



UNIVERSIDAD DE VALENCIA  
Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Cirugía

Programa de doctorado en Medicina 03139

Título de tesis doctoral:

**Nuevas estrategias diagnósticas, mediante  
tomografía de coherencia óptica, en la neuropatía  
óptica tóxica inducida por el tabaco**

Presentada por:

**Esther Escrivá Pastor**

Licenciada en Medicina y Cirugía  
Especialista en Oftalmología

Directores:

**Dra. María Dolores Pinazo Durán**

**Dra. Sheila Pons Vázquez**

**Dr. Vicente Zanón Moreno**

Valencia, Diciembre de 2019



**INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Director (es) / Codirector (es):**

1.- Apellidos y nombre: Pinazo Durán, M<sup>a</sup> Dolores; N.I.F. 19462875E, Departamento/Instituto: Profesora Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Centro: Universidad de Valencia

2.- Apellidos y nombre: Zanón Moreno, Vicente; N.I.F. 24358269V, Departamento/Instituto: Profesor Adjunto Área de Salud, Centro: Universidad Internacional de Valencia

3.- Apellidos y nombre: Pons Vázquez, Sheila; N.I.F. 44864866P, Departamento/Instituto: Profesora Acreditada a Contratado Doctor y Directora (Decana) de la Unidad de Educación, Centro: Florida Universitària, Centro adscrito a UV

Directores/as, de la tesis doctoral: **“Nuevas estrategias diagnósticas, mediante tomografía de coherencia óptica, en la neuropatía óptica tóxica inducida por el tabaco”**

de Dña. Esther Escrivá Pastor,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 20 Diciembre 2019

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Directora M<sup>a</sup> Dolores Pinazo Durán

Director Vicente Zanón Moreno

Directora Sheila Pons Vázquez

**ESCUELA DOCTORAL**

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**





*"Una manera de hacer Europa"*

La tesis doctoral titulada:

Nuevas estrategias diagnósticas, mediante tomografía de coherencia óptica, en la neuropatía óptica tóxica inducida por el tabaco,

y presentada por Dña. Esther Escrivá Pastor, ha sido acreditada por el Comité de Control de Calidad y Evaluación de la Red Temática de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III (Madrid) en Patología Ocular: "Enfermedades oculares: prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación"



*Dime y lo olvido, enséñame y lo recuerdo,  
involúcrame y lo aprendo.*

*BENJAMIN FRANKLIN*





## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer su enorme colaboración en la realización de esta tesis a todos los miembros de la Unidad de Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolia”/FISABIO, en especial a Óscar y a Silvia, ya que con sus aportaciones, consejos y sugerencias, ha sido posible ir perfeccionando día tras día este trabajo.

Muy especialmente quiero dar las gracias a mis directores de tesis. A la Dra. M<sup>a</sup> Dolores Pinazo Durán y la Dra. Sheila Pons Vázquez, por el tiempo dedicado a aportar sus conocimientos y experiencia durante la realización de este trabajo, a lo largo de todo este tiempo, lo que me ha permitido conocer el mundo de la investigación oftalmológica. Y por supuesto al Dr. Vicente Zanón Moreno, por su inestimable ayuda en la elaboración, comprensión y desarrollo de la parte estadística de este trabajo.

A todos mis compañeros del servicio de oftalmología del Hospital Dr. Peset de Valencia y del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva, por sus enseñanzas y apoyo a lo largo de todos estos años, gracias a los cuales he conseguido la formación adecuada para poder llevar a cabo este trabajo. En especial a mi compañera de residencia, Ana Torres Gimeno, con quien me inicié en esta aventura del doctorado, y que tanto me ayudó con la selección de los pacientes y la realización de las pruebas complementarias.

Y finalmente, y no por ello menos importante, a mi familia:

A mis padres, ya que con su insistencia y apoyo he ido mejorando como persona y como estudiante, y siempre me han animado a que siga adelante, esforzándome, para terminar esta tesis.

Y muy en especial a mi marido Jose y mis hijos, Sara y Pablo, por su paciencia y apoyo, por ayudarme a mantenerme fuerte y constante a lo largo de estos años, ofreciéndome en todo momento su cariño y comprensión. Sin ellos, no habría sido capaz de llegar al final de este largo camino.

## RESUMEN

**Título:** Nuevas estrategias diagnósticas, mediante tomografía de coherencia óptica, en la neuropatía óptica tóxica inducida por el tabaco.

**Propósito:** Pretendemos evaluar las características de la retina y el nervio óptico mediante la exploración oftalmológica, basada principalmente en la tomografía de coherencia óptica (OCT), para identificar signos preclínicos de neuropatía óptica en relación al hábito tabáquico que puedan utilizarse como marcadores de riesgo y monitorizar el curso de la enfermedad.

**Metodología:** Proponemos un estudio analítico observacional transversal en 116 participantes sanos divididos inicialmente en 3 grupos: 1) sujetos fumadores (GF; n=49), 2) sujetos ex fumadores (GEF; n=24) y 3) sujetos no fumadores (GNF; n=43). El procedimiento operativo está basado en la entrevista personal, exploración oftalmológica sistematizada [agudeza visual mejor corregida (AVMC); test de colores de Ishihara; campo visual (CV), examen del fondo ocular y OCT de dominio espectral (SD-OCT). Para realizar la exploración OCT se utilizó el modo “fast retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness” bajo midriasis farmacológica. El análisis de datos se realizó mediante el protocolo “RNFL thickness average analysis”, capaz de cuantificar el grosor promedio total en micras, en cuatro sectores peripapilares y en doce husos horarios, así como el “RNFL thickness serial analysis report” para estudiar diferencias del grosor en las exploraciones programadas. Los parámetros estudiados fueron el grosor de la capa de fibras nerviosas (CFNR) y los parámetros de grosor peripapilar, evaluados en los ejes vertical y horizontal a lo largo de un scan circular: la excavación papilar (E/P) y el área del anillo neuroretiniano (ANR)]. Los datos obtenidos se procesaron mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics 25, tomando como nivel de significación  $p < 0.05$ .

**Resultados:** El GF tenía una edad media de 50'1 años y la distribución por género fue de 51'1% hombres y 48'9% mujeres, el GEF tenía 53'4 años de media y estaba constituido por 54'2% hombres y 45'8% mujeres, y el GNF tenía 55'9 años de media y estaba constituido por 30'6% hombres y 69'4% mujeres. Encontramos una correlación no significativa entre el hábito tabáquico y el grosor de la CFNR, el tamaño de la E/P y el área del ANR. Sí hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ ) entre el tamaño de la E/P y la superficie del ANR en los tres grupos de estudio, y entre la E/P y el grosor de la CFNR y entre éste y el ANR en el grupo de no fumadores. Además, nuestros resultados sugieren que los sujetos ex fumadores pueden considerarse como fumadores en los análisis. No hemos detectado diferencias significativas de género en todos estos parámetros. Nuestro principal hallazgo diferencial es la tendencia hacia la pérdida de fibras nerviosas de la retina en el GF, que no se relaciona con comorbilidades, ni se acompaña de alteraciones en las exploraciones oftalmológicas.

**Conclusiones:** El tabaco provoca una tendencia al adelgazamiento progresivo de la CFNR, más evidente cuanto mayor es la duración de la exposición al tóxico. El examen mediante OCT papilar es una herramienta útil para la detección precoz de la neuropatía óptica tóxica de origen tabáquico, previo a la aparición de signos y síntomas oftalmológicos. Además, esta prueba puede utilizarse como marcador de riesgo de neuropatía óptica en pacientes susceptibles, tales como los diagnosticados de glaucoma o los afectados de otras enfermedades crónicas y neurodegenerativas. El daño sobre el nervio óptico puede considerarse irreversible, por lo que los sujetos ex fumadores deberían seguir los mismos protocolos de *screening* que los fumadores.

**Palabras clave:** tabaco, neuropatía óptica tóxica, tomografía de coherencia óptica

## ABSTRACT

**Title:** New diagnostic strategies, using optical coherence tomography, in toxic optical neuropathy induced by tobacco.

**Purpose:** We intend to evaluate the characteristics of the retina and the optic nerve through ophthalmological exploration, based mainly on optical coherence tomography (OCT), to identify preclinical signs of optic neuropathy in relation to smoking habits that can be used as risk markers and monitor the course of the disease.

**Methodology:** We propose a cross-sectional observational analytical study in 116 healthy patients initially divided into 3 groups: 1) smoking subjects (GF, n = 49), 2) ex-smokers (GEF, n = 24) and 3) nonsmoking subjects (GNF; n = 43). The operative procedure is based on the personal interview, systematized ophthalmological exploration [better corrected visual acuity (AVMC); Ishihara color test; visual field (CV), ocular fundus examination and spectral domain OCT (SD-OCT). To perform the OCT exploration, the "fast retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness" mode was used under pharmacological mydriasis. The data analysis was carried out using the "RNFL thickness average analysis" protocol, capable of quantifying the total average thickness in microns, in four peripapillary sectors and in twelve time zones, as well as the "RNFL thickness serial analysis report" to study differences in the thickness in scheduled scans. The parameters studied were the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and the parameters of peripapillary thickness, evaluated in the vertical and horizontal axes along a circular scan: the papillary excavation (E/P) and the area of the neuroretinal ring (ANR).] The data obtained were processed using the statistical program IBM SPSS Statistics 25, taking as significance level  $p < 0.05$ .

**Results:** The GF had an average age of 50'1 years old and the distribution by gender was 51'1% men and 48'9% women, the GEF was 53'4 years old on average and consisted of 54'2% men and 45'8 % women, and GNF was 55'9 years old on average and constituted 30'6% men and 69'4% women. We found a non-significant correlation between the smoking habit and the thickness of the RNFL, the size of the E/P and the area of the NRA. We have reached statistical significance differences ( $p < 0'05$ ) between the size of the E/P and the surface of the NRA in the three study groups, and between the E/P and the thickness of the RNFL and between it and the NRA in the non-smoking group. In addition, our results suggest that ex smokers may be considered smokers in the analyzes. We have not detected significant gender differences in all these parameters. Our main finding is the tendency towards the loss of nerve fibers of the retina in the GF, which is not related to comorbidities, nor is it accompanied by alterations in ophthalmological examinations.

**Conclusions:** Tobacco causes a tendency to progressive thinning of the RNFL, more evident the longer the duration of exposure to the toxic. Papillary OCT examination is a useful tool for the early detection of toxic optical neuropathy of tobacco origin, prior to the appearance of ophthalmological signs and symptoms. In addition, this test can be used as a risk marker for optic neuropathy in susceptible patients, such as glaucomatous patients or those with other chronic and neurodegenerative diseases. Damage to the optic nerve can be considered irreversible, so ex smokers should follow the same screening protocols as smokers.

**Keywords:** tobacco, toxic optical neuropathy, optic coherence tomography

# I. ÍNDICE





## ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS .....	IX
RESUMEN.....	XI
ABSTRACT .....	XIII
LISTADO DE ABREVIATURAS .....	XXV
ÍNDICE DE FIGURAS .....	XXXI
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	XXXIX
ÍNDICE DE TABLAS.....	XLV

## CAPÍTULOS

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1. Embriología .....	3
1.1 Principios generales.....	3
1.2 Desarrollo ocular .....	4
2. Anatomía de la retina humana .....	5
2.1 Estructura de la retina .....	6
2.2 Componentes celulares de la retina .....	8
3. Anatomía del nervio óptico.....	9

3.1 Segmentos del nervio óptico .....	10
3.1.1 Intraocular .....	10
3.1.2 Intraorbitario .....	12
3.1.3 Intracanalicular .....	13
3.1.4 Intracraneal .....	13
3.2 Distribución axonal .....	14
3.3 Anatomía de la papila óptica .....	15
3.4 Anatomía vascular .....	16
3.5 Mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo ocular .....	19
4. Fisiología del nervio óptico .....	20
5. Estudio clínico de la papila .....	23
5.1 Métodos subjetivos .....	23
5.1.1 El oftalmoscopio directo .....	23
5.1.2 El oftalmoscopio indirecto.....	24
5.1.3 Biomicroscopía con lámpara de hendidura.....	24
5.2 Métodos objetivos .....	25
5.2.1 La oftalmoscopia con láser de barrido confocal (HRT) .....	26
5.2.2 La polarimetría con láser de barrido (GDx).....	27

---

5.2.3 La tomografía de coherencia óptica .....	28
Recuerdo histórico .....	29
Principios de la tecnología OCT .....	30
Reflectividad de los tejidos.....	31
OCT y nervio óptico.....	32
5.2.4 Pruebas de imagen radiológica .....	33
6. Estudio funcional del nervio óptico.....	35
6.1 Estudio de la visión cromática.....	35
6.1.1 Test de Ishihara .....	35
6.1.2 Pruebas de panel.....	36
6.2 Campimetría .....	37
6.3 Pruebas electrofisiológicas.....	40
7. Neuropatía óptica .....	43
7.1 Neuritis óptica .....	44
7.2 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.....	46
7.3 Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica.....	48
7.4 Neuropatía óptica hereditaria de Leber .....	50
7.5 Atrofia óptica autosómica dominante .....	52

7.6 Neuropatía óptica tóxica .....	54
8. El hábito tabáquico .....	57
8.1 La planta del tabaco .....	58
8.2 Historia del tabaco .....	58
8.3 Composición del tabaco .....	59
8.4 Epidemiología .....	61
8.5 Toxicidad por consumo de tabaco.....	62
8.5.1 Efectos sistémicos .....	62
8.5.2 Efectos oculares.....	64
8.6 Neuropatía óptica tóxica de origen tabáquico .....	66
8.6.1 Patogenia .....	66
8.6.2 Cuadro clínico .....	69
8.6.3 Exploraciones complementarias .....	71
8.6.3.1 Campimetría .....	71
8.6.3.2 Tomografía de coherencia óptica .....	72
8.6.3.3 Electrofisiología.....	73
8.6.4 Diagnóstico .....	73
8.6.5 Tratamiento .....	74

---

8.6.6 Pronóstico .....	75
<b>II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>77</b>
<b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>85</b>
<b>IV. OBJETIVOS .....</b>	<b>89</b>
1. Objetivo principal .....	91
2. Objetivos secundarios .....	91
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>93</b>
1. Diseño del estudio .....	95
1.1 Variables principales .....	95
1.2 Variables secundarias .....	96
2. Población de estudio .....	97
2.1 Criterios de inclusión .....	97
2.2 Criterios de exclusión .....	98
3. Metodología .....	98
3.1 Agudeza visual .....	99
3.2 Presión intraocular .....	100

3.3 Test de Ishihara .....	101
3.4 Biomicroscopía de segmento anterior y exploración de fondo de ojo.....	101
3.5 Campimetría .....	102
3.5.1 Octopus .....	104
3.5.2 Humphrey.....	105
3.6 Tomografía de coherencia óptica .....	107
3.6.1 Stratus OCT .....	109
Protocolo de adquisición de tomografías .....	109
Protocolo de análisis de tomografías.....	110
3.6.2 Cirrus OCT .....	112
Protocolo de adquisición de tomografías .....	112
Protocolo de análisis de tomografías.....	114
4. Análisis estadístico .....	115
<b>VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>117</b>
1. Análisis descriptivo .....	119
2. Análisis inferencial .....	128
2.1 Parámetros anatómicos.....	128

---

Relación entre E/P y ANR .....	129
Relación entre ANR y CFNR .....	136
Relación entre E/P y CFNR.....	145
2.2 Relación con el tabaco .....	154
2.2.1 Relación entre el tabaco y la CFNR .....	155
2.2.2 Relación entre el tabaco y la E/P .....	210
2.2.3 Relación entre el tabaco y el ANR.....	212
3. Interés histórico .....	213
4. Consideraciones finales .....	218
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>221</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>225</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>249</b>
Consentimiento informado.....	251





---

## LISTADO DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido <b>A</b> cetilsalicílico
ADN	Ácido <b>D</b> esoxirribonucleico
AECC	<b>A</b> soiación <b>E</b> spañola <b>C</b> ontra el <b>C</b> áncer
ANR	<b>A</b> nillo <b>n</b> eurorretiniano
AOAD	<b>A</b> trofia <b>ó</b> ptica <b>a</b> utosómica <b>d</b> ominante
ATP	Adenosin trifosfato (del inglés, <b>A</b> denosine <b>t</b> riphosphate)
AVMC	<b>A</b> gudeza <b>V</b> isual <b>M</b> ejor <b>C</b> orregida
CCG	<b>C</b> apa de <b>c</b> élulas <b>g</b> anglionares
CEIC	<b>C</b> omité <b>É</b> tico de <b>I</b> ntestigación <b>C</b> línica
CFNR	<b>C</b> apa de <b>f</b> ibras <b>n</b> erviosas <b>r</b> etinianas
CFR	<b>C</b> apa de <b>f</b> otoreceptores
CGR	<b>C</b> élulas <b>g</b> anglionares de la retina
CNE	<b>C</b> apa <b>n</b> uclear <b>e</b> xterna
CNI	<b>C</b> apa <b>n</b> uclear <b>i</b> nterna

CNPT	<b>Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo</b>
CO	Monóxido de carbono (del inglés, <b>carbón monoxide</b> )
CV	<b>Campo visual</b>
DMAE	<b>Degeneración macular asociada a la edad</b>
ECC	<b>Espesor Corneal Central</b>
EDI	Profundidad mejorada de imágenes (del inglés, <b>Enhanced Depth Imaging</b> )
E/P	<b>Excavación papilar</b>
EPOC	<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>
EPR	<b>Epitelio pigmentario de la retina</b>
ERG	<b>Electroretinograma</b>
FDA	Administración de Drogas y Alimentos (del inglés, <b>Food and Drug Administration</b> )
GDx	Polarimetría láser barrido
HRT	Tomógrafo retiniano de Heidelberg (del inglés, <b>Heidelberg retina tomograph</b> )

IL	<b>I</b> nter <b>l</b> eukina
LCR	Líquido <b>c</b> efalorraquídeo
LHON	Neuropatía óptica hereditaria de Leber (del inglés, <b>L</b> eber <b>h</b> ereditary <b>o</b> ptic <b>n</b> euro <b>p</b> athy)
mfERG	Electroretinograma multifocal (del inglés, <b>m</b> ultifocal <b>e</b> lectroretinogram)
MLE	<b>M</b> embrana <b>l</b> imitante <b>e</b> xterna
MLI	<b>M</b> embrana <b>l</b> imitante <b>i</b> nterna
MPE	<b>M</b> embrana <b>p</b> lexiforme <b>e</b> xterna
MPI	<b>M</b> embrana <b>p</b> lexiforme <b>i</b> nterna
NOIA	<b>N</b> europatía <b>ó</b> ptica isquémica <b>a</b> nterior
NOIAA	<b>N</b> europatía <b>ó</b> ptica isquémica <b>a</b> nterior <b>a</b> rterítica
NOIANA	<b>N</b> europatía <b>ó</b> ptica isquémica <b>a</b> nterior <b>n</b> o <b>a</b> rterítica
NOIP	<b>N</b> europatía <b>ó</b> ptica isquémica <b>p</b> osterior
OCT	Tomografía de coherencia óptica (del inglés, <b>o</b> ptic <b>c</b> oherence <b>t</b> omography)

OD	<b>Ojo derecho</b>
OI	<b>Ojo izquierdo</b>
OMS	<b>Organización Mundial de la Salud</b>
ONH	<b>Optic Nerve Head</b>
PCR	<b>Proteína C Reactiva</b>
pERG	Electroretinograma patrón (del inglés, <b>pattern electroretinogram</b> )
PEV	<b>Potenciales evocados visuales</b>
PIO	<b>Presión intraocular</b>
RMN	<b>Resonancia magnética nuclear</b>
RNFL	<b>Retinal Nerve Fiber Layer</b>
ROS	Especies reactivas de oxígeno (del inglés, <b>Reactive Oxygen Species</b> )
SD-OCT	OCT de dominio espectral (del inglés, <b>spectral domain-OCT</b> )
SITA	<b>Swedish Interactive Threshold Algorithm</b>
SNC	<b>Sistema nervioso central</b>

SS-OCT	<b>S</b> wept <b>S</b> ource- <b>O</b> CT
TD-OCT	OCT de dominio tiempo (del inglés, <b>T</b> ime <b>D</b> omain)
TNF $\alpha$	<b>F</b> actor de <b>N</b> ecrosis <b>T</b> umoral $\alpha$
TOP	<b>T</b> endency <b>O</b> riented <b>P</b> erimetry
TSNIT	Perfiles <b>T</b> emporal, <b>S</b> uperior, <b>N</b> asal, <b>I</b> nferior, <b>T</b> emporal
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés, vascular endotelial <b>g</b> rown factor)
VIH	<b>V</b> irus <b>I</b> munodeficiencia <b>H</b> umana
VSG	<b>V</b> elocidad de <b>s</b> edimentación <b>g</b> lobular



---

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Esquema histológico de la retina.....	7
<b>Figura 2.</b>	Corte histológico de la papila óptica teñido con Hematoxilina-eosina .....	11
<b>Figura 3.</b>	Sección transversal del nervio óptico, tinción con Tricrómico de Masson.....	12
<b>Figura 4.</b>	Diagrama esquemático del aporte vascular a la cabeza del nervio óptico y al nervio óptico intraorbitario .....	13
<b>Figura 5.</b>	Dibujo esquemático que representa el recorrido del nervio óptico y sus porciones desde la salida del globo ocular .....	14
<b>Figura 6.</b>	Representación esquemática de los axones de la retina en su entrada al nervio óptico.....	14
<b>Figura 7.</b>	A) Retinografía del fondo de ojo B) Esquema de la papila óptica donde podemos ver la excavación central y el anillo o reborde neuroretiniano .....	16

<b>Figura 8.</b>	Distribución de la vascularización alrededor del nervio óptico.....	17
<b>Figura 9.</b>	Distribución vascular del nervio óptico anterior y coroides peripapilar. A) Aporte arterial y B) Drenaje venoso.....	19
<b>Figura 10.</b>	Diagrama de la proyección de las células ganglionares retinianas hasta el núcleo geniculado lateral.....	22
<b>Figura 11.</b>	A) Imagen de un oftalmoscopio directo y B) Representación sobre su uso en práctica clínica .....	23
<b>Figura 12.</b>	A) Imagen de un oftalmoscopio binocular indirecto y B) Representación sobre su uso en práctica clínica .....	24
<b>Figura 13.</b>	A) Imagen de una lámpara de hendidura y B) Representación sobre su uso en práctica clínica .....	25
<b>Figura 14.</b>	Análisis de una imagen topográfica del nervio óptico mediante HRT .....	26
<b>Figura 15.</b>	GDx de un hipertenso ocular .....	27



---

<b>Figura 16.</b>	Estudio del espesor de la CFNR mediante OCT .....	28
<b>Figura 17.</b>	A) Exploración de la papila mediante SS-OCT, y B) Exploración de la papila con tecnología EDI-OCT .....	32
<b>Figura 18.</b>	RMN de las órbitas en secuencia FLAIR con supresión grasa, donde se aprecia engrosamiento y aumento de la señal retrobulbar del nervio óptico izquierdo .....	34
<b>Figura 19.</b>	Láminas de Ishihara para el estudio de la visión cromática.....	35
<b>Figura 20.</b>	Prueba de 100 matices de Farnsworth-Munsell para el estudio de la visión cromática.....	36
<b>Figura 21.</b>	Panel D-15 de Farnsworth para el estudio de la visión cromática.....	37
<b>Figura 22.</b>	A) Campímetro manual en cúpula de Goldman y B) Campímetro automático Humphrey.....	38
<b>Figura 23.</b>	Mapa de grises de una campimetría. A) Escotoma centrocecal y B) Escotoma altitudinal.....	39

<b>Figura 24.</b>	Mapa de grises de una campimetría Humphrey que muestra una hemianopsia bitemporal.....	39
<b>Figura 25.</b>	Mapa de grises de una campimetría Humphrey que muestra una hemianopsia homónima izquierda .....	40
<b>Figura 26.</b>	Esquema que representa la aportación de las diferentes capas retinianas a cada una de las pruebas electrofisiológicas.....	40
<b>Figura 27.</b>	Registro obtenido con mfERG .....	41
<b>Figura 28.</b>	Registro obtenido con pERG .....	42
<b>Figura 29.</b>	Registro obtenido con PEV tipo pattern.....	43
<b>Figura 30.</b>	Imagen clínica de una papilitis postvímica, con el edema peripapilar que borra los bordes del disco .....	45
<b>Figura 31.</b>	Neurorretinitis con estrella macular en enfermedad por arañazo de gato .....	45
<b>Figura 32.</b>	Aspecto típico de la papila y escotoma altitudinal en un caso de NOIANA.....	46

---

<b>Figura 33.</b>	Evolución clínica típica de un “Seudosíndrome de Foster-Kennedy” .....	47
<b>Figura 34.</b>	Aspecto típico de la papila y escotoma absoluto en un caso de NOIAA .....	49
<b>Figura 35.</b>	Neuropatía óptica hereditaria de Leber. Aspecto de la papila al inicio (A) y tras establecerse la atrofia (B) .....	52
<b>Figura 36.</b>	Aspecto típico de la papila óptica con la afectación en cuña temporal, OD (A) y OI (B) .....	54
<b>Figura 37.</b>	Planta del tabaco .....	58
<b>Figura 38.</b>	Composición química de un cigarrillo .....	60
<b>Figura 39.</b>	Imagen de atrofia óptica bilateral, donde puede observarse la palidez del disco óptico .....	69
<b>Figura 40.</b>	Fotografía con luz aneritra de la CFNR. A) Estructura normal y B) Pérdida de fibras nerviosas.....	70
<b>Figura 41.</b>	Escotoma centrocecal, por lesión en las fibras del haz papilomacular.....	72

<b>Figura 42.</b>	Análisis del grosor de la CFNR mediante OCT .....	72
<b>Figura 43.</b>	Optotipos de Snellen utilizados para la medición de la AVMC de lejos.....	100
<b>Figura 44.</b>	Realización del test de Ishihara a un participante .....	101
<b>Figura 45.</b>	Exploración del fondo de ojo con lámpara de hendidura y lente de exploración .....	102
<b>Figura 46.</b>	Campímetros utilizados en el estudio. A) Campímetro Octopus 301 y B) Campímetro Humphrey.....	103
<b>Figura 47.</b>	Realización de un CV a una participante.....	103
<b>Figura 48.</b>	Registro de los detalles de la estrategia de análisis utilizada en la realización de un CV con Octopus 301 .....	105
<b>Figura 49.</b>	Hoja de impresión de un campímetro Octopus 301 .....	105
<b>Figura 50.</b>	Registro de los detalles de la estrategia de análisis utilizada en la realización de una campimetría Humphrey.....	106

---

<b>Figura 51.</b>	Hoja de impresión de un CV con campímetro Humphrey.....	107
<b>Figura 52.</b>	Tomógrafos utilizados en el estudio. A) Stratus OCT y B) Cirrus OCT .....	108
<b>Figura 53.</b>	Hoja de análisis de la CFNR con el programa “ <i>RNFL thickness average analysis</i> ” del tomógrafo Stratus .....	111
<b>Figura 54.</b>	Hoja de análisis con el protocolo “Optic Nerve Head Analysis” del tomógrafo Stratus .....	112
<b>Figura 55.</b>	Realización de una OCT Cirrus a una participante .....	113
<b>Figura 56.</b>	Hoja de registro para el estudio de la papila y la CFNR con OCT Cirrus .....	115



---

## INDICE DE GRÁFICAS

<b>Gráfica 1.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de no fumadores (3 grupos).....	130
<b>Gráfica 2.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de no fumadores (3 grupos).....	130
<b>Gráfica 3.</b>	Relación entre el ANR y la E/P media para el grupo de no fumadores (3 grupos) .....	131
<b>Gráfica 4.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de ex fumadores (3 grupos).....	132
<b>Gráfica 5.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de ex fumadores (3 grupos).....	132
<b>Gráfica 6.</b>	Relación entre el ANR y la E/P media para el grupo de ex fumadores (3 grupos).....	133
<b>Gráfica 7.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de fumadores (3 grupos).....	134
<b>Gráfica 8.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de fumadores (3 grupos).....	134

