
**ESTUDIO DE LA CUANTIFICACIÓN DE LA CAPA
DE FIBRAS NERVIOSAS MEDIANTE
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE
DOMINIO ESPECTRAL (CIRRUS OCT) Y DE
DOMINIO TIEMPO (STRATUS OCT) EN
PACIENTES CON DRUSAS DEL NERVIO ÓPTICO**

Tesis doctoral

Laura Guerrero Altares

**Departamento de Ciencias Morfológicas
y Cirugía**

Universidad de Alcalá

2010



TESIS DOCTORAL

“ESTUDIO DE LA CUANTIFICACIÓN DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (CIRRUS OCT) Y DE DOMINIO TIEMPO (STRATUS OCT) EN PACIENTES CON DRUSAS DEL NERVIO ÓPTICO”

Autora: Laura Guerrero Altares

Directores: Gema Rebolleda Fernández

Francisco J. Muñoz Negrete

Departamento de Ciencias Morfológicas y Cirugía

Facultad de Medicina

Universidad de Alcalá, 2010

D. MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO, Catedrático de Urología y Director del Departamento de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: Que el trabajo presentado por **Dña. Laura Guerrero Altares**, titulado *“Estudio de la cuantificación de la capa de fibras nerviosas mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (Cirros OCT) y de dominio tiempo (Stratus OCT) en pacientes con drusas del nervio óptico”* ha sido realizado en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor científico 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 veinticuatro de septiembre de dos mil nueve.

Dña. Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud de
Oftalmología

y

D. Francisco J. Muñoz Negrete, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de
Cirugía de la Universidad de Alcalá y Subdirector de dicho Departamento.

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “*Estudio de la cuantificación de la capa de fibras nerviosas mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (Cirrus OCT) y de dominio tiempo (Stratus OCT) en pacientes con drusas del nervio óptico*” realizado por Dña. Laura Guerrero Altares reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinticuatro de septiembre de dos mil nueve.

Agradecimientos:

A los residentes del Ramón y Cajal con quienes he coincidido, por el tiempo que hemos pasado juntos y su ayuda inestimable durante la realización de la tesis.

A los doctores Rebolleda y Muñoz, porque su apoyo y confianza han sido fundamentales para llevar a cabo este trabajo.

A mi madre, a mi hermano y a Miguel; mis cronopios preferidos.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE	1
ÍNDICE GENERAL	2
LISTA DE TABLAS	5
LISTA DE FIGURAS	7
INTRODUCCIÓN	9
Terminología	10
Histología	10
Epidemiología	11
Aspecto oftalmoscópico	11
Clasificación de las drusas	11
Drusas ocultas	14
Drusas visibles.....	15
Pseudopapiledema	16
Etiopatogenia.....	17
Clínica	19
Complicaciones	22
Métodos diagnósticos	24
Diagnóstico del daño secundario	26
Tratamiento	30
OBJETIVOS	32
PACIENTES Y MÉTODOS	35
Reclutamiento de pacientes	36
Exploraciones realizadas	36
Criterios de inclusión	36
Controles	37
Perimetría estática	37
Exploración con OCT	39
Análisis estadístico	42
RESULTADOS	43
Pacientes.....	44
Controles	45
Comparación de las mediciones de la CFN y espesor macular con Cirrus y Stratus OCT entre pacientes y controles	45
Comparación de las mediciones de la CFN y espesor macular con Cirrus y Stratus OCT entre pacientes clasificados por estadios y controles	47

Comparación de las mediciones de la CFN y espesor macular con Cirrus y Stratus OCT entre pacientes con drusas ocultas y visibles	51
Correlación entre el grosor de la CFN y la agudeza visual en pacientes	52
Correlación entre el grosor de la CFN y la agudeza visual en pacientes clasificados por estadios	52
Correlación entre el grosor del espesor macular y la agudeza visual en pacientes	53
Correlación entre el grosor del espesor macular y la agudeza visual en pacientes clasificados por estadios	53
Comparación de la agudeza visual y la campimetría entre pacientes y controles	55
Comparación de la agudeza visual y la campimetría entre pacientes clasificados por estadios y controles	56
Comparación de la agudeza visual y la campimetría entre pacientes con drusas ocultas y visibles	57
Defectos campimétricos en pacientes con DNO	57
Correlación entre la agudeza visual y la perimetría en pacientes	59
Correlación entre la agudeza visual y la perimetría en pacientes clasificados por estadios	59
Relación entre el grosor de la CFN y la perimetría	60
Concordancia en las mediciones de la CFN entre Cirrus y Stratus OCT en pacientes y controles	61
Concordancia en las mediciones del espesor macular entre Cirrus y Stratus OCT en pacientes y controles	63
Relación topográfica entre el espesor de la CFN y la localización de defectos en la campimetría	64
Relación entre la localización del defecto de la CFN medido mediante OCT y la localización del defecto campimétrico	67
Relación entre la localización de las DNO y la localización del defecto campimétrico	69
Relación entre la localización de las DNO y la localización del daño estructural	71
Comparación del tamaño del disco óptico entre pacientes y controles	72
Comparación del tamaño del disco óptico entre pacientes clasificados por estadios y controles	73
Comparación del tamaño del disco óptico entre pacientes con drusas ocultas y visibles	74
Papel de la OCT en el diagnóstico diferencial del pseudopapiledema	74
DISCUSIÓN	76
Estudio de la CFN en pacientes con DNO	77
Estudio del espesor macular en pacientes con DNO	78
Correlación entre el grosor de la CFN y la agudeza visual en pacientes con DNO	78
Correlación entre el espesor macular y la agudeza visual en pacientes con DNO	79
Agudeza visual y perimetría en pacientes con DNO	80
Correlación entre el grosor de la CFN y la perimetría	83
Concordancia entre Cirrus y Stratus OCT en la medición de la CFN	84
Concordancia entre Cirrus y Stratus OCT en la medición del espesor macular	87
Relación topográfica entre el espesor de la CFN y la localización de defectos en la campimetría	90
Relación entre la localización del defecto de la CFN medido mediante OCT y la localización del defecto perimétrico	92
Relación topográfica entre la localización de las DNO y la localización de defectos en la perimetría	94
Relación entre la localización de las DNO y la localización del daño estructural	95
Comparación del tamaño del disco óptico entre pacientes y controles	96
Papel de la OCT en el diagnóstico diferencial del pseudopapiledema	98
CONCLUSIONES	101

RESUMEN EN INGLÉS.....	104
BIBLIOGRAFÍA	109

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1 Diagnóstico diferencial entre papiledema y pseudopapiledema.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabla 2 Anomalías oculares asociadas a DNO.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 3 Anomalías sistémicas asociadas a DNO.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 4 Características demográficas de los pacientes.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 5 Características demográficas de los controles.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 6 Mediciones de la CFN con Cirrus y Stratus OCT en pacientes y controles.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 7 Mediciones del espesor macular con Cirrus y Stratus OCT en pacientes y controles.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 8 Mediciones de la CFN con Cirrus y Stratus OCT en pacientes clasificados por estadios y controles.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabla 9 Mediciones del espesor macular con Cirrus y Stratus OCT en pacientes clasificados por estadios y controles.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 10 Correlación entre el grosor macular medido con Cirrus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 11 Correlación entre el grosor macular medido con Stratus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 12 Correlación entre el grosor macular medido con Cirrus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadio 0.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 13 Correlación entre el grosor macular medido con Stratus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadio 0.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 14 Correlación entre el grosor macular medido con Cirrus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadio I.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 15 Correlación entre el grosor macular medido con Stratus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadio I.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 16 Correlación entre el grosor macular medido con Cirrus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadios II y III.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 17 Correlación entre el grosor macular medido con Stratus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadios II y III.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 18 Agudeza Visual y campimetría en pacientes con DNO y controles.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 19 Agudeza Visual y campimetría en pacientes clasificados según estadios y controles.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 20 Correlación entre la AVlogMAR y la DM en pacientes con DNO clasificados según estadios.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 21 Correlación entre la AVlogMAR y la DSM en pacientes con DNO clasificados según estadios.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 22 Correlación entre el grosor medio de la CFN y la DM del campo visual en pacientes con DNO.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 23 Correlación entre el grosor medio de la CFN y la DM del campo visual en pacientes clasificados según estadio.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 24 Concordancia mediciones Cirrus-Stratus en la CFN.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 25 Concordancia mediciones Cirrus-Stratus en las mediciones del espesor macular.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabla 26 Relación topográfica entre el grosor de la CFN medido con Cirrus OCT y la localización de los defectos en la campimetría.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 27 Relación topográfica entre el grosor de la CFN medido con Stratus OCT y la localización de los defectos en la campimetría.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 28 Asociación entre la localización del defecto de la CFN en el Cirrus OCT y la localización del defecto en el campo visual.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 29 Asociación entre la localización del defecto de la CFN en el Stratus OCT y la localización del defecto en el</i>	

<i>campo visual</i>	68
<i>Tabla 30. Asociación entre la localización de las DNO en el disco óptico y la localización del defecto en el campo visual</i>	70
<i>Tabla 31 Asociación entre la localización de las DNO en el disco óptico y la localización del defecto de la CFN medida con Cirrus y Stratus OCT</i>	71
<i>Tabla 32 Valores del área integrada vertical del anillo y área de disco según la tomografía de coherencia óptica en los pacientes con DNO y controles</i>	72
<i>Tabla 33 Valores del área integrada vertical del anillo y área de disco según el Stratus OCT en los pacientes con DNO y controles</i>	73
<i>Tabla 34 Segmentos horarios blancos contiguos en el disco óptico obtenidos con Stratus OCT en pacientes con DNO ocultas</i>	75

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 DNO estadio 0</i>	12
<i>Figura 2 DNO estadio 0</i>	12
<i>Figura 3 DNO estadio 0</i>	12
<i>Figura 4 DNO estadio I</i>	12
<i>Figura 5 DNO estadio I</i>	12
<i>Figura 6 DNO estadio II</i>	13
<i>Figura 7 DNO estadio II</i>	13
<i>Figura 8 DNO estadio II</i>	13
<i>Figura 9 DNO estadio III</i>	13
<i>Figura 10 DNO ocultas, tortuosidad vascular, y arterias cilioretinianas</i>	14
<i>Figura 11 Reflejo peripapilar</i>	14
<i>Figura 12 Hemorragia peripapilar</i>	15
<i>Figura 13 Aspecto del disco óptico tras la resolución de la hemorragia peripapilar</i>	15
<i>Figura 14 Hemorragia peripapilar</i>	15
<i>Figura 15 Pseudopapiledema por DNO</i>	16
<i>Figura 16 Patrón de ramificación anómalo (flecha)</i>	19
<i>Figura 17 Tortuosidad vascular, arterias cilioretiniana y asa prepapilar (flecha)</i>	19
<i>Figura 18 Hemorragia en astilla en DNO ocultas (izqda) y desaparición al mes de seguimiento</i>	22
<i>Figura 19 Imagen hiperecogénica que persiste al disminuir la ganancia</i>	25
<i>Figura 20 Autofluorescencia</i>	26
<i>Figura 21 Relación topográfica entre el disco óptico y el campo visual</i>	38
<i>Figura 22 DNO estadio 0 con escasa afectación campimétrica</i>	58
<i>Figura 23 DNO estadio II con defecto moderado campimétrico</i>	58
<i>Figura 24 DNO estadio III con su correspondiente afectación campimétrica</i>	58
<i>Figura 25 CFN Sector Superior</i>	62
<i>Figura 26 CFN Sector Inferior</i>	62
<i>Figura 27 CFN Sector Nasal</i>	62
<i>Figura 28 CFN Sector Temporal</i>	62
<i>Figura 29 Grosor medio CFN</i>	63
<i>Figura 30 Espesor macular central</i>	64
<i>Figura 31 Orientación topográfica del campo visual según Garthway-Heath (imagen izquierda). CFN del disco óptico dividida en 4 sectores</i>	64
<i>Figura 32 Correlación entre la localización del defecto campimétrico superior y la localización inferior del defecto de la CFN medido con Cirrus y Stratus OCT</i>	69
<i>Figura 33 Relación entre la localización superior de las DNO y la localización inferior del defecto campimétrico</i>	71
<i>Figura 34 DNO visibles preferentemente en los sectores superior e inferior del disco óptico se asocian con la localización de los defectos de la CFN en los mismos sectores medidos con Cirrus y Stratus OCT</i>	72
<i>Figura 35 CNO en paciente con DNO (imagen izquierda) y en paciente normal (imagen derecha)</i>	73
<i>Figura 36 Espacio hiporreflectivo de contorno irregular en paciente con DNO ocultas</i>	75

<i>Figura 37 Espacio hiporreflectivo de contorno irregular en paciente con DNO ocultas</i>	75
<i>Figura 38 Paciente con DNO ocultas y escasa afectación campimétrica</i>	81
<i>Figura 39 DNO estadio II. El daño perimétrico se agrava al igual que el daño anatómico a mayor estadio de la enfermedad</i>	82
<i>Figura 40 DNO estadio III con afectación campimétrica y anatómica severa</i>	82
<i>Figura 41 En estadios iniciales Stratus obtiene medidas superiores que Cirrus en la medición de la CFN</i>	85
<i>Figura 42 En estadios más avanzados de la enfermedad Cirrus (imagen superior) obtiene medidas superiores a Stratus (imagen inferior) en la medición de la CFN</i>	85
<i>Figura 43 Ejemplo de buena concordancia en la medición de la CFN entre Cirrus (imagen superior) y Stratus (imagen inferior)</i>	86
<i>Figura 44 Ejemplo de mala concordancia en la medición de la CFN entre Cirrus (imagen superior) y Stratus (imagen inferior)</i>	86
<i>Figura 45 Valores del espesor macular medidos con Cirrus (imagen superior) y con Stratus (imagen inferior)</i>	89
<i>Figura 46 Defecto superior de la CFN en la OCT con afectación campimétrica en la región arqueada inferior</i>	92
<i>Figura 47 Adelgazamiento inferior en la OCT con afectación de la región arqueada superior del campo visual. Los sectores nasal y superior también se encuentran afectados en la OCT con su correspondiente afectación en las regiones periféricas y arqueada inferior</i>	93
<i>Figura 48 Adelgazamiento superotemporal en la OCT y defecto campimétrico inferior con afectación preferentemente de la región arqueada inferior</i>	93
<i>Figura 49 DNO superior con afectación de la región inferior del campo visual</i>	94
<i>Figura 50 DNO en sectores superior, nasal e inferior con afectación campimétrica leve en regiones del campo visual correspondientes</i>	95
<i>Figura 51 DNO visibles en sectores superior e inferior con afectación de la CFN en las mismas localizaciones</i>	96
<i>Figura 52 DNO visibles en sectores superior, temporal e inferior en el disco óptico que se asocian con adelgazamiento de la CFN en los mismos sectores medido con Cirrus y Stratus OCT</i>	96
<i>Figura 53 A: Paciente con DNO ocultas B: Imagen tridimensional del disco óptico obtenida con Cirrus. C: Papila sobrelevada con espacio hiporreflectivo de contorno irregular obtenida con Stratus. D: Espesor de la CFN en el cuadrante nasal superior a 86µm obtenido con Stratus</i>	99
<i>Figura 54 Paciente con DNO ocultas. En el análisis realizado con Stratus se observan 6 segmentos horarios blancos contiguos</i>	100
<i>Figura 55 Visualización de DNO ocultas con el Stratus OCT</i>	100

INTRODUCCIÓN

Terminología

En 1868, Liebrich¹ realizó la primera descripción clínica de las drusas del nervio óptico (DNO), pero no fue hasta 10 años después cuando Nieden² introdujo el término “*drusen*”, del que derivó la terminología actual.

El término “*drusen*” de origen alemán, que significa tumor, inflamación o tumescencia, deriva de la industria minera del siglo XVI, para designar las incrustaciones de cristal o metal dentro de una roca. En la literatura podemos encontrar otros términos para referirse a las DNO, como *cuerpos coloideos o hialinos*.

Histología

La primera descripción histopatológica de las DNO la realizó Müller³ en 1858, 7 años después de la invención del oftalmoscopio por Helmholtz, describiéndolas como la presencia de gránulos cristalinos situados en la cabeza del nervio óptico.

Su aspecto es homogéneo y recuerda a concreciones globulares, que pueden coalescer formando conglomerados. Están formadas por láminas concéntricas, no están encapsuladas y no contienen restos celulares, pero sí mucopolisacáridos, aminoácidos, ácidos dexosirribonucleicos y ribonucleicos y una pequeña cantidad de hierro y calcio lo que determina que sean estructuras parcialmente calcificadas. No se ha detectado la presencia de sustancia amiloide, ni fibrina. Son insolubles en la mayoría de los solventes comunes.⁴⁻⁶

Son basófilas debido a su alto contenido en calcio y muestran positividad para las tinciones de Van Kossa y ácido periódico de Schiff (PAS),⁵ sin embargo no se ha encontrado positividad en las tinciones específicas para detectar fibras axonales degeneradas como la tinción de Nauta-Gygax o la tinción de Guillery.⁴

Su tamaño es variable, oscila entre 5-1000 μm de diámetro y suelen situarse anteriores a la lámina cribosa, aunque se han descrito otras localizaciones poco frecuentes como a nivel retrolaminar o intravítreas embebidas en tejido glial.⁷ En el 90% de los casos se localizan por debajo de la membrana de Bruch.⁴

Epidemiología

Se ha estimado una prevalencia del 0,34% en adultos⁸ y del 0,4% en niños⁹; si bien la prevalencia de DNO en autopsias varía entre 0,41%⁴ a 2%⁶, siendo más baja en individuos negros. Aunque Francois y Lorentzen¹⁰ postulan un patrón de herencia autosómico dominante, sigue siendo controvertido.

Lorentzen, publicó una prevalencia de 3,4 por mil (0,34%) en un estudio realizado sobre 3,200 individuos, encontrando una prevalencia 10 veces superior en familiares de afectos.¹⁰

No tienen predilección sexual. Son bilaterales en aproximadamente 2/3 de los casos, aumentando este porcentaje en las series de pseudopapiledema por drusas ocultas.^{8,11-13}

Aspecto oftalmoscópico

Su evolución constituye un proceso dinámico a lo largo de la vida. En la infancia el disco tiene un aspecto “repleto” con color amarillento y elevado, por lo que se hace imperativo el diagnóstico diferencial con el papiledema verdadero. Con el tiempo confieren al borde del disco un aspecto festoneado que predomina en el sector nasal.

Aunque se han descrito drusas visibles con una edad de 3,8 años, es un hecho muy infrecuente, lo normal es que las drusas comiencen a hacerse visibles en la segunda década de la vida.^{14,15} Con el paso de los años se produce un aumento lento y progresivo del tamaño y la calcificación dando lugar a una superficialización y mayor visibilidad de las drusas. En la edad adulta la elevación es menor y la palidez será tanto más acentuada cuanto mayor sea el grado de atrofia.¹⁶

Clasificación de las drusas

Las DNO se pueden clasificar en 3 estadios en función del tamaño de la excavación del disco óptico y la visibilidad de las mismas:¹⁷

Estadio 0: papila pequeña con una pequeña excavación fisiológica sin drusas visibles (Figuras 1, 2 y 3).



Figura 1 DNO estadio 0



Figura 2 DNO estadio 0



Figura 3 DNO estadio 0

Estadio I: similar al anterior pero con alguna drusa visible (Figuras 4 y 5).

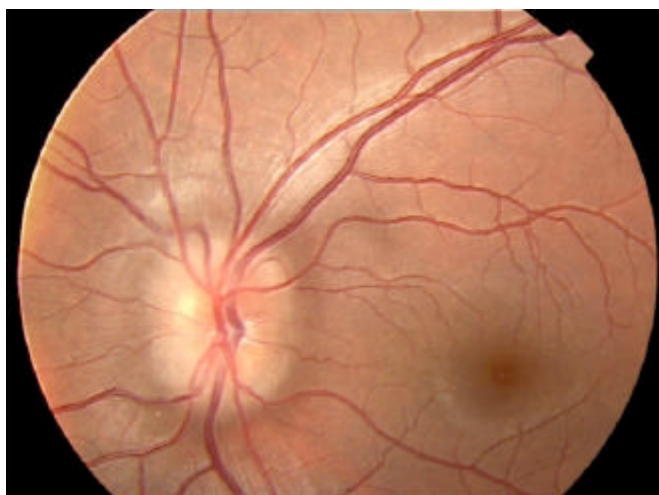


Figura 4 DNO estadio I



Figura 5 DNO estadio I

Estadio II: mayor número de drusas visibles con una excavación cada vez más pequeña (Figuras 6, 7 y 8).



Figura 6 DNO estadio II



Figura 7 DNO estadio II



Figura 8 DNO estadio II

Estadio III: papila sin excavación con abundantes drusas (Figura 9).

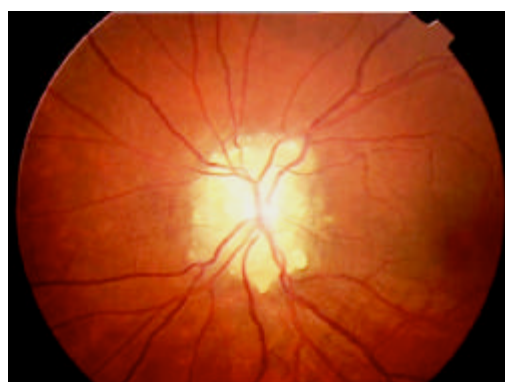
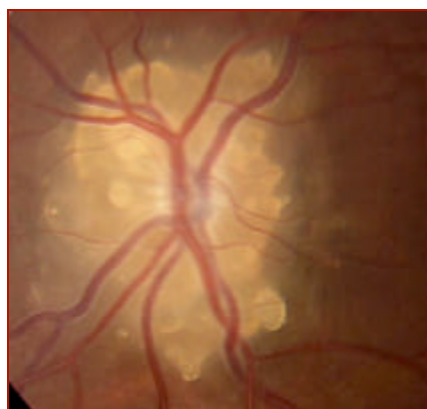


Figura 9 DNO estadio III

Drusas ocultas

Las drusas enterradas producen una elevación moderada del disco de predominio central y borrosidad de los márgenes, con aspecto a veces en sacabocados.

Las papilas que contienen drusas no presentan excavación fisiológica central y suele asociar alteraciones vasculares (número anómalo de vasos, bifurcaciones anómalas, tortuosidad pronunciada, asas prepapilares o la presencia de arterias cilioretinianas).

A diferencia de la papila elevada y borrosa por un edema de disco real, aquí no hay hiperemia y los detalles de los vasos no están ocultos (Figura 10).

Por otro lado la elevación está confinada al disco, de modo que vemos el patrón del reflejo luminoso peripapilar normal (Figura 11).



Figura 10 DNO ocultas, tortuosidad vascular, y arterias cilioretinianas

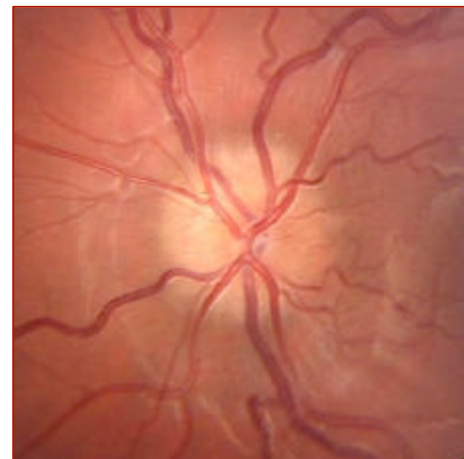


Figura 11 Reflejo peripapilar

La presencia de hemorragia coexistente no excluye el diagnóstico, ya que asociadas a drusas se pueden producir 3 tipos de hemorragias:¹⁸

1. Hemorragias en astilla sobre la superficie del disco
2. Grandes hemorragias, con incluso sangrado vítreo
3. Hemorragias profundas peripapilares dispuestas de forma concéntrica (Figuras 12, 13 y 14)

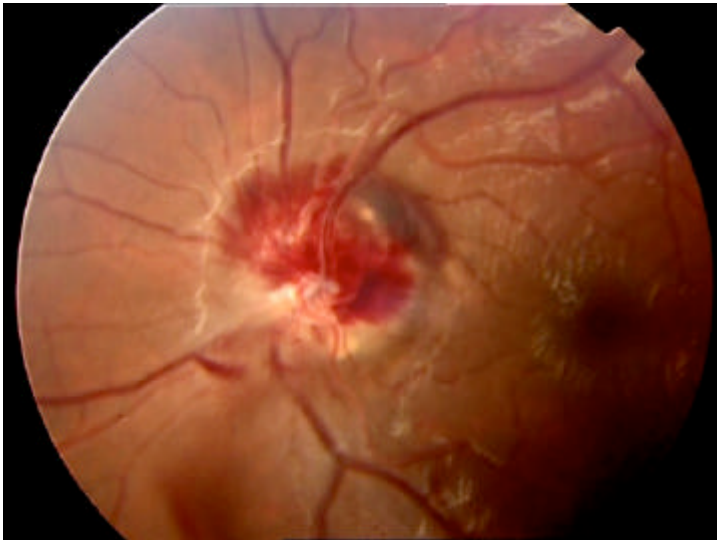


Figura 12 Hemorragia peripapilar

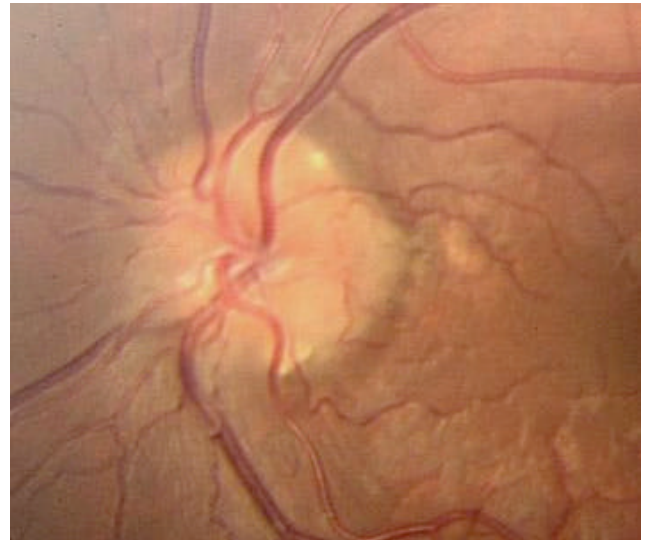


Figura 13 Aspecto del disco óptico tras la resolución de la hemorragia peripapilar

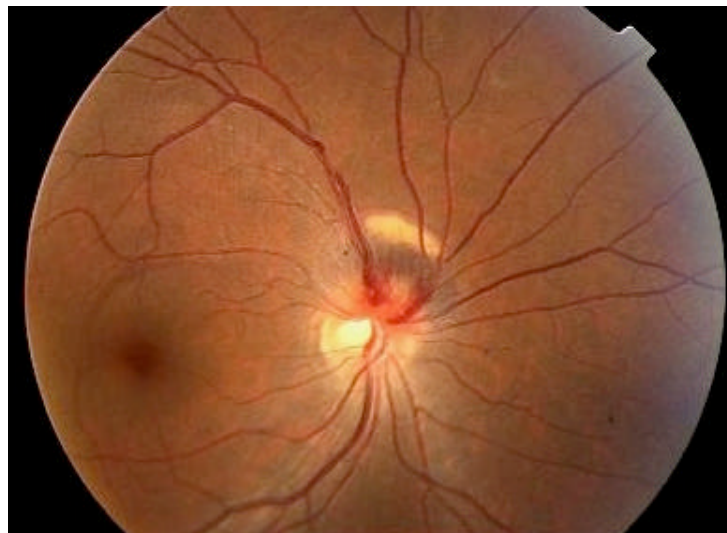


Figura 14 Hemorragia peripapilar

Drusas visibles

Aparecen como excrecencias redondeadas e irregulares normalmente dentro o alrededor del disco óptico pudiendo provocar cambios en los trayectos de los vasos suprayacentes. Pueden verse de modo aislado y formando conglomerados, predominando en la porción peripapilar y nasal del disco sobre todo si son aisladas.

Pseudopapiledema

El término pseudopapiledema se utiliza para designar la elevación del disco óptico, con o sin borramiento de los márgenes, cuya naturaleza es constitucional, es decir, no secundaria a un edema pasivo del mismo (Figura 15). La principal causa es la presencia de drusas en el espesor de la papila, aunque existen otras posibles causas como las fibras de mielina, la elevación papilar nasal en la miopía, el disco pequeño y repleto en la hipermetropía y las membranas gliales epipapilares debidas a restos de la papila de Bergmeister o de la arteria hialoidea.¹⁹ Es muy importante reconocer todas estas entidades, a fin de no confundirlas con el papiledema, un diagnóstico diferencial que reviste especial dificultad en el caso del pseudopapiledema secundario a drusas enterradas.²⁰⁻²² Para ello existen algunos signos clínicos que permiten establecer una distinción entre ambas situaciones (Tabla 1), aunque no debemos olvidar que pueden existir casos en que coexistan ambas entidades en el mismo paciente.^{23,24}

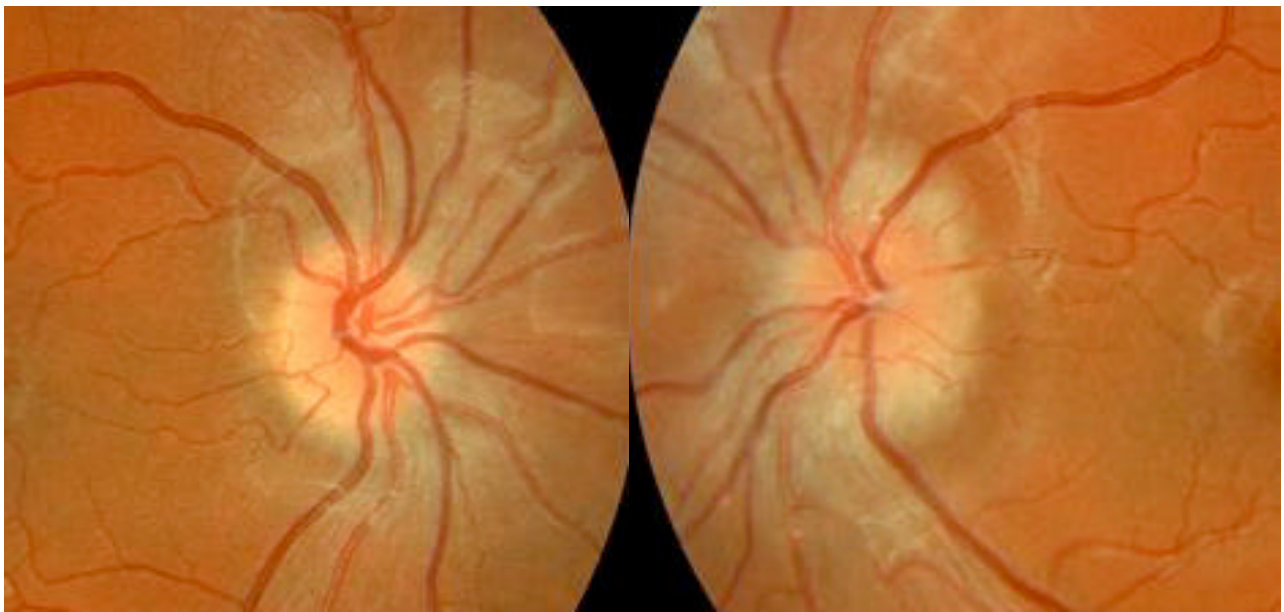


Figura 15 Pseudopapiledema por DNO

Tabla 1 Diagnóstico diferencial entre papiledeema y pseudopapiledeema.

PAPILEDEMA	PSEUDOPAPILEDEMA POR DRUSAS ENTERRADAS
Desaparición de la excavación papilar en casos avanzados	Ausencia de excavación central
Borrosidad de fibras nerviosas peripapilares	Fibras nerviosas peripapilares nítidas
La elevación se extiende hasta retina peripapilar	Elevación limitada a la papila
No reflejo luminoso alrededor de la papila	Reflejo en creciente peripapilar
Ramificaciones vasculares papilares normales	Patrón anómalo de ramificación vascular
Ingurgitación venosa	No ingurgitación venosa
Pulso venoso espontáneo casi siempre ausente	Pulso venoso espontáneo presente o ausente
La vascularización se oculta en los bordes de la papila	La vascularización es visible en los bordes de la papila
Exudados y/o microinfartos	No exudados ni microinfartos

Etiopatogenia

Aunque el origen de la formación de DNO permanece desconocido existen 3 teorías clásicas para explicar la patogenia:

1. canal escleral pequeño

De acuerdo a esta teoría, la presencia de un canal escleral pequeño daría lugar a un desgaste gradual de las fibras del nervio óptico provocando una ectasia del flujo axoplásmico favoreciendo la formación de drusas a nivel de la cabeza del nervio óptico.^{25,26}

Esto explicaría porqué las DNO predominan en los márgenes del disco y porqué en la población negra, que tienen un canal escleral mayor, la prevalencia de las mismas es inferior respecto a la blanca.²⁷⁻²⁹

Esta hipótesis, podría hacer pensar que la prevalencia fuera mayor en pacientes hipermetropes. Sin embargo, los resultados de diversos estudios realizados en este sentido han sido dispares.^{12,27,30-32}

2. Alteración del flujo de las células ganglionares

Inicialmente Seitz³³ postuló que la formación de las DNO era debida a una desintegración de los axones de causa degenerativa. Posteriormente Spencer³⁴ sugirió que el origen de las mismas era debido a una alteración en el metabolismo axonal de las células ganglionares que daría lugar a una interrupción del flujo axoplásmico y la formación de drusas.

En 1981 Tso,³⁵ añadió como mecanismo etiopatogénico un metabolismo axonal anormal que daría lugar a un depósito de calcio intracelular a nivel mitocondrial. Como consecuencia de la muerte de las células ganglionares y ruptura axonal, el contenido intracelular e intramitocondrial sería eliminado al espacio extracelular, dando lugar a su vez a un mayor número de depósitos cálcicos debido a la mayor concentración de calcio en el espacio extracelular.

Se ha analizado la composición de estos depósitos evidenciando que el calcio y el fósforo son componentes de las drusas, sugiriendo que $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ es la sal presente en las drusas del NO.³⁶

Existen 3 factores que sugieren que la formación de drusas tiene un posible origen axonal:

1. Localización anterior a la lámina cribosa
2. Curso evolutivo dinámico, donde se produce un depósito lento y gradual de material axoplásmico seguido de un proceso de calcificación
3. Similitud tanto clínica como histopatológica (en fases iniciales previas a la calcificación) con otros procesos donde se produce una obstrucción crónica del transporte axonal como el papiledema o el melanocitoma.

3. Discos ópticos displásicos

Las DNO se asocian con relativa frecuencia a anomalías vasculares a nivel ocular, tales como: presencia de arterias ciliarretinianas, tortuosidad pronunciada, bifurcaciones anómalas y colaterales retino-coroideas entre otras.¹⁴

Sacks y colaboradores³⁷ realizaron un estudio con angiografía donde comparando pacientes con DNO y sujetos control encontraron las siguientes alteraciones en el primer grupo: 1) patrón de ramificación vascular anormal a nivel papilar (Figura 16), 2) anastomosis entre el sistema vascular superficial y profundo y 3) el aumento de capilares a nivel papilar. Estos autores propusieron como mecanismo etiopatogénico de las DNO una alteración congénita de la vascularización del disco óptico que favorecería una trasudación de proteínas del plasma al espacio extracelular que favorecería el depósito de material y la consecuente aparición de drusas.



