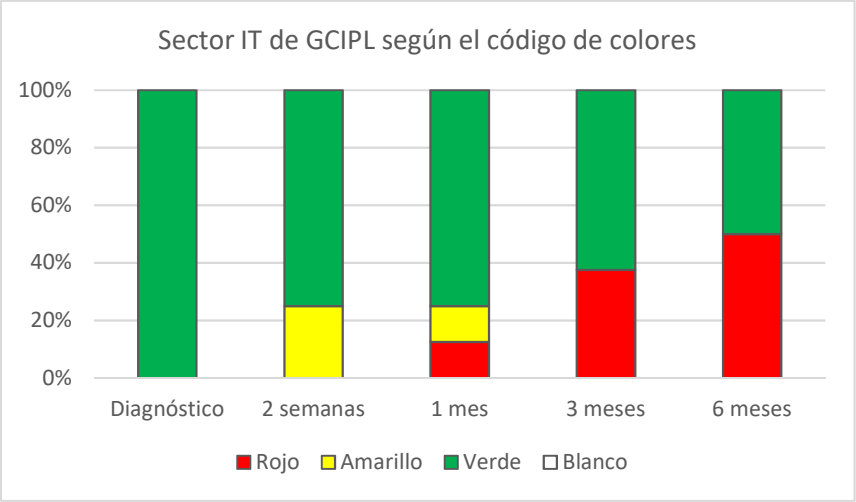


Figura 63. Clasificación del sector IT de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

5.4.2.2 HemiGCIPL superior e inferior:

- *Valores hemiGCIPL superior*

El valor medio de hemiGCIPL superior fue significativamente menor en los ojos con neuritis que en los ojos adelfos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento; como muestra la tabla 79. A los seis meses, observamos una reducción de -18,9 ± 7,9 µm (p=0,028) con respecto a los adelfos sanos.

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor de hemiGCIPL superior entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual del 11%, 16,3%, 21,3% y 22,3%, a las dos semanas, primer, tercer y sexto mes, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-9,4 µm) con una reducción porcentual de 11% (p=0,045).

- *Valores de hemiGCIPL inferior*

El valor medio de hemiGCIPL inferior fue significativamente menor en los ojos con neuritis que, en los ojos adelfos sanos a partir del primer mes de seguimiento. A los seis meses, observamos una reducción de -20,9 ± 8,8 µm (p=0,028) con respecto a los adelfos sanos. (Tabla 80).

Se produjo un adelgazamiento significativo del valor de hemiGCIPL inferior a partir del primer mes en los ojos con neuritis, con una reducción porcentual del 16,2%, 23,4% y 24,7% en el primer, tercer y sexto mes de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y las dos semanas (-8,9 µm) con una reducción porcentual de 10,6% (p=0,630).

HemiGCIPL superior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	85,5±5,6	76,1±5,2	-9,4(-11%) **0,045**	71,6±7,4	-13,9(-16,3%) **0,042**	67,3±9,7	-18,2(-21,3%) **0,036**	66,4±10,2	-19,2(-22,3%) **0,040**
Adelfo	86,5±7,8	85,3±7.9	-1,2(-1,4%) 0,765	85,6±7,9	-0,9(-1%) 0,221	85,4±7,7	-1,1(-1,3%) 0,662	85,3±8,2	-1,2(-1,4%) 0,765
P (Neuritis vs adelfo)	0,463	**0,046**		**0,028**		**0,027**		**0,028**	

Tabla 79. Comparación de HemiGCIPL superior al diagnóstico, dos semanas, al mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

HemiGCIPL inferior	Aguda	2 semanas		1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Neuritis	83,7±6,2	74,8±8,5	-8,9(-10,6%) 0,630	70,1±6,1	-13,6(-16,2%) **0,045**	64,1±9,2	-19,6(-23,4%) **0,009**	63±9,8	-20,7(-24,7%) **0,012**
Adelfo	83,5±8,6	82,8±8,2	-0,7(-0,8%) 0,385	83±8,4	-0,5(-0,5%) 0,576	83,5±7,9	0(0%) 0,992	84±7,6	+0,5(+0,5%) 0,660
P (Neuritis vs adelfo)	0,917	0,116		**0,028**		**0,028**		**0,028**	

Tabla 80. Comparación de HemiGCIPL inferior al diagnóstico, dos semanas, al mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

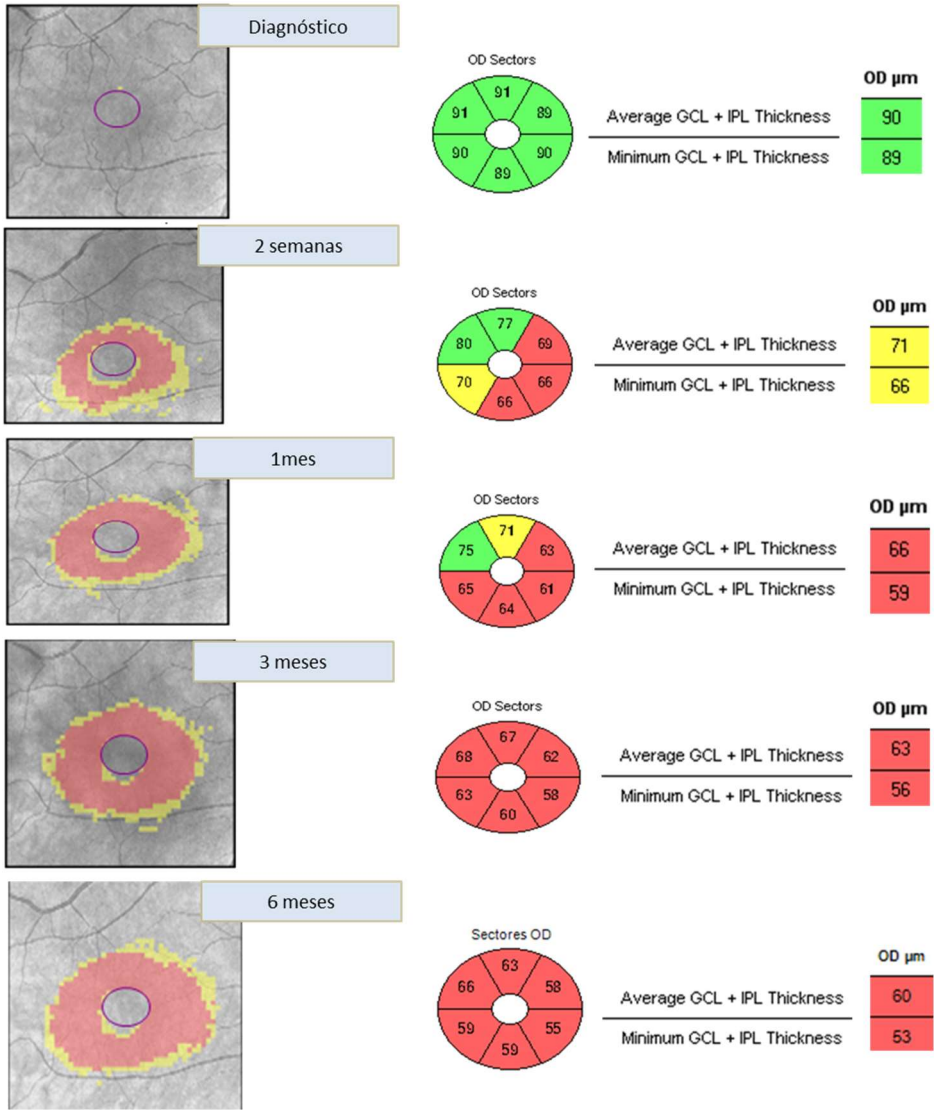


Figura 64.Paciente con neuritis óptica anterior. Imágenes de análisis de GCIPL mediante OCT-Cirrus, obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento.

5.4.3 Estudio de correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:

- *Correlación de GCIPL min con CFNRp av.*

En pacientes con neuritis óptica anterior, encontramos fuerte correlación significativa entre los valores de GCIPL min a partir de la segunda semana de seguimiento y los valores de CFNRp av a los seis meses; como puede verse en la tabla 81.

GCIPLmin	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,371 P= 0,468	0,377 P= 0,461	0,400 P= 0,485	0,471 P= 0,322	0,464 P= 0,354
2 semanas	-0,290 P= 0,577	0,015 P= 0,978	0,680 P= 0,262	0,706 P= 0,195	**0,868** **P=0,025**
1 mes	-0,143 P= 0,787	0,116 P= 0,827	0,700 P= 0,188	0,757 P= 0,137	**0,824** **P= 0,044**
3 meses	-0,257 P= 0,623	0,029 P= 0,957	0,700 P= 0,188	0,771 P= 0,068	**0,812** **P= 0,045**
6 meses	-0,257 P= 0,623	0,029 P= 0,957	0,700 P= 0,188	0,771 P= 0,068	**0,812** **P= 0,045**

Tabla 81.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Correlación de GCIPL av con CFNRp av.*

Encontramos fuerte correlación significativa entre los valores de GCIPL av a partir del primer mes de seguimiento y los valores de CFNRp av a los seis meses (Tabla 82).

GCIPL av	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,371 P= 0,468	0,377 P= 0,461	0,400 P= 0,485	0,471 P= 0,322	0,464 P= 0,354
2 semanas	-0,203 P= 0,700	0,274 P= 0,609	0,700 P= 0,188	0,719 P= 0,138	0,735 P=0,096
1 mes	-0,290 P= 0,577	0,215 P= 0,678	0,700 P= 0,188	0,706 P= 0,155	**0,868** **P= 0,025**
3 meses	-0,029 P= 0,957	0,232 P= 0,658	0,555 P= 0,137	0,643 P= 0,106	**0,812** **P= 0,045**
6 meses	0,257 P= 0,623	0,229 P= 0,657	0,549 P= 0,138	0,671 P= 0,102	**0,812** **P= 0,045**

Tabla 82. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Correlación de hemiGCIPL superior con CFNRp superior.*

Observamos una correlación significativa entre hemiGCIPL superior a partir del primer mes de seguimiento con los valores del cuadrante superior de CFNRp a los seis meses.

HemiGCIPL superior	CFNRp superior				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 Mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,086 P= 0,872	0,500 P= 0,200	0,400 P= 0,402	0,300 P= 0,624	0,390 P= 0,445
2 semanas	-0,257 P= 0,623	0,400 P= 0,402	0,390 P= 0,445	0,456 P= 0,325	0,530 P=0,151
1 mes	-0,086 P= 0,872	0,500 P= 0,200	0,545 P= 0,105	0,555 P= 0,102	**0,707** **P= 0,031**
3 meses	0,143 P= 0,787	0,500 P= 0,200	0,500 P= 0,200	0,545 P= 0,105	**0,696** **P= 0,042**
6 meses	0,314 P= 0,544	0,400 P= 0,402	0,545 P= 0,105	0,576 P= 0,089	**0,653** **P= 0,045**

Tabla 83.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y el sector superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis anterior.

- *Correlación de hemiGCIPL inferior con CFNRp inferior.*

Detectamos una correlación significativa entre los valores de hemiGCIPL inferior en el tercer y sexto mes de seguimiento, con los valores del cuadrante inferior de CFNRp a los seis meses (0,820, p=0,046 y 0,790, p=0,031, respectivamente).

HemiGCIPL inferior	**CFNRp inferior**				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 Mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,429 P= 0,397	0,400 P= 0,402	0,500 P= 0,200	0,572 P= 0,192	0,554 P= 0,205
2 semanas	-0,371 P= 0,468	0,205 P= 0,741	0,400 P= 0,402	0,462 P= 0,385	0,540 P=0,268
1 mes	0,086 P= 0,872	0,462 P= 0,385	0,500 P= 0,200	0,500 P= 0,200	0,544 P= 0,265
3 meses	0,143 P= 0,787	0,371 P= 0,468	0,462 P= 0,385	0,500 P= 0,200	**0,820** **P= 0,046**
6 meses	0,143 P= 0,787	0,371 P= 0,468	0,400 P= 0,402	0,559 P= 0,195	**0,790** **P=0,031**

Tabla 84. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior y el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis anterior.

5.4.4 Estudio de correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales.

5.4.4.1 Correlación entre parámetros estructurales y la AV.

La AV media no mostró diferencias significativas entre el momento agudo (0,7; SD:0,2) y los 6 meses de seguimiento (0,9; SD: 0,1), (p=0,109).

- *Correlación de CFNRp av con la AV.*

No encontramos correlación significativa entre los valores de CFNRp av en las distintas fases del seguimiento y el valor de la AV inicial ni a los seis meses del seguimiento (p>0,115).

- *Correlación de GCIPL min con la AV.*

En los pacientes con neuritis ópticas anteriores no encontramos correlación estadísticamente significativa entre los valores de GCIPL min en ninguna de las fases del estudio con los valores de la AV inicial ni a los seis meses (p>0,109).

- *Correlación de GCIPL av con la AV.*

No encontramos correlación estadísticamente significativa entre los valores de GCIPL av en ninguna de las fases del estudio con los valores de la AV inicial ni a los seis meses (p>0,109).

5.4.4.2 Correlación entre parámetros estructurales e índices perimétricos.

La tabla 85 recoge los valores de los índices perimétricos obtenidos en el momento diagnóstico y a los 6 meses del seguimiento en los pacientes con neuritis óptica anterior.

	Diagnóstico **Media(DS)**	**6 meses** **Media(DS)**	**P**
DM (dB)	-14,6 (11,7)	-7,3 (9,0)	0,028
VFI (%)	57,3 (37,0)	83,4 (28,1)	0,027

Tabla 85. Índices perimétricos en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Correlación de CFNRp av con la DM del campo visual.*

No encontramos correlación significativa entre los valores de CFNRp av en las distintas fases del seguimiento y los valores de la DM inicial.

Las correlaciones entre los valores promedios de CFNRp y los valores de la DM a los seis meses de seguimiento fueron significativas (-0,928; p=0,008).

	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	-0,200 P= 0,747	-0,377 P= 0,461	-0,432 P= 0,272	-0,657 P= 0,156	-0,696 P= 0,125
DM 6 meses	-0,203 P= 0,700	-0,371 P=0,468	-0,500 P= 0,391	-0,600 P= 0,208	**-0,928** **P= 0,008**

Tabla 86. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Correlación de GCIPL min con la DM del campo visual.*

Encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL min a los tres y seis meses de seguimiento con la DM inicial (-0,829, p=0,042 y -0,829, p=0,042; respectivamente).

En este grupo encontramos una fuerte correlación significativa entre los valores de GCIPL min a las dos semanas de seguimiento y la DM a los seis meses (-0,841, p=0,036), no encontrando correlación significativa en el resto de fases del estudio.

Los ojos con clasificación cromática anormal (amarillo/rojo) del valor GCIPL min a las dos semanas de seguimiento, presentaron significativamente peores valores de DM a los seis meses, que los pacientes sin anomalía en GCIPL min (p=0,045).

	GCIPL min				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	-0,029 P= 0,957	-0,570 P=0,285	-0,641 P= 0,156	**-0,829** **P= 0,042**	**-0,829** **P= 0,042**
DM 6 meses	-0,371 P= 0,468	**-0,841** **P=0,036**	-0,543 P= 0,266	-0,771 P= 0,072	-0,771 P= 0,072

Tabla 87.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Correlación de GCIPL av con la DM del campo visual.*

Encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL av a los tres y seis meses del seguimiento y el valor de la DM inicial (-0,829, p=0,040 y -0,829, p=0,042; respectivamente).

También, obtuvimos una fuerte correlación significativa entre los valores de GCIPL av al mes del diagnóstico y la DM a los seis meses del seguimiento (-0,841, p=0,036); no siendo significativo en el resto de fases estudiadas.

Los ojos con daño según la clasificación por colores en el valor de GCIPL av a las dos semanas de seguimiento, presentaron peores valores en la DM a los seis meses (p=0,011), comparado con los pacientes sin anomalía en este parámetro.

	GCIPL av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM diagnóstico	-0,029 P= 0,957	-0,754 P=0,084	-0,807 P= 0,054	**-0,829** **P= 0,040**	**-0,829** **P= 0,042**
DM 6 meses	-0,371 P= 0,468	-0,667 P=0,148	**-0,841** **P= 0,036**	-0,768 P= 0,111	-0,771 P= 0,072

Tabla 88.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Correlación de CFNRp av con VFI del campo visual.*

No encontramos correlación significativa entre los valores de CFNRp av en las distintas fases del seguimiento y el valor del VFI inicial.

Las correlaciones entre los valores promedios de CFNRp y los valores de la VFI a los seis meses de seguimiento fueron significativas (-0,928; p=0,008).

	CFNRp av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	-0,377 P= 0,461	-0,657 P=0,156	0,200 P= 0,747	0,286 P= 0,495	0,371 P= 0,468
VFI 6 meses	-0,203 P= 0,700	-0,371 P=0,468	-0,500 P= 0,391	-0,600 P= 0,208	**-0,928** **P= 0,008**

Tabla 89. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la VFI inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior

- *Correlación de GCIPL min con el VFI del campo visual.*

La correlación entre los valores de GCIPL min y el VFI inicial fue significativa a partir del tercer mes de seguimiento (0,829, p=0,042 y 0,829, p= 0,042, en el tercer y sexto mes respectivamente).

En los pacientes con neuritis, se encontró una fuerte correlación significativa entre los valores de GCIPL min a las dos semanas de seguimiento y el VFI a los seis meses (0,841, p=0,036) y entre GCIPL min al mes y el VFI final (0,900, p=0,037). La correlación no fue significativa a partir del tercer mes de seguimiento como puede verse en la tabla 90.

Los ojos con clasificación cromática alterada (amarillo/rojo) en el valor de GCIPL min a las dos semanas de seguimiento, presentaron significativamente peores valores en el VFI a los seis meses que los pacientes clasificados como normal (p=0,045).

	GCIPL min				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	-0,029 P= 0,957	0,570 P=0,285	0,641 P= 0,104	**0,829** **P= 0,042**	**0,829** **P= 0,042**
VFI 6 meses	0,200 P= 0,747	**0,841** **P=0,036**	**0,900** **P= 0,037**	0,771 P= 0,072	0,771 P= 0,072

Tabla 90.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior.

- *Correlación de GCIPL av con el VFI del campo visual.*

Encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL av a los tres y seis meses con los valores de VFI al diagnóstico (0,829, p=0,040 y 0,829, p=0,042; respectivamente).

La correlación fue significativa entre los valores de GCIPL av en el primer mes de seguimiento y el valor de VFI a los seis meses (0,841, p=0,036); no encontrando correlación entre el resto de fases del estudio.

Los ojos con anomalía en la clasificación por colores en el valor de GCIPL av a las dos semanas de seguimiento, presentaron peores valores en el VFI a los seis meses (p=0,010).

	GCIPL av				
	Diagnóstico	**2 semanas**	**1 Mes**	**3 meses**	**6 meses**
VFI diagnóstico	-0,029 P= 0,957	0,754 P=0,084	0,670 P= 0,104	**0,829** **P= 0,040**	**0,829** **P= 0,042**
VFI 6 meses	0,371 P= 0,468	0,667 P=0,148	**0,841** **P= 0,036**	0,714 P= 0,111	0,771 P= 0,072

Tabla 91.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior.

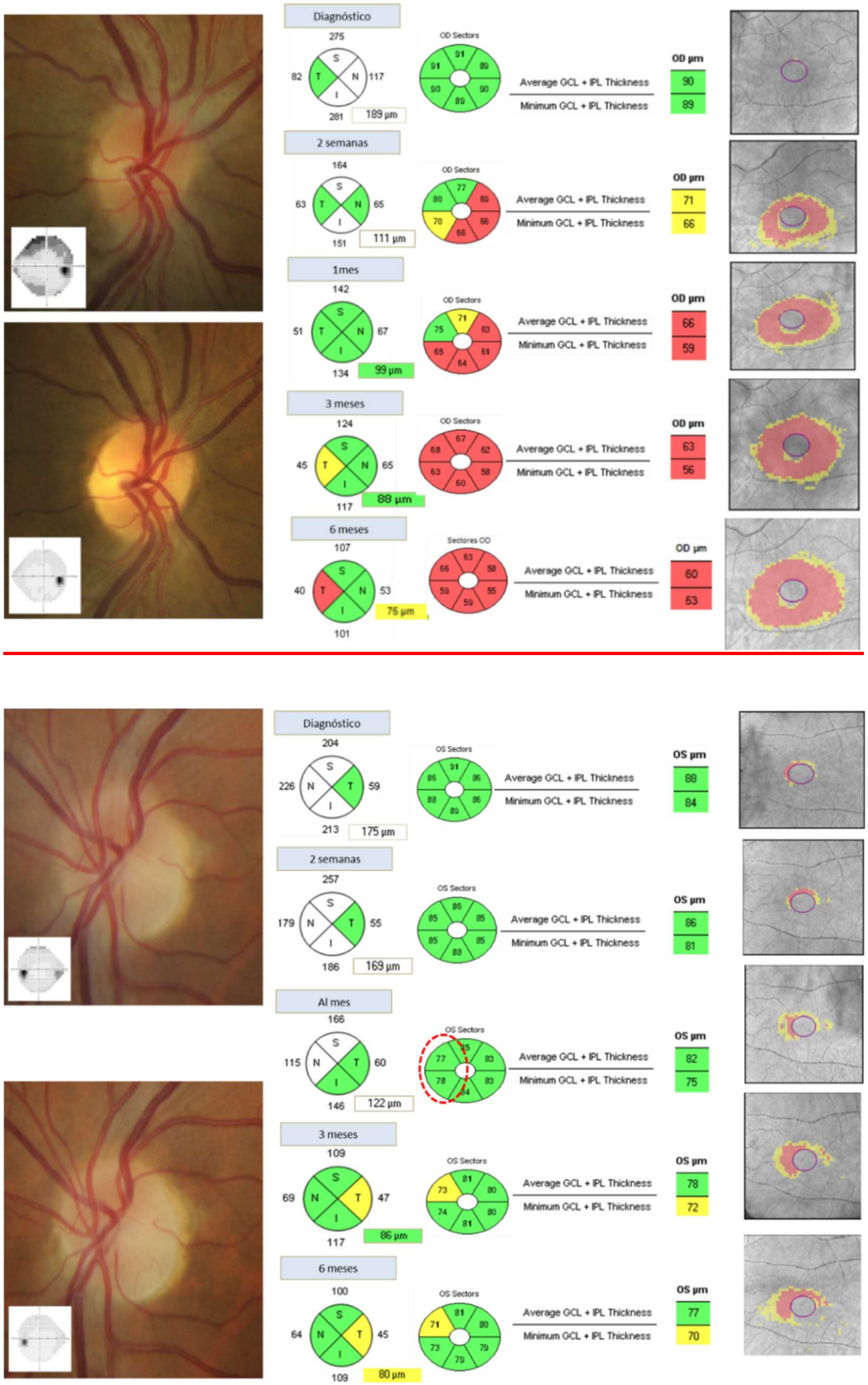


Figura 65.Imagen superior: neuritis óptica anterior ojo derecho. OCT-Cirrus de CFNRp y GCIPL obtenidas en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento. Se observa daño en GCIPL según la clasificación por colores desde la segunda semana de seguimiento y daño apreciable en CFNRp a partir del tercer mes. Imagen inferior: neuritis óptica anterior ojo izquierdo. Se observa descenso gradual en los valores absolutos de los sectores SN e IN, GCIPL min y av, que no es evidente según la clasificación por colores hasta el tercer mes. CFNRp muestra daño cromático en el cuadrante temporal a los tres meses de evolución.

5.5 Papiledema.

Se incluyeron un total de 26 ojos de 13 pacientes con papiledema; de los cuales cuatro (30,8%) fueron hombres y nueve (69,2%) mujeres. La edad media fue de 41,8 ± 13,4 años (rango 20-67 años). Todos los sujetos eran de raza blanca.

Todos los papiledemas incluidos, fueron de reciente diagnóstico, secundarios a HII y grado ≤ 3 en la clasificación de Frisén.

En el 30,8% de los ojos, los parámetros de OCT fueron recogidos antes de la punción lumbar y en el 69,2% tras punción, con una media de 3,6 ± 1,3 días (rango 2-7 días).

Todos los pacientes fueron tratados con Acetazolamida oral y cuatro pacientes requirieron cirugía de derivación.

En el grupo control se incluyeron 26 ojos de 13 pacientes sanos; de los cuales cuatro fueron hombres (30,8%) y nueve (69,2%) mujeres. La edad media de los controles fue 42,7 ± 12,6 años (rango 24-67 años). Todos los sujetos eran de raza blanca.

5.5.1 Capa de fibras nerviosas peripapilar (CFNRp):

5.5.1.1 Valor promedio (CFNRp av):

La tabla 92 representa la evolución del valor promedio de la CFNRp av desde el momento del diagnóstico hasta los 6 meses, en los ojos afectos y en los controles sanos.

El valor medio de CFNRp av fue significativamente mayor en el grupo de papiledemas que en los controles sanos hasta el tercer mes de seguimiento. A los seis meses, el valor de CFNRp av en el grupo de papiledemas no mostró diferencias significativas con respecto a los controles (+4,3 ± 16,1 μm, p= 0,216).

En los ojos con papiledema, se produjo una disminución significativa del valor CFNRp av entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 30,3%, 45,6% y 54,5%, en el primer, tercer y sexto mes de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y el primer mes (-64,2µm), con una reducción porcentual del 30,3% (p=0,043).

Al diagnóstico, el 84,6% de los ojos con papiledema presentaron valores en CFNRp av por encima de límites normales según la clasificación por colores.

En el primer mes, el 50% de los ojos seguía manteniendo valores aumentados y el 50% restante, dentro de límites normales. A los tres meses del seguimiento, un 19% de los ojos seguía mostrando valores anormalmente aumentados en CFNRp av; mientras que, un 3,8% de los ojos presentaron valores disminuidos en este parámetro. A los seis meses, el 96,2% de los ojos volvió a valores en rango normal y un 3,8% presentó valores anormalmente disminuidos.

CFNRp av	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD (rango)	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P
Papiledema	212,2±92,9 (100-401)	148±64,9 (97-308)	-64,2(-30,3%) **0,043**	115,5±34,2 (90-220)	-96,7(-45,6%) **0,001**	96,6±11,4 (67-121)	-115,6(-54,5%) **<0,001**
Controles	92,3±8,7 (78-106)	94±7,8 (82-104)	+1,7(+1,8%) 0,583	93,7±8,2 (78-107)	+1,4(+1,5%) 0,674	93,3±7,6 (77-110)	+1(+1%) 0,689
P (Papiledemas vs controles)	**<0,001**	**<0,001**		**0,001**		0,216	

Tabla 92. Comparación de espesores CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

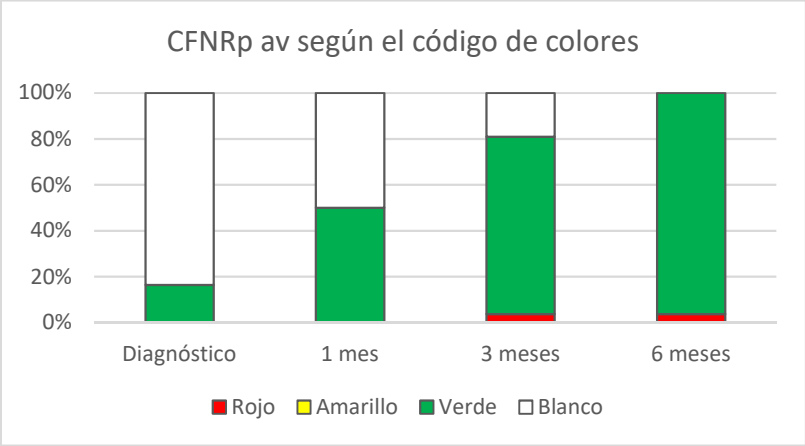


Figura 66. Clasificación de CFNRp av según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

5.5.1.1 Cuadrantes de CFNRp:

- *Cuadrante superior de CFNRp:*

El valor medio fue significativamente mayor en el grupo de papiledemas que en los controles sanos hasta el tercer mes de seguimiento; como puede observarse en la tabla 93. A los seis meses, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (p= 0,835).

En los ojos con papiledema, se produjo una disminución significativa del valor del cuadrante superior de CFNRp a partir del tercer mes de seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 51,4% y 57,5% a los tres y seis meses, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y el primer mes (-78,3µm), con una reducción porcentual del 29,8% (p=0,062).

En el momento del diagnóstico y primer mes de seguimiento, el 76,2% de los ojos con papiledema presentaron valores por encima de la normalidad para el cuadrante superior de CFNRp; no encontrando valores reducidos en estas fases según la clasificación codificada por colores. A los tres y seis meses de seguimiento, el 3,8% y 15,2% de los ojos mostraba valores anormalmente disminuidos en este cuadrante, respectivamente.

CFNRp superior	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	262,6±161,7	184,3±86,3	-78,3(-29,8%) 0,062	127,6±29,3	-135(-51,4%) **0,001**	111,6±21,6	-151(-57,5%) **<0,001**
Controles	112,8±16,8	114,9±15,5	+2,1(+1,8%) 0,535	116±11,2	+3,2(+2,8%) 0,324	116,3±11,5	+3,5(+3,1%) 0,302
P **(Papiledemas vs controles)**	**<0,001**	**0,003**		**0,008**		0,835	

Tabla 93. Comparación de espesores del cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

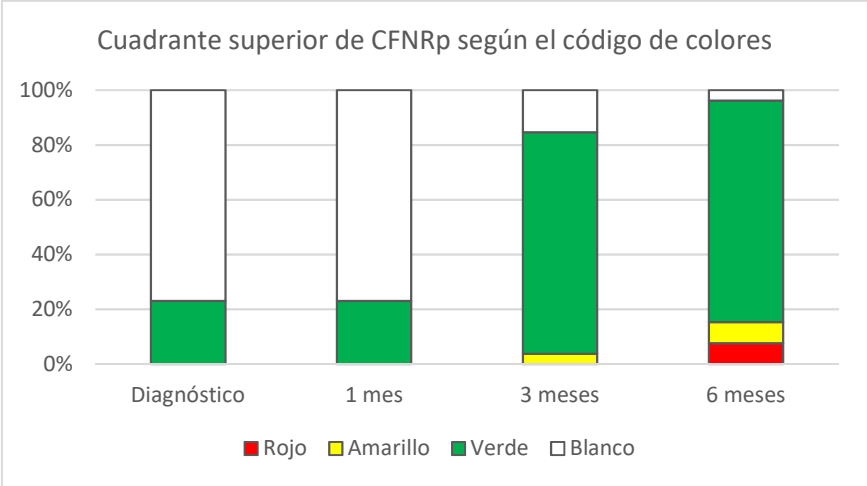


Figura 67. Clasificación de cuadrante superior de CFNRp según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Cuadrante temporal de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante temporal de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de papiledemas que en los controles sanos hasta el primer mes de seguimiento. En el tercer y sexto mes, no observamos diferencias significativas con respecto a los controles. (Tabla 94).

En los ojos con papiledema, se produjo una disminución significativa del valor del cuadrante temporal de CFNRp entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 27,4%, 46,9% y 47,7% en el primer, tercer y sexto mes de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y el primer mes (-33,3µm), con una reducción porcentual del 27,4% (p=0,05).

En el momento del diagnóstico, observamos valores aumentados del cuadrante temporal en el 65,8% de los ojos. En el primer mes de seguimiento, el 23,8% de los ojos continuaba con valores aumentados; mientras que, el 76,2% presentó valores dentro de la normalidad según la clasificación por colores. A partir de los tres meses y hasta el final del estudio, el 3,8% de los ojos mostró valores anormalmente reducidos para este cuadrante.

CFNRp temporal	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	121,6±68,2	88,3±25,4	-33,3(-27,4%) **0,05**	64,6±13,5	-57(-46,9%) **0,005**	63,6±10,1	-58(-47,7%) **<0,001**
Controles	63,8±7,2	62,1±9,1	-1,7(-2,6%) 0,222	62,7±7,3	-1,1(-1,7%) 0,315	63,2±7,7	-0,6(-0,9%) 0,582
P **(Papiledemas vs controles)**	**<0,001**	**<0,001**		0,875		0,797	

Tabla 94. Comparación de espesores del cuadrante temporal de CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

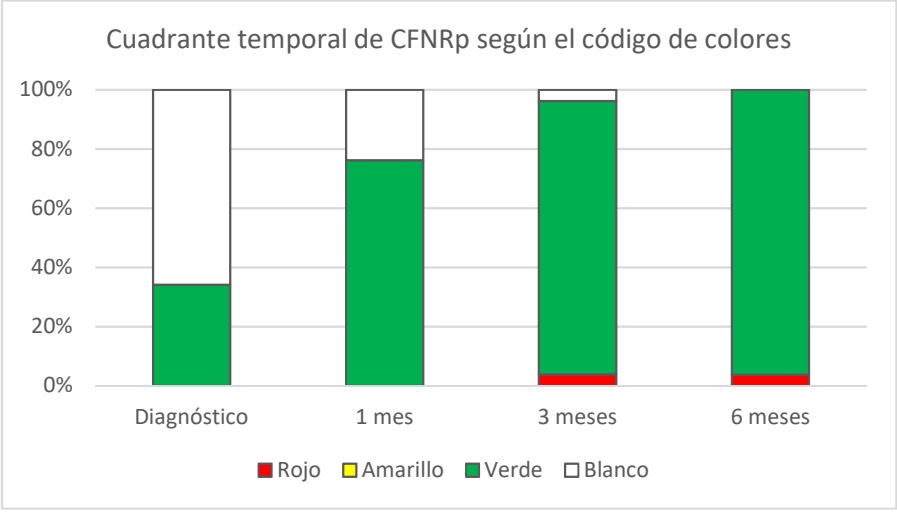


Figura 68. Clasificación del cuadrante temporal de CFNRp según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Cuadrante inferior de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante inferior de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de papiledemas que en los controles sanos durante todo el seguimiento. A los seis meses, el valor del cuadrante inferior de CFNRp en el grupo de papiledemas mostró un aumento de 13,6% (p= 0,004) con respecto a los controles. (Tabla 95).

Se produjo una disminución significativa del valor del cuadrante inferior de CFNRp entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento en los ojos con papiledema, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 29,9%, 39,7% y 53,8% en el primer, tercer y sexto mes de seguimiento, respectivamente.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y el primer mes (-90,9µm), con una reducción porcentual del 29,9% (p=0,004).

En el momento del diagnóstico y en el primer mes, el 96,2% y el 88,6% de los ojos con papiledema presentaron valores por encima de la normalidad para el cuadrante inferior de CFNRp, respectivamente.

A los tres meses, el 50% de los ojos presentaba valores dentro de la normalidad para este sector, sin encontrar valores disminuidos según la clasificación por colores. A los seis meses de seguimiento, un 3,8% de los ojos presentaba valores por debajo de la normalidad; mientras que, en un 19% persistían cifras anormalmente aumentadas en este cuadrante.

CFNRp inferior	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	301,2±140,3	210,9±110,9	-90,3(-29,9%) **0,004**	181,6±73,5	-119,6(-39,7%) **0,001**	139±19,8	-162,2(-53,8%) **<0,001**
Controles	121,2±15,9	124±11,1	+2,8(+2,3%) 0,212	124,1±12,3	+2,9(+2,4%) 0,315	122,3±11,7	+1,1(+0,9%) 0,582
P (Papiledemas vs controles)	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**		**0,040**	

Tabla 95. Comparación de espesores del cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

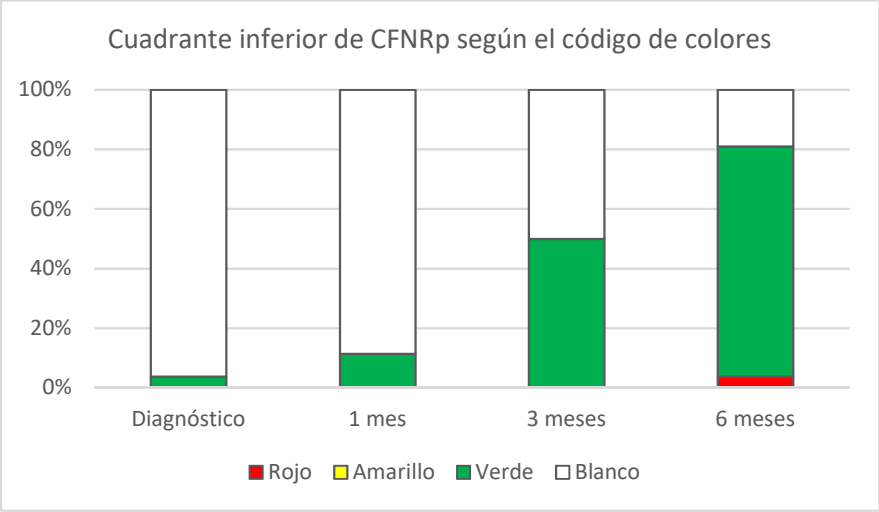


Figura 69. Clasificación del cuadrante inferior de CFNRp según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Cuadrante nasal de CFNRp:*

El valor medio del cuadrante nasal de CFNRp fue significativamente mayor en el grupo de papiledemas que, en el ojo adelfo sano hasta el tercer mes de seguimiento. A los seis meses, el valor del cuadrante nasal en el grupo de papiledemas no mostró diferencias significativas con respecto a los controles (+2%; p= 0,663) (Tabla 96).

En los ojos con papiledema, se produjo una disminución significativa del valor del cuadrante nasal de CFNRp entre el momento del diagnóstico y todas las fases del seguimiento, con una reducción porcentual respecto a la fase aguda del 33,8%, 46% y 56,8% en el primer, tercer y sexto mes de evolución.

El mayor adelgazamiento se produjo entre el diagnóstico y el primer mes (-55,3µm), con una reducción porcentual del 33,8% (p=0,016).

En el momento de diagnóstico y en el primer mes de seguimiento, el 81% y 45,6% de los ojos con papiledema presentaba valores anormalmente aumentados en el cuadrante nasal de CFNRp según la clasificación por colores.

A los tres meses, el 83,6% de los ojos mostraba valores dentro de la normalidad. En el sexto mes de seguimiento, el 92,4% de los ojos mantenía valores en rango normal, el 3,8% mostraba valores anormalmente altos, mientras que, otro 3,8% presentaba valores disminuidos en el cuadrante nasal de CFNRp.

CFNRp nasal	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	163,6±90,0	108,3±68,3	-55,3(-33,8%) **0,016**	88,3±39,5	-75,3(-46%) **0,001**	70,7±11,7	-92,9(-56,8%) **<0,001**
Controles	69,8±9,3	69,2±10,1	-0,6(-0,8%) 0,542	68,3±9,3	-1,5(-2,1%) 0,286	69,3±9,7	-0,5(-0,7%) 0,621
P (Papiledemas vs controles)	**<0,001**	**0,003**		**0,017**		0,663	

Tabla 96. Comparación de espesores del cuadrante nasal de CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

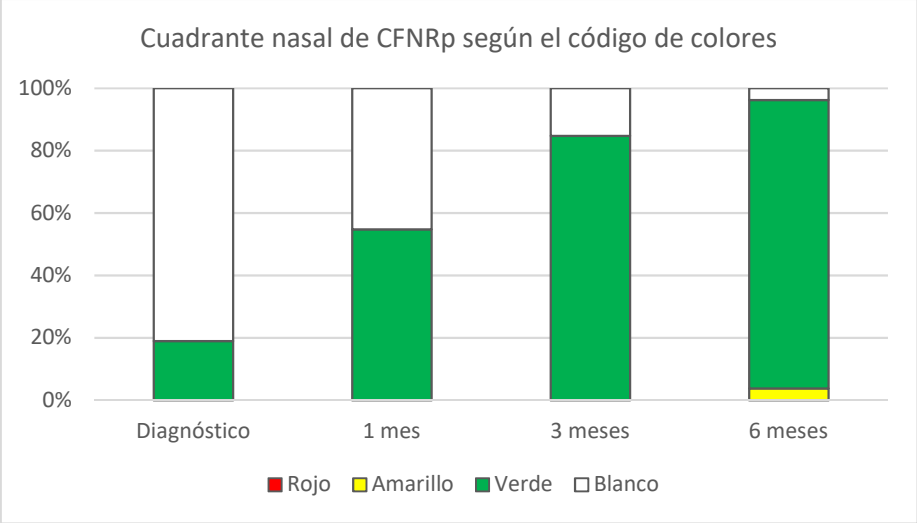


Figura 70. Clasificación del cuadrante nasal de CFNRp según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

5.5.2 Capa de células ganglionares más plexiforme interna (GCIPL):

5.5.2.1 GCIPL minimum (GCIPL min):

La tabla 97 recoge la evolución del valor promedio de GCIPL min desde el momento del diagnóstico hasta los 6 meses, en los ojos afectos y los controles sanos.

No detectamos diferencias significativas en el valor medio de GCIPL min en los ojos con papiledemas con respecto a los controles sanos en ninguna de las fases del seguimiento.

Tampoco observamos reducción significativa en el valor de GCIPL min entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento ($p>0,151$) en los ojos con papiledema.

Desde el momento del diagnóstico y hasta los seis meses de seguimiento, un 92,4% de los ojos con papiledema presentaron valores dentro de la normalidad en GCIPL min según la clasificación por colores; mientras que, un 7,6% de los ojos presentaba valores anormalmente reducidos.

GCIPLmin	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD (rango)	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P
Papiledema	79,6±6,9 (63-93)	82±3,6 (77-88)	+2,4(+3%) 0,151	76,3±5,9 (67-87)	-3,3(-4%) 0,553	78,2±5,8 (63-84)	-1,4(-1,7%) 0,616
Controles	82,5±4,6 (76-90)	83,1±3,4 (77-89)	+0,6(+0,7%) 0,999	82,7±4,2 (74-90)	+0,2(+0,2%) 0,579	82,4±3,9 (77-90)	-0,2(-0,1%) 0,668
P (Papiledemas vs controles)	0,221	0,721		0,080		0,442	

Tabla 97.Comparación GCIPL min al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

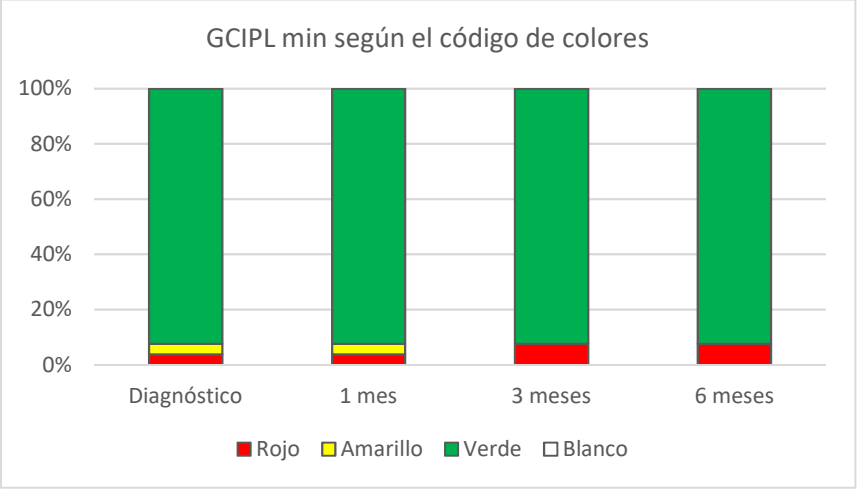


Figura 71. Clasificación de GCIPL min según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

5.5.2.1 GCIPL average (GCIPL av):

No detectamos diferencias significativas en el valor medio de GCIPL av en los ojos con papiledemas con respecto a los controles sanos en ninguna de las fases del seguimiento; como puede observarse en la tabla 98.