<b>Gráfica 9.</b>	Relación entre el ANR y la E/P media para el grupo de fumadores (3 grupos).....	135
<b>Gráfica 10.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de no fumadores (3 grupos).....	136
<b>Gráfica 11.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de no fumadores (3 grupos).....	137
<b>Gráfica 12.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR media para el grupo de no fumadores (3 grupos) .....	137
<b>Gráfica 13.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de ex fumadores (3 grupos).....	139
<b>Gráfica 14.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de ex fumadores (3 grupos).....	140
<b>Gráfica 15.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR media para el grupo de ex fumadores (3 grupos).....	140
<b>Gráfica 16.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de fumadores (3 grupos).....	142



---

<b>Gráfica 17.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de fumadores (3 grupos).....	143
<b>Gráfica 18.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR media para el grupo de fumadores (3 grupos) .....	143
<b>Gráfica 19.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de no fumadores (3 grupos).....	146
<b>Gráfica 20.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de no fumadores (3 grupos).....	146
<b>Gráfica 21.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de no fumadores (3 grupos).....	147
<b>Gráfica 22.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de ex fumadores (3 grupos).....	149
<b>Gráfica 23.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de ex fumadores (3 grupos).....	149
<b>Gráfica 24.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de ex fumadores (3 grupos).....	150

<b>Gráfica 25.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de fumadores (3 grupos).....	152
<b>Gráfica 26.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de fumadores (3 grupos).....	152
<b>Gráfica 27.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de fumadores (3 grupos).....	153
<b>Gráfica 28.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de no fumadores (2 grupos).....	176
<b>Gráfica 29.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de no fumadores (2 grupos).....	176
<b>Gráfica 30.</b>	Relación entre el ANR y la E/P media del grupo de no fumadores (2 grupos).....	177
<b>Gráfica 31.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de fumadores (2 grupos).....	177
<b>Gráfica 32.</b>	Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de fumadores (2 grupos).....	178

---

<b>Gráfica 33.</b>	Relación entre el ANR y la E/P media del grupo de fumadores (2 grupos).....	178
<b>Gráfica 34.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de no fumadores (2 grupos) .....	179
<b>Gráfica 35.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de no fumadores (2 grupos).....	180
<b>Gráfica 36.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR media del grupo de no fumadores (2 grupos).....	180
<b>Gráfica 37.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de fumadores (2 grupos).....	181
<b>Gráfica 38.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de fumadores (2 grupos).....	181
<b>Gráfica 39.</b>	Relación entre el ANR y la CFNR media del grupo de fumadores (2 grupos).....	182
<b>Gráfica 40.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de no fumadores (2 grupos).....	183

<b>Gráfica 41.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de no fumadores (2 grupos).....	183
<b>Gráfica 42.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de no fumadores (2 grupos).....	184
<b>Gráfica 43.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de fumadores (2 grupos).....	184
<b>Gráfica 44.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de fumadores (2 grupos).....	185
<b>Gráfica 45.</b>	Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de fumadores (2 grupos).....	185
<b>Gráfica 46.</b>	Tendencia de la E/P según el tiempo de exposición al tabaco, en función del género.....	199
<b>Gráfica 47.</b>	Tendencia del ANR según el tiempo de exposición al tabaco, en función del género.....	199
<b>Gráfica 48.</b>	Tendencia de la CFNR según el tiempo de exposición al tabaco, en función del género.....	200

---

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Origen embrionario de las estructuras del ojo .....	3
<b>Tabla 2.</b>	Locus y genes identificados en la AOAD.....	53
<b>Tabla 3.</b>	Distribución de los pacientes en grupos, según su relación con el tabaco y de acuerdo con su género .....	119
<b>Tabla 4.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes (3 grupos) .....	120
<b>Tabla 5A.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los hombres (3 grupos).....	121
<b>Tabla 5B.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de las mujeres (3 grupos).....	122
<b>Tabla 6.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes no fumadores según género (3 grupos)...	123
<b>Tabla 7.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes ex fumadores según género (3 grupos) ...	124

<b>Tabla 8.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes fumadores según género (3 grupos) .....	125
<b>Tabla 9.</b>	Parámetros clínicos según los años de ex fumador o fumador (3 grupos).....	127
<b>Tabla 10.</b>	Correlación entre los parámetros clínicos en cada uno de los grupos estudiados (3 grupos).....	128
<b>Tabla 11.</b>	Correlación en el grupo de no fumadores entre el ANR y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes (análisis con 3 grupos) .....	138
<b>Tabla 12.</b>	Correlación en el grupo de ex fumadores entre el ANR y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes (análisis con 3 grupos) .....	141
<b>Tabla 13.</b>	Correlación en el grupo de fumadores entre el ANR y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes (análisis con 3 grupos) .....	145
<b>Tabla 14.</b>	Correlación en el grupo de no fumadores entre la E/P y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes (análisis con 3 grupos) .....	148

---

<b>Tabla 15.</b>	Correlación en el grupo de ex fumadores entre la E/P y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes (análisis con 3 grupos).....	151
<b>Tabla 16.</b>	Correlación en el grupo de fumadores entre la E/P y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes (análisis con 3 grupos).....	154
<b>Tabla 17.</b>	Espesor de la CFNR según hábito tabáquico (3 grupos).....	155
<b>Tabla 18.</b>	Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes entre los 3 grupos de estudio .....	160
<b>Tabla 19.</b>	Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en el grupo de no fumadores según género (3 grupos) .....	161
<b>Tabla 20.</b>	Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en el grupo de ex fumadores según género (3 grupos) .....	162
<b>Tabla 21.</b>	Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en el grupo de fumadores según género (3 grupos) .....	163
<b>Tabla 22.</b>	Estudio comparativo entre los diferentes trabajos analizados.....	165

<b>Tabla 23.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes al dividir el grupo de fumadores (4 grupos) .....	167
<b>Tabla 24.</b>	Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes al dividir el grupo de fumadores (4 grupos) .....	168
<b>Tabla 25.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos .....	170
<b>Tabla 26A.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los hombres al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos .....	171
<b>Tabla 26B.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de las mujeres al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos .....	172
<b>Tabla 27.</b>	Parámetros clínicos según los años como fumador al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos .....	173
<b>Tabla 28.</b>	Correlación entre los parámetros clínicos en cada uno de los grupos estudiados (al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos) .....	174



---

<b>Tabla 29.</b>	Espesor de la CFNR según hábito tabáquico al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos .....	186
<b>Tabla 30.</b>	Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes en los no fumadores vs fumadores (al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos) .....	187
<b>Tabla 31.</b>	Correlación en el grupo de no fumadores entre el ANR y la E/P con el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes (al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos).....	188
<b>Tabla 32.</b>	Correlación en el grupo de fumadores entre el ANR y la E/P con el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes (al clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos).....	189
<b>Tabla 33.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes, tras clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos, y tras dividir el grupo de fumadores.....	191
<b>Tabla 34.</b>	Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes en los no fumadores vs fumadores tras clasificar a los ex fumadores entre los 2 grupos, y tras dividir el grupo de fumadores.....	192

<b>Tabla 35.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	194
<b>Tabla 36A.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los hombres tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	195
<b>Tabla 36B.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de las mujeres tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	196
<b>Tabla 37.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de los participantes fumadores según género tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores.....	197
<b>Tabla 38.</b>	Parámetros clínicos según los años como fumador tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	198
<b>Tabla 39.</b>	Correlación entre los parámetros clínicos en cada uno de los grupos tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	201
<b>Tabla 40.</b>	Espesor de la CFNR según hábito tabáquico tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	202

---

<b>Tabla 41.</b>	Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en los no fumadores vs fumadores tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	203
<b>Tabla 42.</b>	Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en el grupo de fumadores según género tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	204
<b>Tabla 43.</b>	Correlación en el grupo de no fumadores entre el ANR y la E/P con el grosor de la CFNR por cuadrantes tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores.....	205
<b>Tabla 44.</b>	Correlación en el grupo de fumadores entre el ANR y la E/P con el grosor de la CFNR por cuadrantes tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	206
<b>Tabla 45.</b>	Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes en los no fumadores vs fumadores tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	207
<b>Tabla 46.</b>	Relación entre el tamaño de la E/P y el hábito tabáquico (3 grupos) .....	210

<b>Tabla 47.</b>	Relación entre el tamaño de la E/P y el hábito tabáquico tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores .....	211
<b>Tabla 48.</b>	Tamaño del ANR según hábito tabáquico (3 grupos)....	212
<b>Tabla 49.</b>	Tamaño del ANR según hábito tabáquico tras incluir a todos los ex fumadores en el grupo de fumadores.....	213

# 1. INTRODUCCIÓN

---



# 1. Embriología

## 1.1 Principios generales

La embriogénesis consiste en una serie de pasos, regulados por programas genéticos que se activan en células específicas y en un orden específico, que conducen a la formación de un organismo. Estos programas genéticos consisten en cascadas de genes que se expresan en respuesta a estímulos externos y que están reguladas por factores de crecimiento y hormonas. Los fallos en la activación de cascadas genéticas causan anomalías embriológicas que, en los casos más graves, son letales o pueden dar lugar a malformaciones congénitas.

En todos los embriones animales se forman tres capas germinales: ectodermo (capa superficial), mesodermo (capa intermedia) y endodermo (capa interna). Así mismo, el ectodermo se divide en ectodermo neural (donde se encuentran las células de la cresta neural, que formarán el sistema nervioso), y el ectodermo no neural (que dará lugar a la capa de células cutáneas más superficiales). En la tabla 1 podemos ver el origen embrionario de las diferentes estructuras del ojo<sup>1</sup>.

**Tabla 1. Origen embrionario de las diferentes estructuras del ojo**

ORIGEN	DERIVADO
Neuroectodermo	Retina neurosensorial, Epitelio pigmentario de la retina Nervio óptico, axones, glía
Cresta neural craneal	Huesos orbitarios, cartílago, tejido conectivo orbitario, grasa Estroma corioideo Ganglio ciliar, células de Schwann de los nervios ciliares Estroma y endotelio corneal Vainas y tendones de musculatura extrínseca Epitelio pigmentario del iris Melanocitos (uveales y epiteliales) Vainas meníngeas del nervio óptico, vaina del nervio óptico Esclera, malla trabecular Vasculatura: pared muscular y tejido conectivo de vasos orbitarios y oculares
Ectodermo superficial	Epitelio corneal y conjuntival, glándula lagrimal y su sistema de drenaje Cristalino, vítreo
Mesodermo	Fibras de los músculos extraoculares, grasa Esfínter iridiano y músculo dilatador, estroma iridiano Esclera, endotelio vascular, vítreo

Extraído de la publicación de la American Academy of Ophthalmology titulada Basic and Clinical Science Course, Sección 2: Fundamentos y Principios de Oftalmología, módulo 2: Embriología y genética. Publicado en 2017

## **1.2 Desarrollo ocular**

El signo más temprano en el desarrollo ocular es la formación de las placodas cristalinas, que son pequeños ensanchamientos de la superficie ectodérmica situados a ambos lados de la cabeza en desarrollo. Al mismo tiempo, el ectodermo neural forma dos fositas ópticas a cada lado de la línea media, denominadas vesículas ópticas, y que conectan con el cerebro en desarrollo a través de un tallo estrecho. De esta vesícula se originan dos capas: la capa interna formará la retina neurosensorial y la capa externa el epitelio pigmentario de la retina (EPR).

La retina neurosensorial se desarrolla mediante cascadas de programas genéticos. El desarrollo ocurre de forma concéntrica, comenzando en el centro junto al disco óptico y extendiéndose hacia la periferia. La laminación de la retina neurosensorial ocurre entre las 8 y las 12 semanas de gestación. Las células ganglionares de la retina (CGR) son las primeras en diferenciarse y proliferan rápido en el segundo trimestre. Las membranas limitante interna y externa se forman cuando las células interrumpen su proliferación y empiezan a diferenciarse. La vascularización de la retina sigue el mismo patrón concéntrico de desarrollo.

El EPR se forma a partir de células epiteliales pseudoestratificadas que desarrollan uniones estrechas y depositan una membrana basal. Es el único tejido pigmentado en el cuerpo humano que no deriva de la cresta neural, aunque se localiza en la parte anterior de la misma.

Desde el punto de vista embriológico, el nervio óptico está constituido por los axones de las CGR y por las células gliales derivadas del pedículo óptico (neuroectodermo). Durante el desarrollo embrionario, el nervio óptico se desarrolla desde el tallo óptico, que es el tallo estrecho que conecta la vesícula óptica con el cerebro. Es altamente activo y regula la migración celular alrededor del ojo en desarrollo mediante la liberación de ligandos y la expresión de receptores de factores de crecimiento. El tallo inicialmente se forma por células neuroectodérmicas rodeadas de células de



la cresta neural. A las 6 semanas de gestación, las células del neuroectodermo comienzan a vacuolarse y degeneran, proporcionando espacio para los axones de las CGR. Las células de la cresta neural forman las meninges, mientras el neuroectodermo da origen a oligodendrocitos, que elaboran vainas de mielina. El nervio óptico es el único nervio periférico que no está rodeado por mielina proporcionada por células de Schwann, sino por oligodendrocitos, lo que lo hace susceptible de sufrir neuritis ópticas<sup>1</sup>.

## 2. Anatomía de la retina humana

Para poder entender bien la patología que afecta al nervio óptico, como proponemos en este trabajo, es fundamental tener conocimiento de la anatomía del mismo y de la retina, por su evidente relación anatómico-funcional. Pulido ya describió en 2003 que la retina humana se estructura por una parte en la retina neurosensorial, y por otra en el epitelio pigmentario<sup>3</sup>.

La retina neurosensorial se extiende desde la cabeza del nervio óptico hasta la ora serrata, donde se continúa con el epitelio ciliar no pigmentado de la pars plana. Su cara interna está en contacto con el vítreo, mientras que por su cara externa se encuentra adyacente al EPR, al cual está firmemente adherida en dos áreas: el disco óptico y la ora serrata.

La retina central o mácula se define histológicamente como la zona de retina posterior que tiene dos o más capas de CGR. Mide 5-6 mm de diámetro y está centrada verticalmente entre las arcadas vasculares temporales. La mácula está formada por la foveola, la fóvea, la parafóvea y la perifóvea<sup>4</sup>. La porción central de la mácula está ocupada por la **fóvea**. Mide 1'5 mm de diámetro, y por su anatomía y composición en fotorreceptores, está especializada para la elevada agudeza espacial y la visión del color. Dentro de la fóvea hay una depresión central conocida como **foveola**, una región de 0'35 mm de diámetro en la que los conos son delgados y están dispuestos entre sí densamente, predominantemente sensibles al rojo y el verde. La fóvea central no tiene bastones; contiene solo conos y células de Müller de soporte. Dentro de la foveola hay una pequeña

depresión conocida como ombligo o umbo. Las capas de fibras nerviosas, células ganglionares y plexiforme interna están ausentes en la foveola. Alrededor de la fovea hay un anillo de 0'5 mm de anchura denominado zona **parafoveal**, en la que la capa de células ganglionares, la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa tienen el máximo grosor. En esta zona la relación de conos y bastones es de 1:1. Alrededor de la retina parafoveal hay un anillo de aproximadamente 1'5 mm de anchura denominado zona **perifoveal**. A partir de esta zona la capa de células ganglionares se reduce a una capa simple de núcleos, como en el resto de la retina periférica. La relación de conos y bastones es de 1:2.

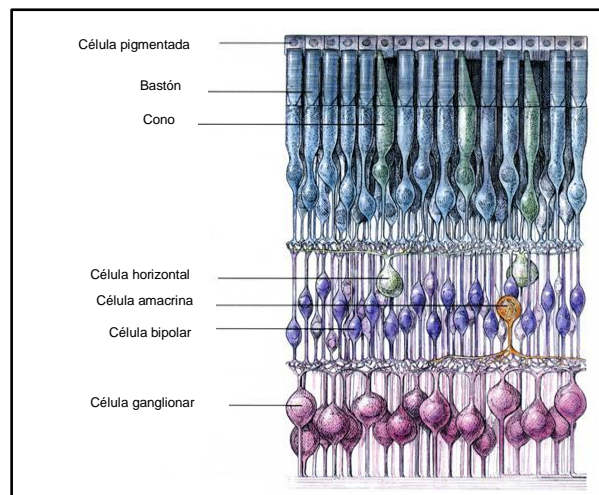
Los estudios de Ramón y Cajal, utilizando el método de Golgi, sentaron las bases neuroanatómicas del sistema nervioso en general, y del sistema visual en particular. Cajal sugirió que existían dos tipos principales de vías de procesamiento de la información. Una cadena principal, en la que la información procedente de los fotorreceptores (conos y bastones) pasaría a las células bipolares y de éstas a las células ganglionares; y una cadena de asociación lateral en la que intervendrían las células horizontales (a nivel de la plexiforme externa) y las células amacrinas (a nivel de la plexiforme interna). Cajal también introdujo la idea de que la mayor parte de las conexiones sinápticas se realizaban en las capas plexiformes<sup>5</sup>.

## 2.1 Estructura de la retina

Histológicamente, la retina se divide en 10 capas (figura 1) bien caracterizadas por Ramón y Cajal, y que posteriormente modificó parcialmente Polyak<sup>5,6,7,8</sup>. Desde la superficie interna (próxima al vítreo) hasta la externa (adyacente a la coroides) son:

- **Membrana limitante interna (MLI):** es la capa más interna, está en contacto con la cara posterior del vítreo (la hialoides posterior) y se considera la extensión de las células de Müller.
- **Capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR):** formada por los axones de las CGR.

- **Capa de células ganglionares (CCG):** formada fundamentalmente por los cuerpos de las CGR, aunque también contiene abundantes células amacrinas desplazadas, astrocitos, células endoteliales y pericitos.
- **Membrana plexiforme interna (MPI):** formada por los axones de las células bipolares y amacrinas y las dendritas de las CGR y sus sinapsis.
- **Capa nuclear interna (CNI):** formada por los cuerpos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y células de Müller.
- **Membrana plexiforme externa (MPE):** donde tiene lugar la sinapsis entre las células bipolares y horizontales con los fotorreceptores.
- **Capa nuclear externa (CNE):** formada por los cuerpos de los fotorreceptores, conos y bastones
- **Membrana limitante externa (MLE):** formada por los complejos de unión entre las membranas celulares de las células de Müller y los segmentos internos de los fotorreceptores.
- **Capa de fotorreceptores (CFR):** formada por los segmentos externos de los fotorreceptores.
- **Epitelio pigmentario retiniano (EPR):** monocapa de células hexagonales pigmentadas de origen neuroectodérmico que funciona como barrera hematorretiniana externa.



**Figura 1.** Esquema histológico de la retina. Extraído de Hubel, 1999

## 2.2 Componentes celulares de la retina

La retina consta de 6 tipos neuronales<sup>9</sup>: fotorreceptores, células bipolares, células horizontales, células amacrinas, células interplexiformes y CGR.

Los **fotorreceptores** son células muy especializadas que convierten la luz en señales nerviosas mediante un proceso conocido como fototransducción. Sus partes distales están preparadas para captar la luz, y sus zonas proximales se han adaptado a la transmisión de impulsos. Existen dos tipos fundamentales de fotorreceptores: los conos y los bastones. Los bastones son los fotorreceptores responsables de la visión en condiciones de baja luminosidad, mientras que los conos son los responsables de la visión en color. Existen tres tipos de conos, cada uno de los cuales capta una longitud de onda determinada en función del tipo de cromóforo que contiene: así disponemos de los conos azules, también conocidos como conos S (del inglés *short wavelength*); los conos verdes, también conocidos como conos M (del inglés *medium wavelength*); y los conos rojos o conos L (del inglés *long wavelength*), que son los más abundantes.

Las **células bipolares** tienen su soma localizado en la CNI, donde emiten prolongaciones dendríticas a MPE y MPI, contactando con las terminaciones sinápticas de los fotorreceptores y las CGR y amacrinas.

Las **células horizontales** son neuronas de interconexión lateral a nivel de la MPE, localizándose sus somas en la parte más externa de la CNI. Se han descrito tres tipos de células horizontales: las de tipo I, que no poseen axón y contactan preferentemente con conos rojos y verdes; las de tipo II que sí poseen axón y contactan preferentemente con conos azules; y las de tipo III, que son similares a las de tipo I pero de mayor tamaño. Todas ellas modulan la acción de los fotorreceptores.

Las **células amacrinas** son interneuronas que no reciben conexiones directas de los fotorreceptores, sólo de las células bipolares,

ganglionares y de otras células amacrinas, formando la vía de asociación lateral a nivel de la plexiforme interna<sup>10</sup>.

Las **células interplexiformes** fueron descritas en la retina del gato en 1971. Tienen sus cuerpos celulares en la CNI y envían sus procesos tanto a la CPE como a la CPI<sup>11</sup>.

Las **células ganglionares** suman las respuestas de las células bipolares y amacrinas y generan potenciales de acción que son conducidos hasta el núcleo geniculado dorsolateral del encéfalo<sup>12</sup>.

En la retina neurosensorial también nos encontramos células gliales, de las cuales se han descrito 4 tipos<sup>13</sup>:

- **Células de Müller:** son las más numerosas y se extienden a través de todo el espesor retiniano. Entre las numerosas funciones que tienen está contribuir a la barrera hematorretiniana, aportar soporte trófico a los vasos sanguíneos en la retina interna por la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteger a las neuronas absorbiendo el glutamato liberado por éstas y el óxido nítrico y proporcionar la guía para el desarrollo retiniano gracias a su arquitectura radial.
- **Astrocitos:** se encuentran sobre todo en la retina interna y la cabeza del nervio óptico. Juegan un papel fundamental en la regulación del balance iónico, neurotransmisión, plasticidad sináptica y neurodegeneración.
- **Células microgliales:** de naturaleza fagocítica
- **Células macrogliales:** astrocitos y oligodendrocitos. Éstos últimos envuelven a los axones de las CGR formando la vaina de mielina.

### 3. Anatomía del nervio óptico

El nervio óptico o II par craneal, es la conexión nerviosa entre la retina neurosensorial y el ganglio geniculado lateral. Es el encargado de transportar las sensaciones visuales al sistema nervioso central (SNC). Está formado por tejido nervioso, tejido glial y vasos sanguíneos. Consta aproximadamente de 1'2-1'5 millones de axones de CGR, y se considera

parte del SNC. Está cubierto por las tres capas meníngeas y rodeado por líquido cefalorraquídeo (LCR). La cubierta de mielina está producida por los oligodendrocitos, que no tienen capacidad de regeneración, y por ello las lesiones del nervio óptico pueden conducir a la ceguera irreversible<sup>14</sup>. Se desprende del globo ocular 3 mm medialmente y 1 mm inferiormente al polo posterior del mismo. Se dirige posteromedialmente, atraviesa la cavidad craneal y termina en el ángulo anterolateral correspondiente del quiasma óptico. Su longitud total es de unos 5 cm.

### 3.1 Segmentos del nervio óptico

El nervio óptico tiene una longitud aproximada de 50 mm desde el globo ocular hasta el quiasma. Puede subdividirse topográficamente en cuatro segmentos<sup>15,16</sup>:

#### 3.1.1 Intraocular (cabeza del nervio óptico)

Es el más corto, con una longitud aproximada de entre 1 mm y 1'5 mm de diámetro vertical. La porción visible mediante oftalmoscopia se denomina papila óptica, y se subdivide a su vez en cuatro capas: fibras nerviosas, prelaminar, laminar y retrolaminar.

La zona más anterior es la región de fibras nerviosas superficiales, que se continúa con la **capa de fibras nerviosas** de la retina. Esta región está compuesta fundamentalmente por la confluencia de aproximadamente 1-1'2 millones de axones de las células ganglionares de la retina en su transición desde la retina superficial a la porción neural del nervio óptico. La capa de fibras nerviosas puede verse con el oftalmoscopio usando luz anérita. Es una zona desprovista de percepción.

Inmediatamente posterior está la **región prelaminar**, que queda adyacente a la coroides peripapilar y corresponde a la porción oftalmoscópicamente visible. En esta región los axones están dispuestos en fascículos separados por tabiques de glía. Estos últimos están formados por astrocitos y crean un esqueleto que soporta a los axones.

En un plano más posterior se encuentra la **región laminar**, que continúa con la esclera y está formada por la lámina cribosa, una estructura compuesta por láminas fenestradas de tejido conectivo y fibras elásticas que permiten el paso de las fibras nerviosas a través de la cubierta escleral. La lámina cribosa proporciona soporte al nervio óptico cuando sale del ojo penetrando la cubierta escleral. Los haces de tejido conectivo están compuestos principalmente por colágeno, y en menor proporción también se encuentra elastina, laminina y fibronectina. Estos haces están perforados por fenestraciones de diferentes tamaños a través de las que pasa el componente neural del nervio óptico, así como la arteria y la vena central de la retina. Las fenestraciones de la lámina cribosa suelen poder verse mediante la exploración del fondo de ojo en la base de la cabeza del nervio óptico<sup>16</sup>.

Finalmente, tenemos la **región retrolaminar**. Se sitúa por detrás de la lámina cribosa, nunca es visible, está marcada por el inicio de la mielinización axonal y queda rodeada por las leptomeninges del SNC<sup>16</sup>. Aquí el tejido de apoyo está compuesto por tabiques fibrosos ocupados por astrocitos y tejido de astroglia.

En la figura 2 se presenta una sección longitudinal del nervio óptico a su salida del globo ocular, donde puede apreciarse la retina neurosensorial a ambos lados del nervio, así como la lámina cribosa con sus fenestraciones.

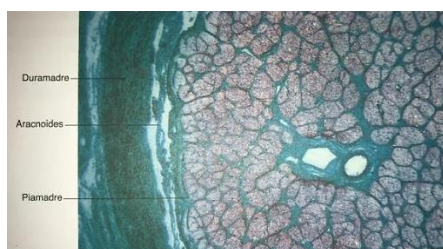


**Figura 2.** Corte histológico de la papila óptica teñida con Hematoxilina-eosina. ON: nervio óptico (del inglés, *Optic Nerve*). Tomado de Young B. and Deaken P.J. (2002) *Wheater's functional histology: A text and colour atlas*, 5th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier

### 3.1.2 Intraorbitario (desde el globo ocular hasta el agujero óptico en el vértice orbitario)

Mide unos 25-30 mm y tiene forma de S itálica para favorecer la motilidad ocular. Así se permite la rotación del globo ocular sin restricciones, así como los desplazamientos axiales dentro de la órbita. Tiene un diámetro de 3-4 mm debido a varios cambios anatómicos:

- La **adición de vainas de mielina** a las fibras nerviosas: esta cubierta mielínica es parte de la membrana de los oligodendrocitos que se unen al nervio óptico por detrás de la esclerótica.
- La **adición de tejido glial**: la microglía tiene la función de fagocitar el material extracelular y degradarlo, así como activar el sistema inmunológico al presentar antígenos en la superficie celular.
- Al **comienzo de las leptomeninges** (piamadre, aracnoides y duramadre), que forman la vaina del nervio óptico y lo recubren hasta la esclera (Figura 3). La membrana aracnoidea sustenta y protege a los axones, y se continúa con la aracnoides del espacio subdural intracraneal del canal óptico, lo que permite la libre circulación de LCR alrededor del nervio óptico hasta la papila. Esta comunicación con el espacio intracraneal explica que los aumentos de presión intracraneal compriman al nervio óptico.