Figura 16 Patrón de ramificación anómalo (flecha)

Clínica

Las DNO no son una entidad inocua, pudiendo producir oscurecimientos visuales transitorios y recidivantes de segundos de duración, episodios únicos de pérdida visual de varias horas de duración o pérdidas permanentes de visión en forma de defectos campimétricos.¹⁵

Desde el punto de vista clínico la disminución de agudeza visual (AV) debida a la presencia de drusas es poco frecuente y cuando se produce suele estar asociada a defectos campimétricos severos.^{14,38}

Las DNO se asocian con relativa frecuencia a anomalías vasculares (Figura 17). Es frecuente encontrar una tortuosidad vascular pronunciada, dilatación venosa,³⁹ un patrón anómalo de bifurcación³⁷ junto con la presencia de asas vasculares.⁸ Asimismo se pueden encontrar shunts optociliares entre un 4 y un 6% de los casos, siendo más frecuentes en pacientes con drusas visibles.¹²

Se ha descrito un caso de asociación de DNO con la presencia de una colateral arterial retino-coroidea.⁴⁰

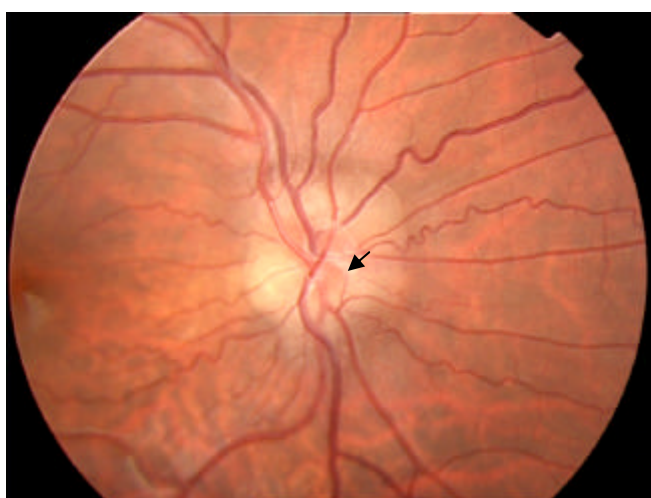


Figura 17 Tortuosidad vascular, arterias cilioretiniana y asa prepapilar (flecha)

Asociaciones sistémicas

Las drusas papilares han sido descritas en relación a numerosas enfermedades oculares (Tabla 2) y sistémicas (Tabla 3); aunque las únicas anomalías en las que se ha visto una asociación significativa son la retinosis pigmentaria, el pseudoxantoma elástico y el síndrome de Alagille.^{14,15}

Retinosis pigmentaria

El 10% de los pacientes afectados presentan drusas.⁴¹ A diferencia de los casos idiopáticos, donde las drusas tienen una localización papilar, en estos pacientes las DNO tienden a situarse con mayor frecuencia a nivel yuxtapapilar sin causar elevación del disco.⁴²

Entre los hallazgos funduscópicos asociados se incluyen cambios pigmentarios retinianos similares a espículas óseas, estenosis vascular retiniana, palidez del disco óptico, atrofia del epitelio pigmentario retiniano y edema macular cistoide.

Pseudoxantoma elástico

Trastorno que afecta al componente elástico del tejido conectivo. Los órganos afectados con más frecuencia son la piel, el corazón, los vasos sanguíneos, el tracto gastrointestinal y los ojos.

Las drusas son 20-50 veces más frecuentes que en la población general y pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad.^{43,44}

Síndrome de Alagille

Anomalía autosómica dominante, causada por una mutación en el gen JAG1, que se caracteriza por un número pequeño de conductos biliares interlobulares lo que provoca una colestasis intrahepática. Otras manifestaciones del síndrome comprenden estenosis pulmonar periférica, dismorfia facial, anomalías vertebrales, renales y oculares, como son el embriotoxon posterior, hipopigmentación del fondo de ojo, patrón vascular anómalo y las drusas papilares.⁴⁵

Tabla 2 Anomalías oculares asociadas a DNO.

Aneurisma de la arteria oftálmica
Atrofia venosa pigmentada retinocoroidea
Atrofia gyrata
Ceguera nocturna congénita
Córnea fina
Distrofia macular familiar
Distrofia de conos
Enfermedad de Birdshot y Síndrome de Cacchi-Ricci
Glaucoma
Hamartoma astrocítico
Nanoftalmos
Retinopatía central serosa peripapilar
Retinosis pigmentaria
Síndrome Nanoftalmos-Retinitis pigmentosa- Foveosquisis-DNO ⁴⁶

Tabla 3 Anomalías sistémicas asociadas a DNO.

Dislexia y Retraso psicomotor
Epilepsia
Esclerosis tuberosa
Esquizofrenia
Migraña
Nefritis túbulo-intersticial y uveítis
POEMS ⁴⁷
Pseudotumor cerebrii
Pseudoxantoma elástico
Retraso mental
Síndrome de Alagille
Síndrome de Alport
Síndrome de Alstrom
Síndrome de Noonan
Síndrome de Joubert ⁴⁸
Síndrome de Sturge-Weber
Síndrome de Usher
Tumor intracraneal

Complicaciones

Hemorragias y neovascularización

La presencia de hemorragias asociadas a las DNO se describió por primera vez hace más de 100 años.⁴⁹ Recientemente han sido reconocidas como causa potencial de hemorragias subretinianas que pueden dar lugar a pérdidas de agudeza visual temporales o permanentes.

Sanders y colaboradores^{50,51} describen tres tipos de hemorragias asociadas a las drusas del nervio óptico, que en ausencia de neovascularización raramente causan consecuencias adversas a largo plazo:

-Hemorragias de la capa superficial de fibras nerviosas (papilares y peripapilares) (Figura 18). Son frecuentemente asintomáticas o con síntomas leves. Se han descrito algunos casos en los que permanece un pequeño defecto del campo visual. Para explicar esto, Cohen⁵² postuló que la compresión de los vasos del disco óptico provocada por la presencia de drusas podría causar tanto hemorragias como neuropatía óptica isquémica

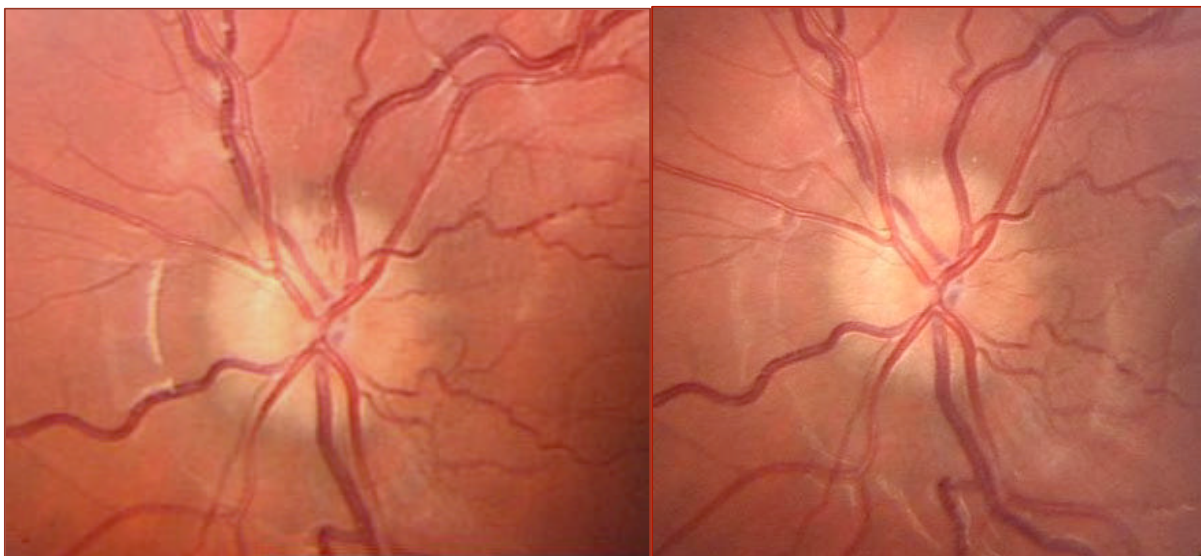


Figura 18 Hemorragia en astilla en DNO ocultas (izqda) y desaparición al mes de seguimiento

-Hemorragias vítreas. Suelen resolverse sin secuelas permanentes.

-Hemorragias subretinianas. Aunque es variable, las hemorragias subretinianas son las que peor evolución tienen, sobretodo si asocian neovascularización.

Henkind, Alterman y Wise⁵³ fueron los primeros en describir neovascularización coroidea en pacientes con DNO. Sugirieron que las drusas provocarían una isquemia de la retina peripapilar que estimularía la neovascularización bajo el epitelio pigmentario. La extensión de la hemorragia hacia el área macular puede ser rápida aunque no es frecuente.⁵⁰

Es de suma importancia evaluar las hemorragias peripapilares asociadas a drusas mediante angiofluoresceingrafía para determinar la presencia o no de neovascularización.⁵⁴ En las series consultadas, se observa mayor afectación de la agudeza visual, más secuelas permanentes y menor edad⁵⁴ de presentación en aquellas hemorragias con neovascularización demostrada en la angiografía fluoresceínica.⁵⁵

Respecto al tratamiento, en aquellos casos en los que la hemorragia se encuentra limitada al área peripapilar se recomienda una actitud expectante dada la localización de la neovascularización respecto a la fovea, ya que la mayoría de estas membranas neovasculares permanecen inactivas.^{55,56} En casos sintomáticos o con afectación foveal se han empleado distintas técnicas terapéuticas como la fotocoagulación con láser, la cual tiene riesgo de afectación visual posterior y no está indicada si hay afectación subfoveal,⁵⁷ la cirugía submacular que ha dado buenos resultados pero es un procedimiento invasivo,⁵⁸ y la terapia fotodinámica que parece ser una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de las membranas neovasculares peripapilares.^{59,60} Hasta la fecha, no hay ningún estudio que evalúe el tratamiento de las membranas neovasculares peripapilares secundarias a la presencia de DNO con los fármacos antiangiogénicos, los cuales han sido empleados con éxito en membranas neovasculares peripapilares de otras etiologías.^{61,62}

Oclusión de arteria central de la retina (OACR)

Es una complicación grave que puede aparecer en pacientes con DNO, incluso a edades muy tempranas.⁶³ Es más frecuente que se produzca en pacientes en los que coexisten otros factores predisponentes como son la migraña, la toma de anticonceptivos orales o la hipertensión arterial entre otros.⁶⁴

Oclusión de vena central de la retina (OVCR)

La vena central de la retina se estrecha en su paso a través de la lámina cribosa. Cualquier fenómeno que favorezca la compresión del flujo a ese nivel aumenta el riesgo de provocar una OVCR. Se han descrito casos de OVCR en relación con la presencia de DNO si bien es cierto, la mayoría de autores piensan que para que se produzca es necesaria la presencia de otros factores de riesgo asociados.^{65,66}

Neuropatía Óptica Isquémica Anterior (NOIA)

Es la causa más frecuente de pérdida de visión en pacientes con drusas papilares.^{14,15} Comparada con la forma clásica de NOIA, la forma asociada a DNO se da en sujetos más jóvenes (49,4 años de edad media en los casos de NOIA asociada a DNO respecto a 63,4 años de edad media en los casos de NOIA clásica), pueden no coexistir factores de riesgo cardiovasculares, puede ser precedida de episodios de amaurosis fugax y tiene un mejor pronóstico visual (una AV igual o superior a 20/40 en el 62% de los casos). En cuanto al patrón de afectación campimétrica, la evolución en el ojo afecto y la progresión en el ojo adelfo es similar a la NOIA clásica.⁶⁷ Entre las hipótesis barajadas se citan la existencia de un disco óptico más pequeño de lo normal, de un patrón vascular anómalo y la presencia de drusas a nivel prelaminar que podrían favorecer la compresión de los vasos a nivel laminar y prelaminar provocando la aparición de hemorragias y fenómenos isquémicos.⁵²

Métodos diagnósticos

Salvo en el estadio 0, no es preciso recurrir a exploraciones complementarias; ya que cuando son visibles el diagnóstico se hace “de visu” con el examen oftalmoscópico. Sin embargo cuando no son visibles, debemos recurrir a distintas exploraciones con el fin de delimitar si estamos ante un edema de papila real o no (seudopapiledema):

1. Ecografía

El empleo de la ecografía tipo B para evidenciar la presencia de DNO comenzó en la década de los años 70.⁵ Al realizar la ecografía se pueden evidenciar ecos de gran intensidad en el interior de la papila que apenas se atenúan al reducir la ganancia, de modo que al reducir ésta conseguimos que desaparezcan todas las estructuras del globo ocular excepto las drusas (Figura 19), que se observan como focos hiperecogénicos ovoideos con su eje mayor perpendicular al eje del nervio óptico, de 1.5 a 4mm de diámetro y de 1 a 3mm de grosor, parcialmente calcificados con una zona anecoica posterior (sombra posterior). Conforme la edad es más avanzada el tamaño de las lesiones es mayor.^{68,69}

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden dar una imagen ecográfica similar como el retinoblastoma o el hamartoma astrocítico.⁶⁸

La ecografía ocular es la técnica más sensible para el diagnóstico de las drusas enterradas que no son visibles oftalmoscópicamente, en comparación con la tomografía computarizada y con la

fotografía previa inyección de contraste para valorar la autofluorescencia.⁷⁰

Es un método simple y no invasivo que permite realizar o confirmar el diagnóstico de DNO sin necesidad de realizar otras pruebas complementarias invasivas.⁶⁸

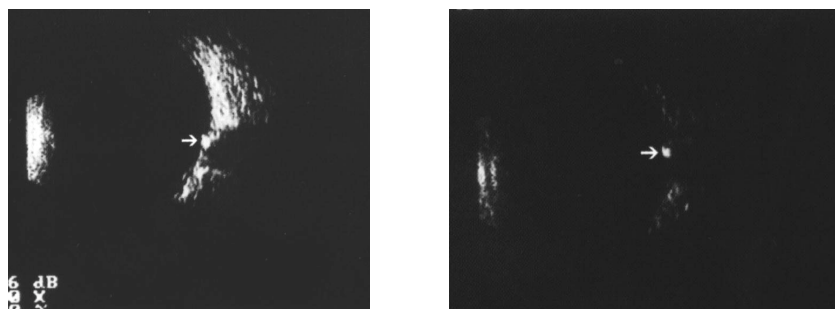


Figura 19 Imagen hiperecogénica que persiste al disminuir la ganancia

2. Tomografía computarizada (TAC) y Resonancia nuclear magnetica (RNM)

Las drusas constituyen la causa más frecuente de calcificación en el disco óptico y se presentan en la TAC como pequeñas zonas hiperdensas de unos 3mm de diámetro, a nivel de la cabeza del nervio óptico.⁷¹⁻⁷³

Para el diagnóstico de drusas enterradas este método es claramente superior al examen oftalmoscópico⁷⁴ pero es menos sensible que la ecografía ya que los cortes que se realizan en la región del nervio óptico suelen ser de 1,5mm, lo que es demasiado grosero para detectar drusas de pequeño tamaño.⁷⁰

Mediante RNM la visualización de las drusas es difícil y, cuando son detectadas, aparecen con hipointensidad respecto del humor vítreo en densidad protónica y en T2.

El hecho de ser pruebas menos sensibles que la ecografía, junto con el alto coste y la producción de radiaciones ionizantes en el caso de la TAC hacen que ambas técnicas no se empleen de forma rutinaria en el diagnóstico de las DNO.

3. Angiografía papilar

Las DNO no son birrefringentes pero si son autofluorescentes. Esta autofluorescencia fue descrita por primera vez a finales de los años 60.^{53,75}

Esta prueba constituye un complemento de la exploración del fondo de ojo, siendo de utilidad cuando existe una alteración hemodinámica o de permeabilidad a nivel de la vascularización papilar y para diferenciar entre enfermedades retinianas y enfermedades del nervio óptico.^{76,77} Las drusas papilares autofluorescen de forma espontánea, pueden verse al realizar una fotografía con los filtros

excitador y barrera antes de la inyección de contraste (Figura 20). Durante la angiografía muestran hiperfluorescencia sin fuga de contraste, más intensa en tiempos tardíos.⁷⁵

Hasta la aparición de la ecografía fue un método muy útil para ayudar al diagnóstico de DNO siendo superior al examen oftalmoscópico a la hora de detectar drusas enterradas.⁷⁰ Actualmente es muy útil a la hora de valorar complicaciones potenciales de las DNO como la presencia de hemorragias y descartar una posible neovascularización.^{18,59}

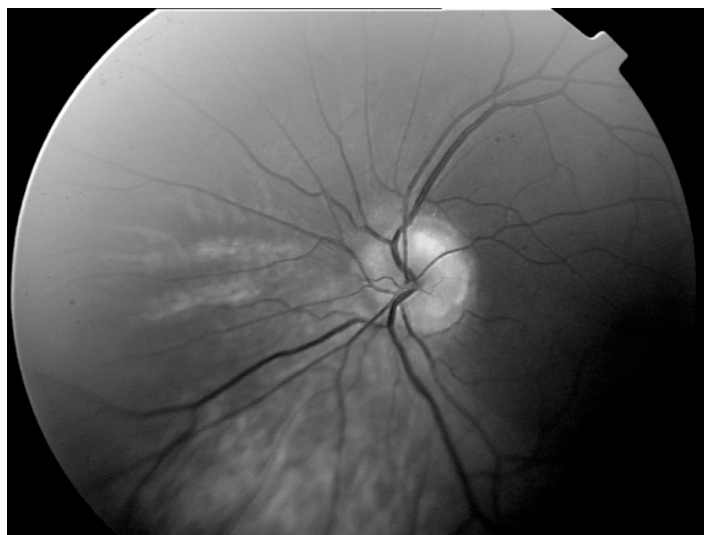


Figura 20 Autofluorescencia

Diagnóstico del daño secundario

Daño funcional

1. *Exploraciones electrofisiológicas*

El Electroretinograma Pattern es una modalidad de ERG que sirve para evaluar la función de las células ganglionares. En pacientes con DNO se ha encontrado una reducción e incluso ausencia de la onda N₉₅. Menos frecuente es encontrar una reducción de la onda P₅₀, por estar íntimamente relacionado con la pérdida de la visión central.⁷⁸

Los PEV traducen trastornos generados a lo largo de toda la vía óptica, desde la retina hasta la corteza visual, sin valor localizador. Se han encontrados alterados en el 41-97% de los pacientes con DNO. Dentro de estas alteraciones, la más frecuente es una prolongación de la latencia y una disminución de la amplitud de la onda P₁₀₀.⁷⁹ Se han encontrado alteraciones tanto en los PEV clásicos como en el PEV multifocal.⁸⁰

Los datos que proporcionan estas pruebas son bastantes inespecíficos ya que los podemos encontrar en numerosas afecciones del nervio óptico.

2. Perimetría

Laber⁸¹ en 1921 fue el primero en correlacionar la presencia de DNO y alteraciones en el campo visual, hecho que no volvió a ser mencionado hasta la década de los 40 por Reese y Rucker.^{82,83}

Se han descrito distintos patrones de afectación campimétrica: defectos arqueados, especialmente en el cuadrante inferonasal, aumento de la mancha ciega (23-60%) y contracción periférica.^{14,15} Estas alteraciones campimétricas son lentamente progresivas⁸⁴ y se suelen observar en adultos (24-87%)⁸⁵ siendo muy infrecuentes en la infancia.^{13,32}

Diversos estudios han demostrado una mayor frecuencia y severidad de alteraciones perimétricas en pacientes con DNO visibles, así como edad más avanzada, siendo los defectos campimétricos menos frecuentes en pacientes con DNO enterradas.^{8,85-88}

La pérdida del campo visual puede corresponder directamente o no a la localización de las DNO.^{89,90} Aunque las pérdidas más severas del campo visual en pacientes con drusas suelen relacionarse con complicaciones vasculares asociadas,⁹⁰ las drusas pueden ser asimismo responsables del defecto.⁹¹

En casos de afectación unilateral o asimétrica del campo visual sin pérdida de AV puede existir un defecto pupilar aferente relativo.⁹² Asimismo varios autores han descrito la presencia en pacientes con DNO del denominado fenómeno de Pulfrich.^{93,94}

Los mecanismos fisiopatogénicos propuestos para explicar la afectación campimétrica incluyen:

- Compromiso del transporte axonal en un ojo con canal escleral pequeño con desgaste gradual secundario de las fibras del nervio óptico.^{34,35}
- Compresión directa de las fibras prelaminares por las drusas e isquemia del nervio óptico.³⁸

Daño anatómico

Sabemos que las DNO conllevan una pérdida de fibras nerviosas de intensidad variable, evidenciada mediante estudios de fotografía de fondo de ojo⁹⁵ y estudios histológicos.^{96,97} Se ha visto que la pérdida más severa de fibras nerviosas ocurre en las zonas adyacentes a las drusas.¹⁴ Se ha correlacionado la severidad de las DNO clínicamente visibles con la reducción del espesor de la capa de fibras nerviosas (CFN) y con los defectos del campo visual.^{85,87,88,95,98}

Tomografía de Coherencia Óptica

La OCT (Optical Coherence Tomography) introducida en 1991 por Huang y colaboradores,⁹⁹ e introducida en la práctica clínica en 1995¹⁰⁰ es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que realiza medidas in vivo de la papila y de la capa de fibras nerviosas (CFN) por lo que es empleada en el diagnóstico y seguimiento de múltiples patologías oftalmológicas.

La OCT basada en técnicas de imagen puede ser dividida en dos clases: Time Domain OCT (TD-OCT) y Spectral Domain OCT (SOCT).

La OCT usa como fuente de luz un diodo superluminiscente y se basa en los principios de la interferometría de baja coherencia, un principio análogo al ultrasonido, pero en lugar de ondas acústicas utiliza ondas de luz.¹⁰⁰ La luz de diodo de baja coherencia es dirigida hacia un espejo parcialmente reflectante, a través del cual se generan dos haces, el de medida y el de referencia. El haz de medida es dirigido directamente hacia el ojo y el haz de referencia es dirigido a un espejo situado a una distancia conocida. Así, se genera una franja de interferencia que se forma por la combinación del reflejo de la luz del espejo de referencia y del que viene de la muestra. El interferómetro de la OCT detecta, recopila, procesa y almacena electrónicamente los patrones de retardo del tiempo de los ecos luminosos y la intensidad de la reflectividad procedentes de la retina para construir una imagen bidimensional y transversal (tomografía) de la anatomía retiniana.⁹⁹

Cada capa de la retina tiene diferentes propiedades de reflectividad y se presenta en diferente escala de colores en la pantalla. La capa de las fibras nerviosas y el epitelio pigmentario de la retina presentan la mayor reflectividad y aparecen en rojo en la pantalla. Otras capas, como las internas de la retina y los fotorreceptores tienen menos reflectividad y aparecen de color verde y azul, respectivamente. La luz reflejada desde el tejido se combina con la luz que regresa del espejo de referencia, y el fotodiodo detecta la señal interferométrica resultante. Debido a la naturaleza de la lenta mecánica en la velocidad de movimiento del TD-OCT el tiempo del scan es muy lento.

El SOCT comparada con la técnica convencional TD-OCT, puede obtener una mayor resolución y velocidad de la imagen.¹⁰¹ A diferencia del TD-OCT donde las medidas de distancias y amplitudes de reflexión se realizan en función del tiempo, el SOCT se basa en medidas de la frecuencia de la onda reflejada, denominadas espectrales.¹⁰² Con esta nueva técnica se mejora en la relación señal ruido y se reduce hasta llegar a eliminar los artefactos de la imagen. Además al presentar mayor velocidad, se adquieren muchos más cortes y se crea una imagen tridimensional de las estructuras de la retina.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Esto representa una clara ventaja frente a los cortes radiales que realiza el TD-OCT ya que el barrido controla todas las zonas en detalle y no permite que ninguna quede fuera de la misma, hecho que ocurre en el caso de los cortes radiales. Por tanto pueden ser más útiles en cuanto al seguimiento de patologías.

El primer modelo de OCT en ser comercializado fue el OCT1® (Carl Zeiss Meditec; Humphrey Division, Dublin, California, USA) que tenía una resolución axial de $15\mu\text{m}$ y una velocidad de escaneo de 100 escaneos por segundo. En 2002 se introdujo el StratusOCT® (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA) con una resolución axial de $10\mu\text{m}$ y una velocidad de escaneo de 400 escaneos por segundo. A partir de 2004 han aparecido nuevas versiones de OCT como el CirrusOCT® (Carl Zeiss, Meditec, Inc) que emplean la tecnología de dominio espectral antes descrita. Estos nuevos aparatos tienen una mayor resolución axial ($5\mu\text{m}$) y mayor velocidad de escaneo (27000 escaneos por segundo) que los tomógrafos anteriores, lo que nos permite obtener más información en menos tiempo.

Existe una excelente correlación entre histología y la exploración con OCT.¹⁰⁶ Numerosos estudios han establecido la validez de la OCT como método de medida de la CFN por su alta reproducibilidad y repetibilidad.¹⁰⁷⁻¹¹¹

La OCT se ha empleado de forma extensa en el glaucoma y otras neuropatías. Se ha demostrado que la pérdida de la CFN que se produce en el glaucoma puede ser monitorizada mediante la OCT con una alta sensibilidad y especificidad en la detección de defectos localizados en la CFN.^{108,112-114}

La utilización de la OCT en el campo de la neuro-oftalmología está ampliamente extendida¹¹⁵ ya que nos permite detectar, medir y monitorizar la pérdida de CFN en múltiples patologías del nervio óptico como la neuropatía óptica traumática,¹¹⁶ la neuropatía óptica por etambutol,^{117,118} la neuropatía óptica de Leber,¹¹⁹ la neuritis óptica,¹²⁰⁻¹²⁴ la neuropatía óptica isquémica anterior^{125,126} y la compresión quiasmática¹²⁷⁻¹²⁹ entre otras.

La OCT ha demostrado su utilidad en el seguimiento de pacientes con papiledema por su sensibilidad en la detección de los cambios sutiles en el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares que pueden pasar desapercibidos en la oftalmoscopia.¹³⁰ A pesar de que por sí misma no es capaz de realizar el diagnóstico diferencial definitivo entre papiledema incipiente y pseudopapiledema, ya que en ambos casos existe un aumento del grosor de la CFN, recientemente se ha realizado un estudio donde se dan unas claves para ayudar al diagnóstico diferencial entre papiledema y pseudopapiledema por drusas enterradas.¹³¹

Aunque los defectos de la CFN asociados a las DNO ya habían sido observados en estudios histológicos⁹⁶ y fotografías de fondo de ojo⁹⁵, no es hasta 1998 cuando Rho y colaboradores¹⁷ estudiaron y cuantificaron la CFN mediante en OCT en estos pacientes. Estos autores concluyeron que el espesor de la CFN era significativamente menor en pacientes con drusas visibles respecto a sujetos normales y que la pérdida del grosor de la CFN era mayor a mayor estadio de la enfermedad (mayor visibilidad de las drusas). En un estudio posterior se estudió la CFN en pacientes con DNO ocultas encontrando que en el 91% de los casos era normal.⁹⁸

La OCT no solo ha permitido cuantificar el grado de adelgazamiento de la CFN en pacientes con DNO, sino que ha permitido estudiar la evolución de la misma a lo largo del tiempo. Se ha demostrado que la pérdida de CFN en estos pacientes es lentamente progresiva a lo largo del tiempo.¹³²

La aparición de la OCT de nueva generación ha permitido estudiar de una forma más detallada la anatomía del disco óptico¹³³ al permitir la visualización de estructuras pequeñas como la membrana de Bruch y la unión de los segmentos interno y externo de los fotorreceptores. Se ha visto que en pacientes con DNO no solo existe una disminución en el espesor de la CFN, sino también de la capa de células ganglionares¹³⁴ y la capa plexiforme interna así como una desestructuración en la capa de los fotorreceptores.¹³⁵ Estas alteraciones pueden ser detectadas con Cirrus OCT y no así con Stratus OCT.¹³⁶

Es importante evaluar la CFN en pacientes con DNO, por una parte, por la distorsión que provocan en la morfología del disco óptico dificultando su evaluación, y por otra parte porque se ha visto que pueden producir defectos campimétricos que simulan otras neuropatías ópticas como el glaucoma.^{14,137}

Desde la aparición de la OCT de dominio espectral y tras demostrar su validez en la medida de la CFN con una alta reproducibilidad y repetibilidad,¹³⁸ en los últimos años se han realizado multitud de estudios comparando esta nueva modalidad de OCT con la ya existente (OCT de dominio tiempo) en las mediciones de la CFN y el espesor macular en el glaucoma y en patología macular.¹³⁹⁻¹⁴² De una forma general, la mayor parte de los estudios concluyen que la OCT de dominio espectral tiene mejor reproducibilidad y menos artefactos. La concordancia entre ambas modalidades es buena aunque en el caso de la CFN la OCT dominio tiempo tiende a dar valores superiores, mientras que en el caso del el espesor retiniano a nivel macular la OCT dominio espectral tiende a dar valores superiores, por lo que los resultados obtenidos con ambos aparatos no deberían ser intercambiables.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento efectivo actualmente para las drusas papilares salvo el tratamiento de las posibles complicaciones asociadas.

Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas periódicas en las que se debe determinar la agudeza visual, presión intraocular, funduscopia junto con un seguimiento campimétrico y con OCT para monitorizar la afectación de la capa de fibras nerviosas de estos pacientes.^{14,15}

Se han ensayado técnicas quirúrgicas en casos aislados como la neurotomía radial¹⁴³ y la descompresión de la vaina del nervio óptico¹⁴⁴ pero con resultados controvertidos y sin estudios

definitivos que las avalen.

Las drusas papilares pueden producir defectos campimétricos que pueden simular un patrón glaucomatoso, además se ha demostrado que los defectos campimétricos son más frecuentes en pacientes con DNO e hipertensión ocular.^{25,145} Estos hallazgos, junto con la presencia de un disco óptico con pequeña o nula excavación fisiológica y una mayor dificultad de interpretación del mismo por la presencia de drusas, aumenta la complejidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con posibles lesiones glaucomatosas concomitantes.¹⁴⁶

Es imposible determinar por campimetría si la afectación es de origen glaucomatoso o producido por las DNO. Por esta razón, en pacientes con drusas papilares y con un daño campimétrico severo, independientemente de la existencia o no de hipertensión ocular asociada, se recomienda iniciar tratamiento hipotensor ocular (“Double hit theory”).^{14,15,145}

OBJETIVOS

Justificación del estudio

Hasta la fecha de hoy, no son muchos los artículos en la literatura que estudien y cuantifiquen la CFN mediante OCT en pacientes con DNO de forma exhaustiva. El más completo de todos fue el realizado por Rho y colaboradores¹⁷ en 1998 siendo el primero que estudió la CFN mediante OCT en estos pacientes. El realizado por Ocakoglu¹³² se centró en la evolución del grosor de la capa de fibras nerviosas a lo largo del tiempo, cuantificando y analizando la misma de forma tangencial. En el trabajo realizado por Katz y colaboradores⁹⁸ se estudió la CFN solo en pacientes con DNO ocultas y además de forma fundamentalmente cualitativa.

Hasta la fecha, la mayor parte los artículos publicados sobre el estudio de la CFN mediante OCT se han realizado con Stratus OCT, a excepción de los publicados por Choi y Yi,^{133,136} en los cuales se analiza la morfología del disco óptico en pacientes con DNO empleando la OCT de dominio espectral.

A día de hoy, no existe ningún trabajo que estudie y cuantifique la CFN y el espesor macular mediante ambas técnicas de OCT (dominio tiempo y dominio espectral) en pacientes con DNO.

Hipótesis

La OCT es un test diagnóstico útil y fiable para evaluar la afectación de la CFN en pacientes con DNO. Esta afectación de la CFN se ha relacionado con la disfunción visual y perimétrica en estos pacientes.

Determinados parámetros de la OCT pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de las DNO así como en la detección de drusas ocultas.

Tanto la OCT de dominio tiempo y de dominio espectral pueden ser útiles en el diagnóstico y seguimiento de la afectación de la CFN en pacientes con DNO

Objetivo

El objetivo del presente estudio es evaluar los hallazgos en la OCT en pacientes con DNO, estudiando el disco óptico, la CFN y el espesor macular con Cirrus y Stratus OCT. De este modo se intentarán determinar la magnitud del daño asociado, variables relacionadas y la sensibilidad diagnóstica con ambas estrategias así como su grado de correlación con la disfunción visual y perimétrica.

Para ello se realizará la comparación de la CFN y la cabeza del nervio óptico (CNO) de estos pacientes con un grupo control de sujetos sanos, sin patología ocular conocida, determinando así la

magnitud del daño de la CFN.

Igualmente se evaluará si los pacientes que presentan DNO tienen unos rasgos, como un canal escleral pequeño tal y como sugieren estudios previos, que predispongan a la aparición de DNO.

Por lo tanto los objetivos concretos del presente trabajo son los siguientes:

1. Evaluar y cuantificar la magnitud de adelgazamiento de la CFN y macular, evaluados mediante ambas tecnologías de OCT en ojos con DNO globalmente y en los distintos estadios de la enfermedad.
2. Establecer si existe una localización mas comúnmente afecta tanto en la CFN como a nivel macular.
3. Valorar si existe una correlación entre la agudeza visual y el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas y/o el espesor macular en pacientes con DNO, tanto con Stratus como Cirrus tanto globalmente como en distintos estadios evolutivos.
4. Evaluar la función visual determinada mediante perimetría y agudeza visual en ojos con DNO globalmente y en los distintos estadios de la enfermedad y establecer si existe correlación entre ambos parámetros.
5. Establecer si existe correlación entre el grosor de la CFN medido con ambas modalidades de OCT y la función visual evaluada mediante perimetría.
6. Comparar los resultados obtenidos entre ambos procedimientos, para establecer si son o no comparables.
7. Estudiar la relación topográfica entre el espesor de la CFN medido con ambas modalidades de OCT y la localización del defecto campimétrico.
8. Establecer si existe una asociación topográfica entre la localización del defecto en la campimetría y la localización del defecto medido con ambas modalidades de OCT.
9. Evaluar la relación entre la localización de las drusas en el nervio óptico y la localización del defecto en la campimetría.
10. Estudiar la asociación entre la localización de las DNO y la localización del defecto de la CFN medido con ambas modalidades de OCT.
11. Valorar si el diámetro del disco evaluado por OCT es diferente en pacientes con DNO respecto a la población general.
12. Establecer el papel de la OCT en el diagnóstico diferencial del pseudopapiledema.

PACIENTES Y MÉTODOS

Reclutamiento de pacientes

Para la realización del estudio se reclutaron 20 pacientes previamente diagnosticados de DNO entre Abril 2008 y Abril de 2009 en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Exploraciones realizadas

Todos los pacientes acudieron a dos visitas. En la visita inicial se les realizó una exploración oftalmológica completa que incluía:

- Agudeza visual (AV)
- Biomicroscopía del segmento anterior
- Presión intraocular (PIO) determinada con tonómetro de aplanación de Goldmann
- Funduscopia con lentes de 20 y 90D

En una segunda visita realizada en un plazo no superior a un mes respecto a la visita anterior a los pacientes se les realizó:

- Perimetría estática automática
- Exploración con Stratus OCT y Cirrus OCT de la CFN y espesor macular

Los pacientes diagnosticados de DNO fueron incluidos en el protocolo del estudio tras firmar un consentimiento informado que explicaba la naturaleza y objetivos del proyecto de investigación. A todos los pacientes se les explicaron los conocimientos actuales sobre la etiopatogenia de las DNO y el motivo de realizar el estudio intentando emplear en todo momento un lenguaje sin demasiados tecnicismos y evitando influenciar en la decisión del paciente.