En los ojos con papiledema, tampoco observamos reducción significativa en el valor de GCIPL av entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento ($p>0,117$).

En el momento del diagnóstico, el 100% de los ojos de este grupo presentó valores dentro de la normalidad en GCIPL av. A partir del primer mes y hasta el final del seguimiento, el 3,8% de los ojos con papiledema mostró daño en GCIPL av según la clasificación por código de colores.

GCIPLav	Agudo	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD (rango)	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P	Media±SD (rango)	Diferencia (%) P
Papiledema	83,6±4,7 (76-93)	83,3±4,6 (72-90)	-0,3(-0,3%) 0,117	80,6±5,3 (72-89)	-3(-3,6%) 0,232	82,1±4,3 (70-87)	-1,5(-1,8%) 0,121
Controles	84±4,8 (76-91)	85,2±5,3 (75-91)	+1,2(+1,4%) 0,565	85,5±4,2 (77-91)	+1,5(+1,8%) 0,341	85,2±5 (74-90)	+1,2(+1,4%) 0,668
P (Papiledemas vs controles)	0,420	0,760		0,155		0,360	

Tabla 98. Comparación GCIPL av al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

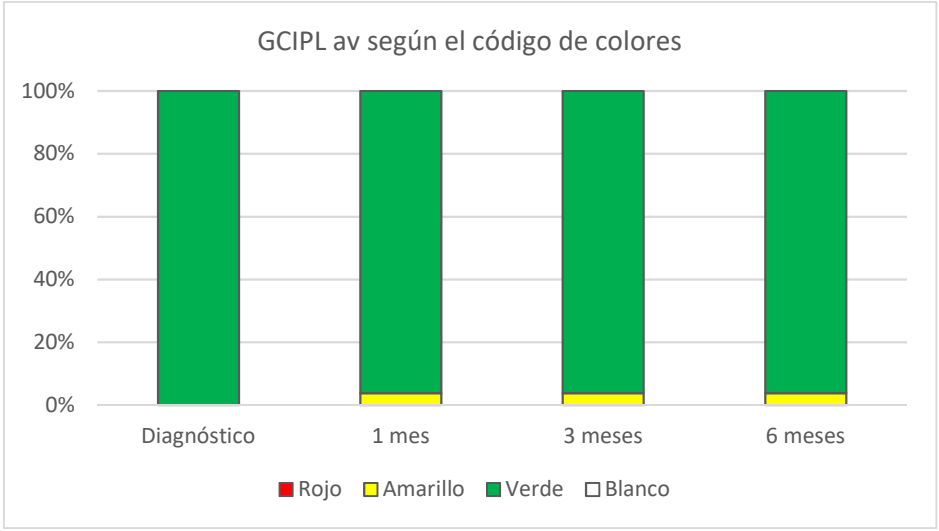


Figura 72. Clasificación de GCIPL av según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

5.5.2.2 Mapa de desviación de GCIPL:

En el momento de diagnóstico y en el primer mes de seguimiento, el 15,2% de los ojos con papiledema presentaba un mapa de GCIPL alterado. A partir del tercer mes y hasta el final del seguimiento, el 19% de los ojos mostró alteración en el mapa de desviación.

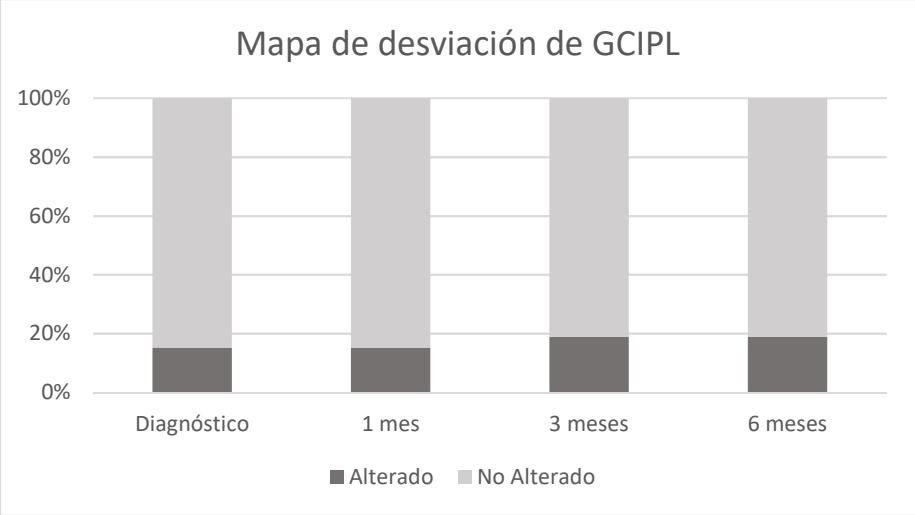


Figura 73. Porcentaje de ojos con papiledema y daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses del seguimiento.

5.5.2.3 Sectores de GCIPL:

- *Sector superior (S) de GCIPL:*

No encontramos diferencias significativas en el valor medio del sector S de GCIPL en los ojos con papiledema con respecto a los controles sanos en ninguna de las fases del seguimiento (p>0,399) (Tabla 99).

Tampoco observamos reducción significativa en este sector entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento (p>0,069) en los ojos con papiledema.

En el momento del diagnóstico y el primer mes de seguimiento, el 100% de los ojos mostraba valores dentro de la normalidad para el sector S de GCIPL según la clasificación por código de colores.

A partir de los tres meses y hasta el final del seguimiento, el 3,8% de los ojos presentó valores anormalmente reducidos en este sector.

Sector S	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	84,3±5,0	84,8±3,5	+0,5(+0,6%) 0,074	81,6±5,6	-2,7(-3,2%) 0,069	82,6±4,2	-1,7(-2%) 0,227
Controles	84,3±6,3	85,2±4,9	+0,9(+1%) 0,128	85,6±4,3	+1,3(+1,5%) 0,105	84,5±5,6	+0,2(+0,2%) 0,262
P (Papiledemas vs controles)	0,965	0,777		0,399		0,445	

Tabla 99. Comparación de sector S de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

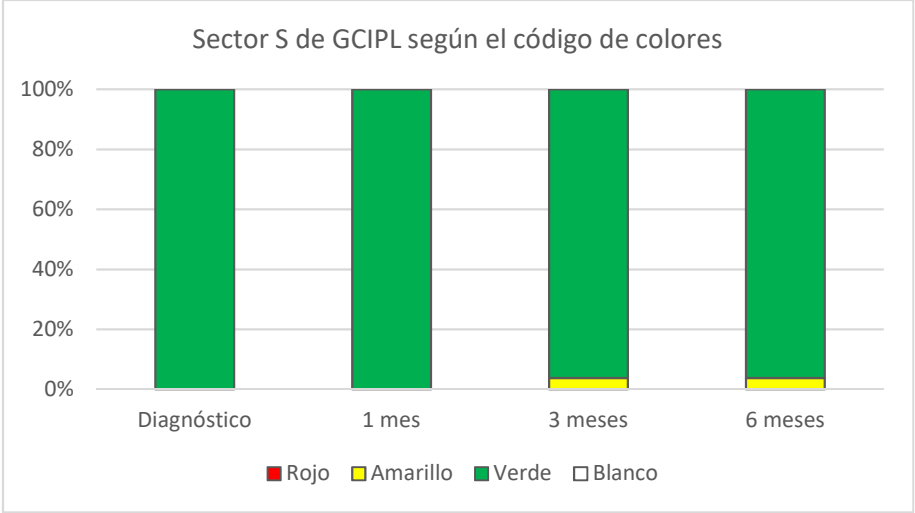


Figura 74. Clasificación del sector S de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Sector supero-nasal (SN) de GCIPL:*

No detectamos diferencias significativas en el valor medio del sector SN de GCIPL en los ojos con papiledema con respecto a los controles sanos en ninguna de las fases del seguimiento; como puede observarse en la tabla 100.

En los ojos con papiledema, no observamos reducción significativa en el valor del sector SN entre el momento del diagnóstico y el resto de fases estudiadas ($p>0,103$).

En el momento del diagnóstico y primer mes de seguimiento, un 7,6% de los ojos (dos ojos de un mismo paciente) presentaba valores anormalmente aumentados en el sector SN de GCIPL según la clasificación por colores; siendo normal en el resto de los ojos estudiados. A partir del tercer mes, solo el 3,8% de los ojos mostró valores anormalmente aumentados, registrándose valores dentro de la normalidad en el 96,2% restante.

Sector SN	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	86,5±6,3	87,8±4,5	+1,3(+1,5%) 0,103	83,2±5,9	-3,3(-3,8%) 0,211	84,2±4,8	-2,3(-2,6%) 0,125
Controles	85,2±5,8	83,8±4,9	-1,4(-1,6%) 0,207	85,6±5,3	+0,4(+0,5%) 0,176	84,5±5,6	-0,7(-0,8%) 0,343
P (Papiledemas vs controles)	0,531	0,545		0,512		0,662	

Tabla 100.Comparación de sector SN de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

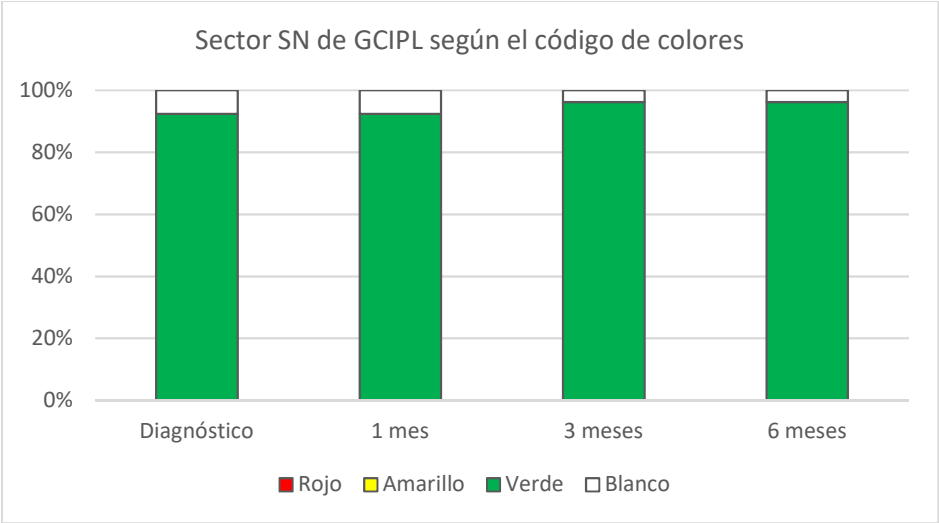


Figura 75. Clasificación del sector SN de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Sector supero-temporal (ST) de GCIPL*

No encontramos diferencias significativas en el valor medio del sector ST de GCIPL en los ojos con papiledema con respecto a los controles sanos en ninguna de las fases del seguimiento (p>0,071). (Tabla 101).

En los ojos con papiledema, tampoco observamos reducción significativa en el valor del sector ST de GCIPL entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento (p>0,146).

En el momento del diagnóstico, el 7,6 % de los ojos presentó valores por debajo de la normalidad en el sector ST según la clasificación por colores; mientras que, el 92,4% presentaba valores dentro de límites normales según base normativa; manteniéndose invariables durante todo el seguimiento.

Sector ST	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	81,5±5,7	82,3±3,5	+0,8(+0,9%) 0,205	78,1±5,6	-3,4(-4,2%) 0,146	80,1±5,6	-1,4(-1,7%) 0,220
Controles	83,2±4,6	83,8±5,3	+0,6(+0,7%) 0,321	84,2±4,9	+1(+1,2%) 0,204	84,5±4,6	+1,3(+1,5%) 0,288
P (Papiledemas vs controles)	0,442	0,602		0,071		0,119	

Tabla 101. Comparación de sector ST de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

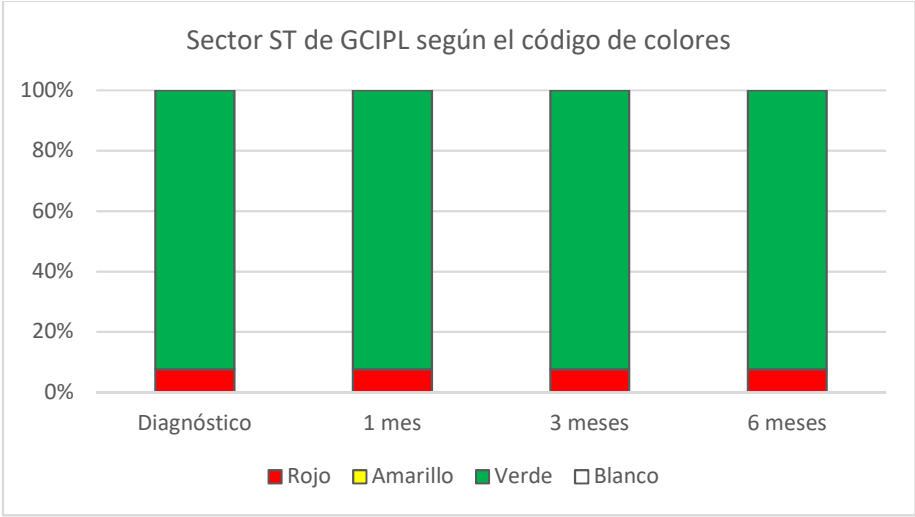


Figura 76. Clasificación del sector ST de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Sector inferior (I) de GCIPL:*

No encontramos diferencias significativas en el valor medio del sector I de GCIPL en los ojos con papiledema con respecto a los controles sanos en ninguna de las fases del seguimiento (p>0,236). (Tabla 102).

Tampoco observamos reducción significativa en el valor del sector I de GCIPL entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento (p>0,116) en los ojos con papiledema.

En el momento del diagnóstico, el 3,8% de los ojos con papiledema presentó valores por encima de la normalidad en el sector I de GCIPL según la clasificación por colores; observándose valores en rango normal en el resto de los ojos estudiados.

En el primer mes de seguimiento, el 100% de los ojos mostraba valores dentro de la normalidad para este sector. A partir del tercer mes y hasta el final del seguimiento, el 3,8% de los ojos mostró valores anormalmente disminuidos en el sector I.

Sector I	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	82,3±5,5	83,8±3,8	+1,5(+1,8%) 0,116	80,2±7,1	-2,1(-2,5%) 0,136	80,9±5,3	-1,4(-1,7%) 0,372
Controles	82,9±5,0	83,8±5,3	+0,9(+1,1%) 0,487	84,2±4,9	+1,3(+1,6%) 0,353	84,5±4,6	+1,1(+1,9%) 0,116
P (Papiledemas vs controles)	0,807	0,730		0,236		0,306	

Tabla 102. Comparación de sector I de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

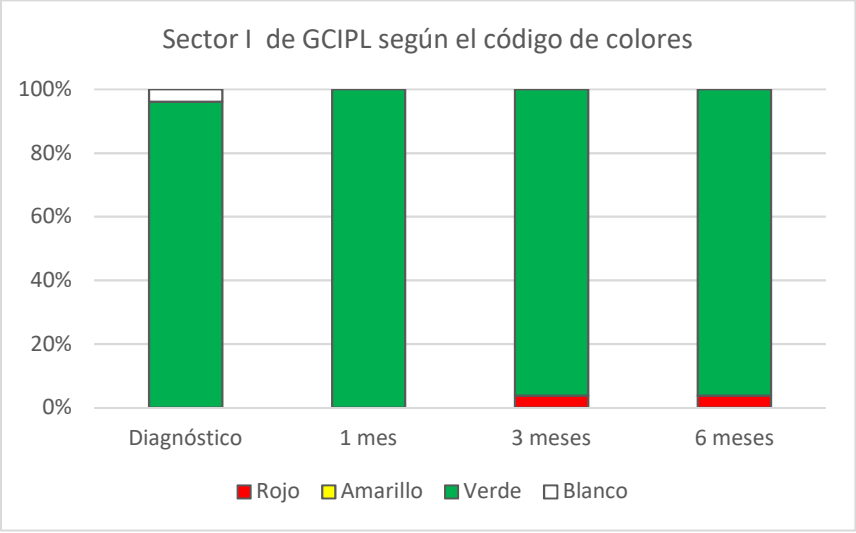


Figura 77. Clasificación del sector I de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Sector ínfero-nasal (IN) de GCIPL:*

No encontramos diferencias significativas en el valor medio del sector IN de GCIPL en los ojos con papiledema con respecto a los controles sanos en ninguna de las fases del seguimiento (p>0,280). (Tabla 103).

En los ojos con papiledema, no observamos reducción significativa en el valor del sector IN de GCIPL entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento (p>0,569).

En el diagnóstico, el 3,8% de los ojos presentaba valores anormalmente altos en el sector IN de GCIPL; mientras que el 96,2% de los ojos presentaba valores dentro de la normalidad según base normativa. A partir del primer mes y hasta el final del seguimiento, el 7,6% de los ojos (dos ojos del mismo paciente) presentaron valores por encima de la normalidad según la clasificación por colores; sin detectar valores disminuidos según el código de colores en ningún ojo del estudio.

Sector IN	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	84,4±5,5	86,4±4,7	+2(+2,3%) 0,595	82,5±6,1	-1,9(-2,2%) 0,968	83,4±4,8	-1(-1,2%) 0,569
Controles	83,6±5,5	83,9±4,7	+0,3(+0,4%) 0,678	84,2±4,8	+0,6(+0,7%) 0,592	84,3±5,6	+0,7(+0,8%) 0,201
P (Papiledemas vs controles)	0,630	0,280		0,717		0,991	

Tabla 103. Comparación de sector IN de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

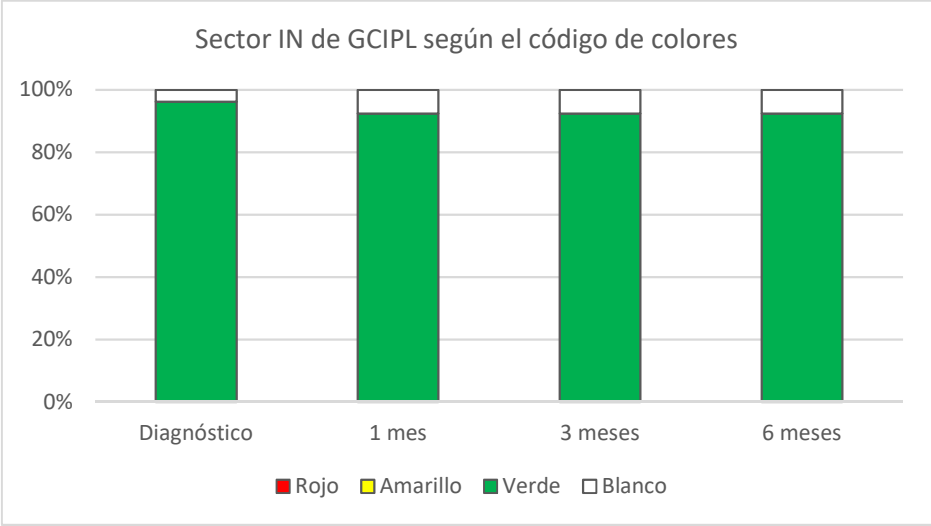


Figura 78. Clasificación del sector IN de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Sector ínfero-temporal (IT) de GCIPL:*

No encontramos diferencias significativas en el valor medio del sector IT de GCIPL en los ojos con papiledema con respecto a los controles sanos en ninguna de las fases del seguimiento (p>0,082). (Tabla 104).

Tampoco observamos reducción significativa en el valor del sector IT de GCIPL entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento (p>0,142) en los ojos con papiledema.

En el momento del diagnóstico y hasta el final del seguimiento, el 96,2% de los ojos mostraron valores dentro de la normalidad para el sector IT de GCIPL; observándose valores anormalmente reducidos en el 3,8% de los ojos según base normativa.

Sector IT	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	82,2±5,7	84,1±4,6	+2,2(+2,3%) 0,226	79,2±6,3	-3(-3,6%) 0,142	81,3±5,7	-0,9(-1%) 0,507
Controles	84,7±4,5	84,2±5,6	-0,5(-0,6%) 0,632	82,4±5,9	-2,3(-2,7%) 0,162	83,6±5,1	-1,1(-1,3%) 0,353
P (Papiledemas vs controles)	0,229	0,725		0,117		0,082	

Tabla 104. Comparación de sector IT de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos.

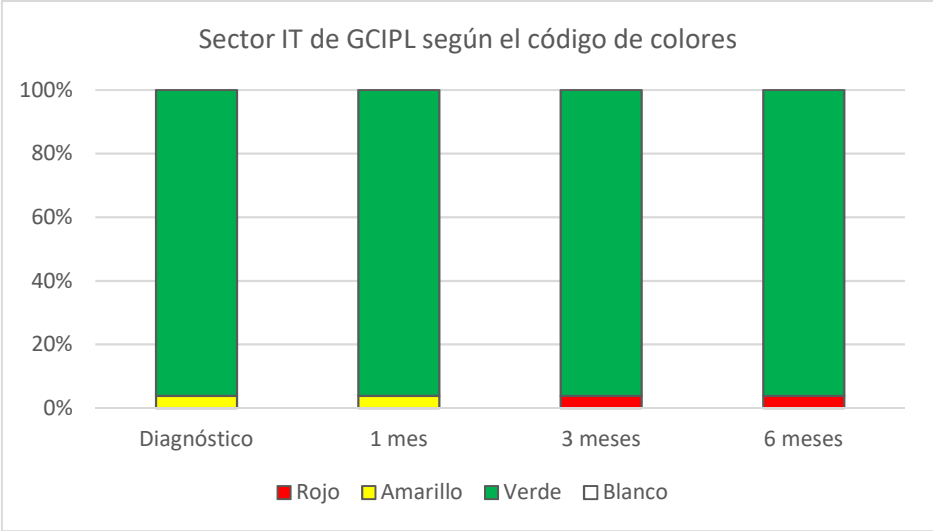


Figura 79. Clasificación del sector IT de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

5.5.2.4 HemiGCIPL superior e inferior:

- *Valores hemiGCIPL superior*

No encontramos diferencias significativas en el valor medio de hemiGCIPL superior en los ojos con papiledema con respecto a los controles sanos en ninguna fase del seguimiento (p>0,191).

En los ojos con papiledema, no observamos reducción significativa en el valor de hemiGCIPL superior entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento.

- *Valores hemiGCIPL inferior*

No encontramos diferencias significativas en el valor medio de hemiGCIPL inferior en los ojos con papiledema con respecto a los controles sanos en ninguna fase del seguimiento (p>0,174).

Tampoco observamos reducción significativa en el valor de hemiGCIPL inferior entre el momento del diagnóstico y el resto de fases de seguimiento (p>0,080) en los ojos con papiledema.

HemiGCIPL superior	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	84,1±4,8	85,0±3,1	+0,9(+1%) 0,245	81±4,8	-3,1(-3,6%) 0,140	81±4,8	-3,1(-3,6%) 0,140
Controles	84,2±5,3	84,3±5,1	+0,1(+0,1%) 0,221	85,1±4,9	+1,1(+1,1%) 0,662	84,4±4,9	+0,2(+0,2%) 0,765
P **(Papiledemas vs controles)**	0,742	0,441		0,191		0,330	

Tabla 105. Comparación de hemiGCIPL superior al diagnóstico, un mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y ojos controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

HemiGCIPL inferior	Aguda	1 mes		3 meses		6 meses	
	Media±SD	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P	Media±SD	Diferencia (%) P
Papiledema	83±5,1	84,8±4,0	+1,8(+2,1%) 0,212	80,5±6,1	-2,5(-3%) 0,080	81,8±4,9	-1,2(-1,4%) 0,695
Controles	83,7±4,7	83,9±5,2	+0,2(+0,2%) 0,346	83,6±5,2	-0,1(-0,1%) 0,301	84,1±5,1	+0,4(+0,4%) 0,283
P **(Papiledemas vs controles)**	0,763	0,527		0,174		0,337	

Tabla 106. Comparación de hemiGCIPL inferior al diagnóstico, un mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y ojos controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos.

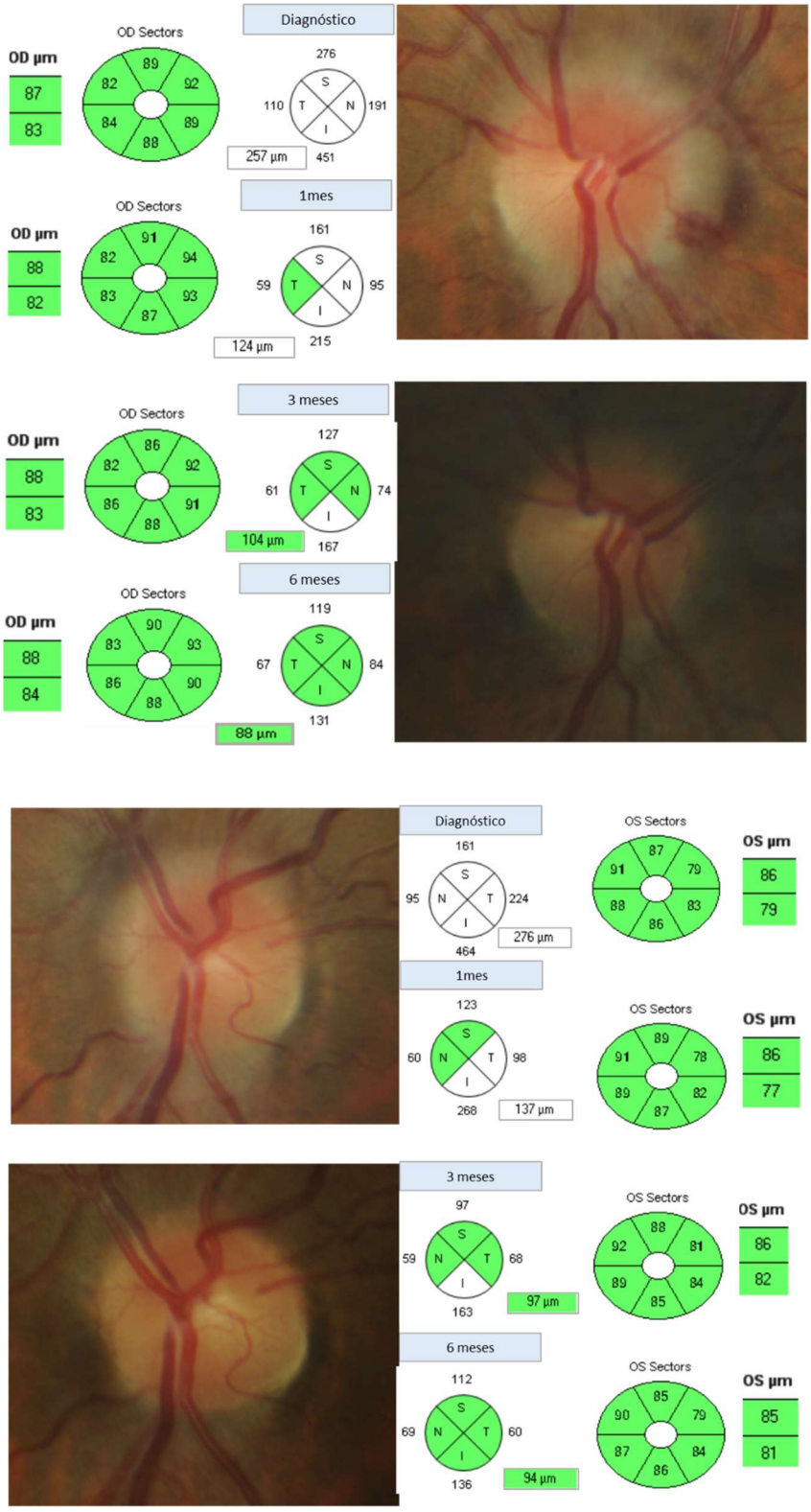


Figura 80.Retinografía de ojo derecho (superior) e izquierdo (inferior) de paciente con papiledema en el momento del diagnóstico y a los seis meses de evolución. Análisis mediante OCT-Cirrus de CFNRp y GCIPL al diagnóstico, primer, tercer y sexto mes de seguimiento.

5.5.3 Estudio de correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:

- *Correlación de GCIPL min con CFNRp av.*

En los pacientes con papiledema, no observamos correlación significativa entre los valores de GCIPL min y CFNRp av en ninguna de las fases del estudio.

- *Correlación de GCIPL av con CFNRp av.*

Encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL av en cada una de las fases del seguimiento y los valores de CFNRp av a los tres y seis meses; como muestra la tabla 107.

GCIPL av	**CFNRp av**			
	Diagnóstico	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,244 P= 0,195	0,324 P= 0,082	**0,440** **P= 0,005**	**0,553** **P= 0,001**
1 mes	0,117 P= 0,479	0,344 P= 0,063	**0,543** **P= 0,001**	**0,567** **P<0,001**
3 meses	0,278 P= 0,173	0,282 P= 0,135	**0,359** **P= 0,025**	**0,509** **P= 0,001**
6 meses	0,145 P= 0,335	0,297 P= 0,127	**0,381** **P= 0,017**	**0,543** **P<0,001**

Tabla 107. Análisis de correlación entre los valores de GCIPL av y CFNRp av al diagnóstico, primer, tercer y sexto mes de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Correlación de hemiGCIPL superior con CFNRp superior.*

Encontramos correlación significativa entre los valores de hemiGCIPL superior en cada una de las fases del seguimiento y el valor del cuadrante superior de CFNRp a los tres y seis meses. (Tabla 108).

HemiGCIPL superior	CFNRp cuadrante superior			
	Diagnóstico	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,157 P= 0,284	0,221 P= 0,215	**0,389** **P= 0,045**	**0,395** **P= 0,044**
1 mes	0,125 P= 0,309	0,211 P= 0,236	**0,425** **P= 0,025**	**0,406** **P= 0,034**
3 meses	0,214 P= 0,222	0,204 P= 0,295	**0,374** **P= 0,045**	**0,395** **P= 0,044**
6 meses	0,111 P= 0,336	0,176 P= 0,214	**0,319** **P= 0,050**	**0,320** **P= 0,048**

Tabla 108. Análisis de correlación entre los valores de hemiGCIPL superior y el cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, uno, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema.

- *Correlación de hemiGCIPL inferior con CFNRp inferior.*

Encontramos correlación significativa entre los valores de hemiGCIPL inferior en todas las fases del seguimiento y el valor del cuadrante inferior de CFNRp a los seis meses. (Tabla 109).

HemiGCIPL inferior	CFNRp cuadrante inferior			
	Diagnóstico	**1 mes**	**3 meses**	**6 meses**
Diagnóstico	0,185 P= 0,204	0,205 P= 0,157	0,277 P= 0,104	**0,353** **P= 0,045**
1 mes	0,203 P= 0,155	0,251 P= 0,101	0,285 P= 0,084	**0,425** **P= 0,025**
3 meses	0,107 P= 0,264	0,177 P= 0,226	0,211 P= 0,152	**0,314** **P= 0,047**
6 meses	0,105 P= 0,360	0,185 P= 0,204	0,205 P= 0,157	**0,337** **P= 0,045**

Tabla 109. Análisis de correlación entre los valores de hemiGCIPL inferior y el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, uno, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con papiledema.

5.5.4 Estudio de correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales:

5.5.4.1 Correlación entre parámetros estructurales y la AV.

La AV media mejoró de forma significativa de 0,83 (SD:0,1) en el momento agudo, a 1 (SD:0,08) a los 6 meses (p=0,01).

- *Correlación de CFNRp av con la AV.*

No encontramos correlación significativa entre los valores de CFNRp av en ninguna de las fases del estudio y la AV inicial ni final.

El único ojo (3,8%) con daño según base normativa en CFNRp av a los seis meses, no presentó valores de AV final significativamente menores a aquellos con cifras finales de CFNRp av dentro de la normalidad (p=0,760).

- *Correlación de GCIPL min con AV.*

No encontramos correlación entre los espesores de GCIPL min en ninguna de las fases del seguimiento con la AV inicial; pero sí con la AV a los seis meses como muestra la tabla 110.

	GCIPL min			
	Diagnóstico	**1 Mes**	**3 meses**	**6 meses**
AV inicial	0,360 P= 0,171	0,347 P= 0,289	0,348 P= 0,244	0,367 P= 0,152
AV 6 meses	**0,552** **P<0,001**	**0,589** **P<0,001**	**0,485** **P= 0,001**	**0,438** **P= 0,005**

Tabla 110.Análisis de correlación entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, primer, tercer y sexto mes, con la AV inicial y a los seis meses en pacientes con papiledema.

- *Correlación de GCIPL av con AV.*

No encontramos correlación entre los valores de GCIPL av en ninguna de las fases del seguimiento y la AV ni inicial ni a los seis meses de evolución.

El único ojo con daño según base normativa en GCIPL av a los seis meses, no presentó valores de AV final significativamente menores a aquellos con cifras finales de GCIPL av dentro de la normalidad (p=0,760).

5.5.4.1 Correlación entre parámetros estructurales e índices perimétricos.

La tabla 111 recoge los valores de los índices perimétricos obtenidos en el momento diagnóstico y a los 6 meses del seguimiento en los pacientes con papiledema.

	Diagnóstico Media(DS)	**6 meses Media(DS)**	**P**
DM (dB)	-4,2 (2,2)	-1,9 (1,2)	<0,001
VFI (%)	92,6 (5,2)	97,5 (2,1)	<0,001

Tabla 111. Índices perimétricos en pacientes con papiledema.

- *Correlación de CFNRp av con la DM del campo visual.*

Al estudiar las correlaciones entre los valores de CFNRp av en las diferentes fases del estudio y la DM inicial y final, no encontramos significación estadística.

El único ojo con daño según base normativa en CFNRp av a los seis meses, no presentó peores resultados en la DM final comparado con aquellos ojos sin daño en CFNRp av a los seis meses del seguimiento (p=0,298).

- *Correlación de GCIPL min con la DM del campo visual.*

En los ojos con papiledema, no encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL min en ninguna de las fases estudiadas con la DM inicial ni a los seis meses de seguimiento.

- *Correlación de GCIPL av con la DM del campo visual.*

No encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL av a lo largo de los diferentes tiempos de seguimiento y la DM inicial; pero encontramos una débil correlación significativa con los valores de la DM al final del seguimiento, como muestra la tabla 112.

El único ojo con daño según base normativa en GCIPL av a los seis meses, no presentó peores resultados en la DM final comparado con aquellos ojos sin daño en GCIPL av a los seis meses del seguimiento (p=0,298).

	GCIPL av			
	Diagnóstico	**1 Mes**	**3 meses**	**6 meses**
DM inicial	-0,140 P= 0,393	-0,246 P= 0,104	-0,166 P= 0,287	-0,193 P= 0,210
DM 6 meses	**-0,286** **P=0,033**	**-0,356** **P=0,011**	**-0,366** **P= 0,008**	**-0,390** **P= 0,003**

Tabla 112.Análisis de correlación entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, primer, tercer y sexto mes, con la DM inicial y a los seis meses en pacientes con papiledema.

- *Correlación de CFNRp av con el VFI del campo visual.*

En el análisis de correlación entre CFNRp av y el valor de VFI inicial y a los seis meses, no encontramos correlación estadísticamente significativa en ninguna de las fases del estudio.

El único ojo con daño según base normativa en CFNRp av a los seis meses, no presentó valores de VFI final significativamente menores a aquellos con cifras finales de CFNRp av dentro de la normalidad (p=0,117).

- *Correlación de GCIPL min con VFI del campo visual.*

No detectamos correlación significativa entre GCIPL min en ninguna de las fases del seguimiento y los valores de VFI ni iniciales ni a los seis meses del diagnóstico.

- *Correlación de GCIPL av con VFI del campo visual.*

No encontramos correlación significativa entre GCIPL av en ninguna de las fases del seguimiento y los valores de VFI inicial ni a los seis meses del diagnóstico.

El único ojo con daño según base normativa en GCIPL av a los seis meses, no presentó peores resultados para el VFI comparado con los ojos sin alteración en GCIPL av a los seis meses de seguimiento (p=0,117).

6. DISCUSIÓN

La OCT nos aporta información útil respecto a la cuantificación y caracterización de los edemas de papila en fases precoces, y nos permite monitorizar del daño axonal a lo largo del tiempo mediante el estudio de la CFNRp.

Aunque en las neuropatías anteriores el daño se produce en la cabeza del nervio óptico, unas porciones significativas de los axones afectados tienen sus cuerpos celulares en el área macular. Esta capa de somas representa el 30-40% del espesor macular total, dispuestas en capas de dos a seis células, a diferencia de lo que sucede en otras áreas retinianas donde existe una sola célula por capa. Por este motivo, no es de extrañar que, adelgazamientos importantes en esta capa secundarios a daño axonal retrógrado, se vean reflejados en disminuciones globales del espesor macular[235, 236, 273].

Los avances en la tecnología SD-OCT, han permitido una evaluación mayor y más selectiva de las diferentes capas retinianas. Estos avances incluyen la posibilidad de medir automáticamente la combinación de espesor de la capa de fibras de la retina macular (CFNRm), la capa de células ganglionares (GCL), y la capa plexiforme interna (IPL), lo que en conjunto se denomina "complejo de la célula ganglionar" (GCC)[265].

Publicaciones previas han constatado la disminución en el espesor de GCC en los pacientes con NOIA-NA y neuritis óptica en fase crónica[234, 275]. Sin embargo, se ha cuestionado si la inclusión del espesor de la CFNRm en la medición del GCC llevaría a una estimación errónea de las células ganglionares y por lo tanto, a una disminución del rendimiento diagnóstico [257, 270, 276]. Recientemente ha quedado demostrado que, mientras CFNRm sufre engrosamiento en fase aguda consecuencia de la extensión del edema de papila, los valores de GCL e IPL no se ven influidos por los cambios que acontecen a nivel de la cabeza del nervio óptico[192, 257]. Por este motivo, con el fin de realizar un estudio más específico de estas células, se ha excluido de las mediciones la CFNRm,

permitiendo evaluar conjuntamente el promedio y el valor mínimo de la capa de células ganglionares más la plexiforme interna (GCIPL).

El objetivo principal de este estudio es, describir, analizar y monitorizar los cambios acontecidos en la CFNRp y la GCIPL a lo largo del seguimiento en los diferentes tipos de edemas de papila incluidos en el presente trabajo (NOIA-NA, NOIA-A, neuritis ópticas anteriores y papiledemas) y, estudiar las correlaciones existentes entre dichas variables estructurales y los parámetros funcionales. Nuestro estudio analiza de forma prospectiva dichos cambios, desde los estadios iniciales hasta los seis meses, incluyendo una medida adicional a las dos semanas de seguimiento en NOIA y neuritis que aporta información relevante hasta ahora no documentada en publicaciones previas.

6.1 Neuropatías ópticas isquémicas anteriores no arteríticas.

6.1.1 Cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y capa de células ganglionares (GCIPL) a lo largo del seguimiento:

El estudio de los cambios acontecidos en la CFNRp en los pacientes con NOIA-NA ha sido objetivo de numerosos trabajos y, mediante los distintos sistemas de OCT diferentes grupos han documentado las variaciones observadas en el promedio de CFNRp desde fase aguda hasta fase de atrofia [62, 64, 117, 232, 236, 258, 273, 277-281].

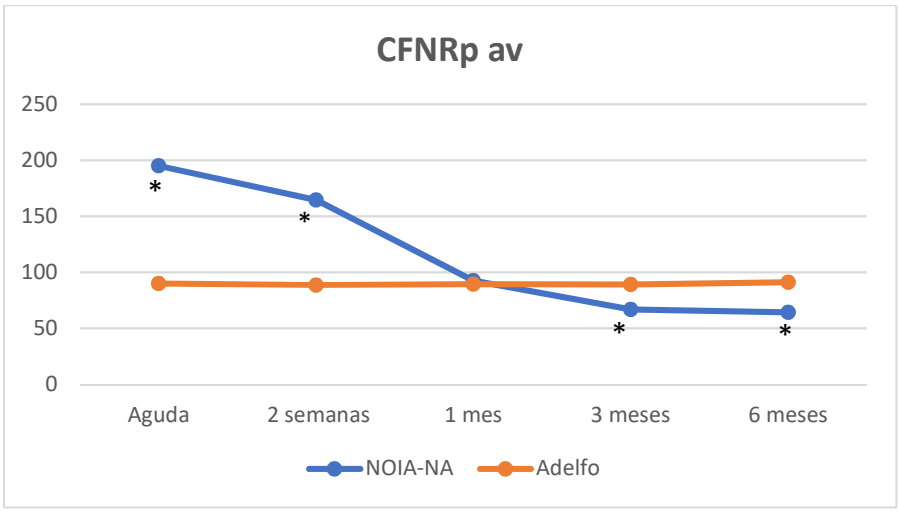
En fase inicial, el edema de disco enmascara e impide observar el daño axonal a nivel de CFNRp. Sin embargo, estudios recientes han objetivado que el análisis de GCIPL no se vería influido por dicho edema y han propuesto a este parámetro como marcador precoz de daño estructural en los ojos con NOIA-NA[232, 257-259, 282].

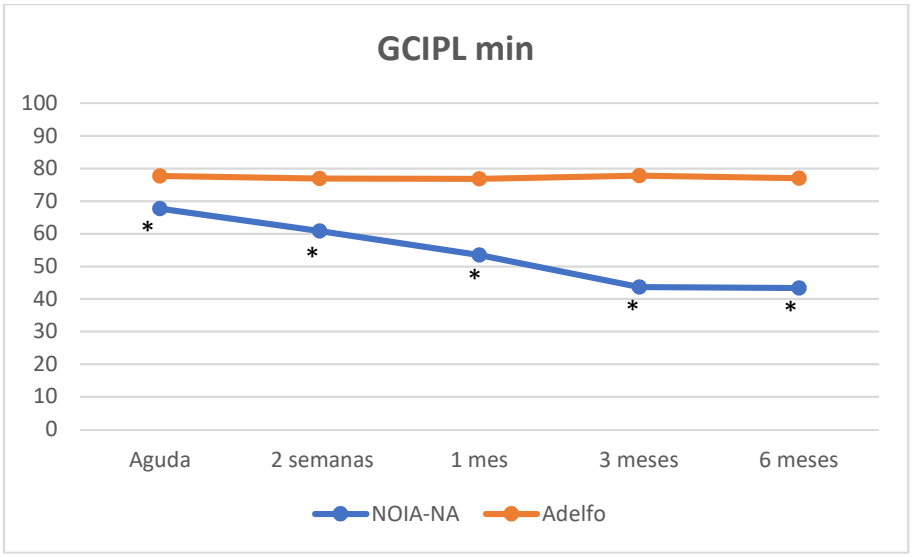
En nuestro trabajo, el valor promedio de CFNRp al diagnóstico fue muy similar a los valores previamente publicados mediante SD-OCT [279, 280], detectando un aumento

significativo con respecto a los valores de ojos contralaterales sanos (+116,3%; p=0,001) (Figura 81). Según base normativa el 87,5% de los ojos presentó valores de CFNRp av por encima de límites normales, mientras que el 12,5% restante obtuvo al menos un cuadrante engrosado; no encontrando valores reducidos en ninguno de los cuatro cuadrantes de CFNRp al diagnóstico.