**Figura 3.** Sección transversal del nervio óptico donde pueden apreciarse las vainas meníngeas. Tinción con Tricrómico de Masson, X64. Tomado de la publicación de la American Academy of Ophthalmology titulada Basic and Clinical Science Course, Sección 2: Fundamentos y Principios de Oftalmología, módulo 1: Anatomía. Publicado en 2017

Los axones discurren por el nervio óptico formando fascículos separados por espacios ocupados por astrocitos. Éstos son la principal célula de soporte del nervio óptico; entre sus funciones destacan mantener la

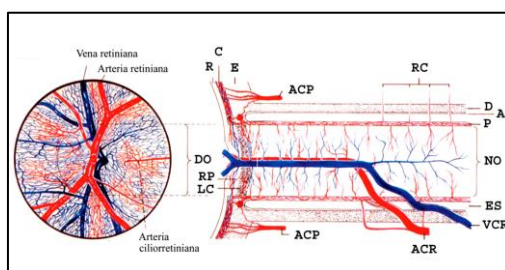


homeostasis iónica, inactivar neurotransmisores, ser utilizados como fuente de energía y colaborar en la respuesta inmune. En el vértice de la órbita, el nervio está rodeado por el anillo de Zinn, en el que se originan los cuatro músculos rectos y el oblicuo superior.

### 3.1.3 Intracanalicular (atraviesa el canal óptico)

Tiene una longitud de entre 4 y 10 mm. Está fijo al canal por la fusión de la duramadre con el periostio, por lo que puede dañarse fácilmente por fuerzas de cizallamiento transmitidas por contusiones faciales. Dentro del canal, el nervio óptico va acompañado por la arteria oftálmica en la zona inferior y está separado de la hendidura orbitaria superior por el pilar óptico (parte lateral del ala menor del esfenoides), que termina superiormente formando la apófisis clinoides anterior.

En la figura 4 podemos ver un esquema del nervio óptico en sus porciones intraocular e intraorbitaria, y su relación con las estructuras vasculares que lo rodean.



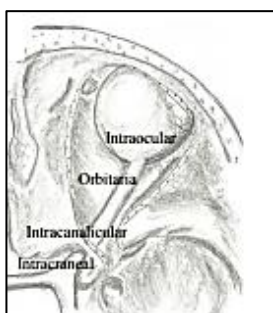
**Figura 4.** Diagrama esquemático del aporte vascular a la cabeza del nervio óptico y al nervio óptico intraorbitario. A= aracnoides; ACP= arterias ciliares posteriores; ACR= arteria central de la retina; C= coroides; D= duramadre; DO= disco óptico; E= esclerótica; ES= espacio subaracnoideo; LC= lámina cribosa; NO= nervio óptico; P= piamadre; R= retina; RC= ramas colaterales; RP= región preliminar; VCR= vena central de la retina. Tomado de Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Ponencia Oficial Sociedad Española Oftalmología 2002. p. 27

### 3.1.4 Intracraneal (hasta el quiasma)

Su longitud es de unos 10 mm y se sitúa en la fosa craneal media. En su trayecto intracraneal, el nervio óptico pasa bajo un pliegue de duramadre (ligamento falciforme) que puede presionar sobre el nervio, sobre

todo si se eleva por lesiones originadas en el esfenoides o la silla turca como adenomas hipofisarios y aneurismas. Esta porción del nervio óptico carece de vaina miélnica. El asa anterior de la arteria carótida suele quedar justo por debajo y temporal al nervio, que es cruzado por arriba por la arteria cerebral anterior proximal. La circunvolución recta, parte más inferior del lóbulo frontal, se sitúa por encima y paralela a los nervios ópticos.

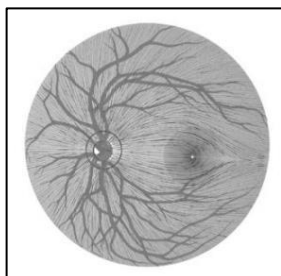
En la figura 5 podemos ver un dibujo esquemático del nervio óptico con sus porciones.



**Figura 5.** Dibujo esquemático que representa el recorrido del nervio óptico y sus porciones desde la salida del globo ocular. Imagen tomada de: Glosario terminológico: Anatomía e histología ocular. Curso óptica y optometría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza 2012/2013

### 3.2 Distribución axonal

La entrada al nervio óptico de los axones de las células ganglionares sigue una distribución característica, como podemos ver representado en la figura 6. Así, las fibras superiores, inferiores y nasales siguen un trayecto bastante directo, mientras que los axones temporales se originan por encima y por debajo del rafe horizontal y siguen un trayecto arqueado hacia la papila. Los axones de las células ganglionares de la mácula nasal se proyectan directamente al nervio óptico formando el haz papilomacular<sup>17</sup>.



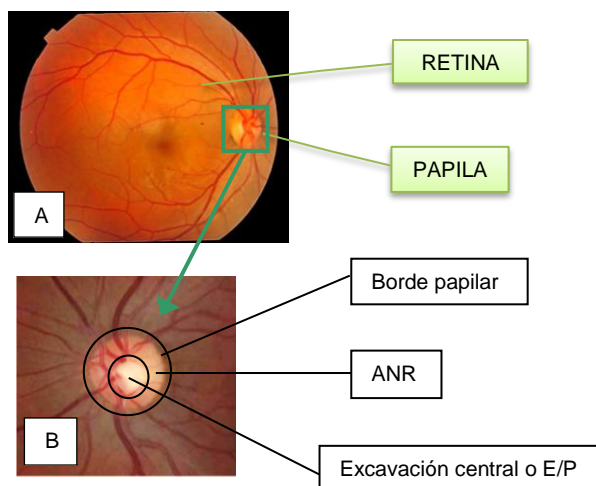
**Figura 6.** Representación esquemática de los axones de la retina en su entrada al nervio óptico. Tomado de Olga Álvarez Bulnes. Descripción y análisis del grosor de la CFNR obtenidos mediante OCT en pacientes sometidos a cirugía de glaucoma. Tesis doctoral, Barcelona 2010.

El haz papilomacular está constituido por los axones de las células ganglionares que se extienden desde la mácula hasta el nervio óptico. Tiene forma de huso, y entra en el sector temporal de la papila. Los axones de otras regiones siguen curso arqueado alrededor del haz papilomacular. Las fibras de la retina periférica permanecen en la periferia del nervio óptico, mientras que las fibras de las zonas centrales de la retina discurren a lo largo de la zona central del nervio óptico. Esta distribución determina los patrones específicos de daño (glaucoma, tumores, neuritis, etc.).

### **3.3 Anatomía de la papila óptica**

La papila óptica mide aproximadamente 1'5-2'2 mm de diámetro, existiendo variaciones anatómicas interindividuales, y suele tener una forma redondeada o ligeramente ovalada, con una excavación central, porción en la que no hay axones, sino que está ocupada por los vasos centrales de la retina y su tejido conectivo. El tejido entre la excavación y el borde papilar se denomina anillo neuroretiniano (ANR) o rodete neural. En individuos normales, el rodete tiene una anchura relativamente uniforme y un color entre anaranjado y rosáceo. El tamaño de la excavación fisiológica está determinado congénitamente y depende del tamaño papilar; así, para un número dado de fibras nerviosas, cuanto mayor sea el área papilar, mayor será la excavación. Por tanto, el cociente excavación-papila en sí no permite valorar adecuadamente una posible lesión del nervio óptico. No obstante, en un nervio óptico normal este cociente suele estar entre 0'1 y 0'4, pudiendo aumentar en algunas neuropatías, a costa de una pérdida de tejido nervioso o ANR y un aumento de la excavación central.

En la figura 7 A y B se representa la imagen de un fondo de ojo normal, donde se ve la papila óptica, así como las arcadas vasculares y la porción central de la retina. Si vemos en detalle la papila óptica (Figura 7 B) podemos apreciar la excavación central, así como el ANR.



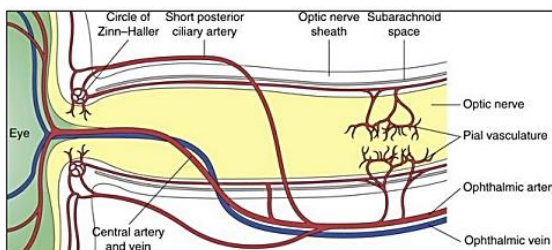
**Figura 7. A)** Retinografía de un fondo de ojo donde podemos ver el nervio óptico, la retina central y las arcadas vasculares temporales, y **B)** Esquema de la papila óptica donde podemos ver la pequeña excavación central y el anillo o reborde neuroretiniano alrededor de la misma. Adaptado de Spalton DJ. Atlas de Oftalmología clínica, 2005

### 3.4 Anatomía vascular

La anatomía vascular del nervio óptico anterior y la región peripapilar ha sido ampliamente estudiada<sup>16,18,19,20,21</sup>. La irrigación arterial del nervio óptico anterior deriva completamente de las ramas de la arteria oftálmica a través de 1 a 5 arterias ciliares posteriores. Entre 2 y 4 de estas arterias ciliares suelen discurrir hacia delante hasta dividirse en unas 10-20 arterias ciliares cortas posteriores, justo antes de entrar en el globo ocular. Éstas penetran en la esclera perineural de la parte posterior del ojo, para irrigar la coroides peripapilar, así como la mayor parte del nervio óptico anterior. Algunas arterias ciliares cortas posteriores discurren sin ramificarse a través de la esclera directamente hacia la coroides; otras se dividen dentro de la esclera para mandar ramas a la coroides y el nervio óptico. A menudo existe un círculo anterior incompleto dentro de la esclera perineural, que se conoce como el círculo de Zinn-Haller<sup>16</sup>.

La arteria central de la retina, rama de la arteria oftálmica, penetra en el nervio óptico 10-15 mm por detrás del globo ocular (figura 8). Tiene

pocas o ninguna rama dentro del nervio, a excepción de una ramita ocasional en la región retrolaminar, que puede anastomosarse con el sistema pial. La arteria central de la retina discurre adyacente a la vena central de la retina dentro de la porción central del nervio óptico<sup>16</sup>.



**Figura 8.** Distribución de la vascularización alrededor del nervio óptico. Imagen tomada de: Detección mediante Tomografía de coherencia óptica de los cambios en las capas de la retina en pacientes con neuropatía óptica isquémica. Trabajo de Fin de Máster de Judit Ruiz Mata Facultad de Óptica y Optometría de Terrassa. Universidad Politécnica de Catalunya, año 2016.

La CFNR superficial es irrigada principalmente por arteriolas retinianas recurrentes que salen de la arteria central de la retina. Estos pequeños vasos, que se originan en la CFNR peripapilar, cursan hacia el centro de la cabeza del nervio óptico, y han sido denominados “vasos epipapilares”. Las ramas capilares de estos vasos se continúan con los capilares retinianos en el borde papilar, pero también tienen anastomosis posteriores con capilares preliminares del nervio óptico. La CFNR temporal puede recibir además una contribución arterial desde la arteria ciliarretiniana cuando ésta existe<sup>16</sup>.

La región prelaminar recibe su aporte sanguíneo principalmente de ramas directas de las arterias ciliares cortas posteriores y del círculo de Zinn-Haller, si está presente. En los ojos en que dicho círculo está bien desarrollado, salen ramas arteriales que irrigan tanto la región prelaminar como la laminar. Estas ramas precapilares perforan la zona externa de la lámina cribosa antes de ramificarse en una red de capilares intraseptales. También salen arteriolas de las arterias ciliares cortas posteriores y el círculo de Zinn-Haller que discurren hacia atrás para abastecer a las arterias piales. Éstas a menudo contribuyen al riego de la región laminar. Al igual que en la

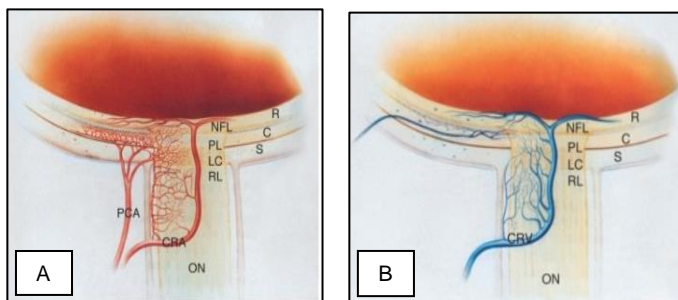
región prelaminar, los vasos más grandes de la coroides peripapilar en ocasiones aportan pequeñas arteriolas a esta región, aunque no hay conexión entre la coriocapilar peripapilar y los capilares del nervio óptico<sup>16</sup>.

La región retrolaminar también recibe irrigación tanto de ramas de las arterias ciliares cortas posteriores como de ramas arteriales piales que discurren adyacentes a la región retrolaminar del nervio óptico. Las arterias piales proceden de la arteria central de la retina, antes de que ésta penetre en el nervio óptico retrobulbar, así como de arterias ciliares posteriores cortas más anteriormente. La arteria central de la retina puede aportar pequeñas ramas intraneurales en la región retrolaminar<sup>16</sup>.

El segmento intraorbitario se nutre de los vasos periféricos que proceden de los de la piamadre y derivan de los vasos sanguíneos vecinos y vasos axiales que proceden de la arteria central de la retina. El sistema vascular axial nutre las fibras retinianas centrales. Finalmente, el segmento intracanalicular e intracraneal son nutridos por la malla fibrovascular pial de las ramas de la arteria carótida interna principalmente.

Los ricos lechos capilares de cada una de las cuatro regiones anatómicas del nervio óptico anterior confluyen anatómicamente. El drenaje venoso del nervio óptico anterior se realiza, casi exclusivamente, a través de la vena central de la retina. En la CFNR, la sangre se drena directamente a las venas retinianas, que se unen para formar la vena central de la retina. En las regiones prelaminar, laminar y retrolaminar, el drenaje venoso también se produce por la vena central de la retina o tributarias axiales a esta vena. La vena central de la retina drena directamente en el seno cavernoso<sup>16</sup>.

En la figura 9 podemos ver una sección transversal del nervio óptico a su entrada en el globo ocular, con la distribución del árbol vascular arterial (A) y venoso (B).



**Figura 9.** Distribución vascular del nervio óptico anterior y corooides peripapilar. **A)** Aporte arterial. C= coroides; CRA= arteria central de la retina; LC= Lámina cribrosa; NFL= capa de fibras nerviosas superficiales; ON= nervio óptico; PCA= arteria ciliar posterior; PL= región preliminar; R= retina; RL= región retrolaminar; S= esclera, y **B)** Drenaje venoso. C= coroides; CRA= arteria central de la retina; CRV= vena central de la retina; LC= Lámina cribrosa; NFL= capa de fibras nerviosas superficiales; ON= nervio óptico; PCA= arteria ciliar posterior; PL= región preliminar; R= retina; RL= región retrolaminar; S= esclera. Tomado del libro “Glaucoma”, del Curso de Ciencias Básicas y Clínicas de la Academia Americana de Oftalmología, 2009

### 3.5 Mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo ocular

La autorregulación es la capacidad del lecho vascular de modificar su resistencia para mantener un flujo sanguíneo adecuado a los tejidos en todas las situaciones. En el ojo, la autorregulación debe compensar cambios de la presión de perfusión, adecuar el flujo sanguíneo a las necesidades metabólicas y contribuir al mantenimiento de la temperatura del polo posterior. Se realiza fundamentalmente variando el diámetro de las arteriolas de los sistemas de irrigación ocular, desencadenándose una respuesta vasoconstrictora o vasodilatadora. Se distinguen tres mecanismos principales de autorregulación del flujo sanguíneo ocular: neural, metabólico y miogénico<sup>22</sup>.

Los mecanismos de origen neural se realizan por medio de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático e influyen en el sistema vascular uveal pero no en el retiniano, ya que esta inervación llega con la arteria central de la retina hasta la lámina cribrosa, pero no más allá.

Los mecanismos de origen metabólico tienen mayor importancia en la autorregulación de la circulación de la retina y la porción preliminar del

nervio óptico, ya que no tienen innervación. Así, el flujo ocular debe adaptarse para la demanda metabólica de los tejidos oculares, y esto lo hace mediante la liberación de sustancias a nivel local, entre las que destaca el óxido nítrico, que es el principal mediador de la vasodilatación.

Finalmente, los mecanismos miogénicos tienen como objetivo mantener el equilibrio del intercambio de fluido en los capilares. Se postula que a nivel ocular, este mecanismo podría estabilizar la presión intraocular (PIO) en las fluctuaciones de la presión arterial sistémica, aunque no hay estudios concluyentes al respecto en humanos<sup>23</sup>.

Los vasos del nervio óptico comparten con los de la retina las propiedades fisiológicas de la autorregulación<sup>24,25</sup>. Las arteriolas retinianas autorregulan su flujo sanguíneo y reaccionan con una vasoconstricción generalizada ante un aumento de la presión arterial que no es un arco reflejo, ya que las arteriolas retinianas carecen de innervación simpática. Se debe a una respuesta automática y propia de las células musculares lisas de la pared arteriolar. Esta vasoconstricción permite mantener la presión de perfusión sanguínea dentro de los límites normales frente a un estímulo hipertensivo, para hacer frente a elevaciones tensionales sanguíneas transitorias y discretas, y evitar el daño de la pared vascular y del tejido retiniano circundante. Cuando la arteria central de la retina pasa a través de la lámina cribosa, el grosor de la pared disminuye y se pierde la lámina elástica interna y la capa muscular media se hace incompleta. Las ramas de la arteria retiniana en el ojo son, por tanto, grandes arteriolas. Debido a la autorregulación, el índice de flujo sanguíneo en el nervio óptico no se ve muy afectado por la PIO, mientras que el flujo sanguíneo de la coroides disminuye cuando aumenta la PIO.

#### **4. Fisiología del nervio óptico**

Aunque anatómicamente el nervio óptico empieza en la papila, fisiológica y funcionalmente lo hace en la CCG que cubre toda la retina.



El transporte axoplasmático es el movimiento de las organelas citoplasmáticas dentro de una neurona entre el cuerpo celular y la sinapsis terminal. Así, los axones del nervio óptico dependen de la producción metabólica de los cuerpos celulares retinianos. Este flujo axoplásmico es una corriente metabólica activa, con circulación intraaxónica de líquido y partículas para transporte y reciclaje de energía y crecimiento<sup>26</sup>. Es bidireccional y presenta entre sus funciones la de intervenir en la producción de adenosin trifosfato (ATP), indispensable en la fisiología neuronal. Asimismo, puede ser utilizado para el transporte de agentes patógenos, como virus y neurotoxinas, hasta las neuronas. La dirección normal es sobre todo anterógrada, desde el cuerpo de las CGR hasta el ganglio geniculado lateral (está implicado en el crecimiento axonal y el mantenimiento de la sinapsis), y en menor medida vía retrógrada (encargado de transportar los detritus celulares resultantes del metabolismo del terminal axónico hasta el soma neuronal para su degradación)<sup>21</sup>. Este tipo de transporte requiere altas concentraciones de oxígeno y es sensible a procesos isquémicos, inflamatorios y compresivos. Los exudados retinianos algodonosos son el resultado de la acumulación de organelas debido a la interrupción del flujo axoplasmático entre las CGR y sus sinapsis terminales. La interrupción del transporte axonal en la lámina cribosa, por la causa que sea, produce tumefacción de la papila óptica o edema de papila<sup>3</sup>, consecuencia de la muerte por apoptosis de la neurona<sup>21,24-28</sup>.

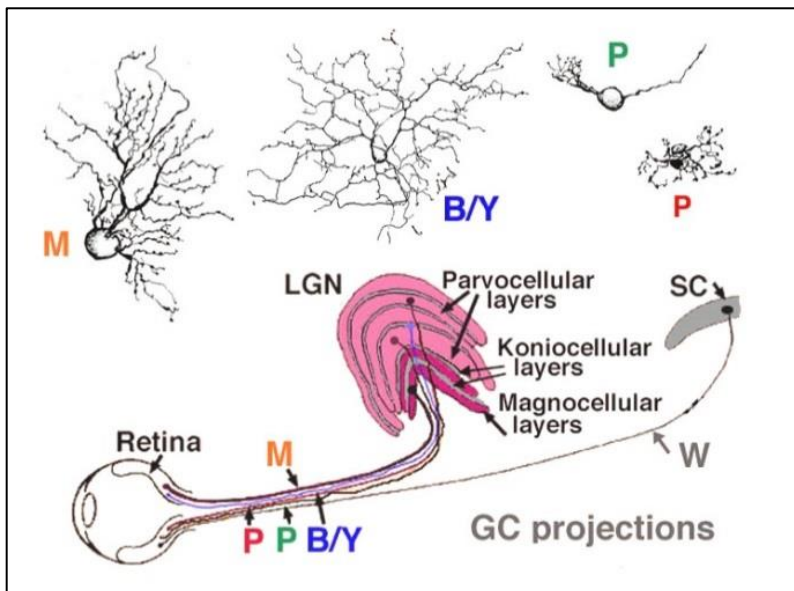
En la retina humana hay tres tipos principales de CGR implicadas en la percepción visual consciente: las neuronas magnocelulares (células M), las parvocelulares (células P) y las coniocelulares (células C), las cuales representamos en la figura 10<sup>16</sup>. Algunos autores simplifican esta clasificación distinguiendo sólo entre células ganglionares pequeñas o "células de tipo P" (que incluirían a las células parvocelulares y las coniocelulares) y células ganglionares grandes o de "tipo M"<sup>29,30,31</sup>.

Las **células M** tienen axones de mayor diámetro, hacen sinapsis en la capa magnocelular del ganglio geniculado lateral, son sensibles a los

cambios de luminancia en ambientes poco iluminados (condiciones escotópicas), tienen un mayor campo dendrítico, velocidad de conducción más rápida, procesan principalmente información relativa a la percepción del movimiento y no responden al color. Estos axones son más sensibles a la lesión glaucomatosa.

Las **células P** representan el 80% de todas las células ganglionares y tienen axones más finos, menores campos receptivos y velocidad de conducción más lenta. Se encargan de la visión cromática, son más activas en condiciones de gran luminancia y discriminan detalles finos, siendo insensibles al movimiento. Realizan la sinapsis en la capa parvocelular del cuerpo geniculado lateral.

Las **células C** (o también llamadas células biestratificadas) transmiten modificaciones rápidas en campo visual (CV) e imagen, y procesan información relativa a la oposición cromática azul-amarillo.



**Figura 10.** Diagrama de la proyección de las células ganglionares retinianas hasta el núcleo geniculado lateral. B/Y= células coniocelulares (del inglés, *blue/ yellow*); GC= células ganglionares; LGN= núcleo geniculado lateral; M= células magnocelulares; P= células parvocelulares; SC= colículo superior. Tomado de Kolb, Fernández and Nelson. WebVision: The neural organization of the vertebrate retina [online book] 1996

## 5. Estudio clínico de la papila óptica

### 5.1 Métodos subjetivos

Tienen la limitación de no permitir utilizar imágenes para comparaciones posteriores, debido a la gran variabilidad entre observadores<sup>16</sup>.

#### 5.1.1 El oftalmoscopio directo

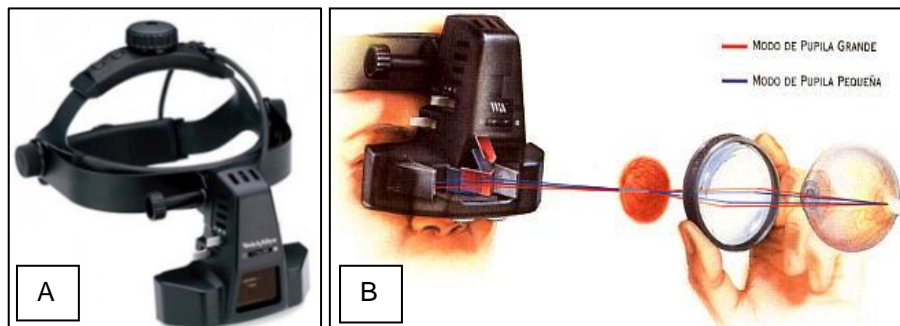
Instrumento para la observación del fondo de ojo inventado por Hermann von Helmholtz en 1850 (figura 11)<sup>32</sup>. Es la técnica de exploración más sencilla, que muestra una imagen derecha, monocular y de elevado aumento (15X). Su funcionamiento se basa en la reflexión por espejos de un rayo de luz que va al paciente. Permite ver la papila a través de la pupila miótica. Además, cuando se usa con un filtro aneritra, facilita la detección de la capa de fibras nerviosas en el polo posterior. Su principal inconveniente es que no permite obtener suficiente detalle estereoscópico para detectar cambios sutiles en la topografía de la papila óptica<sup>16,33</sup>.



**Figura 11. A)** Imagen de un oftalmoscopio directo (Tomada de Martow E. Retina Diagnostic Techniques, paper de The Retina Foundation of Canada [online] 2018) y **B)** Representación sobre cómo podemos acceder a la retina a través de la pupila del paciente (Imagen tomada de la presentación de Germoso A. Examen de los ojos; (publicado junio 2012; citado 24 junio 2018). Disponible en: <http://anagermoso.blogspot.com/2012/06/examen-de-los-ojos.html>

### 5.1.2 El oftalmoscopio indirecto

En 1981, Giraud-Teulon desarrolló el primer oftalmoscopio binocular indirecto (figura 12)<sup>34</sup>. Se utiliza combinado con una lupa de mano que aumenta mucho el campo de visión con menor aumento (2-3X). Proporciona una imagen binocular invertida<sup>33</sup>. Se usa para examinar la papila en niños pequeños, pacientes no colaboradores, individuos con miopía magna y personas con opacidades significativas de los medios oculares. Permite detectar la excavación papilar, pero ésta y la palidez papilar se ven menos pronunciadas que con lámpara de hendidura, y la magnificación a menudo es insuficiente para detectar detalles sutiles o localizados, por lo que no se recomienda su uso de forma sistemática para el estudio de la papila<sup>16</sup>

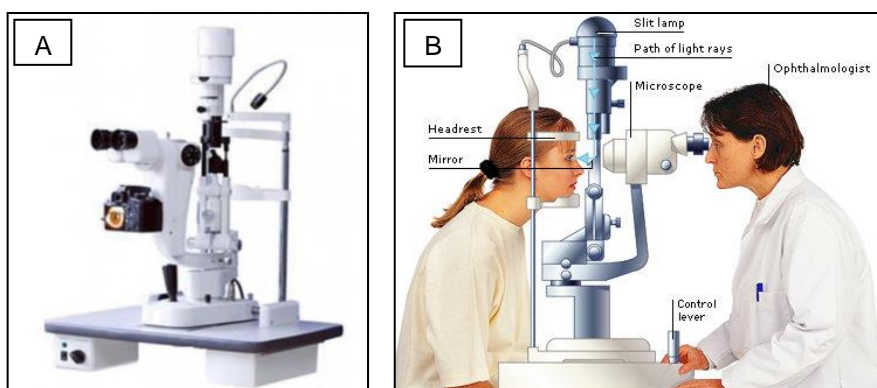


**Figura 12. A)** Imagen de un oftalmoscopio binocular indirecto y **B)** Representación sobre su uso en práctica clínica para la visualización del fondo de ojo a través de la pupila del paciente. Tomado de una página de venta de oftalmoscopios. Disponible en: [https://articulo.mercadolibre.com.ar/MLA-656290147-lampara-welch-allyn-para-oftalmoscopio-binocular-indirecto-\\_JM](https://articulo.mercadolibre.com.ar/MLA-656290147-lampara-welch-allyn-para-oftalmoscopio-binocular-indirecto-_JM)

### 5.1.3 Biomicroscopia con lámpara de hendidura

Se utiliza junto con una lente de polo posterior (figura 13), que puede ser de contacto o de no contacto. Las lentes de contacto ofrecen las ventajas de mejor visión estereoscópica y mayor resolución. Precisan anestesia corneal tópica y se colocan directamente sobre la córnea para eliminar su potencia y la interfase córnea-aire, colocando previamente una solución viscosa sobre la lente. Las lentes sin contacto utilizan la potencia de la lente combinada con la córnea para producir una imagen invertida con mayor

campo de visión. Al no entrar en contacto con la córnea, no precisan anestesia tópica<sup>33</sup>. Se considera el mejor método de examen para el estudio de la papila. Este sistema proporciona gran aumento, excelente iluminación y una visión estereoscópica de la papila. También permite la medición cuantitativa del diámetro papilar, ajustando la altura del haz de hendidura y multiplicando por un factor corrector en función de la lente empleada. Estas técnicas requieren cierta colaboración del paciente y un tamaño pupilar moderado para visualizar correctamente la papila<sup>16</sup>.