Criterios de inclusión

Para ser incluidos en el estudio los pacientes diagnosticados de DNO debían cumplir los siguientes criterios:

- Agudeza visual mejor corregida (AVMC) = 20/30
- Error refractivo no superior a ± 5 dioptrías de equivalente esférico o ± 3 dioptrías de cilindro
- Exploración sin alteraciones del segmento anterior
- PIO < 21mmHg
- Presencia de DNO ocultas o visibles evidenciadas mediante ecografía y/o funduscopia
- Ausencia de otra patología oftalmológica como retinopatías o neuropatías que pudieran interferir en el resultado de la campimetría y la OCT

Controles

Se reclutaron 14 sujetos de la misma edad y sexo que 14 de los pacientes diagnosticados de DNO. Se permitió ± 1 año de margen con respecto a la edad del paciente para facilitar el proceso de reclutamiento. Una vez obtenido su consentimiento, se les realizó la misma exploración que a los pacientes. Para ser incluidos en el estudio los sujetos debían cumplir los siguientes criterios:

- Agudeza visual mejor corregida (AVMC) = 20/30 en ambos ojos
- Error refractivo no superior a ± 5 dioptrías de equivalente esférico o ± 3 dioptrías de cilindro
- PIO < 21mmHg
- Exploración sin alteraciones en el segmento anterior y posterior
- Ausencia de signos y síntomas de enfermedades oculares
- Ausencia de cirugías oculares en el año previo a la exploración

Perimetría estática

La perimetría estática se realizó con el campímetro Humphrey (Humphrey Field Analyzer 750, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA), mediante el protocolo SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) estándar, test 24-2.

Se optó por la perimetría estática en vez de por la cinética porque aunque la perimetría cinética puede proporcionar más información acerca de la extensión total del escotoma y de la incapacidad que éste puede provocar en un paciente, era preciso obtener una medida objetiva de la disfunción visual, para poder comparar los resultados obtenidos en los pacientes con DNO frente al grupo control y estudiar la relación del defecto del campo visual con los valores de la CFN.

La decisión de emplear el protocolo SITA 24-2 se basó en las conclusiones de diversos trabajos previos. Sharma y colaboradores¹⁴⁷ compararon las estrategias 24-2 de umbral completo y SITA encontrando una fiabilidad similar con ambos métodos; sin embargo, la duración media de la prueba SITA fue de 5 minutos, la mitad que con la técnica de umbral completo. Khoury y colaboradores¹⁴⁸ realizaron campos 24-2 y 30-2 a 187 pacientes con diversas patologías neuro-oftalmológicas, observando que en un 97 % de los casos la interpretación del defecto visual era idéntica con ambas estrategias. Además, se empleaba de media un 28% más de tiempo en la realización de los campos 30-2, siendo la variabilidad menor en los campos 24-2.¹⁴⁸

Para considerar fiable el resultado de la campimetría los errores falsos positivos y negativos no debían superar el 15% y las pérdidas de fijación no debían ser superiores al 20%.

Para considerar un defecto en la campimetría se tenían que cumplir los siguientes criterios: 3 puntos agrupados con disminución de la sensibilidad significativa ($p < 5\%$) de los cuales uno debería

tener una significación de $p < 1\%$ o 2 puntos agrupados con una disminución de la sensibilidad significativa de $p < 1\%$.

Existen varios estudios en pacientes con glaucoma donde se han relacionado las regiones del campo visual con los sectores del disco óptico: Wirtschafter *et al.*¹⁴⁹ en 1982; Weber *et al.*¹⁵⁰ en 1990; Yamagishi *et al.*¹⁵¹ en 1997; Anton *et al.*¹⁵² en 1998 y Garway-Heath *et al.*¹⁵³ en 2000 y 2002.

El más completo de estos mapas es el que establecieron Garway-Heath y colaboradores¹⁵³ en el año 2000 (existe un mapa posterior publicado por los mismos autores en el año 2002 donde el disco óptico era dividido en sectores para poder realizar el estudio con el Tomógrafo de Retina Heidelberg o HRT II, no empleado en este estudio). En su mapa, el disco óptico está dividido en 6 sectores (Figura 21). Tres regiones del campo visual corresponden a la mitad nasal del disco óptico. Estas regiones son las más periféricas en la perimetría 24-2 (regiones arqueadas superior e inferior periféricas, en color blanco, y la región temporal en color amarillo). Mientras que la mitad temporal del disco óptico corresponde a las zonas centrales de la perimetría 24-2 (región arqueada superior, región central y región arqueada inferior). La región macular central del campo visual se corresponde con el sector temporal del disco óptico entre los 311 y 40° (color rojo), la región arcuata superior se asocia con la región temporal inferior del disco óptico entre los 271 y 310° (color verde) mientras que la región arqueada inferior de la campimetría se asocia con la región temporal superior del disco óptico entre los 41 y 80° (color azul).

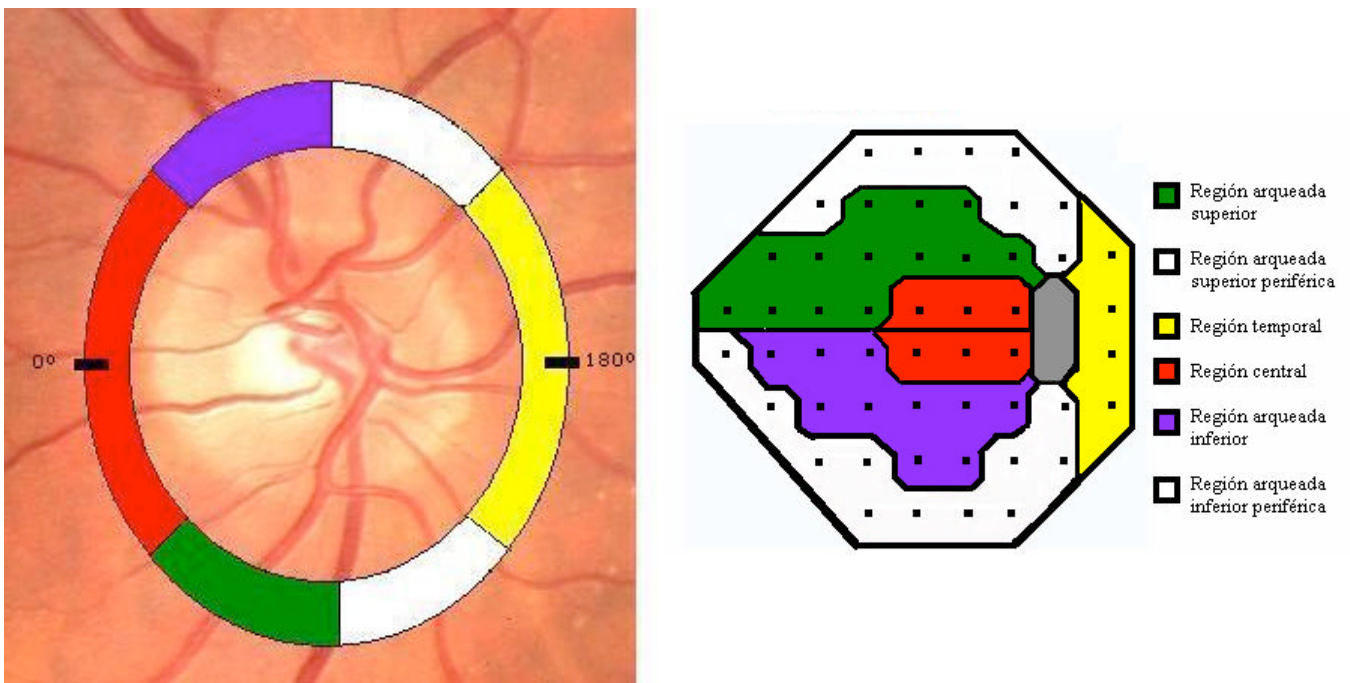


Figura 21 Relación topográfica entre el disco óptico y el campo visual

En nuestro trabajo, se mantuvieron las 6 regiones del campo visual siguiendo la orientación topográfica de Garthway-Heath,¹⁵³ mientras que el disco óptico fue dividido en 4 cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) para facilitar el estudio.

Exploración con OCT

La exploración con OCT se efectuó con el StratusOCT® (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA) y el CirrusOCT® (Carl Zeiss, Meditec, Inc). Las dos exploraciones se realizaron tras midriasis con tropicamida con fijación interna una vez realizada la campimetría y en orden aleatorio. Se utilizaron los criterios de calidad empleados en otros estudios^{141,154}: señal de la imagen igual o superior a 6, disco óptico, mácula y círculo de escaneo visibles en la imagen de fondo de ojo, visualización adecuada de la CFN y área macular sin alteraciones ni artefactos en su morfología.

En el caso del Stratus OCT se utilizaron los protocolos de adquisición “Fast RNFL (3.4)”, “Fast Optic Disc” y “Fast Macular Thickness”.

El protocolo “Fast RNFL” realiza 3 barridos circulares en 1,92 segundos, con un radio de 1,73 mm y 256 “A-scans” (medidas axiales) por barrido. Existen más protocolos de adquisición con los que obtener medidas del grosor de la CFN, pero elegimos el círculo de exploración de 3,46 mm porque se ha comprobado que con esta medida los resultados son más reproducibles, resulta suficientemente amplio para no coincidir con el reborde de la CNO aunque la papila sea de gran tamaño y mide un área donde la CFN es más gruesa que con diámetros superiores.^{109,111} En cuanto a la elección del modo “Fast” en vez del estándar, se realizó porque el software del OCT permite con este protocolo de adquisición promediar los resultados de 3 barridos, así como compararlos con una base normativa, como se detalla más adelante.

El software emplea un algoritmo computerizado que identifica en primer lugar el borde anterior como el cambio de reflectividad más intenso a nivel de la superficie vitreoretiniana. El borde posterior lo localiza rastreando desde la capa de fotorreceptores hacia la superficie retiniana hasta llegar a un nivel umbral predeterminado. El umbral se calcula individualmente para cada “A-scan” como un múltiplo de la reflectividad máxima para ajustarlo a las variaciones en el alineamiento del ojo, la sequedad de la superficie ocular o los cambios en el tamaño pupilar. El grosor de la CFN se estima como un múltiplo del número de pixels entre los bordes anterior y posterior.

Para la obtención de los datos de la CFN se empleó el protocolo “RNFL Thickness Average”, que además de proporcionar el grosor medio de la CFN, por cuadrantes y por horas de ambos ojos, los compara con una base de datos normativos en función de la edad.

El protocolo utiliza un código cromático para indicar los percentiles de distribución normal. Entre las personas de la misma edad en la población normal, los percentiles se aplican a cada medición de grosor de la CFN de la siguiente manera:

- Las áreas en rojo se consideran por debajo de los límites normales (menos del 1 % de personas sin patología del nervio óptico presentan medidas de CFN menores).
- Las áreas en amarillo se consideran sospechosas de estar por debajo de los límites normales (menos

del 5 % de personas sin patología del nervio óptico presentan medidas de CFN menores).

- Las áreas en verde se consideran normales.

- Las áreas en blanco se consideran por encima de los límites normales (menos del 5 % de personas sin patología del nervio óptico presentan medidas de CFN mayores).

Para la realización de este estudio se recogieron el valor medio de la CFN para los 360° (aCFN); el valor medio de cada uno de los cuadrante superior (sCFN), temporal (tCFN), inferior (iCFN) y nasal (nCFN) y de los doce segmentos horarios, así como la clasificación según la base normativa de la CFN media, de cada uno de los cuadrantes y de los segmentos horarios.

En cuanto al protocolo “Fast Optic Disc”, se compone de una serie de 6 barridos lineales de 4 mm equidistantes entre sí, que dispuestos como los ejes de una rueda de carro atraviesan un eje central común. Se escogió este protocolo en vez del protocolo “Optic Disc” estándar porque se ha demostrado que este último tiene una menor reproducibilidad, probablemente porque el menor tiempo de adquisición del protocolo “Fast Optic Disc” hace que sea menos susceptible a los movimientos de refijación oculares en la posición de mirada excéntrica que exige la exploración.¹¹⁰ Los parámetros de la CNO se obtuvieron mediante el protocolo de análisis “Optic Nerve Head”. Antes de aceptar estos valores, se comprobó de nuevo que el software hubiese identificado de forma correcta los límites del nervio óptico, modificándolos manualmente cuando fue necesario. El protocolo de análisis “Optic Nerve Head” busca el límite de la capa epitelio pigmentario de la retina/coriocapilar y coloca el margen del disco en sus extremos. Conecta los dos extremos del epitelio pigmentario/coriocapilar con una línea recta y dibuja una segunda línea paralela y 150 μm anterior a la primera. Las estructuras por debajo de esta línea se consideran la excavación del nervio óptico y las estructuras por encima, el anillo neuroretiniano. Debido a este diseño del software, paradójicamente asigna un valor de 1,0 a la relación excavación/papila (E/P) en ausencia de excavación fisiológica. Los valores recogidos para el estudio de los que proporciona el análisis de la CNO fueron: el área integrada vertical del anillo (AIVA) y el área de disco. Estas dos medidas se obtienen analizando los 6 barridos del protocolo “Fast Optic Nerve Head”.

Por último, en cuanto al protocolo “Fast Macular Thickness”, éste consiste en 6 scans lineales centrados en la fovea y dispuestos de forma radial con una separación de 30° entre sí, con una longitud y un espesor de 6mm y 2mm respectivamente. Cada imagen tiene una resolución axial y transversal de 10 μm y 20 μm respectivamente y consiste en 1024 pixels axiales con 512 pixels transversales con una velocidad máxima de 400 escaneos axiales por segundo. El software del aparato analiza los datos y obtiene una media del espesor retiniano expresado en nueve zonas, una zona central de 1mm de diámetro y ocho zonas, abarcando un total de 6mm de diámetro. Para este estudio se recogieron los valores medios de espesor retiniano en los 9 segmentos: espesor macular central (EC), segmento superior interno (SSint), segmento superior externo (SSext), segmento

temporal interno (STint), segmento temporal externo (SText), segmento nasal interno (SNint), segmento nasal externo (SNext), segmento inferior interno (SIint) y segmento inferior externo (SIext).

En el caso de Cirrus OCT se utilizaron los protocolos de adquisición “200x200 Cube Optic Disc” y “Macular Cube 512 x 128”.

El protocolo “200x200 Cube Optic Disc” adquiere los datos recogiendo 200 A-scans de 200 B-scan lineales que están distribuidos en un cuadro de 6mm². A partir de los datos obtenidos el software del aparato por una parte, localiza el centro de la cabeza del nervio óptico a partir del cual realiza un círculo de escaneo de 1,73mm de radio del que extrae los datos para calcular el espesor de la CFN, y por otra parte es capaz de identificar las capas de la retina usando algoritmos de segmentación para marcar la membrana limitante interna y el epitelio pigmentario de la retina. Desde esa posición en las capas el instrumento calcula el espesor de la retina y resume los resultados del espesor según su base normativa.¹⁰² Para la obtención de los datos de la CFN se empleó el protocolo “RNFL Thickness Average”, que además de proporcionar el grosor medio de la CFN, por cuadrantes y por horas de ambos ojos, los compara con una base de datos normativos en función de la edad. El protocolo utiliza un código cromático para indicar los percentiles de distribución normal. Entre las personas de la misma edad en la población normal, los percentiles se aplican a cada medición de grosor de la CFN de la misma manera que en el Stratus OCT.

Para la realización de este estudio se recogieron al igual que en el Stratus OCT el valor medio de la CFN para los 360° (aCFN); el valor medio de cada uno de los cuadrante superior (sCFN), temporal (tCFN), inferior (iCFN) y nasal (nCFN) y de los doce segmentos horarios así como la clasificación según la base normativa de la CFN media, de cada uno de los cuadrantes y de los segmentos horarios.

En cuanto al protocolo “Macular Cube 512 x 128” realiza un barrido de 128 líneas horizontales que constan de 512 cortes axiales con una velocidad de escaneo de 27,000 escaneos axiales por segundo. Cada imagen tiene una resolución axial y transversal de 5 μ m y 10 μ m respectivamente. Existe otro protocolo de adquisición con el que obtener las medidas del espesor macular (“Macular Cube 200 x 200”). Elegimos el protocolo “Macular Cube 512 x 128” porque aunque ambos protocolos proporcionan medidas similares del espesor macular, el protocolo “Macular Cube 512 x 128” tiene una mejor resolución.¹⁴² El software del aparato analiza los datos y obtiene una media del espesor retiniano expresado en nueve zonas, una zona central de 1mm de diámetro y ocho zonas, abarcando un total de 6mm de diámetro. Para este estudio se recogieron al igual que en el Stratus OCT los valores medios de espesor retiniano en los 9 segmentos: espesor macular central (EC), segmento superior interno (SSint), segmento superior externo (SSext), segmento temporal interno (STint), segmento temporal externo (SText), segmento nasal interno (SNint), segmento nasal externo

(SNext), segmento inferior interno (SIint) y segmento inferior externo (SIext).

Análisis estadístico

La estadística se realizó utilizando el programa SPSS 16.0 para Mac (Chicago, Illinois). Todos los análisis se realizaron con pruebas no paramétricas. Para la realización de las distintas pruebas estadísticas, la AV fue convertida a la escala LogMAR; sin embargo, las medias se han expresado como el valor decimal para una lectura más ágil.

Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba de Mann-Whitney.

La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante Chi-cuadrado de Pearson y el estadístico exacto de Fisher.

Se estudió la concordancia entre Cirrus y Stratus empleando el coeficiente de correlación intraclass (CCI) y el análisis Bland-Altman.

La presencia de correlaciones entre AV, desviación media del campo visual, grosor de la CFN y espesor macular se investigó mediante la rho de Spearman.

RESULTADOS

Resultados

Veinte pacientes con DNO y catorce individuos control fueron incluidos para este estudio. Las principales características demográficas están recogidas en las Tablas 4 y 5.

Pacientes

Se incluyeron 6 hombres y 14 mujeres con una mediana de edad de 43,15 años (rango de 14 a 87 años). Fueron agrupados en 5 grupos en función de la presencia de DNO en cada ojo y el estadio. En función del estadio de las DNO la mediana de edad en cada grupo era 35,17, 46,40, 56,20 y 54 años en los estadios 0, I, II y III respectivamente.

Dos pacientes (10%) presentaban DNO unilaterales mientras que 18 pacientes (90%) presentaban DNO de forma bilateral. De los 40 ojos examinados (20 pacientes), 38 presentaban DNO en distintos estadios: 18 ojos (45%) presentaban DNO en estadio 0, 10 ojos (25%) en estadio I, 5 ojos (12,5%) en estadio II y 5 ojos (12,5%) en estadio III. Los 2 ojos sin DNO no se incluyeron en el análisis estadístico.

Tabla 4 Características demográficas de los pacientes.

Paciente	Edad	Sexo	AV OD	Drusas OD	AV OI	Drusas OI
1	44	?	1	No DNO	1	E.III
2	14	?	1	E.0	1	E.0
3	53	?	0.9	E.I	0.9	E.I
4	24	?	0.9	E.0	0.9	E.I
5	24	?	1	E.0	1	E.0
6	16	?	1	E.0	1	E.0
7	34	?	1	E.II	1	E.II
8	81	?	0.9	E.0	0.9	E.II
9	87	?	0.7	E.III	0.7	E.III
10	21	?	0.9	E.0	1	E.0
11	26	?	1	E.III	1	E.III
12	34	?	1	No DNO	0.9	E.I
13	41	?	1	E.I	1	E.0
14	45	?	1	E.0	1	E.I
15	66	?	0.9	E.II	0.9	E.II
16	53	?	1	E.0	0.9	E.I
17	55	?	1	E.0	1	E.I
18	53	?	0.9	E.I	0.9	E.I
19	74	?	0.8	E.0	0.8	E.0
20	18	?	1	E.0	1	E.0

No DNO: No drusas del nervio óptico, E.0: Estadio 0, E.I: Estadio I, E.II: Estadio II, E.III: Estadio III

Controles

Los controles incluidos eran 5 hombres y 9 mujeres con una mediana de edad de 41,29 años (rango de 20 a 65 años).

Tabla 5 Características demográficas de los controles.

Controles	Edad	Sexo	AV OD	AV OI
1	56	?	1	1
2	53	?	1	1
3	20	?	1	1
4	65	?	0.9	0.9
5	54	?	1	1
6	43	?	0.9	0.9
7	59	?	1	1
8	25	?	1	1
9	33	?	1	1
10	33	?	1	1
11	25	?	1	1
12	54	?	1	1
13	31	?	1	1
14	27	?	1	1

Comparación de las mediciones de la CFN y espesor macular con Cirrus y Stratus OCT entre pacientes y controles

1. CFN

La media de la CFN en pacientes con DNO $89,47 \pm 27,85 \mu\text{m}$ con Cirrus y $94 \pm 29,99 \mu\text{m}$ con Stratus. En el caso de los controles la media de la CFN medida con Cirrus $96,43 \pm 11,74 \mu\text{m}$ y con Stratus $102,17 \pm 9,75 \mu\text{m}$. El resto de mediciones de la CFN realizadas con Cirrus y con Stratus en cada sector y en cada segmento horario en pacientes y controles están recogidas en la Tabla 6.

Al comparar las mediciones del grosor medio de la CFN entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni con Cirrus ($p = 0,11$) ni con Stratus ($p = 0,5$). Al realizar la comparación por cuadrantes, se encontró un menor espesor de la CFN en el cuadrante superior en el grupo de los pacientes respecto a sujetos normales de forma estadísticamente significativa tanto con Cirrus como con Stratus ($p = 0,004$ y $p = 0,007$ respectivamente).

Por segmentos horarios, la diferencia también fue significativa en las horas H1, H11 y H12 determinadas con Cirrus ($p = 0,03$, $p = 0,04$, $p = 0,01$ respectivamente) y en las mismas horas H1, H11 y H12 con Stratus ($p = 0,02$, $p = 0,006$ y $p = 0,01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de mediciones de la CFN por cuadrantes y horas.

Tabla 6 Mediciones de la CFN con Cirrus y Stratus OCT en pacientes y controles.

	Pacientes		Controles		P	
	Cirrus (μm)	Stratus(μm)	Cirrus(μm)	Stratus(μm)	P Cirrus	P Stratus
aCFN	89,47±27,85	94±29,99	96,43±11,74	102,17±9,75	0,11	0,5
sCFN	106,53±42,9	114,39±43,09	119,21±18,5	133,43±19,27	0,004	0,007
nCFN	68,78±22,75	80,19±37,09	71,93±13,98	82,29±18,18	0,56	0,41
iCFN	111,81±43,83	114,19±47,06	122,71±19,9	125,71±18,04	0,25	0,6
tCFN	67,44±18,51	72,92±22,17	71,29±15,12	79±19,22	0,51	0,35
H1	105,61±42,07	112,89±50,71	116,61±21,1	128,3±23,99	0,03	0,02
H2	78,06±23,05	85,86±38,61	78,96±17,72	90,39±19,9	0,89	0,21
H3	55,83±16,08	61,03±24,58	54,07±9,26	59,8±14,77	0,94	0,56
H4	70,94±23,61	84,03±34,09	73,8±18,4	88±20,95	0,41	0,24
H5	113,44±44,4	109,94±42,18	116,68±28,61	124,14±28,23	0,6	0,07
H6	126,83±64,69	117±61,01	132,71±26,47	127,39±28,03	0,46	0,23
H7	106,67±46,26	104,28±47,61	113,07±30,57	113,61±32,63	0,46	0,3
H8	66,17±24,74	76,58±36,86	68,43±15,89	74,43±19,06	0,26	0,5
H9	56,22±15,79	61,67±31,37	56,93±13,12	59,57±17,13	0,48	0,54
H10	76,92±26,34	86,17±41,32	83,68±16	88,25±23,05	0,1	0,2
H11	105,03±45,27	113,64±49,57	122,25±20,91	141,04±24,25	0,04	0,006
H12	106,94±55,25	118,64±53,73	125,75±25,01	140,11±27,21	0,01	0,01

P: Mann- Whitney

2. Espesor macular

Se procedió a analizar el espesor macular medido en los 9 sectores maculares en pacientes con DNO y controles, tanto con Cirrus como con Stratus. En el caso de los pacientes con DNO el espesor macular central $267,19 \pm 28,4 \mu\text{m}$ con Cirrus y $204,83 \pm 22,74 \mu\text{m}$ con Stratus.

En el caso de los controles el espesor macular central con Cirrus $262,71 \pm 19,91 \mu\text{m}$ y con Stratus $196,11 \pm 14,76 \mu\text{m}$. El resto de mediciones del espesor macular en los segmentos restantes están recogidas en la Tabla 7

No se encontraron diferencias significativas entre pacientes y grupo control al realizar las mediciones del espesor macular en ninguno de los 9 sectores estudiados, ni con Cirrus ni con Stratus.

Tabla 7 Mediciones del espesor macular con Cirrus y Stratus OCT en pacientes y controles.

	Pacientes		Controles		P	
	Cirrus(μm)	Stratus(μm)	Cirrus(μm)	Stratus(μm)	P Cirrus	P Stratus
EC	267,19±28,4	204,83±22,74	262,71±19,91	196,11±14,76	0,059	0,4
STint	302,25±19,26	253,5±17,21	306,68±16,37	255,29±14,03	0,66	0,98
SText	258,89±13,22	217,03±13,27	259,36±14,79	212,96±13,64	0,82	0,16
SSint	317,39±25,41	267,86±20,7	318,86±16,56	269±13,36	0,5	0,51
SSext	275,06±16,52	235,83±19,39	274,75±15,3	237,14±16,35	0,7	0,38
SNint	325,69±20,17	274,97±19,72	324,93±16,53	270,93±15,78	0,34	0,57
SNext	300,72±15,44	256,33±18,02	294,61±18,34	251,11±17,32	0,22	0,13
SIint	314,67±20,14	265,33±18,28	315,82±17,85	266,07±14,11	0,89	0,92
SIext	273,28±19,79	223,06±20,97	269,61±18,45	220,82±15,23	0,64	0,44

P: Mann- Whitney

Comparación de las mediciones de la CFN y espesor macular con Cirrus y Stratus OCT entre pacientes clasificados por estadios y controles

Se realizaron comparaciones de la CFN (Tabla 8) y el espesor macular (Tabla 9) entre los pacientes con DNO agrupados en 4 grupos (estadio 0, I, II y III) y los controles.

1. CFN

Estadio 0

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor medio de la CFN, ni en el grosor de la CFN por cuadrantes y segmentos horarios respecto al grupo control.

Estadio I

Se encontró una disminución del grosor de la media de la CFN respecto a grupo control tanto con Cirrus (18 μm) como con Stratus (19 μm) estadísticamente significativa ($p = 0,011$ y $p = 0,013$ respectivamente). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grosor de la CFN en el cuadrante superior ($p = 0,001$) y en las horas H1, H4, H5, H11 y H12 respecto a grupo control determinadas tanto con Cirrus como con Stratus ($p < 0,05$). Se encontraron diferencias en H2 pero sólo con Stratus.

Estadio II

Se encontró una disminución del grosor de la media de la CFN respecto a grupo control tanto con Cirrus (27 μm) como con Stratus (29 μm) estadísticamente significativa ($p = 0,001$ en ambas).

Por cuadrantes, la diferencia fue significativa en los cuadrantes superior, nasal e inferior con Cirrus ($p = 0,001$, $p = 0,03$ y $p = 0,001$ respectivamente) y con Stratus ($p = 0,001$, $p = 0,001$ y $p = 0,003$ respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en el cuadrante temporal ni con Cirrus ($p = 0,58$) ni con Stratus ($p = 0,9$).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grosor de la CFN en las horas H1, H6, H7, H11 y H12 respecto a grupo control determinadas tanto con Cirrus como con Stratus ($p < 0,05$). Se encontraron diferencias en H2 sólo con Stratus.

Estadio III

Se encontró una disminución del grosor de la capa media de la CFN respecto a grupo control tanto con Cirrus (29 μm) como con Stratus (36 μm) estadísticamente significativa ($p = 0,001$ en ambas).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la CFN en los cuatro cuadrantes: superior, nasal, inferior y temporal, tanto con Cirrus ($p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,004$ y $p = 0,029$ respectivamente) como con Stratus ($p = 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,006$ y $p = 0,027$ respectivamente).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grosor de la CFN en las horas H1, H2, H6, H8, H9, H10, H11 y H12 respecto a grupo control determinadas tanto con Cirrus como con Stratus ($p < 0,05$). Se encontraron diferencias en H3, H5, H7 sólo con Stratus.

Tabla 8 Mediciones de la CFN con Cirrus y Stratus OCT en pacientes clasificados por estadios y controles.

	E.0		E. I		E. II		E. III		Controles	
	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus
aCFN (μm)	109,56± 26,68 p = 0,089	116,15± 26,3 p = 0,085	78,4± 18,72 p = 0,011	82,91± 21,85 p = 0,013	69,4± 13,07 p = 0,001	72,93± 13,25 p = 0,001	67,4± 11,21 p = 0,001	66,41± 15,75 p = 0,001	96,43± 11,74	102,17± 9,75
sCFN (μm)	139,81± 41,91 p = 0,41	148,5± 37,88 p = 0,27	89,10± 17,98 p = 0,001	94,3± 25,19 p = 0,001	73,2± 16,36 p = 0,001	75,2± 20,36 p = 0,001	68,2± 10,6 p = 0,001	84,6± 18,19 p = 0,001	119,21± 18,5	133,43± 19,27
nCFN (μm)	83,94± 21,31 p = 0,7	102,69± 43,26 p = 0,2	60,8± 20,5 p = 0,07	69,9± 21,18 p = 0,19	56± 9,75 p = 0,03	54,6± 3,65 p = 0,001	49± 3,39 p = 0,001	54,4± 7,5 p = 0,002	71,93± 13,98	82,29± 18,18
iCFN (μm)	139,06± 42,29 p = 0,38	140,19± 50,29 p = 0,15	97,4± 41,07 p = 0,055	103,4± 39,92 p = 0,057	80,4± 9,45 p = 0,001	83± 20,83 p = 0,003	84,8± 24,2 p = 0,004	83,8± 30,94 p = 0,006	122,71± 19,92	125,71± 18,04
tCFN (μm)	73,94± 17,25 p = 0,52	77,06± 22,13 p = 0,85	64,2± 14,12 p = 0,41	70,5± 14,81 p = 0,26	67,4± 22,09 p = 0,58	79± 30,39 p = 0,9	53,2± 22,28 p = 0,029	58,4± 25,62 p = 0,027	71,29± 15,12	79± 19,22
H1 (μm)	128,78± 44,25 p = 0,61	139,83± 55,59 p = 0,68	91,9± 26,04 p = 0,019	89,4± 28,36 p = 0,001	80,6± 24,2 p = 0,006	82± 21,2 p = 0,003	71,2± 14,32 p = 0,001	94,2± 35,4 p = 0,049	116,61± 21,1	128,3± 23,99
H2 (μm)	94± 24,23 p = 0,29	109± 43,8 p = 0,12	68,3± 16 p = 0,16	68± 16,53 p = 0,007	68,4± 15,96 p = 0,18	70,8± 15,67 p = 0,047	63± 18,14 p = 0,049	67± 26,5 p = 0,033	78,96± 17,72	90,39± 19,9
H3 (μm)	64,33± 20,35 p = 0,068	73,44± 29,8 p = 0,2	52,6± 17,43 p = 0,26	54,5± 16,3 p = 0,13	50,6± 7,99 p = 0,49	55± 11,2 p = 0,53	48,2± 18,16 p = 0,15	45± 19,07 p = 0,02	54,07 ±9,26	59,8± 14,77
H4 (μm)	85,06± 26,91 p = 0,14	104,11± 37,04 p = 0,2	56,3± 9,5 p = 0,006	67,8± 13,89 p = 0,009	67,2± 15,6 p = 0,65	69,4± 23,72 p = 0,12	59,2± 26,92 p = 0,06	68,2± 31,15 p = 0,06	73,8± 18,4	88± 20,95
H5 (μm)	137,28± 43 p = 0,15	132,72± 45,6 p = 0,86	88± 31,81 p = 0,03	101,4± 35,45 p = 0,06	88,8± 30,06 p = 0,1	90± 30,46 p = 0,053	111,8± 40,49 p = 0,76	85,2± 29,25 p = 0,014	116,68± 28,61	124,14± 28,23
H6 (μm)	164,28± 57,98 p = 0,27	153,66± 59,33 p = 0,091	110,3± 61 p = 0,11	110,7± 56,25 p = 0,12	75,4± 16,35 p = 0,001	85± 36,3 p = 0,029	94± 55 p = 0,031	88,8± 16,2 p = 0,001	132,71± 26,47	127,39± 28,03
H7 (μm)	135,5± 47,67 p = 0,09	134,39± 48,77 p = 0,13	96,8± 40,26 p = 0,19	96,7± 39,25 p = 0,18	71,6± 20,12 p = 0,007	74,4± 12,46 p = 0,011	81,8± 31 p = 0,053	64,2± 21,47 p = 0,004	113,07± 30,57	113,61± 32,63
H8 (μm)	71,1± 28,93 p = 0,9	87,5± 42,56 p = 0,51	66,1± 21,8 p = 0,6	74,2± 27,8 p = 0,84	59,6± 18,44 p = 0,21	67,2± 29,7 p = 0,27	52± 6,96 p = 0,021	50± 5,1 p = 0,007	68,43± 15,89	74,43± 19,06
H9 (μm)	58,72± 15,87 p = 0,54	68± 35,15 p = 0,54	56,7± 18,65 p = 0,45	64± 24,5 p = 0,74	54,6± 11,8 p = 0,72	56,8± 34,32 p = 0,23	45± 5,01 p = 0,01	38,6± 7,09 p = 0,002	56,93± 13,12	59,57± 17,13
H10 (μm)	91,5± 25,3 p = 0,42	98,17± 46,03 p = 0,74	69,7± 19,18 p = 0,052	78,2± 25,6 p = 0,053	65,2± 25,72 p = 0,056	86,6± 52,26 p = 0,34	54,8± 7,01 p = 0,001	59,6± 8,2 p = 0,004	83,68± 16	88,25± 23,05
H11 (μm)	136,94± 39,57 p = 0,2	142,17± 45,99 p = 0,84	85,3± 29,2 p = 0,002	94,8± 37,19 p = 0,001	81,6± 36,7 p = 0,024	81,8± 49,6 p = 0,021	60,6± 11,32 p = 0,001	86,8± 27,38 p = 0,002	122,25± 20,91	141,04± 24,25
H12 (μm)	146± 52,56 p = 0,2	154,83± 51,32 p = 0,31	88,4± 22,87 p = 0,001	98,6± 27,42 p = 0,002	57,4± 12,82 p = 0,001	62,2± 14 p = 0,001	59,2± 10,23 p = 0,001	86,2± 11,43 p = 0,001	125,75± 25,01	140,11± 27,21

p: Mann- Whitney

2. Espesor macular

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor macular en ninguno de los 9 segmentos estudiados ni con Cirrus ni con Stratus en los estadios 0, I, II y III.

Tabla 9 Mediciones del espesor macular con Cirrus y Stratus OCT en pacientes clasificados por estadios y controles.