Contrariamente a nuestros resultados y al resto de publicaciones en fase aguda[62, 279], en un recientemente trabajo retrospectivo, Larrea[232] ha observado valores anormalmente disminuidos en el cuadrante superior de CFNRp en hasta un 9% de los ojos con NOIA-NA y en un 5% de los ojos para el cuadrante temporal. Estos resultados podrían ser explicados en base a los criterios de inclusión, pues analizaron pacientes entre 2 y 6 semanas desde el inicio de los síntomas, frente a los 2,7 ± 2,1 días de nuestro grupo. Según estos datos, parte de los pacientes del trabajo mencionado podrían presentar cierto grado de daño a nivel de CFNRp cuando fueron incluidos en el estudio.

A diferencia del engrosamiento detectado en CFNRp al diagnóstico, documentamos un adelgazamiento significativo en espesor de GCIPL min inicial con respecto a los valores de los ojos contralaterales sanos (p=0,017); mientras que no encontramos diferencias significativas en los espesores de GCIPL av (p=0,124). (Figura 81).





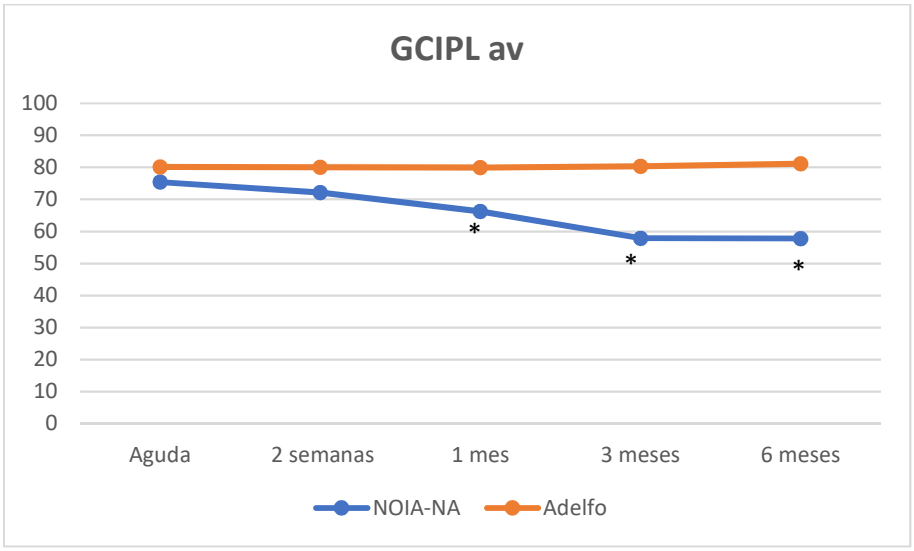


*Figura 81.Gráfico con representación de los valores medios de CFNRp av, GCIPL min y av a lo largo del seguimiento en los ojos con NOIA-NA y en los ojos adelfos sanos. *Diferencias estadísticamente significativas.*

Atendiendo a la clasificación según base normativa el 31,3% de los pacientes con NOIA-NA presentó valores por debajo de la normalidad en GCIPL av; y hasta el 56,3% y el 62,5% obtuvo alteración en los valores de GCIPL min y en el mapa de desviación de GCIPL respectivamente.

Con el fin de monitorizar los cambios precoces en GCIPL tras el evento isquémico, incluimos una medida adicional a las dos semanas de seguimiento no incluida hasta la fecha en otros estudios. En este tiempo, el porcentaje de ojos con daño en GCIPL av, min y mapa de desviación ascendió a un 43,8%, 75% y 81,3%, respectivamente; mientras que la totalidad de los pacientes continuaba con valores anormalmente aumentados en CFNRp av. (Figura 82).

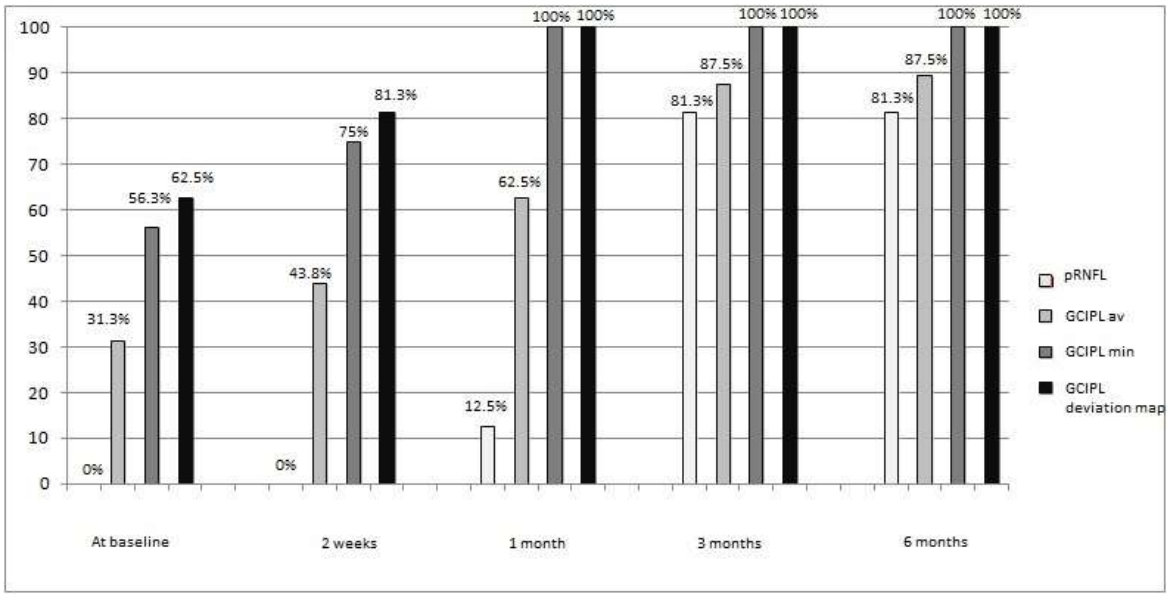


Figura 82. Porcentaje de ojos con NOIA-NA y alteración en CFNRp, GCIPL av, GCIPL min y mapa de desviación de células ganglionares según base normativa al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses.

Estos resultados ponen de manifiesto la existencia de un daño neuronal desde los estadíos iniciales en los pacientes con NOIA-NA no detectable mediante el análisis de CFNRp y, muestra el potencial de GCIPL como biomarcador precoz de daño estructural en fase

aguda, siendo el parámetro GCIPL min el que se afecta de forma más precoz. Además, nuestro resultados, confirmando los hallazgos descritos en modelos de NOIA-NA experimentales[283-286]. Fard et al[285] en su estudio con roedores, documentó un 42,5% de pérdida de células ganglionares a partir del octavo día postisquemia que continuó durante las 2 semanas siguientes al daño. De forma análoga, Bernstein[286], demostró pérdida de estas células a partir del séptimo día, alcanzando valores máximos de daño en el día veintiuno.

El análisis por sectores de GCIPL reflejó valores significativamente más reducidos en todos los sectores con respecto a los homólogos sanos a partir de la segunda semana de seguimiento; excepto en el SN, en el que no detectamos diferencias hasta el primer mes.

Una de las posibles explicaciones podría estar en relación con que el edema de CFNRp abarcara hasta parte de este sector macular nasal, artefactando así la medida; pero, en ese caso, esperaríamos encontrar este mismo resultado en el sector IN, ya que el cuadrante inferior de CFNRp fue el más engrosado al diagnóstico en nuestro estudio. Por otro lado, como ya hemos comentado, Keller et al[257], han podido constatar que, mientras la CFNRm y la capa nuclear externa macular (ONL) están aumentadas en la fase aguda en los pacientes con NOIA-NA, la capa de GCIPL no muestra aumento significativo comparado con los ojos contralaterales. El estudio concluye que, la medida de GCIPL en los estadios iniciales es un parámetro fiable y no artefactado por el edema de CFNRp.

Existen escasas publicaciones que analicen los cambios de la GCIPL en estos pacientes; siendo la mayoría retrospectivas, utilizando diferente tecnología y sin que sigan un protocolo establecido de revisiones, lo que hace difícil su comparación (Tabla 113).

En su estudio, Larrea[232], documenta daño en GCIPL av y min en el 54,5% y 77,3% de los ojos al diagnóstico; pero como hemos comentado, este grupo consideró como aguda cualquier medición registrada dentro de las 6 semanas después del episodio isquémico. Esto difiere de nuestro trabajo y muy posiblemente sea la causa de que sus porcentajes al diagnóstico sean más parecidos a nuestros porcentajes de daño a las dos semanas de seguimiento. Además, este grupo no establece las diferencias con ojos sanos y no realiza mediciones intermedias entre el diagnóstico y los seis meses. En la misma línea, Keller et al[257], mediante OCT-Cirrus y un software de segmentación macular (Orion, Voxeleron, USA), observa una reducción significativa en los valores de GCIPL al mes de seguimiento comparado con los valores de los ojos adelfos ($p<0,001$), sin realizar mediciones más allá de este tiempo. Por su parte, Akbari et al[258], en su estudio prospectivo mediante OCT-Spectralis, no detecta diferencias en ninguno de los sectores de GCIPL en fase aguda al compararlo con los contralaterales sanos, objetivando disminuciones significativas a partir del primer mes de seguimiento. Pero ninguno de estos trabajos incluye una medida adicional entre el diagnóstico y el primer mes, pudiendo haber pasado por alto diferencias anteriores a este tiempo; además, a diferencia del trabajo de Akbari, nosotros utilizamos OCT-Cirrus que proporciona una base de datos normativa para clasificar las mediciones como dentro o fuera de la normalidad.

Autor	Tecnología	Tipo de estudio	N	Tiempo de primer estudio (desde síntomas)	Tiempo de último estudio	Análisis GCIPL al inicio del estudio (µm)	Diferencia con adelfo P	Análisis de GCIPL final de estudio (µm)	Diferencias con adelfo P
Larrea et al.[232]	Cirrus-OCT	retrospectivo	22	2-6 semanas	6 meses	Min:59 (49-69) Av:68,3(61-75)	---- ----	Min:43,1(36-50) Av:54,87(50-59)	---- ----
Keller et al.[257]	Cirrus-OCT	retrospectivo	20	5,1 días	1 mes	83	0,92	66,7	<0,001
Akbari et al.[258]	Spectralis-OCT	prospectivo	24	1 semana	6 meses	Anillo int: 93,6±13 Anillo ext: 67,9±6,5	0,9 0,8	Anillo int: 62,8±14,6 Anillo ext: 53,9±7,2	<0,001 <0,001
De Dompablo et al.[281]	Cirrus-OCT	prospectivo	16	2,7 días	6 meses	Min: 67,7±14,2 Av: 75,4±10,8	0,017 0,124	Min: 43,4±10,9 Av: 57,8±10,9	<0,001 <0,001

Tabla 113. Revisión de publicaciones que han valorado los cambios en GCIPL en pacientes con NOIA-NA.

Pese a que observamos valores reducidos en GCIPL min con respecto a los adelfos desde el diagnóstico, las diferencias en GCIPL av no fueron significativas hasta el primer mes postisquemia (p=0,003). En este tiempo, el 100% de los ojos fueron clasificados como alterados para los valores de GCIPL min y para el mapa de desviación y, el 62,5% para las mediciones de GCIPL av. Nuestros hallazgos coinciden con los resultados del trabajo de Park, donde el parámetro que mostró adelgazamiento en primer lugar, según la clasificación por colores, fue GCIPL min (media: 32,5 ± 12,1 días); seguido de GCIPL av (media, 46,1 ± 23,2 días) [(259)].

Sin embargo, solo un 12,5% de los ojos de nuestra muestra presentaba valores de CFNRp anormalmente bajos en el primer mes, y hasta un 75% mostraban valores dentro de la normalidad; no encontrando diferencias significativas en CFNRp con respecto a los ojos sanos (p=0,878). Estos resultados coinciden con anteriores publicaciones que documentaban la resolución del edema de papila en torno al mes y medio tras el evento isquémico[(62, 258, 259, 280, 287)].

Según nuestros resultados, entre la segunda semana y el primer mes se produciría la máxima reducción en CFNRp av (-43,7%; p=0,012), registrándose en este periodo el 65,5% del adelgazamiento total observado en los ojos con NOIA-NA; mientras que, el máximo adelgazamiento para las dos variables de GCIPL ocurriría entre el primer y tercer mes de evolución (min: -18,3%; p=0,005 y av: -12,5%; p=0,043, respectivamente).

Quedan confinados en nuestro estudio los hallazgos previamente observados por Akbari[(258)], que documenta una estabilización en los valores de GCIPL a los tres meses de seguimiento, pues no encontramos diferencias significativas entre el tercer y sexto mes (min: p=0,358 y av: p=0,355). Sin embargo, al igual que anteriores trabajos [(62, 279, 280)], no

es hasta este mismo tiempo donde observamos atrofia a nivel de CFNRp y encontramos adelgazamientos significativos con respecto a los ojos adelfos (p<0,002). Estos resultados corroboran que el análisis de GCIPL permite anticipar el daño neuronal incluso meses antes que el análisis de CFNRp en los pacientes de las formas no arteríticas.

Kernstock[279], en su estudio prospectivo mediante SD-OCT sostiene que, en el cuarto mes, se alcanzaría un punto de estabilidad morfológica a nivel de la CFNRp, al no encontrar diferencias significativas con los valores a los seis meses de seguimiento. Apoyando estas afirmaciones, en nuestro trabajo, no encontramos adelgazamiento significativo en este parámetro entre el tercer y sexto mes de seguimiento (-2,6 µm; p=0,797). Previamente, el grupo de Contreras [62] con OCT-Stratus, ya documentó una reducción prácticamente estable en el valor promedio de CFNRp entre el tercer y sexto mes y, de forma similar, Dotan[278] observó que el espesor de la CFNRp de los ojos con NOIA-NA a los 6 meses del diagnóstico no mostró diferencias significativas con respecto a los valores obtenidos 13 meses después (p=0,702); aunque el estudio no incluyó ninguna medida anterior a los 6 meses. En base a estos resultados, reducciones significativas en el valor de CFNRp av tras seis meses de evolución nos deben hacer dudar del diagnóstico de NOIA-NA y obligan a realizar estudios complementarios.

Nuestros valores de CFNRp av a los seis meses, concuerdan con los resultados de otros grupos en este mismo periodo de tiempo[117, 232, 258, 277-279] y son muy similares a los valores encontrados en trabajos con periodos de seguimiento de hasta 13 meses[62, 273, 278, 280] . Observamos una reducción de -29,5% (-26,9 µm; p<0,001) con respecto al ojo adelfo y una disminución de -67% (-130,8 µm; p<0,001) con respecto a los valores del diagnóstico en los ojos afectos. Al finalizar el seguimiento, el 87,5% de los ojos con NOIA-NA, mostraron valores de CFNRp por debajo de la normalidad; porcentaje similar

al encontrado por el grupo de Larrea[232] y el de Kernstock[279] en este mismo tiempo, que detectaron valores anormalmente disminuidos en el 90% de los ojos con NOIA-NA.

Paralelamente a los resultados en CFNRp, los valores finales encontrados en ambos parámetros de GCIPL coinciden con los documentados en el único estudio que analiza estos datos a los seis meses mediante OCT-Cirrus [232] ; sin embargo, no existen estudios hasta la hecha que comparen los valores con ojos sanos (Tabla 116). Observamos una reducción del -35,9% ($p<0,001$) en GCIPL min con respecto a los valores al diagnóstico y de -43,6% ($p<0,001$) respecto al ojo adelfo; mientras que, GCIPL av se reduce un -23,3% ($p<0,001$) y un -28,7% ($p<0,001$) con respecto al inicio y a los ojos contralaterales. Según base normativa, la totalidad de los pacientes presentaron daño en GCIPL min al finalizar el estudio y observamos daño en el 87,5% de los ojos para el GCIPL av; porcentajes muy parecidos a los documentados en el estudio de Larrea, que observa daño en el 100% de los ojos para GCIPL min y en el 92,8% para GCIPL av[232].

Los sectores de GCIPL más dañados a los seis meses del seguimiento fueron el S y el ST, alterados en un 93,8% de los ojos, seguido del SN (87,5%); mientras que, el 75% de los ojos mostraron daño en cada uno de los sectores inferiores. Estos hallazgos coinciden con los encontrados a nivel de CFNRp, donde el cuadrante superior fue el más afectado al final del estudio (93,7%), seguido del inferior (62,5%), temporal (31,3%) y siendo el sector nasal el menos alterado (18,7%. Nuestros resultados apoyan las observaciones obtenidas en anteriores publicaciones [62, 277, 278] y adelantan el acuerdo entre las variables estructurales que veremos en el próximo apartado.

El respeto relativo del cuadrante nasal de CFNRp en estos pacientes podría ser debido a la localización de los territorios frontera vasculares en el nervio óptico, más frecuentemente localizados en o junto a la región temporal de la cabeza del nervio óptico,

haciendo que esta región sea más vulnerable que la nasal a la isquemia[70, 288]. Es interesante destacar que este respeto del cuadrante nasal en la OCT, también se ha descrito en otras patologías del nervio óptico, como la neuritis óptica, la neuropatía óptica de Leber y las neuropatías tóxicas, a excepción de la relacionada con el uso de Vigabatrina[289].

Hasta donde nosotros conocemos, no existen estudios que evalúen el daño en células ganglionares tan pronto como a los 2,7 días tras el inicio de los síntomas y según nuestras observaciones más de la mitad de los pacientes presentarían daño en estas células en el momento del diagnóstico. Estos hallazgos pueden tener implicaciones importantes para el tratamiento de los pacientes con NOIA-NA, pues, en los estudios de intervención publicados hasta la fecha[80, 117, 290], los pacientes fueron incluidos hasta dos semanas después del inicio de los síntomas. Dado que, los cambios en células ganglionares son demostrables ya al inicio del seguimiento, sería lógico pensar que, cualquier teórico tratamiento debería ser administrado tan pronto como fuera posible y, al mismo tiempo documentar el estado de las células ganglionares a nivel macular para su correcto seguimiento. Siguiendo esta línea y con el objetivo de demostrar una ventana terapéutica en estos pacientes, un estudio reciente en roedores[291], ha observado que, las inyecciones de triamcinolona intravítreas dentro de la primera semana postinfarto disminuye el número de células ganglionares apoptóticas, el componente inflamatorio y mejora la función visual; no siendo así pasada la semana postisquemia. Aunque a la vista de nuestros resultados, el periodo ventana en NOIA-NA sería inferior al mes de evolución, futuros estudios intervencionistas serán necesarios para esclarecer las potenciales dianas terapéuticas y confirmar el periodo ventana en estos pacientes.

6.1.2 Correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:

En nuestro estudio no encontramos correlación entre el engrosamiento inicial de CFNRp y los valores de GCIPL al diagnóstico, ni a los seis meses de seguimiento. Por lo tanto, el grado de edema en la cabeza del nervio óptico al diagnóstico no se correlaciona con el daño inicial ni final en células ganglionares; al igual que, ya sabíamos que no se correlacionaba con el daño final en CFNRp[62]. Serán necesarios estudios posteriores que confirmen nuestras observaciones, ya que hasta la fecha no existen publicaciones con las que podamos comparar nuestros resultados.

En fase crónica, Gonul et al, observaron una correlación de 0,780 (p=0,007) entre GCC y CFNRp, pero no realizaron estudios anteriores a los seis meses de seguimiento[234]. Según nuestros datos, las correlaciones entre ambos parámetros estructurales (GCIPL y CFNRp) sería significativas a partir del tercer mes de seguimiento; siendo la mejor la encontrada entre el GCIPL av y CFNRp a los seis meses (0,893; p<0,001).

Además, encontramos que existe una buena correlación estructural regional entre los valores de hemiGCIPL inferior a partir del primer mes de seguimiento y los valores de CFNRp inferior a los tres y seis meses (p=0,032 y p=0,004; respectivamente). Y, entre los valores de hemiGCIPL superior a partir del tercer mes y el cuadrante superior de CFNRp a los seis meses de seguimiento (p=0,023). Similar a los resultados obtenidos en anteriores trabajos con GCC en fase de atrofia[233, 234], al final del estudio, observamos los mejores resultados, tanto a nivel superior (0,773; p=0,005), como a nivel inferior (0,834; p<0,001), demostrando la buena correlación regional existente entre ambos parámetros estructurales.

6.1.3 Correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales:

Diversos grupos han utilizado tanto TD-OCT [62, 79, 278, 292, 293] como SD-OCT[236, 259, 280, 294] para investigar la existencia de correlaciones entre las alteraciones estructurales en CFNRp con los defectos funcionales en ojos tras NOIA-NA; observando correlación significativa entre la AV y la DM del campo visual con los valores de CFNRp al final del seguimiento, pero no al diagnóstico[62, 236, 292, 293]. En nuestro estudio con OCT-Cirrus tampoco observamos correlación entre el grosor inicial de CFNRp y los parámetros funcionales a los seis meses; confirmando que el análisis de CFNRp en fase aguda tiene un valor pronóstico limitado.

Contrariamente, se ha especulado sobre el valor del estudio de GCIPL como predictor de daño funcional; pero actualmente sólo tres trabajos han evaluado la capacidad de GCIPL en fase aguda para predecir el daño visual postisquemia[232, 257, 258]. Mediante OCT-Cirrus, Keller et al[257] en su estudio retrospectivo en 20 ojos con NOIA-NA, encontraron correlación significativa entre los valores de GCIPL al diagnóstico y la AV final (0,411; p=0,002); pero no demostraron correlación con la AV inicial ni con la DM del campo visual. Los resultados del análisis de GCIPL al mes de evolución, demostraron que, mayores adelgazamientos en GCIPL se correlaciona con peor DM (-0,471; p=0,005) y peor AV, tanto inicial (-0,431; p=0,013) como final (-0,456; p=0,007).

Utilizando la misma tecnología, Larrea et al[232], encuentran correlación significativa entre los valores de GCIPL av en fase aguda y la DM y el VFI iniciales (-0,50; p=0,021 y 0,54; p=0,016, respectivamente) y a los seis meses de seguimiento (-0,59; p=0,005 y 0,57; 0,008). Contrariamente, el grupo de Akbari mediante OCT-Spectralis, no observa correlación entre los valores del anillo interno y externo de GCIPL con la AV al

diagnóstico; siendo significativas dichas correlaciones al mes de seguimiento (-0,52; p=0,009 y -0,47; p=0,001)[258].

De forma similar a los estudios de Akbari y Keller, en nuestro trabajo prospectivo, no encontramos correlación significativa entre los valores de GCIPL min y av al diagnóstico con ninguno de los parámetros funcionales estudiados (AV, DM y VFI), ni en fase aguda ni a los seis meses de seguimiento; pero, sí hemos observado que aquellos pacientes con daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, tenían peor AV inicial y final comparado con los pacientes sin alteración (p=0,011 y p=0,016). Las diferencias encontradas en el trabajo de Larrea, podrían ser explicadas en base a los criterios de inclusión de sus pacientes; ya que, consideraron fase aguda ojos de hasta 6 semanas de evolución. Muy posiblemente esta sea la explicación a que sus resultados al diagnóstico sean más similares a los hallazgos de Keller y Akbari al mes de seguimiento.

Ninguno de los estudios mencionados evaluó las correlaciones anatomo-funcionales anteriores al primer mes. Nuestro trabajo, es el único que ha incluido una medida adicional a las dos semanas, que nos ha permitido detectar correlaciones entre los valores de GCIPL min y av con varios parámetros funcionales (AV, DM y VFI) (Tabla 114). Estos hallazgos destacan el potencial del análisis de GCIPL desde etapas precoces como predictor de daño funcional, tanto inicial como final, en los pacientes con NOIA-NA; y la importancia de realizar estos estudios desde las etapas iniciales del proceso.

	GCIPL min 2 semanas	GCIPL av 2 semanas
AV inicial	**0,702** **p=0,011**	**0,879** **p=0,002**
AV final	**0,644** **p=0,024**	0,535 p=0,073
DM inicial	**-0,898** **p=0,001**	**-0,815** **p=0,007**
DM final	**-0,805** **p=0,016**	**-0,778** **p=0,023**
VFI inicial	**0,877** **p=0,002**	**0,685** **p=0,014**
VFI final	**0,732** **p=0,039**	**0,627** **p=0,029**

Tabla 114. Análisis de correlación y significación estadística (p) entre los espesores de GCIPL min y av a las dos semanas con los valores de AV, DM y VFI inicial y final.

Basándonos en la utilidad de los sectores maculares nasales como predictores de daño funcional en fase crónica [235, 236], hemos analizado la correlación entre GCIPL SN+IN y la AV (inicial y final), encontrando resultados excelentes desde las primeras dos semanas de seguimiento (0,874; p=0,001 y 0,991; p<0,001, respectivamente). Considerando estas observaciones, proponemos que los valores de la GCIPL de la región nasal macular, obtenidas mediante OCT-Cirrus en etapas iniciales, puede ser un buen indicador de la visión central residual en los pacientes con NOIA-NA.

Nuestros resultados al mes de evolución, concuerdan con los resultados de los trabajos mencionados anteriormente para este mismo periodo de tiempo[257, 258]. Encontramos correlación entre los valores de GCIPL av y todos los parámetros funcionales analizados; mientras que, las correlaciones observadas con GCIPL min fueron inferiores a las obtenidas en la segunda semana de seguimiento (Tabla 115).

	GCIPL min 1 mes	GCIPL av 1 mes
AV inicial	**0,708** **p=0,007**	**0,827** **p=0,002**
AV final	**0,659** **p=0,025**	**0,833** **p=0,001**
DM inicial	-0,371 p=0,291	**-0,767** **p=0,016**
DM final	**-0,805** **p=0,016**	**-0,738** **p=0,037**
VFI inicial	0,596 p=0,069	**0,736** **p=0,024**
VFI final	**0,695** **p=0,038**	**0,738** **p=0,037**

Tabla 115. Análisis de correlación y significación estadística (p) entre los espesores de GCIPL min y av en el primer mes de seguimiento con los valores de AV, DM y VFI inicial y final.

Observamos que los ojos con valores dentro de la normalidad (según base normativa) para el valor GCIPL av en el primer mes, mostraron significativamente mejores valores de AV y VFI, tanto iniciales como finales ($p<0,042$), comparado con los ojos clasificados como anormalmente reducidos.

A partir del tercer mes de seguimiento, para el valor de GCIPL min, solo encontramos correlaciones significativas con AV inicial y final (0,686; p=0,020 y 0,630; p=0,030). Contrariamente, el valor de GCIPL av mostró una correlación estadísticamente significativa con todos los parámetros funcionales hasta el final del estudio. Este hallazgo no resulta sorprendente, puesto que, aunque GCIPL min es el parámetro más sensible para mostrar daño neuronal, sus valores se reducen de forma dramática a partir del primer mes; no siendo un fiel reflejo de lo que acontece en la totalidad del área macular. Por contrapartida, GCIPL av representaría de forma más objetiva y más específica los cambios en células ganglionares, pudiendo correlacionarse mejor con las variables funcionales**.** Mientras que GCIPL min sería el mejor parámetro para demostrar

correlaciones anatomo-funcionales en tiempos precoces; las mejores correlaciones durante el resto del seguimiento serían las obtenidas con GCIPL av.

A diferencia de lo comentado en fase aguda, es conocida la asociación entre los valores de CFNRp y los parámetros funcionales en fase de atrofia [236, 259, 280, 294]. Coincidiendo con estudios previos[234, 292, 294, 295], a los seis meses, observamos una buena correlación entre los valores finales de CFNRp y todos los parámetros funcionales (AV, DM y VFI), tanto en fase aguda como al final del seguimiento (Tabla 116). Nuestros hallazgos corroboran la idea de que el estudio de CFNRp en fase de atrofia es un buen predictor del daño funcional final en pacientes con NOIA-NA. Por otro lado, de estos datos se deduce que la pérdida de visión central inicial y el daño campimétrico en fase aguda se relacionan con el grado de adelgazamiento final en CFNRp.

Además de valorar el promedio de CFNRp, varios trabajos han centrado su atención en el cuadrante temporal de CFNRp; sugiriendo la importancia de este sector como indicador del daño visual[62, 236, 292, 296]. De León-Ortega et al[292] demostraron que, en ojos con relativa buena agudeza visual tras el episodio isquémico, el espesor del sector temporal de CFNRp fue similar al de los controles. Mientras que, Horowitz[296] observó que en los ojos tras NOIA-NA con AV reducida, el espesor del cuadrante temporal fue menor que en los controles sanos. Esta idea ha sido confirmada recientemente en el trabajo de Rebolleda[236]. En su estudio, se observa una buena correlación entre el cuadrante temporal de CFNRp medido con OCT-Spectralis y el valor de la AV en fase crónica (-0,768; $p<0,001$); mientras que estas correlaciones no fueron significativas cuando se utilizó OCT-Cirrus (-0,380; $p=0,055$). Este hallazgo no es sorprendente, ya que el protocolo axonal N-site de Spectralis, ha sido diseñado para no perder información en el cuadrante temporal de CFNRp. Difiere de la exploración estándar, en que comienza y

termina en el lado nasal del nervio óptico. Por lo tanto, este protocolo proporcionaría más información en neuropatías ópticas en las que predominan los daños en la región temporal[297]. En nuestro trabajo con OCT-Cirrus, tampoco observamos correlación entre el cuadrante temporal de CFNRp y la AV; aunque, detectamos que los pacientes con alteración en este cuadrante al final del seguimiento, presentaron peores AV finales que aquellos que tenían valores dentro de la normalidad. Gracias a este mismo protocolo de Spectralis, hemos podido conocer que, la AV final tras NOIA-NA también se relaciona con del nivel de daño en el haz papilomacular (PMB) (-0,675; $p<0,001$)[236].

Estudios previos, habían documentado la buena correlación existente entre el espesor macular total[273] y los sectores nasales maculares[235] en fase de atrofia con los parámetros funcionales. Por ello, no es extraño que el objetivo de recientes trabajos haya sido investigar la capacidad del análisis de células ganglionares en fase crónica como predictor de disfunción visual en estos pacientes[232-234, 236, 257-259, 280, 281]. Nuestros resultados a los seis meses son similares a los observados en anteriores publicaciones con GCIPL [232, 236, 259] y apoyan la idea de que el estudio de GCIPL en fase de atrofia también es buen predictor del daño visual final. (Tabla 116).

	CFNRp av 6 meses	GCIPL av 6 meses
AV inicial	0,585 p=0,017	0,691 p=0,003
AV 6 meses	0,618 p=0,011	0,709 p=0,002
DM inicial	-0,656 p=0,008	-0,795 p=0,002
DM 6 meses	-0,565 p=0,035	-0,738 p=0,010
VFI inicial	0,556 p=0,032	0,644 p=0,024
VFI 6 meses	0,472 p=0,048	0,601 p=0,050

Tabla 116. Análisis de correlación y significación estadística (p) entre los espesores de CFNRp av y GCIPL av en el sexto mes de seguimiento con los valores de AV, DM y VFI inicial y final.

Observamos que los pacientes que terminaron el estudio sin alteración en los valores de GCIPL obtuvieron mejor AV (p=0,004); DM (p=0,046) y VFI (p=0,044) a los seis meses, que aquellos que presentaron daño durante el seguimiento.

Las correlaciones encontradas entre los valores de GCIPL av al final del estudio con los parámetros funcionales en fase crónica, son superiores a los encontrados en este mismo trabajo para la CFNRp av; lo que pondría de manifiesto que, el estudio de GCIPL mediante OCT-Cirrus, no solo se correlaciona mucho antes que CFNRp con los parámetros funcionales, sino que, es mejor predictor de la función visual en los pacientes con NOIA-NA. Esto no es trasladable a otros sistemas de SD-OCT, pues como ha quedado reflejado en el estudio de Rebolleda et al[236], gracias al protocolo *N-site axonal* de Spectralis, las mejores correlaciones con la AV final fueron las obtenidas por el sector temporal de CFNRp, que como ya hemos explicado, está especialmente diseñado para patología neurooftalmológica.

- *Correlación y concordancia en la localización del daño mediante CFNRp y GCIPL con los defectos campimétricos:*

Además de estudiar las correlaciones en magnitud entre los parámetros anatómicos y los funcionales, existen estudios que han demostrado la existencia de correlación regional entre estas variables; aunque los trabajos tienen diferencias marcadas tanto en el diseño (confusión entre concordancia y correlación) como en las características de los pacientes (tipo y magnitud de los defectos campimétricos) que hace difícil su comparación[62, 232, 233, 259, 277, 292, 294-296].

En nuestro trabajo, el análisis de correlaciones entre CFNRp superior al diagnóstico y los valores de hemiDM inferior y, entre los valores de CFNRp inferior en fase aguda y hemiDM superior no fueron significativos. Estos resultados apoyarían la idea ya comentada en el apartado anterior, de que los valores de CFNRp al diagnóstico no se correlacionan con los defectos campimétricos[62, 232, 259, 298]; por ello el análisis de CFNRp en fase aguda tiene escaso valor pronóstico.

Hasta la fecha, sólo existen dos estudios que analizan en fases iniciales las correlaciones regionales existentes entre el daño en GCIPL y la localización de los defectos perimétricos. En el primero de ellos[259], encuentran correlación topográfica entre el daño precoz de GCIPL y el defecto funcional en fase aguda (-0,610; p=0,027). En el segundo trabajo[232], se observa que al diagnóstico, el adelgazamiento en hemiGCIPL superior se correlacionó de forma leve pero significativa con los defectos en hemiDM inferior en fase crónica (-0,520; p=0,012) pero no en la fase aguda (-0,41; p=0,07); mientras que, el daño inicial de hemiGCIPL inferior se correlaciona con los defectos en hemiDM superior tanto de la fase inicial como al final del seguimiento (-0,57; p=0,008 y -0,59; p=0,006,

respectivamente). Contrariamente a lo publicado para espesores maculares[273] y GCC[233, 273], ninguno de estos dos estudios encuentra correlación topográfica en fase crónica.

Los hallazgos descritos anteriormente en fase aguda coinciden con nuestras observaciones. Cuando analizamos los datos en su conjunto, observamos que el adelgazamiento en hemiGCIPL superior a las dos semanas, se correlacionan de forma significativa con los defectos en hemiDM inferior a los seis meses de seguimiento (-0,811; p=0,004), pero no con el defecto campimétrico al inicio; mientras que, encontramos significación estadística entre los valores de hemiGCIPL inferior al diagnóstico con los defectos en hemiDM superior tanto en fase inicial (-0,609; p=0,047) como en la final (-0,624; p=0,028). Sin embargo, a diferencia de los dos trabajos comentados, aunque no encontramos correlación en fase crónica entre el adelgazamiento superior en GCIPL y los defectos en hemiDM inferior, sí detectamos una débil correlación entre los valores de hemiGCIPL inferior y el daño en hemiDM superior al final del seguimiento (-0,458; p=0,044).

Al hacer el análisis en función del tipo de defecto campimétrico presentado observamos que, en los ojos con defecto altitudinal inferior, como era esperable, sólo encontramos significación entre las correlaciones de hemiGCIPL superior en fase aguda (dos semanas) y hemiDM inferior al final del seguimiento (-0,610; p=0,036); no siendo significativas las correlaciones regionales a los seis meses. De la misma manera, en los pacientes con defectos difusos en el campo visual, observamos correlación regional en las fases iniciales del seguimiento. A partir de la segunda semana, hemiGCIPL inferior se correlacionó con hemiDM superior, tanto inicial como final (-0,967; p=0,000 y -0,929; p=0,022); mientras que, encontramos correlación entre hemiGCIPL superior al diagnóstico con hemiDM inferior al final del seguimiento (-0,679; p=0,022), pero no con el defecto en fase aguda.

Estas correlaciones fueron disminuyendo a lo largo del estudio y a los seis meses de seguimiento, tampoco encontramos correlación regional anatomo-funcional en estos pacientes. Solo una paciente presentó defecto superior en el campo visual, por lo que fue excluida del análisis por subgrupos.

A la vista de nuestros resultados y de anteriores publicaciones[232, 259], parece que las mejores correlaciones regionales con GCIPL las encontraríamos en las fases iniciales de la evolución. Creemos que, a lo largo del seguimiento, se podría producir un daño mayor y más difuso en el complejo GCIPL, que incluso implicara a otras células a nivel de la capa plexiforme interna, que fueran las responsables de la menor correlación regional encontrada al final del estudio. Por otro lado, un posible factor que podría haber jugado un papel importante en la falta de correlación final, es el pequeño número de pacientes incluidos en el presente trabajo. Serán necesarios estudios con mayor número de pacientes y mayor variabilidad de defectos campimétricos para confirmar nuestros hallazgos.

A diferencia del acuerdo encontrado entre los escasos estudios para GCIPL en fase de atrofia, los resultados para las correlaciones regionales de CFNRp con los defectos en los campos visuales en esta fase son contradictorios. En un reciente trabajo, Park, no encuentra correlación entre los valores de CFNRp superior e inferior y su correspondiente hemicampo afecto[259]; contrariamente el grupo de Alasil, detecta correlación, aunque débil, en ambos casos[294]. Han et al observan correlación solo entre los valores de CFNRp superior y hemiDM inferior, pero no entre el cuadrante inferior y su correspondiente hemicampo superior. El autor justifica estos resultados, debido al mayor número de pacientes con defectos altitudinales inferiores de su trabajo[280]. Pero, resultados opuestos han sido documentados por Gonul, pese a que la mayoría de sus pacientes también presentaban defectos altitudinales inferiores. El trabajo encuentra correlación para los

defectos campimétricos superiores y no para los inferiores; atribuyendo estos resultados al pequeño tamaño muestral de su estudio[234].

En nuestro trabajo, al final del seguimiento, al igual que para el análisis con hemiGCIPL, solo detectamos significación estadística entre los valores promedios del cuadrante inferior de CFNRp y los valores de hemiDM superior (-0,563; p=0,001); no encontrando correlación entre los valores del cuadrante superior y los valores de hemiDM inferior (-0,149; p=0,582). Una posible explicación a esta falta de correlación se deba al mayor daño estructural documentado en los sectores superiores tanto de CFNRp como de hemiGCIPL, que como hemos visto, están más afectados que los inferiores al final del estudio. De sobra es conocido que la OCT detecta mayor daño del que cabría inferirse del campo visual, pudiendo alterar las correlaciones entre dichos parámetros[278, 292].

Cuando realizamos el estudio de correlaciones en CFNRp en función del defecto campimétrico, no detectamos correlaciones significativas en fase crónica (p>0,170) en ninguno de los subgrupos, muy probablemente debido al escaso número de pacientes incluido en la muestra (4 pacientes defecto altitudinal inferior y 11 difusos).

Por último, hemos analizado el grado de acuerdo existente entre el campo visual y las variables estructurales (CFNRp y GCIPL) a la hora de localizar los defectos tras NOIA-NA. En este análisis, no encontramos concordancia entre la localización del edema inicial en CFNRp y el defecto en el campo visual (Kappa de Cohen: 0,130; p=0,541) pero sí existe acuerdo en la localización del daño en fase de atrofia (0,538; p=0,029).

Contrariamente, encontramos concordancia en la localización del daño entre GCIPL y la campimetría a partir de la segunda semana de seguimiento (0,379; p=0,021). Este acuerdo aumentó en el primer y tercer mes (0,727 y 0,754; p<0,001), llegando a ser muy bueno a los seis meses del diagnóstico (0,872; p<0,001).

Los cinco pacientes que presentaron defecto altitudinal en el campo visual al diagnóstico, también presentaron el correspondiente defecto altitudinal en GCIPL desde el inicio. Sólo uno de estos pacientes, progresó a defecto difuso en GCIPL al mes de seguimiento, mostrando defecto difuso en el campo visual a los seis meses. Según las pruebas realizadas mediante OCT, sospechamos que en este paciente pudo haber un aumento del edema de CFNRp en las primeras semanas, dado que, al mes de seguimiento, se observa engrosamiento en el cuadrante inferior no visible al diagnóstico; mientras que el sector superior ya mostraba cierto grado de atrofia. Este aumento del edema habría dado lugar a un empeoramiento del campo visual y al consecuente daño difuso a nivel de GCIPL como puede observarse en la figura 83.

Según estos datos, podemos decir que, la probabilidad de que un paciente con defecto altitudinal en el campo visual y daño correspondiente en GCIPL al diagnóstico progrese a daño difuso es baja (25%); y de ser así, las GCIPL mostrarán el daño generalizado de forma precoz.

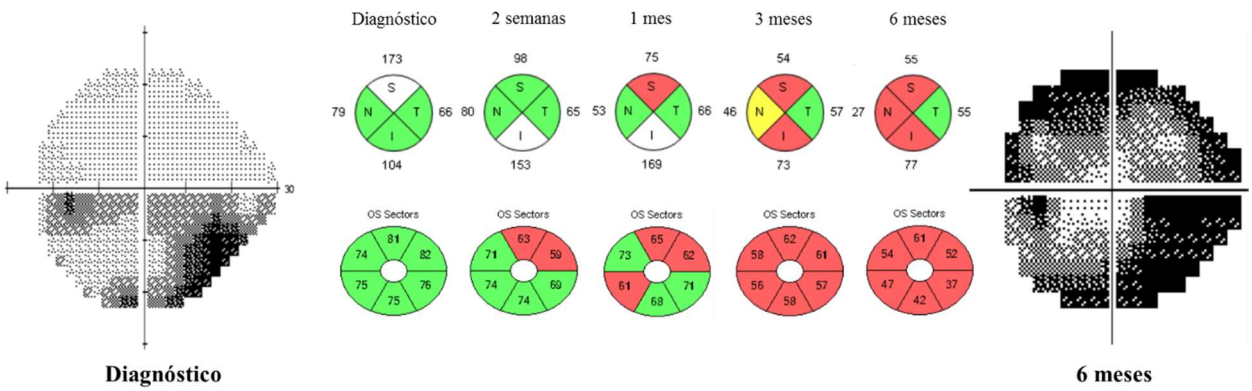


Figura 83. Cambios en los parámetros estructurales CFNRp y GCIPL de la única paciente con daño altitudinal al diagnóstico que evolucionó a daño difuso a final del seguimiento

6.1.4 Limitaciones del estudio en los pacientes con NOIA-NA:

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el seguimiento de todos los pacientes terminó 6 meses después del diagnóstico. Si bien es cierto que, numerosas publicaciones han confirmado una estabilización en el valor de CFNRp en los pacientes con NOIA-NA a los seis meses del inicio de los síntomas[62, 278, 280], un trabajo posterior ha documentado un posible adelgazamiento pasado este tiempo[273]. Actualmente, y coincidiendo con nuestros resultados, solo una publicación ha objetivado la estabilización en GCIPL a partir de los tres meses de evolución[258]; por ello, estudios con mayor tiempo de seguimiento serían interesantes para corroborar estos hallazgos.