## 5.2 Métodos objetivos

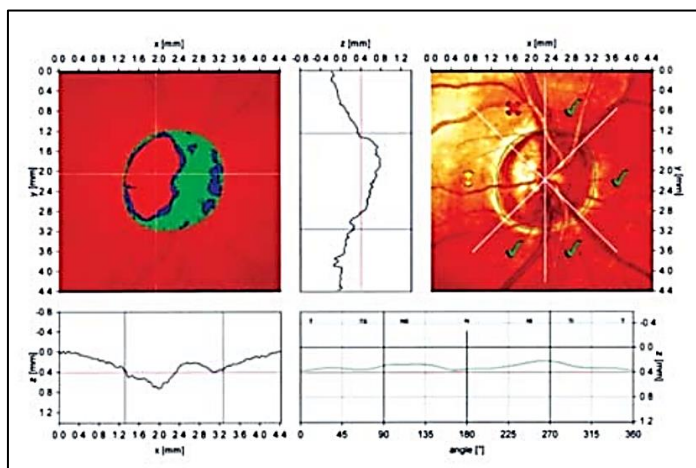
En los últimos años se han desarrollado diversos sistemas de análisis de imágenes para evaluar la papila y la CFNR de una forma fiable y objetiva. Estos instrumentos pueden obtener mediciones cuantitativas de varios parámetros anatómicos<sup>16</sup>.

La introducción de técnicas de análisis digital de imagen ha demostrado una gran precisión detectando los cambios estructurales en el nervio óptico y en la CFNR, permitiendo un diagnóstico, un seguimiento y un tratamiento precoces de diferentes patologías del nervio óptico, lo que

implica una mejoría en la calidad de vida y en la función visual de los pacientes<sup>16,17,35,36</sup>.

### 5.2.1 La oftalmoscopia con láser de barrido confocal [Heidelberg Retina Tomograph (HRT)]

El HRT de *Heidelberg engineering (Germany)* presenta un sistema de iluminación del fondo de ojo que emplea una longitud de onda corta de 675 nm (láser diodo rojo). El principio de la imagen confocal se basa en la utilización de diafragmas conjugados de tal forma que la retina se ilumina a través de un agujero estenopeico, y un segundo agujero localizado en un plano óptimamente conjugado con el primero, permite pasar únicamente la luz que proviene del punto en que el primero concentra la luz. De este modo, cada corte óptico va a recoger información de un plano focal determinado<sup>37</sup>. El instrumento realiza 3 series de barridos de 32 cortes tomográficos equidistantes. A partir de estas imágenes, el programa informático que incorpora el aparato permite crear imágenes tridimensionales de la cabeza del nervio óptico, y de este modo calcular parámetros como el área y el volumen de la E/P, el volumen del ANR, el cociente E/P y el grosor de la CFNR peripapilar (figura 14).

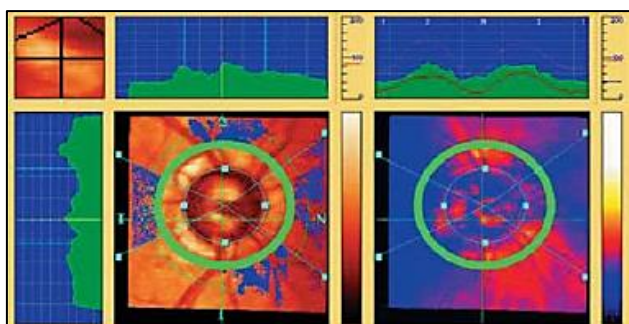


**Figura 14.** Análisis de una imagen topográfica del nervio óptico mediante HRT. Imagen tomada de: Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. Diagnóstico diferencial de las neuropatías ópticas con otros procesos patológicos. *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento*. Ponencia Oficial Sociedad Española Oftalmología 2002. p. 103

Para que el aparato proporcione todos los parámetros, es necesaria la intervención del explorador para delimitar el contorno del área papilar. La línea de contorno papilar debe situarse en el margen interno del anillo escleral de Elschnig. Este hecho condiciona una cierta limitación al incrementar la variabilidad externa<sup>37</sup>. Entre las ventajas de esta técnica destacan su facilidad de uso, no requerir midriasis, obtención de datos cuantitativos y la buena correlación de resultados entre modelos recientes y más antiguos, posibilitando la comparación de datos en un período de seguimiento amplio<sup>17</sup>.

### 5.2.2 La polarimetría con láser de barrido (GDx)

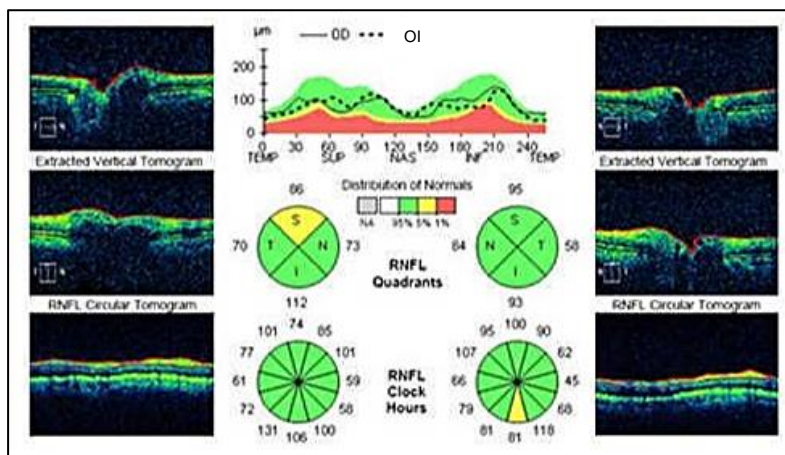
El GDx es un método objetivo y no invasivo, ya en desuso, que consiste en un oftalmoscopio con láser de barrido equipado con un modulador y un detector de polarización, que mide cuantitativamente la CFNR aprovechando las propiedades birrefringentes o polarizantes de los axones de las CGR. Así, cuando la luz atraviesa la CFNR, cambia el estado de polarización. Las capas más profundas de tejido retiniano reflejan la luz de vuelta al detector, que registra el grado de cambio de la polarización<sup>16</sup>. La birrefringencia del segmento anterior, principalmente la corneal, es un factor de confusión en los análisis, por lo que es fundamental utilizar una variable de compensación corneal para neutralizarla<sup>16,38</sup>. Este instrumento mide el grosor relativo de la CFNR a lo largo de la región peripapilar (figura 15).



**Figura 15.** GDx de un hipertenso ocular. Imagen tomada de: Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. Diagnóstico diferencial de las neuropatías ópticas con otros procesos patológicos. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Ponencia Oficial Sociedad Española Oftalmología 2002. p. 103

### 5.2.3 La tomografía de coherencia óptica (OCT)

La tomografía de coherencia óptica es una técnica no invasiva y sin contacto que permite la adquisición de imágenes de estructuras retinianas, tanto a nivel del disco óptico como en cualquier otra región, estimando el grosor de la CFNR (figura 16). La habilidad de la OCT para proporcionar medidas cuantitativas y reproducibles del grosor de la CFNR ha sido demostrada en estudios experimentales y clínicos, tanto en glaucoma como en enfermedades neurológicas.<sup>16,39-45</sup>



**Figura 16.** Estudio del espesor de la CFNR mediante OCT. Imagen tomada de: García Martín E, Arch Soc Esp Oftalmol.2011;86(11):347-350

Este instrumento consigue cortes bi- o tridimensionales midiendo el retardo en la transmisión de la luz reflejada sobre un espejo de referencia y la cantidad de luz absorbida o reflejada por las capas de la retina, basándose en el principio de la interferometría y la luz de baja coherencia, y así obtener un corte de alta resolución de las estructuras biológicas<sup>46</sup>.

Es una prueba rápida y cómoda para el paciente, ya que la longitud de onda utilizada está en el rango cercano al infrarrojo (~800 nm) y por eso apenas es visible. Con esta técnica podemos controlar en el tiempo sutiles cambios en la estructura del tejido y de esta forma seguir la evolución de un proceso patológico. A continuación haremos una revisión más amplia de los



sistemas de OCT, su funcionamiento y sus aplicaciones, ya que es el instrumento en el que hemos basado nuestro estudio.

- **Recuerdo histórico**

La primera OCT de la retina fue realizada en el año 1989 por David Huang en el laboratorio de James Fujimoto. Estos autores analizaron muestras de retina y de arterias coronarias *ex vivo* mediante OCT; la comparación de la histología del tejido analizado con la imagen obtenida, constituyó un paso gigantesco en la evolución de la tecnología<sup>39</sup>. La resolución de estas OCT de primera y segunda generación (OCT de dominio temporal) producían imágenes transversales de la retina con una resolución axial de aproximadamente 12-15 micras. El primer instrumento disponible comercialmente salió al mercado en 1996, desarrollándose durante los años siguientes nuevos modelos que intentaban mejorar la calidad de las imágenes obtenidas. Pese a su incuestionable utilidad clínica, el principal inconveniente de la técnica radicaba en el prolongado tiempo necesario para la adquisición de las imágenes, haciéndola muy sensible a pequeños movimientos oculares. No fue hasta 2001 cuando surgió la OCT conocida como “de dominio espectral” (SD-OCT), que permitió acortar mucho ese tiempo al poder escanear simultáneamente todas las capas de la retina<sup>47</sup>.

Las primeras imágenes de SD-OCT *in vivo* realizadas sobre iris, mácula, cristalino y papila óptica en humanos, corresponde al grupo de Wojtkowsky, que publicaron sus análisis en 2002. Desde entonces se ha ido acortando paulatinamente el tiempo de procesado de imágenes, facilitando así su amplia difusión en la práctica clínica.

Los tomógrafos de dominio espectral, gracias al aumento de la velocidad de adquisición y a una mayor resolución de las imágenes (resolución axial de unas 5 micras, en función del dispositivo), proporcionan imágenes más reproducibles, reduciendo los artefactos producidos por el movimiento ocular y mejorando la delimitación de las distintas capas de la retina, lo que permite medir el grosor absoluto de la CFNR. Las mediciones

de OCT *in vivo* parecen guardar correlación con las mediciones histológicas de los mismos tejidos<sup>16,48</sup>.

- **Principios de la tecnología OCT**

El funcionamiento de la OCT se basa en la medición de la latencia y la intensidad de la onda que se refleja tras hacer incidir una determinada onda sobre un tejido. Las variaciones que se van produciendo sobre esta radiación a medida que penetra en profundidad en dicho tejido nos permiten obtener un registro axial, conocido como *A-scan*. Si obtenemos múltiples *A-scans* desplazando nuestro haz incidente sobre el tejido siguiendo una línea recta, conseguimos un corte transversal, que se denomina *B-scan*. La obtención de varios *B-scans* en paralelo genera un cubo tridimensional, en el que está contenida toda la información en profundidad del tejido sobre el que hemos hecho incidir nuestra radiación<sup>39</sup>.

La OCT utiliza radiación luminosa. Debido a la elevada velocidad de las ondas lumínicas, no es posible medir de forma directa el retraso de tiempo que existe entre la onda incidente y la reflejada, por lo que necesitamos un sistema que nos permita medirlo de manera indirecta. Así, en el año 1887, Albert Abraham Michelson y Edward Morley construyeron el aparato conocido como interferómetro de Michelson. En este aparato se hace recorrer a un mismo rayo de luz dos caminos diferentes. Para ello, se dirige la radiación incidente hacia un divisor de haz. La mitad de la radiación se desvía al brazo de referencia, en el que recorre un camino de longitud conocida y a través de un medio también conocido. La otra mitad de la radiación se dirige hacia el medio en estudio (brazo de prueba), en el cual sufre modificaciones según las propiedades de dicho medio. Tras recorrer ambos medios, los dos rayos se reflejan de tal modo que se hace incidir de nuevo toda la radiación en el mismo punto, y se registra el patrón de interferencias que se obtiene tras recombinarse (interferir) los dos rayos entre sí. Analizando este patrón, podemos inferir las modificaciones que el medio del brazo de prueba produce sobre nuestro rayo de luz, y con ello la intensidad y el retardo de la luz reflejada.

La coherencia de la luz expresa la capacidad que dos ondas luminosas tienen para interferir entre sí en el tiempo. Cuando dos ondas de luz se sitúan en una misma región del espacio sin interferir, se dice que son incoherentes. Si, por el contrario, producen un patrón de interferencias perfecto, se dice que son totalmente coherentes. Y si ese patrón de interferencias no es perfecto, serán parcialmente coherentes. La OCT se basa en la interferometría de baja coherencia, donde la interferencia de la luz ocurre sobre una distancia de micras, gracias al uso de fuentes de luz de banda ancha. Así, la OCT ofrece imágenes del espesor del material a estudio, y esto sólo se puede hacer en objetos que no reflejen todo el haz en su superficie, a una única altura.

En las OCT de dominio temporal, un espejo de referencia en el interferómetro se mueve para coincidir con el retraso que sufre la señal de la muestra en las diferentes estructuras. Si vamos desplazando el espejo en el que se refleja la luz del brazo de referencia, obtendremos una imagen axial de cómo se comportan todos los puntos del brazo de prueba con relación a la luz incidente, es decir, un *A-scan*. La necesidad de este movimiento mecánico es lo que limita la velocidad del sistema.

En las OCT de dominio espectral, el espejo de referencia se mantiene fijo, permitiendo así un gran aumento en la velocidad de adquisición de las imágenes.

- **Reflectividad de los tejidos**

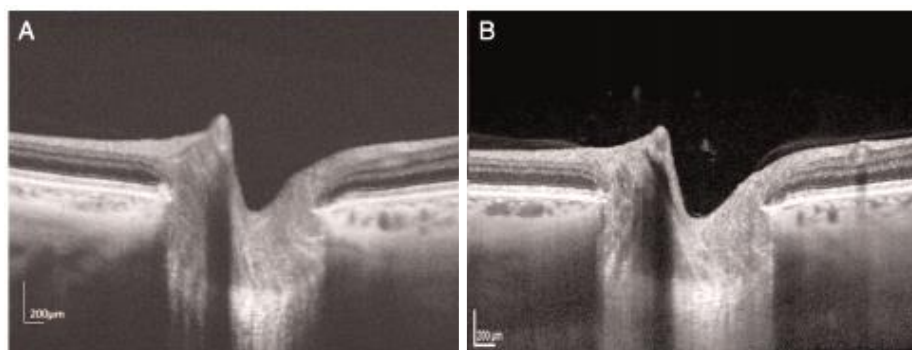
La luz dispersada en dirección opuesta a la emitida se conoce como luz reflejada. La distancia de las estructuras se mide por el tiempo de retraso de la luz reflejada y la intensidad de la señal. Cada tejido tiene unas propiedades particulares que definen su reflectividad, y la OCT tiene la capacidad de medirlas y de representarlas mediante una escala de colores o grises, de modo que los colores cálidos indican reflectividad alta y los fríos representan reflectividad baja. Así, conociendo cómo se representa cada tejido se puede analizar una imagen de OCT, según su reflectividad<sup>39</sup>.

- **OCT y nervio óptico**

En cuanto al estudio del nervio óptico con OCT, trabajos previos han demostrado que los sistemas de dominio espectral permiten visualizar *in vivo* la lámina cribosa. Además, las técnicas de estudio de profundidad mejorada de imágenes (*enhanced depth imaging-EDI*), mejoran la visibilidad de las estructuras más profundas del nervio óptico, comparado con las técnicas convencionales<sup>49</sup>.

Recientes avances en la OCT han incorporado la tecnología *swept-source* (SS-OCT), que usa una fuente de luz con longitud de onda cercana a 1050 nm, lo que reduce la dispersión de la luz al atravesar los vasos sanguíneos, consiguiendo así una mayor capacidad de penetración para obtener imágenes desde la interfase vítreo-retiniana hasta la esclerótica, con alta resolución y en una única captura, mejorando notablemente el estudio y diagnóstico de la patología retiniana y de la cabeza del nervio óptico<sup>46,50</sup>.

Recientemente se ha publicado un artículo que compara la SS-OCT y la tecnología de profundidad mejorada (EDI) para el estudio de las características cuantitativas de la cabeza del nervio óptico. La conclusión del estudio es que ambas técnicas tienen una excelente reproducibilidad en la mayoría de los parámetros analizados (figura 17)<sup>50</sup>.



**Figura 17. A)** Exploración de la papila mediante SS-OCT, y **B)** Exploración de la papila con tecnología dominio espectral con profundidad de imagen mejorada (EDI-OCT). Tomada de: Li D, Taniguchi EV, Cai S, et al. Comparison of *swept-source* and enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in quantitative characterisation of the optic nerve head. Br J Ophthalmol 2017;101:299–304

#### 5.2.4 Pruebas de imagen radiológica

La resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica de elección en neuroftalmología. Permite establecer un diagnóstico, y a menudo contribuye a definir el pronóstico de los pacientes con disfunción del nervio óptico<sup>51</sup>.

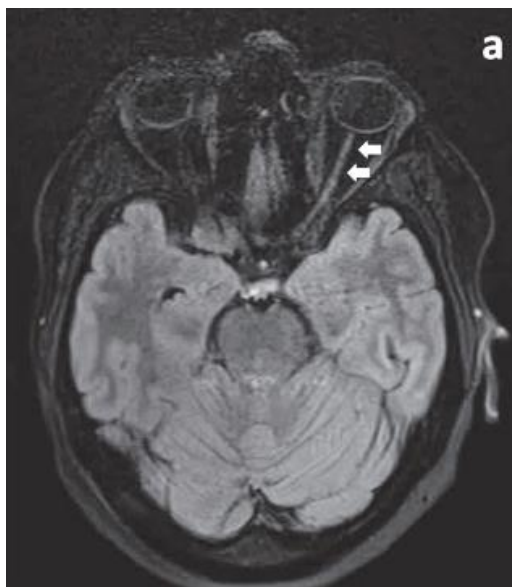
Se basa en el reordenamiento de núcleos de hidrógenos con carga positiva (protones) cuando los tejidos son expuestos a un pulso electromagnético corto. Al interrumpirse éste, los núcleos retornan a sus posiciones normales y liberan parte de la energía absorbida. El tiempo que tardan en recobrar su situación de equilibrio se llama tiempo de relajación T1. El tiempo que tardan en desfasarse en su rotación es la relajación T2. Los parámetros T1 y T2 dependen de la composición y del entorno en el que dicho tejido está situado. Este eco electromagnético puede captarse con receptores especiales. No somete al paciente a radiación<sup>15,52</sup>.

Existen diferentes secuencias morfológicas, que nos permiten el estudio de las diferentes estructuras. Así, las imágenes potenciadas en T1 son especialmente buenas para delinear la anatomía orbitaria, ya que el líquido y el humor vítreo aparecen oscuros y la grasa brillante. Las imágenes potenciadas en T2 sirven para distinguir patología, ya que a menudo se acompaña de aumento del agua tisular, que es hiperintensa en T2. En condiciones normales, el nervio óptico aparece hipointenso en T2 e isointenso en imágenes ponderadas en T1. Está rodeado por un espacio perióptico que contiene LCR, y que aparece hiperintenso en T2 e hipointenso en T1<sup>51</sup>.

Mediante la inyección de contraste de gadolinio, se producen áreas brillantes en las imágenes T1 que corresponden a tumores y áreas de inflamación. El gadolinio no atraviesa la barrera hematorretiniana sana, por tanto, el nervio óptico no realza en condiciones normales<sup>52</sup>. Mediante las técnicas de supresión grasa se anula la señal brillante del tejido adiposo, por lo que se definen mejor las estructuras normales (nervio óptico y músculos extraoculares), así como tumores, lesiones inflamatorias y malformaciones

vasculares. Los dos tipos de secuencias con supresión de grasa empleadas en radiología orbitaria son: saturación de grasa en T1 con gadolinio, que permitiría visualizar lesiones de la vaina del nervio óptico (p. ej. meningiomas), y secuencias STIR, ideal para detectar lesiones intrínsecas del nervio óptico intraorbitario (p. ej. neuritis óptica). Las imágenes STIR se caracterizan por una señal muy baja de la grasa, pero conserva una señal intensa del agua<sup>15,52,53</sup>.

Los segmentos intracanalicular e intracraneal se visualizan mejor con RMN que con tomografía computarizada debido a la ausencia de artefactos óseos con la primera<sup>54</sup>. Así, la RMN permite detectar lesiones de la parte intraorbitaria del nervio óptico (p. ej. gliomas, neuritis) además de la extensión intracraneal de tumores orbitarios (figura 18)<sup>51</sup>. En los pacientes con neuritis retrobulbar, la RMN puede mostrar la existencia de múltiples placas en la sustancia blanca periventricular y el cuerpo calloso sugestivas de esclerosis múltiple<sup>15</sup>.



**Figura 18.** RMN de las órbitas en secuencia FLAIR con supresión grasa. Se visualiza hiperintensidad del nervio óptico izquierdo. Tomado de: Arbizu Duralde A, Sánchez Orgaz M. Diagnóstico por la imagen en patología ocular y orbitaria. Capítulo 23: Neuropatías ópticas, Noval Martín S, Buitrago Sánchez M et al., p. 445. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2017

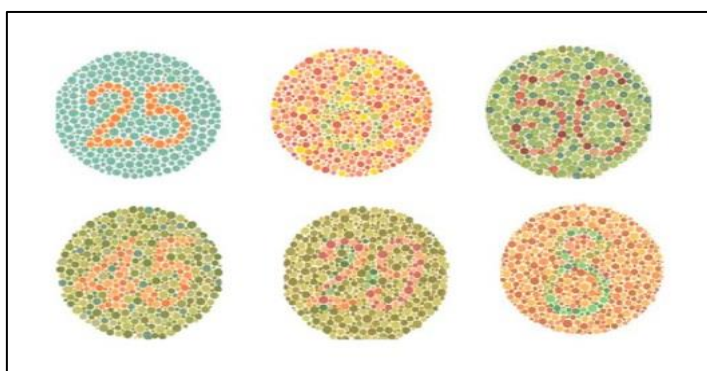
A diferencia de otras, en la neuropatía óptica de origen tabáquico, el nervio óptico no mostraría alteraciones en el estudio en T2 con técnica de supresión grasa, y tampoco mostraría realce en el estudio T1 tras la inyección de gadolinio<sup>54</sup>.

## 6. Estudio funcional del nervio óptico

### 6.1 Estudio de la visión cromática

#### 6.1.1 Test de Ishihara

Es el test más utilizado para diagnosticar y clasificar las discromatopsias (alteración de la visión de los colores), así como retinopatías y neuropatías de distintas etiologías<sup>55</sup>. Este método descrito por Ishihara en el año 1918, está formado por 38 cartillas numéricas (láminas seudoisocromáticas) con fondo determinado de tonalidades opuestas en relación al eje de confusión rojo y verde con una saturación constante para cada una (figura 19). Los pacientes con visión normal detectan fácilmente ciertos números y cifras formadas en una matriz de puntos, pero aquellos con visión cromática defectuosa no ven los mismos números. Este test puede realizarse rápidamente, y es suficientemente sensible para hacer el cribado de personas con deficiencia de la visión de los colores, pero no son eficaces para clasificar la deficiencia<sup>56,57</sup>.



**Figura 19.** Ejemplos de láminas de Ishihara para examinar la capacidad discriminativa cromática, o test de los colores. Tomado del paper Color Blindness, publicado el 14 septiembre 2016, citado el 27 junio 2018. Disponible en: <http://www.conestogaeye.com/color-blindness/>

### 6.1.2 Pruebas de panel

Estas pruebas son mucho más exactas en la clasificación de la deficiencia del color.

La prueba de 100 matices de Farnsworth-Munsell es muy sensible porque la diferencia de matices entre tabletas adyacentes se aproxima al mínimo que puede distinguir un observador normal. El espectro se divide en cuatro partes durante el estudio y se pide al paciente que discrimine entre matices sutiles de colores similares. El inconveniente de esta prueba es que es larga y laboriosa, lo que produce fatiga en el paciente (figura 20).



**Figura 20.** Prueba de 100 matices de Farnsworth-Munsell. Citado el 23 de octubre de 2018. Extraído de <https://colormax.org/farnsworth-munsell-100/>

El panel D-15 de Farnsworth es una prueba mucho más rápida y cómoda para su uso clínico, porque está formada sólo por una única caja de 15 botones de color pastel que el paciente debe ordenar en una secuencia cromática (figura 21). Los matices están más saturados y abarcan todo el espectro, de modo que los pacientes confundirán los colores para los que tengan una percepción deficiente. El orden es evidente para los pacientes con visión cromática normal, pero aquellos con defectos del color los ordenan de forma diferente. Los errores se pueden representar muy rápidamente en un sencillo diagrama circular para definir la naturaleza de la deficiencia del color. Esta prueba no es muy sensible, y puede no detectar a pacientes con afectación leve, aunque su velocidad y exactitud hacen que sea útil<sup>56,57</sup>.





**Figura 21.** Panel D-15 de Farnsworth. Tomado de: Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. Retina y vítreo. Capítulo 3: Fisiología y psicofísica de la retina, p. 50

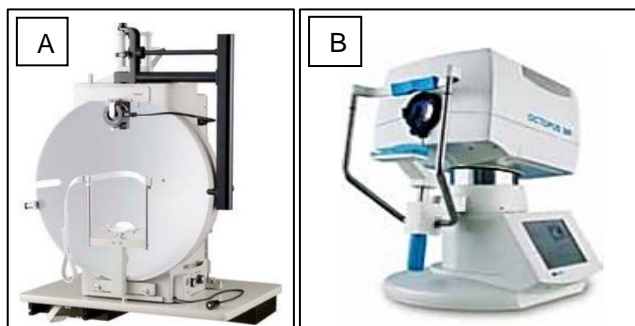
El panel D-15 es probablemente la prueba de colores más útil para evaluar las enfermedades retinianas, porque discrimina bien entre defectos congénitos y adquiridos. Los pacientes con deficiencias congénitas importantes de la visión del color típicamente cometen errores que muestran un patrón prótico (deficiencia para el rojo) o déutano (deficiencia para el verde) muy preciso en el gráfico de puntuación, mientras que los que tienen enfermedades adquiridas del nervio óptico o de la retina muestran un patrón de errores irregular. Los errores tritanos (confusión entre el azul y el amarillo), que casi siempre indican enfermedad adquirida, se muestran muy claramente en esta prueba. Habitualmente las enfermedades del nervio óptico producen defectos del rojo-verde, mientras que las enfermedades retinianas producen defectos del azul-amarillo<sup>57</sup>.

## 6.2 Campimetría

La función visual puede medirse de diversas formas. Durante muchos años, la medición estándar ha sido la perimetría clínica, que mide la sensibilidad luminosa diferencial o capacidad del sujeto para distinguir un estímulo de luz respecto a la iluminación de fondo.

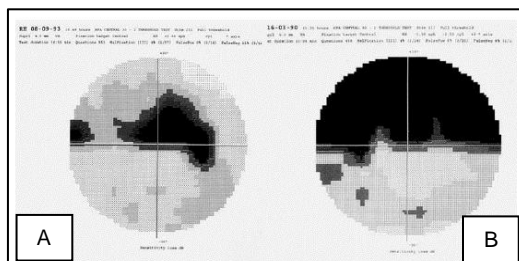
La descripción clásica del CV de Harry Moss Traquair es la de “una colina de visión en una isla rodeada por un mar de oscuridad”<sup>58</sup>. La isla de visión suele describirse como una representación gráfica tridimensional de la sensibilidad luminosa diferencial en diferentes posiciones del espacio.