	E.0		E. I		E. II		E. III		Controles	
	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus
EC (μm)	262,12± 32,74 p = 0,53	197,31± 22,96 p = 0,5	266,2± 17,6 p = 0,1	198,4± 24,12 p = 0,2	256,2± 10,3 p = 0,39	193,2± 13,1 p = 0,53	256,4± 30,5 p = 0,92	190,4± 10,92 p = 0,19	262,71± 19,91	196,11± 14,76
STint (μm)	306,5± 13,55 p = 0,98	256,37± 16;12 p = 0,84	311,5± 8,72 p = 0,31	261,3± 8,71 p = 0,11	292,2± 12,32 p = 0,1	241,4± 9,86 p = 0,2	280,2± 34,83 p = 0,11	240,8± 27,95 p = 0,58	306,68± 16,37	255,29± 14,03
SText (μm)	262,25± 13,25 p = 0,2	222,44± 13,45 p = 0,17	262,3± 10,97 p = 0,59	216,30± 11,90 p = 0,48	251,6± 9,81 p = 0,36	205,8± 5,7 p = 0,39	248,6± 15,19 p = 0,8	212,4± 14,67 p = 0,88	259,36± 14,79	212,96± 13,64
SSint (μm)	318,94± 16,38 p = 0,77	269,12± 14,81 p = 0,66	326,4± 20,01 p = 0,09	275,80± 10,28 p = 0,076	316,2± 8,26 p = 0,61	261,4± 10,43 p = 0,21	295,6± 53,55 p = 0,86	254,4± 46,25 p = 0,84	318,86± 16,56	269± 13,36
SSext (μm)	279,37± 12,35 p = 0,08	240,5± 16,34 p = 0,33	278,9± 17,23 p = 0,34	239,3± 18,14 p = 0,63	272,2± 14,58 p = 0,86	226,8± 19,47 p = 0,33	256,4± 19,44 p = 0,08	223± 27,3 p = 0,43	274,75± 15,3	237,14± 16,35
SNint (μm)	324,19± 13,52 p = 0,91	270,44± 19,99 p = 0,86	337,2± 13,74 p = 0,09	285,9± 15,39 p = 0,18	329,2± 8,96 p = 0,61	277,4± 17,63 p = 0,61	304± 37,74 p = 0,31	265,2± 23,53 p = 0,96	324,93± 16,53	270,93± 15,78
SNext (μm)	301,12± 11,6 p = 0,12	255± 15,65 p = 0,24	307,2± 17,76 p = 0,08	265,2± 23,44 p = 0,11	297± 3,94 p = 0,82	251,4± 9,86 p = 0,9	290,2± 24,42 p = 0,72	247,8± 16,29 p = 0,6	294,61± 18,34	251,11± 17,32
Slint (μm)	315± 14,65 p = 0,9	264,19± 16,44 p = 0,93	322,9± 17,75 p = 0,24	275,5± 14,45 p = 0,17	309,8± 12,26 p = 0,36	257± 8,16 p = 0,12	302± 38,53 p = 0,84	257± 30,59 p = 0,86	315,82± 17,85	266,07± 14,11
SNext (μm)	277,12± 23,15 p = 0,18	223,06± 21,02 p = 0,37	277,3± 14,38 p = 0,28	229,3± 27,82 p = 0,6	254,4± 13,83 p = 0,06	208,4± 4,39 p = 0,09	271,8± 14,64 p = 0,8	225,2± 7,73 p = 0,5	269,61± 18,45	220,82± 15,23

p: Mann-Whitney

Comparación de las mediciones de la CFN y espesor macular con Cirrus y Stratus OCT entre pacientes con drusas ocultas y visibles

1. CFN

Estadio 0 vs Estadios I-II-II

Se encontró tanto con Cirrus como con Stratus una disminución significativa del grosor medio de la CFN ($p = 0,001$) y de la CFN en los cuatro cuadrantes ($p = 0,001$ para los cuadrantes superior, nasal e inferior, y $p = 0,05$ para el cuadrante temporal) en el grupo de DNO visibles respecto al estadio 0.

Estadio 0 vs Estadio I

En el estadio I se encontró un menor espesor de la CFN respecto al estadio 0 medido tanto con Cirrus como con Stratus estadísticamente significativo a nivel del espesor medio de la CFN ($p = 0,005$ y $p = 0,03$ respectivamente), en el cuadrante superior ($p = 0,002$), nasal ($p = 0,01$ y $p = 0,02$ respectivamente) e inferior ($p = 0,014$ y $p = 0,049$ respectivamente) y en las horas H1 ($p = 0,049$ y $p = 0,008$), H2 ($p = 0,01$ y $p = 0,003$), H4 ($p = 0,007$ y $p = 0,003$), H11 ($p = 0,002$ y $p = 0,015$) y H12 ($p = 0,003$ y $p = 0,005$).

Estadio I vs Estadios II y III

En los estadios II y III no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente al estadio I en el grosor medio de la CFN ($p = 0,32$ con Cirrus y $p = 0,11$ con Stratus). Se encontró una menor CFN en el cuadrante superior medida tanto con Cirrus como con Stratus ($p = 0,042$ y $p = 0,049$ respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en el resto de cuadrantes ni segmentos horarios salvo en el segmento horario H12, donde se encontró una disminución estadísticamente significativa del grosor de la CFN respecto al estadio I medido tanto en Cirrus como en Stratus ($p = 0,004$ y $p = 0,028$ respectivamente).

2. Espesor macular

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones del espesor macular central y el resto de segmentos maculares determinadas con Cirrus y con Stratus al comparar los ojos con estadio 0 (drusas ocultas) con aquellos con drusas visibles (estadios I, II y III). Tampoco se encontraron diferencias en las mediciones con ambas estrategias al comparar un estadio con otro.

Correlación entre el grosor de la CFN y la agudeza visual en pacientes

No se encontró que existiera una correlación lineal entre la AVlogMAR y el grosor medio de la capa de fibras nerviosas medido tanto con Cirrus como con Stratus (rho de Spearman -0,12 con $p = 0,48$ y -0,2 $p = 0,23$ respectivamente). Tampoco se encontró que existiera una correlación lineal con la CFN en los cuatro cuadrantes.

*Correlación entre el grosor de la CFN y la agudeza visual en pacientes clasificados por estadios**Estadio 0*

No se encontró una correlación lineal entre la AVlogMAR y el grosor medio de la CFN medido con Cirrus (rho de Spearman -0,16 $p = 0,52$) y con Stratus (rho de Spearman -0,28 $p = 0,26$). Tampoco se encontró correlación significativa con el sector temporal (rho de Spearman -0,26 $p = 0,29$ para Cirrus y -0,33 $p = 0,18$ para Stratus) ni el resto de sectores.

Estadio I

No se encontró una correlación lineal entre la AVlogMAR y el grosor promedio de la CFN medida con Cirrus (rho de Spearman -0,49 $p = 0,14$) y con Stratus (rho de Spearman -0,42 $p = 0,23$). Tampoco se encontró correlación significativa con el sector temporal (rho de Spearman -0,23 $p = 0,52$ para Cirrus y -0,19 $p = 0,6$ para Stratus) ni el resto de sectores.

Estadios II y III

Se encontró una correlación lineal entre la AVlogMAR y el grosor promedio de la CFN medido con Cirrus (rho de Spearman -0,54 $p = 0,001$) y con Stratus (rho de Spearman -0,52 $p = 0,001$). Se encontró una correlación significativa entre la AvlogMAR y la CFN medida con Cirrus y Stratus en los cuadrantes superior (rho de Spearman -0,48 $p = 0,001$ con ambas estrategias), nasal (rho de Spearman -0,1 y -0,33 $p = 0,049$ y $p = 0,042$) e inferior (rho de Spearman -0,48 y -0,49 $p = 0,002$ con ambas estrategias). No se encontró correlación significativa con el sector temporal (rho de Spearman -0,21 $p = 0,2$ para Cirrus y -0,18 $p = 0,28$ para Stratus).

Correlación entre el grosor el espesor macular y la agudeza visual en pacientes

No se encontró que existiera una correlación lineal entre la AVlogMAR y el espesor macular medido con Cirrus y con Stratus en los 9 segmentos maculares (Tablas 10 y 11).

Tabla 10 Correlación entre el grosor macular medido con Cirrus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO.

	EC	STint	SText	SSint	SSext	SNint	SNext	SIint	SIext
Rho de Spearman	0,14	0,1	0,03	0,17	0,07	0,07	0,1	0,13	0,28
P	p=0,39	p=0,53	p=0,8	p=0,29	p=0,97	p=0,68	p=0,5	p=0,94	p=0,06

Tabla 11 Correlación entre el grosor macular medido con Stratus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO.

	EC	STint	SText	SSint	SSext	SNint	SNext	SIint	SIext
Rho de Spearman	0,3	0,12	0,33	0,03	0,07	0,12	0,27	0,17	0,35
P	p=0,06	p=0,47	p=0,84	p=0,83	p=0,65	p=0,48	p=0,1	p=0,3	p=0,08

Correlación entre el grosor el espesor macular y la agudeza visual en pacientes clasificados por estadios

Se estudió la correlación lineal en los 4 grupos de pacientes

Estadio 0

Se encontró una correlación significativa entre la AVlogMAR y el espesor macular medido con Cirrus a nivel de los segmentos temporal externo y nasal externo.

En el caso del espesor macular medido con Stratus en los segmentos temporal interno, temporal externo, superior externo y nasal externo se correlacionaron de forma significativa con la AVlogMAR. Los valores de correlación fueron superiores al realizar las mediciones con Stratus en 8 de 9 segmentos analizados (Tablas 12 y 13)

Tabla 12 Correlación entre el grosor macular medido con Cirrus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadio 0.

	EC	STint	SText	SSint	SSext	SNint	SNext	SIint	SIext
Rho de Spearman	0,19	0,19	0,48	0,45	0,4	0,12	0,49	0,2	0,42
P	p=0,44	p=0,45	p=0,04	p=0,86	p=0,1	p=0,96	p=0,04	p=0,41	p=0,08

Tabla 13 Correlación entre el grosor macular medido con Stratus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadio 0.

	EC	STint	SText	SSint	SSext	SNint	SNext	SIint	SIext
Rho de Spearman	0,25	0,57	0,63	0,39	0,59	0,31	0,75	0,46	0,71
P	p=0,31	p=0,01	p=0,005	p=0,1	p=0,01	p=0,21	p=0,001	p=0,06	p=0,08

Estadio I

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la AVlogMAR y el grosor macular medido en los 9 sectores tanto con Cirrus como con Stratus. Los valores de correlación entre ambos parámetros fueron superiores al realizar las mediciones con Stratus en 6 de 9 segmentos analizados (Tablas 14 y 15).

Tabla 14 Correlación entre el grosor macular medido con Cirrus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadio I.

	EC	STint	SText	SSint	SSext	SNint	SNext	SIint	SIext
Rho de Spearman	0,11	0,23	0,15	0,2	0,15	0,11	0,34	0,11	0,65
P	p=0,75	p=0,52	p=0,67	p=0,6	p=0,68	p=0,75	p=0,33	p=0,75	p=0,06

Tabla 15 Correlación entre el grosor macular medido con Stratus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadio I.

	EC	STint	SText	SSint	SSext	SNint	SNext	SIint	SIext
Rho de Spearman	0,2	0,07	0,19	0,26	0,2	0,23	0,34	0,57	0,49
P	p=0,6	p=0,87	p=0,6	p=0,46	p=0,6	p=0,5	p=0,33	p=0,08	p=0,12

Estadios II y III

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la AvlogMAR y el espesor macular medido con Cirrus en los segmentos temporal interno, temporal externo y superior interno. A excepción de los segmentos central e inferior externo, los valores de correlación fueron superiores a 0,4 aunque no se encontró significación estadística.

En el caso de las mediciones realizadas con Stratus se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la AVlogMAR y el espesor macular en los segmentos temporal externo, superior externo e inferior interno. A excepción del segmento inferior externo el resto de segmentos presentaron unos valores de correlación superiores a 0,4 aunque no fueron estadísticamente significativos (Tablas 16 y 17).

Tabla 16 Correlación entre el grosor macular medido con Cirrus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadios II y III.

	EC	STint	SText	SSint	SSext	SNint	SNext	SIint	SIext
Rho de Spearman	0,11	0,66	0,68	0,69	0,58	0,42	0,53	0,61	0,29
P	p=0,75	p=0,04	p=0,03	p=0,03	p=0,077	p=0,5	p=0,12	p=0,06	p=0,64

Tabla 17 Correlación entre el grosor macular medido con Stratus OCT y la AVlogMAR en pacientes con DNO estadios II y III.

	EC	STint	SText	SSint	SSext	SNint	SNext	SIint	SIext
Rho de Spearman	0,55	0,6	0,82	0,61	0,66	0,4	0,5	0,66	0,29
P	p=0,09	p=0,06	p=0,04	p=0,06	p=0,04	p=0,25	p=0,14	p=0,04	p=0,64

Comparación de la agudeza visual y la campimetría entre pacientes y controles

Al comparar globalmente la AVlogMAR y los índices de la campimetría entre pacientes con DNO y controles se encontró una peor AV ($p = 0,007$) así como una mayor alteración de los índices de la campimetría (DM y DSM con $p = 0,001$ en ambas) (Tabla 18).

Tabla 18 Agudeza Visual y campimetría en pacientes con DNO y controles

	Pacientes con DNO	Controles	P
AV	0,94	0,99	0,007
AVlogMAR	0,033	0,007	0,007
DM (dB)	-5,2	-0,35	0,001
DSM (dB)	4,04	1,7	0,001

P: Mann- Whitney

Comparación de la agudeza visual y la campimetría entre pacientes clasificados por estadios y controles

Se realizaron comparaciones entre los pacientes con DNO agrupados en 4 grupos (Estadio 0, I, II y III) y los controles (Tabla 19).

Estadio 0

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la AVlogMAR respecto al grupo control.

Se encontró un peor DM en ojos en estadio 0 respecto a sujetos normales estadísticamente significativo ($p = 0,003$).

Estadio I

Se encontró una peor AVlogMAR respecto a grupo control estadísticamente significativa ($p = 0,01$).

Se encontraron unos peores valores de los índices de la campimetría respecto a los sujetos normales estadísticamente significativos (DM $p = 0,001$ y DSM $p = 0,02$).

Estadios II y III

Se encontró una peor AVlogMAR respecto a individuos control estadísticamente significativa ($p = 0,016$).

Se encontraron unos peores índices globales de campimetría respecto a sujetos normales de forma estadísticamente significativa (DM y DSM $p = 0,001$ en ambas).

Tabla 19 Agudeza Visual y campimetría en pacientes clasificados según estadios y controles.

	E.0	E. I	E. II	E. III	Controles
AV	0,96	0,93	0,94	0,88	0,99
AVlogMAR	0,02 p = 0,21	0,03 p = 0,01	0,03 p = 0,016	0,08 p = 0,016	0,007
DM (dB)	-2,04 p = 0,003	-3,98 p = 0,001	-6,81 p = 0,001	-17,66 p = 0,001	-0,35
DSM (dB)	2,22 p = 0,3	3,63 p = 0,02	7,46 p = 0,001	8,09 p = 0,001	1,7

P: Mann-Whitney

Comparación de la agudeza visual y la campimetría entre pacientes con drusas ocultas y visibles

Estadio 0 vs Estadios I-II-II

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la AVlogMAR entre los ojos con DNO en estadio 0 y los ojos con DNO visibles (estadios I, II y III) ($p = 0,08$). Se observó unos peores valores de los índices de la campimetría estadísticamente significativos (DM y DSM $p = 0,001$ en ambas) en los ojos con drusas visibles respecto a los ojos con DNO en estadio 0.

Estadio 0 vs Estadio I

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la AVlogMAR entre estadio 0 y estadio I ($p = 0,09$) ni en los valores campimétricos de DM ($p = 0,58$) y DSM ($p = 0,11$).

Estadio I vs Estadio II y III

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la AVlogMAR entre el estadio I y estadios II y III ($p = 0,85$).

En los estadios II y III se encontró una mayor afectación de la campimetría estadísticamente significativa de la DM y DSM respecto al estadio I ($p = 0,023$ y $p = 0,004$ respectivamente).

Defectos campimétricos en pacientes con DNO

Basándonos en el mapa topográfico de Garthway-Heath¹⁵³ se cuantificó la presencia de defectos en el campo visual según el estadio de la enfermedad. Para considerar un defecto en la campimetría se tenían que cumplir los siguientes criterios en al menos una de las 6 regiones del

campo visual: 3 puntos agrupados con disminución de la sensibilidad significativa ($p < 5\%$) de los cuales uno debería tener una significación de $p < 1\%$ o 2 puntos agrupados con una disminución de la sensibilidad significativa de $p < 1\%$.

En nuestra serie 20 de 38 ojos (53%) presentaron defectos campimétricos. En el estadio 0, 6 de 18 ojos (33%) presentaron afectación campimétrica (Figura 22) mientras que en el caso de las DNO visibles fueron 14 de los 20 ojos (70%), con mayor afectación campimétrica a mayor estadio de la enfermedad: 4 de 10 ojos (40%) en el estadio I, 5 ojos (100%) en el estadio II (Figura 23) y 5 ojos (100%) en el estadio III (Figura 24).

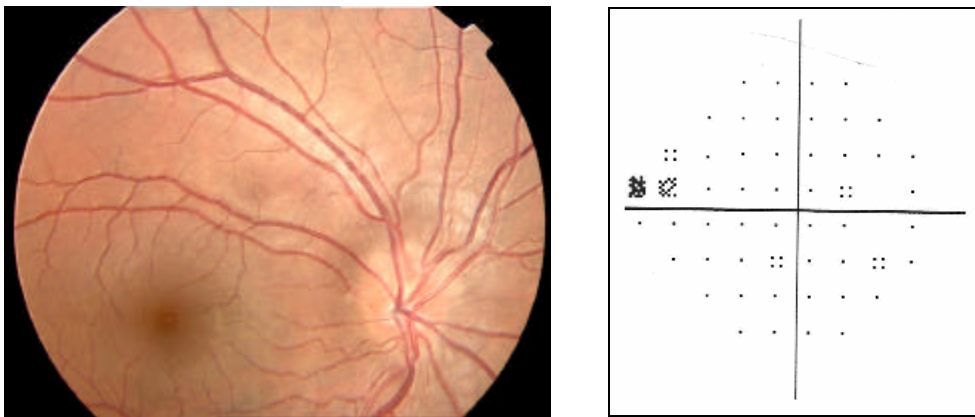


Figura 22 DNO estadio 0 con escasa afectación campimétrica

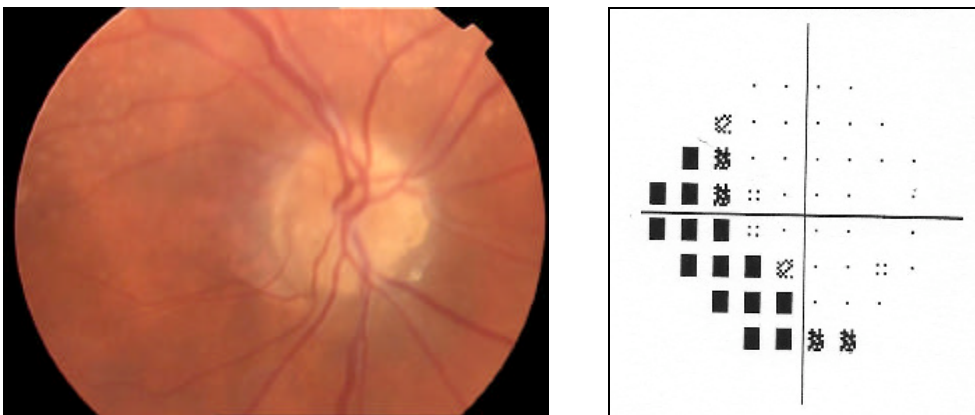


Figura 23 DNO estadio II con defecto moderado campimétrico

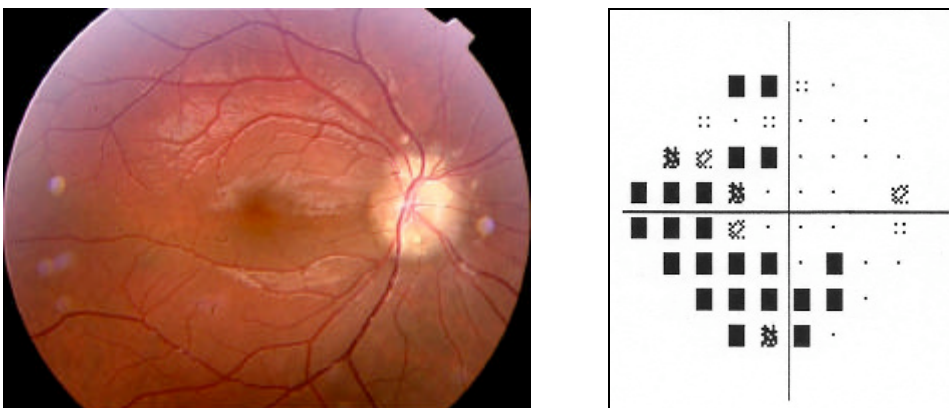


Figura 24 DNO estadio III con su correspondiente afectación campimétrica.

Correlación entre la agudeza visual y la perimetría en pacientes

No se encontró que existiera una correlación lineal estadísticamente significativa entre la AVlogMAR y los índices globales DM y DSM en pacientes con DNO (rho de Spearman -0,2 con $p = 0,17$ y $0,02$ $p = 0,89$ respectivamente).

Correlación entre la agudeza visual y la perimetría en pacientes clasificados por estadios

No se encontró que existiera una correlación lineal estadísticamente significativa entre la AVlogMAR y los índices globales de DM y DSM en pacientes con DNO clasificados según estadios (Tablas 20 y 21).

Tabla 20 Correlación entre la AVlogMAR y la DM en pacientes con DNO clasificados según estadios.

	Rho de Spearman	P
Estadio 0	-0,08	0,7
Estadio I	-0,34	0,33
Estadio II	-0,41	0,2
Estadio III	-0,86	0,06

Tabla 21 Correlación entre la AVlogMAR y la DSM en pacientes con DNO clasificados según estadios.

	Rho de Spearman	P
Estadio 0	0,013	0,96
Estadio I	-0,5	0,1
Estadio II	-0,51	0,22
Estadio III	-0,58	0,3

Relación entre el grosor de la CFN y la perimetría

Se encontró una correlación lineal estadísticamente significativa entre el grosor medio de la CFN y la DM del campo visual en pacientes con DNO tanto con Cirrus como con Stratus (rho de Spearman 0,6 $p = 0,001$ y 0,64 $p = 0,001$ respectivamente). La correlación también fue significativa con la CFN medida en los cuatro cuadrantes con ambas estrategias (Tabla 22).

Tabla 22 Correlación entre el grosor medio de la CFN y la DM del campo visual en pacientes con DNO.

	Cirrus (Rho de Spearman)	P	Stratus (Rho de Spearman)	P
aCFN	0,6	0,001	0,64	0,001
sCFN	0,7	0,001	0,7	0,001
nCFN	0,48	0,002	0,53	0,001
iCFN	0,51	0,001	0,43	0,008
tCFN	0,41	0,01	0,33	0,04

En el estadio 0 se subdividieron los ojos en función de la existencia o no de defectos en la OCT. Un primer grupo (9 ojos) en los que en la OCT no presentaban ningún segmento horario anormal (amarillo o rojo) y un segundo grupo (9 ojos) en el que en la OCT había al menos un segmento anormal (amarillo o rojo). El estudio se realizó con Cirrus OCT. Se observó que en el grupo donde había al menos un segmento de la OCT anormal tanto la DM (-2.14dB) como la DSM (2.27dB) fueron peores que la DM (-1.79dB) y la DSM (2.1dB) del otro grupo donde en la OCT no se observó ningún segmento horario alterado aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la DM ni en la DSM entre ambos grupos ($p = 0,5$ y $p = 0,27$).

Se estudió la correlación entre ambos parámetros en pacientes clasificados según estadio. No se encontró una correlación significativa entre ambos en ninguno de los 4 grupos aunque si se observa una tendencia a mayor correlación a mayor estadio de la enfermedad (Tabla 23).

Tabla 23 Correlación entre el grosor medio de la CFN y la DM del campo visual en pacientes clasificados según estadio.

	Cirrus	P	Stratus	P
Estadio 0	0,2*	0,42	0,13	0,6
Estadio I	0,4	0,26	0,45	0,18
Estadio II	0,4	0,49	0,5	0,39
Estadio III	0,67	0,2	0,8	0,1

*Rho de Spearman

Concordancia en las mediciones de la CFN entre Cirrus y Stratus OCT en pacientes y controles

Para estudiar la concordancia entre los 2 aparatos, Cirrus y Stratus, se empleó el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Se estudió el CCI en todas las mediciones de la CFN realizadas en pacientes y controles (Tabla 24).

Tabla 24 Concordancia mediciones Cirrus-Stratus en la CFN.

	Pacientes (CCI)	Controles (CCI)
aCFN	0,96	0,92
sCFN	0,95	0,89
nCFN	0,81	0,83
iCFN	0,94	0,92
tCFN	0,92	0,93
H1	0,81	0,79
H2	0,75	0,81
H3	0,77	0,73
H4	0,73	0,88
H5	0,70	0,91
H6	0,85	0,91
H7	0,92	0,93
H8	0,78	0,77
H9	0,61	0,75
H10	0,79	0,7
H11	0,83	0,86
H12	0,94	0,86

La mejor concordancia se obtuvo en la medición del grosor promedio de la CFN y del sector superior (CCI = 0,96 y CCI = 0,94 respectivamente) en el caso de los pacientes con DNO mientras que en el caso de los controles la mejor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en la medición del sector temporal seguida de las mediciones realizadas en la media de la CFN y el sector inferior (CCI = 0,93, CCI = 0,92 y CCI = 0,92 respectivamente). Tanto en pacientes como controles la peor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en la medición del sector nasal (CCI = 0,81 y CCI = 0,83 respectivamente).

Al estudiar la concordancia de la medición por segmentos horarios entre los dos aparatos, la mejor concordancia se obtuvo en la medición de la H12 (CCI = 0,94) en el caso de los pacientes con DNO mientras que en el caso de los controles la mejor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en la medición de la H7 (CCI = 0,93). La peor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en la medición de la H9 en el caso de los pacientes y de la H10 en el caso de los controles (CCI = 0,61 y CCI = 0,7 respectivamente).

Se realizó un análisis de Bland-Altman del grosor medio de la CFN (Figura 29) y de la CFN en los 4 cuadrantes (Figuras 25, 26, 27 y 28) de los pacientes con DNO y de los sujetos normales.

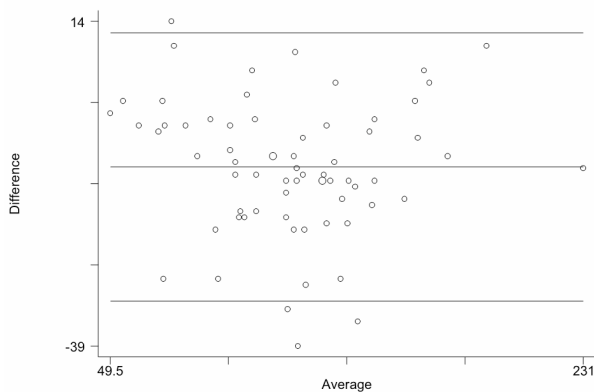


Figura 25 CFN Sector Superior

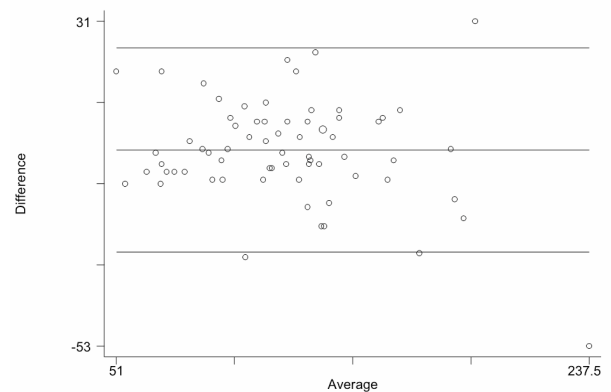


Figura 26 CFN Sector Inferior

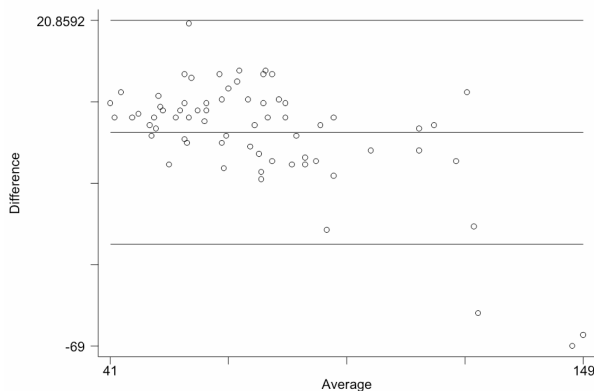


Figura 27 CFN Sector Nasal

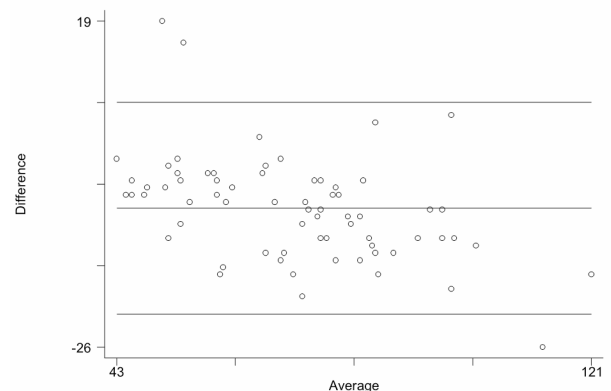


Figura 28 CFN Sector Temporal

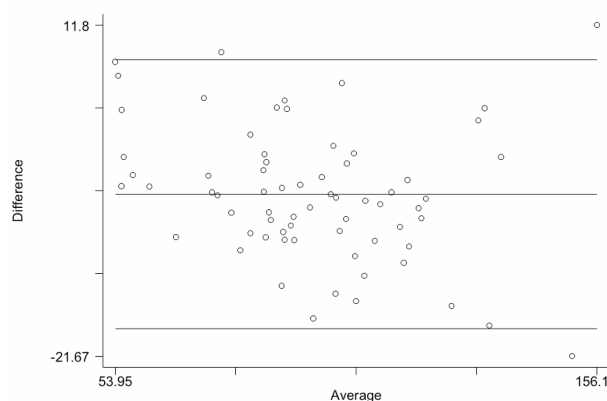


Figura 29 Grosor medio CFN

Concordancia en las mediciones del espesor macular entre Cirrus y Stratus OCT en pacientes y controles

Para estudiar la concordancia entre los 2 aparatos, Cirrus y Stratus, se empleó el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Se estudió el CCI en las mediciones de los 9 segmentos maculares realizadas en pacientes y controles (Tabla 25).

Tabla 25 Concordancia mediciones Cirrus-Stratus en las mediciones del espesor macular.

	Pacientes (CCI)	Controles (CCI)
Espesor macular central	0,67	0,81
Sector temporal interno	0,78	0,91
Sector temporal externo	0,77	0,92
Sector superior interno	0,81	0,85
Sector superior externo	0,82	0,87
Sector nasal interno	0,77	0,94
Sector nasal externo	0,89	0,93
Sector inferior interno	0,79	0,85
Sector inferior externo	0,7	0,86

En el caso de los pacientes con DNO la mejor concordancia se obtuvo en la medición de los sectores nasal externo, superior externo y superior interno (CCI = 0,89, CCI = 0,82 y CCI = 0,81

respectivamente), mientras que en el caso de los controles la mejor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en las mediciones de los sectores nasal interno, nasal externo, temporal externo y temporal interno (CCI = 0,94, CCI = 0,93, CCI = 0,92 y CCI = 0,91 respectivamente). Tanto en pacientes como controles la peor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en la medición del espesor macular central (CCI = 0,67 y CCI = 0,81 respectivamente).

Se realizó un análisis de Bland-Altman del espesor macular central tanto de los pacientes con DNO y de los sujetos normales (Figura 30).

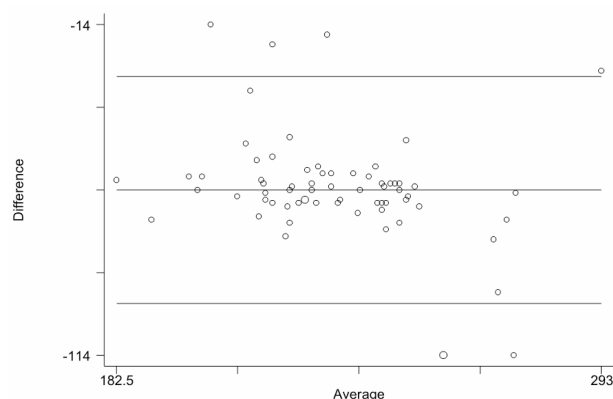


Figura 30 Espesor macular central

Relación topográfica entre el espesor de la CFN y la localización de defectos en la campimetría

Se procedió a correlacionar las mediciones de la CFN dividida en 4 cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) obtenidas con el Cirrus y Stratus OCT con la media (en decibelios) obtenida de la suma de los puntos examinados en cada uno de los seis sectores del campo visual siguiendo la orientación topográfica de Garthway-Heath¹⁵³ (Tablas 26 y 27) (Figura 31).

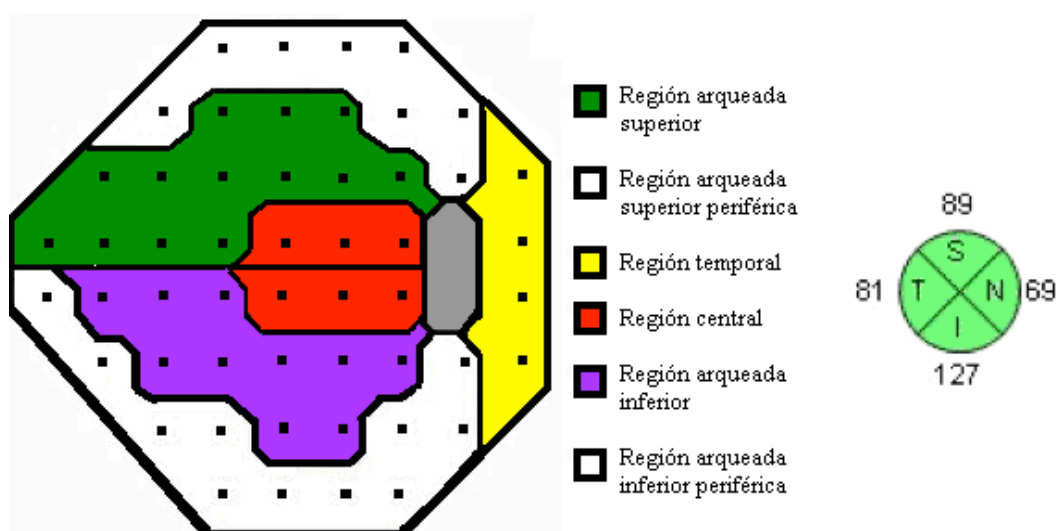


Figura 31 Orientación topográfica del campo visual según Garthway-Heath (imagen izquierda). CFN del disco óptico dividida en 4 sectores

Sector superior

Se encontró que existía una buena correlación lineal entre el espesor de la CFN en el cuadrante superior del disco óptico y las regiones arqueada inferior y arqueada inferior periférica de la campimetría de forma estadísticamente significativa tanto con Cirrus como con Stratus. También de forma significativa y con ambas estrategias se encontró una correlación lineal con las regiones central, arqueada superior y arqueada superior periférica aunque con menores valores de correlación. No se encontró correlación lineal con la zona temporal de la perimetría.

Sector inferior

Se encontró de forma significativa una buena correlación lineal entre el espesor de la CFN en el cuadrante inferior del disco óptico y las regiones arqueada superior y arqueada superior periférica de la campimetría, tanto con Cirrus como con Stratus. También con ambas estrategias y de forma significativa se encontró una correlación lineal con las regiones central, arqueada inferior y arqueada inferior periférica. No se encontró correlación lineal con la zona temporal de la perimetría.