En segundo lugar, el limitado tamaño muestral implica que las significaciones estadísticas presentadas en este estudio han de evaluarse con una mirada crítica y deben tenerse en cuenta conjuntamente con la relevancia clínica del fenómeno que se estudia. Un mayor número de pacientes podría reforzar los resultados de este estudio; pero creemos que, nuestros datos proporcionan una primera aproximación para mejor la comprensión de la pérdida precoz de células ganglionares en estos pacientes.

En tercer lugar, el algoritmo de segmentación utilizado por OCT-Cirrus, combina GCL e IPL, ya que los límites entre estas dos capas no pueden ser discriminados en este dispositivo. Aunque OCT-Spectralis ha desarrollado un software específico que proporciona una diferenciación y cuantificación automatizadas e individualizada de las capas de retina, no estaba disponible cuando comenzamos el presente trabajo. Además, este software no dispone de base de datos normativa lo que dificulta la evaluación de los resultados obtenidos.

En cuarto lugar, el análisis de GCIPL con OCT-Cirrus con los algoritmos comercializados, está sujeto a fallos y errores en la segmentación secundarios a parpadeos (Figura 84), movimientos, falta de fijación y alteraciones maculares, que hacen que esta técnica deba ser realizada en sujetos bien seleccionados y requiera una evaluación individualizada de los resultados. En nuestro estudio, pacientes con patología macular concomitante o líquido subretiniano asociado al edema de CFNRp, fueron excluidos para evitar errores en la segmentación macular. A demás, un reciente trabajo ha observado que, mientras los valores de CFNRm y ONL podrían aumentar en fase aguda, los valores de la GCIPL no se verían influidos por el edema de papila[257]. Por otro lado, los nuevos análisis mediante tecnología 3D, han documentado una menor tasa de errores en la segmentación[260, 299], pero hasta la fecha no disponemos de algoritmos comercializados con base normativa.

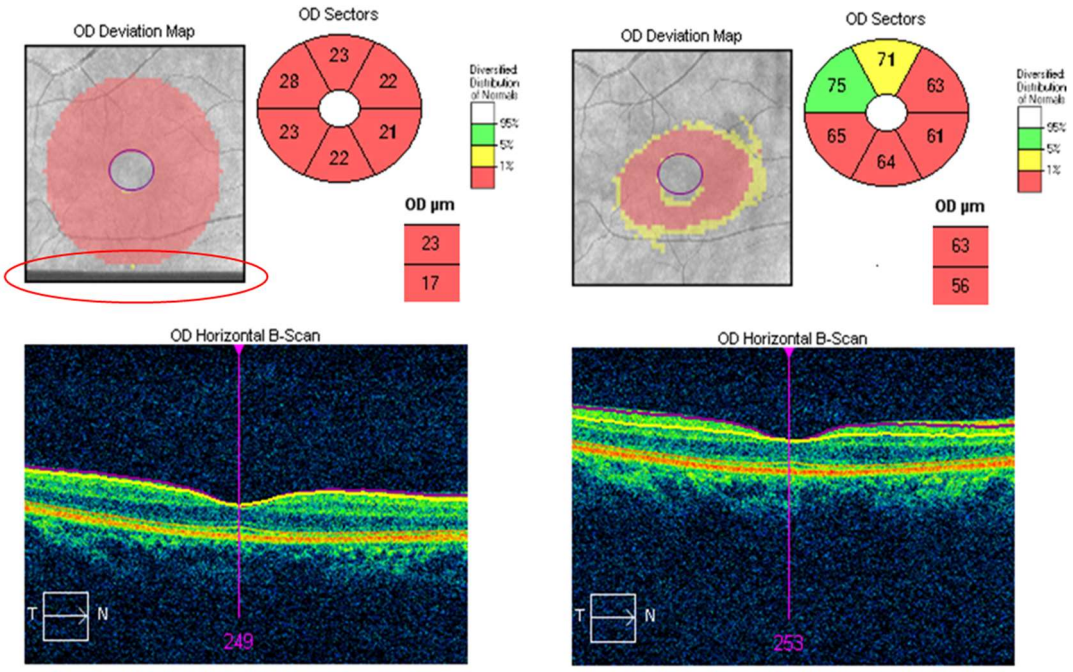


Figura 84.Análisis de GCIPL mediante OCT Cirrus. Imagen de la izquierda: mala segmentación de GCIPL consecuencia de parpadeo durante la prueba (banda negra inferior en mapa de desviación de GCIPL). La línea amarilla (límite de la GCL) se encuentra superpuesta a la línea morada (límite de IPL). En la imagen derecha: mismo paciente tras repetir OCT en ese mismo momento, donde se observa la buena segmentación de GCIPL.

En quinto lugar, en nuestro estudio hubo una distribución heterogénea de defectos campimétricos, con una mayoría de defectos bihemisféricos. Por un lado, solo un paciente presentó defecto altitudinal superior, por lo que, no fue posible obtener correlaciones anatomo-funcionales en este tipo de defectos. Por otro lado, los pacientes con defectos difusos, mostraron diferentes niveles de gravedad entre el hemicampo superior y el inferior. Consideramos que, las correlaciones regionales observadas entre el adelgazamiento de GCIPL y los defectos del campo visual, deben ser corroboradas en estudios con mayor número de pacientes y con diferentes tipos de defectos campimétricos.

6.2 Neuropatías ópticas isquémicas anteriores arteríticas.

6.2.1 Cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y capa de células ganglionares (GCIPL) a lo largo del seguimiento:

Existen escasos trabajos que documenten los cambios en CFNRp de los ojos con NOIA-A, y hasta donde nosotros conocemos, no existen publicaciones que describan las modificaciones en células ganglionares en estos pacientes mediante SD-OCT.

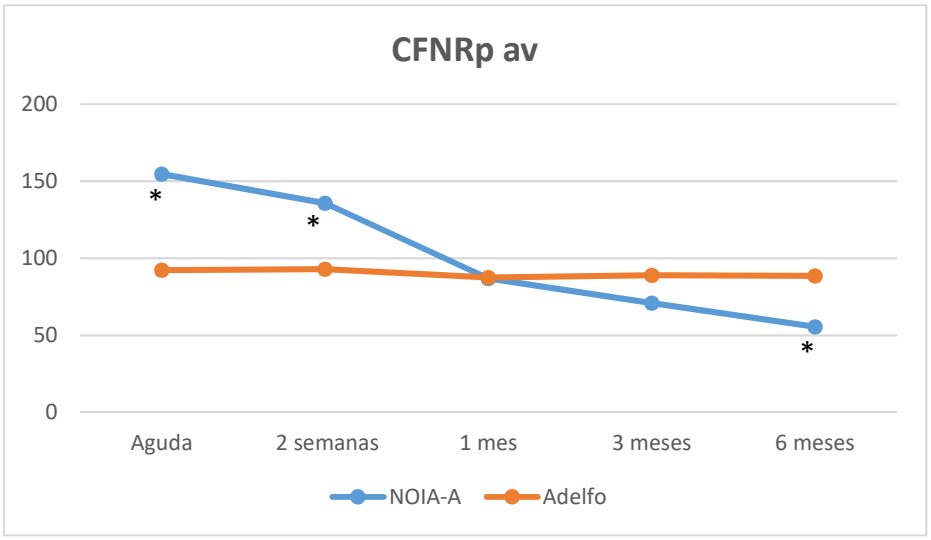
Hasta la fecha, sabíamos que al resolverse el edema de papila en la NOIA-A, es común la aparición de una excavación adquirida no glaucomatosa que se diferencia del glaucoma en que no se acompaña de atrofia peripapilar y en la mayor palidez del anillo neurorretiniano[300-302]. Danesh-Meyer et al, en un estudio observacional retrospectivo, tras valorar retinografias de nervios ópticos de 92 pacientes con NOIA-A y 102 con NOIA-NA, concluyeron que la aparición de un disco óptico excavado tras la resolución del edema es un rasgo más típico de la forma arterítica; mientras que, la palidez segmentaria o difusa sin excavación es más característica de las formas no arteríticas[57]. Posteriormente, este mismo grupo utilizando el *Heidelberg Retina Tomograph* (HRT), cuantificó dichas diferencias y además, documentó una disminución del 30% en el espesor promedio de CFNRp en los ojos afectos con más de seis meses de evolución en comparación con los ojos sanos (p=0,037)[147] .

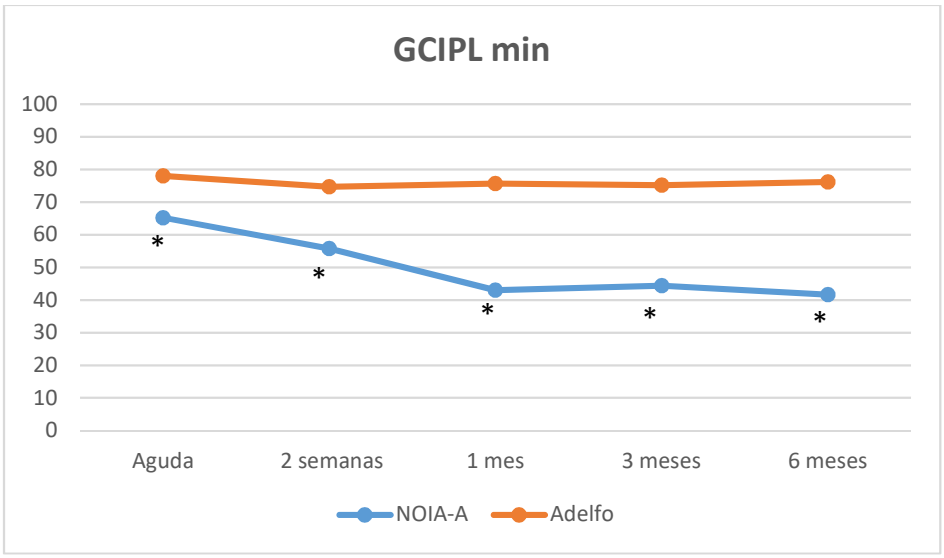
En nuestro estudio prospectivo, al diagnóstico (media 0,4 días; rango de 0-1 días), detectamos un aumento significativo en el valor promedio de CFNRp con respecto a los ojos adelfos de +67,3% (+64 μm; p=0,043) (Figura 85), y engrosamiento en todos los cuadrantes con respecto a sus homólogos sanos.

Contrariamente a los resultados en CFNRp, observamos un adelgazamiento significativo en los valores de GCIPL min al inicio del seguimiento con respecto a los valores de los ojos contralaterales (-12,8 μm; p=0,043); sin detectar diferencias significativas en GCIPL av (-5,7 μm; p=0,273). (Figura 85).

Según base normativa, el 100% de los pacientes presentaron valores de CFNRp por encima de la normalidad; mientras que, hasta el 80% de los ojos ya mostraron alteración en el mapa de desviación de células ganglionares, 60% presentaron valores disminuidos para GCIPL min y un 40% para GCIPL av. Estos porcentajes son superiores a los encontrados en fase aguda en nuestro trabajo y en anteriores publicaciones para las NOIA-NA[232]; lo que viene a corroborar desde un punto de vista estructural, la mayor severidad de las formas arteríticas desde el momento del diagnóstico (Figura 86). De estos resultados se puede deducir la existencia de un teórico periodo ventana terapéutico mucho menor al encontrado para las formas no arteríticas.

Mientras que la totalidad de los pacientes continuaba con cifras elevadas en CFNRp a las dos semanas, el 100% de los ojos presentó alteración en el mapa de desviación y en GCIPL min según base normativa; convirtiéndose en los dos parámetros estructurales más precozmente afectados. Estos hallazgos demuestran el rápido daño neuronal que acontece tras el episodio de NOIA-A y la importancia de realizar estudio de GCIPL para objetivar la pérdida anatómica desde las fases iniciales del seguimiento. En este tiempo, un 60% de los pacientes presentaron valores anormalmente reducidos para el GCIPL av, aunque no detectamos diferencias significativas con respecto a los ojos adelfos sanos hasta el primer mes.





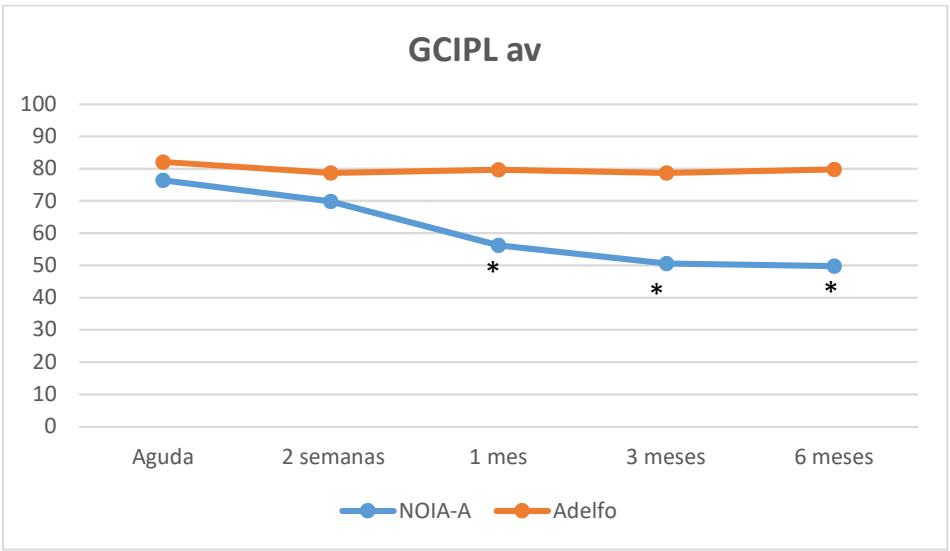


*Figura 85. Gráfico con representación de los valores medios de CFNRp av, GCIPL min y av a lo largo del seguimiento en los ojos con NOIA-A y en los ojos adelfos sanos. *Diferencias estadísticamente significativas.*

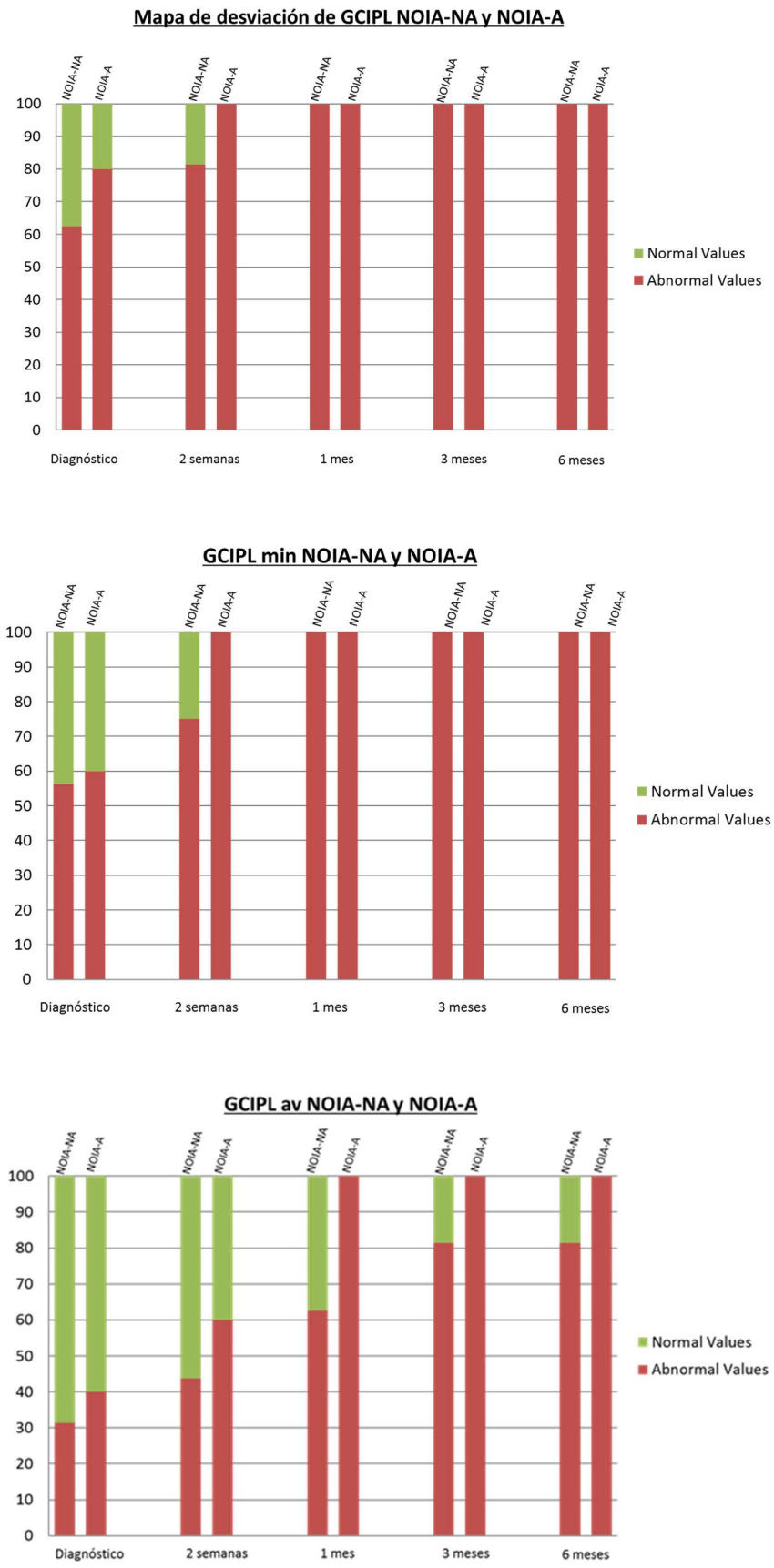


Figura 86.Gráficas comparativas entre NOIA-NA y NOIA-A para el mapa de desviación de GCIPL, GCIPL minimum y average al diagnóstico, dos semanas, primer, tercer y sexto mes de seguimiento.

Similar a lo documentado en el presente trabajo y en estudios previos para NOIA-NA[62], al mes de seguimiento, no observamos diferencias significativas en los valores de CFNRp con respecto a los valores de los ojos contralaterales (p=0,520), debido a la progresiva resolución del edema de papila. Según nuestros datos, el máximo adelgazamiento en el promedio de CFNRp se produce entre la segunda semana y el primer mes, objetivándose en este tiempo casi el 50% (49,3%) del adelgazamiento total.

De forma paralela, la mayor reducción en los valores de GCIPL también acontece en este periodo (min: -22,9%; p=0,043 y av: -19,5%; p=0,043). Observamos que hasta el 94% de la reducción total en el valor de GCIPL min y más del 75% en el *average* se produce a lo largo del primer mes. Estos hallazgos contrastan con los resultados encontrados en los pacientes con NOIA-NA, donde el máximo adelgazamiento se produce entre el primer y tercer mes de seguimiento. En base a nuestros resultados, el daño estructural en las formas arteríticas no sólo sería mayor con respecto a las no arteríticas al diagnóstico; sino que además, la velocidad a la que se produce sería mucho más rápida a lo largo de las primeras semanas.

Mediante base normativa detectamos que hasta en un 20% de los ojos persistían valores anormalmente altos en CFNRp al mes del diagnóstico; mientras que el 100% de los pacientes ya presentaban alteración en todos los parámetros de GCIPL. Una vez más, observamos la mayor severidad de las NOIA-A, pues hasta un 37,5% de los ojos con NOIA-NA presentaron valores inalterados en GCIPL av en este mismo tiempo y un 18,7% terminaron sin daño al final del estudio. (Figura 86).

Nuestros resultados muestran una estabilización en los parámetros de GCIPL en este grupo a partir del primer mes; no observando adelgazamientos significativos en los

valores de GCIPL entre el primer y el sexto mes de seguimiento (min: -1,4 µm; p=0,593 y av: -6,4 µm; p=0,102).

Al final del estudio, la media en CFNRp av fue de 55,6 ± 5,4 µm, encontrando una reducción de -37,2% (p=0,043) con respecto a los ojos contralaterales sanos; datos similares a los documentados por Danesh-Meyer con HRT[147], y -64% (p=0,042) con respecto a los valores al diagnóstico. Según base normativa, la totalidad de los pacientes presentó daño en la CFNRp al concluir el seguimiento; siendo el cuadrante inferior el más afectado (disminuido en el 100% de los ojos), seguido del sector superior (disminuido en el 80%), el nasal (alterado en el 40%) y por último el sector temporal (alterado en el 20%). Resulta sorprendente que el cuadrante temporal sea el menos afectado, mostrando una reducción de -12,6% (-7,3 µm; p=0,043) con respecto a su cuadrante homólogo adelfo. Una posible explicación a este hecho es que, los pacientes con NOIA-A excluidos en este estudio fueron aquellos con peores visiones, por ser imposible la realización del campo visual (baja fiabilidad) y la fijación en las pruebas de OCT. Tal vez, como ya se observara para las NOIA-NA[62, 236, 292, 296], el sector temporal podría servir como un indicador clínico de la visión central menos deteriorada en estos pacientes.

El valor medio en GCIPL min a los seis meses fue de 41,6 ± 7,2 µm y de 49,8 ± 6,3 µm para GCIPL av. Observamos una reducción del -36,2% (p=0,042) en GCIPL min con respecto a los valores del diagnóstico y de -45,4% (p=0,042) respecto al ojo adelfo; mientras que GCIPL av se reduce un -34,8% (p=0,043) y un -37,6% (p=0,043) con respecto al diagnóstico y al ojo contralateral. Además, todos los sectores de GCIPL presentaron un adelgazamiento significativo al final del seguimiento.

Gracias a los nuevos sistemas de OCT, en el presente trabajo hemos podido documentar de forma cuantitativa y cualitativa el estado de las células ganglionares desde los estadios

iniciales y, objetivar la pérdida dramática de estas células durante las primeras semanas de evolución. Nuestros resultados han permitido confirmar *in vivo* y de forma no invasiva los hallazgos descritos en estudios histopatológicos *postmortem* en pacientes tras NOIA-A. Greenfield[141] en 1951, documentó la ausencia completa de células ganglionares de la retina en una mujer de 70 años diagnosticada de ACG, que murió seis semanas después de presentar NOIA-A. Crompton[142], observó los mismos cambios en un varón de 70 años tras ocho semanas del episodio isquémico y Henkind[143] publicó en 1970, estos mismos hallazgos en una mujer de 67 años tras su muerte dieciséis semanas después de presentar neuropatía óptica en su forma arterítica.

Es importante destacar que al final del seguimiento, no observamos diferencias significativas en los valores de GCIPL en los ojos contralaterales sanos respecto a los valores al diagnóstico (p>0,272). Teniendo en cuenta que todos los pacientes fueron tratados con corticoterapía sistémica sin demora, consideramos que el tratamiento precoz pudo prevenir el daño neuronal del ojo adelfo; como ya ha quedado documentado en publicaciones previas[303, 304].

6.2.2 Correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:

En nuestro trabajo no hemos encontrado correlación entre el grado de engrosamiento inicial de CFNRp y los valores finales de GCIPL min y av (p=0,505, ambos); por lo tanto, el grado de edema de la cabeza del nervio óptico en fase aguda no se correlaciona con el daño neuronal final en los pacientes con NOIA-A, similar a lo que hemos documentado en las formas no arteríticas.

Por el contrario, existe acuerdo entre ambas variables estructurales en fase crónica. Encontramos una excelente correlación entre los valores de GCIPL (min y av) y CFNRp

a los seis meses del seguimiento (0,900; p=0,037, ambos). Además, detectamos una buena correlación entre los valores de hemiGCIPL inferior a los tres y seis meses con los valores del cuadrante inferior de CFNRp al final del estudio (0,710; p=0,043 y 0,800; p=0,037, respectivamente); y, entre hemiGCIPL superior y CFNRp superior los seis meses de evolución (0,773; p=0,040).

6.2.3 Correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales:

Diversos trabajos han documentado el pobre pronóstico visual de los pacientes con NOIA-A[146, 151, 303-305]. Se ha observado que la mayoría de los casos no presentan mejorías en los parámetros campimétricos [303, 304, 306-308], aunque sí se pueden encontrar casos de mejoría en la AV[303, 309]. Una posible explicación, es que estos pacientes aprendan a ver de forma excéntrica, no siendo en realidad reflejo de una mejoría en la AV central. En nuestro estudio, no observamos diferencias significativas ni en la AV ni en las variables campimétricas, entre el diagnóstico y los seis meses (p>0,068).

Sin embargo, hasta donde conocemos, no existen estudios que evalúen la correlación existente entre los parámetros estructurales medidos mediante OCT y los parámetros funcionales (AV, DM y VFI) en pacientes con NOIA-A.

En el presente trabajo no se ha encontrado correlación entre los valores de CFNRp en ninguna de las fases del estudio y la AV inicial ni final. Contrariamente, sí se obtuvo significación estadística entre los valores promedio de CFNRp a los seis meses con la DM y el VFI, tanto en fase aguda como en fase de atrofia (DM: -0,930; p=0,022 y -0,914; p=0,030; VFI: 0,924; p=0,025 y 0,900; p=0,038 respectivamente).

Al igual que para la CFNRp, tampoco fueron significativas las correlaciones entre las variables de GCIPL a lo largo del seguimiento y la AV inicial ni final. Contrariamente, a

partir del tercer mes, observamos correlaciones significativas entre los valores de GCIPL min y av con los valores de la DM, tanto en fase aguda como en crónica. Los mejores resultados entre ambas variables se observaron al final del seguimiento (min 6 meses-DM agudo: -0,999; p=0,010; min 6 meses-DM crónico: -0,975; p=0,005; av 6 meses-DM agudo: -0,975; p=0,005 y av 6 meses-DM crónico: -0,947; p=0,014).

Estos mismos hallazgos fueron registrados para el VFI del campo visual. A los tres meses, ambos parámetros estructurales (GICPL min y av) mostraron correlación con el VFI, tanto inicial como en fase de atrofia; siendo excelentes al final del estudio (min 6 meses-VFI agudo: 0,975; p=0,005; min 6 meses-VFI crónico: 0,972; p=0,013; av 6 meses-VFI agudo: 0,947; p=0,014 av 6 meses-VFI crónico: 0,900; p=0,037).

Una posible explicación a encontrar correlación entre los parámetros estructurales y los campimétricos y no con la AV es que, esta última variable funcional es más dependiente de la visión central; mientras que, la DM y el VFI son parámetros que exploran los defectos del campo visual, en magnitud y en localización, pudiendo ser mejor reflejo del daño funcional final en estos pacientes.

A la vista de estos resultados, podemos decir que, el análisis de GCIPL se correlaciona mejor y más precozmente con los parámetros campimétricos que el promedio de CFNRp. Mientras que con GCIPL detectamos correlaciones desde el tercer mes de seguimiento, tenemos que esperar hasta los seis meses para obtener estos resultados con CFNRp.

6.2.4 Limitaciones del estudio en los pacientes con NOIA-A:

En este grupo comparte las cuatro primeras limitaciones del grupo de NOIA-NA: tiempo de seguimiento, tamaño muestral, tipo de dispositivo utilizado y posibles errores en segmentación.

En quinto lugar, en este grupo se excluyeron pacientes con importante afectación funcional debido a la imposibilidad de realizar el campo visual (baja fiabilidad) y la OCT (imposibilidad para la fijación), por lo que desconocemos si los resultados obtenidos en este trabajo pueden ser extrapolables a los pacientes con cuadros más graves.

En sexto lugar, aunque todos los pacientes recibieron el mismo protocolo de corticoterapía sistémica, no todos los pacientes fueron tratados en el mismo tiempo; desconocemos si este hecho jugó un papel importante en nuestros resultados. Serán necesarios estudios con mayor número de pacientes para corroborar estos hallazgos.

6.3 Neuritis ópticas anteriores

6.3.1 Cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y capa de células ganglionares (GCIPL) a lo largo del seguimiento:

Los cambios observados en la CFNRp durante la evolución de los pacientes con NO anterior han sido ampliamente descritos, tanto en las formas aisladas como asociadas a EM[61, 64, 192, 231, 238, 239, 243, 310-314]. El edema de papila en estos pacientes puede durar más de un mes, siendo difícil demostrar la pérdida axonal a nivel de la CFNRp anterior a ese tiempo[243, 315].

Coincidiendo con trabajos prospectivos previos en fase aguda [192, 231, 243, 316], en nuestro estudio observamos un aumento significativo del valor promedio de CFNRp con respecto a los ojos adelfos sanos (Figura 87), que también fue objetivado según base normativa. Contrariamente, Behbehani et al[317], no encuentran diferencias en este parámetro con respecto a los ojos contralaterales. Los resultados obtenidos podrían justificarse, según el autor, por la posibilidad de haber realizado el estudio pasada la fase aguda; ya que incluyeron pacientes de hasta 5 semanas de evolución. Este dato contrasta con el periodo de inclusión de nuestro trabajo, en el que la media al diagnóstico fue de 4,25 días (SD 0,9 días) para los pacientes con neuritis.

En el análisis de los cuadrantes de CFNRp al diagnóstico, el único cuadrante que no mostró aumento significativo con respecto a su homólogo sano fue el temporal; observando valores dentro de la normalidad en el 100% de los ojos según el código de colores. Este hallazgo nos podría hacer pensar en una posible atrofia de CFNRp anterior al episodio de NO, que enmascarase el edema inicial; ya que se ha descrito adelgazamiento en este cuadrante en pacientes con enfermedad desmielinizante incluso en ausencia de antecedentes de neuritis[240, 318]. De ser cierta esta hipótesis, también

deberíamos encontrar daño en los cuadrantes adelfos sanos, pero ninguno mostró anomalías. Además, basándonos en la justificación del presente trabajo, esperaríamos observar daño asociado a nivel de GCIPL y como veremos a continuación, no detectamos adelgazamientos significativos en este parámetro al diagnóstico. Por otro lado, solo una de las ocho pacientes presentaba diagnóstico previo de EM y ninguna cumplió criterios de enfermedad desmielinizante a lo largo del seguimiento; por lo que adelgazamientos en CFNRp anteriores al episodio agudo no cabrían esperarse.

Una medida adicional al ya conocido estudio de CFNRp, es la determinación del espesor macular medio y la posibilidad de realizar la segmentación de las diferentes capas de la retina, entre ellas la capa de células ganglionares. Esta última capa no se vería influida por el edema de papila en fase aguda [231, 265, 319]. Por ello, al igual que se ha descrito para NOIA, se ha propuesto el estudio de GCIPL como un biomarcador estructural precoz en los ojos con neuritis.

Publicaciones recientes han revelado una disminución en el espesor de las células ganglionares a nivel macular[264, 318], que se produciría incluso en los primeros meses de seguimiento tras neuritis óptica[190-192, 231, 316, 317]. Sin embargo, es importante destacar que los estudios no son totalmente comparables entre sí, ya que, difieren en los criterios de inclusión (número de pacientes con enfermedad desmielinizante conocida) y en el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas.

Pese a las diferencias metodológicas, la mayoría de trabajos no han observado cambios significativos en GCIPL entre los ojos afectos y los contralaterales al diagnóstico[190, 191, 231, 316]. Fukuchi et al, estudiaron 16 ojos con diagnóstico de NO anterior aislada, sin enfermedad desmielinizante conocida y de menos de 18 días desde el inicio de los síntomas, observando medias en el valor de GCIPL de 80,4 ± 4,9 μm en los ojos afectos

y de 80,5± 5,0 µm en los ojos adelfos (p>0,05) [190]. Kupersmith, incluyó pacientes de similares características pero con menor tiempo de evolución (7,3 ± 3,4 días), detectando diferencias de -0,75 ± 5,1 µm (p>0,05) entre los ojos afectos y adelfos sanos[191]. Por su parte, Costello et al, tampoco encuentran reducciones significativas al diagnóstico (-3,9 µm; p>0,05), pero hasta el 33% de los pacientes de su estudio estaban diagnosticados de EM previa al episodio de neuritis[316]. Por último, el grupo de Syc, documenta los valores de GCIPL en fase aguda en pacientes con EM y neuromielitis óptica conocida, sin demostrar cambios significativos en estos parámetros comparado con ojos sanos[231].

En contra de estos resultados, Behbehani detectó un adelgazamiento significativo de GCIPL desde el inicio del seguimiento con respecto al grupo control (p=0,009)[317]. Pero, al igual que lo justificado para los valores de CFNRp, posiblemente este hallazgo sea debido al periodo de evolución de los pacientes en el momento de ser incluidos en el estudio; ya que, como veremos más adelante, en nuestro trabajo hemos documentado adelgazamientos importantes en GCIPL durante las primeras semanas que podrían explicar las diferencias observadas en este grupo al inicio.

Al igual que la mayoría de trabajos, no hemos encontrado diferencias significativas con los ojos contralaterales sanos para ninguno de los valores de GCIPL al diagnóstico (Figura 88); obteniendo un valor medio en GCIPL min de 81,5 ± 6,7 µm y de 84,7 ± 5,7 µm para GCIPL av. Tampoco detectamos diferencias en ninguno de los sectores de GCIPL con respecto a los sectores homólogos en los ojos adelfos.

Sin embargo, según base normativa, un 12,5% de los ojos presentaba valores de GCIPL min reducidos al inicio del seguimiento; no encontrando valores disminuidos para GCIPL av. Este porcentaje corresponde a la única paciente con diagnóstico previo de EM, que también fue la única en presentar un sector de GCIPL (ST) alterado al inicio. Podríamos

pensar que estas alteraciones estuvieran presentes antes del episodio de neuritis, ya que se han observado adelgazamiento en GCIPL en los pacientes con EM con y sin historia previa de NO[231, 320, 321]. En base a estos trabajos, no podemos afirmar que el daño observado al diagnóstico en esta paciente se produjera como consecuencia del episodio agudo, pudiendo ser el resultado de un daño previo subclínico secundario a la enfermedad desmielinizante.

Con el objetivo de monitorizar los cambios precoces en los parámetros estructurales, incluimos una evaluación a las dos semanas de seguimiento, no registrada hasta la fecha en ningún otro trabajo. Mientras que los valores de CFNRp seguían siendo superiores a los valores de los ojos adelfos sanos (p>0,004), en este tiempo ya observamos una reducción significativa en el valor de GCIPL min con respecto los ojos contralaterales (-11,5 μm; p=0,046) y con respecto a los valores del diagnóstico (-10,2 μm; p=0,043); no siendo significativas las diferencias en GCIPL av. (Figura 87).

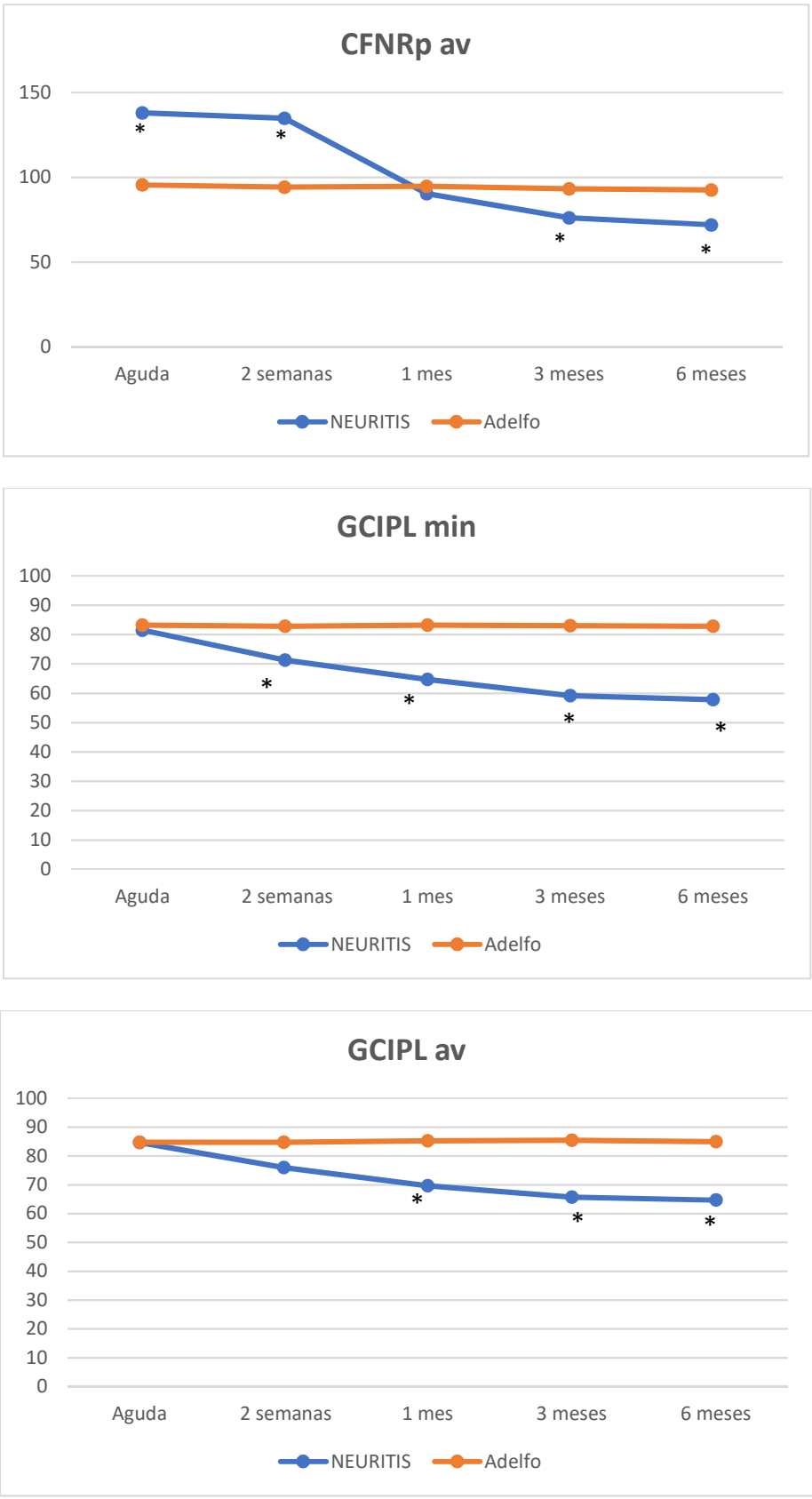


*Figura 87. Gráfico con representación de los valores medios de CFNRp av, GCIPL min y av a lo largo del seguimiento en los ojos con neuritis óptica anterior y en los ojos adelfos sanos. *Diferencias estadísticamente significativas.*

Las alteraciones en estos parámetros también fueron documentadas según base normativa. A las dos semanas, el porcentaje de ojos con valores anormalmente reducidos en GCIPL min ascendió hasta el 62,5%, siendo del 12,5% para GCIPL av; mientras que, ningún ojo mostró valores de CFNRp reducidos.

El presente estudio pone de manifiesto la pérdida precoz de células ganglionares a partir de la segunda semana de seguimiento en los ojos con neuritis óptica anterior. Estos datos corroboran los hallazgos encontrados en modelos animales experimentales, en los que la desmielinización acontecería en el primer-segundo día tras el inicio de la inflamación y la pérdida de células ganglionares aparecería alrededor de la segunda semana de evolución[187, 322, 323].

Según nuestros hallazgos, la pérdida de GCIPL en los pacientes con NO anterior aislada sería consecuencia del episodio agudo, ya que, no encontramos reducciones significativas en los valores de GCIPL al diagnóstico y sí a las dos semanas de seguimiento. Sin embargo, alteraciones en estos parámetros desde inicio del estudio podrían ser observadas en los pacientes con EM, consecuencia de la propia enfermedad o debido a un mayor daño tras NO. El limitado número de pacientes con diagnóstico de EM en nuestro trabajo nos impide confirmar estas observaciones. Estudios posteriores tendrán que esclarecer si un daño precoz en GCIPL puede ser un marcador de riesgo para el desarrollo de enfermedad desmielinizante.

Por otro lado, queda confirmado que mediante el análisis de GCIPL podemos encontrar daño neuronal con anterioridad al documentado mediante CFNRp; convirtiéndose en un excelente biomarcador estructural en etapas iniciales. Hasta la fecha, un mes había sido considerado el momento más temprano para demostrar la pérdida neuronal a través del

adelgazamiento en CFNRp[324, 325]; mientras que el estudio de GCIPL puede documentar el daño incluso en presencia de edema a nivel papilar.

La resolución de este edema en los ojos con neuritis anterior tendría lugar, según las diferentes publicaciones, entre el primer y el segundo mes de seguimiento[191, 192, 238, 243, 261]. Coincidiendo con estos hallazgos, en el primer mes, no detectamos diferencias significativas en los valores de CFNRp con respecto a los ojos contralaterales y solo un 25% de los ojos presentaba valores por debajo de la normalidad según base normativa.

Contrariamente, al mes, detectamos valores reducidos en el 87,5% y el 62,5% de los ojos para GCIPL min y av, y documentamos una reducción significativa en el GCIPL av con respecto a los valores del inicio (-15 µm; p=0,037) y con los valores de los ojos adelfos sanos (-15,7 µm; p=0,028) (Figura 87). Estos resultados confirman las observaciones del único estudio que hasta la fecha ha analizado los valores de GCIPL en este tiempo y, que detecta reducciones significativas con respecto a los valores de los ojos contralaterales (p<0,001) y los valores del diagnóstico (-10,1 µm; p=0,001)[191]. Pero a diferencia de nuestro trabajo, en este estudio no se realiza una medida adicional protocolizada entre el diagnóstico y el primer mes, pudiendo haber pasado por alto adelgazamientos anteriores a este periodo.

Se ha sugerido que durante el primer mes tras NO anterior, se produciría entre el 69% y el 77% del adelgazamiento total observado en GCIPL[191, 192]. Confirmando estos resultados, en nuestro estudio, el 75% de la pérdida total acontece en este tiempo; siendo las dos primeras semanas el periodo de mayor reducción (-43,5%).

En base a estos hallazgos, Gabilondo, ha postulado la posibilidad de que el adelgazamiento del espesor macular cursara en distintas etapas. La primera fase se

produciría en los primeros 2 meses, con atrofia más rápida de capas internas de la retina (CFNRm y GCIPL), acompañada de un engrosamiento de las capas externas. Esta primera oleada de muerte de células ganglionares sería debida a señales procedentes de los propios axones de las células ganglionares tras los primeros síntomas de la neuritis. En la segunda fase, comprendida entre el tercer y el sexto mes, la tasa de atrofia en las capas interiores de la retina sería más lenta y paralela a la desaparición del engrosamiento de las capas externas de la retina; siendo consecuencia de la degeneración transináptica[192].