La perimetría es la evaluación clínica del CV. Disponemos de dos tipos principales de perimetría, la perimetría estática automática con cúpula o monitor de vídeo (los campímetros Humphrey y Octopus) y la perimetría manual cinética o estática con una cúpula tipo Goldman (figura 22 A y B). A lo largo de los últimos años la primera se ha convertido en el método estándar para valorar la función visual. Con este procedimiento suelen realizarse mediciones de la sensibilidad umbral en varias localizaciones usando estímulos blancos sobre un fondo blanco<sup>16</sup>.



**Figura 22. A)** Campímetro manual en cúpula de Goldman. Tomado de: Leni Anta López. Protocolo para la realización de campimetría. Trabajo fin de máster. Valladolid, 2012-2013, y **B)** Campímetro automático Octopus. Tomado de: García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Capítulo 8.2: Perimetría Octopus, Méndez Hernández C, García Feijóo J, p 193. Ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2013

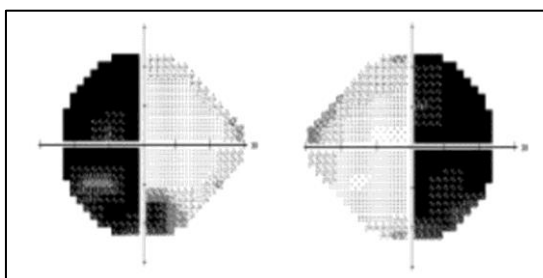
La campimetría es una exploración muy útil en el diagnóstico, y sobre todo en el seguimiento, de la mayoría de la patología neurooftálmica. El patrón de pérdida de CV puede localizar con bastante precisión la porción del sistema visual implicada. Por eso se recomienda hacer un CV al inicio de estos trastornos, y después de forma periódica para monitorizar la respuesta o evolución de los mismos<sup>59</sup>. Los defectos del CV de origen neurooftálmico pueden deberse a lesiones en el nervio óptico, en el quiasma o en las estructuras retroquiasmáticas. Las lesiones del nervio óptico producen defectos centrales en el ojo afecto. Un escotoma central unilateral suele ser debido a neuritis ópticas o lesiones compresivas. Los defectos en la CFNR similares a los vistos en el glaucoma pueden ser causados por drusas del nervio óptico, papiledema crónico o neuropatía óptica isquémica (figura 23).



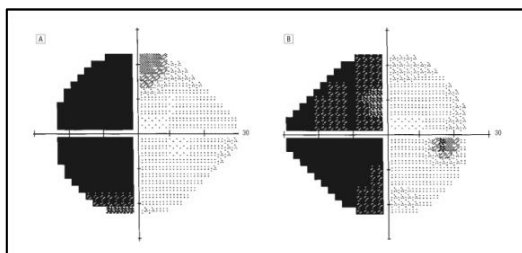
**Figura 23.** Defectos campimétricos. **A)** Escotoma centrocecal con respecto del rafe medio en una neuritis retrobulbar de ojo derecho, y **B)** Escotoma altitudinal en una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica del ojo izquierdo. Tomado de Ayuso T., Aliseda D., Ajuria I., Zandío B., Mayor S., Navarro M.C. Neuritis óptica inflamatoria. *Anales Sis San Navarra*. 2009; 32(2):249-263

Las fibras del nervio óptico que proceden de la retina nasal se cruzan en el quiasma óptico con las fibras nasales más inferiores primero. Estas fibras pasan ligeramente hacia delante en el nervio óptico contralateral antes de continuar su curso posterior. Así, una masa en el nervio óptico posterior puede producir un escotoma central ipsilateral y un defecto temporal superior en el ojo contralateral.

Las lesiones en el quiasma producen defectos bitemporales que respetan la línea media vertical (figura 24). Y por último, las lesiones retroquiasmáticas producen defectos homónimos que también respetan la línea media vertical, y que serán más congruentes conforme más posterior sea la lesión (figura 25).



**Figura 24.** CV Humphrey mostrando hemianopsia bitemporal con respecto del meridiano vertical. Típico de lesiones quiasmáticas. Tomado de Pula JH, Yuen CA. *Eyes and stroke: the visual aspects of cerebrovascular disease Stroke and Vascular Neurology* 2017;svn-2017-000079

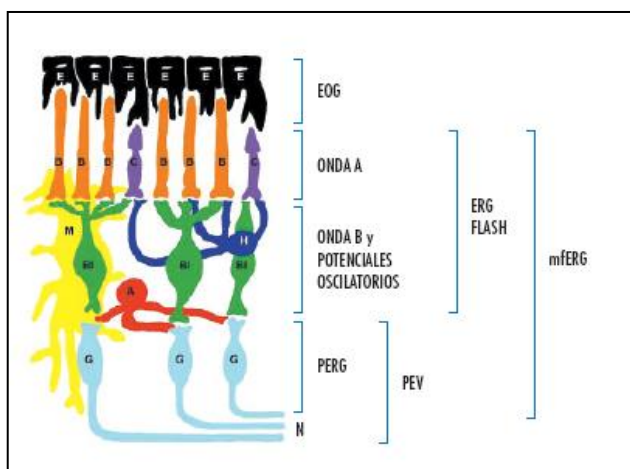


**Figura 25.** Hemianopsia homónima izquierda. Nótese la congruencia del defecto, y el respeto del meridiano vertical. Tomado de Taban M, Naugle RI, Lee MS. Transient Homonymous Hemianopia and Positive Visual Phenomena in Patients With Nonketotic *Hyperglycemia*. Arch Ophthalmol. 2007;125(6):845–847

### 6.3 Pruebas electrofisiológicas

La excitación de las células visuales retinianas provoca unas reacciones bioquímicas que, a su vez, desencadenan los fenómenos eléctricos que propagan los influjos sensoriales a lo largo de las vías ópticas hasta la corteza occipital.

En la práctica oftalmológica, las principales pruebas electrofisiológicas utilizadas son los potenciales evocados visuales (PEV) y la electrorretinografía (ERG) (figura 26).

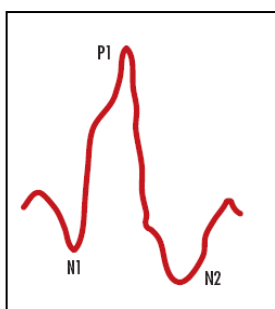


**Figura 26.** Esquema que representa la aportación de las diferentes capas retinianas a cada una de las pruebas electrofisiológicas. A= células amacrinas; B= bastones; BI= células bipolares; C= conos; E= epitelio pigmentario; G= células ganglionares; H= células horizontales; M= células de Müller; N= nervio óptico. Tomado de la revista Thea información núm 41: “Pruebas electrofisiológicas: manual de instrucciones”

El ERG multifocal, el ERG patrón y los PEV multifocales pueden ser una prueba objetiva útil para valorar la función de las CGR y el nervio óptico. Aunque estas pruebas requieren atención visual, no se basan en una respuesta subjetiva<sup>60</sup>.

El **ERG multifocal** (mfERG) fue introducido por Sutter y Tran en 1992 y consiste en la estimulación simultánea de diferentes áreas de la retina central permitiendo la obtención de un mapa topográfico de la respuesta de los 30 a 50° centrales de la retina.

La respuesta obtenida es una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1) seguido de un pico positivo (P1). A veces podemos encontrar una onda negativa final (N2). N1 está producida por los fotorreceptores y P1 por las células bipolares (figura 27).

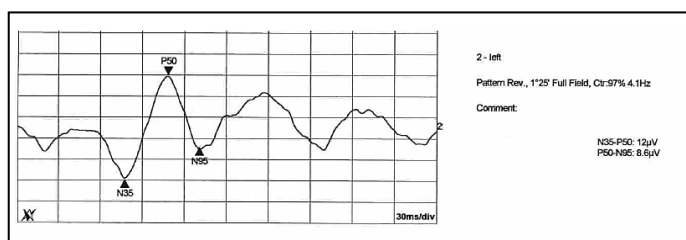


**Figura 27.** Registro de mfERG.  
Tomado de la revista Thea información núm 41:  
“Pruebas electrofisiológicas: manual de  
instrucciones”

Se ha propuesto su uso en el diagnóstico y seguimiento de diversas patologías como maculopatías, enfermedades de las capas externas e internas retinianas y afecciones de las células ganglionares y de la vía óptica. Habitualmente los pacientes con enfermedades del nervio óptico como la atrofia autosómica dominante, la neuropatía óptica isquémica o la neuropatía retrobulbar presentan respuestas normales o discretamente inferiores a la normalidad.

El **ERG patrón** (pERG) consiste en la medición de la respuesta retiniana central ante un estímulo estructurado, generalmente un damero de luminancia constante que alterna blanco y negro.

La respuesta que obtenemos consiste en una onda negativa inicial (N35) que habitualmente no se estudia, una onda positiva alrededor de los 50 milisegundos (P50) y una onda negativa aproximadamente a los 95 milisegundos (N95). Todavía no se conoce el origen exacto de estos dos componentes, pero parece que la onda N95 se genera en las células ganglionares; hasta un 70% de la onda P50 procede de las células ganglionares y además intervienen capas más externas de la retina con participación de los fotorreceptores maculares, por lo que esta onda se considera un índice de la función macular. Habitualmente valoramos la amplitud y latencia de las ondas P50 y N95 (figura 28).



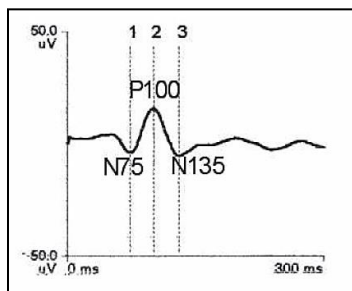
**Figura 28.** Registro del pERG. Tomado de la revista Thea información núm 41: "Pruebas electrofisiológicas: manual de instrucciones"

Esta prueba se ve afectada en diversas patologías que afectan al nervio óptico. Entre ellas destacamos, por su interés en el presente trabajo, las enfermedades primarias de las CGR (neuropatía óptica de Leber y la atrofia óptica dominante), y la neuropatía tóxica tabaco-alcohol o la asociada a fármacos. En ambas se produce una disminución de la amplitud de la onda N95 con conservación de la P50 hasta fases finales de la enfermedad.

Finalmente tenemos los **potenciales evocados visuales**. Éstos exploran la integridad de la vía visual desde la mácula hasta la corteza occipital, valorando la función desde los fotorreceptores, las células bipolares y las células ganglionares.

La prueba consiste en el registro de la respuesta eléctrica de la corteza occipital tras estimulaciones visuales. Así, obtenemos una onda trifásica con tres componentes: N75, P100 y N135 (figura 29). El tiempo de

latencia del componente positivo es el que presenta menos variación y se consideran patológicas diferencias superiores a 10 ms. La amplitud es más variable, aunque suele ser bastante similar entre los dos ojos.



**Figura 29.** Registro obtenido con el PEV tipo pattern. Tomado de la revista Thea información núm 41: "Pruebas electrofisiológicas: manual de instrucciones"

Los dos componentes que se valoran con los PEV son la amplitud y la latencia (retraso) de los mismos. Los PEV son de especial utilidad en el diagnóstico y seguimiento de las neuropatías ópticas tóxicas como la alcohol-tabáquica, en la que se produce una reducción de la amplitud con leve retraso de latencia de la onda P100 previos a la afectación visual. También aparecen alteraciones en los PEV en casos de toxicidad por etambutol, cisplatino y deferoxamina.

## 7. Neuropatía óptica

El nervio óptico exhibe un largo recorrido, por lo que puede verse afectado por una gran variedad de patologías y de muy diversas características.

Los signos de disfunción del nervio óptico son<sup>15</sup>:

- Disminución de la AVMC para lejos y cerca, aunque se trata de un hallazgo inespecífico que no siempre está presente
- Defecto pupilar aferente relativo en las lesiones unilaterales o asimétricas
- Discromatopsia, principalmente para el rojo-verde

- Disminución de la sensibilidad a la intensidad luminosa, que a menudo persiste aunque se normalice la agudeza visual
- Disminución de la sensibilidad al contraste
- Defectos variados del CV, que varían según la patología subyacente, siendo los más frecuentes los escotomas centrales, centrocecales, arcuatos o altitudinales

El nervio óptico es la única parte del SNC que puede visualizarse directamente. No existe una correlación directa entre el aspecto de la papila óptica y la función visual. Así, la papila puede presentarse como<sup>28</sup>:

- Aspecto normal, típico de la neuritis retrobulbar, aunque también podría darse en los estadios iniciales de la neuropatía óptica de Leber (LHON) y en las lesiones compresivas
- Tumefacción o edema papilar, en el papiledema, neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA), papilitis y en el estadio agudo de LHON. El edema es el resultado de la disrupción del transporte axonal anterior a la lámina cribosa<sup>14</sup>
- Shunts optociliares, típicos del meningioma y el glioma del nervio óptico
- Atrofia óptica, que aparece como resultado final a las 4-6 semanas de la mayoría de todos estos cuadros citados anteriormente, y que refleja un daño irreversible del nervio óptico

A continuación veremos algunas de las patologías del nervio óptico de mayor prevalencia<sup>15</sup>.

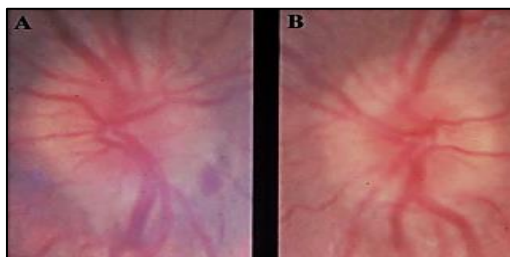
## **7.1 Neuritis óptica**

Supone una inflamación del nervio óptico, que puede ser debida a un proceso desmielinizante (causa más frecuente), parainfeccioso (tras una infección viral o inmunización), infeccioso (de origen en los senos, enfermedad por arañazo de gato, sífilis, enfermedad de Lyme, meningitis criptocócica en pacientes VIH y herpes zoster) o autoinmune.



Oftalmoscópicamente podemos clasificar la neuritis óptica en tres grandes grupos:

- **Neuritis retrobulbar:** el aspecto de la papila es completamente normal, al menos inicialmente, puesto que la enfermedad de base no afecta a la cabeza del nervio óptico. Es la forma más frecuente en adultos, y suele asociarse a la esclerosis múltiple
- **Papilitis:** está afectada principalmente la cabeza del nervio óptico, presentando una hiperemia y edema variable, así como hemorragias en llama peripapilares. Es la forma más frecuente en niños, en los que además suele ser bilateral. Es más frecuente en las neuritis postvéricas e infecciosas (figura 30)<sup>28,61,62</sup>.



**Figura 30.** Imagen clínica de una papilitis postvérica, con el edema peripapilar que borra los bordes del disco. Tomado de Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. Capítulo 9. Neuritis ópticas. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Ponencia Oficial Sociedad Española Oftalmología 2002. p. 190

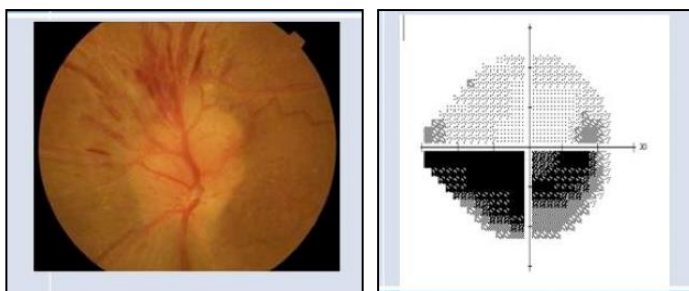
- **Neurorretinitis:** es una papilitis asociada a una inflamación de la CFNR. Es típica la aparición de una estrella macular, compuesta por exudados duros (figura 31). Suele ser de origen infeccioso, y el cuadro se resuelve en unos 6-12 meses. Es el tipo menos frecuente<sup>28,61,62</sup>.



**Figura 31.** Neurorretinitis con estrella macular en enfermedad por arañazo de gato. Tomado de: Lozano López V et al. Arch. Soc. Canar. Oftal., 2005; 16: 115-118

## 7.2 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterérica (NOIANA)

Consiste en un infarto parcial o total de la cabeza del nervio óptico causado por una oclusión de las arterias ciliares posteriores cortas. Suele ocurrir en pacientes entre 45 y 65 años, y los factores predisponentes son, entre otros, el apiñamiento estructural en la cabeza del nervio óptico (de modo que la excavación fisiológica es muy pequeña o inexistente), la hipertensión (muy frecuente), la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia y los episodios hipotensivos bruscos<sup>14</sup>. Se presenta como una pérdida de visión monocular, repentina e indolora, frecuentemente al despertar, que no se asocia con síntomas visuales transitorios premonitorios. La discromatopsia suele ser proporcional al grado de deterioro visual. El CV presenta un defecto típicamente altitudinal, que afecta habitualmente al hemicampo inferior (figura 32).



**Figura 32.** Aspecto típico de la papila y escotoma altitudinal en la NOIANA. Imágenes tomadas de González Marín-Moro J. Manejo de la patología del nervio óptico. Boletín de la Soc. Oftalmológica de Madrid – N°53 (2013)

La papila presenta un edema hiperémico sectorial o difuso, a menudo asociado a hemorragias en astilla peripapilares. El edema suele resolverse de forma gradual y va seguido de palidez papilar a las 3-6 semanas desde el comienzo. La papila del otro ojo es típicamente de pequeño diámetro y presenta una excavación fisiológica pequeña o inexistente<sup>2,15,61,62</sup>

No existe un tratamiento específico ni definitivo, aunque hay que tratar cualquier enfermedad predisponente subyacente. Algunos autores recomiendan el tratamiento con corticoides sistémicos durante la fase aguda porque parece que acelera la resolución del edema papilar, aunque esto ha sido cuestionado en algunos estudios<sup>63,64</sup>. A menudo se prescribe ácido acetilsalicílico (AAS) aunque no parece que disminuya el riesgo de afectación del ojo contralateral, ya que no tiene efecto sobre la hipotensión nocturna<sup>15</sup>.

Entre un 30 y un 50% de los pacientes presenta afectación del otro ojo en meses o años, lo que da lugar a un cuadro clínico conocido como “seudosíndrome de Foster-Kennedy”, con atrofia de la papila previamente afectada y edema de la papila con lesión reciente (figura 33)<sup>61</sup>.

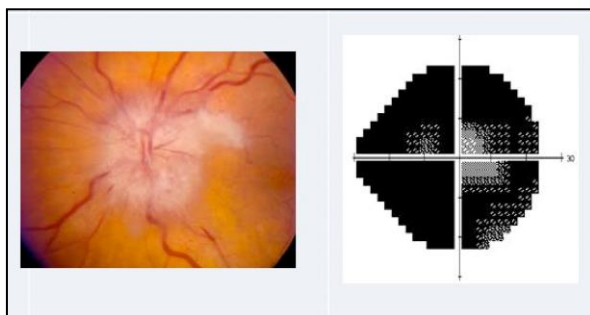


**Figura 33.** Evolución clínica típica de “Seudosisndrome de Foster-Kennedy”. **A)** Se aprecia edema de papila correspondiente a una NOIANA en OI, con OD normal, y **B)** A los 3 meses el paciente presenta edema de papila en OD por NOIANA, observándose la palidez papilar en OI correspondiente a la atrofia del nervio óptico. Tomado de <http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/pseudo-foster-kennedy-syn.htm>

### **7.3 Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIAA)**

Esta neuropatía está causada por la arteritis de Horton o de células gigantes. Es mucho menos frecuente que la NOIANA (5-10% de todos los casos de neuropatía óptica anterior). Afecta a pacientes de más de 65 años, y es una emergencia médica, ya que la prevención de la ceguera depende del diagnóstico y tratamiento correcto y precoz. Un tercio de los pacientes presentarán afectación del ojo contralateral, normalmente antes de 1 semana tras afectarse el primero. Se debe a la oclusión inflamatoria y trombótica de las arterias ciliares posteriores cortas<sup>14,61</sup>.

Se presenta con una pérdida de visión unilateral, repentina y profunda, que puede acompañarse por dolor periocular e ir precedida de oscurecimientos visuales (amaurosis fugaz) y destellos transitorios. A menudo asocia síntomas sistémicos de arteritis de células gigantes como cefalea, dolor a la palpación de la arteria temporal o el cuero cabelludo y claudicación mandibular (síntoma más específico)<sup>15</sup>. La papila se encuentra pálida (palidez «en blanco de tiza», altamente sugestivo) e inflamada, con hemorragias en astilla y exudados blandos algodinosos indicativos de isquemia retiniana. La inflamación se resuelve gradualmente, apareciendo una atrofia óptica grave con afectación profunda y permanente de la agudeza visual (figura 34)<sup>28,61,62</sup>. Muy raras veces la administración precoz de corticoides sistémicos puede asociarse a recuperación parcial.



**Figura 34.** Imagen típica de la papila y escotoma absoluto en un caso de NOIAA. Imágenes tomadas de González Marín-Moro J. Manejo de la patología del nervio óptico. Boletín de la Soc. Oftalmológica de Madrid – N°53 (2013)

El diagnóstico de presunción se basa en la presencia de síntomas y en el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la Proteína C Reactiva (PCR), que es más específica<sup>61</sup>. Recientemente se está estudiando el papel de la interleukina 6 (IL-6) como marcador más sensible y con una mejor correlación con la evolución de la enfermedad. En caso de duda, el diagnóstico se confirma mediante biopsia de la arteria temporal, aunque un resultado negativo no descarta la enfermedad debido a la afectación parcheada de la arteria<sup>61</sup>.

El tratamiento se basa en administrar corticoides sistémicos intravenosos los primeros días y después por vía oral durante varios meses para evitar recidivas, con el objetivo de prevenir la afección del ojo contralateral (posible hasta en el 95% de los casos en el plazo de días). También suele asociarse al tratamiento un antiagregante plaquetario. Se han investigado otros fármacos como posibles alternativas de tratamiento. Entre ellos se incluyen Metotrexato, Azatioprina y los fármacos contra el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ), aunque no con buenos resultados. Recientemente se está estudiando el uso de Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la IL-6, aunque por el momento parece que estos fármacos se reservan para los casos resistentes al tratamiento corticoideo<sup>65,66,67</sup>.

## 7.4 Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)

Es la enfermedad mitocondrial más frecuente, afectando a 1 de cada 35.000-60.000 personas en Europa. Se trata de una enfermedad rara debida a mutaciones en el ADN mitocondrial materno. Se han descrito hasta 17 mutaciones diferentes, aunque las tres mutaciones responsables de la mayoría de los casos son la mutación en la posición del nucleótido m.11778G>A en el gen ND-4 fundamentalmente, y menos frecuentemente en las posiciones de los nucleótidos m.3460G>A del gen ND-1 y m.14484T>C de ND-6 (estos pacientes tienen una mayor probabilidad de mejoría tardía espontánea). Estas mutaciones originan una alteración en la producción de ATP mitocondrial y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que tiende a afectar a los tejidos que consumen mucha energía (como el nervio óptico); este estrés oxidativo acelera la apoptosis celular. La mutación se transmite por el ADN mitocondrial heredado de la madre, por eso sólo las mujeres transmiten la enfermedad<sup>14,15,61,68,69,70</sup>. No todos los hombres con afectación mitocondrial sufren pérdida visual, y no es habitual que las mujeres afectadas desarrollen síntomas visuales. Por tanto, las mutaciones en el DNA mitocondrial son necesarias, pero no suficientes para causar LHON, con una penetrancia del 30%-50% en hombres y del 10%-15% en mujeres. No están claras las razones para esta susceptibilidad masculina selectiva (posiblemente por un efecto protector de los estrógenos)<sup>71</sup>. Se sabe que está afectado un porcentaje variable de ADN mitocondrial, y cuando este porcentaje se eleva, se hace clínicamente manifiesta la enfermedad por una descompensación metabólica aguda en las CGR<sup>72</sup>. En ocasiones también puede producirse una mutación de *novo*<sup>73</sup>.

El principal desencadenante ambiental de LHON es el tabaco; Sadun et al.<sup>74</sup> y Kirkman et al.<sup>75</sup> mostraron que la penetrancia de LHON es significativamente mayor en fumadores, independientemente del género y la exposición al alcohol, y es debido a que los individuos con mutación para

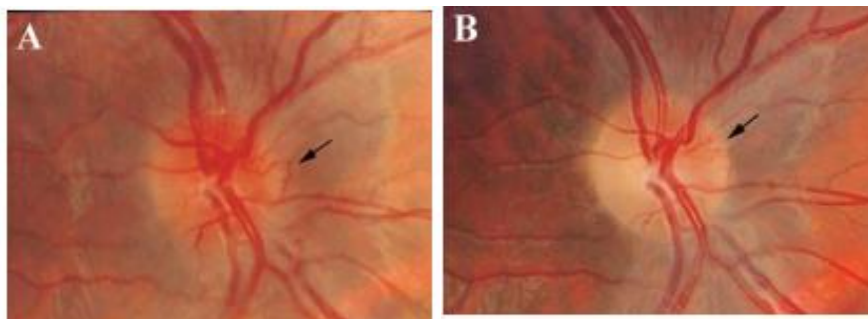
---

LHON son menos eficientes en la compensación de los efectos que el tabaco tiene sobre el DNA mitocondrial y la fosforilación oxidativa<sup>72,76,77</sup>.

Afecta habitualmente a varones en la tercera década de la vida, aunque también se ha descrito en mujeres y en edades comprendidas entre los 10 y los 60 años, por tanto debe considerarse en todos los pacientes con neuritis óptica bilateral, independientemente de la edad. Estas formas más atípicas, se han relacionado con la exposición a diversos factores ambientales precipitantes, especialmente el tabaco.

Se presenta con una pérdida de visión grave, unilateral, aguda e indolora, que se asocia a defecto pupilar aferente relativo y defectos centrales o centrocecales del CV. El otro ojo se afecta a los pocos días o semanas, aunque previo a la afectación clínica ya pueden detectarse pequeñas alteraciones del CV. La visión cromática puede estar alterada, en una proporción similar al grado de pérdida visual. Se debe a una degeneración selectiva de las CGR, particularmente de los axones que componen el haz papilomacular, lo que conlleva a atrofia óptica<sup>76</sup>. En la OCT podemos apreciar adelgazamiento retiniano peripapilar. Las portadoras no afectadas a menudo muestran engrosamiento variable de la CFNR temporal, quizá debido a una acumulación compensadora de mitocondrias<sup>15</sup>.

La papila puede estar normal edematosa, con telangiectasias en superficie y tumefacción de la capa de fibras nerviosas parapapilares. Tras la resolución de los vasos telangiectásicos aparece la atrofia óptica grave (figura 35), con pérdida de la capa de fibras nerviosas más pronunciada en el haz papilomacular, y con afectación permanente de la visión (se ha descrito una recuperación parcial, incluso años después, en el 10-20% de los casos, todos ellos asociados a la mutación m.14484T>C)<sup>15,78,79</sup>. En las pruebas electrofisiológicas, los pacientes tienen prolongada la latencia de la onda P100 en los PEV.



**Figura 35.** Neuropatía óptica hereditaria de Leber. **A)** Aspecto de la papila al inicio con las telangiectasias típicas, y **B)** Un tiempo después, donde es evidente la atrofia óptica final. Tomado de Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. Neuropatías ópticas heredodegenerativas. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Ponencia Oficial Sociedad Española Oftalmología 2002. p. 144

No existe un tratamiento eficaz. Múltiples publicaciones recomiendan evitar agentes como el tabaco o el exceso de alcohol, que podrían acelerar o empeorar el pronóstico de estos pacientes<sup>73,75,76,80,81,82,83</sup>. El único fármaco aprobado actualmente es Idebenona (Raxone®), un análogo de la CoQ10. Actúa como un antioxidante, con la capacidad de actuar como portador de electrones mitocondrial, y así restaurar la producción de energía celular (ATP) y reactivar a las CGR inactivas pero todavía viables, lo que podría prevenir e incluso recuperar la pérdida visual<sup>72,84,85</sup>. En la última década se han estudiado distintas estrategias terapéuticas basadas en la terapia génica, terapia celular y modificación de la línea germinal<sup>84,85</sup>.