Sector nasal

Se encontró, de forma significativa tanto con Cirrus como con Stratus una correlación lineal entre el espesor de la CFN en el cuadrante nasal del disco óptico y las regiones arqueada superior, arqueada superior periférica, central, arqueada inferior y arqueada inferior periférica de la campimetría.. No se encontró correlación lineal con la zona temporal de la perimetría.

Sector temporal

Se encontró de forma significativa y con ambas estrategias una correlación lineal entre el espesor de la CFN en el cuadrante temporal y las regiones arqueada inferior, arqueada superior y central de la campimetría. No se encontró correlación lineal con las regiones temporal, arqueada superior y arqueada inferior periféricas de la perimetría.

Tabla 26 Relación topográfica entre el grosor de la CFN medido con Cirrus OCT y la localización de los defectos en la campimetría.

		Regiones del campo visual con defecto campimétrico					
CFN		Arqueada superior	Arqueada superior periférica	Arqueada inferior	Arqueada inferior periférica	Central	Temporal
Sector Superior		0,63*	0,44	0,71	0,66	0,48	0,31
	P	0,001	0,006	0,001	0,001	0,002	0,057
Sector Inferior		0,65	0,44	0,5	0,4	0,4	0,26
	P	0,001	0,006	0,001	0,014	0,014	0,11
Sector Nasal		0,6	0,38	0,52	0,48	0,32	0,24
	P	0,001	0,02	0,001	0,002	0,047	0,14
Sector Temporal		0,47	0,19	0,35	0,3	0,25	0,025
	P	0,003	0,26	0,031	0,064	0,042	0,8

*: Rho de Spearman

Tabla 27 Relación topográfica entre el grosor de la CFN medido con Stratus OCT y la localización de los defectos en la campimetría.

		Regiones del campo visual con defecto campimétrico					
CFN		Arqueada superior	Arqueada superior periférica	Arqueada inferior	Arqueada inferior periférica	Central	Temporal
Sector Superior		0,64*	0,46	0,7	0,68	0,56	0,36
	P	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001	0,067
Sector Inferior		0,6	0,38	0,46	0,36	0,37	0,24
	P	0,001	0,02	0,004	0,028	0,02	0,15
Sector Nasal		0,61	0,42	0,57	0,48	0,42	0,26
	P	0,001	0,009	0,001	0,002	0,008	0,11
Sector Temporal		0,39	0,15	0,42	0,23	0,26	0,09
	P	0,016	0,36	0,009	0,17	0,02	0,95

*: Rho de Spearman

Relación entre la localización del defecto de la CFN medido mediante OCT y la localización del defecto campimétrico

Se procedió a estudiar la asociación entre la localización del defecto de la CFN, medido en 4 cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) obtenido con el Cirrus y Stratus OCT y la localización de defectos en cada uno de los seis sectores del campo visual siguiendo la orientación topográfica de Garthway-Heath¹⁵³ en pacientes con DNO (N = 38) (Tablas 28 y 29).

Para considerar afectación de la CFN se empleó como criterio de inclusión la presencia de al menos un segmento horario alterado (rojo o amarillo) de los 3 segmentos que constituyen cada cuadrante. Para considerar un defecto en la campimetría se tenían que cumplir los siguientes criterios en al menos una de las 6 regiones del campo visual: 3 puntos agrupados con disminución de la sensibilidad significativa ($p < 5\%$) de los cuales uno debería tener una significancia de $p < 1\%$ o 2 puntos agrupados con una disminución de la sensibilidad significativa de $p < 1\%$.

Para facilitar el estudio se estudió cada cuadrante con las regiones del campo visual donde era esperable según el mapa topográfico encontrar asociación:

- Sector superior del disco óptico con las regiones arqueada inferior, arqueada inferior periférica y central.
- Sector inferior del disco óptico con las regiones arqueada superior, arqueada superior periférica y central (Figura 32).
- Sector nasal del disco óptico con las regiones arqueada superior periférica, arqueada inferior periférica y temporal
- Sector temporal del disco óptico con las regiones arqueada superior, arqueada inferior y central.

En los pacientes en los que existía afectación de la CFN en el cuadrante superior y defecto campimétrico, la localización del mismo se situó en el 65% y 55% de los casos para Cirrus y en el 53,2% y 52,6% para Stratus en las regiones arqueada inferior periférica y arqueada inferior respectivamente de forma estadísticamente significativa con ambas estrategias ($p = 0.001$).

En el grupo de pacientes con afectación de la CFN en el cuadrante inferior y afectación campimétrica, en el 44 % y 61,1% de los casos para Cirrus y en el 50% y 61,1% para Stratus el defecto se localizó en las regiones arqueada superior y arqueada superior periférica respectivamente de forma estadísticamente significativa con ambas estrategias ($p = 0,002$ y $p = 0,003$ para Cirrus y $p = 0,003$ y $p = 0,003$ para Stratus).

En el grupo de pacientes con que presentaron un defecto de la CFN en el cuadrante nasal y afectación campimétrica, en el 75% y 50% de los casos para Cirrus y en el 76,9% y 61,5% para Stratus, la localización del defecto del campo visual se situó en las regiones arqueada inferior

periférica y arqueada superior periférica de forma estadísticamente significativa.

Finalmente, en aquellos pacientes que presentaron un defecto de la CFN localizado en el cuadrante temporal del disco óptico y afectación campimétrica, en el 75% y 87,5 % de los casos para Cirrus y en el 60% y 70% para Stratus, el defecto campimétrico se localizó en las regiones arqueadas superior e inferior del campo visual de forma estadísticamente significativa.

Tabla 28 Asociación entre la localización del defecto de la CFN en el Cirrus OCT y la localización del defecto en el campo visual.

Defecto de CFN en la OCT	Regiones del campo visual con defecto campimétrico		
	Arqueada inferior periférica	Arqueada inferior	Central
Sector superior	65% $p = 0,001$	55% $p = 0,001$	20% $p_1 = 0,34$
Sector inferior	Arqueada superior periférica	Arqueada superior	Central
	44% $p_1 = 0,02$	61,1% $p = 0,003$	16,7% $p_1 = 0,65$
Sector nasal	Arqueada inferior periférica	Arqueada superior periférica	Temporal
	75% $p_1 = 0,034$	50% $p_1 = 0,17$	25% $p_1 = 0,28$
Sector temporal	Arqueada superior	Arqueada inferior	Central
	75% $p_1 = 0,034$	87,5% $p_1 = 0,001$	37,5% $p_1 = 0,053$

p: Chi-cuadrado de Pearson

p_1 : Estadístico exacto de Fisher

Tabla 29 Asociación entre la localización del defecto de la CFN en el Stratus OCT y la localización del defecto en el campo visual.

Defecto de CFN en la OCT	Regiones del campo visual con defecto campimétrico		
	Arqueada inferior periférica	Arqueada inferior	Central
Sector superior	63,2% $p = 0,001$	52,6% $p = 0,001$	15,8% $p = 0,63$
Sector inferior	Arqueada superior periférica	Arqueada superior	Central
	50% $p_1 = 0,003$	61,1% $p = 0,003$	16,7% $p_1 = 0,65$
Sector nasal	Arqueada inferior periférica	Arqueada superior periférica	Temporal
	76,9% $p_1 = 0,001$	61,5% $p_1 = 0,001$	23,1% $p_1 = 0,31$
Sector temporal	Arqueada superior	Arqueada inferior	Central
	60% $p_1 = 0,12$	70% $p = 0,002$	30% $p_1 = 0,1$

p: Chi-cuadrado de Pearson

p_1 : Estadístico exacto de Fisher

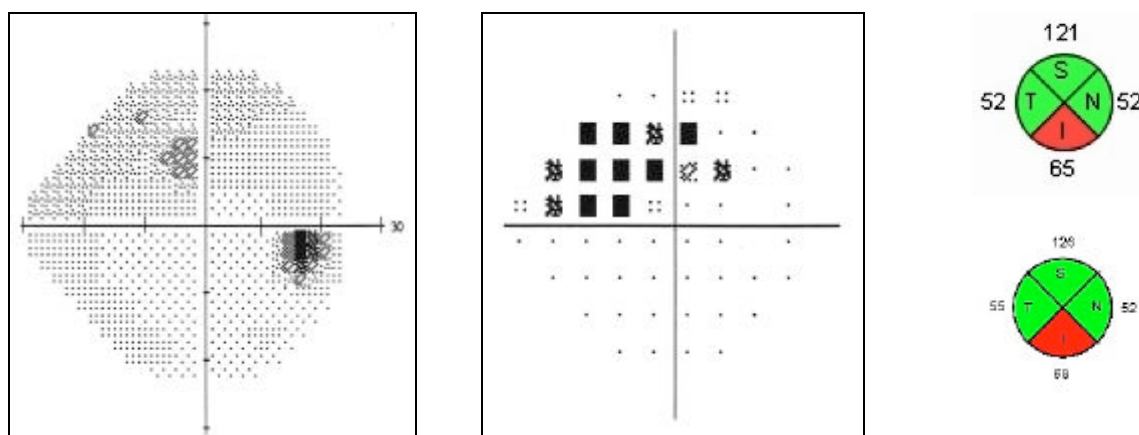


Figura 32 Correlación entre la localización del defecto campimétrico superior y la localización inferior del defecto de la CFN medido con Cirrus y Stratus OCT

Relación entre localización de las DNO y la localización del defecto campimétrico

Se procedió a estudiar la asociación entre la localización de las DNO en el disco óptico y la localización de defectos en cada uno de los seis sectores del campo visual siguiendo la orientación topográfica de Garthway-Heath¹⁵³ (Tabla 30).

El estudio se realizó en el grupo de DNO visibles (N = 20), mediante oftalmoscopia indirecta o mediante revisión de la fotografía de fondo de ojo, se dividió el disco óptico en cuatro cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) y se buscó la presencia o no de drusas en cada sector. Para considerar un defecto en la campimetría se tenían que cumplir los siguientes criterios en al menos una de las 6 regiones del campo visual: 3 puntos agrupados con disminución de la sensibilidad significativa ($p < 5\%$) de los cuales uno debería tener una significación de $p < 1\%$ o 2 puntos agrupados con una disminución de la sensibilidad significativa de $p < 1\%$.

Para facilitar el estudio se estudió cada cuadrante con las regiones del campo visual donde era esperable según el mapa topográfico encontrar asociación:

- Sector superior del disco óptico con las regiones arqueada inferior, arqueada inferior periférica y central (Figura 33).
- Sector inferior del disco óptico con las regiones arqueada superior, arqueada superior periférica y central.
- Sector nasal del disco óptico con las regiones arqueada superior periférica, arqueada inferior periférica y temporal
- Sector temporal del disco óptico con las regiones arqueada superior, arqueada inferior y central.

En los pacientes en los que las drusas se localizaron en el cuadrante superior y existía afectación campimétrica, la localización del defecto campimétrico se situó en el 58% y 53% de los casos en las regiones arqueada inferior periférica y arqueada inferior respectivamente.

En el grupo de pacientes con drusas en el cuadrante inferior y afectación campimétrica, en el 53 % y 67% de los casos el defecto se localizó en las regiones arqueada superior y arqueada superior periférica respectivamente siendo estadísticamente significativo en el último caso.

En el grupo de pacientes con drusas en el cuadrante nasal y afectación campimétrica, más de la mitad de los casos la localización del defecto del campo visual se situó en las regiones temporal (50%), arqueada superior periférica (67%) y arqueada inferior periférica (100%) de forma estadísticamente significativa en el último caso.

Finalmente, en aquellos pacientes con drusas localizadas en el cuadrante temporal del disco óptico que presentaron afectación campimétrica, en el 73% de los casos el defecto campimétrico se localizó en las regiones arqueadas superior e inferior del campo visual y solo en un 27 % el defecto se localizó en la región central del campo visual

Tabla 30. Asociación entre la localización de las DNO en el disco óptico y la localización del defecto en el campo visual.

Localización de las DNO	Regiones del campo visual con defecto campimétrico		
	Arqueada inferior periférica	Arqueada inferior	Central
Sector superior N = 19	58% p = 0,45	53% p = 0,5	21% p = 0,8
Sector inferior N = 15	Arqueada superior periférica	Arqueada superior	Central
	53% p = 0,055	67% p = 0,033	26,7% p = 0,28
Sector nasal N = 11	Arqueada inferior periférica	Arqueada superior periférica	Temporal
	100% p = 0,014	67% p = 0,16	50% p = 0,06
Sector temporal N = 6	Arqueada superior	Arqueada inferior	Central
	73% p = 0,07	73% p = 0,07	27,3% p = 0,37

p: Estadístico exacto de Fisher

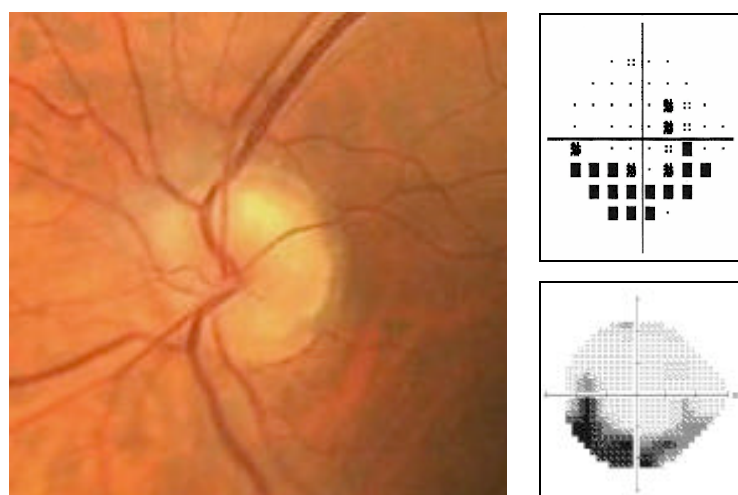


Figura 33 Relación entre la localización superior de las DNO y la localización inferior del defecto campimétrico.

Relación entre la localización de las DNO y la localización del daño estructural

Se procedió a estudiar la asociación entre la localización de las DNO en el disco óptico y la localización del daño estructural medido en 4 cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) obtenido con el Cirrus y Stratus OCT (Tabla 31).

El estudio se realizó en el grupo de DNO visibles (N = 20), mediante oftalmoscopia indirecta o mediante revisión de la fotografía de fondo de ojo, se dividió el disco óptico en cuatro cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) y se buscó la presencia o no de drusas en cada sector. Para considerar afectación de la CFN se empleó como criterio de inclusión la presencia de al menos un segmento horario alterado (rojo o amarillo) de los 3 segmentos que constituyen cada cuadrante.

Tabla 31 Asociación entre la localización de las DNO en el disco óptico y la localización del defecto de la CFN medida con Cirrus y Stratus OCT.

Localización de las DNO	Defecto de la CFN en la OCT			
	Cirrus	P	Stratus	P
Sector Superior N = 19	63,2%	p = 0,65	52,6%	p = 0,55
Sector Nasal N = 11	50%	p = 0,22	83,3%	p = 0,16
Sector Inferior N = 15	73,3%	p = 0,29	80%	p = 0,13
Sector Temporal N = 6	27,3%	p = 0,64	27,3%	p = 0,64

p: Estadístico exacto de Fisher

Se encontró, aunque sin ser significativo, en los pacientes con drusas localizadas en los cuadrantes superior, nasal e inferior, el 63,2%, 50% y 73.3% respectivamente presentaron un defecto de la CFN medido con Cirrus en la misma localización que las drusas. En el caso de Stratus los valores fueron 52,6%, 83,3% y 80% respectivamente (Figura 34).

En aquellos pacientes donde las drusas se localizaron en el cuadrante temporal solo un 27% presentaron un defecto de la CFN en la misma localización.

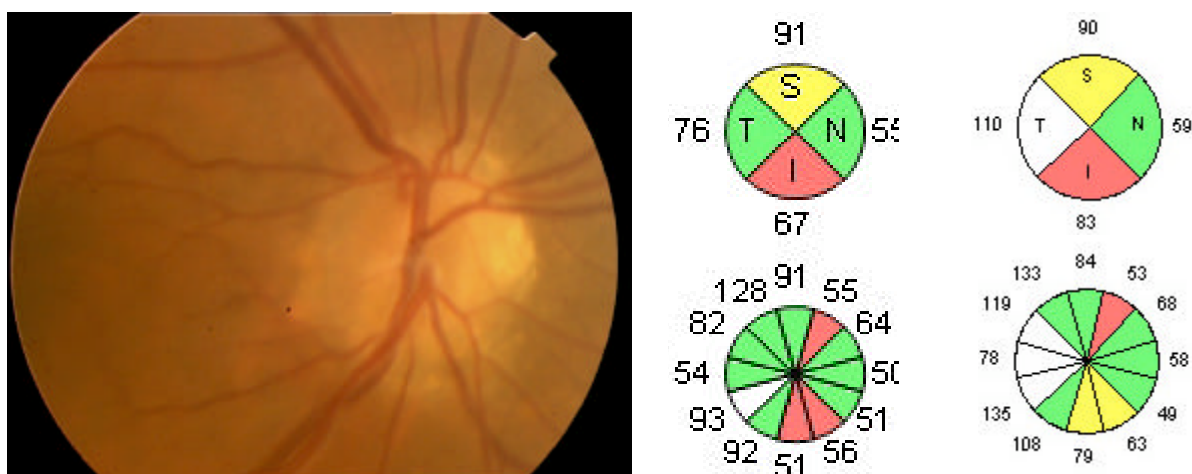


Figura 34 DNO visibles preferentemente en los sectores superior e inferior del disco óptico se asocian con la localización de los defectos de la CFN en los mismos sectores medidos con Cirrus y Stratus OCT

Comparación del tamaño del disco óptico entre pacientes y controles

En cuanto a la valoración mediante OCT, en la Tabla 32 se recogen los valores del área integrada vertical del anillo y el área de disco en sujetos normales y pacientes con DNO.

Tabla 32 Valores del área integrada vertical del anillo y área de disco según la tomografía de coherencia óptica en los pacientes con DNO y controles.

	Área integrada vertical del anillo (mm ³)	Área del disco (mm) ²
Pacientes con DNO	2 ± 1,45	2,46 ± 0,64
Controles	0,64 ± 0,46	1,85 ± 0,27
P	< 0,001	< 0,001

Área integrada vertical del anillo (AIVA)

En pacientes con DNO el área integrada vertical del anillo resultó ser significativamente mayor que en el grupo control ($p < 0,001$) (Figura 35).

Área de disco

El área de disco en pacientes con DNO fue significativamente mayor respecto al grupo control ($p < 0,001$).

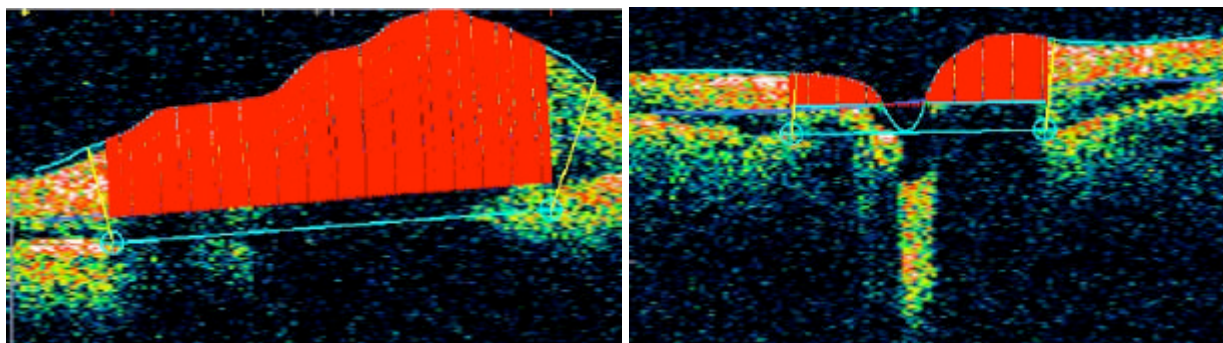


Figura 35 CNO en paciente con DNO (imagen izquierda) y en paciente normal (imagen derecha)

Comparación del tamaño del disco entre pacientes clasificados por estadios y controles

En la Tabla 33 se recogen los valores del área integrada vertical del anillo y el área de disco en sujetos normales y pacientes con DNO clasificados por estadios.

Tabla 33 Valores del área integrada vertical del anillo y área de disco según el Stratus OCT en los pacientes con DNO y controles.

	Área integrada vertical del anillo (mm ³)	Área del disco (mm ²)
Controles	0,64 ± 0,45	1,85 ± 0,26
Estadio 0	1,9 ± 1,43 p = 0,001	2,6 ± 0,77 p = 0,002
Estadio I	1,3 ± 1,05 p = 0,01	2,11 ± 0,42 p = 0,07
Estadio II	2,78 ± 0,64 p = 0,001	2,62 ± 0,35 p = 0,001
Estadio III	2,95 ± 2,13 p = 0,03	2,55 ± 0,61 p = 0,02

Área integrada vertical del anillo (AIVA)

El área integrada vertical del anillo resultó ser significativamente mayor en todos los estadios de DNO que en el grupo control, con una tendencia a mayor estadio de la enfermedad mayor área integrada vertical del anillo.

Área de disco

El área de disco resultó ser significativamente mayor en todos los estadios de DNO que en el grupo control, con una tendencia a mayor estadio de la enfermedad mayor área de disco.

Comparación del tamaño del disco entre pacientes con drusas ocultas y visibles

Estadio 0 vs Estadio I

No se encontraron diferencias estadísticamente entre ambos grupos en el AIVA ($p = 0,3$) y Área del disco ($p = 0,12$).

Estadio I vs Estadios II y III

Se encontró una mayor AIVA y área del disco en pacientes con DNO estadios II y III frente a pacientes con DNO estadio I de forma estadísticamente significativa ($p = 0,016$ y $p = 0,023$ respectivamente).

Papel de la OCT en el diagnóstico diferencial del Pseudopapiledema

En un estudio realizado recientemente¹³¹ se han propuesto una serie de características cualitativas y cuantitativas que podrían ayudar a diferenciar mediante OCT el edema de disco frente a la presencia de DNO. En el caso del edema del disco óptico: la presencia de un espacio hiporreflectivo con un contorno regular, una disminución gradual del espesor del mismo desde el centro de la CNO hacia la periferia y, un espesor de la CFN fundamentalmente en el cuadrante nasal con un valor superior a $86 \mu\text{m}$. Por otro lado, en el caso de las DNO: un espacio hiporreflectivo con un contorno irregular, un descenso abrupto del espesor del mismo hacia la periferia de la CNO y un espesor de la CFN en el cuadrante nasal inferior a $86 \mu\text{m}$.

En un estudio realizado en 2005¹⁵⁵ se observó que la OCT podría servir de ayuda para realizar el diagnóstico diferencial del pseudopapiledema. La presencia de al menos 7 segmentos horarios blancos contiguos indicaba la presencia de papiledema.

En los 18 ojos con DNO estadio 0 la media del espesor de la CFN en el cuadrante nasal con Cirrus y Stratus fue $83,94 \pm 21,31 \mu\text{m}$ y $102,69 \pm 43,26 \mu\text{m}$ respectivamente.

Con Cirrus 8 ojos (44%) presentaron un espesor de la CFN en el cuadrante nasal superior a 86

μm mientras que con Stratus OCT fueron 12 (67%).

Se estudió la morfología de la cabeza del nervio óptico en la imagen obtenida por el Stratus, analizando de forma subjetiva la presencia o no de un disco óptico elevado con un contorno irregular. De los 18 ojos analizados, el 100% presentaron dicha morfología (Figuras 36 y 37).

Por otra parte, se cuantificó el número máximo de segmentos horarios blancos contiguos en el disco óptico obtenidos con Stratus OCT. De los 18 ojos analizados, la máxima contigüidad de segmentos horarios blancos fue de 6 y se encontró en 1 ojo (Tabla 34).

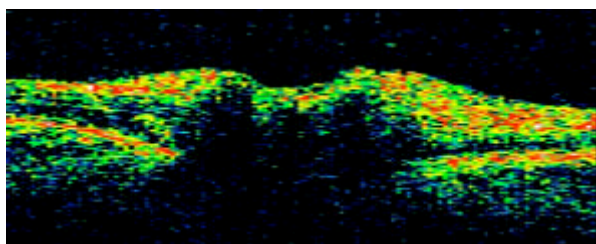


Figura 36 Espacio hiporreflectivo de contorno irregular en paciente con DNO ocultas

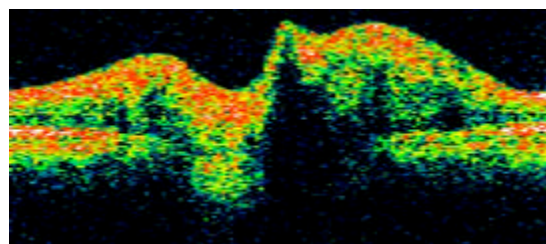







Figura 37 Espacio hiporreflectivo de contorno irregular en paciente con DNO ocultas

Tabla 34 Segmentos horarios blancos contiguos en el disco óptico obtenidos con Stratus OCT en pacientes con DNO ocultas.

Nº de segmentos horarios blancos contiguos con Stratus OCT		Ojos con DNO ocultas
2		5
3		3
4		2
5		4
6		1

DISCUSIÓN

Estudio de la CFN en pacientes con DNO

En este estudio la CFN en pacientes con DNO era significativamente menor que en sujetos normales, resultados que corroboran las conclusiones de estudios anteriores. Los defectos de la CFN asociados a las DNO ya habían sido observados en estudios anteriores mediante fotografías del fondo de ojo⁹⁵ y pruebas histológicas.⁹⁶

El primer estudio sobre DNO y OCT se realizó en 1998.¹⁷ En dicho estudio Rho y colaboradores evaluaron 23 ojos de 15 pacientes con DNO encontrando que el espesor de la CFN medida en los cuadrantes superior e inferior era significativamente menor en pacientes con DNO visibles respecto a sujetos normales.

En un estudio posterior realizado por Bernardczyk-Meller *et al.*⁷⁹ en 7 pacientes con DNO visibles los resultados fueron similares.

En nuestra serie solo se encontró una reducción significativa del espesor de la CFN en el cuadrante superior, lo que probablemente puede atribuirse a la diferencia en estadios de los pacientes incluidos, ya que en nuestro estudio un 45% presentaban drusas ocultas, mientras que en la serie de Rho *et al.* el porcentaje de ojos con DNO estadio 0 era ligeramente inferior (37%).

En nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas en el espesor de la CFN entre pacientes con DNO estadio 0 y sujetos normales.

En estudios previos se ha visto que el adelgazamiento del grosor medio de la CFN es infrecuente en pacientes con DNO ocultas, aunque sí pueden existir defectos focales.

Mustonen⁹⁵ mediante estudios de fotografías de fondo de ojo demostró que pacientes con DNO ocultas no asociaban defectos de la CFN, hecho que más tarde corroboraron los estudios realizados por Rho¹⁷ y Katz.⁹⁸ Este último estudió la CFN mediante OCT en 21 ojos de 16 pacientes con DNO ocultas y perimetría normal. Todos los pacientes presentaron un grosor medio de la CFN dentro de los límites normales, si bien es cierto que algunos presentaban defectos focales de dudosa significación clínica. Así, analizando 252 segmentos, el 91% eran normales, el 7% borderline y el 2% tenían disminución de la CFN.

En tercer lugar, en nuestro trabajo se ha visto a mayor estadio de la enfermedad, o lo que es lo mismo, a mayor visibilidad de las drusas, el adelgazamiento de la CFN es mayor y en mayor número de localizaciones. En nuestra serie, en pacientes con DNO visibles tanto el espesor medio como la CFN en el cuadrante superior estaban disminuidos respecto a sujetos normales, partiendo de un adelgazamiento de 19 μm y 39 μm para el grosor medio y el cuadrante superior en el estadio I respectivamente respecto a sujetos normales, frente a un adelgazamiento de 36 μm y 49 μm respectivamente en el estadio III.

En el caso del estudio realizado por Rho,¹⁷ encontraron una reducción del espesor de la CFN

en los cuadrantes superior e inferior respecto a los sujetos normales pero no aportan datos cuantitativos por lo que no pudimos comparar sus resultados con los encontrados en nuestra serie.

Estudio del espesor macular en pacientes con DNO

Hasta la fecha, no existe ningún estudio que analice el espesor macular mediante OCT en pacientes con DNO. En nuestra serie, al comparar el espesor macular entre pacientes con DNO y sujetos sanos no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los sectores evaluados.

Tampoco se encontraron diferencias al dividir la muestra en los diferentes estadios de DNO.

Correlación entre el grosor de la CFN y la agudeza visual en pacientes con DNO

Hasta hoy, son escasos los intentos de establecer una relación entre el grosor de la CFN y la pérdida visual en esta patología. Así, uno de los objetivos de este trabajo era conocer si existía una correlación entre la agudeza visual y el grosor de la capa de fibras nerviosas en pacientes con DNO.

Existen diversos estudios donde se ha intentado caracterizar la relación entre la CFN y la pérdida visual en distintas patologías del nervio óptico.^{123,125,156}

Se ha visto que tras un episodio de neuritis óptica se produce una pérdida significativa de la CFN del nervio óptico que puede alcanzar el 33% frente a valores normales. Esta pérdida de fibras nerviosas se relaciona con la función visual de tal forma que podemos estimar que la pérdida de 4 μm de la CFN condicionaría la pérdida de una línea de agudeza.¹⁵⁷

Del mismo modo en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), se ha demostrado que el grosor de la CFN medido mediante OCT se correlaciona de forma significativa con la agudeza visual,¹²⁵ concretamente, el espesor de la CFN en el cuadrante temporal medido mediante OCT era un buen indicador de la agudeza visual en pacientes con NOIA-NA.

En nuestro trabajo, al estudiar la relación del grosor de la CFN y la AV en pacientes con DNO de forma global, no se encontró una correlación entre ambas, ya fuera estudiando del grosor medio de la CFN o la CFN medida por cuadrantes con Cirrus o con Stratus. Esto podría explicarse por una parte por el alto nivel de corte de AV como criterio de inclusión (AVMC = 20/30) y porque la mayor parte de los pacientes de nuestra serie presentaban DNO estadio 0 (18 de 38 ojos) con una buena AV.

Sin embargo, al estudiar la misma relación en pacientes clasificados según estadios, ésta sí resultó significativa en estadios avanzados de la enfermedad (estadios II y III) tanto con el grosor medio de la CFN como la CFN en los cuadrantes superior, inferior y nasal medidos con Cirrus y con Stratus. Los valores de correlación entre la AV y la CFN medidos con ambas estrategias fueron muy similares.

Aunque en estudios previos se ha visto que la afectación del cuadrante temporal puede ser un buen marcador de daño en la visión central, en nuestra serie no hemos podido corroborar esta hipótesis.

Correlación entre el espesor macular y la agudeza visual en pacientes con DNO

El espesor macular se ve afectado tanto en patologías retinianas como en las neuropatías. Dentro de las patologías maculares, la AV se ve afectada tanto en aquellas patologías donde existe un aumento del espesor macular como en la degeneración macular asociada a la edad, el edema macular diabético,¹⁵⁸ el edema macular secundario a uveítis¹⁵⁹ o a oclusión de vena central de la retina;¹⁶⁰ como en aquellas patologías donde existe una reducción del espesor del mismo como la enfermedad de Stargardt¹⁶¹ o la distrofia macular viteliforme del adulto¹⁶² entre otras.

Dentro del grupo de las neuropatías, en la neuropatía glaucomatosa el espesor macular se encuentra reducido respecto a sujetos normales, siendo el espesor menor en estadios más evolucionados de la enfermedad,¹⁶³⁻¹⁶⁵ con una afectación preferente de los segmentos inferiores.¹⁶⁶

En la neuritis óptica se ha visto una reducción del espesor macular respecto a sujetos normales afectándose preferentemente las regiones centrales de la mácula.^{156,167}

En un estudio reciente realizado en 24 pacientes con NOIA-NA, encontraron que el espesor macular central del ojo afecto se encontraba disminuido respecto al ojo sano, así como una correlación significativa entre la agudeza visual y el espesor macular en los segmentos nasal interno y nasal externo.¹⁶⁸

En nuestro trabajo no se encontró que existiera una correlación significativa entre la AV y el espesor macular, medido tanto con Cirrus como con Stratus, al evaluar globalmente todos los pacientes con DNO.

Al realizar el estudio por estadios en el estadio 0 se encontró una correlación significativa entre la agudeza visual y el espesor macular preferentemente con los sectores externos, medido con ambas estrategias. En este estadio tanto el número de sectores correlacionados como el grado de correlación fue mayor al realizar las medidas con Stratus.

En el estadio I no se encontró dicha correlación. En los estadios II y III, al realizar las mediciones con Cirrus se encontró una correlación entre la agudeza visual y los sectores maculares temporal interno, temporal externo y superior interno. Al realizar las mediciones con Stratus se encontró dicha correlación con los sectores temporal externo, superior externo e inferior interno. A excepción del espesor macular central y el sector inferior externo en el caso de Cirrus y el sector inferior externo en el caso de Stratus, el resto de sectores maculares aunque sin significación

estadística presentaron unos valores de correlación superiores a 0,4. Las discrepancias en las mediciones realizadas con ambas estrategias en dichos cuadrantes se deben a que el grado de concordancia en los mismos es inferior o ligeramente superior a 0.8.

Agudeza visual y perimetría en pacientes con DNO

Agudeza visual

Desde el punto de vista clínico la disminución de agudeza visual debida a la presencia de drusas es poco frecuente y cuando se produce suele estar asociada a defectos campimétricos severos.^{14,78}

En nuestra serie hemos encontrado una peor agudeza visual y peores índices globales de campimetría en pacientes con DNO (AV 0,94 y DM -5,2dB) respecto a sujetos normales (AV 0,99 y DM -0,35dB) de forma estadísticamente significativa. Estos resultados coinciden con estudios anteriores.

Mustonen⁵⁴ en su estudio en 307 ojos con DNO, 57 presentaban afectación de la agudeza visual. Scholl¹⁷⁸ encontró una AV menor de 0,8 en 8 de 29 ojos con DNO.

Además en nuestro trabajo hemos visto que a mayor estadio, peor es la agudeza visual y mayor es la severidad de las alteraciones campimétricas.

En el caso de la AV se observó una disminución de la misma respecto a sujetos normales (AV 0,99) en los estadios I (AV 0,93), estadio II (AV 0,94) y estadio III (AV 0,88) con una peor agudeza visual a mayor estadio de la enfermedad.

Al evaluar por estadios, los pacientes con DNO ocultas no presentaron una peor agudeza visual que los sujetos normales (AV 0,96 y AV 0,99), aunque sí una peor DM (-2,04dB y -0,35dB).

Estudios previos demuestran que la afectación de la agudeza visual y los defectos campimétricos son infrecuentes en pacientes con DNO ocultas.

En el estudio realizado por Katz y colaboradores⁹⁸ en 58 ojos de 41 pacientes con DNO ocultas, 53 ojos presentaron una AV de 1, y una DM media de -1,25dB.

En un estudio realizado por Wilkins y colaboradores⁸⁷ en 92 ojos con DNO, 59 ojos (64%) tenían una AV de 1 y solo 2 pacientes con AV < 0,5, tanto la DM como la prevalencia de defectos campimétricos fueron menores en pacientes con DNO ocultas (-4,14dB y 36% respectivamente) frente a pacientes con DNO visibles (-5,93dB y 73%).

Al igual que la agudeza visual, los índices globales de la campimetría fueron peores en el estadio I (DM-3,98dB y DSM 3,63dB), en el estadio II (DM-6,81dB y DSM 7,46dB) y en el estadio III (DM-17,66 dB y DSM 8,09dB) respecto a sujetos normales (DM-0,35dB y DSM 1,7dB) con un

empeoramiento mayor a mayor estadio de la enfermedad.