La segunda fase propuesta por Gabilondo coincide con los resultados de anteriores trabajos, que han encontrado una estabilización en el adelgazamiento de GCIPL a partir del tercer mes de seguimiento[191, 317, 326]. En nuestro estudio, tampoco hemos encontrado reducciones significativas entre el tercer y el sexto mes de evolución (-1 μm; p>0,05).

A diferencia de la estabilización observada para los valores de GCIPL a los tres meses, diversos trabajos, incluido el presente estudio, coinciden en demostrar el adelgazamiento de CFNRp con respecto a los ojos sanos a partir de este periodo[53, 61, 238, 310, 327] (Figura 87). Costello describió que el 74% de los pacientes con NO anteriores, presentaban un adelgazamiento de CFNRp entre los tres y seis meses y solo un 4% pasados los seis [61, 310]. Henderson et al,[53] en su estudio de NO aislada sin antecedentes de EM, documentaron que el 90% de la disminución total en la CFNRp acontecía alrededor de los 2,83 meses del diagnóstico; mientras que, el 99% del adelgazamiento total ocurría a los 4,75 meses. Siguiendo la línea de estos resultados, en nuestro trabajo detectamos que, a los tres meses, el 75% de los ojos tenía valores de CFNRp por debajo de límites normales; y que hasta el 93,6% del adelgazamiento total ocurría en este mismo periodo de tiempo. Estos datos contrastan con lo observado para los valores de GCIPL, donde a

los tres meses el 100% de los ojos presenta valores reducidos para GCIPL min y el mapa de desviación, y el 87,5% para GCIPL av; permaneciendo estables hasta el final del seguimiento.

La estabilización en los valores de CFNRp se ha observado a partir de los seis meses[61, 238, 243, 310]. Estudios prospectivos previos han documentado una reducción final en este parámetro entre un 20% y un 25%[61, 238, 328] , que concuerda con la reducción del 22% obtenida en nuestro trabajo (-20,5 µm; p=0,028).

Los trabajos con SD-OCT corroboraron los hallazgos ya descritos por TD-OCT, donde el mayor adelgazamiento en CFNRp ocurría en el cuadrante temporal [240, 241, 318, 329]; pero, los valores medios obtenidos no pueden ser directamente comparados entre los distintos dispositivos, como tampoco, la clasificación por código de colores[242, 330]. Al final de nuestro estudio, el cuadrante temporal también fue el más adelgazado, con una reducción con respecto al contralateral de -33,2%, (p=0,028); porcentajes en acuerdo a los documentados con anterioridad (25-34%)[240, 241, 318, 329]. Según base normativa, este cuadrante también fue el más alterado a los seis meses, presentando valores reducidos en el 87,5% de los ojos; mientras que el 50% presentó valores anormalmente bajos para el cuadrante inferior y solo un 12,5% para el superior y el nasal.

Nuestros resultados en GCIPL a los seis meses de seguimiento, también coinciden con los datos obtenidos en la mayoría de las publicaciones previas (Tabla 117). Detectamos una disminución significativa con respecto a los valores del diagnóstico (min: -29,1%; p=0,013 y av: -23,6%; p=0,015) y con los valores de los ojos sanos (min: -30,2%; p=0,027 y av: -23,8%; p=0,027) (Figura 87). Las mayores discrepancias con nuestros datos las encontramos en el estudio de Gabilondo et al.[192] Estas diferencias podrían ser explicadas en primer lugar, por la diferente tecnología utilizada en ambos trabajos. Mientras que en

su estudio utilizan OCT-Spectralis, nosotros realizamos las mediciones mediante OCT-Cirrus y, como ya sabemos, los valores de ambos dispositivos no son comparables[321]. En segundo lugar, buena parte de los pacientes fueron reclutados pasados los primeros 15 días desde el inicio de los síntomas (media 22,7± 6,1 días). Los valores de GCIPL en este grupo al diagnóstico podría ser muy inferiores a nuestros valores al inicio; pues, en base a nuestros resultados, durante las dos primeras semanas es cuando acontece el mayor adelgazamiento en GCIPL (-43,5%). Por último, hasta un 66,7% de sus pacientes tenían diagnóstico de EM, pudiendo presentar cierto grado de adelgazamiento previo al episodio de neuritis que diera lugar a valores más reducidos al inicio del seguimiento.

Autores	Tecnología	Duración de estudio	Tiempo hasta primera OCT	GCIPL av inicial ojo afecto (µm)	GCIPL av final de seguimiento afecto (µm)	Reducción inicial-final GCIPLav afecto (µm)	P	GCIPL av sano (µm)	Reducción final afecto-sano (µm)	P
Gabilondo et al[192]	SD-Spectralis	6 meses	22,7 ± 6,1 días	69,7 ± 5,3	58,4 ± 8,5	11,3± 8,5	<0,05	---	---	---
Costello at al [316]	SD-Cirrus	12 meses	17 ± 7,4 días	73,4 ± 7,9	64,6 ± 9	---	<0,001	77,9± 9,4	13,3	---
Behbehani et al[317]	SD-Cirrus	6 meses	13,7 ± 10 días	75,1 ± 8,6	67,8 ± 9,6	---	0,007	84,1± 3,5	16,3	<0,05
Kupersmith et al[191]	SD-Cirrus	6 meses	7 ± 3,4días	82,4 ± 8,8	69 ± 10,2	13,5± 8,9	0,01	82,2± 7	13,2	<0,05
Fukuchi et al[190]	SD-Cirrus	10,2 meses	<18 días	80,4 ± 4,9	61,5 ± 6,9	18,9	---	80,5 ± 5	19	---
De Dompablo	SD-Cirrus	6 meses	4,2 ± 0,9 días	84,7 ± 5,7	64,7 ± 9,9	20± 7,7	0,015	85 ± 7,1	20,3±8,6	0,027

Tabla 117. Datos de los cambios en los espesores de GCIPL según los diferentes estudios publicados en los pacientes con neuritis óptica anteriores.

En el mismo estudio Gabilondo et al, han observado que el adelgazamiento macular detectado en los pacientes tras NO anterior es más severo en las zonas nasales[192]. Este hallazgo no es sorprendente, pues como hemos visto, el cuadrante temporal de CFNRp es el más dañado en estos pacientes y contiene los axones de las células ganglionares correspondientes a la zona nasal macular. Paralelamente a los resultados en los espesores maculares totales, en nuestro estudio, los sectores de GCIPL que experimentaron un mayor adelgazamiento al final del seguimiento fueron, el SN (-24,5%, p=0,028) y el IN (-27,5%, p=0,027). Estos hallazgos también son observados mediante la clasificación por código de colores; siendo los dos sectores más alterados al final del seguimiento. Nuestros resultados corroboran el mayor daño en la región nasal, donde se encuentran los somas de los axones que conforman el PMB y el cuadrante temporal de CFNRp[321].

Trabajos recientes han constatado que existiría una disminución en el valor de CFNRp y GCIPL de los ojos contralaterales al ojo afecto de neuritis en los pacientes con EM[311, 321, 331, 332]. Contrariamente, otros estudios no han sido capaces de demostrar dichos adelgazamientos[313, 316, 317, 328, 333]. En nuestro trabajo, no hemos encontrado disminución significativa en el valor de CFNRp ni de GCIPL de los ojos contralaterales sanos durante los seis meses que duró el estudio (p=0,120 y p=0,577, respectivamente). Sin embargo, en la paciente diagnosticada de EM objetivamos un promedio de CFNRp final en el ojo adelfo de 87 µm vs 93,6 µm en los ojos sanos de los pacientes con neuritis aislada (p=0,333). Basándonos en estudios previos[334], un episodio de neuritis óptica subclínico vendría definido por valores de CFNRp < 78 µm. Consideramos que las diferencias observadas en el ojo adelfo de la paciente con EM no pueden ser debidas a un episodio previo de neuritis, pero puede ser atribuido a la propia enfermedad desmielinizante. De forma similar, documentamos unos valores en GCIPL av en el ojo sano de 75 µm vs 87

µm (p=0,143). Aunque las diferencias encontradas no son significativas, parece que existiría una tendencia hacia un mayor adelgazamiento en el ojo contralateral de la paciente con EM, no siendo así en los pacientes de las formas aisladas.

6.3.2 Correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:

Como hemos visto en el apartado anterior y coincidimos con otros grupos[192], hemos demostrado que la disminución de GCIPL ocurre de forma paralela, aunque mucho más rápida y grave, que el adelgazamiento de CFNRp en los paciente con NO anterior.

Según nuestros resultados, el análisis de GCIPL en los primeros estadíos es capaz de predecir el daño estructural final a nivel de CFNRp . Desde la segunda semana de seguimiento los valores de GCIPL min se correlacionan con los valores finales de CFNRp (0,868; p=0,025); al igual que los valores de GCIPL av a partir del primer mes (0,868; p=0,025). A los seis meses de seguimiento, demostramos una excelente correlación entre ambos parámetros estructurales (0,812; p=0,045).

Contrariamente, no encontramos correlación entre los valores de CFNRp al diagnóstico y el grado de daño final en GCIPL; por lo tanto, el grado de edema inicial a nivel papilar no predice el daño neuronal final en pacientes con neuritis óptica anterior.

6.3.3 Correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales:

La OCT se ha propuesto como una herramienta candidata para ayudar a determinar el pronóstico visual de los pacientes con neuritis óptica, pues la función visual al diagnóstico no es un buen predictor de la función visual final[335]. Sabemos por anteriores trabajos, que la pérdida de CFNRp y GCIPL se correlaciona con los parámetros funcionales sobre todo cuando existe una enfermedad crónica o una pérdida de visión persistente, como en

el caso del glaucoma y de la NOIA[62, 292, 293, 336]; pero en la mayoría de los pacientes con neuritis la pérdida de visión es transitoria y se recupera rápidamente entre el primer y el segundo mes[190, 198, 337]. De forma similar, los campos visuales de estos pacientes mejoran después de un primer episodio, terminando por presentar valores normales o muy cercanos a la normalidad[190, 197, 316]. Sin embargo, la OCT a menudo revela daño estructural que puede no correlacionarse con las exploraciones funcionales[238].

Coincidiendo con observaciones previas[55], el grado de edema inicial en nuestro estudio no se correlacionó ni con el grado de pérdida de visión inicial, ni con el daño perimétrico en fase aguda; como tampoco se correlacionó con la función visual una vez resuelto el cuadro; por lo que el engrosamiento inicial en CFNRp no tiene valor pronóstico en los pacientes con neuritis óptica.

Puesto que la pérdida de CFNRp tras de un episodio de neuritis se estabiliza después de los seis meses, la mayoría de los estudios se han centrado en analizar las correlaciones entre la pérdida axonal y la funcional a partir de este tiempo. Daños extensos en CFNRp se han asociado con alteraciones en la sensibilidad al contraste y menor agudeza visual con letras de bajo contraste [313, 338], , deficiencias en la visión del color[311, 339] y alteración en la campimetría[61, 310]. Costello et al, observaron que, pacientes con recuperación visual incompleta después de un episodio de neuritis sufren una mayor pérdida de CFNRp. Obtuvieron un umbral de espesor en CFNRp (75 μm) por debajo del cual los pacientes presentarían disfunción visual permanente[61, 310].

Similar a estos resultados, en nuestro estudio demostramos la existencia una excelente correlación entre los valores de CFNRp y la DM y el VFI a los seis meses del seguimiento (0,928; p=0,008, ambos); mientras que no observamos correlación con la AV final (0,708; p=0,115). Posiblemente, la explicación a no encontrar correlación con la AV se deba a

que este parámetro es menos sensible para evaluar la función visual que las variables campimétricas, los estudios de sensibilidad al color o sensibilidad al contraste[192, 327].

Contrariamente al estudio en CFNRp, la ausencia de afectación de GCIPL por el edema de papila[192, 231], junto con la capacidad de demostrar daño estructural de manera precoz, han sugerido la importancia de este parámetro como predictor del daño funcional en estos pacientes. Hasta la fecha escasos trabajos han evaluado las correlaciones entre dicho parámetro estructural y los parámetros funcionales[191, 192].

Gabilondo ha encontrado que el adelgazamiento en el espesor de GCIPL en el primer mes es capaz de predecir la discapacidad visual a los 6 meses. Este grupo ha observado que disminuciones en el espesor de GCIPL ≥ 4,5 μm en el primer mes, predicen una disminución de la sensibilidad al contraste a los 6 meses; mientras que disminuciones ≥ 7 μm predicen una peor visión del color y peor campo visual final[192].

Por su parte, Kupersmith, no encuentra correlaciones significativas entre los valores de GCIPL y los parámetros funcionales al diagnóstico, pero sí observa correlación entre los valores de GCIPL en el primer-segundo mes de seguimiento y los valores de AV inicial (0,48; p=0.006), la DM al diagnóstico (0,52; p=0,003) y la DM a los seis meses (0,38; p=0,04)[191].

Gracias a la inclusión de una medida adicional entre el diagnóstico y el primer mes, observamos que los pacientes con daño en GCIPL a las dos semanas de seguimiento, presentaron peores resultados en la DM y el VFI a los seis meses del seguimiento comparado con los pacientes sin alteración en GCIPL en este tiempo (p=0,011 y p=0,010, respectivamente). Además, detectamos una excelente correlación entre GCIPL min a las dos semanas y los parámetros campimétricos a los seis meses (0,841; p=0,036, ambos) y,

entre los valores de GCIPL av en el primer mes y la DM y el VFI finales (0,841; p=0,036, ambos). Sin embargo, no encontramos correlación con la AV en ninguna fase del estudio, al igual que lo observado para el análisis de CFNRp. Nuevamente, esta falta de significación estadística podría llevarnos a considerar la necesidad de evaluar la visión de estos pacientes con otros métodos más sensibles.

Nuestros resultados confirman la hipótesis de que el análisis de GCIPL es más sensible y precoz que el análisis de CFNRp para predecir el daño visual final en los pacientes con neuritis óptica. Mientras que el análisis de CFNRp no se correlaciona con los parámetros campimétricos hasta los seis meses; el estudio de GCIPL se convertiría en un excelente predictor de daño funcional final en la segunda semana y primer mes de seguimiento.

Al igual que el grupo de Kupersmith[191], no encontramos correlación entre los valores de GCIPL y los parámetros funcionales a los seis meses. Por un lado, esta falta de correlación final podría explicarse por un fenómeno de remodelación de la red neuronal entre los fotorreceptores y las células ganglionares que acontecería durante el primer mes post-neuritis, coincidiendo con la recuperación visual. Se ha propuesto la posibilidad de una generación de campos receptores superpuestos y una redundancia de las redes neurales maculares que podría suplir la falta de células ganglionares en estos pacientes. Los axones de las células bipolares podrían desarrollar nuevas sinapsis con las dendritas de las células ganglionares residuales, y los axones de estas células podrían recibir más señales de los fotorreceptores, compensando la función dañada[190, 191]. Por otro lado, esta falta de correlación no resulta sorprendente pues coincide con lo observado en NOIA en el presente trabajo y en anteriores publicaciones[232, 259], donde el nivel de correlación disminuye a lo largo del seguimiento. Se ha postulado que un daño más difuso y severo en GCIPL con implicación de otras células ocurriría a lo largo de la evolución del proceso,

dando lugar a peores correlaciones al final de estudio. Por ello, en esta última fase, el análisis de CFNRp se convertiría en el mejor predictor funcional en los pacientes con neuritis óptica anterior.

Sin embargo, en nuestro trabajo, los valores de GCIPL a los tres y seis meses se correlacionaron con los parámetros perimétricos al diagnóstico (DM: -0,829; p=0,042 y VFI: 0,829; p=0,042) y, de forma similar, en el estudio de Kupersmith, los valores de GCIPL a los seis meses del seguimiento se correlacionaron con los valores de AV y DM iniciales (0,50; p=0,003 y 0,46; p=0,008; respectivamente)[191]. Estos resultados demuestran que el grado de pérdida visión y el daño campimétrico en fase aguda se correlacionan con el daño final observado a nivel de GCIPL; no siendo relevante el grado de edema de papila inicial, como hemos visto en el apartado anterior. Estos hallazgos son similares a los publicados previamente para CFNRp, donde se había observado que las variables que influían en el grado de adelgazamiento final eran la pérdida de visión en fase aguda y el número de recurrencias, sin ser importantes la magnitud del edema al diagnóstico. Queda por confirmar si el tratamiento con corticoterapía sistémica en fase aguda influye en el daño final encontrado en GCIPL, o si al igual que para CFNRp no afecta en el adelgazamiento de este parámetro, ya que todos los pacientes de nuestro estudio recibieron tratamiento al inicio del cuadro.

6.3.4 Limitaciones del estudio en los pacientes con neuritis óptica anterior:

En este grupo comparte las cuatro primeras limitaciones del grupo de NOIA: tiempo de seguimiento, tamaño muestral, tipo de dispositivo utilizado y posibles errores en segmentación.

En quinto lugar, la totalidad de los pacientes incluidos en este grupo fueron mujeres por lo que desconocemos si los resultados obtenidos, tanto a nivel estructural como a nivel

funcional, pueden ser extrapolados a los hombres. En un reciente trabajo, Costello et al, han encontrado que existen diferencias en la recuperación visual tras un episodio de neuritis óptica en función del sexo, obteniendo mejores resultados finales en las mujeres[316]. Estudios con mayor tamaño muestral e igualdad en la variable sexo serán necesarios para confirmar nuestros hallazgos.

En sexto lugar, sólo una de las pacientes incluidas en nuestro trabajo estaba diagnosticada de EM y ninguna cumplió criterios durante el seguimiento; por lo que nuestros resultados no pueden ser directamente comparados con la mayoría de las publicaciones sobre neuritis óptica[192, 231, 239, 311, 316, 340], en los cuales un porcentaje no despreciable de los pacientes presenta diagnóstico de enfermedad desmielinizante. Desconocemos si nuestros resultados pueden extrapolarse a los pacientes con EM conocida o a aquellos que cumplan criterios de la enfermedad durante el seguimiento, ya que la mayoría de los pacientes presentó episodio aislado. Por otro lado, las observaciones realizadas en la paciente con EM no pueden ser generalizadas y deben ser tomadas con cautela; desconocemos el papel que la enfermedad puede haber jugado en los resultados obtenidos.

En séptimo lugar, la ausencia de un grupo control impide descartar la posibilidad de que existan variaciones temporales en GCIPL y CFNRp de los ojos adelfos sanos, aunque no hemos encontrado diferencias significativas en estos parámetros a lo largo del seguimiento.

Por último, como hemos comentado, consideramos que métodos más sensibles para valorar la AV podrían haberse utilizado en este grupo de pacientes. Los resultados obtenidos en las correlaciones con dicha variable funcional deben ser confirmados en posteriores trabajos.

6.4 Papiledemas

6.4.1 Cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y capa de células ganglionares (GCIPL) a lo largo del seguimiento:

En los pacientes con papiledema, la OCT proporciona información fiable y cuantitativa sobre el edema del disco óptico y ayuda a documentar los cambios estructurales durante la monitorización del mismo; siendo más fiable que la oftalmoscopia[244, 341]. El estudio mediante OCT ha hecho posible la detección de aumentos en el espesor de CFNRp en las formas agudas y en las recidivas[63, 64, 250, 341-344], mientras que adelgazamientos en este valor se han observado en papiledemas crónicos o tras resolución de los mismos[345-347].

Sin embargo, aunque el estudio de CFNRp es un método fiable y sensible para el diagnóstico, no resulta tan específico para controlar el proceso; ya que el edema de papila imposibilita documentar la pérdida axonal a este nivel. Durante el seguimiento resulta complicado valorar si una reducción en los espesores de CFNRp se debe a una verdadera mejoría clínica o es consecuencia del daño estructural por mala evolución. Clásicamente, la perimetría había jugado un papel fundamental en la toma de decisiones en estos pacientes, pero la evaluación campimétrica en sí misma no indica la posibilidad de recuperación visual, que depende principalmente de la pérdida neuronal. Por este motivo se ha propuesto el análisis de células ganglionares como parámetro adecuado para la detección temprana de daño estructural y para identificar a aquellos pacientes con mala respuesta que requieran un tratamiento más agresivo[244, 299, 346].

Además, publicaciones recientes apuntan a que la disminución en el valor de CFNRp podría estar influida por la reducción de la presión intracraneal tras punción lumbar; mientras que los valores de células ganglionares podrían no verse afectados tras la realización de dichas punciones ni por la cantidad de líquido extraído en cada una de ellas;

haciendo de este parámetro una medida de monitorización más fiable durante el seguimiento[261].

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios publicados incluían un pequeño número de pacientes con diferentes grados de papiledema, muchos de ellos eran retrospectivos y realizados con diferentes modelos de OCT; lo que dificultaba su comparación[63, 64, 244, 250, 261, 341-348]. Sin embargo, recientemente, el grupo NORDIC ha realizado el primer estudio multicéntrico randomizado, *Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial* (IIHTT)[349, 350] , evaluando a 165 pacientes con diagnóstico reciente de HII y leve pérdida de visión (rango DM -2,00 dB a -7,00 dB). Mediante un subestudio con 126 sujetos [245] han documentado los cambios en la CFNRp, en el volumen de la cabeza del nervio óptico, en el espesor total de la retina (TRT) y en el espesor de GCIPL con OCT-Cirrus; analizando estos datos mediante el algoritmo comercializado y un algoritmo 3D. Este grupo documenta valores anormalmente altos de CFNRp en el 90% de los pacientes al diagnóstico según base normativa, sin observar valores por debajo de la normalidad en fase aguda; con una media de 256,8 ± 137,4 µm (rango 76,3-621,2 µm). Mientras que documentan valores de GCIPL av anormalmente disminuidos en hasta un 7,3% de los ojos al diagnóstico, con un valor medio de 76,4 ± 18,7 µm (rango 28-104 µm).

Coincidiendo con este estudio, en nuestro trabajo prospectivo solo hemos incluido pacientes con alteración visual leve (rango DM -1,71 a -8,44 dB) y diagnóstico reciente, con el objetivo de disminuir el porcentaje de ojos con daño estructural secundario a la cronicidad del proceso. Muy similar a sus resultados, observamos engrosamiento en CFNRp en el 84,6% de los ojos según base normativa; mientras el 15,4% mostraba valores dentro de la normalidad, con al menos un cuadrante de CFNRp engrosado. La media de CFNRp al diagnóstico en nuestro grupo fue de 212,2 ± 92,9 µm (rango 100-401

µm), detectándose un engrosamiento significativo con respecto a los controles sanos tanto para el valor medio de CFNRp como para todos sus cuadrantes. Por el contrario, no detectamos diferencias en los valores de GCIPL con respecto a los controles; y, aunque observamos datos anormalmente reducidos en el 7,6% de los ojos para GCIPL min, no detectamos daño según base normativa en el *average* en ninguno de los ojos del estudio al inicio del seguimiento.

A la vista de estos resultados, coincidimos con el grupo NORDIC en afirmar que, en pacientes con papiledemas de reciente diagnóstico y leve alteración visual es infrecuente encontrar adelgazamientos de GCIPL al diagnóstico.

Publicaciones previas han informado que, para los grados más bajos de papiledema según la escala de Frisén, el estudio de CFNRp mediante OCT es muy útil para cuantificar y confirmar la severidad del edema de papila [351-353]. Sin embargo, en papiledemas moderados o severos (Frisén grado 3 o superior), el engrosamiento sustancial de la CFNRp (CFNR promedio >200 µm) hace que el algoritmo del software pueda fallar en más de un 10% de los casos[63, 351]; obteniéndose valores inexactos en este parámetro[341]. Diferentes trabajos[351, 354] han sugerido que una mejora significativa en la cuantificación del edema se podría obtener mediante la segmentación del espesor total de la retina (TRT), pudiendo ser superior al análisis de CFNRp para la monitorización de los pacientes; pero recientes publicaciones[245, 246, 260] han constatado que existe una sensibilidad similar entre ambos parámetros. Por el contrario, proponen que el estudio con los algoritmos de segmentación en 3D podrían incrementar la fiabilidad de las medidas realizadas en comparación con los algoritmos comercializados en 2D [245, 260, 299, 355].

Similar, a lo comentado para CFNRp, se ha hipotetizado sobre el fallo en el análisis de GCIPL en los papiledemas más severos, dando lugar a resultados erróneos en hasta un 20% de los casos[245]. En el subestudio del grupo NORDIC, 34 ojos mostraron valores de GCIPL av anormalmente bajos según base normativa mediante el algoritmo comercializado; mientras que solo 9 ojos mostraron valores reducidos mediante los algoritmos en 3D. El estudio registra un valor mínimo en GCIPL av de 28 µm mediante tecnología 2D, frente a un valor mínimo de 65,8 µm con los nuevos métodos. Además, observan que los ojos con fallo en la determinación de GCIPL av corresponden a los ojos con valores de CFNRp significativamente mayores que los obtenidos en aquellos donde el algoritmo comercializado aparentemente no falló (383 ± 185µm vs 227 ± 131µm; p=0,001). Estos hallazgos hacen pensar que, en los papiledemas severos, también existe una mayor probabilidad de errores en el análisis de GCIPL con los algoritmos comercializados para OCT-Cirrus como consecuencia de una mala segmentación; no siendo en realidad verdaderas reducciones de GCIPL. Al igual que lo propuesto para CFNRp, la segmentación en 3D parece ser superior a los métodos comercializados en 2D para el análisis de GCIPL de los pacientes de las formas más severas.

En nuestro estudio, no hemos encontrado fallos en análisis de GCIPL en ninguno de los pacientes. Nuestro valor mínimo en GCIPL av es de 76 µm, más similar a los valores encontrados por el grupo NORDIC mediante el análisis con 3D (65,8 µm).Una posible explicación a no encontrar errores en la segmentación es que, nuestros valores medios de CFNRp (212,2 ± 92,9µm) son más próximos a los valores del grupo que fue clasificado correctamente en el IIHTT (227 ± 131µm). Además, el grado de papiledema de los pacientes incluidos en nuestro trabajo fue más homogéneo y dentro de los límites en los cuales el análisis de CFNRp mediante OCT-Cirrus no suele fallar.

El grupo NORDIC sostiene que el error en el análisis de GCIPL sería consecuencia del edema en CFNR proveniente de la región peripapilar. Este edema ensombrecería la arquitectura de la retina imposibilitando la buena delimitación de las estructuras y dando lugar a un falso adelgazamiento en GCIPL[245]. Pero de ser cierta esta hipótesis, cabría esperar que los sectores más adelgazados fueran el SN y el IN de GCIPL por ser los más cercanos al nervio óptico; a la vez que observaríamos un aumento en el espesor total de la retina en esta zona, consecuencia del edema en la CFNR. Sin embargo, el grupo NORDIC no encontró diferencias significativas en el espesor retiniano total de la región correspondiente al haz papilomacular entre los ojos con espesores de GCIPL por debajo de la normalidad y los que no mostraban reducción de este valor; pero, no realizaron el análisis de los sectores de GCIPL, por lo que desconocemos si los pacientes con reducción en los espesores globales de GCIPL también obtuvieron reducción en los sectores nasales de este parámetro.

En nuestro estudio, ninguno de los sectores de GCIPL mostró diferencias significativas con respecto a los valores del grupo control al diagnóstico ni durante el seguimiento. El 7,6% de los ojos mostró valores por debajo de la normalidad según el código de colores para el sector ST y el 3,6% para el sector IT; siendo los dos únicos sectores alterados en fase aguda y sin mostrar cambios en dichos porcentajes a lo largo del seguimiento. Contrariamente a lo que cabría esperar, hemos documentado valores anormalmente aumentados en el 7,8% de los ojos para el sector SN y en el 3,6% para el sector IN, que corresponden a los dos ojos de un mismo paciente. Este dato puede hacernos sospechar que el propio edema axonal acabe por afectar a los cuerpos ganglionares, dando lugar a un engrosamiento de GCIPL. Sin embargo, estos dos ojos presentaron valores de CFNRp de 281 µm y 238 µm, datos próximos a la media del grupo (212,2± 92,9µm); mientras que los pacientes con valores de CFNRp más elevadas en nuestro estudio, no mostraron

engrosamiento en los sectores nasales de GCIPL al diagnóstico. Además, al final del seguimiento, estos mismos ojos siguieron presentando valores anormalmente altos pese a la resolución del proceso (Figura 88); por lo que no podemos afirmar que el engrosamiento detectado en los sectores nasales de GCIPL sea consecuencia de un mayor edema a nivel papilar.

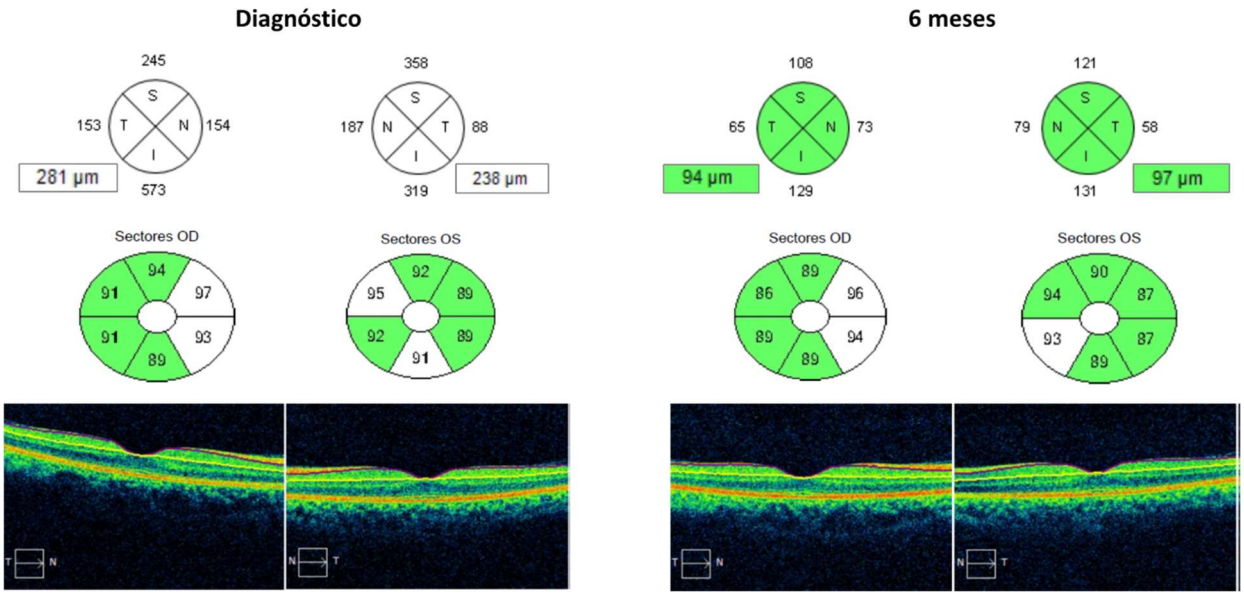


Figura 88. Análisis de GCIPL de los dos ojos del único paciente con espesores anormalmente elevados en los sectores SN e IN según base normativa. Tras la resolución del edema, los sectores SN e IN seguían siendo clasificados como anormalmente engrosados según la base normativa de OCT-Cirrus.

A finales del 2015, el grupo NORDIC, presentó sus resultados a 6 meses en 89 de los 126 pacientes seguidos por OCT-Cirrus[260]; demostrando una reducción significativa en los valores de CFNRp a partir del tercer mes de seguimiento con respecto a los resultados del diagnóstico y, observando una leve reducción, que el propio estudio clasifica de despreciable para los valores de GCIPL av entre el diagnóstico y los seis meses. Diecinueve fueron los ojos que mostraron valores de CFNRp av por debajo de la normalidad según la base normativa en el sexto mes de seguimiento; de los cuales, sólo ocho mostraron también disminución en los valores de GCIPL.

En línea con estudios previos[341, 344, 346], en nuestro trabajo, el engrosamiento en CFNRp continuó siendo significativo con respecto a los controles hasta el tercer mes (p=0,001); mientras que no observamos diferencias a los seis meses (p=0,216) (Figura 89). Según base normativa, el 96,2% de los ojos volvió a valores de CFNRp av en rango normal y un 3,8% presentó valores anormalmente disminuidos al final del estudio.

A diferencia del análisis de CFNRp, no observamos cambios significativos en los valores de GCIPL min y GCIPL av entre el diagnóstico y los seis meses, y no encontramos diferencias con los controles en ninguna fase del seguimiento (Figura 89). A los seis meses, el porcentaje de ojos con daño en GCIPL min permaneció invariable con respecto al diagnóstico (7,6%); mientras que solo un ojo (3,8%) mostró alteración para GCIPL av; que corresponde al único ojo que también mostró daño final en CFNRp av. Estos hallazgos demuestran que en papiledemas con alteración visual leve y buena respuesta al tratamiento, es infrecuente observar adelgazamientos significativos en los valores de GCIPL durante el seguimiento.

Los dos ojos con alteración en GCIPL min y el ojo con daño en GCIPL av según base normativa, pertenecen a uno de los cuatro pacientes que precisó tratamiento quirúrgico. Pese a que el daño en GCIPL min era visible desde el diagnóstico, las alteraciones en GCIPL av se observaron al mes de seguimiento; siendo la principal indicación para la realización de un tratamiento más agresivo en este paciente. Sin embargo, tuvimos que esperar hasta el tercer mes para ver daño a nivel de CFNRp; lo que confirma que, el análisis de GCIPL puede predecir el daño estructural con anterioridad al estudio de CFNRp y ayudarnos en la toma de decisiones. Este paciente no presentó peores resultados visuales finales (AV, DM y VFI) comparado con los pacientes sin daño estructural al final del estudio (p>0,117).

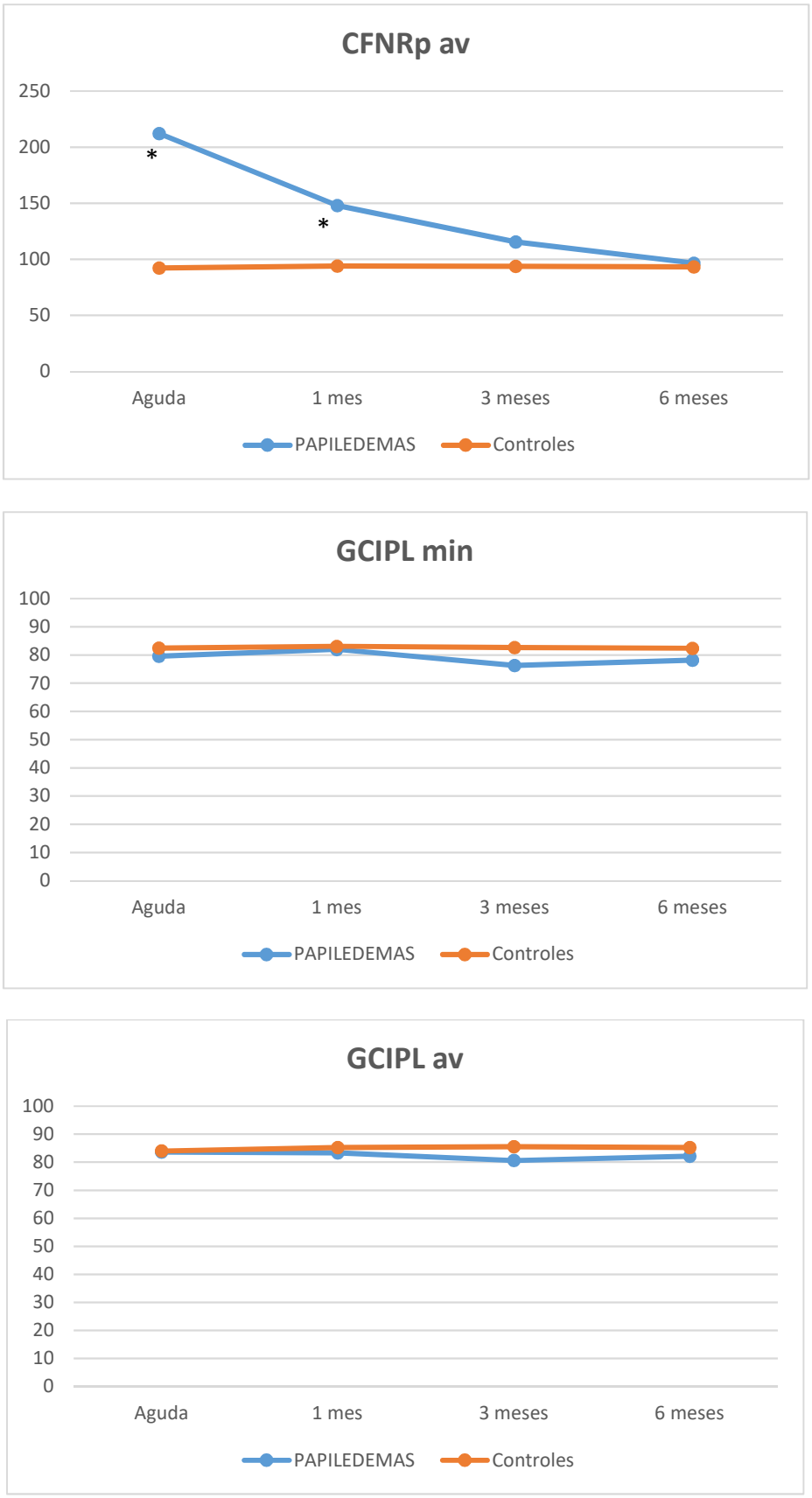


*Figura 89. Gráfico con representación de los valores medios de CFNRp av, GCIPL min y av a lo largo del seguimiento en los ojos con papiledema y en los controles. *Diferencias estadísticamente significativas.*

6.4.2 Correlaciones estructurales entre los valores de GCIPL y CFNRp:

Hasta donde nosotros conocemos, hay pocos estudios que documenten las correlaciones estructurales entre CFNRp y GCIPL en pacientes con papiledema. Coincidiendo con el trabajo de Huang Link[261], no hemos encontrado correlación entre el espesor de GCIPL al diagnóstico y el engrosamiento en CFNRp en este mismo periodo de tiempo. Contrariamente, el reciente estudio IIHTT encuentra una débil correlación entre los valores iniciales de GCIPL y CFNR; sugiriendo que el estasis axonal podría afectar a los cuerpos de las células ganglionares en el área macular, sin haber podido confirmar esta hipótesis[246]. Las diferencias encontradas entre nuestros resultados y los del trabajo mencionado, podrían venir justificadas por el escaso tamaño muestral de nuestro grupo y por los diferentes algoritmos utilizados para obtener dichas correlaciones; pues el estudio del grupo NORDIC utilizó modelos de análisis 3D, que como ya hemos mencionado, parecen ser superiores a los algoritmos comercializados.

En nuestro trabajo, tampoco hemos encontrado correlación entre el grado de edema inicial en CFNRp y el daño final en GCIPL, pero hasta la fecha no existen publicaciones con las que podamos comparar nuestros hallazgos. Contrariamente, hemos observado correlación entre los valores iniciales de GCIPL av y los valores de CFNRp a los tres y seis meses del seguimiento ($p=0,005$ y $p=0,001$). Según nuestros resultados, el estado inicial de las células ganglionares podría ser predictor del daño axonal en CFNRp tras la resolución del edema, siempre y cuando se logre un buen control del proceso.

Al final del seguimiento, demostramos la existencia de una moderada correlación entre ambos parámetros estructurales (0,543; $p<0,001$), que confirma la complementariedad de ambos análisis para la detección del daño estructural en los pacientes con papiledema.

6.4.3 Correlaciones entre parámetros estructurales y funcionales:

Diferentes trabajos han intentado correlacionar el grado de edema en CFNRp y el nivel de deterioro en la función visual, con resultados contradictorios. Por un lado, varias publicaciones han encontrado una correlación significativa entre ambas variables[63, 344, 356]. Así, Rebolleda et al [63], con Stratus-OCT, describen una correlación de -0,45 (p=0,002) entre el engrosamiento inicial de la CFNRp y la DM del campo visual en papiledemas de reciente diagnóstico y alteración visual leve-moderada. En la misma línea, Skau et al, documentan la existencia de correlación entre los valores estructurales en CFNRp y los parámetros funcionales en un estudio de 20 papiledemas, incluyendo casos de hasta 5 años desde el comienzo de los síntomas[344]. Por el contrario, el reciente estudio del grupo NORDIC, no encontró correlación entre el espesor inicial de CFNRp y los parámetros funcionales (AV y DM) en pacientes de reciente diagnóstico y leve déficit visual [246]. Este grupo atribuye la falta de acuerdo con los estudios previos a una posible diferencia tanto en la gravedad como en el periodo de evolución de los casos incluidos en los diferentes trabajos.

El presente estudio, aunque con un menor tamaño muestral, comparte las mismas características de los pacientes del IIHTT, y de forma análoga, no observa correlación entre el espesor inicial en CFNRp y los parámetros de la función visual (AV, DM y VFI) ni iniciales ni finales. Coincidimos en afirmar que posiblemente las diferencias encontradas con el resto de publicaciones se deban a diferencias en la gravedad y en la evolución de los pacientes, asi como, en la metodología utilizada; ya que muchos de los trabajos que encuentran correlaciones al inicio del seguimiento realizan el estudio con OCT de dominio tiempo; mientras que el estudio del grupo NORDIC y el presenta trabajo realizamos las mediciones con tecnología de dominio espectral.

A diferencia de los trabajos con CFNRp, existen escasas publicaciones que documenten las correlaciones anatomo-funcionales utilizando los valores de GCIPL. El grupo NORDIC, no ha observado correlación entre los espesores de GCIPL y los parámetros funcionales al diagnóstico cuando se analizaron todos los pacientes en su conjunto. Sin embargo, en el 7% de los casos (9 ojos) que presentaron adelgazamiento en GCIPL al comienzo del seguimiento, se encontró una correlación significativa con la AV inicial de alto contraste (p=0,01); pero no con la AV de bajo contraste ni con la DM del campo visual.

De forma similar, en el estudio presente, tampoco se ha encontrado correlación entre los valores iniciales de GCIPL y los parámetros funcionales al diagnóstico. Dos fueron los ojos con GCIPL min alterado al inicio (7,6%), pero, aunque presentaron peores resultados funcionales, estas diferencias no fueron significativas con respecto a los ojos sin daño según la clasificación por colores.

Sin embargo, sí hemos podido observar que los espesores de GCIPL al inicio del seguimiento se correlacionan con la AV (0,552; p<0,001) y la DM (-0,286; p=0,033) a los seis meses. Atendiendo a estos resultados, el análisis de GCIPL podría servir como predictor precoz de la disfunción visual final en pacientes con papiledema de reciente diagnóstico y alteración funcional leve que respondan de manera satisfactoria al tratamiento. La leve correlación encontrada con la DM podría deberse a que muchos de los defectos en el campo visual corresponden a defectos periféricos, cuya correspondencia anatómica recaería en las células ganglionares localizadas fuera del área macular, que no pueden ser analizadas por su escasa fiabilidad al ser demasiado delgadas.