## 7.5 Atrofia óptica autosómica dominante (AOAD)

Es la neuropatía óptica hereditaria más frecuente, con una incidencia aproximada de un caso cada 50.000 personas. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, aunque su penetrancia y expresividad variables hacen que la historia familiar positiva sea poco sugerente. Hasta en un 75% de los casos la mutación se encuentra en el gen *OPA1*, situado en el cromosoma 3q28-q29. Los casos asociados a esta mutación tienen una penetrancia del 98%, existiendo variaciones fenotípicas. Existen otras mutaciones descritas (tabla 2) con penetrancia incompleta<sup>73</sup>.



**Tabla 2. Locus y genes identificados en AOAD.**

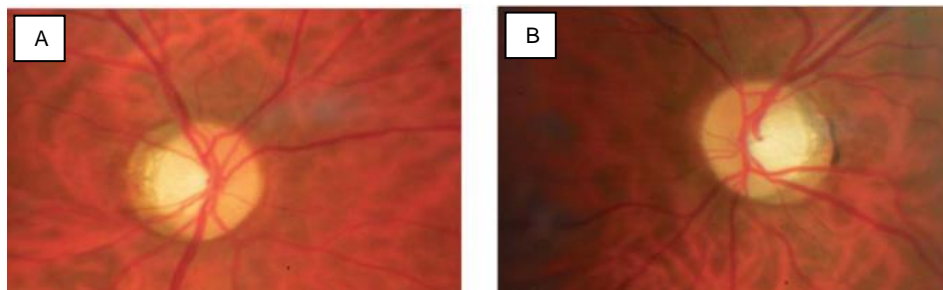
Locus	Cromosoma	Gen	Herencia
OPA1	3q28-29	OPA1	dom.
OPA2	Xp11.4-p11.21	?	ligado al X
OPA3	19q13.2-q13.3	OPA3	dom./rec.
OPA4	18q12.2-q12.3	?	dom.
OPA5	22q12.1-q13.1	?	dom.
OPA6	8q21-q22	?	rec.
OPA7	11q14.1-q21	TMEM126A	rec.
OPA8	16q21-q22	?	dom.

Tomado de Lenaers G et al. Dominant optic atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:46

El gen OPA1 se expresa ampliamente y es muy abundante en la retina. Codifica una GTPasa dependiente de dinamina que se ancla a las membranas mitocondriales; por eso su mutación puede afectar a la integridad de dicha membrana reduciendo su potencial y la síntesis de ATP, provocando la consiguiente degeneración de las CGR<sup>86-91</sup>. Esto asociado a la exposición de las CGR al estrés de la luz solar, con la generación de especies oxidativas, se considera que podría ser la causa de la muerte prematura de estas células<sup>92</sup>.

Suele presentarse en la primera década de la vida, como una pérdida visual lenta que dificulta la lectura, habitualmente detectada en las revisiones escolares, aunque puede pasar desapercibida hasta la edad adulta. La afectación suele ser bilateral, aunque puede ser asimétrica. Se asocia siempre con discromatopsia característicamente para el eje azul-amarillo<sup>92</sup>. Los defectos campimétricos habituales son escotomas centrales o centrocecales, que no respetan la línea media vertical. Existe una correlación significativa entre la severidad en el defecto del CV y la duración de la enfermedad. La perimetría de longitud de onda corta (PALOC) permite detectar cambios en estadios muy precoces de la enfermedad<sup>93</sup>. La afectación visual es irreversible. En las formas sindrómicas la penetrancia es completa, y los déficits visuales son más severos<sup>92</sup>.

La papila óptica suele mostrar atrofia temporal focal bilateral y simétrica, indicativa de la pérdida de las fibras de CGR a la entrada del nervio óptico, aunque puede haber palidez difusa. Puede existir una excavación temporal en cuña, muy sugestiva de AOAD, pero su ausencia no descarta el diagnóstico (figura 36)<sup>92,94</sup>.



**Figura 36.** Aspecto típico de la papilla óptica con la afectación en cuña temporal, ojo derecho (A) y ojo izquierdo (B). Tomado de Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. Neuropatías ópticas heredodegenerativas. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Ponencia Oficial Sociedad Española Oftalmología 2002. p. 143

La OCT muestra reducción del grosor de la CFNR peripapilar. Los PEV están típicamente ausentes o retrasados, aunque no son característicos de esta enfermedad. El pERG muestra una reducción de la amplitud de la onda N95, lo que sugiere la alteración de la CCG<sup>92</sup>. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y los resultados negativos de las pruebas de neuroimagen, que deben realizarse en todos los casos sospechosos. La evolución clínica suele mantenerse estable o mostrar un empeoramiento muy lento a lo largo de la vida del paciente. No hay tratamientos disponibles, aunque sí es importante el consejo genético y evitar el tabaco y el alcohol, que también pueden interferir con el metabolismo mitocondrial<sup>61,92</sup>.

## 7.6 Neuropatía óptica tóxica

Con este término nos referimos a aquellas enfermedades del nervio óptico causadas por el consumo de cualquier agente que resulte tóxico para el mismo. Todas estas entidades comparten un cuadro clínico común que consiste en una disminución de agudeza visual central progresiva, indolora,

bilateral y simétrica, asociada a discromatopsia desproporcionada al grado de pérdida visual (y que suele ser el síntoma inicial), escotomas centrales o centrocecales y finalmente atrofia óptica. En la exploración del fondo de ojo la papila puede ser normal, edematosa o hiperémica en estadios iniciales. Si el daño al nervio óptico continúa, aparece palidez papilar, típicamente en el cuadrante temporal, por lesión de los axones de las CGR del haz papilomacular y el desarrollo de atrofia óptica<sup>95,96,97</sup>.

Entre estos agentes tóxicos está el tabaco, cuyo consumo provoca un tipo de neuropatía que desarrollaremos ampliamente en el apartado siguiente, y que es objeto central del presente trabajo. Por otro lado, el alcoholismo suele asociar un déficit nutricional y vitamínico que contribuye o predispone en mayor medida a una toxicidad sobre el nervio óptico.

También incluimos en este apartado la toxicidad provocada por el consumo de ciertos fármacos, entre los que destacamos por su frecuencia<sup>98</sup>:

- **Etambutol**: es un fármaco antituberculostático. Aunque es un fármaco bastante seguro, puede producir neuritis óptica aguda o crónica por un mecanismo incierto. La afectación del nervio óptico es dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento. Su incidencia puede ser hasta del 18% con dosis diarias mayores de 35 mg/kg, aunque es rara con la dosis diaria estándar de 15 mg/kg o inferior. La toxicidad típicamente aparece entre 3 y 6 meses después de empezar el tratamiento. Aunque suele ser asintomática, típicamente produce borrosidad visual bilateral indolora, normalmente central, asociada con discromatopsia, habitualmente para el rojo-verde, aunque puede haber sutiles defectos del eje azul-amarillo más precozmente. Las papilas suelen ser normales o levemente edematosas con hemorragias en astilla, y las pupilas son normales o perezosas. Los defectos del CV suelen ser centrocecales, y menos frecuentemente encontramos constricción periférica, escotoma altitudinal o defectos bitemporales. El pronóstico es bueno cuando se interrumpe la administración del fármaco, aunque la recuperación puede ser lenta. Una minoría de pacientes sufren pérdida de visión permanente, con atrofia

óptica. Por eso se recomienda una revisión oftalmológica que incluya la toma de agudeza visual, estudio de la visión cromática y la realización de un CV al inicio del tratamiento y a intervalos regulares mientras dure el mismo. Hay que interrumpir la administración del fármaco inmediatamente si aparecen síntomas.

- **Amiodarona:** la neuropatía óptica ocurre sólo en el 1-2% de los pacientes en tratamiento de larga duración, y no está relacionada con la dosis. Se presenta como una afectación visual insidiosa unilateral o bilateral después de un período medio de 6-9 meses tomando el fármaco, asociada a edema papilar unilateral o bilateral que puede persistir varios meses después de suspender la medicación. Los defectos del CV son de morfología y gravedad variables, reversibles o permanentes. El pronóstico es variable, porque la interrupción del fármaco puede que no dé lugar a mejoría. No están indicados los controles ya que no existe ninguna manera de identificar a los casos de riesgo. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con la NOIANA para decidir si se suspende o no el tratamiento; la presencia de apiñamiento de la papila óptica, la velocidad de instauración, la bilateralidad, la duración del edema papilar y los signos de toxicidad sistémica pueden ser útiles a este respecto.
- **Vigabatrina:** fármaco antiepiléptico muy utilizado en niños, que provoca discromatopsia y constricción del CV, que suele ser permanente a pesar de interrumpir la administración del fármaco. Inicialmente se produce un defecto nasal bilateral debido a la lesión de fotorreceptores y CGR, pero va progresando hasta provocar un defecto bilateral concéntrico, que respeta la zona central. El momento y el riesgo de aparición del defecto en el CV es muy variable según la edad del paciente, aunque normalmente aparecen meses o años después de empezar el tratamiento. Los signos pueden ser inexistentes, aunque también puede producirse atrofia óptica. Otros signos sutiles pueden ser atrofia periférica, estrechamiento arteriolar, reflejos maculares anormales y pliegues superficiales. La OCT puede detectar atrofia de la CFNR peripapilares, incluso antes de que aparezcan defectos

campimétricos. Se recomienda una revisión oftalmológica con realización de un CV y una OCT al inicio del tratamiento y trimestralmente mientras dure el mismo.

- **Linezolid**: antibiótico efectivo contra bacterias Gram + que puede producir neuropatía óptica, normalmente asociada a neuropatía periférica. Se presenta con edema de papila bilateral, típicamente después de más de 5 meses de tratamiento. Clínicamente los pacientes presentan pérdida de visión bilateral con escotomas centrales. Tras la suspensión del tratamiento el edema se resuelve y la visión normalmente mejora. El mecanismo de toxicidad podría ser el defecto en la síntesis de proteínas mitocondriales<sup>14</sup>.

El mecanismo por el cual se produce el daño al nervio óptico varía dependiendo del agente implicado, aunque generalmente se debe a un efecto tóxico directo o un efecto metabólico en las CGR. Parece que el haplotipo genético mitocondrial individual podría influir en la susceptibilidad a estas sustancias<sup>95</sup>.

La presentación clínica de la mayor parte de las neuropatías tóxicas tiene características similares a las neuropatías de origen nutricional y algunas formas de neuropatía óptica hereditaria. La pérdida visual suele ser indolora, bilateral, simultánea y de comienzo subagudo o crónico<sup>99</sup>. Para llegar al diagnóstico es fundamental una anamnesis detallada para detectar la posible exposición a estos tóxicos, así como una alta sospecha y una revisión oftalmológica detallada que incluya un CV y un test para evaluar la visión cromática<sup>15,61,97</sup>.

## 8. El hábito tabáquico

Muchas de las patologías oculares se encuentran influenciadas por agentes ambientales y tóxicos. Entre éstos, el consumo o la exposición al humo del tabaco está considerado como un factor de riesgo para algunas de las patologías retinianas y del nervio óptico más frecuentes.

## 8.1 La planta del tabaco

El tabaco es un producto vegetal obtenido de la familia *Nicotiana*, que abarca más de 50 especies clasificadas en cuatro grupos principales: *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana petunoides*, *Nicotiana rustica* y *Nicotiana glauca*. La especie *Nicotiana tabacum*, se puede clasificar en cuatro variedades: *havanensis*, *brasiliensis*, *virgínica* y *purpúrea*, que son el origen de las distintas variedades usadas en la comercialización. El tabaco es un producto agrícola procesado a partir de las hojas de *Nicotiana tabacum* (figura 37). Se consume de varias formas, siendo la principal por combustión produciendo humo. Su contenido en nicotina la convierte en adictiva.



**Figura 37.** Planta del tabaco. Disponible en: <http://www.depr1mera.com/compra/semilla-de-tabaco-rubio-10-semillas-313619>

## 8.2 Historia del tabaco

El centro del origen del tabaco se sitúa en la zona andina entre Perú y Ecuador. Los primeros cultivos debieron tener lugar entre cinco mil y tres mil años a. de C. Cuando se coloniza América, el consumo estaba extendido por todo el continente. Fumar era una de las muchas variedades de consumo en América del Sur. Además de fumarse, el tabaco se aspiraba por la nariz, se masticaba, se comía, se lamía, se bebía, se untaba sobre el cuerpo, se usaba en gotas en los ojos y se usaba en enemas. Se usaba en ritos como soplarlo sobre el rostro de guerreros antes de la lucha, se esparcía en campos antes de sembrar, se ofrecía a los dioses, y tanto hombres como mujeres lo utilizaba como narcótico<sup>100</sup>. El tabaco era usado por los mayas para celebraciones rituales y religiosas. Fue conocido por los

Europeos en 1492 con ocasión de la llegada de Cristóbal Colón y sus expedicionarios. La variedad maya conocida como Cikar (fumar), se extendió por todo el continente gracias al comercio.

Los primeros cultivos de tabaco se realizaron, por los españoles, en 1530 en territorio de la isla de Santo Domingo. Gonzalo Fernández de Oviedo, gobernador de La Española, hizo en su obra *Historia General y Natural de la Indias* (1535) la primera descripción de la planta del tabaco. Jean Nicot introdujo el tabaco en Lisboa alrededor de 1560 a partir de una planta que trajo desde Florida y que se utilizó para tratar a un cortesano que tenía una enfermedad bucal, el cual mejoró sustancialmente tras diez días de aplicarle un extracto de hojas de tabaco en las mejillas. Por su parte, el médico Nicolás Monardes divulgó las propiedades curativas del tabaco en su obra *La Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales* (Sevilla, 1580). Debido al presunto éxito del tratamiento, el tabaco se extendió por el continente europeo durante el siglo XVI, posteriormente, al resto del mundo. El primero en condenar el consumo del tabaco fue el padre Bartolomé de las Casas en su obra *Historia General de las Indias* (1520), y a partir de ahí, reyes, papas y gobernadores han diferido en su apreciación del tabaco, hasta el siglo XIX, cuando se produce su industrialización y la inevitable distribución por todo el mundo<sup>101</sup>.

### **8.3 Composición del tabaco**

La composición exacta del tabaco continúa siendo un enigma. Se cree que existen unas 4.000 sustancias, sin que haya podido elaborarse todavía una relación completa de los componentes originarios en la planta y los que se forman y transforman en el proceso de la combustión durante el acto de fumar (figura 38).



**Figura 38.** Composición química de un cigarrillo. Tomado de <http://www.dejardefumarya.com.mx/composicion-y-efectos-del-humo-del-cigarro/> (consultado el 29 de octubre de 2018)

La combustión del cigarrillo durante el acto de fumar va aumentando progresivamente su nivel de toxicidad. El primer tercio del cigarrillo es la parte menos dañina y el último tercio es la parte más tóxica, sobre todo por el alto contenido en alquitrán<sup>102</sup>. Del proceso de combustión se origina el humo del tabaco, ya sea por aspiración directa del fumador (corriente principal) o por combustión espontánea (corriente lateral o secundaria).

Desde el punto de vista sanitario, los componentes tóxicos del humo del tabaco que más nos interesan son la nicotina, el monóxido de carbono (CO), el alquitrán y ciertas sustancias oxidantes e irritantes.

El componente más importante durante la fabricación del tabaco es el alcaloide nicotina, que se encuentra en las hojas en proporciones variables (desde menos del 1% hasta el 12%). Es una sustancia altamente adictiva y tóxica, que se asocia a una serie de efectos negativos en la salud y que en dosis altas es potencialmente letal<sup>103,104</sup>. La nicotina del humo del cigarrillo tiene un pH en torno a 5'5 (ácido), lo que hace que se absorba en un 90% a través de los pulmones, tardando 8 segundos en llegar al cerebro.

En cuanto al CO, es uno de los componentes del humo del tabaco más importante en cuanto a las repercusiones sobre el organismo. Es un gas incoloro, muy venenoso, de elevado poder tóxico, que se produce durante la combustión del tabaco. El CO, tras ser inhalado en los pulmones, pasa a la sangre, dificultando el transporte de oxígeno. Esta hipoxia agrava la isquemia miocárdica en los pacientes con insuficiencia coronaria. Otros



efectos del CO serían la disminución de la adecuada oxigenación de la pared vascular, aumento de la permeabilidad de los lípidos, con mayor tendencia a depositarse y formar placas de ateroma, aumento del número de glóbulos rojos en la sangre e incremento de la adhesividad y agregación de las plaquetas, lo que explicaría la importante participación del CO en el origen de la arteriosclerosis y la aparición de la patología cardiovascular.

El alquitrán es una sustancia oscura y resinosa compuesta por varios agentes químicos, muchos de los cuales se generan como resultado de la combustión (cianuro de hidrógeno, CO, dióxido de carbono, óxido de nitrógeno, amoníaco, etc.)<sup>105</sup>. En el alquitrán se encuentran la mayor parte de los carcinógenos que forman parte de la composición química del tabaco.

Los componentes irritantes (oxidantes) del humo del tabaco son los responsables de los fenómenos irritativos a nivel de la mucosa de las vías respiratorias, la pituitaria (nariz) o la conjuntiva (ojos).

Por último, cada vez tienen más interés los radicales libres, por sus acciones a nivel del aparato respiratorio o circulatorio y por su participación en el desarrollo de patología oftalmológica (glaucoma, queratopatía, catarata, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía y algunos tipos de neuropatía)<sup>106,107,108</sup> y en la aparición de tumores.

## **8.4 Epidemiología**

En 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al tabaco «como la principal causa en el mundo de muerte evitable». Así mismo, a comienzos del siglo XXI, la OMS estimaba que el tabaco era el responsable de más de cinco millones de muertes cada año y de unas 100 millones de muertes en todo el siglo XX. Existen en el mundo unos 300 millones de fumadores y cada día, 100 mil jóvenes menores de 18 años (de los cuales el 80% viven en países en desarrollo) comienzan a fumar<sup>109</sup>.

Según el Programa Nacional de Control de Tabaco del Ministerio de Salud Argentina<sup>110</sup>, aprobado en 2006, el consumo de tabaco es la principal

causa de enfermedad, discapacidad y muerte evitable en el mundo. Cada año mueren más de 5 millones de personas en el mundo a causa del tabaquismo. Se estima que la mitad de los fumadores muere de una enfermedad relacionada al consumo de tabaco y que viven en promedio 10-15 años menos que los no fumadores. Las principales causas de muerte son las enfermedades cardiovasculares, cáncer (sobre todo pulmón, laringe, órganos digestivos y aparato urinario) y enfermedades respiratorias. En las mujeres, se añaden los trastornos de aparato reproductor.

En Europa el tabaquismo provoca cada año 1'2 millones de muertes. Está directamente relacionado con más del 50% de las enfermedades cardiovasculares y es directamente responsable de aproximadamente el 90% de las muertes por cáncer de pulmón y el 80-90% de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema<sup>111</sup>.

En España, según informa el Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT), cada año mueren más de 50.000 personas debido al consumo de tabaco. Se calcula que en torno al 12% de los no fumadores son fumadores pasivos y casi la mitad de los no fumadores vive expuesta al humo ambiental. Se estima que una parte importante de los fumadores se inicia en el tabaco antes de los 18 años, de los que casi un 25% lo hace antes de cumplir los 10 años.

## **8.5 Toxicidad por consumo de tabaco**

Durante el siglo XX, numerosos estudios médicos fueron demostrando los perjuicios del tabaco y negando su posible utilidad terapéutica.

### **8.5.1 Efectos sistémicos**

En términos generales, las complicaciones derivadas del consumo de tabaco se perciben a largo plazo. Es la acción prolongada y continuada

de las distintas sustancias que componen los cigarrillos sobre el organismo humano lo que desencadena el desarrollo de patologías severas.

El tabaco ha sido relacionado con al menos 17 tipos de cáncer, entre los que se encuentran cáncer colorrectal, pulmón, laringe, faringe, ovario, cérvix, hígado, riñón, leucemia mieloide aguda, vejiga, boca, estómago y esófago, debido a los compuestos químicos que se encuentran tanto en el humo como en el tabaco que aún no ha sido quemado<sup>112</sup>. Algunos de estos cánceres se encuentran directamente relacionados con el tabaco, como es el caso del cáncer de pulmón y otros cánceres del tracto respiratorio, por el contacto directo que presentan las células de estos tejidos con los componentes químicos presentes en el tabaco. Sin embargo, existen otros tipos de cáncer en tejidos en los que la exposición al tabaco no es de manera directa, en este caso el desarrollo tumoral ha sido atribuido a procesos inflamatorios por depósito de partículas<sup>112</sup>.

Desde el punto de vista biológico, estos carcinógenos son activados por el citocromo P450, el cual, y bajo circunstancias fisiológicas, produciría su metabolismo para posterior excreción. Sin embargo, ante la acumulación de estos agentes de naturaleza química, la activación por parte del citocromo P450 permite que estos carcinógenos puedan interactuar con el ADN, provocando su daño e impidiendo la correcta y completa replicación del material genético, aumentando así la probabilidad de que aparezcan nuevas mutaciones, que lleven al desarrollo de cáncer<sup>113,114</sup>. En circunstancias fisiológicas normales los sistemas de reparación del ADN se encargan de reparar estas estructuras y eliminarlas, pero si persisten a esta reparación y además se disponen en regiones donde se encuentran oncogenes como Myc y Ras, o en regiones de genes supresores de tumores como P53, se desencadena una pérdida de control sobre el crecimiento celular, lo cual será la fase inicial de la formación de tumores<sup>113</sup>. También se han descrito otros mecanismos de actuación relacionados fundamentalmente con la nicotina y derivados. Estos compuestos son capaces de unirse a la superficie celular, concretamente a receptores nicotínicos, activando diversas proteínas

y factores que llevan a una disminución del proceso de apoptosis, junto con un aumento de la proliferación celular y transformación maligna de las células. Se ha descrito que la nicotina es capaz de activar el proceso de angiogénesis que favorece el mantenimiento y crecimiento tumoral<sup>113</sup>.

Fumar también es causa de enfermedad cardiovascular, fundamentalmente aterosclerosis, isquemia miocárdica e infarto. Además está asociado con un aumento significativo de la mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Los efectos en la salud cardiovascular aparecen casi en el mismo momento de empezar a fumar y son también los primeros que se revierten al dejar de fumar; de hecho, al año de dejar de fumar el riesgo disminuye a la mitad y a los quince años de haberlo dejado, el riesgo es similar al de un no fumador<sup>110,115</sup>.

Los fumadores crónicos tienen también aumentado el riesgo de desarrollar enfermedades neurológicas y complicaciones neurovasculares como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, isquemia de pequeños vasos, infarto y demencia vascular. En cuanto a los accidentes cerebrovasculares, el riesgo se iguala al de un no fumador a los 10 años de dejar de fumar<sup>110,115</sup>.

El tabaco es el responsable del diagnóstico de casi la totalidad de casos de EPOC, de enfisema y de cáncer de pulmón. Al dejar de fumar, el riesgo de cáncer disminuye constantemente cada año, aunque muchos investigadores piensan que nunca vuelve a ser igual al de un no fumador<sup>110</sup>. En cuanto a la EPOC, el abandono del tabaco mejora el pronóstico de la enfermedad, con una rápida mejoría de los síntomas clínicos. Los beneficios del abandono del tabaco se consiguen incluso a edades avanzadas y en fases muy evolucionadas de la enfermedad<sup>102</sup>.

### **8.5.2 Efectos oculares**

Existen multitud de artículos publicados que demuestran que fumar tabaco de modo habitual es un importante factor de riesgo de diversas patologías oculares, que si bien no suponen un riesgo vital, sí tienen un

importante impacto en la calidad de vida de los pacientes. Las enfermedades que más se han relacionado con el consumo de tabaco son la DMAE, el glaucoma crónico simple, el desarrollo de cataratas (posiblemente por el daño oxidativo del cristalino, con acumulación de ROS), la oclusión venosa retiniana y la NOIA, así como con el desarrollo y progresión de enfermedad ocular tiroidea. Los efectos del tabaco en las enfermedades oculares son significativamente dosis dependientes. También puede ser causa sintomática del síndrome de ojo seco, así como factor de riesgo para diferentes patologías de la superficie ocular<sup>115-122</sup>.

Las enfermedades oculares más influenciadas por el tabaco son las cataratas y la DMAE. Estas patologías son más comunes en personas fumadoras o expuestas al tabaco. Esto podría ser debido al efecto de envejecimiento que ejerce el tabaquismo en el organismo. El riesgo de cataratas es un 40-60% mayor en los fumadores de más de un paquete al día que en los no fumadores, y sucede por la irritación directa de los ojos y por la liberación en los pulmones de sustancias químicas que llegan a los ojos a través de la sangre. El riesgo disminuye al dejar de fumar, pero algunos autores sugieren que nunca vuelve a ser igual al de un no fumador. La DMAE es la segunda causa de ceguera en las personas mayores de 60 años en los países occidentales, por detrás de la diabetes. Esta enfermedad degenerativa afecta la mácula, responsable de la visión fina<sup>110</sup>.

El tabaco también se relaciona con disfunción endotelial y alteraciones de la microcirculación a diferentes niveles, causado en parte por deterioro del VEGF, con la consecuente generación de ROS y disminución de la liberación de óxido nítrico<sup>123</sup>.

La retina es el único lugar del organismo donde podemos ver la microcirculación de una forma rápida y no invasiva. Se ha demostrado una disminución del calibre venoso en pacientes fumadores de largo tiempo de evolución, posiblemente debido a una reducción de la oxihemoglobina, asociado a hipoxia tisular y cambios en la autorregulación venosa inducidos

por la nicotina<sup>124,125</sup>. Otros estudios relacionan el tabaco con un deterioro de la sensibilidad retiniana difusa o localizada, asociados con escotomas periféricos localizados del CV y con preservación de la visión central. La explicación parece estar en la exposición crónica a la nicotina, que ejerce un efecto tóxico directo sobre el nervio óptico, y provoca diversas alteraciones a nivel vascular<sup>126</sup>. Otros estudios defienden que la causa de estas alteraciones del CV es el aumento de radicales libres, la disminución de antioxidantes y el aumento de la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo<sup>127</sup>.

## **8.6 Neuropatía óptica tóxica de origen tabáquico**

Sin embargo, la única enfermedad ocular relacionada directamente con el tabaco es la neuropatía óptica tóxica por tabaco, que afecta al 1% de las personas que abusan de estas sustancias.

### **8.6.1 Patogenia**

Según algunos autores, deberíamos diferenciar entre la neuropatía óptica tóxica por tabaco y la neuropatía óptica tabaco-alcohol, puesto que la segunda estaría más bien clasificada entre las neuropatías nutricionales y no en las tóxicas, ya que la patogenia de la enfermedad estaría basada en la deficiencia nutricional que sufren los bebedores importantes. No obstante, la mayoría de autores no hacen esta diferenciación, y se habla indistintamente de neuropatía óptica tóxica tabaco-alcohol<sup>128-131</sup>. Durante mucho tiempo hubo quien dudaba de la existencia de esta enfermedad<sup>130</sup>. De entre los que defendían su existencia, había quien aseguraba que el tabaco jugaba sólo un pequeño papel en su patogenia<sup>132</sup>, siendo un déficit nutricional su principal factor de riesgo, lo que parecía demostrarse por la recuperación visual que presentaban los pacientes a los que se les sometía a un tratamiento dietético<sup>131,133,134</sup>. Hoy en día se sabe que se trata de una enfermedad que afecta típicamente a fumadores y/o bebedores importantes, que suelen ser deficitarios en proteínas y vitaminas del grupo B, fundamentalmente cianocobalamina (B<sub>12</sub>) y tiamina (B<sub>9</sub>), pero también riboflavina (B<sub>2</sub>), niacina (B<sub>3</sub>) y piridoxina (B<sub>6</sub>), por una dieta inadecuada. Sin

embargo, también hay casos descritos en pacientes fumadores sin malnutrición o deficiencia vitamínica, por lo que deben existir otros factores de riesgo<sup>135</sup>. En caso del alcohol, el daño se produce tanto en la degeneración neuronal como en el desarrollo neuronal, con adelgazamiento de la CFNR temporal<sup>136</sup>.