Prevalencia de defectos campimétricos

En nuestra serie hemos encontrado afectación campimétrica en el 53% de los pacientes con DNO. La afectación campimétrica fue más frecuente en pacientes con DNO visibles (70%) que con DNO ocultas (33%), con mayor afectación campimétrica a mayor estadio de la enfermedad (Figuras 38, 39 y 40).

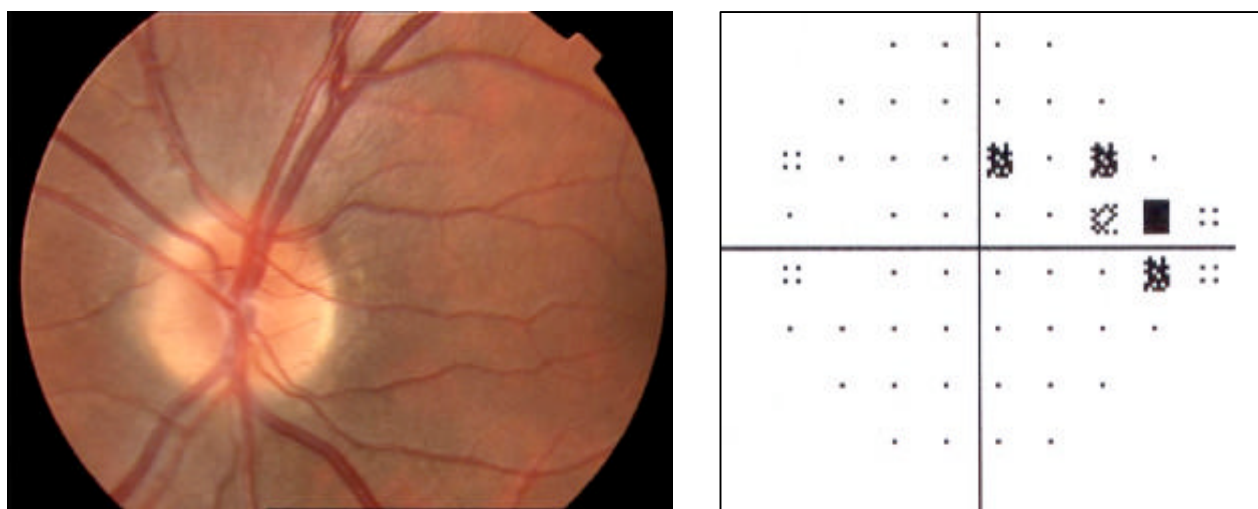


Figura 38 Paciente con DNO ocultas y escasa afectación campimétrica

En el estadio I el 40% presentaron afectación campimétrica y el 100% en los estadios II y III. Estos hallazgos concuerdan con hallazgos previos.

Savino y colaboradores⁸⁸ estudiaron 52 ojos con DNO visibles y 47 ojos con DNO ocultas, obteniendo resultados bastante similares a los obtenidos en nuestro trabajo, en el caso del grupo de las DNO visibles 37 de 52 ojos (71%) presentaron defectos campimétricos, mientras que en el grupo de las DNO ocultas 10 de 47 ojos (21%) presentaron afectación campimétrica.

En un estudio posterior de Wilkins y Pomeranz⁸⁷ realizado en 36 ojos con DNO visibles y 58 ojos con DNO ocultas encontraron afectación campimétrica en el 73 y 36% de los casos respectivamente.

Para otros autores la afectación campimétrica en pacientes con DNO ocultas es menor. Roh *et al.*¹⁷ en un estudio realizado en 23 ojos de 15 pacientes (6 ojos con DNO ocultas y 17 ojos con DNO visibles), encontraron afectación campimétrica en el 17% de los ojos con DNO estadio 0 y una mayor prevalencia a mayor estadio de la enfermedad, con afectación en el 43% de los ojos con DNO estadio II y en el 100% de los ojos con DNO estadio III.

En 2005 Katz y colaboradores⁹⁸ estudiaron los defectos campimétricos en 58 ojos de 41

pacientes con DNO ocultas y sólo encontraron afectación campimétrica.en 3 ojos.

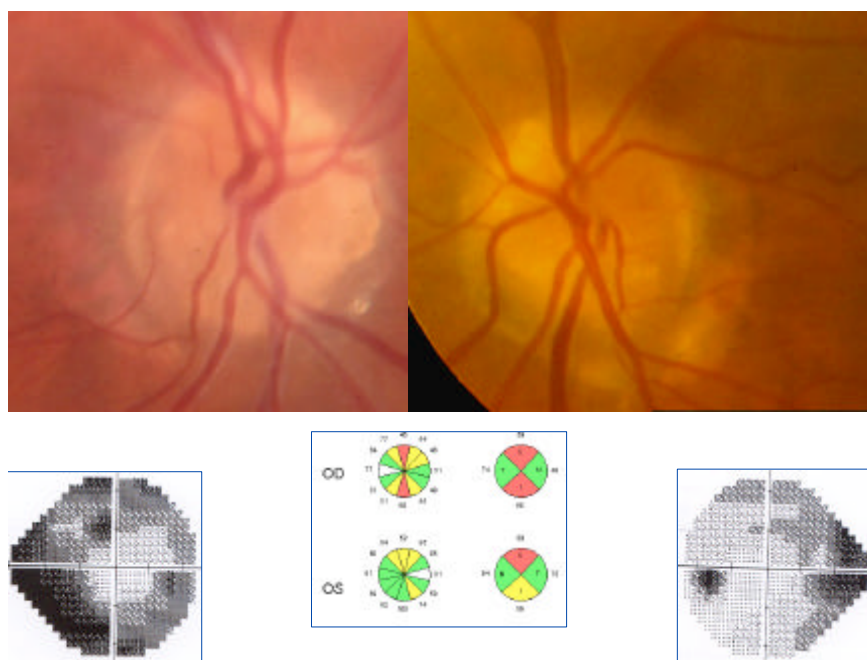


Figura 39 DNO estadio II. El daño perimétrico se agrava al igual que el daño anatómico a mayor estadio de la enfermedad

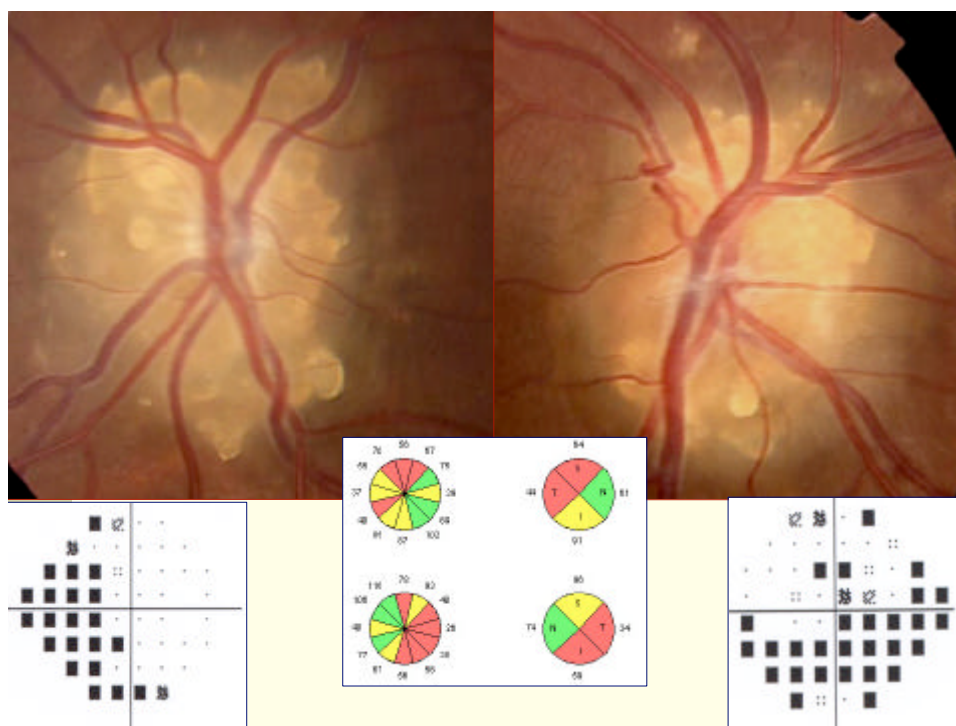


Figura 40 DNO estadio III con afectación campimétrica y anatómica severa

Correlación entre agudeza visual y perimetría

Al estudiar los pacientes globalmente no se encontró una correlación significativa entre la AV y los índices globales de perimetría. Al realizar el estudio por estadios tampoco se encontró significación estadística aunque si se observó unos mejores valores de correlación a mayor estadio de la enfermedad tanto en la DM (0,34, 0,41 y 0,86 para los estadios I, II y III respectivamente) como la DSM (0,5, 0,51 y 0,58 para los estadios I, II y III respectivamente).

Esto podría explicarse por una parte por el alto nivel de corte de AV como criterio de inclusión (AVMC = 20/30) y porque la mayor parte de los pacientes de nuestra serie presentaban DNO estadio 0 (18 de 38 ojos) con una buena AV.

Correlación entre el grosor de la CFN y la perimetría

Se han realizado multitud de estudios donde se ha relacionado el descenso en la CFN con el defecto medio del campo visual. La mayor parte de ellos se llevaron a cabo en sujetos glaucomatosos^{1-4, 112, 169-171} aunque también se ha estudiado en otras neuropatías.

En la NOIA-NA, varios trabajos demuestran la relación entre la pérdida de fibras nerviosas tanto con la DM del campo visual como con la localización de los defectos campimétricos.¹⁷²⁻¹⁷⁴

En el caso de la neuritis óptica, otro estudio en el que se realizaron campos visuales y OCT, Costello y colaboradores¹²⁴ demostraron que existía un grosor de CFN umbral por debajo del cual la pérdida de fibras nerviosas precedía una pérdida visual permanente.

No disponemos de datos previos sobre si existe o no correlación entre los hallazgos perimétricos y el espesor de la CFN en DNO, sólo existe un estudio reciente donde se ha encontrado una correlación entre el volumen de las DNO estimado mediante tomografía de dominio espectral y la DM del campo visual.¹³³

En nuestro estudio se ha demostrado que existe una correlación significativa entre el defecto medio del campo visual y el grosor de la CFN en pacientes con DNO medido con Cirrus y con Stratus, a nivel del espesor medio de la capa de fibras nerviosas (rho de Spearman 0,6 y 0,64) y de la CFN medida por cuadrantes.

Aunque al realizar el estudio por estadios no se encontró una significación estadística, sí se observa una tendencia a que a mayor estadio de la enfermedad el grado de correlación entre el grosor de la CFN y la DM del campo visual es mayor, de tal manera que en el estadio I la rho de spearman fue de 0,2 y 0,13 para Cirrus y Stratus respectivamente mientras que en el estadio III fue de 0,67 y 0,8.

Asimismo, aunque sin significación estadística en nuestra serie se observó que los pacientes

con DNO ocultas con algún segmento alterado en la OCT presentaron unos peores índices globales de perimetría que aquellos pacientes con OCT normal.

Concordancia entre Cirrus y Stratus OCT en la medición de la CFN

Existen estudios donde se comparan modelos anteriores de OCT (OCT1 y OCT2000) con el OCT3 (Stratus OCT) en la medición de la CFN.^{175,176}

Bourne y colaboradores¹⁷⁵ encontraron que las mediciones realizadas con OCT3 eran menores que las realizadas con OCT2000. Los mismos resultados obtuvieron Monteiro y colaboradores¹⁷⁶ al comparar el OCT3 y el OCT1.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios comparando las mediciones de la CFN con Cirrus OCT y Stratus OCT.¹³⁹⁻¹⁴¹ De forma general, la mayor parte de los estudios concluyen que Cirrus OCT tiene una mejor reproducibilidad que Stratus OCT, la concordancia entre ambos aparatos es buena aunque el Stratus OCT tiende a dar valores superiores que el Cirrus OCT por lo que los resultados obtenidos con ambos aparatos no deberían ser intercambiables.

Vizzeri y colaboradores¹⁴¹ realizaron un estudio comparando las mediciones de la CFN con Cirrus y Stratus OCT en 16 sujetos sanos (32 ojos) y 39 pacientes (78 ojos) pacientes con glaucoma. La reproducibilidad con ambos aparatos fue buena. El sector con mayor variabilidad y menor CCI fue el sector nasal. Los valores tanto del grosor medio de la CFN como de la CFN por cuadrantes, fueron superiores al realizar la medición con Stratus frente a Cirrus OCT. La diferencia en los resultados de las mediciones entre los dos aparatos parece ser mayor en ojos con mayor espesor de CFN. La concordancia entre ambos aparatos fue buena, mejor en la medición de la media del grosor de la CFN que en la CFN por cuadrantes.

Knight y colaboradores¹³⁹ realizaron un estudio en 41 sujetos sanos y 89 pacientes glaucomatosos clasificados en 4 grupos en función del estadio del glaucoma (sospechosos, glaucoma inicial, moderado y severo). En este estudio observaron una buena concordancia entre ambos aparatos y encontraron que la diferencia de medición entre ambos aparatos es proporcional al grosor de la CFN de tal manera que Stratus obtiene valores superiores a Cirrus siendo esta diferencia mayor a mayor espesor de la CFN (demostrado en un estudio anterior realizado por Vizzeri¹⁴¹), a excepción de casos donde se encuentra reducido el espesor de la misma en cuyo caso es Cirrus el que obtiene valores superiores a los obtenidos con Stratus.

En otro estudio realizado con 60 sujetos sanos, 55 pacientes glaucomatosos y 48 sospechosos de glaucoma, Sung y colaboradores¹⁴⁰ encontraron que Stratus OCT daba valores de la CFN superiores a Cirrus OCT en todos los sujetos. La concordancia entre ambos aparatos fue buena, obteniendo la peor concordancia en los sectores nasal y temporal. Asimismo observaron una mayor

capacidad del Cirrus OCT para detectar un posible daño funcional en sujetos sospechosos de glaucoma que Stratus OCT.

No existen trabajos previos comparando los valores obtenidos con ambas estrategias en pacientes con DNO.

En nuestra serie, al igual que en los trabajos anteriores los valores de las mediciones de la CFN fueron superiores al realizarlas con Stratus tanto en pacientes como en sujetos normales (con una diferencia media en la medición del grosor medio de la CFN y la CFN en los cuatro cuadrantes entre 2 y 10 μ m) (Figura 41), aunque se observó que en estadios avanzados de la enfermedad (estadio III) donde existe una disminución significativa del grosor de la capa de fibras nerviosas, esta diferencia se acortó incluso se invirtió (Figura 42), siendo Cirrus el que obtenía valores superiores en las mediciones frente a Stratus (en el grosor medio de la CFN, el cuadrante inferior y las horas H3, H5, H6, H7, H8 y H9). Estos resultados coinciden con los obtenidos por Knight y colaboradores.¹³⁹

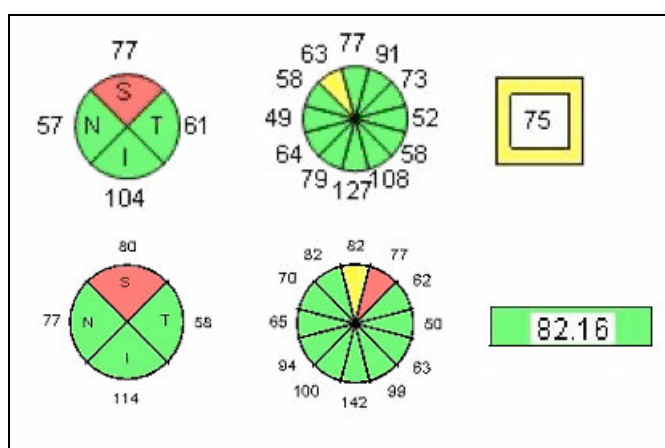


Figura 41 En estadios iniciales Stratus obtiene medidas superiores que Cirrus en la medición de la CFN.

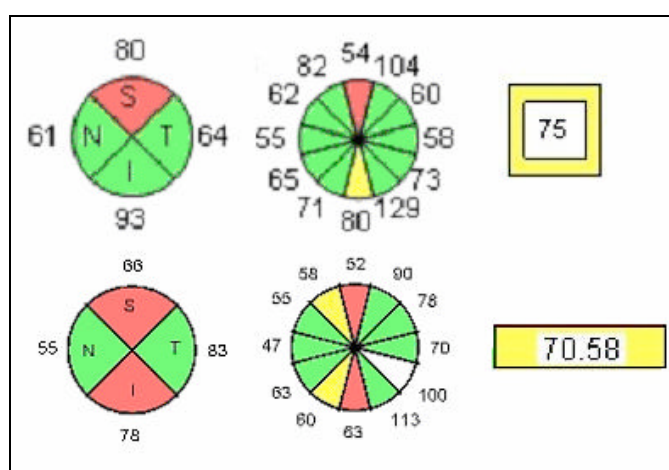


Figura 42 En estadios más avanzados de la enfermedad Cirrus (imagen superior) obtiene medidas superiores a Stratus (imagen inferior) en la medición de la CFN.

Finalmente, también influye el método de medición de ambos aparatos. Cirrus realiza la medición a partir de la base de la capa de fibras nerviosas, mientras que Stratus realiza la medición a partir de la parte superior de la capa de las células ganglionares. Por otra parte, Cirrus debido a su mayor resolución sería capaz de medir los vasos que quedan expuestos debidos al adelgazamiento de la CFN.

En nuestro estudio y coincidiendo con los resultados obtenidos en estudios anteriores, en el caso de los pacientes con DNO la mejor concordancia se obtuvo en la medición del grosor medio de la capa de fibras nerviosas y del sector superior (Figura 43), mientras que en el caso de los sujetos normales la mejor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en la medición del sector temporal seguida de las mediciones del grosor medio de la CFN y del sector inferior. Tanto en pacientes como controles la peor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en la medición del sector nasal (Figura 44).

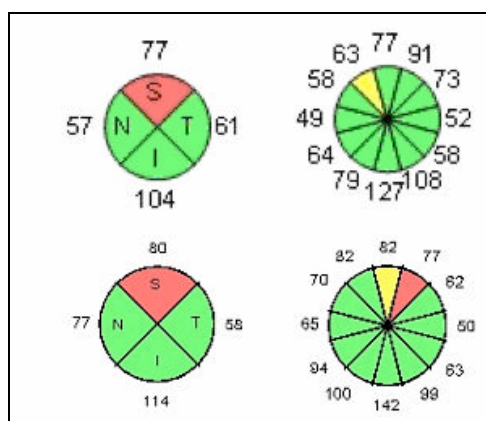


Figura 43 Ejemplo de buena concordancia en la medición de la CFN entre Cirrus (imagen superior) y Stratus (imagen inferior)

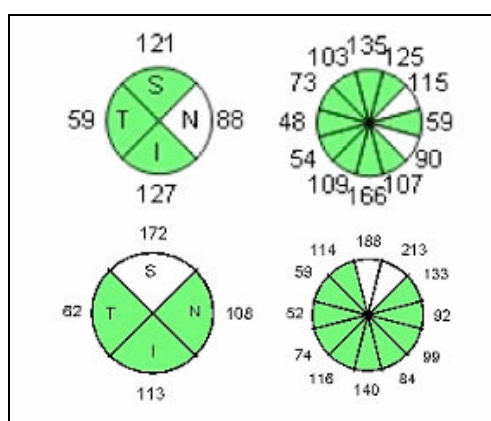


Figura 44 Ejemplo de mala concordancia en la medición de la CFN entre Cirrus (imagen superior) y Stratus (imagen inferior)

Existen varias teorías que intentan explicar la disparidad en las mediciones entre un aparato y otro. En primer lugar por el método diferente de obtener el registro de los datos. En el caso de Stratus OCT el operador tiene que colocar el círculo de escaneo en el centro del disco óptico y una vez colocado el aparato automáticamente realiza un barrido circular de 3,46 mm de diámetro. En el caso de Cirrus OCT no se requiere un centrado manual del círculo de escaneo una vez que la región peripapilar está incluida dentro de los límites del scan. Es crucial para obtener una medida fiable que el círculo de medición esté bien colocado en el centro del disco óptico para evitar descentramientos que puedan dar lugar a variaciones en las mediciones especialmente en la medición por cuadrantes y por segmentos horarios.^{139,141}

En segundo lugar, otra posible causa sería una diferencia en los algoritmos de análisis y procesamiento de datos de los dos aparatos por los cuales Stratus OCT obtiene medidas de la CFN superiores a Cirrus OCT, el cual al tener una mayor resolución en la visualización de estructuras sería más preciso en la identificación de los márgenes de la CFN, dando lugar a una medición más exacta de la misma.^{139,141}

Concordancia entre Cirrus y Stratus OCT en la medición del espesor macular

Existen numerosos estudios en los que se ha comparado las mediciones del espesor macular obtenidas con Stratus OCT y las obtenidas con modelos antiguos de OCT. En todos ellos se ha visto que los valores del espesor macular obtenidos con el Stratus OCT suelen ser superiores a los obtenidos con los tomógrafos anteriores en un rango de entre 20-49 μm .^{142,177}

Recientemente han aparecido estudios en los que se comparan las mediciones del espesor macular obtenidas con Stratus OCT y los tomógrafos de dominio espectral tanto en sujetos sanos¹⁷⁸⁻¹⁸² como en sujetos con patología macular.^{183,184}

Las conclusiones obtenidas son similares en todos los estudios: los tomógrafos de dominio espectral tienen mejor reproducibilidad, menos artefactos y obtienen valores superiores a los obtenidos con Stratus OCT en las medidas realizadas.

Asimismo existen numerosos trabajos en los que se comparan las medidas del espesor macular mediante Stratus y Cirrus OCT en sujetos sanos^{185,186} y pacientes con patología macular variada como el edema macular,¹⁴² degeneración macular asociada a la edad,¹⁸⁷ edema macular diabético¹⁸⁸ o la miopía¹⁸⁹ entre otras.

El Cirrus OCT ofrece una serie de ventajas frente al Stratus OCT en el estudio de la región macular. En primer lugar permite la visualización de estructuras pequeñas como la membrana limitante externa, los segmentos interno y externo de los fotorreceptores y la membrana de Bruch.¹⁹⁰ En segundo lugar, permite una mejor identificación de las estructuras en condiciones de opacidad de

medios.¹⁹¹

En todos los estudios realizados tanto en sujetos sanos como en pacientes con patología macular se ha visto que el Cirrus OCT tiende a dar valores más altos que Stratus OCT con amplio rango que oscila entre 20 y 60 μm aproximadamente.

Dentro de los estudios realizados en sujetos sanos, Kakinoki y colaboradores¹⁸⁵ realizaron un estudio en 50 sujetos sanos comparando las mediciones del espesor macular obtenidas con Cirrus y con Stratus OCT encontrando una buena concordancia entre ambos aparatos aunque Cirrus OCT presentaba una mejor reproducibilidad y una tendencia a dar valores más altos en las mediciones.

Legarreta y colaboradores¹⁸⁶ realizaron un estudio similar en 50 sujetos sano obteniendo los mismos resultados.

En el caso de los estudios realizados en pacientes con patología macular los resultados son similares a los estudios realizados en sujetos sanos. Kiernan y colaboradores¹⁴² realizaron la comparación de las mediciones de ambos aparatos en 101 ojos de 53 pacientes con edema retiniano obteniendo los mismos resultados. En 2 estudios recientes realizados en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa se demostró que Cirrus tenía una mayor capacidad para detectar signos de actividad en esta enfermedad como la presencia de líquido intra o subretiniano.^{187,184}

No existen sin embargo estudios comparando estos resultados en pacientes con neuropatías ni en glaucoma.

Coincidiendo con todos los estudios anteriores en nuestro trabajo hemos encontrado que las mediciones del espesor macular realizadas con Cirrus eran superiores a las realizadas con Stratus tanto en pacientes con DNO como en sujetos normales (en el caso del espesor macular central con una diferencia media de 64 μm) (Figura 45).

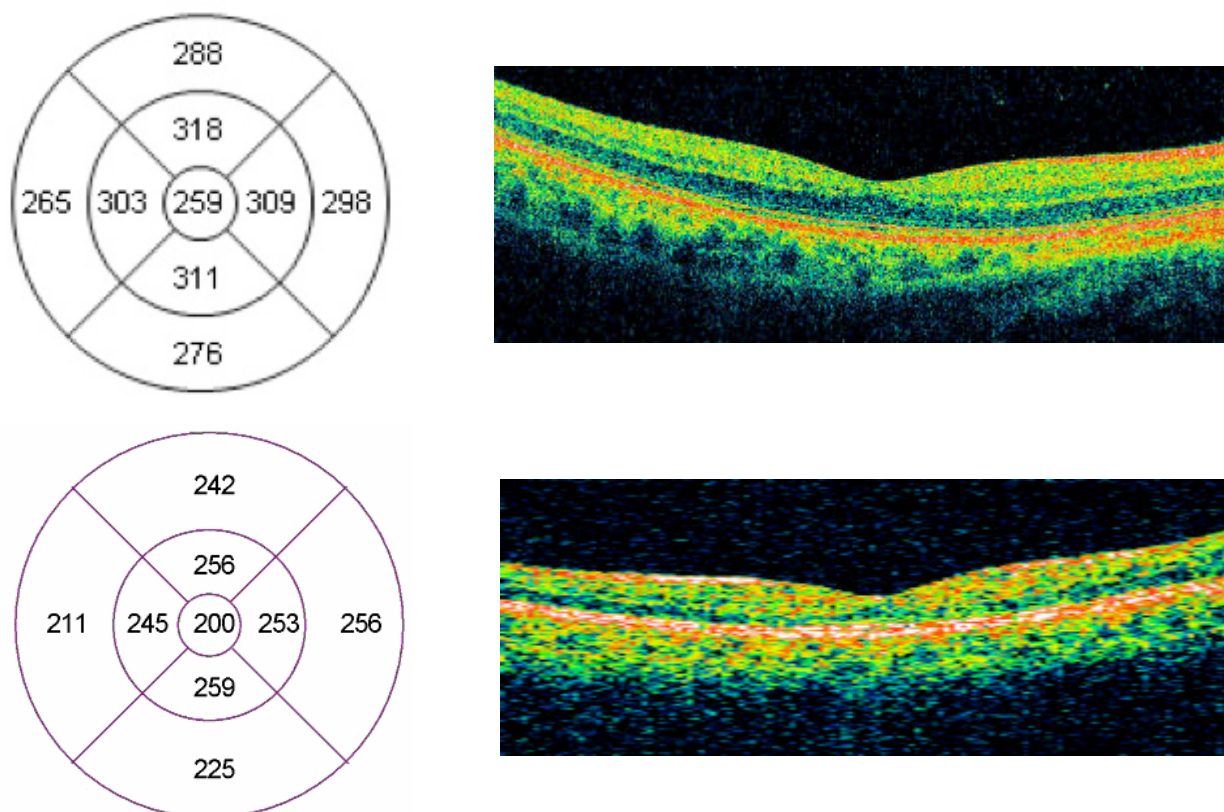


Figura 45 Valores del espesor macular medidos con Cirrus (imagen superior) y con Stratus (imagen inferior)

La explicación parece ser en cómo realiza la medición cada aparato. El Stratus OCT realiza la medición del espesor macular entre la CFN y la parte interna del epitelio pigmentario de la retina, mientras que el Cirrus OCT calcula el espesor macular entre la CFN y la parte externa del epitelio pigmentario de la retina.

Al igual que en estudios recientes, en nuestra serie se ha visto que las diferencias en los resultados de las mediciones entre ambos aparatos es menor en los segmentos maculares externos. Esto se debe a que conforme nos alejamos de la fovea disminuye la longitud del segmento externo de los fotorreceptores.¹⁹² Anatómicamente, las regiones maculares superior e inferior tienen aproximadamente el mismo espesor, mientras que el segmento nasal tiene un espesor mayor comparado con el segmento temporal, debido a la presencia del haz papilomacular. En nuestra serie y coincidiendo con otros estudios,^{142,180} la zona nasal es la que mayor espesor retiniano tuvo y la zona temporal la que menor, comparados con el resto de zonas maculares internas y externas.

La concordancia entre ambos aparatos es variable, algunos estudios encuentran una buena concordancia entre ambos aparatos en sujetos sanos^{185,186}, mientras que en otros la mejor concordancia se da en pacientes con patología macular;¹⁴² por lo que los resultados obtenidos con ambos instrumentos no deben de ser intercambiables.

En nuestro estudio, la mejor concordancia entre ambos aparatos se encontró en sujetos sanos

coincidiendo con los estudios realizados por Kakinoki¹⁸⁵ y Legarreta¹⁸⁶. En este grupo, la mejor concordancia se obtuvo en las mediciones de los sectores a nivel nasal y temporal, mientras que en el caso de los pacientes con DNO la mejor concordancia se obtuvo en la medición de los sectores nasal y superior. Tanto en pacientes como controles la peor concordancia entre los dos aparatos se obtuvo en la medición del espesor macular central.

Relación topográfica entre el espesor de la CFN y la localización de defectos en la campimetría

Numerosos estudios han intentado establecer una relación anatómica-funcional entre los sectores del disco óptico y las regiones del campo visual. El más completo de estos mapas fue el que realizaron Garway-Heath y colaboradores¹⁵³ en el cual establecieron una relación entre las regiones del campo visual y la localización de la pérdida de la capa de fibras nerviosas en el disco óptico mediante fotografías del fondo de ojo.

En el caso del glaucoma, varios estudios además de relacionar el descenso en la CFN con el defecto medio del campo visual^{112,169,170}, se ha visto que la localización de los defectos en el campo visual se corresponden con la localización anatómica de la pérdida de fibras nerviosas, especialmente en los cuadrantes superior e inferior.^{113,193-195}

Recientemente otros investigadores han realizado trabajos intentando establecer la relación entre la perimetría y la medición de la CFN mediante OCT en pacientes con glaucoma.

Hood y colaboradores^{196,197} desarrollaron un modelo lineal para relacionar la pérdida de CFN medida mediante OCT y los defectos en la campimetría. Se basaron en el mapa topográfico de Garway-Heath¹⁵³ y aunque encontraron una buena relación entre ambos parámetros en pacientes glaucomatosos, fue débil en sujetos sanos atribuyéndolo a la gran variabilidad en las mediciones existente en ese grupo.

En un estudio reciente, Ferreras y colaboradores¹⁹⁴ estudiaron la relación entre las regiones del campo visual y la CFN medida mediante OCT en 104 ojos de pacientes con glaucoma encontrando una buena correlación entre ambos parámetros así como un solapamiento de los sectores del disco óptico en las distintas regiones del campo visual.

En el caso de la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, varios trabajos demuestran la relación entre la pérdida de fibras nerviosas tanto con la DM del campo visual como con la localización de los defectos campimétricos.¹⁷²⁻¹⁷⁴ DeLeón-Ortega y colaboradores¹⁷⁴ en su estudio encontraron una correlación tanto entre el grosor medio de la CFN y la DM global como entre el grosor de CFN superior e inferior con sus respectivos hemicampos en la perimetría.

No hay estudios previos sobre este aspecto en DNO. En nuestra serie se ha evidenciado que

existe una correlación topográfica entre el grosor de la CFN y la DM en las distintas localizaciones del campo visual en pacientes con DNO.

Coincidiendo con estudios previos en glaucoma^{113,194,195} se encontró la mejor correlación entre los cuadrantes superior e inferior del disco óptico y las regiones inferior y superior de la perimetría respectivamente. Siendo estos cuadrantes, fundamentalmente el superior, los más afectados en pacientes con DNO podría decirse que la correlación entre los defectos campimétricos y la CFN es mayor en las zonas de mayor adelgazamiento de la misma. El hecho de que la mejor correlación se obtuviera en los sectores superior e inferior del disco óptico era esperable. Las regiones del campo visual correspondientes a estos sectores (las regiones arqueadas superior e inferior) contienen un mayor número de puntos de análisis en la perimetría que cualquier otra región.

Coincidiendo con publicaciones previas,¹⁹⁴ en nuestro trabajo se ha visto que no existe una única correspondencia entre una región del campo visual y un sector del nervio óptico, sino que existe un solapamiento, de tal manera que varias regiones del campo visual se correlacionan con varios segmentos del disco óptico en la OCT, si bien es cierto que la mayor correlación coincide con la distribución anatómica de las fibras nerviosas. La CFN medida en cada sector no es independiente del resto de sectores de tal manera que la probabilidad de que un sector del disco óptico adyacente a uno que se encuentra dañado, lo esté también es alta.

Los valores de correlación al realizar las medidas con Cirrus y con Stratus fueron muy parecidos, por lo que ambos aparatos se comportan de forma similar.

Existen muchas limitaciones para establecer una relación entre el daño estructural y el daño funcional. Por una parte para estudiar el daño funcional se está empleando un aparato que analiza el campo visual en una cuadrícula que no guarda toda la relación deseable con la disposición anatómica de los haces de fibras nerviosas en la retina. Por otra parte para estudiar el daño funcional se emplea un aparato que cuantifica la CFN dividiendo el disco óptico en 12 segmentos horarios o cuatro cuadrantes similares, sin tener en cuenta la distribución de los haces de las fibras nerviosas en su entrada a la cabeza del nervio óptico. Estos factores junto con la gran variabilidad individual en la anatomía del disco óptico hacen difícil establecer una relación entre la afectación funcional y estructural.¹⁹⁴

Relación entre la localización del defecto de la CFN medido mediante OCT y la localización del defecto perimétrico

Este es el primer trabajo donde se estudia la asociación entre la localización del daño estructural determinado con OCT y la localización del daño funcional determinado mediante perimetría en pacientes con DNO.

Diversos estudios han establecido que la localización de los defectos en el campo visual se corresponde con la localización anatómica de la pérdida de fibras nerviosas en patologías como el glaucoma^{113,193,195} o la NOIA-NA.^{172,174}

Encontramos que en aquellos pacientes que presentaron un defecto de la CFN en los cuadrantes superior e inferior y tenían un defecto campimétrico, en el 55% y 61% de los casos respectivamente en el caso de Cirrus y en el 53% y 61% respectivamente en el caso de Stratus, el defecto campimétrico se situó en sus respectivas regiones arqueada inferior y arqueada superior de forma estadísticamente significativa (Figura 46)

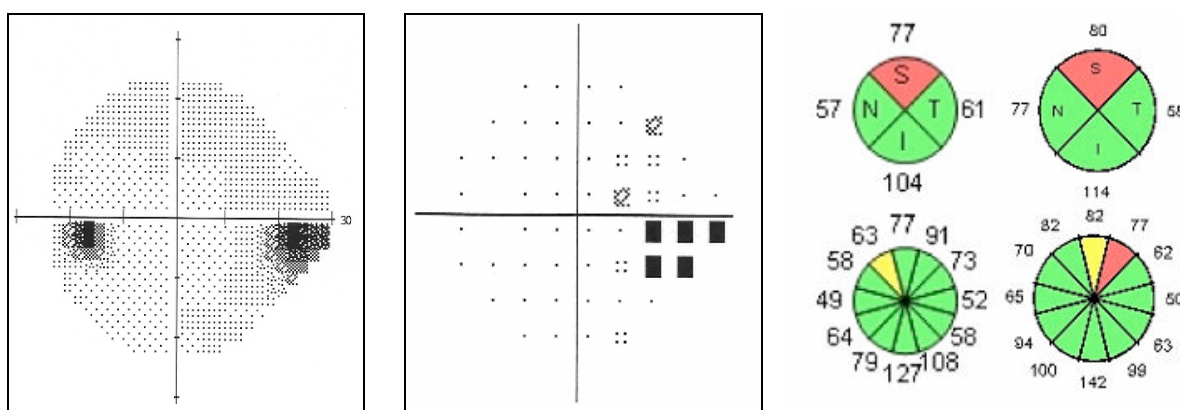


Figura 46 Defecto superior de la CFN en la OCT con afectación campimétrica en la región arqueada inferior

En el caso que presentaran un defecto en el sector nasal y tuvieran un defecto campimétrico, en el 75% y 50% de los casos medido con Cirrus y en el 77% y 61% de los casos medido con Stratus, el defecto campimétrico se localizó en las regiones topográficas del campo visual correspondientes a dicho cuadrante (regiones arqueadas periféricas inferior y superior respectivamente) de forma estadísticamente significativa (Figura 47).