Nuestros hallazgos confirman las observaciones encontradas por Chen en su estudio retrospectivo, en el que encuentra una correlación significativa entre los valores iniciales

de GCIPL y la AV final (0,392; p<0,001) y con la mejoría en el campo visual (0,439; p=0,005), definida como mejoría en los grados de la clasificación de Wall and George[348]. Este trabajo concluye que los ojos con cifras de GCIPL al diagnóstico iguales o menores a 70 µm o un adelgazamiento de hasta 10 µm en las primeras tres semanas de seguimiento, se correlacionan con peores resultados visuales finales[348]; pero se desconoce si estos datos pueden ser extrapolados a todos los grados de papiledema, ya que la mayoría de pacientes incluidos presentaban un grado IV de la clasificación de Frisén.

En nuestro estudio, tampoco encontramos correlación entre los valores de GCIPL al mes y los tres meses, y los parámetros funcionales iniciales, pero sí con la AV y DM final; poniendo de manifiesto que, el análisis de GCIPL también puede servir para monitorizar y predecir la función visual durante el seguimiento en los pacientes con buen control del proceso. Correlaciones similares han sido encontradas en el ya mencionado trabajo de Chen, que objetiva una correlación significativa entre GCIPL a las 3 semanas y la AV final (0,313; p<0,001) y con el grado de daño en el campo visual al final del seguimiento (0,76; p<0,001)[348].

De forma similar a los hallazgos encontrados al diagnóstico, no observamos correlación significativa entre los valores de CFNRp y los parámetros funcionales a los seis meses. Sólo un paciente de nuestro estudio (3,8% de los ojos) obtuvo valores por debajo de la normalidad para la CFNRp según base normativa, pero las diferencias en la AV, DM y VFI final con respecto los pacientes sin daño a los seis meses no fueron significativas (p>0,117). Estos mismos resultados han sido documentados por el grupo NORDIC, que no encuentra correlación entre dichas variables anatomo-funcionales y tampoco observa diferencias significativas en los resultados visuales a los seis meses entre los pacientes que presentaron daño en CFNRp según base normativa (11,5%) y aquellos que no

mostraron alteración en esta variable[246]. Contrariamente Monteiro et al,[249] en su estudio con papiledemas crónicos resueltos, observa una correlación leve entre los valores de CFNRp y la DM del campo visual, (0,49; p<0,001); y en la misma línea, el Rebolleda documenta una correlación de -0,596 (p=0,000) entre estas dos mismas variables a los 12 meses de seguimiento. Una vez más, la diferencia en las características de los pacientes incluidos en los distintos estudios y la diferente tecnología utilizada pueden ser las causantes de las discrepancias en los resultados obtenidos.

A diferencia de los resultados para CFNRp, en nuestro seguimiento a seis meses, encontramos correlación entre los espesores de GCIPL min y la AV final (0,438; p=0,005) y entre los valores de GCIPL av y la DM final (-0,390; p=0,003); demostrando que, una vez resuelto el proceso, existe una correlación anatomo-funcional en los pacientes con papiledema, como ya se ha documentado en otras patologías neurooftalmológicas[232, 236]. Contrariamente, los resultados del grupo NORDIC a los 6 meses concluyen que, en conjunto, no se observa correlación entre GCIPL y los parámetros funcionales; sin embargo, pacientes con daño en GCIPL a los seis meses de seguimiento presentaron una peor DM en el campo visual (p=0,001), sin mostrar diferencias significativas en la AV final. En nuestro estudio, el único ojo que presentó daño en CFNRp av según base normativa, también fue el único en presentar daño en GCIPL av al final del seguimiento y, como hemos visto, no obtuvo peores resultados visuales finales con respecto a los pacientes que no presentaron daño en las variables estructurales al concluir el estudio.

6.4.4 Limitaciones del estudio en los pacientes con papiledema:

Este estudio en pacientes con papiledemas tiene varias limitaciones. Consideramos que una importante limitación es que todos los pacientes incluidos en este grupo fueron de reciente diagnóstico, con alteración visual leve y con buena respuesta a los tratamientos planteados, lo que no nos permite extrapolar nuestros hallazgos a pacientes con diferentes características clínicas (papiledemas crónicos, defectos visuales moderados-severos o mala respuesta a tratamiento).

Este primer punto, junto con el limitado tamaño muestral implican que, las significaciones estadísticas y correlaciones encontradas en este estudio, así como, la ausencia de correlación entre los valores iniciales de GCIPL y el grado de edema de papila y los parámetros funcionales al diagnóstico deben evaluarse con cautela. Además, el pequeño tamaño muestral no ha hecho posible valorar la implicación de los diferentes tratamientos recibidos (médico vs quirúrgico) y su repercusión en el análisis de GCIPL. El reciente estudio NORDIC[350], tampoco tiene en cuenta estas consideraciones, por lo que trabajos a gran escala donde se evalúe el papel de las GCIPL para la monitorización y seguimiento de pacientes sometidos a técnicas de derivación y fenestración serán necesarios.

En tercer lugar, el periodo de seguimiento se limitó a seis meses. Si bien es cierto que, coincidimos con anteriores publicaciones en documentar una reducción en los espesores de CFNRp a partir del tercer mes, con una resolución completa del edema a los seis meses[341, 344, 346]; el reciente estudio IIHTT ha observado persistencia del edema en este mismo tiempo en un pequeño número de pacientes[260]. Por ello, estudios con mayor periodo de seguimiento pueden ser necesarios en función de las características y evolución de los pacientes incluidos.

En cuarto lugar, como hemos comentado en el resto de grupos del presente trabajo, el análisis de GCIPL está sujeto a errores en la segmentación secundarios a parpadeos, movimientos, falta de fijación y alteraciones maculares; pero, además, este análisis puede fallar hasta en el 20% de los casos, siendo más frecuente el error en los papiledemas con mayor grado de edema en CFNRp[245]. Aunque en nuestro estudio no observamos errores en el análisis de GCIPL, esta técnica debe ser realizada en sujetos bien seleccionados y requiere una evaluación individualizada en todos los casos. Recientes estudios, han observado una menor tasa de errores mediante los análisis en 3D[260, 299], pero hasta la fecha no disponemos de dichos algoritmos comercializados con base normativa.

Por último, en nuestro estudio se incluyeron los dos ojos de cada paciente, siempre que no presentaran los criterios de exclusión, ya que estudios anteriores sugerían que podía existir hasta un 10% de asimetría en los papiledemas de pacientes con HII[356]. Con el fin de no inducir un sesgo en el análisis, este grupo de pacientes fue analizado mediante GEE[274], que tiene en cuenta la posible correlación interocular[246].

7. Conclusiones

1. El espesor de GCIPL está disminuido en más de la mitad de los ojos con NOIA-NA al diagnóstico. Se observan reducciones significativas en los valores de GCIPL *minimum* con respecto a los ojos adelfos desde el momento del diagnóstico y al mes de seguimiento en los valores del *average*. Sin embargo, la CFNRp no se reduce de forma significativa hasta el tercer mes; momento en el que se estabilizan los valores de GCIPL. El análisis de GCIPL puede ser considerado un biomarcador de daño estructural precoz en ojos con NOIA-NA.

2. Los espesores de GCIPL a partir del tercer mes tras un episodio de NOIA-NA se correlacionan con los espesores finales en CFNRp. Así mismo, existe una correlación significativa entre los espesores de hemiGCIPL inferior a partir del primer mes y el cuadrante inferior de CFNRp a los seis meses y, entre los valores de hemiGCIPL superior a partir de los tres meses de seguimiento y el cuadrante superior de CFNRp a los seis meses. Sin embargo, los espesores iniciales de CFNRp no se correlacionaron con el adelgazamiento final en GCIPL.

3. En los ojos con NOIA-NA, el espesor de GCIPL a las dos semanas de seguimiento se correlaciona significativamente con varios parámetros funcionales (AV, DM y VFI) tanto en fase aguda como crónica.

4. Los ojos sin alteración en los espesores promedios de GCIPL tras un mes del evento isquémico, presentan mejores resultados funcionales finales (AV y VFI).

5. El daño de GCIPL en las fases precoces de los ojos con NOIA-NA se correlaciona significativamente con la magnitud de la DM y se corresponde con la localización del daño final en el campo visual.

6. En la fase crónica, los parámetros de daño funcional (AV, DM y VFI) se correlacionan mejor con el espesor de GCIPL *average* que con el espesor promedio de CFNRp; siendo, por tanto, el espesor de GCIPL mejor predictor de la función visual final en pacientes con NOIA-NA.

7. El 80% de los ojos con NOIA-A tienen espesores anormalmente reducidos de GCIPL desde el diagnóstico, que continúan disminuyendo de forma rápida durante las primeras semanas, estabilizándose a partir del primer mes.

8. En los ojos con NOIA-A, los espesores iniciales en CFNRp no se correlacionan con los espesores finales en GCIPL; de modo que, el grado de edema inicial de CFNRp no se correlaciona con el adelgazamiento final en GCIPL. A los 6 meses de seguimiento se observa buena correlación entre ambas variables estructurales.

9. En los ojos con NOIA-A, el espesor de GCIPL se correlaciona mejor y más precozmente que el espesor de CFNRp con la DM y VFI del campo visual. Por el contrario, ningún parámetro estructural se correlacionó con la AV final.

10. En los ojos con neuritis óptica anterior es frecuente encontrar valores de GCIPL dentro de la normalidad al diagnóstico. Se observan reducciones significativas en los valores de GCIPL *minimun* con respecto a los ojos adelfos a partir de la segunda semana y en los valores de GCIPL *average* a partir del primer mes de seguimiento.

11. El espesor de GCIPL a partir de la segunda semana tras un episodio de neuritis óptica anterior se correlaciona con los espesores finales en CFNRp. Por contra, el grado de engrosamiento inicial en CFNRp no se correlaciona con el adelgazamiento final en GCIPL.

12. En los ojos con neuritis óptica anterior, existe una excelente correlación entre el espesor de GCIPL a las dos semanas de seguimiento y la DM y el VFI al final del estudio, siendo por tanto un buen predictor precoz del daño funcional final. Sin embargo, a los seis meses de evolución, el promedio de CFNRp es el parámetro estructural que mejor se correlaciona con las variables campimétricas.

13. En ojos con papiledema de reciente diagnóstico y leve alteración visual no se encuentran reducciones significativas en los espesores de GCIPL al diagnóstico, ni disminuciones significativas durante el seguimiento en casos de buena respuesta terapéutica.

14. El espesor inicial de CFNRp en ojos con papiledemas no se correlaciona con el espesor final en GCIPL**.** Por el contrario, se encuentra una correlación significativa entre los espesores iniciales en GCIPL y los espesores de CFNRp a los seis meses de seguimiento.

15. En los ojos con papiledema, los espesores de GCIPL al diagnóstico y durante el seguimiento se correlacionan con la AV y la DM a los seis meses. Pacientes con espesores de GCIPL dentro de la normalidad a lo largo de todo el estudio presentan mejores resultados visuales finales.

16. Los espesores de GCIPL se adelgazan progresivamente en el curso evolutivo de los edemas de papila; ocurriendo más rápidamente en la NOIA-A, seguido de la NOIA-NA y las neuritis ópticas anteriores. El mapa de desviación y el valor mínimo de GCIPL son las variables más precoces en mostrar daño estructural. Este adelgazamiento es paralelo pero más rápido al documentado para CFNRp, que es visible a partir del tercer mes de evolución. Por el contrario, en papiledemas de

reciente diagnóstico, leve alteración visual y buena respuesta terapéutica, los valores de GCIPL permanecen estables dentro de límites normales a lo largo del seguimiento.

17. El análisis de los espesores de GCIPL mediante OCT-Cirrus en etapas precoces se correlaciona con varios parámetros funcionales en fase crónica en los ojos con NOIA-NA, NOIA-A, neuritis ópticas anteriores y papiledemas; pudiendo ser un buen predictor de la función visual final.

8. Bibliografía

1. Agarwal HC, Gulati V, Sihota R. The normal optic nerve head on heidelberg retina tomograph II. Ind J Ophthalmol. 2003;51(1):25.

2. Varma R, Tielsch J, Quigley H, Hilton S, Katz J, Spaeth G, et al. Race-, Age-, Gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. Ophthalmic Literature. 1995;3(48):224.

3. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. Surv Ophthalmol. 1999;43(4):293-320.

4. Quigley HA, Coleman AL, Dorman-Pease ME. Larger optic nerve heads have more nerve fibers in normal monkey eyes. Arch Ophthalmol. 1991;109(10):1441-3.

5. Budde WM, Jonas JB, Martus P, Gründler AE. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. J Glaucoma. 2000;9(5):357-62.

6. Shaarawy T, Sherwood MB, Crowston JG. Glaucoma: Medical diagnosis & therapy: Elsevier Health Sciences; 2009.

7. Anderson DR, Hoyt WF. Ultrastructure of intraorbital portion of human and monkey optic nerve. Arch Ophthalmol. 1969;82(4):506-30.

8. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. Ophthalmology. 1992;99(1):19-28.

9. Ogden TE. Nerve fiber layer of the macaque retina: retinotopic organization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983;24(1):85-98.

10. Naito J. Retinogeniculate projection fibers in the monkey optic nerve: A demonstration of the fiber pathways by retrograde axonal transport of WGA-HRP. J Comp Neurol. 1989;284(2):174-86.

11. Fitzgibbon T, Taylor S. Retinotopy of the human retinal nerve fibre layer and optic nerve head. J Comp Neurol. 1996;375(2):238-51.

12. FitzGibbon T. The human fetal retinal nerve fiber layer and optic nerve head: a DiI and DiA tracing study. Vis Neurosci. 1997;14(03):433-47.

13. Morgan JE, Jeffery G, Foss AJ. Axon deviation in the human lamina cribrosa. Br J Ophthalmol. 1998;82(6):680-3.

14. Triviño A, Ramírez JM, Salazar JJ, Ramírez AI, Garcia-Sánchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. Vision Res. 1996;36(14):2015-28.

15. Triviño A, Ramírez JM, Salazar JJ, Ramírez AI. Astroglial architecture of the human optic nerve: functional role of astrocytes. Understanding Glial Cells: Springer US; 1998. p. 63-77.

16. Ramírez J, Triviño A, Salazar J, Ramírez A. Organización microscópica de la cabeza del nervio óptico. Diagnóstico precoz del glaucoma Zaragoza: Talleres Gráficos Edelvives. 1997:145-79.

17. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol. 1981;99(1):137-43.

18. Radius RL. Regional specificity in anatomy at the lamina cribrosa. Arch Ophthalmol. 1981;99(3):478-80.

19. Morrison JC, Dorman-Pease ME, Dunkelberger GR, Quigley HA. Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma. Arch Ophthalmol. 1990;108(7):1020-4.

20. Hernandez MR. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33(10):2891-903.

21. Morrison JC, Rask P, Johnson EC, Deppmeier L. Chondroitin sulfate proteoglycan distribution in the primate optic nerve head. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35(3):838-45.

22. Lepore FE. The origin of pain in optic neuritis: determinants of pain in 101 eyes with optic neuritis. Arch Neurol. 1991;48(7):748-9.

23. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. Exp Eye Res. 1995;61(3):259-72.

24. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. Am J Ophthalmol. 1995;120(1):92-102.

25. Geijer C, Bill A. Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1979;18(10):1030-42.

26. Weinstein JM, Funsch D, Page RB, Brennan RW. Optic nerve blood flow and its regulation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1982;23(5):640-5.

27. Weinstein J, Duckrow R, Beard D, Brennan R. Regional optic nerve blood flow and its autoregulation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983;24(12):1559-65.

28. Pillunat L, Stodtmeister R, Wilmanns I, Christ T. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1985;223(4):219-23.

29. Anderson D. Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation. Ophthalmologica. 1996;210(5):257-62.

30. Anderson D, Davis E. Glaucoma, capillaries and pericytes. 5. Preliminary evidence that carbon dioxide relaxes pericyte contractile tone. Ophthalmologica. 1996;210(5):280-4.

31. Matsugi T, Chen Q, Anderson DR. Adenosine-induced relaxation of cultured bovine retinal pericytes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(13):2695-701.

32. Schmetterer L, Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. Progress in retinal and eye research. 2001;20(6):823-47.

33. Cioffi GA, Orgül S, Onda E, Bacon DR, Van Buskirk EM. An in vivo model of chronic optic nerve ischemia: The dose-dependent effects of endothelin-l on the optic nerve microvasculature. Curr Eye Res. 1995;14(12):1147-53.

34. Chauhan BC, LeVatte TL, Jollimore CA, Paula KY, Reitsamer HA, Kelly ME, et al. Model of Endothelin-1–Induced Chronic Optic Neuropathy in Rat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45(1):144-52.

35. Schwartz JH. Axonal transport: components, mechanisms, and specificity. Annu Rev Neurosci. 1979;2(1):467-504.

36. Grafstein B, Forman DS. Intracellular transport in neurons. Physiol Rev. 1980;60(4):1167-283.

37. Vallee RB, Bloom GS. Mechanisms of fast and slow axonal transport. Annu Rev Neurosci. 1991;14(1):59-92.

38. Hoffman PN, Lasek RJ. The slow component of axonal transport. Identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. J Cell Biol. 1975;66(2):351-66.

39. Wang L, Ho C-l, Sun D, Liem RK, Brown A. Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. Nat Cell Biol. 2000;2(3):137-41.

40. Morgan J. Circulation and axonal transport in the optic nerve. Eye. 2004;18(11):1089-95.

41. Allen RD, Weiss DG, Hayden JH, Brown DT, Fujiwake H, Simpson M. Gliding movement of and bidirectional transport along single native microtubules from squid axoplasm: evidence for an active role of microtubules in cytoplasmic transport. J Cell Biol. 1985;100(5):1736-52.

42. Andrews RM, Griffiths PG, Johnson MA, Turnbull DM. Histochemical localisation of mitochondrial enzyme activity in human optic nerve and retina. Br J Ophthalmol. 1999;83(2):231-5.

43. Barron M, Griffiths P, Turnbull D, Bates D, Nichols P. The distributions of mitochondria and sodium channels reflect the specific energy requirements and conduction properties of the human optic nerve head. Br J Ophthalmol. 2004;88(2):286-90.

44. Quigley HA, Flower RW, Addicks EM, McLeod DS. The mechanism of optic nerve damage in experimental acute intraocular pressure elevation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1980;19(5):505-17.

45. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee A. Optic nerve damage in human glaucoma: II. The site of injury and susceptibility to damage. Arch Ophthalmol. 1981;99(4):635-49.

46. Johnson EC, Deppmeier LM, Wentzien SK, Hsu I, Morrison JC. Chronology of optic nerve head and retinal responses to elevated intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(2):431-42.

47. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan–Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(3):764-74.

48. Martin KR, Quigley HA, Zack DJ, Levkovitch-Verbin H, Kielczewski J, Valenta D, et al. Gene therapy with brain-derived neurotrophic factor as a protection: retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(10):4357-65.

49. Minckler D, Tso M. Experimental papilledema produced by cyclocryotherapy. Am J Ophthalmol. 1976;82(4):577-89.

50. McLeod D. Ophthalmoscopic signs of obstructed axoplasmic transport after ocular vascular occlusions. Br J Ophthalmol. 1976;60(8):551-6.

51. McLeod D, Oji E, Kohner E, Marshall J. Fundus signs in temporal arteritis. Br J Ophthalmol. 1978;62(9):591-4.

52. O'Neill JK, Baker D, Morris MM, Gschmeissner SE, Jenkins HG, Butt AM, et al. Optic neuritis in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis in Biozzi ABH mice: demyelination and fast axonal transport changes in disease. J Neuroimmunol. 1998;82(2):210-8.

53. Henderson AP, Altmann DR, Trip AS, Kallis C, Jones SJ, Schlottmann PG, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. Brain. 2010;133(9):2592-602.

54. Van Stavern GP, editor Optic disc edema. Semin Neurol; 2007.

55. Rebolleda G, Muñoz F. Protocolos de Neuro-Oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología, Madrid. 2010:185-94.

56. Jonas JB, Xu L. Optic disc morphology in eyes after nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34(7):2260-5.

57. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The prevalence of cupping in end-stage arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology. 2001;108(3):593-8.

58. Sriram P, Graham SL, Wang C, Yiannikas C, Garrick R, Klistorner A. Transsynaptic retinal degeneration in optic neuropathies: optical coherence tomography study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(3):1271-5.

59. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM, Susanna R. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2003;135(3):406-8.

60. Barboni P, Savini G, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. Ophthalmology. 2005;112(1):120-6.

61. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. Ann Neurol. 2006;59(6):963-9.

62. Contreras I, Noval S, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography. Ophthalmology. 2007;114(12):2338-44. e1.

63. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(11):5197-200.

64. Savini G, Bellusci C, Carbonelli M, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, et al. Detection and quantification of retinal nerve fiber layer thickness in optic disc edema using stratus OCT. Arch Ophthalmol. 2006;124(8):1111-7.

65. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of Nonarteritic Anteripr Ischemic Optic Neuropathy. Am J Ophthalmol. 1997;123(1):103-7.

66. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy: population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. J Neuroophthalmol. 1994;14(1):38-44.

67. Preechawat P, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years. Am J Ophthalmol. 2007;144(6):953-60.

68. Miller NR, Arnold A. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Eye. 2015;29(1):65-79.

69. Hayreh S, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. Ophthalmologica. 1999;213(2):76-96.

70. Hayreh SS. Posterior ciliary artery circulation in health and disease the Weisenfeld lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45(3):749-57.

71. Beck RW, Savino PJ, Repka MX, Schatz NJ, Sergott RC. Optic disc structure in anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology. 1984;91(11):1334-7.

72. Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. Ophthalmology. 1987;94(11):1503-8.

73. Doro S, Lessell S. Cup-disc ratio and ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol. 1985;103(8):1143-4.

74. Burde RM. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1993;116(6):759-64.

75. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol. 2003;23(2):157-63.

76. Lessell S. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: enigma variations. Arch Ophthalmol. 1999;117(3):386-8.

77. Knox DL, Kerrison JB, Green WR. Histopathologic studies of ischemic optic neuropathy. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:203.

78. Levin LA, Danesh-Meyer HV. Hypothesis: a venous etiology for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol. 2008;126(11):1582-5.

79. Contreras I, Rebolleda G, Noval S, Munoz-Negrete FJ. Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(9):4087-92.

80. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246(7):1029-46.

81. McLeod D, Marshall J, Kohner E. Role of axoplasmic transport in the pathophysiology of ischaemic disc swelling. Br JOphthalmol. 1980;64(4):247-61.

82. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1994;118(6):766-80.

83. Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC. Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1983;96(4):478-83.

84. Group IONDTR. Ischemic optic neuropathy decompression trial: twenty-four-month update. Arch Ophthalmol. 2000;118(6):793.

85. Mojon DS, Hedges TR, Ehrenberg B, Karam EZ, Goldblum D, Abou-Chebl A, et al. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol. 2002;120(5):601-5.

86. Palombi K, Renard E, Levy P, Chiquet C, Deschaux C, Romanet J-P, et al. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. Br J Ophthalmol. 2006;90(7):879-82.

87. Li J, McGwin G, Vaphiades MS, Owsley C. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ). Br J Ophthalmol. 2007;91(11):1524-7.

88. Bilgin G, Koban Y, Arnold AC. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and obstructive sleep apnea. J Neuroophthalmol. 2013;33(3):232-4.

89. Arda H, Birer S, Aksu M, Ismailogulları S, Karakucuk S, Mirza E, et al. Obstructive sleep apnoea prevalence in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 2013;97(2):206-9.

90. Hayreh SS, Jonas JB, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and tobacco smoking. Ophthalmology. 2007;114(4):804-9.

91. Chung SM, Gay CA, McCrary JA. Nonarteritic ischemic optic neuropathy: the impact of tobacco use. Ophthalmology. 1994;101(4):779-82.

92. Katz B, Bamford CR. Migrainous ischemic optic neuropathy. Neurology. 1985;35(1):112-.

93. Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela B-A, Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2000;107(8):1588-92.

94. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, Simon M, Renner W, Schmut O, et al. Hyperhomocyst (e) inaemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischaemic optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 2001;85(7):803-6.

95. Biousse V, Kerrison JB, Newmann NJ. Is non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy related to homocysteine? Br J Ophthalmol. 2000;84(5):554-.

96. Murphy MA, Murphy JF. Amiodarone and optic neuropathy: the heart of the matter. J Neuroophthalmol. 2005;25(3):232-6.

97. Palimar P, Cota N. Bilateral anterior ischaemic optic neuropathy following amiodarone. Eye. 1998;12(5):894-6.

98. Seemongal-Dass RR, Spencer SR. Bilateral optic neuropathy linked with amiodarone. Eye. 1998;12:474-7.

99. Macaluso DC, Shults WT, Fraunfelder FT. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1999;127(5):610-2.

100. Purvin V, Kawasaki A, Borruat F-X. Optic neuropathy in patients using amiodarone. Arch Ophthalmol. 2006;124(5):696-701.

101. Purvin VA. Anterior ischemic optic neuropathy secondary to interferon alfa. Arch Ophthalmol. 1995;113(8):1041-4.

102. Gupta R, Singh S, Tang R, Blackwell TA, Schiffman JS. Anterior ischemic optic neuropathy caused by interferon alpha therapy. Am J Med. 2002;112(8):683-4.

103. Vardizer Y, Linhart Y, Loewenstein A, Garzozi H, Mazawi N, Kesler A. Interferon-α–Associated Bilateral Simultaneous Ischemic Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2003;23(4):256-9.

104. Lee AG, Newman NJ. Erectile dysfunction drugs and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 2005;140(4):707-8.

105. Hayreh S, Podhajsky P, editors. Visual field defects in anterior ischemic optic neuropathy. Third International Visual Field Symposium Tokyo, May 3–6, 1978; 1979: Springer.

106. Traustason OI, Feldon SE, Leemaster JE, Weiner JM. Anterior ischemic optic neuropathy: Classification of field defects by Octopus™ automated static perimetry. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988;226(3):206-12.

107. Sawle G, James C, Russell R. The natural history of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. J Neurol, Neurosurg Psychiatry. 1990;53(10):830-3.

108. Arnold AC, Hepler RS. Natural history of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol. 1994;14(2):66-9.

109. Dickersin K, Everett D, Feldon S, Hooper F, Kaufman D, Kelman S, et al. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. JAMA. 1995;273(8):625-32.

110. Borchert M, Lessell S. Progressive and recurrent nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1988;106(4):443-9.

111. Kline LB. Progression of visual defects in ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1988;106(2):199-203.

112. Hayreh SS, Zimmerman MB. Incipient nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology. 2007;114(9):1763-72.

113. Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, Kelman S, Feldon S, Kaufman D, et al. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. Am J Ophthalmol. 2002;134(3):317-28.

114. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Circulation. 2006;113(10):e409-e49.

115. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Surv Ophthalmol. 2010;55(1):47-63.

116. Sebag J, Tang M, Brown S, Sadun AA, Charles MA. Effects of pentoxifylline on choroidal blood flow in nonproliferative diabetic retinopathy. Angiology. 1994;45(6):429-33.

117. Rebolleda G, Pérez-López M, Casas-LLera P, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ. Visual and anatomical outcomes of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high-dose systemic corticosteroids. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251(1):255-60.

118. Bennett JL, Thomas S, Olson JL, Mandava N. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. J Neuroophthalmol. 2007;27(3):238-40.

119. Rootman D, Gill H, Margolin E. Intravitreal bevacizumab for the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective trial. Eye. 2013;27(4):538-44.

120. Pankratova S, Kiryushko D, Sonn K, Soroka V, Køhler LB, Rathje M, et al. Neuroprotective properties of a novel, non-haematopoietic agonist of the erythropoietin receptor. Brain. 2010;133(8):2281-94.

121. Modarres M, Falavarjani KG, Nazari H, Sanjari MS, Aghamohammadi F, Homaii M, et al. Intravitreal erythropoietin injection for the treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 2011;95(7):992-5.

122. Keltner JL, Becker B, Gay A, Podos S. Effect of diphenylhydantoin in ischemic optic neuritis. Trans Am Ophthalmol Soc. 1972;70:113.

123. Arnold AC, Hepler RS, Lieber M, Alexander JM. Hyperbaric oxygen therapy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1996;122(4):535-41.

124. Spoor TC, Wilkinson MJ, Ramocki JM. Optic nerve sheath decompression for the treatment of progressive nonarteritic ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1991;111(6):724-8.

125. Kelman SE, Elman MJ. Optic nerve sheath decompression for nonarteritic ischemic optic neuropathy improves multiple visual function measurements. Arch Ophthalmol. 1991;109(5):667-71.

126. Soheilian M, Koochek A, Yazdani S, Peyman GA. Transvitreal optic neurotomy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Retina. 2003;23(5):692-7.

127. Kupersmith MJ, Frohman L, Sanderson M, Jacobs J, Hirschfeld J, Ku C, et al. Aspirin reduces the incidence of second eye NAION: a retrospective study. J Neuroophthalmol. 1997;17(4):250-3.

128. Salomon O, Huna-Baron R, Steinberg DM, Kurtz S, Seligsohn U. Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Eye. 1999;13:357-9.

129. Beck R, Hayreh S. Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Eye. 2000;14:118-.

130. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med. 2002;347(4):261-71.

131. Rubio-Rivas M, Diyacovo BS, Cañellas MJ, Formiga F. [Repetition stroke as onset of giant cell arteritis]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2010;46(4):231-3.

132. Godoy P, Araújo SdA, Paulino Júnior E, Lana-Peixoto MA. Coronary giant cell arteritis and acute myocardial infarction. Arq Bras Cardiol. 2007;88(4):e84-e7.

133. Jonasson F, Cullen J, Elton R. Temporal Arteritis A 14-Year Epidemiological, Clinical and Prognostic Study. Scott Med J. 1979;24(2):111-7.

134. PORTER RT. Nomenclature of Systemic Vasculitides: Proposal of an International Consensus Conference. Radiology. 1995;194(3):750-.

135. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: a population-based study. Ann Internal Medicine. 1995;122(7):502-7.

136. González-Gay MA, Amoli MM, Garcia-Porrua C, Ollier WE, editors. Genetic markers of disease susceptibility and severity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Seminars in arthritis and rheumatism; 2003: Elsevier.

137. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Dtsch Ärztebl Int. 2013;110(21):376.

138. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloy JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. Medicine. 2007;86(2):61-8.

139. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, Hunder GG, Gabriel SE, Matteson EL, et al. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):780-1.

140. Schaufelberger C, Andersson R, Nordborg E, Hansson G, Nordborg C, Wahlström J. An uneven expression of T cell receptor V genes in the arterial wall and peripheral blood in giant cell arteritis. Inflammation. 2008;31(6):372-83.

141. Greenfield J. A case of giant-cell arteritis. Proc R Soc Med. 1951;44:855-7.

142. Crompton M. The visual changes in temporal (giant-cell) arteritis. Brain. 1959;82(3):377-90.

143. Henkind P, Charles NC, Pearson J. Histopathology of ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1970;69(1):78-90.

144. Siatkowski RM, Gass JDM, Glaser JS, Smith JL, Schatz NJ, Schiffman J. Fluorescein angiography in the diagnosis of giant cell arteritis. Am J Ophthalmol. 1993;115(1):57-63.

145. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. Am J Ophthalmol. 1998;125(4):521-6.

146. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. Am J Ophthalmol. 1998;125(4):509-20.

147. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Spaeth GL, Gamble GD. Comparison of arteritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathies with the Heidelberg Retina Tomograph. Ophthalmology. 2005;112(6):1104-12.

148. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, Martinez-Taboada V, Delgado-Rodriguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1998;41(8):1497-504.

149. González-López JJ, González-Moraleja J, Burdaspal-Moratilla A, Rebolleda G, Núñez-Gómez-Álvarez MT, Muñoz-Negrete FJ. Factors associated to temporal artery biopsy result in suspects of giant cell arteritis: a retrospective, multicenter, case–control study. Acta Ophthalmol. 2013;91(8):763-8.

150. Schmidt D. Ocular ischemia syndrome-a malignant course of giant cell arteritis. Eur J Med Res. 2005;10(6):233-42.

151. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual prognosis in giant cell arteritis. Ophthalmology. 1993;100(4):550-5.

152. Vaith P, Warnatz K. [Clinical and serological findings of giant-cell arteritis]. Z Rheumatol. 2009;68(2):124-31.

153. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. Curr Opin Ophthalmol. 2010;21(6):417-22.

154. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. Am J Ophthalmol. 1997;123(3):285-96.

155. Parikh M, Miller NR, Lee AG, Savino PJ, Vacarezza MN, Cornblath W, et al. Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. Ophthalmology. 2006;113(10):1842-5.

156. Ciccarelli M, Jeanmonod D, Jeanmonod R. Giant cell temporal arteritis with a normal erythrocyte sedimentation rate: report of a case. Am J Emerg Med. 2009;27(2):255. e1-. e3.

157. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, et al., editors. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum; 2012: Elsevier.

158. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(6; SUPP/32):S23-S8.

159. Walvick MD, Walvick MP. Giant cell arteritis: laboratory predictors of a positive temporal artery biopsy. Ophthalmology. 2011;118(6):1201-4.

160. Chan CC, O'Day J. Oral and intravenous steroids in giant cell arteritis. Clin Exp Ophthalmol. 2003;31(3):179-82.

161. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. Acta Ophthalmol Scand. 2002;80(4):355-67.

162. Cornblath WT, Eggenberger ER. Progressive visual loss from giant cell arteritis despite high-dose intravenous methylprednisolone. Ophthalmology. 1997;104(5):854-8.

163. Chan CC, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. Br J Ophthalmol. 2001;85(9):1061-4.

164. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1122-8.

165. Matzkin DC, Slamovits TL, Sachs R, Burde RM. Visual Recovery in Two Patients after Intravenous Methylprednisolone Treatment of Central Retinal Artery Occlusion Secondary to Giant-cell Arteries. Ophthalmology. 1992;99(1):68-71.

166. Brack A, Rittner HL, Younge BR, Kaltschmidt C, Weyand CM, Goronzy JJ. Glucocorticoid-mediated repression of cytokine gene transcription in human arteritis-SCID chimeras. J Clin Invest. 1997;99(12):2842.

167. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? Ann Neurol. 2005;57(2):210-5.

168. Van Stavern GP. Management of optic neuritis and multiple sclerosis. Curr Opin Ophthalmol. 2001;12(6):400-7.

169. Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis. J Neurol. 2005;252(4):396-402.

170. Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW, Warman R. Optic neuritis in children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1999;37(5):254-9.

171. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(1):121-7.

172. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.

173. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005;58(6):840-6.

174. Balcer LJ. Optic neuritis. N Engl J Med. 2006;354(12):1273-80.

175. Group ONS. The clinical profile of optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol. 1991;109(12):1673.

176. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Baseline visual field profile of optic neuritis: the experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol. 1993;111(2):231-4.

177. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B, Group ONS. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology. 1993;100(5):691-8.

178. Fang JP, Donahue SP, Lin RH. Global visual field involvement in acute unilateral optic neuritis. Am J Ophthalmol. 1999;128(5):554-65.

179. Rizzo JF, Lessell S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy: overlapping clinical profiles. Arch Ophthalmol. 1991;109(12):1668-72.

180. Warner JE, Lessell S, Rizzo JF, Newman NJ. Does optic disc appearance distinguish ischemic optic neuropathy from optic neuritis? Arch Ophthalmol. 1997;115(11):1408-10.

181. Rath E, Rehany U, Linn S, Rumelt S. Correlation between optic disc atrophy and aetiology: anterior ischaemic optic neuropathy vs optic neuritis. Eye. 2003;17(9):1019-24.

182. Rebolleda G, Noval S, Contreras I, Arnalich-Montiel F, Garcia-Perez J, Munoz-Negrete F. Optic disc cupping after optic neuritis evaluated with optic coherence tomography. Eye. 2009;23(4):890-4.

183. Bermel RA, Balcer LJ. Optic neuritis and the evaluation of visual impairment in multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(4, Multiple Sclerosis):1074-86.

184. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulnesss of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommitte of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000; 54(9):1720-5.

185. Weinstock-Guttman B, Baier M, Stockton R, Weinstock A, Justinger T, Munschauer F, et al. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. Mult Scler. 2003;9(5):529-34.

186. Group ONS. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol. 2008;65(6):727.

187. Shindler KS, Ventura E, Dutt M, Rostami A. Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis. Exp Eye Res. 2008;87(3):208-13.

188. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. Brain. 2010;133(6):1591-601.

189. Xu LT, Bermel RA, Nowacki AS, Kaiser PK. Optical Coherence Tomography for the Detection of Remote Optic Neuritis in Multiple Sclerosis. J Neuroimaging. 2016.

190. Fukuchi M, Kishi S, Li D, Akiyama H. Acute ganglion cell loss during rapid visual recovery in optic neuritis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016:1-6.

191. Kupersmith MJ, Garvin MK, Wang J-K, Durbin M, Kardon R. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. Mult Scler. 2016;22(5):641-8.

192. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. Ann Neurol. 2015;77(3):517-28.

193. Tas A, Altun S, Yolcu U, Gundogan FC. Acute optic neuritis: retinal ganglion cell loss precedes retinal nerve fiber thinning. Neurol Sci. 2015;36(7):1277-.

194. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. Neurology. 2013;80(1):47-54.

195. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. Mult Scler. 2011;17(12):1449-63.

196. Group ONS. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):77-83.

197. Group ONS. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology. 2008;115(6):1079-82. e5.

198. Beck RW, Cleary PA, Anderson Jr MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med. 1992;326(9):581-8.

199. Beck RW, Cleary PA. Optic Neuritis Treatment Trial: one-year follow-up results. Arch Ophthalmol. 1993;111(6):773-5.

200. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1993;329(24):1764-9.

201. Ginebreda JA, Dalmau BS. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento: Sociedad Española de Oftalmología; 2002.

202. Smith J. Whence pseudotumor cerebri? J Clin Neuroophthalmol. 1985;5(1):55.

203. Wall M, GEORGE D. Idiopathic intracranial hypertension a prospective study of 50 patients. Brain. 1991;114(1):155-80.

204. Sanders M. The Bowman Lecture Papilloedema:" The Pendulum of Progress.". J Neuroophthalmol. 1998;18(1):66.

205. Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure: VI. Associated visual disturbances and their pathogenesis. Arch Ophthalmol. 1977;95(9):1566-79.

206. Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure: IV. Axoplasmic transport in experimental papilledema. Arch Ophthalmol. 1977;95(8):1458-62.

207. Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure: III. A pathologic study of experimental papilledema. Arch Ophthalmol. 1977;95(8):1448-57.

208. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) A case-control study. Neurology. 1991;41(2 Part 1):239-.

209. Santos S, López D, Mostacero E, Tejero C. Pseudotumor cerebral: análisis de nuestra casuística y revisión de la literatura. Rev neurol. 2001;33:1106-11.

210. Marti Masso J, Carrera N, Blanco A, Marti Carrera E. Hipertensión intracraneal benigna: un síntoma nuevo y una nueva asociación. Neurologia-. 1996;11:197-8.

211. Rowe F. Ocular motility disturbances in benign intracranial hypertension. Br Orthoptic J. 1996(53):22-4.

212. Corbett J. The 1982 Silversides lecture. Problems in the diagnosis and treatment of pseudotumor cerebri. Can J Neurol Sci. 1983;10(4):221.

213. Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. Ophthalmology. 1998;105(9):1686-93.

214. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. Brain. 1991;114(1):155-80.

215. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Wall M. Baseline Visual Field Findings in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT) Baseline Visual Field Findings in the IIHTT. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(5):3200-7.

216. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, et al. Visual loss in pseudotumor cerebri: follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. Arch Neurol. 1982;39(8):461-74.

217. Newborg B. Pseudotumor cerebri treated: by rice-reduction diet. Arch Inter Med. 1974;133(5):802-7.

218. Wall M, McDermott MP, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. JAMA. 2014;311(16):1641-51.

219. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ. High-dose methylprednisolone and acetazolamide for visual loss in pseudotumor cerebri. Am J Ophthalmol. 1994;118(1):88-96.

220. Eggenberger ER, Miller NR, Vitale S. Lumboperitoneal shunt for the treatment of pseudotumor cerebri. Neurology. 1996;46(6):1524-30.

221. Vander Ark GD, Kempe LG, Smith DR. Pseudotumor Cerebri Treated: With Lumbar-Peritoneal Shunt. JAMA. 1971;217(13):1832-4.

222. Woodworth GF, McGirt MJ, Elfert P, Sciubba DM, Rigamonti D. Frameless stereotactic ventricular shunt placement for idiopathic intracranial hypertension. Stereotact Funct Neurosurg. 2005;83(1):12-6.

223. Vaidya NS, Mahmoud AM, Buzzacco D, Katz SE. Visual outcomes following optic nerve sheath fenestration via the medial transconjunctival approach. Orbit. 2016;35(5):271-7.

224. Kalyvas AV, Hughes M, Koutsarnakis C, Moris D, Liakos F, Sakas DE, et al. Efficacy, complications and cost of surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature. Acta Neurochir. 2016:1-17.

225. Donahue SP. Perimetry techniques in neuro-ophthalmology. Curr Opin Ophthalmol. 1999;10(6):420-8.

226. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Wall M. Baseline Visual Field Findings in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(5):3200-7.

227. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. JAMA neurology. 2014;71(6):693-701.

228. Delori F, Webb R, Parker J, editors. Macular birefringence. Invest Ophthalmol Vis Sci; 1979.

229. Colen T, Van Everdingen J, Lemij H. Axonal loss in a patient with anterior ischemic optic neuropathy as measured with scanning laser polarimetry. Am J Ophthalmol. 2000;130(6):847-50.

230. Fard MA, Afzali M, Abdi P, Chen R, Yaseri M, Azaripour E, et al. Optic Nerve Head Morphology in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Compared to Open-Angle GlaucomaONH in NAION and Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(11):4632-40.

231. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Crainiceanu CM, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. Brain. 2012;135(2):521-33.

232. Larrea BA, Iztueta MG, Indart LM, Alday NM. Early axonal damage detection by ganglion cell complex analysis with optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(11):1839-46.

233. Aggarwal D, Tan O, Huang D, Sadun AA. Patterns of Ganglion Cell Complex and Nerve Fiber Layer Loss in Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy by Fourier-Domain Optical Coherence TomographyNFL and Ganglion Cell Complex Mapping by OCT in NAION. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(8):4539-45.

234. Gonul S, Koktekir BE, Bakbak B, Gedik S. Comparison of the ganglion cell complex and retinal nerve fibre layer measurements using Fourier domain optical coherence tomography to detect ganglion cell loss in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 2013;97(8):1045-50..

235. Fernández-Buenaga R, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Contreras I, Casas-Llera P. Macular thickness. Ophthalmology. 2009;116(8):1587-. e3.

236. Rebolleda G, Sánchez-Sánchez C, González-López JJ, Contreras I, Munoz-Negrete FJ. Papillomacular Bundle and Inner Retinal Thicknesses Correlate With Visual Acuity in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic NeuropathyInner Retinal Layer Atrophy in NAION Eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(2):682-92.

237. Koh VT, Tham Y-C, Cheung CY, Wong W-L, Baskaran M, Saw S-M, et al. Determinants of Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness Measured by High-Definition Optical Coherence TomographyDeterminants of GC-IPL Thickness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(9):5853-9.

238. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. Acta Ophthalmol Scand. 2006;84(6):790-4.

239. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010;9(9):921-32.

240. Fjeldstad C, Bemben M, Pardo G. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. J ClinNeurosci. 2011;18(11):1469-72.

241. Garcia-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, Ara J-R, Martin J, Fernandez J. Fourier-domain OCT in multiple sclerosis patients: reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(7):4124-31.

242. Rebolleda G, García-García A, Kim HW, Muñoz-Negrete F. Comparison of retinal nerve fiber layer measured by time domain and spectral domain optical coherence tomography in optic neuritis. Eye. 2011;25(2):233-8.

243. Garas A, Simó M, Holló G. Nerve fiber layer and macular thinning measured with different imaging methods during the course of acute optic neuritis. Eur J Ophthalmol. 2011;21(4):473.

244. Marzoli SB, Ciasca P, Curone M, Cammarata G, Melzi L, Criscuoli A, et al. Quantitative analysis of optic nerve damage in idiopathic intracranial hypertension (IIH) at diagnosis. Neurol Sci. 2013;34(1):143-5.

245. Group OS-SCftNIIHS. Baseline OCT measurements in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial, part I: quality control, comparisons, and variability. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(12):8180.

246. Group OS-SCftNIIHS. Baseline OCT measurements in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial, Part II: Correlations and relationship to clinical features. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(12):8173.

247. Heidary G, Rizzo III JF, editors. Use of optical coherence tomography to evaluate papilledema and pseudopapilledema. Semin Ophthalmol; 2010;25 (5-6):198-205.

248. Chang Y-CC, Alperin N, Bagci AM, Lee SH, Rosa PR, Giovanni G, et al. Relationship Between Optic Nerve Protrusion Measured by OCT and MRI and Papilledema SeverityOptic NP Measured by OCT, MRI, and Papilledema Severity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(4):2297-302.

249. Monteiro M, Afonso C. Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome. Eye. 2014;28(4):390-8.

250. Skau M, Yri H, Sander B, Gerds TA, Milea D, Jensen R. Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251(2):567-74.

251. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(12):664-75.

252. Strouthidis NG, Grimm J, Williams GA, Cull GA, Wilson DJ, Burgoyne CF. A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(3):1464-74.

253. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991;254(5035):1178.

254. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 1993;116(1):113-4.

255. Swanson EA, Izatt J, Lin C, Fujimoto J, Schuman J, Hee M, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. Opt Lett. 1993;18(21):1864-6.

256. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol. 1995;113(3):325-32.

257. Keller J, Oakley JD, Russakoff DB, Andorrà-Inglés M, Villoslada P, Sánchez-Dalmau BF. Changes in macular layers in the early course of non-arteritic ischaemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254(3):561-7.

258. Akbari M, Abdi P, Fard MA, Afzali M, Ameri A, Yazdani-Abyaneh A, et al. Retinal Ganglion Cell Loss Precedes Retinal Nerve Fiber Thinning in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2016;36(2):141-6.

259. Park SW, Ji YS, Heo H. Early macular ganglion cell–inner plexiform layer analysis in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254(5):983-9.

260. Committee OCTS, Group NIIHS. Papilledema outcomes from the optical coherence tomography substudy of the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. Ophthalmology. 2015;122(9):1939-45. e2.

261. Huang-Link Y-M, Al-Hawasi A, Oberwahrenbrock T, Jin Y-P. OCT measurements of optic nerve head changes in idiopathic intracranial hypertension. Clin Neurol and Neurosurg. 2015;130:122-7.

262. Rebolleda G, de Dompablo E, Muñoz-Negrete FJ. Ganglion cell layer analysis unmasks axonal loss in anterior optic neuritis. J Neuroophthalmol. 2015;35(2):165-7.

263. Takayama K, Hangai M, Durbin M, Nakano N, Morooka S, Akagi T, et al. A novel method to detect local ganglion cell loss in early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(11):6904-13.

264. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Crainiceanu CM, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. Brain. 2011:awr264.

265. Tan O, Chopra V, Lu AT-H, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 2009;116(12):2305-14. e2.

266. Aggarwal D, Tan O, Huang D, Sadun AA. Patterns of ganglion cell complex and nerve fiber layer loss in nonarteritic ischemic optic neuropathy by Fourier-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(8):4539-45.

267. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Dontchev M, Gal RL, Beck RW. Visual field profile of optic neuritis: a final follow-up report from the optic neuritis treatment trial from baseline through 15 years. Arch Ophthalmol. 2010;128(3):330-7.

268. Scherer RW, Feldon SE, Levin L, Langenberg P, Katz J, Keyl PM, et al. Visual fields at follow-up in the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial: evaluation of change in pattern defect and severity over time. Ophthalmology. 2008;115(10):1809-17.

269. Negrete FJM, Casas DR, Losada D, Gómez AA, Rebolleda G. Dispositios comerciales. protocolos de escaneo y análisis de resultados.

270. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, O'Rese JK, Feuer WJ. Macular ganglion cell–inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain–optical coherence tomography in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(11):8323-9.

271. Mwanza J-C, Durbin MK, Budenz DL, Girkin CA, Leung CK, Liebmann JM, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell–inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(11):7872-9.

272. Kim CY, Jung JW, Lee SY, Kim NR. Agreement of Retinal Nerve Fiber Layer Color Codes between Stratus and Cirrus OCT according to Glaucoma SeverityRetinal Nerve Fiber Layer Color Codes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(6):3193-200.

273. Papchenko T, Grainger BT, Savino PJ, Gamble GD, Danesh-Meyer HV. Macular thickness predictive of visual field sensitivity in ischaemic optic neuropathy. Acta Ophthalmol. 2012;90(6):e463-e9.

274. Fan Q, Teo Y-Y, Saw S-M. Application of advanced statistics in ophthalmology. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(9):6059-65.

275. Tian G, Li Z, Zhao G, Feng C, Li M, Huang Y, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in patients with optic neuritis or neuromyelitis optica spectrum disorders using optical coherence tomography in a Chinese cohort. J Ophthalmol. 2015;2015.

276. Koh VT, Tham Y-C, Cheung CY, Wong W-L, Baskaran M, Saw S-M, et al. Determinants of ganglion cell–inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(9):5853-9.

277. Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, Carelli V, Sadun AA, Barboni P. Retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: OCT characterization of the acute and resolving phases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246(5):641-7.

278. Dotan G, Goldstein M, Kesler A, Skarf B. Long-term retinal nerve fiber layer changes following nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Clin Ophthalmol. 2013;7:735.

279. Kernstock C, Beisse F, Wiethoff S, Mast A, Krapp E, Grund R, et al. Assessment of functional and morphometric endpoints in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(3):515-21.

280. Han M, Zhao C, Han Q-H, Xie S, Li Y. Change of Retinal Nerve Layer Thickness in Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Revealed by Fourier Domain Optical Coherence Tomography. Curr Eye Res. 2015:1-6.

281. De Dompablo E, García-Montesinos J, Muñoz-Negrete F, Rebolleda G. Ganglion cell analysis at acute episode of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy to predict irreversible damage. A prospective study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254(9):1793-800.

282. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, et al. OCT: new perspectives in neuro-ophthalmology. Saudi J Ophthalmol. 2015;29(1):9-25.

283. Ho JK, Stanford MP, Shariati MA, Dalal R, Liao YJ. Optical Coherence Tomography Study of Experimental Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Histologic ConfirmationOCT Imaging in Murine Experimental AION. Investigat Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(9):5981-8.

284. Zhang C, Guo Y, Slater BJ, Miller NR, Bernstein SL. Axonal degeneration, regeneration and ganglion cell death in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (rAION). Exp Eye Res. 2010;91(2):286-92.

285. Fard MA, Ebrahimi KB, Miller NR. RhoA activity and post-ischemic inflammation in an experimental model of adult rodent anterior ischemic optic neuropathy. Brain Res. 2013;1534:76-86.

286. Bernstein SL, Johnson MA, Miller NR. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) and its experimental models. Prog Retin Eye Res. 2011;30(3):167-87.

287. Goto K, Miki A, Araki S, Mizukawa K, Nakagawa M, Takizawa G, et al. Time course of macular and peripapillary inner retinal thickness in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy using spectral-domain optical coherence tomography. Neuroophthalmology. 2016;40(2):74-85.

288. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it—myth and reality. Prog Retin Eye Res. 2001;20(5):563-93.

289. Muñoz S, Ginebreda JA. OCT en neuropatías ópticas tóxicas y hereditarias.

290. Group IR. The ischemic optic neuropathy decompression trial (IONDT): design and methods. Control Clin Trials. 1998;19(3):276-96.

291. Huang T-L, Wen Y-T, Chang C-H, Chang S-W, Lin K-H, Tsai R-K. Efficacy of Intravitreal Injections of Triamcinolone Acetonide in a Rodent Model of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic NeuropathyTriamcinolone in Rat Ischemic Optic Neuropathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(4):1878-84.

292. DeLeón-Ortega J, Carroll KE, Arthur SN, Girkin CA. Correlations between retinal nerve fiber layer and visual field in eyes with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 2007;143(2):288-94. e2.

293. Hood DC, Anderson S, Rouleau J, Wenick AS, Grover LK, Behrens MM, et al. Retinal nerve fiber structure versus visual field function in patients with ischemic optic neuropathy: a test of a linear model. Ophthalmology. 2008;115(5):904-10.

294. Alasil T, Tan O, Lu ATH, Huang D, Sadun AA. Correlation of Fourier domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer maps with visual fields in nonarteritic ischemic optic neuropathy. Ophthalmic Surg, Lasers Imaging. 2012;39(4):S71-S9.

295. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Ku JY, Hsiang J, Gaskin B, Gamble GG, et al. Correlation of retinal nerve fiber layer measured by scanning laser polarimeter to visual field in ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol. 2006;124(12):1720-6.

296. Horowitz J, Fishelzon-Arev T, Rath EZ, Segev E, Geyer O. Comparison of optic nerve head topography findings in eyes with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and eyes with glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248(6):845-51.

297. Saito H, Tomidokoro A, Sugimoto E, Aihara M, Tomita G, Fujie K, et al. Optic disc topography and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2006;113(8):1340-4.

298. Kupersmith MJ, Anderson S, Durbin M, Kardon R. Scanning Laser Polarimetry, but Not Optical Coherence Tomography Predicts Permanent Visual Field Loss in Acute Nonarteritic Anterior Ischemic Optic NeuropathyOptical Imaging Predicts Visual Field Loss in NAION. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(8):5514-9.

299. Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, et al. Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. PLoS One. 2012;7(5):e36965.

300. Quigley H, Anderson D. Cupping of the optic disc in ischemic optic neuropathy. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1976;83(5):755-62.

301. Sebag J, Thomas JV, Epstein DL, Grant WM. Optic disc cupping in arteritic anterior ischemic optic neuropathy resembles glaucomatous cupping. Ophthalmology. 1986;93(3):357-61.

302. Orgül S, Gass A, Flammer J. Optic disc cupping in arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmologica. 1994;208(6):336-8.

303. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. Ophthalmology. 2005;112(6):1098-103.

304. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy. Ophthalmology. 2003;110(6):1204-15.

305. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, Smith JL. Visual morbidity in giant cell arteritis: clinical characteristics and prognosis for vision. Ophthalmology. 1994;101(11):1779-85.

306. Spencer WH, Hoyt WF. A fatal case of giant-cell arteritis (temporal or cranial arteritis) with ocular involvement. Arch Ophthalmol. 1960;64(6):862-7.

307. Kupersmith MJ, Langer R, Mitnick H, Spiera R, Spiera H, Richmond M, et al. Visual performance in giant cell arteritis (temporal arteritis) after 1 year of therapy. Br J Ophthalmol. 1999;83(7):796-801.

308. Postel EA, Pollock SC. Recovery of vision in a 47-year-old man with fulminant giant cell arteritis. J Neuroophthalmol. 1993;13(4):262-70.

309. Schneider H, Weber A, Ballen P. The visual prognosis in temporal arteritis. Ann Ophthalmol. 1971;3(11):1215.

310. Costello F, Hodge W, Pan Y, Eggenberger E, Coupland S, Kardon R. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. Mult Scler. 2008.

311. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. Ann Neurol. 2005;58(3):383-91.

312. Outteryck O, Zephir H, Defoort S, Bouyon M, Debruyne P, Bouacha I, et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. Arch Neurol. 2009;66(11):1373-7.

313. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ophthalmology. 2006;113(2):324-32.

314. Siger M, Dzięgielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. J Neurol. 2008;255(10):1555-60.

315. Kupersmith MJ, Mandel G, Anderson S, Meltzer DE, Kardon R. Baseline, one and three month changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis: relation to baseline vision and MRI. J Neurol Sci. 2011;308(1):117-23.

316. Costello F, Pan YI, Yeh EA, Hodge W, Burton JM, Kardon R. The temporal evolution of structural and functional measures after acute optic neuritis. J Neurol, Neurosurg Psychiatry. 2015:jnnp-2014-309704.

317. Behbehani R, Al-Moosa A, Sriraman D, Alroughani R. Ganglion cell analysis in acute optic neuritis. Mult Scler Relat Disord. 2016;5:66-9.

318. Rebolleda G, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ, Oblanca N, Costa-Frossard L, Álvarez-Cermeño JC. Color-code agreement among stratus, cirrus, and spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis with and without prior optic neuritis. Am J Ophthalmol. 2013;155(5):890-7. e2.

319. Hood DC, Lin CE, Lazow MA, Locke KG, Zhang X, Birch DG. Thickness of receptor and post-receptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(5):2328-36.

320. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. Ophthalmology. 2012;119(6):1250-7.

321. González-López JJ, Rebolleda G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. BioMed Res Int. 2014;2014.

322. Hobom M, Storch MK, Weissert R, Maier K, Radhakrishnan A, Kramer B, et al. Mechanisms and time course of neuronal degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. Brain Pathol. 2004;14(2):148-57.

323. Levkovitch–Verbin H, Harris–Cerruti C, Groner Y, Wheeler LA, Schwartz M, Yoles E. RGC death in mice after optic nerve crush injury: oxidative stress and neuroprotection. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(13):4169-74.

324. Kupersmith M, Gal R, Beck R, Xing D, Miller N, Group ONS. Visual function at baseline and 1 month in acute optic neuritis Predictors of visual outcome. Neurology. 2007;69(6):508-14.

325. Kupersmith MJ, Anderson S, Kardon R. Predictive value of 1 month retinal nerve fiber layer thinning for deficits at 6 months after acute optic neuritis. Mult Scler. 2013:1352458513485149.

326. Huang-Link Y-M, Al-Hawasi A, Lindehammar H. Acute optic neuritis: retinal ganglion cell loss precedes retinal nerve fiber thinning. Neurol Sci. 2015;36(4):617-20.

327. Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara C, Manzano B, Rebolleda G. Optical coherence tomography in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an update. Mult Scler Int. 2011;2011.

328. Bertuzzi F, Suzani M, Tagliabue E, Cavaletti G, Angeli R, Balgera R, et al. Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis. Ophthalmology. 2010;117(6):1256-64. e1.

329. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography in optic neuritis. Ophthalmology. 2007;114(1):200.

330. Leal-Fonseca M, Rebolleda G, Oblanca N, Moreno-Montañes J, Muñoz-Negrete FJ. A comparison of false positives in retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular ganglion cell-inner plexiform layer from two spectral-domain optical coherence tomography devices. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(2):321-30.

331. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer L, Frohman E, Cutter G, Calabresi P. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. Neurology. 2007;69(22):2085-92.

332. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2008.

333. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. Ann Neurol. 2008;64(3):325-31.

334. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, Fraga-Pumar E, Llufriu S, Ortiz S, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014;75(1):98-107.

335. Beck R, Trobe J, Moke P, Gal R, Xing D, Bhatti M, et al. High-and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol. 2003;121(7):944-9.

336. Raza AS, Cho J, de Moraes CG, Wang M, Zhang X, Kardon RH, et al. Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. Arch Ophthalmol. 2011;129(12):1529-36.

337. Shams P, Plant G. Optic neuritis: a review. Int MS J. 2009;16(3):82-9.

338. Costello F. The afferent visual pathway: designing a structural-functional paradigm of multiple sclerosis. ISRN Neurol. 2013;2013.

339. Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J, Hauser SL, Green A. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. Mult Scler. 2012;18(7):991-9.

340. Costello FE, Klistorner A, Kardon R. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of optic neuritis and multiple sclerosis. Ophthalmic Surg, Lasers Imaging. 2011;42(4):S28-S40.

341. Skau M, Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen R. OCT for optic disc evaluation in idiopathic intracranial hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249(5):723-30.

342. El-Dairi MA, Holgado S, O'Donnell T, Buckley EG, Asrani S, Freedman SF. Optical coherence tomography as a tool for monitoring pediatric pseudotumor cerebri. J AAPOSs. 2007;11(6):564-70.

343. Karam E, Hedges T. Optical coherence tomography of the retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema. Br J Ophthalmol. 2005;89(3):294-8.

344. Skau M, Sander B, Milea D, Jensen R. Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: a 3-month follow-up study. J Neurol. 2011;258(2):277-83.

345. Ophir A, Karatas M, Ramirez JA, Inzelberg R. OCT and chronic papilledema. Ophthalmology. 2005;112(12):2238. e.

346. Yri HM, Wegener M, Sander B, Jensen R. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. J Neurol. 2012;259(5):886-94.

347. Hedges TR, Legge RH, Peli E, Yardley CJ. Retinal nerve fiber layer changes and visual field loss in idiopathic intracranial hypertension. Ophthalmology. 1995;102(8):1242-7.

348. Chen JJ, Thurtell MJ, Longmuir RA, Garvin MK, Wang J-K, Wall M, et al. Causes and Prognosis of Visual Acuity Loss at the Time of Initial Presentation in Idiopathic Intracranial HypertensionVisual Acuity Loss in IIH. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(6):3850-9.

349. Friedman DI, McDermott MP, Kieburtz K, Kupersmith M, Stoutenburg A, Keltner JL, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: design considerations and methods. J Neuroophthalmol. 2014;34(2):107-17.

350. Group NIIHS. The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: a randomized trial of acetazolamide. JAMA. 2014;311:1641-51.

351. Scott CJ, Kardon RH, Lee AG, Frisén L, Wall M. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. Arch Ophthalmol. 2010;128(6):705-11.

352. Echegaray S, Zamora G, Yu H, Luo W, Soliz P, Kardon R. Automated analysis of optic nerve images for detection and staging of papilledema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(10):7470-8.

353. Tang L, Kardon RH, Wang J-K, Garvin MK, Lee K, Abràmoff MD. Quantitative evaluation of papilledema from stereoscopic color fundus photographs. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(8):4490-7.

354. Nguyen A, Balmitgere T, Bernard M, Tilikete C, Vighetto A. Detection of mild papilloedema using spectral domain optical coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2012;96(3):375-9.

355. Wang J-K, Kardon RH, Kupersmith MJ, Garvin MK. Automated quantification of volumetric optic disc swelling in papilledema using spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(7):4069-75.

356. Wall M, White W. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension: prospective interocular comparison of sensory visual function. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(1):134-42.

9. ANEXO I: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA

Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. Victoria Ureña Vilardell Subdirectora Médico de Docencia e Investigación del Hospital "Ramón y Cajal" y vista la autorización del Comité Etico de Investigación Clínica de este Centro

CERTIFICA

Que conoce la propuesta para que sea realizado en el Hospital Ramón y Cajal el Proyecto de Investigación titulado:

VALOR PRONÓSTICO DEL ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (OCT CIRRUS) EN EL EDEMA PAPILAR.

Y que será realizado por la **Dra. Gema Rebolleda Fernández,** como Investigadora Principal.

Servicio: **Oftlamología**

Que acepta la realización de dicho Proyecto de Investigación en este Hospital siempre y cuándo no implique ningún gasto adicional para el centro.

Lo que firma en Madrid a 10 de Febrero de 2014

Hospital Universitario Ramón y Cajal
SaludMadrid
Planta 0 Dcha. - Tel.: 68035

Fdo. Dra. Victoria Ureña Vilardell

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

CERTIFICA

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

Titulo:

VALOR PRONÓSTICO DEL ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (OCT CIRRUS) EN EL EDEMA PAPILAR.

Investigador Principal: **Dra. Gema Rebolleda Fernández.**

Servicio: Oftalmología

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 10 de Febrero de 2014

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

10. ANEXO II: TABLAS

Tabla 1. Criterios clínicos de ACG de la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR). 30
Tabla 2. Criterios de Dandy modificados para el diagnóstico de pseudotumor cerebri. 37
Tabla 3. Comparación de espesores CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 79
Tabla 4.Comparación de espesores del cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos..... 81
Tabla 5.Comparación de espesores del cuadrante temporal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos..... 83
Tabla 6.Comparación de espesores del cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos..... 85
Tabla 7.Comparación de espesores del cuadrante nasal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de diagnóstico entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 87
Tabla 8. Comparación GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 90
Tabla 9. Comparación GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 92
Tabla 10.Comparación de sector S de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 95
Tabla 11.Comparación de sector SN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 97
Tabla 12.Comparación de sector ST de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 99
Tabla 13.Comparación de sector I de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 101
Tabla 14.Comparación de sector IN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 103
Tabla 15.Comparación de sector IT de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 105

Tabla 16. Comparación de hemiGCIPL superior al diagnóstico, a las dos semanas, al mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 107
Tabla 17.Comparación de hemiGCIPL inferior al diagnóstico, a las dos semanas, al mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-NA y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 107
Tabla 18. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-NA. 109
Tabla 19. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-NA. 110
Tabla 20. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y el cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-NA. 111
Tabla 21. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior y el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-NA. 112
Tabla 22.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, con la AV inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 113
Tabla 23.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, con la AV inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 114
Tabla 24.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, con la AV inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 115
Tabla 25.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL SN+IN al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, con los valores de la AV inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 116
Tabla 26. Índices perimétricos de los pacientes con NOIA-NA 116
Tabla 27.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 117
Tabla 28.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 118
Tabla 29.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 119
Tabla 30.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp inferior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores de hemiDM superior inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 120
Tabla 31.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores del hemiDM inferior inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 120

Tabla 32.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores del hemiDM superior inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 121
Tabla 33. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y hemiDM inferior, y entre hemiGCIPL inferior y hemiDM superior, en pacientes con NOIA-NA y defecto altitudinal inferior en el campo visual. 122
Tabla 34. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y hemiDM inferior, y entre hemiGCIPL inferior y hemiDM superior, en pacientes con NOIA-NA y defecto difuso en el campo visual. 123
Tabla 35.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la VFI inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 124
Tabla 36.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses ,con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 125
Tabla 37.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-NA. 126
Tabla 38. Comparación de espesores CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 131
Tabla 39. Comparación de espesores del cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 133
Tabla 40. Comparación de espesores del cuadrante temporal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 135
Tabla 41. Comparación de espesores del cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos 137
Tabla 42. Comparación de espesores del cuadrante nasal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 139
Tabla 43. Comparación GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 142
Tabla 44. Comparación GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 144
Tabla 45. Comparación de sector S de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 147
Tabla 46. Comparación de sector SN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 149

Tabla 47. Comparación de sector ST de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 151
Tabla 48.Comparación de sector I de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 153
Tabla 49. Comparación de sector IN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 155
Tabla 50. Comparación de sector IT de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 157
Tabla 51. Comparación de HemiGCIPL superior al diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 159
Tabla 52. Comparación de HemiGCIPL inferior al diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con NOIA-A y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 159
Tabla 53. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min y CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis de seguimiento, en pacientes con NOIA-A. 161
Tabla 54. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-A. 161
Tabla 55.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y el cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-A. 162
Tabla 56. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior y el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con NOIA-A. 163
Tabla 57. Índices perimétricos en los pacientes con NOIA-A. 164
Tabla 58.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-A. 165
Tabla 59.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-A. .. 165
Tabla 60.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con NOIA-A. 166
Tabla 61.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores del hemiDM inferior inicial y final en pacientes con NOIA-A. 167
Tabla 62.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con los valores del hemiDM superior inicial y final en pacientes con NOIA-A. 168
Tabla 63.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-A. 168

Tabla 64.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-A.... 169
Tabla 65.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con NOIA-A. 170
Tabla 66. Comparación de espesores CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 173
Tabla 67.Comparación de espesores del cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 175
Tabla 68. Comparación de espesores del cuadrante temporal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 177
Tabla 69.Comparación de espesores del cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis óptica anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 179
Tabla 70. Comparación de espesores del cuadrante nasal de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 181
Tabla 71. Comparación GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis óptica anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 184
Tabla 72. Comparación GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis óptica anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 186
Tabla 73. Comparación de sector SS de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 189
Tabla 74.Comparación de sector SN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 191
Tabla 75. Comparación de sector ST de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 193
Tabla 76.Comparación de sector I de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 195
Tabla 77. Comparación de sector IN de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 197
Tabla 78. Comparación de sector IT de GCIPL al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 199

Tabla 79. Comparación de HemiGCIPL superior al diagnóstico, dos semanas, al mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 201
Tabla 80. Comparación de HemiGCIPL inferior al diagnóstico, dos semanas, al mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con neuritis anterior y ojos adelfos sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 201
Tabla 81.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 203
Tabla 82. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av y CFNRp av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 204
Tabla 83.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL superior y el sector superior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis anterior. 204
Tabla 84. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de hemiGCIPL inferior y el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis anterior. 205
Tabla 85. Índices perimétricos en pacientes con neuritis óptica anterior. 206
Tabla 86. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior..... 207
Tabla 87.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior..... 208
Tabla 88.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la DM inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior..... 208
Tabla 89. Análisis de correlación de Spearman entre los valores de CFNRp al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con la VFI inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior..... 209
Tabla 90.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior..... 210
Tabla 91.Análisis de correlación de Spearman entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses, con el VFI inicial y final en pacientes con neuritis óptica anterior..... 211
Tabla 92. Comparación de espesores CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 215
Tabla 93. Comparación de espesores del cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 217

Tabla 94. Comparación de espesores del cuadrante temporal de CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 219
Tabla 95. Comparación de espesores del cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 221
Tabla 96. Comparación de espesores del cuadrante nasal de CFNRp al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 223
Tabla 97.Comparación GCIPL min al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 225
Tabla 98. Comparación GCIPL av al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 227
Tabla 99. Comparación de sector S de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 230
Tabla 100.Comparación de sector SN de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 232
Tabla 101. Comparación de sector ST de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 234
Tabla 102. Comparación de sector I de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 236
Tabla 103. Comparación de sector IN de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 238
Tabla 104. Comparación de sector IT de GCIPL al diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledemas y controles sanos contralaterales; así como en los distintos momentos evolutivos. 240
Tabla 105. Comparación de hemiGCIPL superior al diagnóstico, un mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y ojos controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 242
Tabla 106. Comparación de hemiGCIPL inferior al diagnóstico, un mes y tres y seis meses de seguimiento entre ojos con papiledema y ojos controles sanos; así como en los distintos momentos evolutivos. 242
Tabla 107. Análisis de correlación entre los valores de GCIPL av y CFNRp av al diagnóstico, primer, tercer y sexto mes de seguimiento en pacientes con papiledema. 244
Tabla 108. Análisis de correlación entre los valores de hemiGCIPL superior y el cuadrante superior de CFNRp al diagnóstico, uno, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 245

Tabla 109. Análisis de correlación entre los valores de hemiGCIPL inferior y el cuadrante inferior de CFNRp al diagnóstico, uno, tres y seis meses de seguimiento, en pacientes con papiledema..... 245
Tabla 110.Análisis de correlación entre los valores de GCIPL min al diagnóstico, primer, tercer y sexto mes, con la AV inicial y a los seis meses en pacientes con papiledema. 246
Tabla 111. Índices perimétricos en pacientes con papiledema. 247
Tabla 112.Análisis de correlación entre los valores de GCIPL av al diagnóstico, primer, tercer y sexto mes, con la DM inicial y a los seis meses en pacientes con papiledema..... 248
Tabla 113. Revisión de publicaciones que han valorado los cambios en GCIPL en pacientes con NOIA-NA. 259
Tabla 114. Análisis de correlación y significación estadística (p) entre los espesores de GCIPL min y av a las dos semanas con los valores de AV, DM y VFI inicial y final. 267
Tabla 115. Análisis de correlación y significación estadística (p) entre los espesores de GCIPL min y av en el primer mes de seguimiento con los valores de AV, DM y VFI inicial y final. 268
Tabla 116. Análisis de correlación y significación estadística (p) entre los espesores de CFNRp av y GCIPL av en el sexto mes de seguimiento con los valores de AV, DM y VFI inicial y final. 271
Tabla 117. Datos de los cambios en los espesores de GCIPL según los diferentes estudios publicados en los pacientes con neuritis óptica anteriores. 300

11. ANEXO III: FIGURAS

Figura 1.Sección longitudinal del nervio óptico. Reproducido de: Gray's anatomy plates. Nervus opticus. Imagen de dominio público, obtenida de Wikimedia Commons - http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray880.png#mediaviewer/File:Gray880.png 7
Figura 2.A. Recorrido de los axones desde su origen en el soma de las células ganglionares hasta el nervio óptico. B. Representación esquemática de la disposición de los axones de las células ganglionares en la capa de fibras nerviosas de la retina y a su entrada en la papila óptica. Imagen de dominio público, obtenida de Ento Key - http://entokey.com/4-2/..... 8
Figura 3.Representación esquemática de la vascularización del nervio óptico. Adaptado de: "A colour atlas of disc abnormalities", Kritzinger, 1987. 14
Figura 4.Paciente con NOIA-NA. Edema de capa de fibras nerviosas peripapilar y hemorragia en llama peripapilar. 22
Figura 5.Fotografía del nervio óptico en un paciente con NOIA-A. Puede observarse la borrosidad de los bordes, así como la palidez "blanco tiza" de la papila. 27
Figura 6. Fotografía del nervio óptico en un paciente con neuritis óptica anterior. Puede observarse el edema difuso. 33
Figura 7.Fotografía de ambos nervios ópticos en un paciente con papiledema. 41
Figura 8.Tomografía de coherencia óptica de las capas de células ganglionares y plexiforme interna (GCIPL) maculares de paciente con NOIA-NA en el ojo derecho tras seis meses de seguimiento usando el OCT Cirrus (Carl Zeiss). Se puede apreciar el mapa de grosores, el mapa de desviación comparado con los valores de la base normativa, la tabla de grosor promedio y mínimo y el análisis de los seis sectores de GCIPL. 51
Figura 9. Calculo de hemiGCIPL superior y hemiGCIPL inferior. 66
Figura 10.Estudio de GCL+IPL (GCIPL) por OCT-Cirrus. En la tabla se presentan los valores promedios de GCIPL average y GCIPL minimum. Se observan los valores de cada uno de los sectores de GCIPL: supero-temporal (ST), superior (S), supero-nasal (SN), ínfero-nasal (IN), inferior(I), e ínfero-temporal (IT). Se representa el mapa de desviación y la clasificación por colores en función de los valores de la base normativa. 70
Figura 11. Distrofia macular en ojo derecho con NOIA-NA. OCT macular: alteraciones en todas las capas de la retina con desestructuración de la arquitectura foveal..... 76
Figura 12.NOIA-NA ojo derecho excluida del estudio por presentar líquido en haz papilomacular..... 77
Figura 13 Clasificación de CFNRp av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 79
Figura 14. Clasificación del cuadrante superior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 81
Figura 15. Clasificación del cuadrante temporal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 83
Figura 16. Clasificación del cuadrante inferior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 85

Figura 17. Clasificación del cuadrante nasal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 87
Figura 18.Imágenes al diagnóstico y a los seis meses de seguimiento en NOIA-NA ojo izquierdo. OCT-Cirrus de la CFNRp obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, al mes, tres y seis meses de seguimiento. 88
Figura 19. Clasificación de GCIPL min según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 90
Figura 20. Clasificación de GCIPL av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 92
Figura 21. Porcentaje de pacientes con NOIA-NA y daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento. ... 93
Figura 22.Mapas de desviación de GCIPL de paciente con NOIA-NA al diagnóstico (A), dos semanas (B), un mes (C), tres (D) y seis meses (E) de seguimiento. 93
Figura 23. Clasificación del sector S de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 95
Figura 24. Clasificación del sector SN de GCIPL según código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 97
Figura 25. Clasificación del sector ST de GCIPL según código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 99
Figura 26. Clasificación del sector I de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 101
Figura 27. Clasificación del sector IN de GCIPL según código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 103
Figura 28. Clasificación del sector IT de GCIPL según código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 105
Figura 29.OCT-Cirrus de GCIPL en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en un paciente con NOIA-NA. Columna izquierda: mapa de desviación; columna central: sectores de GCIPL y columna de la derecha: valores promedios (minimum y average). 108
Figura 30.Paciente con NOIA-NA en ojo derecho. Imágenes de nervio óptico con edema al diagnóstico y atrofia a los seis meses. Imágenes de OCT obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, primer, tercer y sexto mes de seguimiento, donde se puede ver la evolución en CFNRp y GCIPL. 112
Figura 31. Representación del grado de concordancia en la localización del daño entre los defectos campimétricos y el daño en GCIPL a lo largo del seguimiento en pacientes con NOIA-NA. 128

Figura 32. Clasificación de CFNRp av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 131
Figura 33. Clasificación del cuadrante superior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 133
Figura 34. Clasificación del cuadrante temporal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 135
Figura 35. Clasificación del cuadrante inferior de CFNRp según código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 137
Figura 36. Clasificación del cuadrante nasal de CFNRp según código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 139
Figura 37.Imágenes al diagnóstico y a los seis meses de seguimiento en paciente con NOIA-A ojo derecho. OCT-Cirrus de la CFNRp obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento. 140
Figura 38. Clasificación de GCIPL min según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 142
Figura 39. Clasificación de GCIPL av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 144
Figura 40. Porcentaje de pacientes con NOIA-A y daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento. 145
Figura 41. Clasificación del sector S de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 147
Figura 42. Clasificación del sector SN de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 149
Figura 43. Clasificación del sector ST de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 151
Figura 44. Clasificación del sector I de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 153
Figura 45. Clasificación del sector IN de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 155
Figura 46. Clasificación del sector IT de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con NOIA-A. 157

Figura 47. Paciente con NOIA-A. Imágenes de OCT-Cirrus obtenidas en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento, donde se puede ver la evolución en todos los parámetros de GCIPL (mapa de desviación, mínimum, average y sectores). 160
Figura 48.Paciente con NOIA-A en ojo derecho. Imágenes de nervio óptico con edema "blanco tiza" al diagnóstico y atrofia a los seis meses. Imágenes del análisis de CFNRp y GCIPL mediante OCT- Cirrus obtenidas en el momento de del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento..... 170
Figura 49. Clasificación de CFNRp av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 173
Figura 50. Clasificación del sector superior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior. 175
Figura 51. Clasificación del cuadrante temporal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior. 177
Figura 52. Clasificación del cuadrante inferior de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior. 179
Figura 53. Clasificación del cuadrante nasal de CFNRp según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior. 181
Figura 54.Paciente con neuritis óptica anterior ojo derecho. Imágenes de cabeza de nervio óptico al diagnóstico y a los seis meses de seguimiento. Análisis de CFNRp mediante OCT-Cirrus, obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento..... 182
Figura 55. Clasificación de GCIPL min según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 184
Figura 56. Clasificación de GCIPL av según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 186
Figura 57. Porcentaje de pacientes con neuritis anterior y daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento..... 187
Figura 58. Clasificación del sector S de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 189
Figura 59. Clasificación del sector SN de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior. 191

Figura 60. Clasificación del sector ST de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 193
Figura 61. Clasificación del sector I de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 195
Figura 62. Clasificación del sector IN de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 197
Figura 63. Clasificación del sector IT de GCIPL según el código de colores, en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con neuritis óptica anterior..... 199
Figura 64.Paciente con neuritis óptica anterior. Imágenes de análisis de GCIPL mediante OCT-Cirrus, obtenidas en el momento del diagnóstico, a las dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento..... 202
Figura 65.Imagen superior: neuritis óptica anterior ojo derecho. OCT-Cirrus de CFNRp y GCIPL obtenidas en el momento del diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses de seguimiento. Se observa daño en GCIPL según la clasificación por colores desde la segunda semana de seguimiento y daño apreciable en CFNRp a partir del tercer mes. Imagen inferior: neuritis óptica anterior ojo izquierdo. Se observa descenso gradual en los valores absolutos de los sectores SN e IN, GCIPL min y av, que no es evidente según la clasificación por colores hasta el tercer mes. CFNRp muestra daño cromático en el cuadrante temporal a los tres meses de evolución. 212
Figura 66. Clasificación de CFNRp av según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 215
Figura 67. Clasificación de cuadrante superior de CFNRp según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema..... 217
Figura 68. Clasificación del cuadrante temporal de CFNRp según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema..... 219
Figura 69. Clasificación del cuadrante inferior de CFNRp según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema..... 221
Figura 70. Clasificación del cuadrante nasal de CFNRp según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema..... 223
Figura 71. Clasificación de GCIPL min según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 225
Figura 72. Clasificación de GCIPL av según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema..... 227
Figura 73. Porcentaje de ojos con papiledema y daño en el mapa de desviación de GCIPL en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses del seguimiento..... 228

Figura 74. Clasificación del sector S de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 230
Figura 75. Clasificación del sector SN de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 232
Figura 76. Clasificación del sector ST de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 234
Figura 77. Clasificación del sector I de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 236
Figura 78. Clasificación del sector IN de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 238
Figura 79. Clasificación del sector IT de GCIPL según el código de colores en el momento del diagnóstico, un mes, tres y seis meses de seguimiento en pacientes con papiledema. 240
Figura 80.Retinografía de ojo derecho (superior) e izquierdo (inferior) de paciente con papiledema en el momento del diagnóstico y a los seis meses de evolución. Análisis mediante OCT-Cirrus de CFNRp y GCIPL al diagnóstico, primer, tercer y sexto mes de seguimiento. 243
Figura 81.Gráfico con representación de los valores medios de CFNRp av, GCIPL min y av a lo largo del seguimiento en los ojos con NOIA-NA y en los ojos adelfos sanos. *Diferencias estadísticamente significativas. 255
Figura 82. Porcentaje de ojos con NOIA-NA y alteración en CFNRp, GCIPL av, GCIPL min y mapa de desviación de células ganglionares según base normativa al diagnóstico, dos semanas, un mes, tres y seis meses. 256
Figura 83. Cambios en los parámetros estructurales CFNRp y GCIPL de la única paciente con daño altitudinal al diagnóstico que evolucionó a daño difuso a final del seguimiento..... 276
Figura 84.Análisis de GCIPL mediante OCT Cirrus. Imagen de la izquierda: mala segmentación de GCIPL consecuencia de parpadeo durante la prueba (banda negra inferior en mapa de desviación de GCIPL). La línea amarilla (límite de la GCL) se encuentra superpuesta a la línea morada (límite de IPL). En la imagen derecha: mismo paciente tras repetir OCT en ese mismo momento, donde se observa la buena segmentación de GCIPL..... 278
Figura 85. Gráfico con representación de los valores medios de CFNRp av, GCIPL min y av a lo largo del seguimiento en los ojos con NOIA-A y en los ojos adelfos sanos. *Diferencias estadísticamente significativas. 282
Figura 86.Gráficas comparativas entre NOIA-NA y NOIA-A para el mapa de desviación de GCIPL, GCIPL minimum y average al diagnóstico, dos semanas, primer, tercer y sexto mes de seguimiento..... 283
Figura 87. Gráfico con representación de los valores medios de CFNRp av, GCIPL min y av a lo largo del seguimiento en los ojos con neuritis óptica anterior y en los ojos adelfos sanos. *Diferencias estadísticamente significativas. 294
Figura 88. Análisis de GCIPL de los dos ojos del único paciente con espesores anormalmente elevados en los sectores SN e IN según base normativa. Tras la resolución del edema, los sectores SN e IN seguían siendo clasificados como anormalmente engrosados según la base normativa de OCT-Cirrus..... 313
Figura 89. Gráfico con representación de los valores medios de CFNRp av, GCIPL min y av a lo largo del seguimiento en los ojos con papiledema y en los controles. *Diferencias estadísticamente significativas. 315

12. ANEXO IV: ABREVIATURAS

ACG	Arteritis de células gigantes
ACPC	Arterias ciliares posteriores cortas
ACR	Arteria central de la retina
AGF	Angiofluoresceingrafía
ANR	Anillo neurorretiniano
AV	Agudeza Visual
CFNRp	Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar
CNO	Cabeza del nervio óptico
CG	Células ganglionares
DM	Desviación media
DS	Desviación Estándar
DPAR	Defecto pupilar aferente relativo
EM	Esclerosis múltiple
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
ERG	Electrorretinograma
GCIPL	Capa de células ganglionares más plexiforme interna
GCIPL av	Capa de células ganglionares más plexiforme interna average
GCIPL min	Capa de células ganglionares más plexiforme interna mínimo
GEE	Generalized Estimating Equations
HIC	Hipertensión intracraneal
HII	Hipertensión intracraneal idiopática
HTA	Hipertensión arterial
IIHTT	Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial
IONDT	Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial
I	Inferior (sector GCIPL)
IN	Ínfero-nasal (sector de GCIPL)
IT	Ínfero-temporal (sector de GCIPL)
IV	Vía intravenosa
LC	Lámina cribosa

LCR	Líquido cefalorraquídeo
NMO	Neuromielitis óptica
NO	Neuritis óptica
NOIA	Neuropatía óptica isquémica anterior
NOIA-A	Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica
NOIA- NA	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica
OCT	Tomografía de coherencia óptica *(Optical Coherence Tomograhy)*
OCT-TD	Tomografía de coherencia óptica dominio temporal
OCT-SD	Tomografía de coherencia óptica dominio espectral
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
ONTT	Optic Neuritis Treatment Trial
ONL	Capa nuclear externa
PEV	Potenciales evocados visuales
PIC	Presión intracraneal
PCR	Proteína C reactiva
RM	Resonancia magnética
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
S	Superior (sector de GCIPL)
SN	Supero-nasal (sector de GCIPL)
ST	Supero-temporal (sector de GCIPL)
TC	Tomografía axial computerizada
VFI	Visual field index
VO	Vía oral
VSG	Velocidad de Sedimentación globular
µm	Micra métrica

13. ANEXO V: ARTÍCULOS PUBLICADOS

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2016) 254:1793–1800
DOI 10.1007/s00417-016-3425-8

NEUROPHTHALMOLOGY

Ganglion cell analysis at acute episode of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy to predict irreversible damage. A prospective study

Elisabet De Dompablo[1] · J. García-Montesinos[1] · F. J. Muñoz-Negrete[1] · G. Rebolleda[1]

Received: 13 January 2016 / Revised: 21 March 2016 / Accepted: 22 June 2016 / Published online: 15 July 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract
Purpose To assess the capability of ganglion cell–inner plexiform layer (GCIPL) thickness analysis by optical coherence tomography (OCT) to detect early neuronal loss in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION).
Methods Sixteen patients with unilateral NAION participated in this prospective study. Complete ophthalmologic evaluation including visual acuity, visual field (VF) test, and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) of peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and GCIPL thickness were performed in the acute phase (within 1 week: 2.7 ± 2.1 days) and at 2 weeks, 1 month, 3 and 6 months after diagnosis. The mean time elapsed from acute episode to irreversible damage detection by GCIPL and pRNFL analysis was registered. Correlations between the GCIPL thinning and functional parameters such as best-corrected visual acuity (BCVA) and visual field indices [mean deviation (MD) and visual field index (VFI)] in acute and chronic phase were also analyzed.
Results NAION eyes showed a significant thinning of the mean GCIPLminimum (min) compared to the unaffected eyes as early as 2.2 days after symptoms onset ($p = 0.017$) and at each follow-up visit. ($p \leq 0.003$). The mean GCIPL average (av) was also thinner in NAION eyes compared to uninvolved eyes at 1 ($p = 0.003$), 3 ($p = 0.002$) and 6 months ($p < 0.001$). At the acute phase, 100 % of NAION eyes showed significant pRNFL thickening, while abnormal thinning was evident in GCIPLav, GCIPLmin, and GCIPL deviation map analysis in 31.3, 56.3, and 62.5 % of NAION eyes. The abnormal thinning rates increased to 43.8, 75, and 81.3 % at 2 weeks and to 62.5, 100, and 100 % at 1 month, respectively. At 2 weeks, GCIPLmin thickness significantly correlated with both acute and chronic BCVA, MD, and VFI. Furthermore, the mean superior and inferior GCIPL thicknesses at 2 weeks associated with corresponding mean inferior and superior hemifield MD at 6 months.
Conclusions GCIPL analysis by SD-OCT can be considered as a useful biomarker to establish ganglion cell damage. GCIPL min and GCIPL deviation map are abnormally thinner in 56.3 % and 62.5 % of eyes at presentation, respectively. Therefore, both parameters are abnormally thinned in more than 50 % of eyes at presentation. At 2 weeks, GCIPL min thickness significantly correlated with chronic BCVA, MD and VFI; therefore, GCIPL min thickness can predict final visual dysfunction.