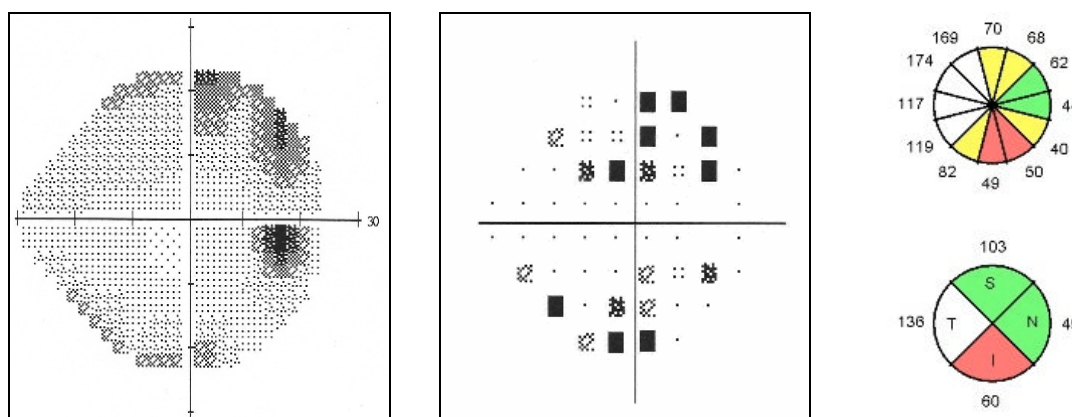


Figura 47 Adelgazamiento inferior en la OCT con afectación de la región arqueada superior del campo visual. Los sectores nasal y superior también se encuentran afectados en la OCT con su correspondiente afectación en las regiones periféricas y arqueada inferior.

En el caso que presentaran un defecto en el sector temporal y tuvieran un defecto campimétrico, en 2 de cada 3 pacientes tanto con Cirrus como con Stratus, éste se localizó en las regiones topográficas del campo visual correspondientes a dicho cuadrante (regiones arqueadas superior e inferior) de forma estadísticamente significativa (Figura 48).

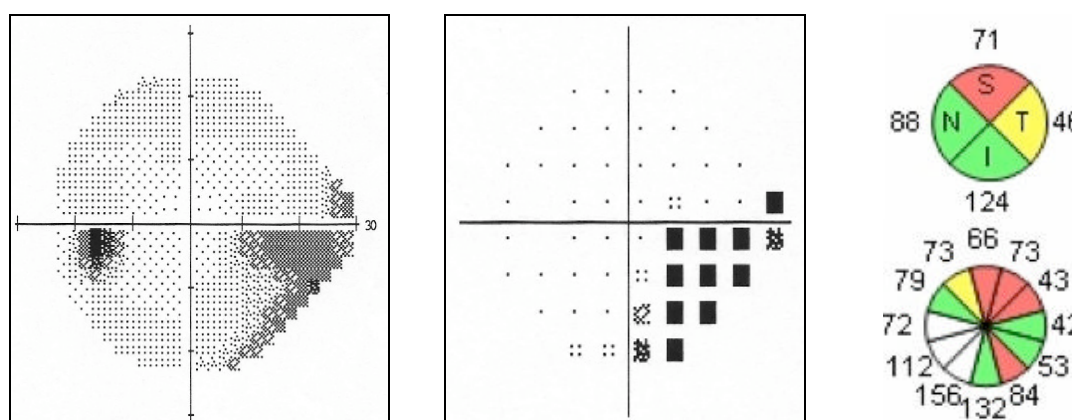


Figura 48 Adelgazamiento superotemporal en la OCT y defecto campimétrico inferior con afectación preferentemente de la región arqueada inferior.

El estudio de asociación se realizó con ambas estrategias de OCT obteniendo resultados muy aproximados por lo que ambos aparatos fueron similares.

En este trabajo hemos objetivado que existe una asociación estadísticamente significativa entre la localización del defecto de la CFN en el disco óptico y la localización del defecto en el campo visual en pacientes con DNO.

Relación topográfica entre la localización de las DNO y la localización de defectos en la perimetría

Autores como Sarkies y Pollack^{89,90} realizaron estudios donde postularon que la localización de las drusas en el disco óptico podían corresponderse de forma variable con la localización de los defectos campimétricos.

En nuestra serie, aunque sin significación estadística, en al menos el 50% de los pacientes en los que las drusas se localizaron en los cuadrantes superior o inferior y existía afectación campimétrica, la localización del defecto campimétrico se situó en sus respectivos hemicampos (Figura 49).

En aquellos pacientes con drusas en el cuadrante nasal y afectación campimétrica, más de la mitad de los casos la localización del defecto del campo visual se situó en las regiones temporal (50%), arqueada superior periférica (67%) y arqueada inferior periférica (100%) de forma estadísticamente significativa en el último caso (Figura 50).

Finalmente, en aquellos pacientes con drusas localizadas en el cuadrante temporal del disco óptico que presentaron afectación campimétrica, en el 73% de los casos el defecto campimétrico se localizó en las regiones arqueadas superior e inferior del campo visual y solo en un 27 % el defecto se localizó en la región central del campo visual.

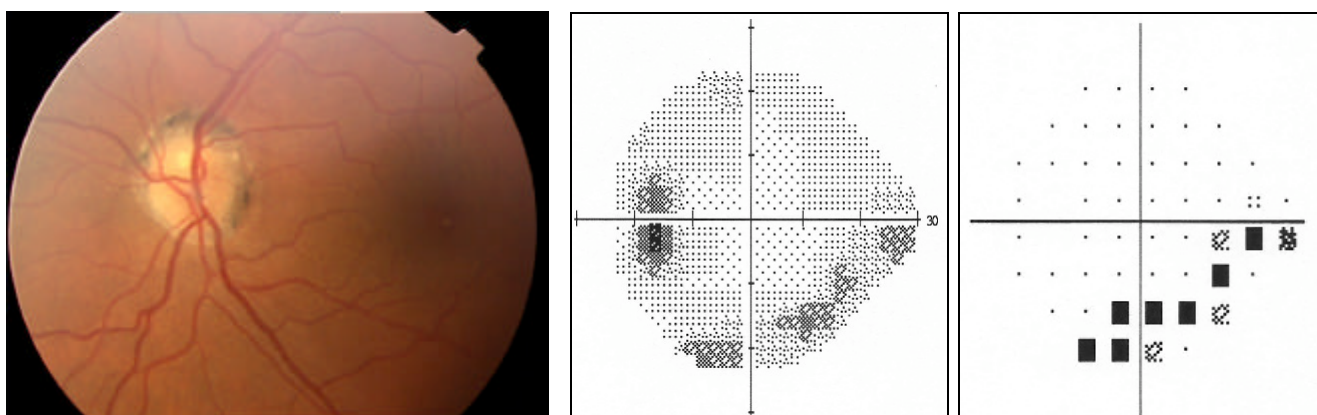


Figura 49 DNO superior con afectación de la región inferior del campo visual

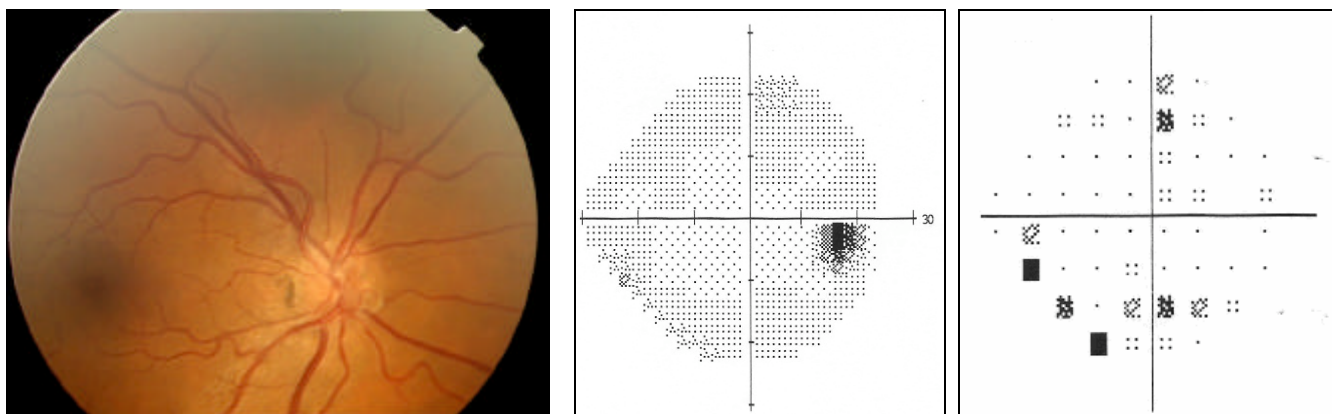


Figura 50 DNO en sectores superior, nasal e inferior con afectación campimétrica leve en regiones del campo visual correspondientes

En nuestro trabajo aunque no hemos encontrado significación estadística, se ha visto que existe una asociación entre la localización de las drusas en el nervio óptico y la localización del defecto en las regiones del campo visual de tal manera que, en aquellos pacientes con DNO visibles y afectación campimétrica, en al menos el 50% de los casos la localización de la drusas en el disco óptico se va a asociar con la localización del defecto del campo visual a excepción de la región central.

Relación entre la localización de las DNO y la localización del daño estructural

Según la revisión bibliográfica que hemos realizado, este es el primer trabajo donde se estudia la relación entre la localización de las drusas en el nervio óptico y la localización de los defectos de la CFN medidos con OCT.

En nuestro trabajo aunque no de forma significativa, hemos encontrado que existe una buena asociación entre la localización de las DNO y la localización del defecto de la CFN medida tanto con Cirrus como con Stratus cuando las drusas se localizan en los cuadrantes superior (63,2% y 52,6% respectivamente), nasal (50% y 83,3% respectivamente) e inferior (73,3% y 80% respectivamente), no siendo así cuando las drusas se localizan en el cuadrante temporal del disco óptico (27,3%) (Figura 51).

El estudio de asociación se realizó con ambas estrategias de OCT obteniendo resultados muy aproximados por lo que ambos aparatos fueron similares.

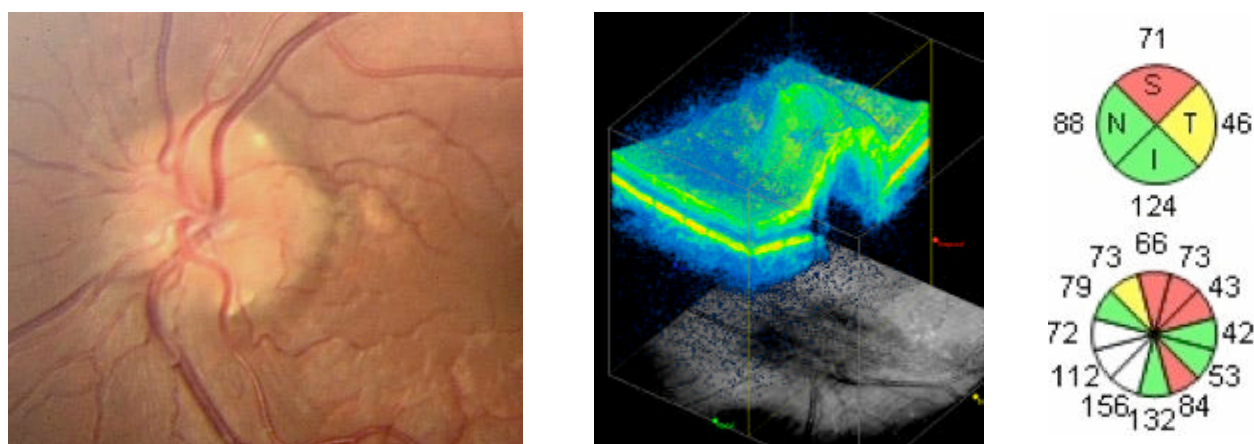


Figura 51 DNO visibles en sectores superior e inferior con afectación de la CFN en las mismas localizaciones

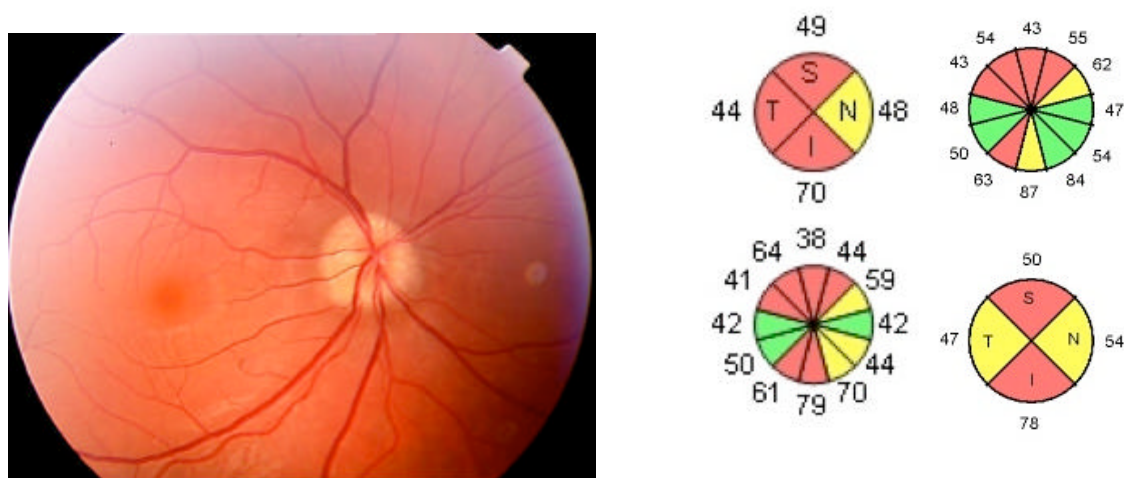


Figura 52 DNO visibles en sectores superior, temporal e inferior en el disco óptico que se asocian con adelgazamiento de la CFN en los mismos sectores medido con Cirrus y Stratus OCT

Comparación del tamaño del disco óptico entre pacientes y controles

Una de las tres clásicas teorías que intentan explicar la etiopatogénesis de la formación de las DNO es la existencia de un canal escleral pequeño que daría lugar a una compresión y bloqueo del flujo axoplásmico dando lugar a un daño axonal progresivo y posterior muerte de las células ganglionares, con extrusión del contenido mitocondrial de los axones al espacio extracelular que serviría como nido para la calcificación y la aparición de las DNO.

En la década de los años 80 se realizaron numerosos estudios donde se encontraba que el tamaño del canal escleral así como el tamaño del disco óptico eran menores en sujetos con DNO respecto a la población general.^{25,26} Los primeros en realizar un estudio objetivo sobre esta teoría fueron Mullie y Sanders²⁵ que mediante fotografía del fondo de ojo compararon el tamaño del canal escleral midiendo el tamaño del mismo en el ojo no afecto de pacientes con DNO unilaterales (13 ojos) y en sujetos control (19 ojos). Encontraron que el diámetro del canal escleral en pacientes con

DNO era entre un 22 y un 33% menor que en los sujetos controles concluyendo que pacientes con DNO unilaterales tenían canales esclerales pequeños.

En 2005 Floyd y colaboradores¹⁹⁸ realizaron un estudio donde midieron mediante OCT el canal escleral en pacientes con DNO, en sus familiares no afectados y en sujetos control y objetivaron que el canal escleral en pacientes con DNO era al menos del mismo tamaño o incluso mayor que en sujetos normales, poniendo así en duda la teoría del canal escleral pequeño como factor etiopatogénico de las DNO. Estos datos están en consonancia con los obtenidos en nuestro estudio, donde se objetiva que el tamaño del disco óptico medido con OCT en pacientes con DNO es significativamente mayor que en sujetos normales (tanto el AIVA como el área del disco), con una tendencia de a mayor estadio de la enfermedad mayor es el tamaño del disco.

Pueden plantearse diversas explicaciones. En primer lugar las DNO puedan enmascarar el epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch subyacente haciendo que estas estructuras desaparezcan prematuramente en la imagen de la OCT dando lugar a un falso mayor diámetro del canal escleral.

Otra posible explicación es que conforme las DNO van creciendo provocarían un desplazamiento circunferencial del epitelio pigmentario y de la membrana de Bruch. Este desplazamiento sería el responsable de que la OCT mida un canal escleral de mayor tamaño al real. En nuestra serie, el área del disco es mayor a medida que aumenta el estadio de la enfermedad, apoyando dicha hipótesis.

En principio la independencia del tamaño del canal escleral con la formación de DNO no sería sorprendente ya que en otras neuropatías relacionadas con una compresión del nervio óptico como la neuropatía óptica en la enfermedad tiroidea, los tumores orbitarios o los tumores del nervio óptico y de sus vainas, no existe formación de drusas.

Papel de la OCT en el diagnóstico diferencial del Pseudopapiledema

El adelgazamiento de la CFN se ha observado en patologías como el glaucoma y otras neuropatías de larga duración.^{116,119,199} En contraste, el aumento del grosor de la CFN se observa generalmente en las DNO y en neuropatías agudas como el edema de papila.^{130,200,201} Tanto la presencia de atrofia como de aumento del espesor de la CFN pueden estar presentes al mismo tiempo en estas patologías.^{130,98}

Savini y colaboradores²⁰¹ en un estudio reciente realizado con OCT en 12 ojos de 9 sujetos con edema del disco óptico de distintas etiologías encontraron la presencia de un espacio hiporreflectivo localizado entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina.

En un estudio posterior, Johnson *et al.*¹³¹ también encuentran un espacio hiporreflectivo en pacientes con DNO aunque aportando algunas diferencias, en el caso de edema del disco óptico el contorno de ese espacio hiporreflectivo es regular con mayor grosor del mismo en la CNO con un descenso gradual del espesor conforme nos alejamos hacia la periferia dando lugar a un patrón en “V”, mientras que en el caso de las DNO el contorno de el espacio hiporreflectivo es irregular con un descenso abrupto del espesor del mismo hacia la periferia. En este estudio se han propuesto una serie de características cualitativas y cuantitativas que podrían ayudar a diferenciar mediante OCT el edema de disco frente a la presencia de DNO. En el caso del edema del disco óptico: la presencia de un espacio hiporreflectivo con un contorno regular y una disminución gradual del espesor del mismo desde el centro de la CNO hacia la periferia y un aumento del espesor de la CFN fundamentalmente en el cuadrante nasal con un valor superior a 86 μm (80% especificidad). En el caso de las DNO las principales características serían: la presencia de un espacio hiporreflectivo con un contorno irregular y una disminución brusca del espesor del mismo desde el centro de la CNO hacia la periferia y un aumento del espesor de la CFN pero con un valor en el cuadrante nasal inferior a 86 μm .

En nuestra serie analizamos 2 de los criterios propuestos por estos autores uno cualitativo como es la elevación de la cabeza del nervio óptico con un contorno irregular en la imagen de la OCT y otro cuantitativo como el aumento del espesor de la CFN en el cuadrante nasal no superior a 86 μm . El análisis se realizó con Stratus OCT al igual que los estudios anteriores, y en el grupo de pacientes con DNO ocultas al ser el estadio donde puede existir una dificultad a la hora de hacer el diagnóstico diferencial con el papiledema.

En el caso del criterio cualitativo el 100% de los pacientes con DNO lo cumplieron al presentar una morfología de elevación de la cabeza del nervio óptico en la OCT con un patrón irregular.

En el caso del criterio cuantitativo de los 18 ojos con DNO estadio 0 12 ojos (67%) presentaron un espesor de la CFN en el cuadrante nasal superior a $86 \mu\text{m}$ (Figura 53).

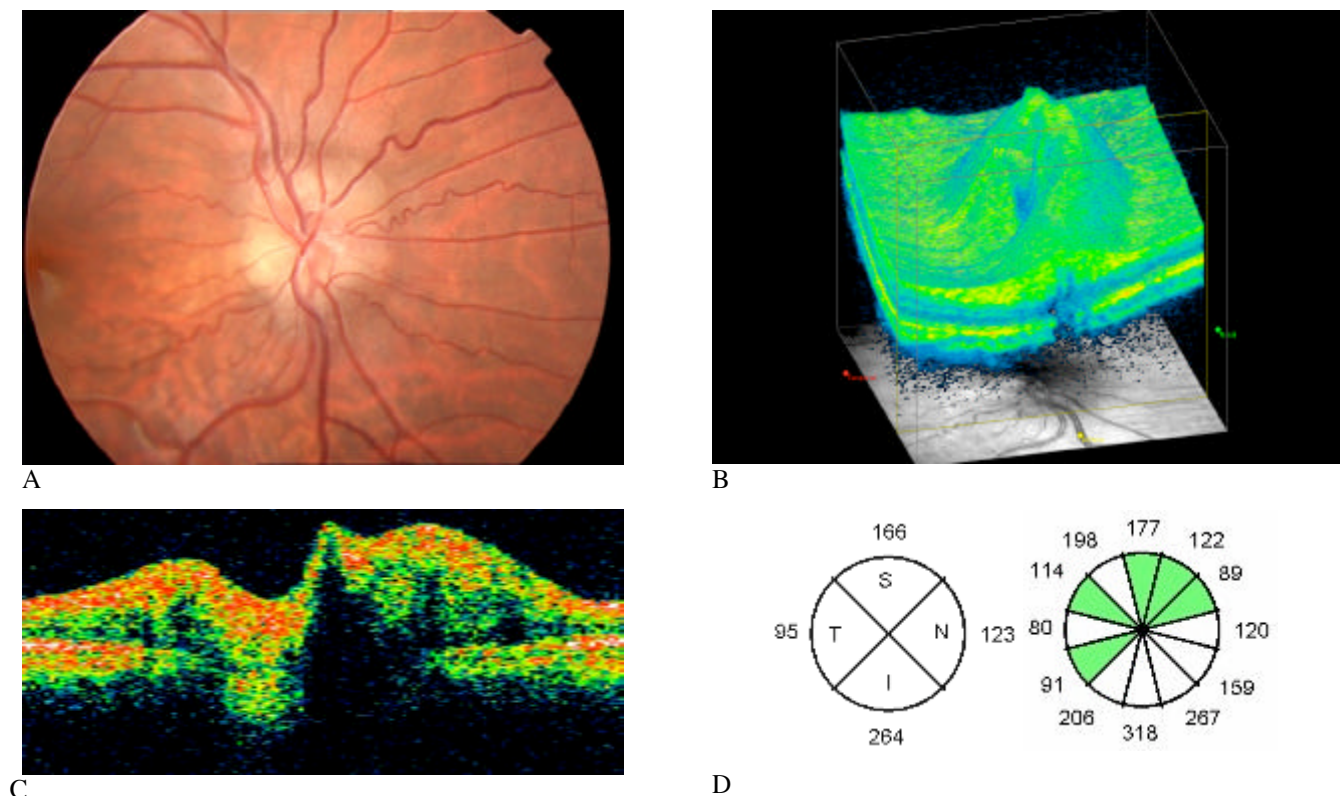


Figura 53 A: Paciente con DNO ocultas B: Imagen tridimensional del disco óptico obtenida con Cirrus. C: Papila sobrelevada con espacio hiporreflectivo de contorno irregular obtenida con Stratus. D: Espesor de la CFN en el cuadrante nasal superior a $86\mu\text{m}$ obtenido con Stratus

A la vista de los resultados obtenidos en este trabajo parte de los criterios propuestos para ayudar al diagnóstico diferencial entre edema del disco óptico y pseudopapiledema mediante OCT tienen limitaciones ya que un alto porcentaje de pacientes con DNO pueden no cumplirlos, por lo que de momento, y hasta el día de hoy para realizar un correcto diagnóstico entre ambas entidades es necesario recurrir a pruebas complementarias.

En un estudio realizado en 2005¹⁵⁵ se observó que la OCT podría servir de ayuda para realizar el diagnóstico diferencial del pseudopapiledema. La presencia de al menos 7 segmentos horarios blancos contiguos indicaba la presencia de papiledema. En nuestro estudio, en los pacientes con DNO estadio 0 se cuantificó el número máximo de segmentos horarios blancos contiguos obtenidos con el Stratus OCT, empleando así el mismo aparato que los autores en su estudio. De los 18 ojos analizados ninguno presentó más de 7 segmentos blancos contiguos, siendo la máxima contigüidad de 6 segmentos horarios blancos en 1 ojo (Figura 54) seguida de 5 segmentos horarios blancos en 4 ojos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan esta hipótesis.

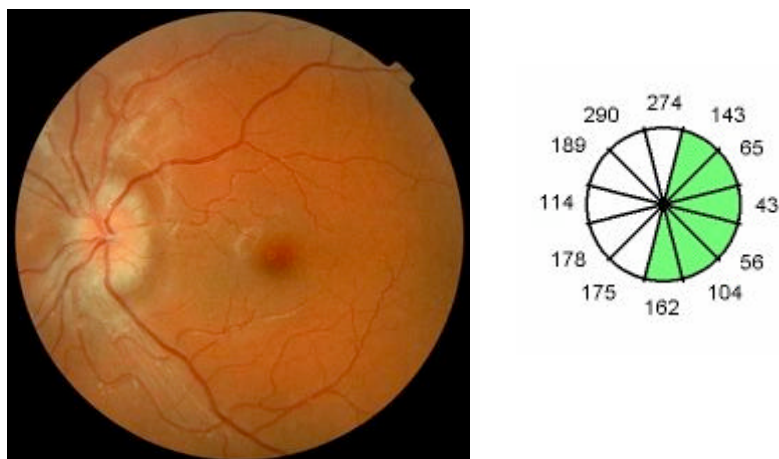


Figura 54 Paciente con DNO ocultas. En el análisis realizado con Stratus se observan 6 segmentos horarios blancos contiguos

No obstante, de forma ocasional la OCT nos permite visualizar drusas ocultas (Figura 55)

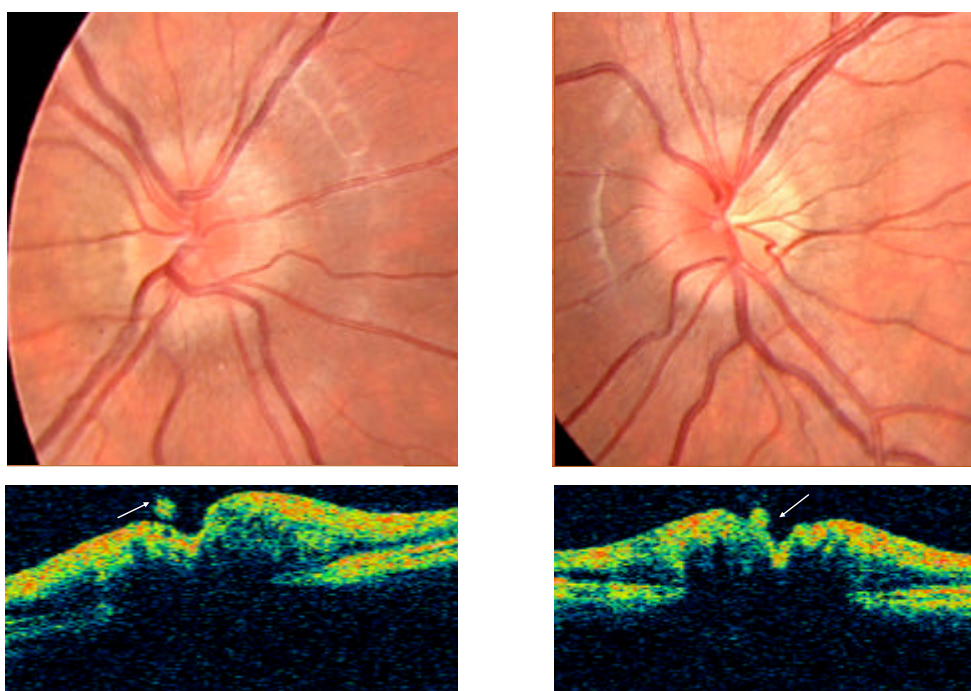


Figura 55 Visualización de DNO ocultas con el Stratus OCT

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. La CFN media y en el cuadrante superior en pacientes con DNO se encuentra reducida de forma significativa respecto a sujetos normales. Hemos visto que el adelgazamiento de la CFN es mayor a mayor visibilidad de las drusas.

No se han encontrado diferencias en el grosor de la CFN en pacientes con DNO ocultas respecto a sujetos normales.

No se han encontrado diferencias significativas en el espesor macular en pacientes con DNO respecto a sujetos normales.

2. Existe una correlación lineal entre el grosor de la CFN y la agudeza visual en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad. No hemos encontrado que exista una correlación entre el espesor macular y la agudeza visual en pacientes con DNO.

3. Tanto la agudeza visual como los índices globales de perimetría son significativamente peores en pacientes con DNO respecto a sujetos normales. Se ha observado que el deterioro de la agudeza visual y los índices globales de perimetría son mayores a mayor visibilidad de las drusas. En pacientes con DNO ocultas no se ha encontrado una peor agudeza visual respecto a sujetos normales aunque sí unos peores índices globales de perimetría.

4. No se ha encontrado una correlación significativa entre la agudeza visual y los índices globales de perimetría en pacientes con DNO.

5. Los defectos campimétricos son más frecuentes en pacientes con DNO visibles que en pacientes con DNO ocultas, donde se producen en el 33% de los casos.

6. Se ha encontrado una correlación significativa entre el grosor de la CFN y la DM en pacientes con DNO.

7. La concordancia entre Cirrus y Stratus en la medición de la CFN y el espesor macular fue buena tanto en pacientes con DNO como en sujetos normales. En la medición de la CFN Stratus tiende a dar valores superiores a Cirrus tanto en pacientes con DNO como en sujetos normales, salvo en estadios avanzados de la enfermedad donde esta relación se invierte siendo Cirrus el que obtiene valores superiores a Stratus. En la medición del espesor macular Cirrus tiende a dar valores superiores a Stratus.

8. Existe una correlación topográfica entre el grosor de la CFN y la DM en las distintas regiones del campo visual en pacientes con DNO.

9. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la localización del defecto de la CFN en el disco óptico y la localización del defecto en el campo visual en pacientes con DNO.

10. Existe una tendencia no significativa a la presencia de una asociación entre la localización de las drusas en el nervio óptico y la localización del defecto en las regiones del campo visual

11. No ha podido demostrarse una asociación entre la localización de las drusas en el nervio óptico y la localización del defecto de la CFN medido tanto con Cirrus como con Stratus.

12. No ha podido demostrarse la superioridad de ninguno de los dos dispositivos de OCT en el estudio de la CFN y el espesor macular y la relación con los distintos parámetros en pacientes con DNO.

13. El tamaño del disco óptico medido mediante OCT en pacientes con DNO es significativamente mayor que en sujetos normales, con una tendencia de a mayor estadio de la enfermedad mayor es el tamaño del disco.

14. La OCT, aunque puede ofrecer algunas pistas, sigue siendo incapaz por sí misma de realizar el diagnóstico diferencial definitivo del pseudopapiledema por lo que sigue siendo necesario el empleo de otras pruebas complementarias para llegar al diagnóstico correcto.

RESUMEN EN INGLÉS

*COMPARISON OF RETINAL NERVE FIBER LAYER MEASUREMENTS USING SPECTRAL DOMAIN AND TIME DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN OPTIC NERVE HEAD DRUSEN**Introduction*

Optic disc head drusen (ONHD) are hyaline, often calcified, bodies located in the prelaminar portion of the optic nerve head. In clinical studies, drusen have been found to occur in 3.4 per 1000 individuals, whereas in autopsy studies the incidence is as high as 10 to 20 per 1000.^{10,14}

The pathogenesis of ONHD remains unknown but there are three classic theories. The first suggests that abnormal axonal metabolism leads to their formation. The second attributes ONHD to congenitally dysplastic disks³⁵. The last indicates that ONHD patients have small scleral canals²⁵, but a recent study showed that the scleral canals in ONHD patients as measured by optical coherence tomography are not smaller than in control eyes, so the narrow scleral canals as an etiologic factor in the pathogenesis of ONHD requires further investigation.¹³¹

Most people with ONHD are asymptomatic. The symptomatic patients usually present with transient visual obscuration or chronic insidious visual loss from visual field defects.¹⁴

Visual field defects have been reported in 71% of eyes with visible drusen and in 25 to 30% of eyes with buried drusen. The most common field defects are nerve fiber bundle defects involving the inferior field, blind spot enlargement and generalized constriction. These visual field defects do not necessarily correlate necessarily with the location of the drusen in the disc.^{15,88}

Although the diagnosis is typically made by ophthalmoscopy alone, other techniques may be necessary for the diagnosis especially for buried ONHD. These techniques include: ocular B-scan ultrasound, autofluorescence on preinjection fluorescein angiography or computed tomography scans showing disk calcification.²⁰ Ultrasound is probably the most cost effective, sensitive and specific of these techniques for ONHD.⁶⁸

ONHD are often associated with retinal nerve fiber loss.¹⁷ This has been shown ophthalmoscopically using red-free light as well as histologically with the most severe nerve fiber loss occurring adjacent to drusen. OCT is an early indicator of RNFL thinning in disc drusen. Measurements of RNFL thickness by OCT may aid in the diagnosis of other concomitant optic neuropathies such as glaucoma.¹³⁷

Optical coherence tomography first described by Huang⁹⁹ et al can be used for in vivo measurements of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness. The repeatability and reliability of RNFL measurements with previous OCT modalities including the third-generation instrument,

Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) have been demonstrated in several studies.¹¹⁰⁻¹¹² Recent studies have compared Stratus OCT to Fourier-domain OCT for quantifying RNFL and retinal thickness in retinal pathology including glaucoma, diabetic macular edema and age-related macular degeneration.^{158,183}

Purpose

There are currently no prospective studies comparing the Stratus and Cirrus OCT RNFL thickness measurements in patients with ONHD. Therefore, we decide to conduct a comparison of the two OCT platforms on patients seen in our ophthalmology service.

We compared RNFL and macular thickness values obtained with each device in eyes with ONHD.

We also evaluated visual acuity, visual field index (mean deviation MD), RNFL and macular thickness by OCT in eyes with ONHD and compared the differences with normal control subjects

We present data from our study, followed by a discussion of the characterization of RNFL and macular thickness measurements currently reported in order to analyze differences and to discuss the clinical implications of the Cirrus OCT.

Subjects, material and methods

All study subjects were recruited prospectively and examined between April 2008 and April 2009 at the Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain. The study protocol adhered to the Declaration of Helsinki guidelines for research involving human participants and all subjects gave informed consent before enrolment.

All subjects underwent 2 evaluations. At the initial a complete ophthalmologic examination including medical, ocular and family history; visual acuity testing, intraocular pressure (IOP) measurement using Goldmann applanation tonometry, slit-lamp biomicroscopy and dilated slit-lamp fundus examination with 90 diopter lens. At the second evaluation all subjects underwent a Humphrey field analyzer (HFA) and Stratus OCT and Cirrus HD-OCT.