Keywords Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy · Macular ganglion cell layer · Optical coherence tomography · Diagnosis

Introduction

Although peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness changes by optical coherence tomography (OCT) has become one of the most valuable tools in neuro-ophthalmic practice, in disorders with optic disc swelling such as anterior ischemic optic neuropathy (AION), papillitis or papilledema, pRNFL thickening masks and prevents the assessment of axonal damage [1, 2].

In anterior optic neuritis, GCIPL (ganglion cell inner plexiform layer) thickness analysis provided more accurate information than pRNFL and it served as an early structural indicator of irreversible neuronal loss [3, 4]. Similar to anterior

✉ Elisabet De Dompablo
elisabetdedompablo@gmail.com

[1] Department of Ophthalmology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, Spain

optic neuritis, GCIPL thickness analysis can detect structural changes masked to pRNFL analysis in the acute phase of AION [5–8] and be considered as an early biomarker of persistent visual disability.

Data about GCIPL thickness in acute NAION are limited. The pattern of the GCIPL thickness changes during the first month is not clear and most papers are retrospective in nature [5–7]. One recently reported prospective study [8] compared GCIPL analysis and RNFL analysis from acute phase (within 7 days) and at 1, 3, and 6 months, but it did not include an intermediate evaluation at 2 weeks after NAION.

The purpose of the current study was to evaluate the changes observed in macular GCIPL and pRNFL thicknesses over time after an acute episode of NAION to set the earliest parameter that could detect the neuronal damage and to investigate their correlation with visual dysfunction.

Methods

Design

Patients with diagnosis of unilateral NAION admitted to the Department of Ophthalmology at Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, Spain between April 2013 and March 2015 were prospectively evaluated for the study; a total of 20 participants were recruited. Four patients were excluded because of coexistence of ophthalmic or neurologic disease. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee, and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

All participants underwent a comprehensive neuro-ophthalmic examination, which included measurement of the best-corrected visual acuity (BCVA) using a Snellen chart (decimal notation), slit-lamp biomicroscopy, and dilated stereoscopic fundus examination. Standard automated visual field testing (Humphrey Field Analyzer II 750; 24–2 Swedish interactive threshold algorithm; Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA) was also performed within 1 week of OCT testing and at 6 months after diagnosis. pRNFL, GCIPL, and macular thickness were measured with the Cirrus OCT system (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) at baseline visit, defined as the initial visit to the casualty room, (2.19 ± 2.11 days after the first symptoms) and we repeated the examinations at the second week, and then at the first, third, and sixth months.

Diagnosis of NAION

Diagnosis of NAION was made on the basis of a sudden loss of visual acuity (VA), relative afferent pupillary defect, disc edema on fundus ophthalmoscopy at onset, visual field defect consistent with NAION, erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein levels within normal values, with no signs or symptoms suggestive of giant cell arteritis and resolution of disc edema within 2 months.

Exclusion criteria

Exclusion criteria were a refractive error greater than 5.0 diopters (D) of spherical equivalent or 3.0 D of astigmatism in either eye, media opacities that would preclude OCT scanning, and coexistence of ophthalmic (other than uneventful cataract extraction) or neurologic disease. Patients whose first visits to our center were more than 1 week after the onset of visual disturbance and who could be followed up for less than 6 months were excluded.

Optical coherence tomography scanning

The ganglion cell and inner plexiform layer (GCIPL) macular thickness, and pRNFL thickness were performed with SD-OCT (Cirrus-OCT, Carl-Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) at baseline visit, defined as the initial visit to the casualty room, (2.19 ± 2.11 days after the first symptoms) and we repeated the examinations within the second week, at the first, third, and sixth months. The ganglion cell analysis (GCA) provides thickness parameters of average and minimum GCIPL (GCIPLav and GCIPLmin), and six GCIPL sectors (superotemporal, superior, superonasal, inferonasal, inferior, and inferotemporal) for each eye and compares these parameters with a normative database. The GCIPLav, GCIPLmin, and the GCIPL sector thicknesses in the normal range are represented by green backgrounds. Those that are abnormal at the 5 % and at the 1 % levels are represented by yellow and red backgrounds, respectively. For the GCIPL thickness analysis, the average and minimum thickness data with a yellow or red color were defined as thinning (below normal values). The hypernormal (95th to 100th percentiles) GCIPL thicknesses are presented by a white color. In addition, the GCA algorithm generates a GCIPL deviation map, of which areas that are abnormal at the 5 % and at the 1 % levels are represented by yellow and red backgrounds, respectively, and uncolored areas indicate normal GCIPL thickness. The abnormal GCIPL deviation map was defined according to Kim's criteria as an area of contiguous color-coded pixels at least ten superpixels in area and more than a boundary of one superpixel away from the inner annulus [9].

SD-OCT provides pRNFL thickness parameters including average, four-quadrant, and 12 clock-hour sectors. pRNFL thickness in the normal range is represented by green backgrounds. Those that are abnormal at the 5 % and at the 1 % levels are represented by yellow and red backgrounds, respectively. The hypernormal (95th to 100th percentiles) pRNFL thicknesses are presented by a white color. The signal strengths were at least 6 (range 0 to 10). Scans with

misalignment, segmentation failure, or decentralization of the measurement circle were excluded from the analysis.

In order to evaluate the correlation between the area of GCIPL thinning and the affected visual field (VF) area, means of the three superior (supero nasal, superior, and supero temporal) and inferior (infero nasal, inferior, and infero temporal) values provided by the GCIPL thickness map were correlated with the corresponding superior and inferior mean deviation (MD) hemifields of the VF in the early phase and chronic phase (6 months after first visual symptoms).

Visual field testing

Visual fields (VF) were performed using standard automated perimetry (Humphrey Field Analyzer II 750; 24–2 Swedish interactive threshold algorithm; Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), mean deviation (MD), MD of the superior and inferior hemifields was calculated as the mean of the total deviation values from the superior and inferior hemifield respectively. MD, superior, and inferior hemifield MD and visual field index (VFI) were registered at diagnosis and 6 months later.

A reliable VF test was defined as one with fewer than 33 % fixation losses, false-positive responses, or false-negative responses. VF were classified in diffuse defect, inferior, and superior altitudinal defect [10].

Statistical analysis

The qualitative variables were described in percentages, and quantitative variables were described with means and standard deviations or median, maximum, and minimum depending on their distributional characteristics. Spearman's coefficient was used to find correlations between OCT measurements and BCVA, pRNFL, and visual field parameters (VFI, MD). Mann–Whitney *U* test was used to detect significant changes between the patients with normal and abnormal values within the same variable. One-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare GCIPL thickness of the affected eye at different time intervals. The agreement of axonal damage location between OCT-GCIPL and VF was evaluated with a Cohen's kappa test. Statistical analysis was performed with SPSS (version 20.0 software).

Results

Demographics and visual function

Sixteen eyes from 16 patients studied at average of 2.7 ± 2.1 days after the first symptoms were included in the analysis. There was an equal distribution of gender (eight male and eight female). Mean age was 69.4 ± 15.7 years. VF defects were categorized as superior in one patient (6.25 %), inferior in four patients (25 %), and diffuse defect in 11 patients (68.75 %) at presentation and as superior in one patient (6.25 %), inferior in three patients (18.75 %) and diffuse defect in 12 patients (75 %) at 6 months. Data about Snellen BCVA (decimal notation) and VF parameters evolution are shown in Table 1. Mean BCVA and inferior hemifield MD significantly improved from the acute phase to 6 months by 0.1 ($p = 0.02$) and 2.4 dB ($p = 0.028$), respectively. Mean MD, superior hemifield MD, and VFI also improved slightly, but these changes were not significant.

OCT measurements

Longitudinal NAION OCT analysis at each visit in the unaffected and NAION eyes is shown in Table 2.

Peripapillary RNFL thickness

At diagnosis, the mean pRNFL thickness in NAION eyes was significantly thicker than unaffected fellow eyes ($p = 0.001$). Abnormal pRNFL thickening color-coded classification (above normal limits, white color) was observed in all eyes. Similar findings were found at 2 weeks, so that significant thickening persisted in all patients and remained significantly increased compared to the fellow eye ($p = 0.002$).

At 1, 3, and 6 months, the average pRNFL in the NAION eyes gradually decreased. At 1 month, just two NAION eyes (12.5 %) showed an average pRNFL classified as significantly thinned (yellow or red) (Fig. 1). At 3 and 6 months, the average pRNFL was significantly thinner compared to the unaffected contralateral eyes ($p = 0.002$ and $p < 0.001$, respectively) (Table 2).

GCPIL thickness analysis

Overall, NAION eyes showed a significant thinning of the GCIPLmin compared to the unaffected eyes at baseline ($p =$

Table 1 Comparison of mean BVCA, VFI, MD, hemi-superior and inferior MD between acute and chronic phases of patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION)

	Time of follow-up		
	Baseline	6 months	*p*
BVCA	0.3 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.02
VFI (%)	59.1 ± 25.5	64.7 ± 20.5	0.594
MD (dB)	−14.6 ± 7.0	−12.5 ± 7.6	0.091
Hemi-superior MD (dB)	−10.5 ± 8.6	−9.6 ± 7.1	0.333
Hemi inferior MD (dB)	−15.9 ± 7.4	−13.5 ± 7.8	0.028

BCVA best-corrected visual acuity, *VFI* visual field index, *MD* mean deviation, *dB* decibels

Table 2 Longitudinal comparison of pRNFL and GCIPL thicknesses between NAION and unaffected eyes at baseline, 2 weeks, 1 month, 3, and 6 months after diagnosis

	Baseline			Two weeks			One month			Three months			Six months			p*
	Unaffected eyes	NAION eyes	p	Unaffected eyes	NAION eyes	p	Unaffected eyes	NAION eyes	p	Unaffected eyes	NAION eyes	p	Unaffected eyes	NAION eyes	p	
GCIPLmin	77.7 ± 5.3	67.7 ± 14.2	0.017	76.9 ± 6.1	60.8 ± 10.9	0.003	76.8 ± 5.4	53.5 ± 9.4	0.001	77.8 ± 5.4	43.7 ± 11.1	0.002	77.0 ± 5.3	43.4 ± 10.9	<0.001	0.000
GCIPLav	80.1 ± 4.3	75.4 ± 10.8	0.124	80.0 ± 5.5	72.1 ± 10.3	0.123	79.9 ± 4.6	66.2 ± 8.9	0.003	80.3 ± 4.3	57.9 ± 9.7	0.002	80.6 ± 6.1	57.8 ± 10.9	<0.001	<0.001
Superior GCIPL	80.2 ± 3.8	75.7 ± 11.9	0.281	80.4 ± 4.6	69.4 ± 11.2	0.005	79.6 ± 3.9	64.3 ± 9.3	0.004	79.9 ± 4.3	55.7 ± 11.8	0.002	79.9 ± 4.3	54.9 ± 10.7	0.001	<0.001
Inferior GCIPL	80.5 ± 3.5	76.2 ± 10.1	0.084	80.1 ± 3.6	69.5 ± 15.5	0.013	79.9 ± 3.8	66.7 ± 11.3	0.016	80.1 ± 3.5	60.8 ± 11..9	0.002	80.1 ± 3.2	60.6 ± 14.0	0.001	0.008
pRNFL	90.2 ± 5.3	195.1 ± 75.8	0.001	88.8 ± 5.9	164.6 ± 49.3	0.002	89.5 ± 4.7	92.7 ± 28.1	0.878	89.2 ± 4.8	66.9 ± 9.5	0.002	91.2 ± 5.7	64.3 ± 10.2	<0.001	

Values are expressed as mean ± SD (μm). *GCIPLmin* GCIPL minimum; *GCIPLav* GCIPL average; *pRNFL* peripapillary retinal nerve fiber layer

p* One-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare GCIPL thickness of the affected eye at different time intervals

0.017) and at each follow-up visit. ($p \leq 0.003$). We found significant superior and inferior GCIPL thinning from the 2 weeks until last follow-up in NAION eyes compared to unaffected eyes ($p \leq 0.005$ and $p \leq 0.016$, respectively).

Thinning of the GCIPLav between NAION and unaffected eyes was also significant at 1, 3, and 6 months ($p \leq 0.003$) (Table 2). GCIPLmin and av thinning stabilized after 3 months, with no significant change occurring between 3 and 6 months ($p = 0.358$ and $p = 0.355$, respectively).

The percentages of eyes showing abnormal GCIPL thickness analysis at different time intervals are shown in Fig 1. At onset, GCIPLav, GCIPLmin, and GCIPL deviation map were classified as abnormal in 31.3, 56.3, and 62.5 % NAION eyes, respectively. These percentages increased to 43.8, 75, and 81.3 % at 2 weeks and to 62.5, 100, and 100 % at 1 month, respectively.

We found a significant 24.3-μm loss of thickness in GCIPL min from acute to 6 months ($p = 0.000$). A repeated-measures ANOVA with a Greenhouse–Geisser correction showed that GCIPLav, hemi-superior, and hemi-inferior GCIPL significantly thinned from acute to 6 months ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.008$, respectively).

Overall, the percentage of thinning from the acute to the chronic phase in NAION eyes was pRNFL 67 %; GCIPL min 35.9 %, and GCIPL av 23.3 %. From presentation to 6 months, rates of thinning were 27.5 % and 20.5 % for superior GCIPL and inferior GCIPL, respectively.

At 6 months, significant correlations were observed between CGIPLav and BCVA (rho 0.709, $p = 0.002$), MD (rho 0.738, $p = 0.01$) and VFI (rho 0.601, $p = 0.050$).

GCIPL thickness and pRNFL thickness correlations

We found a significant correlation between GCIPL min and GCIPL av at 3 months and final pRNFL (rho 0.734, $p = 0.006$ and rho 0.645, $p = 0.017$, respectively). At 6 months, significant correlations were also observed between GCIPLmin and GCIPL av and pRNFL (rho 0.744, $p = 0.001$ and rho 0.893, $p = 0.000$, respectively).

GCIPL thickness and VF correlations

We analyzed NAION eyes for any association between the BCVA and VF parameters and GCIPL thickness at different times.

GCIPL min at 2 weeks was significantly correlated with baseline and chronic BCVA (rho 0.702, $p = 0.011$ and rho 0.644, $p = 0.024$, respectively), with baseline and chronic MD (rho −0.898, $p = 0.001$ and rho −0.805, $p = 0.016$, respectively) and with baseline and chronic VFI (rho 0.877, $p = 0.002$ and rho 0.732, $p = 0.039$, respectively). Eyes classified as abnormal thinning in GCIPLmin or GCIPL deviation map at 2 weeks had significant worse VFI at 6 months compared to

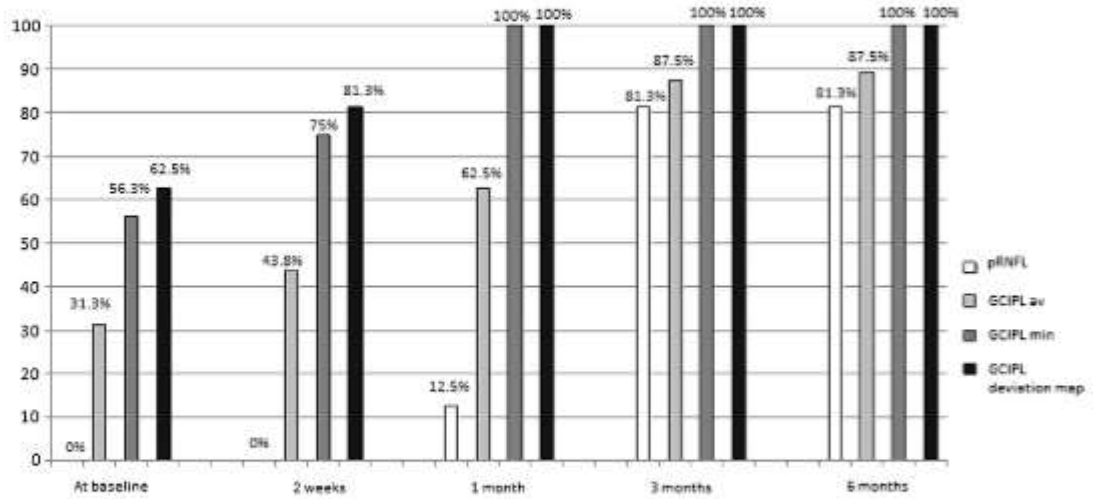


Fig. 1 Percentage of NAION eyes with pRNFL, GCIPL average, GCIPL minimum, and GCIPL deviation map values below normal limits at diagnosis, second week, 1 month, 3, and 6 months after diagnosis

eyes with these GCIPL parameters within normal limits at the same time ($p = 0.037$.)

At 1 month, significant correlations were observed for GCIPLav with acute and chronic BCVA (rho 0.827, $p = 0.002$ and rho 0.833, $p = 0.001$), acute and chronic MD (rho 0.767, $p = 0.016$ and rho 0.738, $p = 0.037$, respectively) and acute and chronic VFI (rho 0.736, $p = 0.024$ and rho 0.738, $p = 0.037$, respectively).

At 6 months, significant correlations were also observed between CGIPLav and BCVA (rho 0.709, $p = 0.002$), MD (rho 0.738, $p = 0.01$) and VFI (rho 0.601, $p = 0.050$).

At 2 weeks, the mean superior and inferior GCIPL thickness significantly correlated with the corresponding VF location defects at 6 months (rho 0.881, $p = 0.004$ for inferior hemifield MD and rho 0.624, $p = 0.028$ for the superior one).

Agreement of damage location between GCIPL analysis at acute and VF at acute and chronic phases was not significant. Agreement of damage location between GCIPL analysis at 2 weeks and VF at 6 months was significant (Cohen kappa values of 0.379 $p = 0.021$, respectively). There was a good agreement between OCT-GCIPL and VF damage location at 1 and 3 months (Cohen kappa values of 0.727 and 0.754; both, $p < 0.001$), and a very good agreement at 6 months (Cohen kappa 0.872, $p < 0.001$).

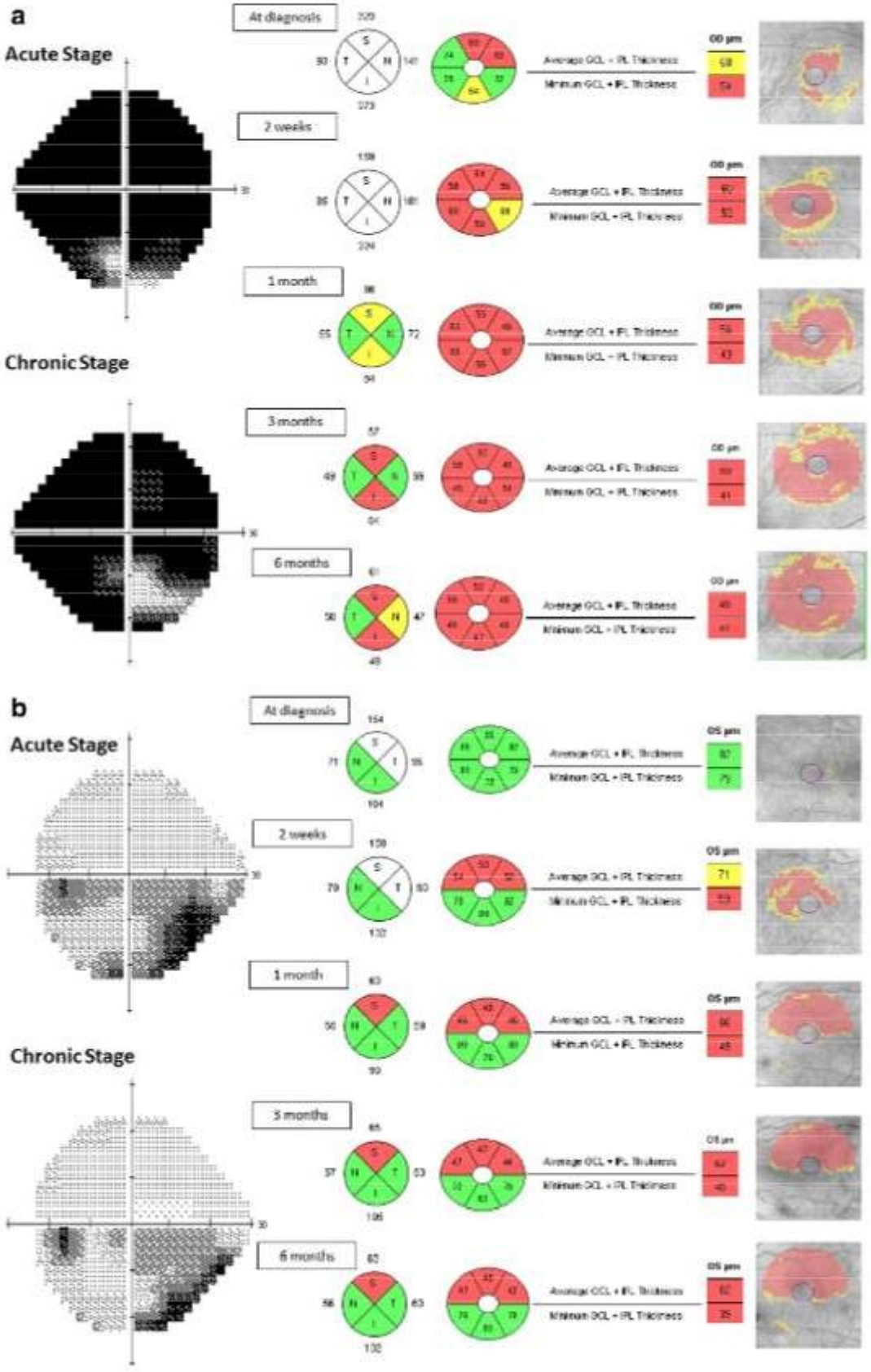
Discussion

In the acute phase of NAION, optic disc swelling masked axonal damage using pRNFL analysis. Contrary to pRNFL evaluation, GCIPL changes are not influenced by the optic nerve edema and could be more useful to predict neuronal damage [1, 5, 7, 8].

In this prospective study, we performed longitudinal measurements for pRNFL and GCIPL thicknesses at similar intervals for all patients including acute presentation, 2 weeks, 1, 3, and 6 months to establish more precisely the time where ganglion cell loss occurred. At presentation, 31.3, 56.3, and 62.5 % percentage of NAION eyes had abnormal GCIPLav, GCIPLmin, and GCIPL deviation map, respectively; in contrast, 100 % of eyes demonstrated significant pRNFL thickening. The rates of abnormal GCIPL thinning increased over time (Fig 1), so that at 2 weeks 43.8, 75, and 81.3 % had abnormal GCIPL av, min, and map deviation thinning. At 1 month, 100 % NAION eyes in our study were classified as abnormal for both GCIPL min and deviation map and 62.5 % for GCIPLav measurements.

In a retrospective study, Larrea et al. [5] found GCIPLav and GCIPLmin damage in 54.54 % and 77.27 % of NAION eyes, respectively, at acute episode, but they considered as acute any measurement recorded within 6 weeks after the ischemic episode. In the same way, Keller et al. [6] reported a significant decrease in GCIPL thickness ($p < 0.001$) at 1 month after acute NAION compared with fellow eye. Akbari et al. [8] did not find any differences in the acute phase of NAION in all sector GCIPL thickness between the affected and unaffected eyes using OCT-Spectralis and they reported that GCIPL thinning was not detectable until 1 month after acute presentation. In contrast, we observed a significant GCIPLmin thinning at presentation (2.2 days after symptoms onset: $p = 0.017$) and we included an intermediate evaluation within the first 2 weeks after NAION in order to detect the earliest damage. Furthermore, we used Cirrus-OCT that

Fig. 2 Visual field, pRNFL, and GCIPL thickness analysis at baseline, second week, 1 month, 3, and 6 months after diagnosis in patients with NAION ▶


a
Acute Stage
Chronic Stage
At diagnosis
2 weeks
1 month
3 months
6 months
b
Acute Stage
Chronic Stage
At diagnosis
2 weeks
1 month
3 months
6 months

provides a normative database to classify measurements as normal or abnormal.

The current results relating to early GCIPL damage detected by early SD-OCT measurements are in accordance with the experimental NAION models [11–13]. Fard et al. [13] found 43 % ganglion cell loss starting 8 days after ischemic optic neuropathy in rodent that continued for 2 weeks. In line with these findings, we have demonstrated ganglion cell loss within 2 weeks for more than a half of NAION eyes.

Similar to previous studies [7, 8], we observed serial GCIPL thinning from acute to 3 months that likely indicates permanent neuronal loss. Park et al. [7] observed that the GCIPLmin parameter thinned firstly (mean, 32.5 ± 12.1 days after diagnosis), followed by a decrease in the GCIPLav thickness (mean, 46.1 ± 23.2 days after diagnosis) in NAION eyes. Similarly, our study showed that GCIPLmin and GCIPL deviation map were the earliest parameters to detect ganglion cells damage in NAION patients followed by the GCIPLav thickness. GCIPL thinning occurs several weeks before RFNL thinning in NAION eyes. The most plausible explanation is axonal swelling, which masks the detection of RNFL loss after NAION. In fact, the greater percentage of thinning from the acute to the chronic phase in NAION eyes observed in pRNFL (67 %) compared to GCIPL min (35.9 %) and GCIPL av (23.3 %) was due to the resolution of optic disc edema.

The ability of GCIPL thickness analysis to predict visual dysfunction in NAION is very interesting [5–8] and it has been found in the current study. There was a significant correlation between GCILP min at 2 weeks and several visual function parameters (BCVA, MD, VFI) in both acute and chronic stage, highlighting the predictive potential of GCIPL thickness. In fact, three eyes without damage in GCIPLav during the follow-up, had the best final visual acuities (0.93 vs. 0.25, $p = 0.004$) GCIPL damage observed as early as 2 weeks within NAION presentation can predict visual field damage location at 6 months (Fig 2).

Larrea et al. [5] observed that GCIPL thinning in the acute phase showed a significant regional correlation with the location of the VF defect in the acute and chronic phases. In line with these findings, we found significant correlations in NAION eyes between structural and functional parameters in acute and chronic phase. Furthermore, good agreement was observed between OCT-GCIPL damage from the first month and final VF defect.

Our results are in accordance with previous studies where thinning of macular thickness [10] ganglion cell complex [14, 15], and inner retina [16] in chronic phase correlated with the residual visual deficit in magnitude and location. Furthermore, early GCIPL thickness analysis can predict irreversible functional loss. In fact, eyes showing abnormal thinning in GCIPLmin or GCIPL deviation map at 2 weeks had significant worse VFI at 6 months compared to eyes with these GCIPL parameters within normal limits at the same time ($p = 0.037$).

To our knowledge, there is no previous information about early GCIPL damage (2.2 days after the first symptoms) in NAION eyes. Despite the limited number of patients, given our statistically significant findings, the study demonstrates that early GCIPL thickness analysis can be considered as an early useful biomarker to establish ganglion cell loss and could predict visual dysfunction and final pRFNL damage in patients with NAION.

In summary, GCIPLmin and GCIPL deviation map seems to be the earliest parameters in detecting ganglion cells damage in NAION eyes, and their study within the first weeks after diagnosis may provide additional information of the visual damage.

Compliance with ethical standards

Funding No funding was received for this research.

Conflict of interest All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest, or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, Gónzalez-López JJ et al (2015) OCT: new perspectives in neuro-ophthalmology. Saudi J Ophthalmol 29(1):9–25
2. Rebolleda G, Negrete FM (2013) Macular segmentation in neuro-ophthalmology: descriptive or predictive? Arch Soc Esp Oftalmol 8(88):289–290, English Ed
3. Rebolleda G, de Dompablo E, Muñoz-Negrete FJ (2015) Ganglion cell layer analysis unmasks axonal loss in anterior optic neuritis. J Neuroophthalmol 35(2):165–167
4. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M et al (2015) Dynamics of retinal injury after acute neuritis. Ann Neurol 77(3):517–528
5. Larrea BA, Iztueta MG, Indart LM, Alday NM (2014) Early axonal damage detection by ganglion cell complex analysis with optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 252(11):1839–1846
6. Keller J, Oakley JD, Russakoff DB, Andorrà-Inglés M, Villoslada P, Sánchez-Dalmau BF (2015) Changes in macular layers in the early course of non-arteritic ischaemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. doi:10.1007/s00417-015-3066-3

7. Park SW, Ji YS, Heo H (2015) Early macular ganglion cell–inner plexiform layer analysis in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. doi:10.1007/s00417-015-3230-9
8. Akbari M, Abdi P, Fard MA, Afzali M, Ameri A, Yazdani-Abyaneh A et al (2016) Retinal ganglion cell loss precedes retinal nerve fiber thinning in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol 36(2):141–146
9. Kim KE, Jeoung JW, Park KH, Kim DM, Kim SH (2014) Diagnostic classification of macular ganglion cell and retinal nerve fiber layer analysis: differentiation of false-positives from glaucoma. Ophthalmology 122(3):502–510
10. Papchenko T, Grainger BT, Savino PJ, Gamble GD, Danesh-Meyer HV (2012) Macular thickness predictive of visual field sensitivity in ischaemic optic neuropathy. Acta Ophthalmol 90(6):e463–e469
11. Ho JK, Stanford MP, Shariati MA, Dalal R, Liao YJ (2013) Optical coherence tomography study of experimental anterior ischemic optic neuropathy and histologic confirmation. Invest Ophthalmol Vis Sci 54(9):5981–5988
12. Zhang C, Guo Y, Slater BJ, Miller NR, Bernstein SL (2010) Axonal degeneration, regeneration and ganglion cell death in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (rAION). Exp Eye Res 91(2):286–292
13. Fard MA, Fakhree S, Ameri A (2013) Posterior pole retinal thickness for detection of structural damage in anterior ischaemic optic neuropathy. Neuro-Ophthalmology 37:183–191
14. Aggarwal D, Tan O, Huang D, Sadun AA (2012) Patterns of ganglion cell complex and nerve fiber layer loss in nonarteritic ischemic optic neuropathy by Fourier-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 53(8):4539–4545
15. Gonul S, Koktekir BE, Bakbak B, Gedik S (2013) Comparison of the ganglion cell complex and retinal nerve fibre layer measurements using Fourier domain optical coherence tomography to detect ganglion cell loss in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Br J Ophthalmol 97(8):1045–1050
16. Rebolleda G, Sánchez-Sánchez C, González-López JJ, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ (2015) Papillomacular bundle and inner retinal thicknesses correlate with visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 56(2):682–692

Clinical Observation

Ganglion Cell Layer Analysis Unmasks Axonal Loss in Anterior Optic Neuritis

Gema Rebolleda, MD, PhD, Elisabet de Dompablo, MD,
Francisco J. Muñoz-Negrete, MD, PhD

Abstract: Optical coherence tomography is a valuable tool for evaluating patients with neuro-ophthalmic disorders. In the acute phase of anterior optic neuritis (ON), peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) measurements can underestimate the amount of damage as axonal swelling could mask the true degree of RNFL loss. Contrary to pRNFL evaluation, we hypothesize that macular ganglion cell layer analysis could detect true neuronal loss before swelling resolution in anterior ON. We describe 4 patients with anterior ON in whom ganglion cell layer and inner plexiform layer (GCIPL) thinning was detected earlier than pRNFL loss. GCIPL analysis may provide more accurate information than pRNFL thickness and serve as an early structural indicator of irreversible neuronal loss.

Journal of Neuro-Ophthalmology 2014;0:1–3
doi: 10.1097/WNO.0000000000000204
© 2014 by North American Neuro-Ophthalmology Society

Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) has proven to be an essential imaging tool for neuro-ophthalmic pathologies. This technique evaluates neuronal integrity since it can demonstrate both retinal ganglion cell layer and peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thinning in chronic optic nerve injury (1,2).

In anterior optic neuritis, pRNFL measurements obtained during the acute episode can underestimate axonal loss due to swelling that masks the true degree of pRNFL damage (3).

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

The authors report no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the full text and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.jneuro-ophthalmology.com).

Address correspondence to Elisabet de Dompablo, MD, Department of Ophthalmology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, Spain; E-mail: elisabetdedompablo@gmail.com

Macular thickness measurements have been reported to be useful to estimate and monitor the amount of ganglion cell loss in patients with papilledema (4). We hypothesize that macular ganglion cell layer and inner plexiform layer (GCIPL) analysis can detect structural changes masked within pRNFL analysis due to optic disc swelling. If correct, this analysis could help to establish a therapeutic window before irreversible neuronal loss occurs and identify patients needing more aggressive treatment.

METHODS

To assess this hypothesis, we prospectively evaluated 4 eyes of patients with anterior optic neuritis and collected the GCIPL macular thickness and pRNFL thickness with SD-OCT (Cirrus-OCT; Carl-Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA). We performed all examinations within 1 week of onset of optic neuritis. Visual fields were performed using standard automated perimetry (Humphrey Field Analyzer II 750; 24-2 Swedish interactive threshold algorithm; Carl-Zeiss Meditec).

All patients were evaluated and treated during the acute episode with intravenous steroids followed by a taper of oral steroids.

CASE REPORTS

Case 1

A 41-year-old woman, with no ocular history, complained of painful sudden vision loss in her left eye. Visual acuity was 20/20 in right eye and 20/30 in left eye. Funduscopy revealed a swollen left optic disc. She had a severe depression of her left visual field (mean deviation [MD]: −26.5 dB), and average left pRNFL was 129 μm and average left GCIPL was 78 μm eye (minimum: 75 μm). Two weeks later, average left pRNFL was 134 μm, whereas average GCIPL was decreased to 62 μm (minimum: 59 μm). This GCIPL thinning was detected while the left optic disc was still swollen.

Left pRNFL analysis did not demonstrate axonal loss until 6 weeks later (pRNFL average: 69 μm) (See **Supplemental Digital Content**, Figure e1, http://links.lww.com/WNO/A128). At that time, acuity remained 20/30 in left eye, and MD of the left visual field was −23.57 dB.

Case 2

A 44-year-old woman presented with pain and sudden vision loss in her right eye. Visual acuity was 20/200 in right eye and 20/30 in left eye. In the right eye, average pRNFL was thickened (169 μm), and average GCIPL was 90 μm (minimum: 89 μm). Three weeks later, right pRNFL average was 111 μm, but right GCIPL analysis revealed thinning (average: 71 μm; minimum: 66 μm). Six weeks after the acute episode, right optic disc edema had resolved, and average pRNFL thickness was still within normal limits (99 μm) while GCIPL showed thinning (average: 66 μm; minimum: 59 μm). Significant temporal pRNFL thinning was not apparent until 2 months later (See **Supplemental Digital Content**, Figure e2, http://links.lww.com/WNO/A129). Visual acuity improved to 20/20 in the affected eye, but the visual field did not improve during follow-up (MD: −27.75 dB).

Case 3

A 35-year-old woman, diagnosed with relapsing–remitting multiple sclerosis, complained of blurred vision in her left eye. Visual acuity was 20/20 in right eye and 20/25 in left eye. The left optic disc was swollen, and pRNFL average was 109 μm. SD-OCT revealed abnormal color-coded GCIPL thinning. Left visual field testing showed a superior nerve fiber bundle defect (MD: −1.60 dB). Four months later, the left optic disc was no longer swollen, visual acuity was 20/20 and SD-OCT pRNFL analysis showed corresponding axonal loss. In this case, GCIPL was thinned at initial examination. Therefore, we could not assess if neuronal damage was due to the acute episode optic neuritis or a result of subclinical loss seen in some patients with multiple sclerosis.

Case 4

A 36-year-old woman, with no previous visual complaints, was diagnosed with anterior optic neuritis in her left eye. Visual acuity was 20/20 in right eye and 20/25 in left eye. In the left eye, SD-OCT showed pRNFL thickening (average: 175 μm), but average GCIPL was within normal limits (average: 88 μm; minimum: 84 μm). A small paracentral scotoma was present in the left visual field (MD: −1.3 dB). Two weeks later, left pRNFL was 169 μm, and average GCIPL was 86 μm (minimum 81 μm), and at 8 weeks after onset, left optic edema persisted (average pRNFL thickness: 122 μm). Although GCIPL thickness was within normal limits, according to internal color-coded normative database, GCIPL thickness decreased in the superonasal and inferonasal sectors (by 9 μm and 10 μm, respectively). Three months later, GCIPL thinning (73 μm) in superonasal sector was color-coded as abnormally thinned ($P < 0.5\%$), with reduced pRNFL thickness (average: 86 μm) (See **Supplemental Digital Content**, Figure e3, http://links.lww.com/WNO/A130). Visual acuity and visual field returned to normal in the left eye.

RESULTS

Changes in RNFL and GCIPL measurements at baseline and at last follow-up and the percentage change in the involved eye vs uninvolved eye are shown in Table 1. During the acute episode, mean average RNFL was significantly thicker in the involved eye vs uninvolved eye ($P = 0.033$). At the last visit, all the parameters, average GCIPL, minimum GCIPL, and average RNFL were thinner in involved eyes than in uninvolved eyes ($P = 0.05$, $P = 0.09$, and $P = 0.06$, respectively).

The difference in the percentage of change between involved and uninvolved eye ranged from 12.5% to 30% of thinning for average GCIPL, 9.5%–35% for minimum GCIPL, and from 32.4% to 59.1% for average RNFL thickness. The mean percentage of change between thicknesses at baseline and last follow-up was statistically higher in involved than in uninvolved eye for average GCIPL and average RNFL thickness ($P = 0.013$ and $P < 0.001$, respectively).

DISCUSSION

In our 4 patients with anterior optic neuritis, GCIPL thinning was detected within 1 month of presentation,

TABLE 1. Comparison between involved and uninvolved eyes, for GCIPL and RNFL measurements at baseline and at the last follow-up

	Acute Episode			Last Visit			Percentage of Change		
	ON Eyes	Non-ON Eyes	*P*	ON Eyes	Non-ON Eyes	*P*	ON Eyes	Non-ON Eyes	*P*
Average GCIPL	83.25 (6.7)	83.5 (9.7)	0.968	63.25 (11.4)	82.2 (11.5)	0.05	24.2 (10.9)	2.9 (5.0)	0.013
Minimum GCIPL	77.5 (11.8)	79.5 (14.2)	0.836	56.7 (11.5)	76.2 (14.6)	0.08	24.7 (16.7)	4 (6.7)	0.061
Average RNFL	150.5 (37.7)	97.3 (8.6)	0.033	75.5 (16)	96.5 (0.7)	0.06	48.6 (12.1)	3.5 (3.9)	0.000

Data are expressed as mean (SD).
GCIPL, ganglion cell–inner plexiform layer; ON, optic neuritis; RNFL, retinal nerve fiber layer.

several weeks earlier than pRNFL loss. During the acute phase, optic disc and axonal swelling obscured axonal damage using pRNFL analysis. As pRNFL thickness returned to normal, it was not possible to determine whether this is due to decreasing axonal edema or axonal loss. In all cases, GCIPL analysis predicted neuronal damage several weeks before pRNFL analysis demonstrated axonal loss.

In this study, patients having more severe GCIPL thinning at baseline (Cases 1 and 2) had greater visual field damage at last follow-up. However, in Cases 3 and 4, with milder GCIPL loss, there was less visual field damage and the fields returned to normal. Quantification of GCIPL changes during the acute phase is likely to enhance our knowledge of the pathophysiology and natural history of optic neuritis. GCIPL analysis seems to be more sensitive in detecting neuronal damage and may provide more accurate information than pRNFL analysis during the acute phase of optic disc edema. GCIPL should be considered as a biomarker of early structural damage in anterior optic neuritis.

REFERENCES

1. **Rebolleda G,** Gonzalez-Lopez JJ, Muñoz-Negrete FJ, Oblanca N, Costa- Frossard L, Alvarez-Cermeño JC. Color-code agreement among Stratus, Cirrus, and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis with and without prior optic neuritis. Am J Ophthalmol. 2013;5:890–897.
2. **Syc SB,** Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, Crainiceanu CM, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Frohman EM, Calabresi PA. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. Brain. 2012;135:521–533.
3. **Garas A,** Simõ M, Hollõ G. Nerve fiber layer and macular thinning measured with different imaging methods during the course of acute optic neuritis. Eur J Ophthalmol. 2011;21:473–483.
4. **Monteiro ML,** Afonso CL. Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome. Eye (Lond). 2014;28:390–398.

14. ANEXO VI: COMUNICACIONES EN CURSOS

1. **OCT en Neuro-oftalmología. IX Curso de actualización en Neuro-oftalmología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. 20 y 21 de Febrero 2015. Madrid.**

2. **Neuropatía óptica isquémica y OCT. Más allá del diagnóstico. X Curso de actualización en Neuro-oftalmología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. 17 y 18 de Febrero 2017. Madrid.**