To be included in the study all participants had to meet the following criteria: best-corrected visual acuity =20/30, spherical refraction within $\pm 5.0D$ and cylinder correction within $\pm 3.0D$; presence of normal anterior chamber on slit-lamp examination; reliable HFA with a false-negative error <15%, a false-positive error <15% and a fixation loss <20%. Patients with coexisting retinal disease, uveitis or optic neuropathy were excluded. Both normal and optic disc drusen patients images were also excluded if they had unusable OCT scans because of poor signal strength (<6).

Age-matched, healthy subjects were included for control group. This group had the inclusion criteria of no history of ophthalmic disease, with IOP= 21mmHg and a normal visual field (VF) examination.

Statistical methods

All analysis were performed using the SPSS 16.0 program (Chicago, Illinois). Prior to analysis, Snellen visual acuity was converted to LogMAR. Given the small sample size, non-parametric tests were used.

Results

Among the 20 participants, 14 were women and 6 were men. Among the 40 eyes, 38 had ONHD and 28 were healthy eyes. The mean age of each group was 43.15, 41.29 years respectively. Visual acuities ranged from 1 to 0.7.

The degree of ONHD was graded from 0 to III in all 38 study eyes, according to the amount of drusen seen and the degree to which the optic disc cup appeared small and the optic nerve appeared crowded. Grade 0 discs (18 eyes) had a small optic disc cup, but no clinically visible ONHD, Grade I discs (10 eyes) had only a few drusen present, and grade II discs (5 eyes) had more numerous drusen with both grades showing further narrowing of the optic nerve cup. Grade III discs (5 eyes) represented the presence of dense drusen with the optic disc cup obscured.

Comparisons of RNFL thickness by OCT measurements were made between each of the three groups of grades I through III discs, grade 0 discs and control eyes. The superior RNFL measurement was significantly thinner in the eyes with ONHD compared with those of the control eyes. No statistically significant thinning of the RNFL was seen in grade 0 discs compared with that of control eyes. Comparing control eyes with visible drusen eyes (grades I, II and III) showed statistically significant thinning of the mean RNFL and the RNFL in the superior quadrants.

Comparisons of macular thickness by OCT measurements were made between each of the three groups of grades I through III discs, grade 0 discs and control eyes. No statistically significant thinning of the macular thickness was seen in ONHD eyes compared with that of control eyes.

Comparisons of visual acuities were made between each of the three groups of grades I through III discs, grade 0 discs and control eyes. The visual acuity and MD were worst in the eyes with ONHD compared with those of the control eyes. No statistically significant difference in visual acuity and MD was seen in grade 0 discs compared with that of control eyes. Comparing control eyes with visible drusen eyes (grades I, II and III) showed statistically significant worst visual acuity and MD.

The RNFL thickness measured by Stratus OCT and Cirrus OCT were correlated in all sectors. The Spearman's rho for mean RNFL thickness between the 2 instruments was 0.96 for ONHD eyes and 0.92 for control eyes. These correlations were weaker in the nasal quadrant ($r= 0.6$; $P<0.001$) and in the clock hour 9.

The macular thickness measured by Stratus OCT and Cirrus OCT were also correlated in all sectors. These correlations were weaker in the central macular thickness where the Spearman's rho was 0.67 for ONHD eyes and 0.81 for control eyes.

Conclusions

The results of the current study show that ONHD are often associated with retinal nerve fiber loss. OCT is a sensitive and early indicator of RNFL thinning and RNFL thinning is associated with increased numbers of clinically visible disc drusen.

Compared with eyes with buried drusen, eyes with visible drusen are more likely to have visual defects. Eyes with buried disc drusen usually do not have visual defects and have normal average retinal nerve fiber layer thickness on OCT, although reduced focal RNFL thickness may occur.

Visual acuity is generally preserved in ONHD, although marked impairment occurs in severe cases.

The results of the current study demonstrate that Cirrus RNFL and macular thickness measurements correlate well with those from Stratus OCT. However, there is a systematic difference in measurements values between the 2 instruments.

Cirrus measurements of macular thickness are greater than Stratus, and Stratus measurements of RNFL are greater than Cirrus.

We could not find an exact explanation for the difference observed between Cirrus and Stratus OCT. It may be accounted by modifications to hardware and software and also because the segmentation algorithm is different: for RNFL measurements Cirrus aims to identify the bottom of the nerve fiber layer, whereas Stratus attempts to localize the top of the ganglion cell layer. For macular thickness Cirrus aims to detect the outer band of the retinal pigment epithelium, whereas Stratus attempts to identify the inner/outer segment photoreceptor junction.

Correlation does not mean that the measurements are the same. Clinicians need to be aware that there are systematic differences between measurements made by the 2 instruments, and measurements should not be considered interchangeable. Further studies with longer follow-up are needed in order to better evaluate the differences between both.

l

BIBLIOGRAFÍA

1. Liebrich, R. "Contribution to discussion on Iwanoff A. Ueber Neuritis optica." Klin.Monatsbl.Augenheilkd. 6 (1868): 426-27.
2. Nieden, A. "Über Massenentwicklung von Drusen der lamina vitrea choroideae nur im umfange des intraocularen sehnervendes." Cbl Prakt Augenheilkd 2 (1878): 6-10.
3. Müller, H. "Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie." Albrecht.Von.Graefes Arch.Klin.Exp.Ophthalmol 4 (1858): 1-40.
4. Boyce, SW, EV Platia, and WR Green. "Drusen of the optic nerve head." Ann Ophthalmol 10.695 (1978): 704.
5. Friedman, A. H., et al. "Drusen of the optic disc." Surv.Ophthalmol 21.5 (1977): 373-90.
6. Friedman, A. H., P. Henkind, and S. Gartner. "Drusen of the optic disc. A histopathological study." Trans.Ophthalmol Soc.U.K. 95.1 (1975): 4-9.
7. Samuels, B. "Drusen of the optic disc: a clinical and pathologic study." Arch.Ophthalmol 25 (1941): 412-23.
8. Lorentzen, S. E. "Drusen of the optic disc." Acta Ophthalmol Suppl 90 (1966): 1-180.
9. Erkkila, H. "Optic disc drusen in children." Albrecht.Von.Graefes Arch.Klin.Exp.Ophthalmol 189.1 (1973): 1-7.
10. Lorentzen, S. E. "Drusen of the optic disk, an irregularly dominant hereditary affection." Acta Ophthalmol 39 (1961): 626-43.
11. Boldt, H. C., S. F. Byrne, and C. DiBernardo. "Echographic evaluation of optic disc drusen." J.Clin.Neuroophthalmol. 11.2 (1991): 85-91.
12. Erkkila, H. "Optic disc drusen in children." Acta Ophthalmol Suppl.129 (1977): 3-44.
13. Hoover, D. L., R. M. Robb, and R. A. Petersen. "Optic disc drusen in children." J.Pediatr.Ophthalmol Strabismus 25.4 (1988): 191-95.
14. Auw-Haedrich, C., F. Staubach, and H. Witschel. "Optic disk drusen." Surv.Ophthalmol 47.6 (2002): 515-32
15. Lam, B. L., C. G. Morais, Jr., and J. Pasol. "Drusen of the optic disc." Curr.Neurol.Neurosci.Rep. 8.5 (2008): 404-08.

16. Spencer, T. S., et al. "Progression from anomalous optic discs to visible optic disc drusen." J.Neuroophthalmol. 24.4 (2004): 297-98.
17. Roh, S., et al. "Effect of optic nerve head drusen on nerve fiber layer thickness." Ophthalmology 105.5 (1998): 878-85.
18. Munteanu, M. "[Hemorrhagic complications of drusen of the optic disk]." J Fr.Ophthalmol. 30.1 (2007): 58-67.
19. Muñoz, S and N Martin. "Papilloedema: True or false?" Neurologia 24 (2009): 263-68.
20. Ashwin, PT, RR ivaraj, and L ehbeh. "Papilloedema or pseudopapilloedema?computed tomography to the rescue!" Postgrad Med J 82 (2006): 580.
21. Bhatt, U. K. "Bilateral optic disc swelling; is a CT scan necessary?" Emerg.Med J 22.11 (2005): 827-30.
22. Hu, K., A. Davis, and E. O'Sullivan. "Distinguishing optic disc drusen from papilloedema." BMJ 337 (2008): a2360.
23. Rossiter, J. D., A. J. Lockwood, and A. R. Evans. "Coexistence of optic disc drusen and idiopathic intracranial hypertension in a child." Eye 19.2 (2005): 234-35.
24. Granger, R. H., et al. "Optic nerve head drusen and idiopathic intracranial hypertension in a 14-year-old girl." J Pediatr.Ophthalmol Strabismus 46.4 (2009): 238-40.
25. Mullie, M. A and M. D. Sanders. "Scleral canal size and optic nerve head drusen." Am J Ophthalmol 99 (1985): 356-59.
26. Jonas, J. B., et al. "Optic nerve head drusen associated with abnormally small optic discs." Int.Ophthalmol 11.2 (1987): 79-82.
27. Rosenberg, M. A, P. J Savino, and J. S Glaser. "A clinical analysis of pseudopapilledema. I. Population, laterality, acuity, refractive error, ophthalmoscopic characteristics, and coincident disease." Arch.Ophthalmol 97 (1979): 65-70.
28. Chi, T., et al. "Racial differences in optic nerve head parameters." Arch.Ophthalmol 107.6 (1989): 836-39.
29. Girkin, C. A., et al. "Differences in optic disc topography between black and white normal

-
- subjects." Ophthalmology 112.1 (2005): 33-39.
30. Obuchowska, I. and Z. Mariak. "Refraction and the axial length of the eyeball in patients with the optic disc drusen." Klin.Oczna 111.1-3 (2009): 33-36.
31. Strassman, I., et al. "Optic disc drusen and hypermetropia." Metab Pediatr.Syst.Ophthalmol 14.3-4 (1991): 59-61.
32. Erkkila, H. "Clinical appearance of optic disc drusen in childhood." Albrecht.Von.Graefes Arch.Klin.Exp.Ophthalmol 193.1 (1975): 1-18.
33. Seitz, R. and G. Kersting. "[Glands of the optic nerve papillae and of pigment epithelium.]" Klin.Monatsblätter.Augenheilkd.Augenarztl.Fortbild. 140 (1962): 75-88.
34. Spencer, W. H. "Drusen of the optic disk and aberrant axoplasmic transport. The XXXIV Edward Jackson memorial lecture." Am J Ophthalmol 85.1 (1978): 1-12.
35. Tso, M. O. "Pathology and pathogenesis of drusen of the optic nervehead." Ophthalmology 88.10 (1981): 1066-80.
36. Kapur, R., et al. "Histologic findings after surgical excision of optic nerve head drusen." Retina 28.1 (2008): 143-46.
37. Sacks, J. G., et al. "The pathogenesis of optic nerve drusen. A hypothesis." Arch.Ophthalmol 95.3 (1977): 425-28.
38. Beck, R. W., et al. "Decreased visual acuity from optic disc drusen." Arch.Ophthalmol 103.8 (1985): 1155-59.
39. Erkkila, H. "The central vascular pattern of the eyeground in children with drusen of the optic disk." Albrecht.Von.Graefes Arch.Klin.Exp.Ophthalmol 199.1 (1976): 1-10.
40. Auw-Haedrich, C., M. Mathieu, and L. L. Hansen. "Complete circumvention of central retinal artery and venous cilioretinal shunts in optic disc drusen." Arch.Ophthalmol 114.10 (1996): 1285-87.
41. Grover, S., G. A. Fishman, and J. Brown, Jr. "Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa." Ophthalmology 104.2 (1997): 295-98.
42. Bec, P., et al. "Retinitis pigmentosa associated with astrocytic hamartomas of the optic disc."

-
- Ophthalmologica 189.3 (1984): 135-38.
43. Coleman, K., et al. "Disk drusen and angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum." Am J Ophthalmol 112.2 (1991): 166-70.
44. Munteanu, M. and V. Chercota. "Optic nerve drusen and angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum." Oftalmologia 51.1 (2007): 99-102.
45. Kim, B. J. and A. B. Fulton. "The genetics and ocular findings of Alagille syndrome." Semin.Ophthalmol 22.4 (2007): 205-10.
46. Crespi, J., et al. "A novel mutation confirms MFRP as the gene causing the syndrome of nanophthalmos-renalitis pigmentosa-foveoschisis-optic disk drusen." Am J Ophthalmol 146.2 (2008): 323-28
47. Diduszyn, J. M., et al. "Optic disk drusen, peripapillary choroidal neovascularization, and POEMS syndrome." Am J Ophthalmol 133.2 (2002): 275-76.
48. Sturm, V., et al. "Ophthalmological findings in Joubert syndrome." Eye (2009).
49. Gifford, H. "An unusual case of hyaline bodies in the optic nerve." Arch.Ophthalmol 24 (1895): 395.
50. Sanders, T. E., A. J. Gay, and M. Newman. "Drusen of the optic disk-hemorrhagic complications." Trans.Am Ophthalmol Soc. 68 (1970): 186-218.
51. Sanders, T. E. "Hemorrhagic complications of drusen of the optic disk." Am J Ophthalmol 71.1 Part 2 (1971): 204-17.
52. Cohen, D. N. "Drusen of the optic disc and the development of field defects." Arch.Ophthalmol 85.2 (1971): 224-26.
53. Wise, G. N., P. Henkind, and M. Alterman. "Optic disc drusen and subretinal hemorrhage." Trans.Am.Acad.Ophthalmol Otolaryngol. 78.2 (1974): OP212-OP219.
54. Mustonen, E. "Pseudopapilloedema with and without verified optic disc drusen. A clinical analysis I." Acta Ophthalmol (Copenh) 61.6 (1983): 1037-56.
55. Harris, M. J., S. L. Fine, and S. L. Owens. "Hemorrhagic complications of optic nerve drusen." Am J Ophthalmol 92.1 (1981): 70-76.

-
56. Silvestri, G., D. B. Archer, and P. B. Johnston. "Peripapillary subretinal neovascular membranes: the natural history." Eye 7 (Pt 3) (1993): 398-402.
 57. Ruben, S., H. Palmer, and R. J. Marsh. "The visual outcome of peripapillary choroidal neovascular membranes." Acta Ophthalmol (Copenh) 72.1 (1994): 118-21.
 58. Sullu, Y., L. Yildiz, and D. Erkan. "Submacular surgery for choroidal neovascularization secondary to optic nerve drusen." Am J Ophthalmol 136.2 (2003): 367-70.
 59. Chaudhry, N. A., et al. "Photodynamic therapy for choroidal neovascular membrane secondary to optic nerve drusen." Ophthalmic Surg.Lasers Imaging 36.1 (2005): 70-72.
 60. Bernstein, P. S. and R. S. Horn. "Verteporfin photodynamic therapy involving the optic nerve for peripapillary choroidal neovascularization." Retina 28.1 (2008): 81-84.
 61. Hoeh, A. E., et al. "Treatment of peripapillary choroidal neovascularization with intravitreal bevacizumab." Eur.J Ophthalmol 19.1 (2009): 163-65.
 62. Nochez, Y., M. L. Le Lez, and P. J. Pisella. "Intravitreal injections of ranibizumab in treatment of large peripapillary choroidal neovascularization." J Fr.Ophthalmol. 32.1 (2009): 25-31.
 63. Farah, S. G. and A. M. Mansour. "Central retinal artery occlusion and optic disc drusen." Eye 12 (Pt 3a) (1998): 480-82.
 64. Brown, G. C., et al. "Retinal arterial obstruction in children and young adults." Ophthalmology 88.1 (1981): 18-25.
 65. Gallagher, M. J. and L. G. Clearkin. "Drug or drusen? Central retinal vein occlusion in a young healthy woman with disc drusen." Eye 14 (Pt 3A) (2000): 401-02.
 66. Richmond, P. P. and D. H. Orth. "Branch retinal vein occlusion associated with optic nerve drusen: a case report." Ophthalmic Surg. 20.1 (1989): 38-41.
 67. Purvin, V., et al. "Anterior ischemic optic neuropathy in eyes with optic disc drusen." Arch.Ophthalmol 122.1 (2004): 48-53.
 68. McNicholas, M. M., W. J. Power, and J. F. Griffin. "Sonography in optic disk drusen: imaging findings and role in diagnosis when funduscopy findings are normal." AJR Am J Roentgenol. 162.1 (1994): 161-63.

-
69. Rochels, R. and T. Neuhann. "B scan sonography in drusen of the optic disc." *Ophthalmologica* 179.6 (1979): 330-35.
 70. Kurz-Levin, M. M. and K. Landau. "A comparison of imaging techniques for diagnosing drusen of the optic nerve head." *Arch.Ophthalmol* 117.8 (1999): 1045-49.
 71. Bec, P., et al. "Optic nerve head drusen. High-resolution computed tomographic approach." *Arch.Ophthalmol* 102.5 (1984): 680-82.
 72. Ramirez, H., E. S. Blatt, and N. S. Hibri. "Computed tomographic identification of calcified optic nerve drusen." *Radiology* 148.1 (1983): 137-39.
 73. Chercota, V. "Computed tomographic aspects in drusen of the optic papilla." *Oftalmologia* 38.3 (1994): 234-38.
 74. Mullie, M. A. and M. D. Sanders. "Computed tomographic diagnosis of buried drusen of the optic nerve head." *Can.J Ophthalmol* 20.3 (1985): 114-17.
 75. Sanders, M. D. and T. J. Ffytche. "Fluorescein angiography in the diagnosis of drusen of the disc." *Trans.Ophthalmol Soc.U.K.* 87 (1967): 457-68.
 76. Cartlidge, N. E., R. C. Ng, and P. J. Tilley. "Dilemma of the swollen optic disc: a fluorescein retinal angiography study." *Br.J.Ophthalmol* 61.6 (1977): 385-89.
 77. Karel, I., J. Otradovec, and M. Peleska. "Fluorescence angiography in circulatory disturbances in drusen of the optic disk." *Ophthalmologica* 164.6 (1972): 449-62.
 78. Scholl, G. B., et al. "The pattern visual evoked potential and pattern electroretinogram in drusen-associated optic neuropathy." *Arch.Ophthalmol* 110.1 (1992): 75-81.
 79. Bernardczyk-Meller, J., et al. "OCT and PVEP examination in eyes with visible idiopathic optic disc drusen." *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 223.12 (2006): 993-96.
 80. Grippo, T. M., et al. "The effects of optic disc drusen on the latency of the pattern-reversal checkerboard and multifocal visual evoked potentials." *Invest Ophthalmol Vis.Sci.* 50.9 (2009): 4199-204.
 81. Laber, H. "Klinische und anatomische untersuchungen über drusen im sehnervenkopf." *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol* 105 (1921): 567-89.

-
82. Reese, A. B. "Relation of drusen of the optic nerve to tuberous sclerosis." Arch.Ophthalmol 24 (1940): 187-205.
 83. Rucker, C. W. "Defects in visual fields produced by hyaline bodies in the optic disks." Arch.Ophthalmol 32 (1944): 56-59.
 84. Lee, A. G. and M. B. Zimmerman. "The rate of visual field loss in optic nerve head drusen." Am J Ophthalmol 139.6 (2005): 1062-66.
 85. Mustonen, E. "Pseudopapilloedema with and without verified optic disc drusen. A clinical analysis II: visual fields." Acta Ophthalmol (Copenh) 61.6 (1983): 1057-66.
 86. Obuchowska, I. and Z. Mariak. "Visual field defects in the optic disc drusen." Klin.Oczna 110.10-12 (2008): 357-60.
 87. Wilkins, J. M. and H. D. Pomeranz. "Visual manifestations of visible and buried optic disc drusen." J.Neuroophthalmol. 24.2 (2004): 125-29.
 88. Savino, P. J., J. S. Glaser, and M. A. Rosenberg. "A clinical analysis of pseudopapilledema. II. Visual field defects." Arch.Ophthalmol 97.1 (1979): 71-75.
 89. Pollack, I. P. and B. Becker. "Hyaline bodies (drusen) of the optic nerve." Am J Ophthalmol 54 (1962): 651-54.
 90. Sarkies, N. J. and M. D. Sanders. "Optic disc drusen and episodic visual loss." Br.J.Ophthalmol 71.7 (1987): 537-39.
 91. Moody, T. A., et al. "Sudden visual field constriction associated with optic disc drusen." J Clin.Neuroophthalmol. 13.1 (1993): 8-13.
 92. Frangie, J. P. and N. Nepomnyaschy. "Visual field loss and a relative afferent pupillary defect in a patient with optic nerve head drusen." J Ophthalmic Nurs.Technol. 10.5 (1991): 194-200.
 93. Gordon, G. E., G. Heron, and G. N. Dutton. "The Pulfrich phenomenon in optic disc drusen." Br.J.Ophthalmol 92.3 (2008): 434-35.
 94. Bishara, S. and A. Zelikowitch. "Pulfrich's phenomenon and drusen of optic nerve head." Ann Ophthalmol 16.1 (1984): 27-29.
 95. Mustonen, E. and H. Nieminen. "Optic disc drusen a photographic study. II. Retinal nerve

-
- fibre layer photography." Acta Ophthalmol (Copenh) 60.6 (1982): 859-72.
96. Friedman, A. H., S. Gartner, and S. S. Modi. "Drusen of the optic disc. A retrospective study in cadaver eyes." Br.J Ophthalmol 59.8 (1975): 413-21.
97. Kamin, D. F., R. S. Hepler, and R. Y. Foos. "Optic nerve drusen." Arch.Ophthalmol 89.5 (1973): 359-62.
98. Katz, B. J. and H. D. Pomeranz. "Visual field defects and retinal nerve fiber layer defects in eyes with buried optic nerve drusen." Am J Ophthalmol 141.2 (2006): 248-53.
99. Huang, D., et al. "Optical coherence tomography." Science 254.5035 (1991): 1178-81.
100. Hee, M. R., et al. "Optical coherence tomography of the human retina." Arch.Ophthalmol 113.3 (1995): 325-32.
101. Wojtkowski, M., et al. "In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography." J Biomed.Opt. 7.3 (2002): 457-63.
102. Fujimoto, J. G. "Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging." Nat.Biotechnol. 21.11 (2003): 1361-67.
103. Wojtkowski, M., et al. "Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography." Am J Ophthalmol 138.3 (2004): 412-19.
104. Drexler, W., et al. "Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography." Nat.Med. 7.4 (2001): 502-07.
105. Drexler, W., et al. "In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography." Opt.Lett. 24.17 (1999): 1221-23.
106. Chen, T. C., et al. "Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina." Am J Ophthalmol 141.6 (2006): 1165-68.
107. Blumenthal, E. Z., et al. "Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography." Ophthalmology 107.12 (2000): 2278-82.
108. Budenz, D. L., et al. "Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes." Ophthalmology 115.4 (2008): 661-66.

-
109. Carpineto, P., et al. "Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes." Ophthalmology 110.1 (2003): 190-95.
 110. Paunescu, L. A., et al. "Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 45.6 (2004): 1716-24.
 111. Schuman, J. S., et al. "Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography." Ophthalmology 103.11 (1996): 1889-98.
 112. Kanamori, A., et al. "Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography." Am J Ophthalmol 135.4 (2003): 513-20.
 113. Schuman, J. S., et al. "Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography." Arch.Ophthalmol 113.5 (1995): 586-96.
 114. Williams, Z. Y., et al. "Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect." Am J Ophthalmol 134.4 (2002): 538-46.
 115. Subei, A. M. and E. R. Eggenberger. "Optical coherence tomography: another useful tool in a neuro-ophthalmologist's armamentarium." Curr.Opin.Ophthalmol (2009).
 116. Medeiros, F. A., et al. "Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography." Am J Ophthalmol 135.3 (2003): 406-08.
 117. Zoumalan, C. I., M. Agarwal, and A. A. Sadun. "Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol-induced optic neuropathy." Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol 243.5 (2005): 410-16.
 118. Zoumalan, C. I. and A. A. Sadun. "Optical coherence tomography can monitor reversible nerve-fibre layer changes in a patient with ethambutol-induced optic neuropathy." Br.J Ophthalmol 91.6 (2007): 839-40.
 119. Barboni, P., et al. "Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy." Ophthalmology 112.1 (2005): 120-26.
 120. Sergott, R. C. "Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and

-
- neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis." Curr.Opin.Ophthalmol 16.6 (2005): 346-50.
121. Sergott, R. C., et al. "The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus." J Neurol.Sci. 263.1-2 (2007): 3-14.
122. Ratchford, J. N., et al. "Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies." Neurology 73.4 (2009): 302-08.
123. Kallenbach, K. and J. Frederiksen. "Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review." Eur.J Neurol. 14.8 (2007): 841-49.
124. Costello, F., et al. "Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography." Ann Neurol. 59.6 (2006): 963-69.
125. Contreras, I., et al. "Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography." Ophthalmology 114.12 (2007): 2338-44.
126. Contreras, I., et al. "Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 48.9 (2007): 4087-92.
127. Danesh-Meyer, H. V., et al. "Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 47.11 (2006): 4827-35.
128. Danesh-Meyer, H. V., et al. "In vivo retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography predicts visual recovery after surgery for parachiasmal tumors." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 49.5 (2008): 1879-85.
129. Danesh-Meyer, H. V. and P. J. Savino. "The role of retinal nerve fiber layer in predicting recovery of vision following surgery for pituitary adenomas." Am J Ophthalmol 147.6 (2009): 1103-04.
130. Karam, E. Z. and T. R. Hedges. "Optical coherence tomography of the retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema." Br.J Ophthalmol 89.3 (2005): 294-98.
131. Johnson, L. N., et al. "Differentiating optic disc edema from optic nerve head drusen on optical coherence tomography." Arch.Ophthalmol 127.1 (2009): 45-49.
132. Ocakoglu, O., et al. "Long term follow-up of retinal nerve fiber layer thickness in eyes with

-
- optic nerve head drusen." Curr.Eye Res. 26.5 (2003): 277-80.
133. Yi, K., et al. "Imaging of optic nerve head drusen: improvements with spectral domain optical coherence tomography." J Glaucoma. 18.5 (2009): 373-78.
134. Gellrich, M. M., et al. "Retinal ganglion cell layer and visual function in a patient with optic disc drusen." Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol 236.12 (1998): 904-15.
135. Choi, S. S., et al. "Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 49.5 (2008): 2103-19.
136. Choi, S. S., et al. "Fourier-domain optical coherence tomography and adaptive optics reveal nerve fiber layer loss and photoreceptor changes in a patient with optic nerve drusen." J Neuroophthalmol. 28.2 (2008): 120-25.
137. Roh, S., R. J. Noecker, and J. S. Schuman. "Evaluation of coexisting optic nerve head drusen and glaucoma with optical coherence tomography." Ophthalmology 104.7 (1997): 1138-44.
138. Menke, M. N., et al. "Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography" Am J Ophthalmol 147. 3 (2009): 467-472.
139. Knight, O. J., et al. "Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography." Ophthalmology 116.7 (2009): 1271-77.
140. Sung, K. R., et al. "Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography." Ophthalmology 116.7 (2009): 1264-70, 1270.
141. Vizzeri, G., et al. "Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness." Br.J Ophthalmol 93.6 (2009): 775-81.
142. Kiernan, D. F., et al. "Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness." Am J Ophthalmol 147.2 (2009): 267-75.
143. Haritoglou, C., et al. "Radial optic neurotomy for the treatment of acute functional impairment associated with optic nerve drusen." Br.J Ophthalmol 89.6 (2005): 779-80.
144. Jiraskova, N. and P. Rozsival. "Results of 62 optic nerve sheath decompressions." Cesk.Slov.Oftalmol. 55.3 (1999): 136-44.
145. Grippo, T. M., et al. "Optic nerve head drusen and visual field loss in normotensive and

-
- hypertensive eyes." J Glaucoma. 17.2 (2008): 100-04.
146. Samples, J. R., et al. "Optic nerve head drusen and glaucoma." Arch.Ophthalmol 103.11 (1985): 1678-80.
147. Sharma, A. K., et al. "Comparison of the Humphrey swedish interactive thresholding algorithm (SITA) and full threshold strategies." J Glaucoma. 9.1 (2000): 20-27.
149. Wirtschafter, J. D., et al. "Glaucoma visual field analysis by computed profile of nerve fiber function in optic disc sectors." Ophthalmology 89.3 (1982): 255-67.
148. Khoury, J. M., et al. "Comparison of 24-2 and 30-2 perimetry in glaucomatous and nonglaucomatous optic neuropathies." J Neuroophthalmol. 19.2 (1999): 100-08.
150. Weber, J., F. Dannheim, and D. Dannheim. "The topographical relationship between optic disc and visual field in glaucoma." Acta Ophthalmol (Copenh) 68.5 (1990): 568-74.
151. Yamagishi, N., et al. "Mapping structural damage of the optic disk to visual field defect in glaucoma." Am J Ophthalmol 123.5 (1997): 667-76.
152. Anton, A., et al. "Mapping structural to functional damage in glaucoma with standard automated perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy." Am J Ophthalmol 125.4 (1998): 436-46.
153. Garway-Heath, D. F., et al. "Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes." Ophthalmology 107.10 (2000): 1809-15.
154. Budenz, D. L., et al. "Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 46.7 (2005): 2440-43.
155. Ophir, A., et al. "OCT and chronic papilledema." Ophthalmology 112.12 (2005): 2238.
156. Henderson, A. P., et al. "An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography." Brain 131.Pt 1 (2008): 277-87.
157. Fisher, J. B., et al. "Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis." Ophthalmology 113.2 (2006): 324-32.
158. Bhagat, N., et al. "Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment." Surv.Ophthalmol

-
- 54.1 (2009): 1-32.
159. Roesel, M., et al. "Time-domain and spectral-domain optical coherence tomography in uveitic macular edema." Am J Ophthalmol 146.4 (2008): 626-27.
160. Hoeh, A. E., et al. "Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion." Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol (2009).
161. Berisha, F., et al. "Evaluation of macular abnormalities in Stargardt's disease using optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope microperimetry." Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol 247.3 (2009): 303-09.
162. Querques, G., et al. "Correlation of visual function impairment and optical coherence tomography findings in patients with adult-onset foveomacular vitelliform macular dystrophy." Am J Ophthalmol 146.1 (2008): 135-42.
163. Guedes, V., et al. "Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes." Ophthalmology 110.1 (2003): 177-89.
164. Lederer, D. E., et al. "Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography." Am J Ophthalmol 135.6 (2003): 838-43.
165. Medeiros, F. A., et al. "Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography." Am J Ophthalmol 139.1 (2005): 44-55.
166. Parikh, R. S., et al. "Diagnostic capability of optical coherence tomography (Stratus OCT 3) in early glaucoma." Ophthalmology 114.12 (2007): 2238-43.
167. Gugleta, K., et al. "Pattern of macular thickness changes measured by ocular coherence tomography in patients with multiple sclerosis." Klin.Monatsbl.Augenheilkd. 225.5 (2008): 408-12.
168. Fernandez-Buenaga, R., et al. "Macular thickness." Ophthalmology 116.8 (2009): 1587, 1587-3.
169. Soliman, M. A., et al. "Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography." Am J Ophthalmol 133.2 (2002): 187-95.

-
170. Zangwill, L. M., et al. "A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma." Ophthalmology 107.7 (2000): 1309-15.
171. Taliantzis, S., et al. "Comparative studies of RNFL thickness measured by OCT with global index of visual fields in patients with ocular hypertension and early open angle glaucoma." Clin.Ophthalmol 3 (2009): 373-79.
172. Danesh-Meyer, H. V., et al. "Correlation of retinal nerve fiber layer measured by scanning laser polarimeter to visual field in ischemic optic neuropathy." Arch.Ophthalmol 124.12 (2006): 1720-26.
173. Saito, H., et al. "Optic disc topography and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma." Ophthalmology 113.8 (2006): 1340-44.
174. Deleon-Ortega, J., et al. "Correlations between retinal nerve fiber layer and visual field in eyes with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy." Am J Ophthalmol 143.2 (2007): 288-94.
175. Bourne, R. R., et al. "Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 46.4 (2005): 1280-85.
176. Monteiro, M. L., et al. "Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls." Eye 21.1 (2007): 16-22.
177. Pierre-Kahn, V., et al. "Comparison of optical coherence tomography models OCT1 and Stratus OCT for macular retinal thickness measurement." Br.J Ophthalmol 89.12 (2005): 1581-85.
178. Menke, M. N., S. Dabov, and V. Sturm. "Comparison of Three Different Optical Coherence Tomography Models for Total Macular Thickness Measurements in Healthy Controls." Ophthalmologica 223.6 (2009): 352-56.
179. Leung, C. K., et al. "Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 49.11 (2008): 4893-97.

-
180. Chan, A., et al. "Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography." Arch.Ophthalmol 124.2 (2006): 193-98.
 181. Wolf-Schnurrbusch, U. E., et al. "Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 50.7 (2009): 3432-37.
 182. Carpineto, P., et al. "Correlation in foveal thickness measurements between spectral-domain and time-domain optical coherence tomography in normal individuals." Eye (2009).
 183. Mylonas, G., et al. "Comparison of retinal thickness measurements and segmentation performance of four different spectral and time domain OCT devices in neovascular age-related macular degeneration." Br.J Ophthalmol (2009).
 184. Sayanagi, K., et al. "Comparison of spectral-domain versus time-domain optical coherence tomography in management of age-related macular degeneration with ranibizumab." Ophthalmology 116.5 (2009): 947-55.
 185. Kakinoki, M., et al. "Comparison of macular thickness between Cirrus HD-OCT and Stratus OCT." Ophthalmic Surg.Lasers Imaging 40.2 (2009): 135-40.
 186. Legarreta, J. E., et al. "Macular thickness measurements in normal eyes using spectral domain optical coherence tomography." Ophthalmic Surg.Lasers Imaging 39.4 Suppl (2008): S43-S49.
 187. Cukras, C., et al. "Optical coherence tomography-based decision making in exudative age-related macular degeneration: comparison of time- vs spectral-domain devices." Eye (2009).
 188. Forooghian, F., C. Cukras, and E. Y. Chew. "Retinal angiomatous proliferation complicated by pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab treatment." Can.J Ophthalmol 43.2 (2008): 246-48.
 189. Forte, R., et al. "Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume." Eye (2008).
 190. Ko, T. H., et al. "Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology." Ophthalmology 112.11 (2005): 1922-15.
 191. Gupta, V., et al. "Spectral-domain Cirrus high-definition optical coherence tomography is better than time-domain Stratus optical coherence tomography for evaluation of macular

-
- pathologic features in uveitis." Am J Ophthalmol 145.6 (2008): 1018-22.
192. Srinivasan, V. J., et al. "Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 49.4 (2008): 1571-79.
193. El Beltagi, T. A., et al. "Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes." Ophthalmology 110.11 (2003): 2185-91.
194. Ferreras, A., et al. "Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 49.7 (2008): 3018-25.
195. Pieroth, L., et al. "Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography." Ophthalmology 106.3 (1999): 570-79.
196. Hood, D. C., et al. "Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 48.8 (2007): 3662-68.
197. Hood, D. C. and R. H. Kardon. "A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage." Prog.Retin.Eye Res. 26.6 (2007): 688-710.
198. Floyd, M. S., B. J. Katz, and K. B. Digre. "Measurement of the scleral canal using optical coherence tomography in patients with optic nerve drusen." Am J Ophthalmol 139.4 (2005): 664-69.
199. Medeiros, F. A., et al. "Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma." Arch.Ophthalmol 122.6 (2004): 827-37.
200. Menke, M. N., G. T. Feke, and C. L. Trempe. "OCT measurements in patients with optic disc edema." Invest Ophthalmol Vis.Sci. 46.10 (2005): 3807-11.
201. Savini, G., et al. "Detection and quantification of retinal nerve fiber layer thickness in optic disc edema using stratus OCT." Arch.Ophthalmol 124.8 (2006): 1111-17.