La fisiopatología de esta neuropatía es aún desconocida, y probablemente diferentes sustancias afecten al nervio óptico de diferentes maneras. Así, determinados factores genéticos, unidos a una deficiencia nutricional, aumentan la susceptibilidad del nervio óptico al efecto nocivo de ciertas sustancias tóxicas<sup>131,137,138</sup>. Por un lado se sabe que el factor tóxico del tabaco para esta neuropatía es la cianida. La exposición crónica a cianida en animales de experimentación provoca desmielinización, al provocar una depleción de S-adenosil-L-metionina, compuesto encargado de la neurotransmisión y la metilación de los ácidos nucleicos. La pérdida de actividad neurotransmisora y la disrupción de la integridad de la mielina, causada por el descenso de metilación, se postula como factor patogénico de la enfermedad del nervio óptico<sup>134,139,140</sup>. Además de la cianida, los estudios demuestran que otros componentes del tabaco, como las ROS, interfieren con la fosforilación oxidativa de las mitocondrias, provocan un daño en el DNA mitocondrial e inducen cambios en la morfología de las mitocondrias<sup>14,137,140,141,142,143,144</sup>. Niveles bajos de producción de ROS son necesarios para mantener las funciones fisiológicas, existiendo un equilibrio entre su generación (principalmente en la mitocondria) y su degradación a través de diferentes enzimas antioxidantes. Pero cuando hay una sobreproducción de ROS por disfunción mitocondrial o daño al sistema antioxidante, aparece el estrés oxidativo y el daño secundario a las diferentes células y tejidos por afectación del DNA, preferentemente el DNA mitocondrial, y alteración de la fosforilación oxidativa. La incapacidad de las células para reparar este daño puede causar apoptosis celular o mutaciones en el DNA, lo que favorece el proceso de carcinogénesis o el desarrollo de muchas enfermedades neurodegenerativas<sup>107</sup>.

Este daño mitocondrial acaba causando una pérdida axonal, preferentemente de las neuronas del sistema parvocelular situadas en el haz papilomacular, lo que conlleva un adelgazamiento de la CFNR de predominio temporal, ocasionando el cuadro clínico característico de estas neuropatías<sup>145</sup>. Esto es debido, por una parte, a que los axones de pequeño calibre, especialmente los axones largos no mielinizados como los del haz papilomacular, son muy vulnerables al agotamiento energético y a la acumulación de ROS derivado de la disfunción mitocondrial ya que, al no estar mielinizados, no pueden depender de la conducción saltatoria, por lo que requieren altas cantidades de energía para el transporte axonal, provocando una alteración en este sistema de transporte dependiente de ATP<sup>14,70,96,97</sup>. Por otra parte, las mitocondrias se acumulan selectivamente en la cabeza del nervio óptico, donde 1'2 millones de axones se concentran en un espacio muy reducido. Debido a esto, la cabeza del nervio óptico tiene una mayor susceptibilidad al fallo energético y al estrés oxidativo, lo que ayuda a explicar por qué la disfunción mitocondrial, que debería manifestarse en todas las células y tejidos del organismo, causa preferentemente neuropatía óptica<sup>146</sup>. Esta hipótesis patogénica sería similar a la de las neuropatías ópticas hereditarias<sup>15,96,97</sup>.

El tabaco ejerce también un efecto tóxico indirecto por estimulación de la apoptosis, depresión del sistema inmune y estimulación de la inflamación aguda y crónica, con aumento de las citocinas pro-inflamatorias IL-6 e IL-8 y aumento de la PCR, que está directamente relacionado con la duración del hábito tabáquico<sup>115,147,148,149</sup>. Se ha demostrado que, de forma similar a lo que ocurre con el alcohol, el efecto del tabaco sobre nuestros ojos es dosis-dependiente, y la severidad de la enfermedad ocular está directamente correlacionada con el aumento en el consumo diario de cigarrillos<sup>138</sup>. Además, los modelos experimentales han demostrado que la inhalación de extractos de cigarrillos en ratas recién nacidas lesiona directamente las CGR, induciendo su muerte por apoptosis y autofagia<sup>150</sup>.

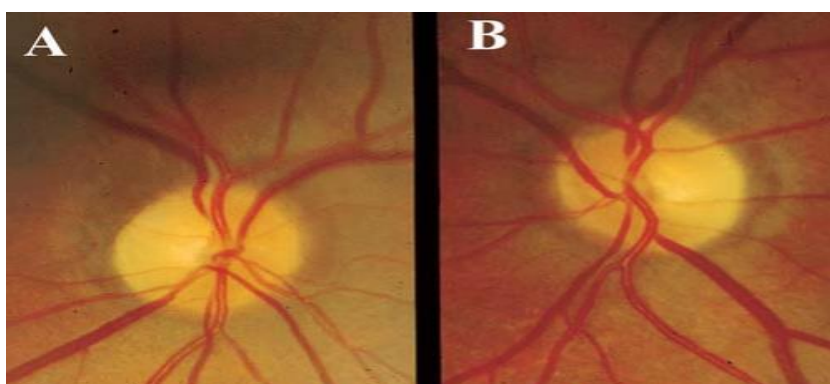


Aunque esta enfermedad se ha clasificado como una neuropatía óptica, la lesión primaria puede estar a nivel de la papila óptica, la retina, el quiasma o incluso en el haz papilomacular<sup>40,97,138,140,151,152</sup>.

### 8.6.2 Cuadro clínico

La forma de presentación de esta enfermedad es con pérdida visual rápida, indolora, progresiva, bilateral y generalmente simétrica, que afecta a la visión central y produce un escotoma central o centrocecal denso, relativamente simétrico, con conservación del CV periférico. Se asocia a discromatopsia normalmente para el rojo-verde, desproporcionada a la disminución de agudeza visual, y que suele ser el primer síntoma, y disminución de la sensibilidad al contraste. Estos escotomas centrales normalmente indican un daño selectivo del haz papilomacular<sup>72,138,153</sup>.

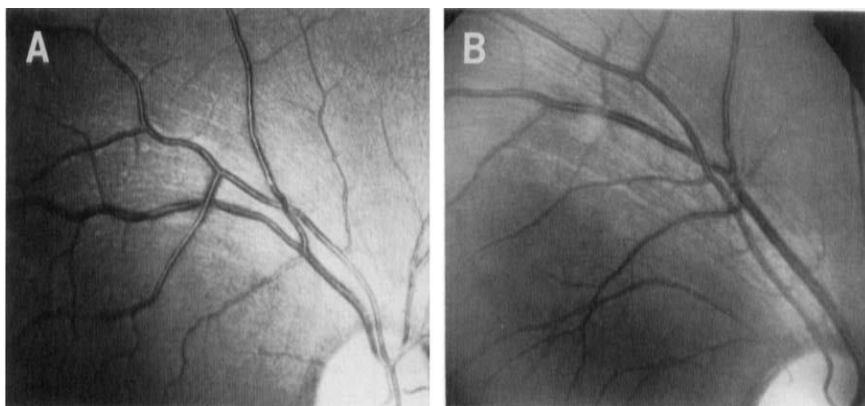
En el momento de su presentación, las papilas ópticas son normales en la mayor parte de los casos. Algunos pacientes muestran palidez temporal sutil, dilatación vascular peripapilar y hemorragias en astilla o un edema mínimo<sup>151</sup>. Tras un intervalo variable de tiempo se establece la palidez del disco óptico, que suele iniciarse y predomina en el cuadrante temporal (correspondiendo a la pérdida de fibras nerviosas del haz papilomacular), pero en casos graves llega a ser difusa (figura 39)<sup>99</sup>.



**Figura 39.** Neuropatía óptica tóxica severa con palidez difusa del disco óptico, en ojo derecho (A) e izquierdo (B). Imagen tomada de: Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. Neuropatías ópticas nutricionales y tóxicas. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Ponencia Oficial Sociedad Española Oftalmología 2002. p. 267

La agudeza visual, las reacciones pupilares, las pruebas estándar de visión cromática y los campos visuales también son normales en fases iniciales. La única anomalía observable puede ser una depresión sutil de la sensibilidad visual en la zona de la fijación con la rejilla de Amsler o en una campimetría de los 10° centrales. Al ir avanzando el trastorno, sin embargo, empeora la pérdida de visión central, con disminución de la agudeza visual y visión cromática y aparición de los defectos del CV. En ocasiones puede producirse una disminución más rápida de visión. Finalmente se desarrolla atrofia óptica si no se corrige la causa<sup>61</sup>, lo que supone la pérdida de agudeza visual por daño irreversible a las CGR y a sus axones en la vía visual anterior. El grado de función residual del nervio óptico debe ser determinado por la agudeza visual, la visión del color, test de sensibilidad al contraste y un CV<sup>154,155</sup>.

Los defectos en la CFNR son demostrables mediante fotografías con luz aneritra, donde se observa una pérdida difusa o sectorial del brillo de la misma<sup>16</sup> (como se puede apreciar en la figura 40).

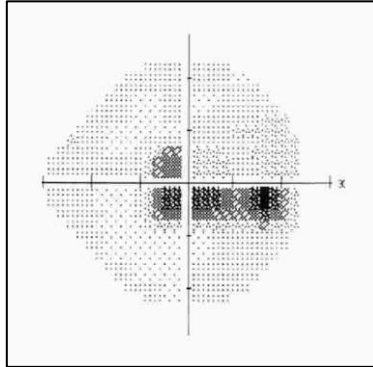


**Figura 40. A)** CFNR normal, y **B)** Pérdida de fibras nerviosas. Tomado de: Woon, Cybele, Tang, Rosa A. and Pardo, Gabriel (1995) 'Nutrition and Optic Nerve Disease', Seminars in Ophthalmology, 10:3, 195-202

### 8.6.3 Exploraciones complementarias

#### 8.6.3.1 Campimetría

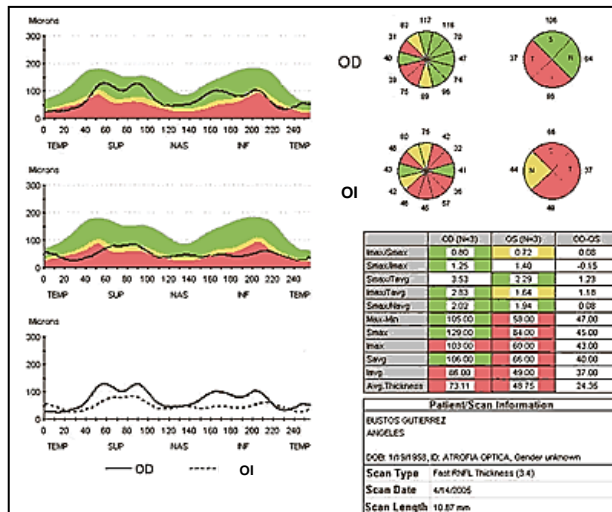
Los defectos del CV se consideran el hallazgo más característico del cuadro clínico de esta enfermedad. Consisten típicamente en escotomas centrales o centrocecales, relativos o absolutos, bilaterales y relativamente simétricos (figura 41). Menos frecuentemente encontramos escotomas paracentrales<sup>128,138,156,157,158</sup>. Un estudio realizado con perimetría azul-amarillo demostró grandes defectos profundos en el CV, lo que indicaría una alteración importante en las células del sistema parvocelular, responsable de la función visual para los colores<sup>159</sup>. La base anatómica para estos defectos tan característicos del CV ha sido bien establecida. Las fibras ganglionares de pequeño calibre, que constituyen el sistema parvocelular, son muy dependientes de las mitocondrias, ya que requieren altas cantidades de energía para mantener un eficiente flujo axoplásmico. La concentración de mitocondrias es mayor en la CCG no mielinizadas que en las fibras mielinizadas que hay detrás de la lámina cribosa, lo que hace que el área del haz papilomacular sea vulnerable a la disfunción mitocondrial debido a los altos requerimientos energéticos asociado a la baja producción de energía y el enlentecimiento del transporte axoplásmico<sup>137</sup>. Esta característica es común a otras neuropatías de causa nutricional o hereditaria (LHON, AOAD). Estas fibras se localizan en el cuadrante temporal del disco, por lo que dicho cuadrante suele ser el más afectado. En estudios histológicos *post-mortem*, se objetiva una pronunciada pérdida de los axones del haz papilomacular con relativa preservación de los haces periféricos<sup>99</sup>.



**Figura 41.** Ejemplo de escotoma centrocecal, por lesión en las fibras del haz papilo-macular. Tomado de Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G. Perimetría automática y neuro-oftalmología. Correlación topográfica. Arch Soc Esp Oftalmología nº8, agosto 2002

### 8.6.3.2 Tomografía de coherencia óptica

Estos defectos en la CFNR también son demostrables mediante OCT (figura 42). El patrón de adelgazamiento característico es bilateral, simétrico y predomina en los cuadrantes temporales<sup>160</sup>. En ocasiones la pérdida de visión puede preceder a los cambios en el disco óptico.



**Figura 42.** Análisis del grosor de CFNR por sectores comparando OD (ojo derecho) superior y OI (ojo izquierdo) inferior. Se observan sectores temporal e inferior en OD y superior e inferior en el OI de menor grosor en rojo. Tomado de Sánchez-Tocino H. Utilización de la tomografía óptica de coherencia en neuropatías ópticas hereditarias. Descripción de una familia. Arch Soc Esp Oftalmol, número 1, enero 2008

### 8.6.3.3 Electrofisiología

Algunos autores afirman que se produce una alteración en el ERG, con un descenso de la amplitud en la región central, lo que sugiere una disfunción macular<sup>151</sup>. También existe una disminución en la amplitud de la onda P100 de los PEV, con latencia normal o casi normal<sup>153,156</sup>.

### 8.6.4 Diagnóstico

El diagnóstico de estas neuropatías tóxicas requiere de una anamnesis cuidadosa sobre posible exposición a fármacos u otros tóxicos, abuso de sustancias o deficiencias dietéticas, aunque es muy difícil de precisar las deficiencias de vitamina B<sub>12</sub>, folato y tiamina a partir de las cuales se produce una neuropatía óptica tóxica<sup>61</sup>. Por tanto, para llegar al diagnóstico de neuropatía óptica tóxica son necesarias dos circunstancias imprescindibles: un cuadro clínico compatible y el antecedente de exposición a una sustancia potencialmente tóxica para el nervio óptico<sup>161,99</sup>.

En el caso de la neuropatía óptica por tabaco-alcohol, el diagnóstico debe ser de exclusión. Hemos de considerar la LHON, especialmente cuando la AVMC sea inferior a 0'1. Y deben realizarse pruebas de imagen, concretamente RMN, para descartar lesiones compresivas.

Históricamente se conocen dos grandes "epidemias" de neuropatía óptica nutricional, una durante la Segunda Guerra Mundial y la más reciente en Cuba entre 1992 y 1993. El consumo de tabaco se ha implicado durante mucho tiempo en la disfunción del nervio óptico. Puede ser difícil establecer el diagnóstico, sobre todo en pacientes con síntomas vagos y pocas anomalías objetivas. Puede ser útil una historia dietética cuidadosa y detallada, aunque las personas alcohólicas pueden ocultar o falsear detalles sobre su alimentación y la ingesta de alcohol. No es frecuente detectar deficiencias de vitaminas concretas en plasma<sup>61</sup>.

Por tanto, los criterios clínicos de sospecha para llegar al diagnóstico de neuropatía óptica tóxica son<sup>162</sup>:

1. Pérdida progresiva de visión generalmente bilateral
2. Discromatopsia
3. Escotoma centrocecal
4. Alteración grave de la percepción del movimiento (Fenómeno de Pulfrich)
5. Ausencia de metamorfopsia y alucinaciones
6. Papila óptica normal al inicio
7. Mejoría de la sintomatología tras retirar el tóxico o administrar los nutrientes deficientes
8. Historia clínica de malnutrición y consumo de tóxicos

### **8.6.5 Tratamiento**

En pacientes donde se evidencie un déficit nutricional, el tratamiento pretende reponer la deficiencia de vitaminas. Normalmente es suficiente con tratamiento oral con preparados multivitamínicos diarios, asociados a tiamina (100 mg dos veces al día) y folato (1 mg diario). En casos graves se puede recurrir a las inyecciones intramusculares de hidroxicobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), con dosis que pueden ir desde 1 mg semanal durante 8 semanas hasta una dosis mensual durante varios meses; las inyecciones trimestrales normalmente se mantendrán de por vida. Algunos trabajos sugieren que estas inyecciones mejoran la visión en la ambliopía alcohol-tabáquica, incluso si se sigue fumando, quizá porque revierten la toxicidad del cianuro. También se debe recomendar a los pacientes que tomen una dieta equilibrada y la abstinencia de alcohol y tabaco<sup>15</sup>. En casos precoces, cuando todavía no se ha establecido la atrofia óptica, es posible la recuperación si se elimina el factor tóxico.

Se ha debatido el papel de la terapia neuroprotectora para esta enfermedad, ya que se ha comprobado la presencia de apoptosis en las CGR tras glaucoma experimental, sección del nervio óptico y en NOIA<sup>163</sup>.

### 8.6.6 Pronóstico

El pronóstico de los casos con cumplimiento del tratamiento precoz es bueno, aunque la recuperación visual puede ser lenta, tardando 3-9 meses en producirse. Tras el tratamiento se aprecia mejoría de los defectos en el CV, a veces incluso sin la suspensión del consumo de tabaco; sin embargo, en la mayoría de los casos no hay cambios en la alteración de la visión de los colores ni en los PEV<sup>157,158</sup>. En los casos avanzados y que no responden al tratamiento hay una pérdida visual permanente como resultado de la atrofia óptica.

Debido al carácter reversible de este trastorno en fases precoces, es necesario el desarrollo de exámenes complementarios que permitan detectar alteraciones precozmente.





## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

---



El tabaco es una droga cuyo consumo se está extendiendo cada vez más en nuestra cultura, y lo que es peor, se da cada vez en personas más jóvenes, que no son conscientes de la gran cantidad de efectos secundarios que tienen sobre nuestra salud.

Según la OMS<sup>164</sup>, el consumo de tabaco mata a más de 7 millones de personas al año; si se mantienen las tendencias actuales, matará a 10 millones de personas al año en 2030. Es además la primera causa de muerte evitable, enfermedad y discapacidad en el mundo. Se estima que la mitad de los fumadores muere de una enfermedad relacionada al consumo de tabaco y que viven en promedio 10-15 años menos que los no fumadores<sup>165</sup>.

También el coste económico del consumo de tabaco es elevadísimo, tanto el directo, por los elevados gastos de salud pública relacionados con el tratamiento de enfermedades causadas por el tabaco, como el indirecto, puesto que el tabaco mata a las personas en edad productiva, privando a las familias de su sustento y a los países de mano de obra sana. Los costes sanitarios directos de estas enfermedades suponen actualmente en España unos 7.695,29 millones de euros anuales.

En España el 23% de la población es fumadora, y el tabaco causa 52.000 muertes anuales, de las cuales el 29% son por causa cardiovascular<sup>166</sup>. Es desolador saber que el inicio al consumo de tabaco se produce durante la infancia y la adolescencia. En España, la edad media de inicio son los 13'2 años.

De hecho, según la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), con datos publicados en agosto de 2015, el 30% de la población española mayor de 16 años fuma, lo que equivale a unos 14 millones de personas inhalando directamente un carcinógeno como es el humo del tabaco. También es sabido que el tabaco conlleva una gran morbi-mortalidad,

disminuyendo la calidad de vida de los sujetos fumadores. Así, el 30% de los cánceres, el 20% de las enfermedades cardiovasculares y el 80% de las enfermedades pulmonares están producidas por el consumo de tabaco, y lo que es peor, el 50% de las personas que fuman morirán como consecuencia del tabaco. Cada fumador pierde una media de 16 años de vida.

No obstante, según datos de la Encuesta Nacional de Salud 2017, el consumo de tabaco está reduciéndose en los últimos datos. Si en 2012 un 23'95% de los encuestados reconocía fumar a diario, en 2017 sólo era el 22'08% de los españoles. Por género, los hombres siguen padeciendo más tabaquismo que las mujeres (25'58% frente al 18'76%).

Como ya hemos mencionado anteriormente en este trabajo, además de todos estos graves problemas de salud, el tabaco se relaciona con otras muchas otras patologías (entre las que podemos englobar toda la patología oftálmica) que afectan sustancialmente a la calidad de vida de los pacientes. Durante la celebración del XLVII Congreso de la Sociedad Andaluza de Oftalmología en enero de 2015, se volvió a hacer hincapié sobre los efectos del tabaco a nivel ocular, resaltando muy especialmente la neuropatía óptica tóxica.

Los datos estadísticos y la evidencia científica refuerzan la importancia de las campañas de prevención del tabaquismo, y el estudio de métodos de prevención para el desarrollo de todas estas enfermedades.

Por mi profesión de oftalmólogo, me preocupa la gran cantidad de efectos nocivos que sobre nuestra salud ocular puede tener el abuso del tabaco. Muchos de estos efectos nocivos son ampliamente conocidos y estudiados; de entre ellos, el que se encuentra más directamente relacionado con esta sustancia tóxica es la neuropatía óptica tóxica.

La primera referencia moderna a la neuropatía óptica tóxica por tabaco la hizo Joseph Beer en 1792. Desde entonces, encontramos multitud

de estudios y referencias en la literatura sobre esta enfermedad, con diferentes opiniones sobre la patogenia de la misma, ya que, mientras que hay autores que defienden el papel etiopatogénico del tabaco, otros la atribuyen al déficit nutricional que suele acompañar a los fumadores y bebedores importantes.

A principios del siglo XX se estima que afectaba al 1% de la población general. Entre 1817 y 1966 se describieron varios miles de casos; sin embargo, en la actualidad se ha reducido considerablemente el número de casos<sup>131</sup>.

La OCT es actualmente la prueba más difundida y la más útil para valorar la estructura de la retina y el nervio óptico, mediante imágenes transversales que aporten información de todas las capas de la retina y de la región de la papila óptica. Junto a otras pruebas de imagen constituyen la nueva era tecnológica para el diagnóstico multimodal en oftalmología y ciencias de la visión (glaucoma, DMAE, distrofias retinianas, tumores cerebrales, traumatismos que afecten a la vía óptica, accidentes cerebrovasculares, neuropatías ópticas, enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson o la esclerosis múltiple).

Kee y Hwang publicaron el primer paciente con neuropatía óptica tóxica que fue evaluado con OCT. Aunque tenía una pérdida bilateral de agudeza visual, la OCT no demostró reducción de la CFNR, e incluso mostró un engrosamiento de la misma. Este hecho se explica porque hay un porcentaje de pacientes que presentan un discreto edema del disco óptico, como también han demostrado otros autores, en las fases iniciales de esta neuropatía<sup>167</sup>.

Moura y Monteiro también publicaron en 2010 un artículo sobre tres pacientes con alcoholismo y tabaquismo crónico que presentaban una pérdida progresiva de agudeza visual. Les realizaron un examen neurooftalmológico completo, que incluía la medida de la CFNR mediante una

OCT. Dos de los tres pacientes presentaban una marcada pérdida de fibras nerviosas en el sector temporal del disco óptico. El tercer paciente mostró, sin embargo, un aumento del grosor de la CFNR, debido posiblemente a un discreto edema del disco óptico, aunque a la exploración del fondo de ojo también presentaba una palidez sutil de la papila temporal<sup>40</sup>.

En los últimos 5 años ha habido un creciente interés en el estudio de la patología ocular secundaria al consumo de tabaco, especialmente en sus efectos sobre el nervio óptico y sobre la retina y la vascularización coroidea. El desarrollo de nueva tecnología, con OCTs de alta resolución, capaces de estudiar de un modo casi histológico las diferentes capas retinianas, de medir el grosor coroideo e incluso de estudiar el flujo vascular coroideo mediante los nuevos sistemas de angio-OCT, han permitido la publicación de una gran cantidad de artículos que estudian todas estas estructuras en individuos sanos fumadores, y su comparación con individuos sanos no fumadores. Los resultados en muchos casos han sido dispares, lo que refleja la necesidad de hacer grandes estudios multicéntricos, con un gran tamaño muestral.

En 2016 se realizó un gran estudio de casos-controles para valorar cambios en el grosor de la CFNR en estos pacientes<sup>145</sup>. Se observó un adelgazamiento de la CFNR en todos los cuadrantes, siendo estadísticamente significativo en los cuadrantes superior, inferior y temporal. Estos resultados coinciden con los de Moura y Monteiro y también con el de Lima et al., que evaluaron la CFNR usando GDx<sup>168</sup>. Los autores de este estudio de casos-controles recomiendan OCT como herramienta de *screening* para predecir la morbilidad visual en individuos fumadores y bebedores crónicos.

Otros estudios evaluaban los cambios estructurales y funcionales en la CFNR y la CCG mediante OCT y pERG en grandes fumadores crónicos, comparado con fumadores pasivos sanos. No se encontraron diferencias estadísticas en la CFNR ni en la CCG<sup>121</sup>, a diferencia de los resultados

publicados por Moschos et al. que encontraron que la CCG era significativamente más delgada en fumadores que en controles<sup>169</sup>. Dervisogullari et al. también reportaron que la media de la CFNR fue significativamente más delgada en fumadores<sup>170</sup>.

Todos estos estudios tienen en común que la CFNR está adelgazada en fumadores crónicos, aunque no siempre los resultados son estadísticamente significativos. Esto parece estar relacionado con la cantidad de cigarrillos más que con la duración del hábito, lo que podría ser debido a un efecto neurotóxico directo en el nervio óptico, asociado a la reducción del flujo sanguíneo debido al efecto vasoconstrictor de la nicotina<sup>121,171</sup>.

Con el presente estudio pretendemos evaluar las características de la retina y el nervio óptico mediante la exploración oftalmológica, basada principalmente en la OCT, para identificar signos preclínicos de neuropatía óptica en relación al hábito tabáquico que puedan utilizarse como marcadores de riesgo y monitorizar el curso de la enfermedad. Además de estudiar la CFNR, al igual que en los trabajos previos, pretendemos estudiar otros parámetros papilares como la E/P y el grosor del ANR, no estudiados hasta la fecha, ya que, puesto que los axones de las CGR (que forman la CFNR) discurren formando el nervio óptico en su camino hacia el quiasma, es factible pensar que si la CFNR está adelgazada, otros parámetros papilares como la E/P y el ANR podrían también verse afectados.

El diseño de protocolos y guías de práctica clínica no es únicamente una tendencia actual, sino que son el exponente de una necesidad real por parte del oftalmólogo y del personal sanitario implicado en la visión, y es considerado un factor de calidad, ya que garantiza unos estándares en la atención al paciente. Aquellos protocolos específicos, bien detallados y actualizados en base a la evidencia científica, facilitarían el diagnóstico y el seguimiento de los sujetos en riesgo de desarrollar una enfermedad ocular que pueda conllevar la pérdida de visión.





### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

---



En base a descripciones que relacionan la pérdida de fibras del nervio óptico con diversas patologías tanto oculares como sistémicas, nos hemos propuesto evaluar si el hábito tabáquico produce cambios en la CFNR y/o en otros parámetros papilares no estudiados previamente en los sujetos sanos, y si dichos cambios, si los hubiese, podrían detectarse precozmente mediante las imágenes obtenidas del examen con OCT, lo que nos permitiría el desarrollo de protocolos diagnósticos específicos en individuos de riesgo.

Nuestra hipótesis sobre la posible afectación del ANR se fundamenta en las descripciones de dicho parámetro en pacientes con glaucoma, donde se produce un aumento progresivo de la E/P con reducción subsecuente del grosor del anillo. Previamente a este aumento de la excavación se ha comprobado la afectación en la CCG, cuyos axones forman la CFNR antes de entrar en el nervio óptico, y que se utiliza como medida de detección precoz.

Además, a diferencia de estudios anteriores en los que sólo se estudian individuos fumadores y no fumadores, en nuestro trabajo pretendemos formar un grupo de ex fumadores para comprobar si el adelgazamiento de la CFNR, y por tanto el riesgo de desarrollo de neuropatía óptica tóxica, se reduce a lo largo de los años en aquellos individuos que han abandonado el hábito tabáquico, como ocurre en algunas de las enfermedades sistémicas relacionadas con el tabaco.



## 4. OBJETIVOS

---



## 1. Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es analizar la relación entre el consumo de tabaco (valorando la cantidad de cigarrillos/día y la duración del hábito tabáquico) y los parámetros estructurales de la retina y nervio óptico (CFNR, E/P y ANR) mediante el examen OCT, en individuos sanos sin signos clínicos ni síntomas de neuropatía óptica tóxica.

## 2. Objetivos secundarios

- Analizar si la afectación del nervio óptico está relacionada con el tiempo de exposición al tabaco
- Comprobar si existen diferencias de género en los hallazgos obtenidos (no se ha estudiado hasta la fecha si el tabaco incide de manera diferente en el nervio óptico de hombres o mujeres)
- Estudiar la relación que tienen entre sí los diferentes parámetros papilares estudiados mediante el análisis de imágenes obtenidas del examen OCT (se sabe que el aumento de la E/P disminuye el grosor del ANR, pero no se ha estudiado la relación entre éstos y el grosor de la CFNR)
- Observar si se reduce el riesgo de desarrollar neuropatía óptica tóxica al abandonar el hábito tabáquico estudiando un grupo de ex fumadores
- Integrar los resultados para poder establecer unas recomendaciones que permitan identificar a individuos de riesgo, con el objetivo de diagnosticar la enfermedad en fases reversibles





## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

---



## 1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico observacional transversal.

### 1.1 Variables principales:

- Hábito tabáquico: se asignarán los participantes a 3 grupos de estudio en función del mismo<sup>172</sup>
  - No fumadores: todos aquellos individuos que nunca han tenido adicción al tabaco. En este grupo incluimos a los participantes que no han fumado nunca, y no consideramos en el estudio la exposición pasiva al humo del tabaco
  - Ex fumadores: constituido por los individuos que han dejado de fumar al menos 1 año antes del inicio del estudio (de forma independiente de la cantidad de tabaco que fumaba ni del tiempo que lo hizo). Hemos definido este plazo porque es el más generalizado en los estudios, aunque no está bien establecido
  - Fumadores: constituido por aquellos individuos que consumen tabaco de forma habitual o esporádica, ya que no hay criterios unánimes al respecto
  
- Grosor de la CFNR: medida con OCT en la región peripapilar. Se realizará un *scanner* alrededor de la papila, que cuantifica el grosor promedio total en micras, en cuatro sectores peripapilares (inferior, superior, nasal y temporal) y en doce husos horarios. Viene determinado en micras ( $\mu\text{m}$ )
  
- Excavación papilar o relación copa/disco: medida con OCT realizando un *scanner* alrededor de la papila. En un nervio óptico normal este cociente suele estar entre 0'1 y 0'4, aunque está determinado congénitamente y depende del tamaño papilar<sup>26</sup>

- Grosor del ANR: medido con OCT realizando un *scanner* alrededor de la papila. Su grosor es inversamente proporcional al tamaño de la excavación papilar, y viene determinado en mm<sup>2</sup>

## 1.2 Variables secundarias:

- Género de los participantes
- Cantidad de cigarrillos consumidos al día (tanto en el grupo de fumadores como en el de ex fumadores)
- Tiempo de exposición al tabaco expresado en años (tanto en el grupo de fumadores como en el de ex fumadores)
- Tiempo de abandono del hábito tabáquico expresado en años

Para la selección y manejo de los participantes nos hemos acogido a la Declaración de Helsinki para estudios en humanos, que fue adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en junio de 1964 (Helsinki, Finlandia), y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, Japón), en octubre de 1975, así como a la normativa vigente de la UE. El estudio se acoge también a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y al Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, que identifica como datos especialmente protegidos, aquellos relativos a la salud o aquellos datos de carácter personal: cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables (y por tanto, muestras biológicas como soporte de datos genéticos de carácter personal).

Se ha obtenido el permiso del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la institución fundamental implicada en el estudio (Hospital Lluís Alcanyís de Xátiva), así como la autorización del Jefe de Servicio de Oftalmología de dicho hospital para la realización del estudio. Estos

permisos sirven también para el Centro de Especialidades del Españolito, por depender éste del citado hospital.

## **2. Población de estudio**

El tamaño muestral se ha calculado mediante el programa GRANMO v.7.12 (Instituto de Investigación Médica, Barcelona, España). Aceptando un riesgo alfa de 0'05 y un riesgo beta de 0'2 en un contraste bilateral, se precisan al menos 97 sujetos para detectar una diferencia igual o superior a 0'12 unidades. Se asume que la proporción en el grupo de referencia es del 0'8. Puesto que no se realizará seguimiento, se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

Así, se han seleccionado pacientes que acudían al servicio de oftalmología del Hospital Lluís Alcanyís (Xàtiva, Valencia) o al Centro de Especialidades Españolito (Xàtiva, Valencia), en colaboración con la Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolí"/FISABIO, de Valencia y que cumplieran los criterios de inclusión del presente estudio.

Todos los participantes fueron debidamente informados sobre los objetivos y metodología del estudio, y se obtuvo de cada participante, la firma del consentimiento informado.

### **2.1 Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión definidos son:

- Individuos mayores de 18 años que no tengan afectación anatómica o funcional del nervio óptico
- Individuos que acudan al servicio de Oftalmología del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva o al Centro de Especialidades Españolito de Xàtiva para revisión ocasional de su refracción o patología ocular banal

- Individuos que hayan firmado el consentimiento informado correspondiente

## **2.2 Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión que hemos definido son aquellos que pueden afectar anatómica o funcionalmente al nervio óptico durante su evolución:

- Participantes con glaucoma o cualquier otra neuropatía óptica conocida
- Participantes con alteración en la visión de los colores
- Participantes con alteración en el CV
- Participantes con miopía magna (más de 5 dioptrías y/o longitud axial >26 mm)
- Participantes con retinopatía diabética
- Participantes sometidos a cirugía ocular previamente
- Participantes con cataratas o leucomas corneales que puedan interferir con el examen OCT por opacidad de medios

Para el estudio se han seleccionado 116 participantes (43% hombres, 57% mujeres).

## **3. Metodología**

A todos los individuos que acudan a los servicios de Oftalmología antes mencionados y que cumplan todos los criterios de inclusión, se les realiza una serie de exploraciones no invasivas, que en su mayoría forman parte de la batería de pruebas realizadas de forma rutinaria a todos los individuos que acuden a un servicio de Oftalmología. Estas exploraciones incluyen la toma de la AVMC lejana mediante los optotipos de Snellen, toma de PIO para descartar hipertensión ocular o glaucoma, un test de Ishihara

(test de los colores), biomicroscopía de segmento anterior, fondo de ojo, CV y OCT papilar y de la CFNR.

Puesto que la finalidad del estudio es medir una serie de parámetros del nervio óptico en un momento determinado, y no se pretende seguir su evolución en el tiempo, y puesto que las pruebas se pueden realizar todas en el mismo día, no será necesario un seguimiento o control posterior de los participantes.

Los participantes serán asignados a uno de los tres grupos de estudio en función de su hábito tabáquico. A todos ellos se les realizarán las mismas exploraciones, que serán llevadas a cabo por cualquiera de los especialistas que trabajen en los centros mencionados, ya que no es necesaria una valoración individual para el análisis de los resultados, y por tanto no hay riesgo de sesgo por variabilidad interobservador.

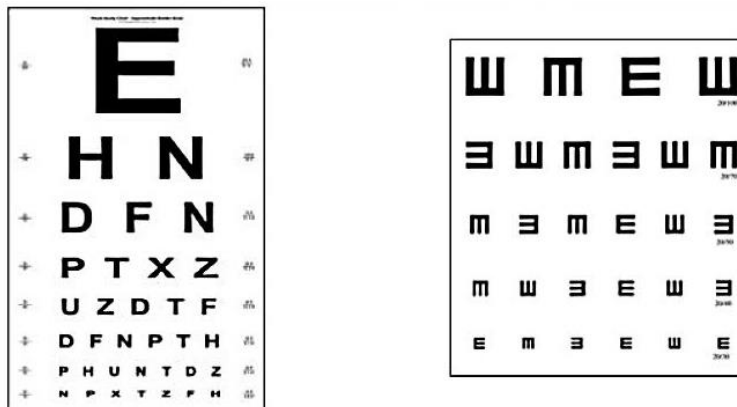
Los resultados de todas las pruebas, así como la información relativa al hábito tabáquico, serán registrados en una hoja de cálculo que nos servirá de base de datos, y que únicamente será gestionada por el investigador principal del estudio. En dicha hoja de cálculo no constará ningún dato que permita la identificación de los participantes, cumpliendo así con la normativa reguladora de la protección de datos de carácter personal.

A continuación veremos con detalles cada una de las exploraciones que hemos realizado a los participantes.

### **3.1 Agudeza visual**

La agudeza visual lejana se determina con la corrección óptica adecuada para cada paciente. Se refiere a la medición angular que relaciona la distancia de prueba con el mínimo tamaño de objeto visible a dicha distancia.

La AVMC se ha determinado mediante la escala de optotipos de Snellen (letras o signos E) (figura 43).



**Figura 43.** Optotipos utilizados para la medición de la AVMC lejana. A la izquierda la tabla de letras de Snellen, y a la derecha los optotipos de la E de Snellen

Hay distintos tipos de notaciones de la agudeza visual. Nosotros hemos utilizado la notación decimal.

### 3.2 Presión intraocular

Hay diferentes métodos de medida de la presión intraocular (tonómetro de aire, tonómetro de aplanación de Goldman, tonómetro de indentación...). Hemos elegido para nuestro estudio el tonómetro de aplanación de Goldman porque es el más extendido en la práctica clínica y en los estudios y el más exacto salvo córneas distorsionadas o edematosas.

Para su registro únicamente es necesario tener un tonómetro acoplado a la lámpara de hendidura de la consulta.



El valor normal de la presión intraocular es inferior a 21 mmHg. Nos sirve para descartar aquellos participantes con presiones altas que puedan afectar a la validez de las medidas de los parámetros papilares

### 3.3 Test de Ishihara

La exploración de la visión cromática se ha llevado a cabo mediante el test de Ishihara, que es un cuaderno con círculos de patrones multicolor, en los que es posible detectar ciertos números y cifras cuando la visión cromática está conservada (figura 44).



**Figura 44.** Realización del test de Ishihara a un participante

Puesto que pretendemos explorar a individuos sanos, aquellos participantes con test de Ishihara alterado serán descartados del estudio.

### 3.4 Biomicroscopía de segmento anterior y exploración de fondo de ojo

A todos los pacientes se les ha realizado una exploración completa del segmento anterior y el fondo de ojo bajo dilatación farmacológica, mediante exploración con lámpara de hendidura y lente de 90D (figura 45), y

así descartar cualquier patología que pudiera interferir con la realización de las exploraciones o con los resultados.



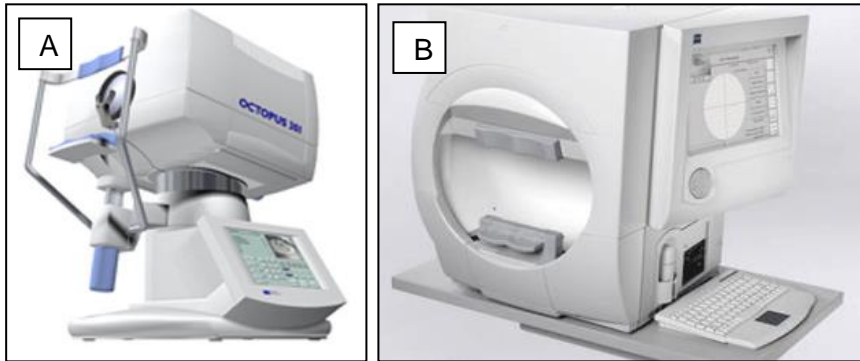
**Figura 45.** Exploración del fondo de ojo con lámpara de hendidura y lente de exploración

### **3.5 Campimetría**

El procedimiento básico de la perimetría estática consiste en determinar la capacidad del paciente para distinguir los estímulos presentados sobre la iluminación de fondo del perímetro.

Puede verse afectado por diversas enfermedades retinianas y del nervio óptico, pero al tratarse de un estudio en sujetos sanos, solamente los participantes con campos visuales conservados serán reclutados.

Disponemos de dos campímetros diferentes para la realización de las exploraciones. El campímetro Octopus 301, con el que hemos utilizado el programa G1 y la estrategia TOP (figura 46 A), y el campímetro Humphrey, con el que hemos utilizado el programa SITA-Fast y la estrategia 24-2 (figura 46 B).



**Figura 46.** Campímetros utilizados en el estudio. **A)** Campímetro Octopus 301, Tomado de: García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Capítulo 8.2: Perimetría Octopus, Méndez Hernández C, García Feijóo J, p 193. Ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2013, y **B)** Campímetro Humphrey. Tomado de internet en la página <http://hro.med.br/glaucoma/> (consultado el 3 julio 2018)

Dado que para la inclusión de los pacientes se tuvo en cuenta que los resultados de la campimetría fueran normales, no se consideró que esta diferencia de instrumentos influyera en el resultado final del estudio.

Para la realización del CV es importante reducir la iluminación de la habitación. El paciente debe estar cómodamente apoyado sobre la mentonera y la frente sobre la banda. La pupila debe tener un diámetro mínimo de 3 mm, y la refracción debe ajustarse previamente (figura 47).



**Figura 47.** Realización de un CV a una participante

Al tratarse de una prueba de *screening*, hemos realizado estrategias rápidas para la exploración del CV, lo que permite reducir el tiempo necesario para su exploración.

### 3.5.1 OCTOPUS<sup>173</sup>

El programa G1 utilizado explora los 30° centrales del campo de visión. El tamaño de estímulo empleado es el tamaño III de Goldmann, de 0'43 grados de diámetro, que es suficientemente pequeño como para obtener información detallada del CV, y es suficientemente grande como para poder ser identificado con facilidad por el paciente.

La estrategia TOP (*Tendency Oriented Perimetry*) es una estrategia rápida de análisis que utiliza un algoritmo para calcular la sensibilidad de cada punto de la retina y los índices globales del CV, realizando únicamente un test en cada punto de la malla de examen. Para ello emplea un procedimiento matemático de búsqueda de umbral por aproximaciones sucesivas, examinando cuatro matrices relacionadas entre sí. Así, cada punto del CV pertenece a una de estas cuatro matrices, y la respuesta del paciente cuando se presenta un estímulo de una intensidad determinada por las respuestas previas corregirá la sensibilidad calculada de los otros puntos, además de influir en el cálculo de la intensidad del estímulo que se presentará en los puntos que falten por explorar.

En la figura 48 podemos ver los datos identificativos del paciente, así como los detalles de la estrategia utilizada, y en la figura 49 vemos la hoja de impresión con los resultados del CV realizado.

Nombre:	JOSE	Edad:	70	Nº de Etapas / Fases:	2: 7
Nº ID:		Sexo:	masculino	Estrategia / Método:	G1t
Fecha nac.:	26/02/1931	Refr. E / C / E:	/ /	Tamaño estímulo / Duración:	/ 1
Edad:	78	Agudeza:		Luminosidad del fondo:	TOP / Normal
Sexo:	masculino	PIQ:		Luminosidad del fondo:	III / 100 ms
Refr. E / C / E:	/ /	Diagnóstico:		Nº Preguntas / Repeticiones:	10 cd/m²
Agudeza:		Archivo de pacientes:		Nº de Trampas:	68 / 0
Refr. E / C / E:	/ /			Nº de Trampas:	pos 3 / 3, neg 0 / 4
Agudeza:				C:\OCTOPUS\EXDATC.PVD	

Figura 48. Registro de los detalles de la estrategia de análisis utilizada con el campímetro Octopus 301

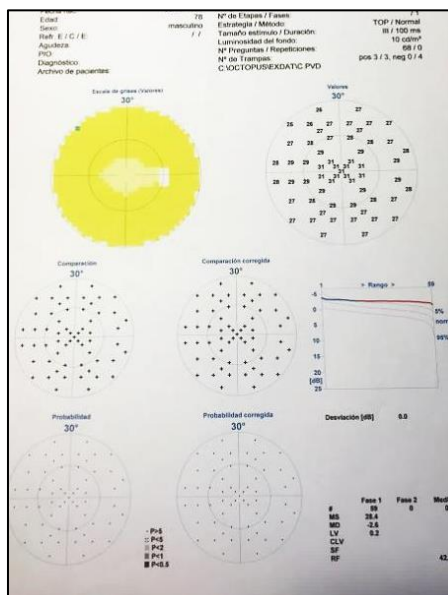


Figura 49. Hoja de impresión de un CV con campímetro Octopus 301

### 3.5.2 HUMPHREY<sup>174</sup>

El programa SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*)-Fast calcula los umbrales esperados y teóricamente comienza la exploración cerca del umbral real del paciente. Para ello emplea la edad del sujeto, bases de datos de personas sanas y enfermas, o las respuestas que se van obteniendo del paciente durante la exploración. Además, adapta la velocidad de presentación de los estímulos al tiempo de respuesta del paciente. Es equivalente a la estrategia TOP del OCTOPUS.

La estrategia 24-2 utilizada explora un CV de 24º centrales con una extensión al campo nasal hasta los 30º, mediante una rejilla de 6º. El número 2 indica que la rejilla se sitúa a horcajadas de los meridianos horizontal y vertical. El tamaño de estímulo empleado es el tamaño III de Goldmann, al igual que con el campímetro OCTOPUS.

En la figura 50 podemos ver los detalles de la estrategia utilizada, y en la figura 51 vemos la hoja de impresión con los resultados del CV realizado.

Central 24-2, Prueba de umbral			
Monitor de fijación: Mirada/Mancha ciega	Estímulo: III, Blanco	Diámetro de pupila:	Fecha: 21-01-2015
Objetivo de fijación: Central	Fondo: 31.5 ASB	Agudeza visual:	Hora: 12:15
Pérdidas de fijación: 1/10	Estrategia: SITA-Fast	RX: +4.25 DS DC X	Edad: 53
Errores falsos positivos: 2 %			

**Figura 50.** Registro de los detalles de la estrategia de análisis utilizada en la realización de una campimetría con Humphrey

El análisis de los datos se realiza mediante el programa STATPAC, que permite analizar si los niveles de sensibilidad encontrados en cada punto del CV entran dentro del rango de normalidad al compararlos con unos valores de referencia establecidos por una base de datos de normalidad ajustada por edad.

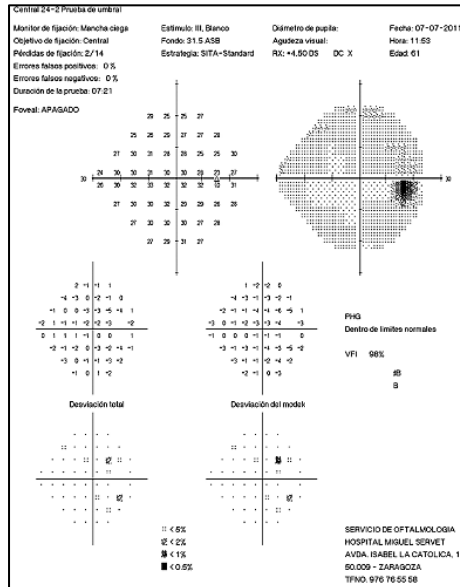


Figura 51. Hoja de impresión de un CV con campímetro Humphrey

### 3.6 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Como hemos visto en la introducción de este trabajo, la OCT es el instrumento que utilizamos para hacer el estudio morfológico de la retina o el nervio óptico.

Existen diferentes dispositivos de OCT en el mercado (OCT de dominio temporal o de dominio espectral), que varían en la velocidad de adquisición de las imágenes.

En nuestro centro disponemos del tomógrafo STRATUS OCT de Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, EE.UU.) y el CIRRUS HD-OCT de Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, EE.UU.) (figura 52 A y B respectivamente).



**Figura 52.** Tomógrafos utilizados en el estudio. **A)** Stratus OCT. Tomada de Alías Alegre EG, Borque Rodríguez E, Larrosa Poves JM et al. ¿Cómo pueden ayudar los analizadores de imagen (HRT, OCT y GDx-VCC) en la práctica clínica diaria del oftalmólogo frente al paciente glaucomatoso? Revista Thea Información nº 53, noviembre 2008 y **B)** Cirrus OCT. Tomada de internet, disponible en <https://www.dotmed.com/listing/oct/carl-zeiss/zeiss-oct-%2A%2Acirrus%2A%2A/775548> (consultado el 3 julio 2018)

Puesto que disponemos de los dos dispositivos en el centro donde van a reclutarse los participantes, hemos hecho una revisión de la literatura para comprobar si los resultados obtenidos con ambos tomógrafos son equiparables. El estudio de Jeoung y Park en 2010<sup>175</sup> comparó la habilidad diagnóstica del Stratus OCT frente al Cirrus OCT para detectar defectos localizados en la CFNR en pacientes glaucomatosos, y no pudo encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos, lo que indica que los dos sistemas tienen similar potencial diagnóstico. Del mismo modo, el estudio de Sánchez-Dalmau et al. en 2010<sup>176</sup> comparó tres instrumentos de tomografía de coherencia óptica, un *time-domain* y dos *spectral-domain*, en la estimación del grosor de la CFNR. Las conclusiones de este artículo es que la concordancia entre Stratus y Cirrus fue excelente para el grosor medio global de la CFNR y alta para los cuatro cuadrantes peripapilares. Por estos motivos no consideramos que el haber utilizado dos sistemas diferentes de OCT para la toma de las imágenes haya podido influir en nuestros resultados de una manera significativa.



El Stratus OCT es un dispositivo Time-Domain (TD-OCT), por lo que utiliza un láser de 800 nm para explorar un solo punto en un tiempo (400 *scanners* axiales por segundo) con una resolución de 10  $\mu\text{m}$ , por lo que tarda cierto tiempo en obtener la imagen seccional del tejido que atraviesa; es prácticamente imposible obtener una imagen tridimensional.

El Cirrus HD-OCT es un dispositivo Spectral-Domain (SD-OCT) que utiliza como fuente de luz un diodo superluminiscente de 840 nm de longitud de onda. En este sistema, los haces luminosos que regresan desde el tejido y desde el espejo de referencia se combinan en el detector. Un espectrómetro resuelve las interferencias de las diferentes profundidades simultáneamente, usando una transformación de Fourier. Esta tecnología le permite obtener imágenes de la retina unas 50 veces más rápido que el TD-OCT (27.000 *scanners* axiales por segundo), con una resolución de 5  $\mu\text{m}$ , lo que permite obtener imágenes tridimensionales con una superficie mayor de escaneo.

Únicamente los *scans* con un valor igual o superior a seis fueron tomados como aceptables. Se obtuvo al menos tres *scans* de cada ojo.

### 3.6.1 STRATUS OCT

- **Protocolo de adquisición de tomografías**<sup>176,177</sup>

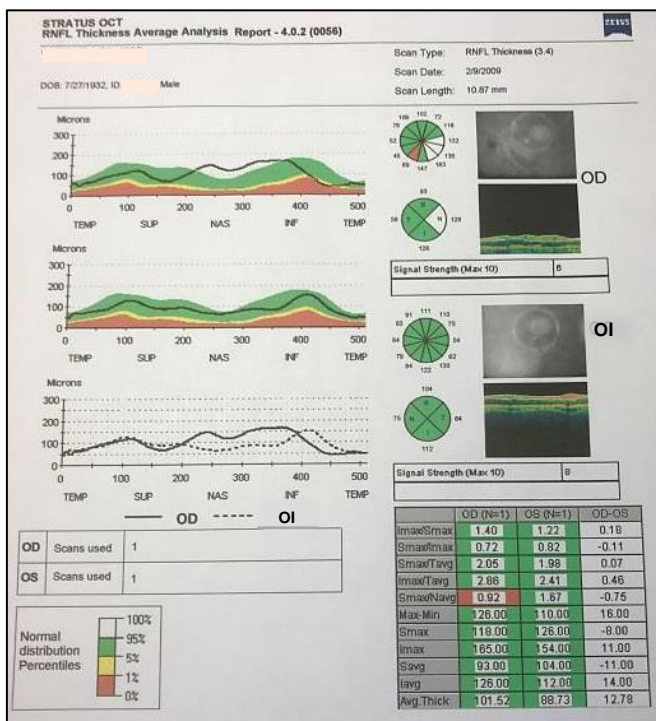
Para la evaluación de la CFNR se utilizó la estrategia rápida de adquisición de imágenes “*fast retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness 3.4*” bajo midriasis farmacológica. Este protocolo realiza tres sub-A-*scans* sucesivos circulares de 256 puntos cada uno alrededor de la cabeza del nervio óptico, con un diámetro por defecto de 3’46 mm, que es alineado de forma manual alrededor de la papila y que se considera suficiente para englobar la totalidad de las fibras nerviosas de la retina, con un tiempo total de estudio de 1’92 segundos.

El grosor medio de la CFNR peripapilar de todos los *scans* es estimado automáticamente por el *software*. Los límites del *scan* circular son determinados automáticamente, basándose en los algoritmos del *software*. Este algoritmo identifica los márgenes anterior y posterior de la banda de reflectancia que representa la CFNR, y marca estos márgenes con una línea blanca en el visor. De este modo la CFNR es automáticamente segmentada en cada imagen. Esos límites de la CFNR son usados luego para estimar los valores globales y sectoriales del grosor de la CFNR.

Para el estudio de la papila utilizamos el protocolo “*Fast Optic Disc*”, que realiza 6 barridos lineales de 4 mm de longitud, dispuestos en rueda de carro, que atraviesan un eje central común. Realiza dos mediciones cuantitativas de la papila. Una es el área del ANR; la otra es la distancia mínima entre la superficie de la CFNR y el EPR, lo que se utiliza para estimar la anchura media del nervio óptico.

- **Protocolo de análisis de tomografías**<sup>177</sup>

El análisis de datos para el estudio de la CFNR se realizó mediante el protocolo “*RNFL thickness average analysis*” (Análisis promedio de la CFNR), capaz de cuantificar el grosor promedio total en micras, en cuatro sectores peripapilares y en doce husos horarios. Así mismo nos proporciona una tabla en la que busca asimetrías entre los sectores superior e inferior y asimetrías interoculares, proporcionando una escala cromática de normalidad para cada uno de los diferentes parámetros (figura 53).



**Figura 53.** Hoja de análisis de la CFNR con el programa “RNFL thickness average analysis” del tomógrafo Stratus

Para el análisis de la papila<sup>178</sup> utilizamos el protocolo “Optic Nerve Head (ONH) Analysis”, que proporciona una gran variedad de datos de la papila. En primer lugar mide todas las estructuras anatómicas papilares basándose en unos puntos de referencia a cada lado del disco en el punto en que termina el EPR. La línea recta trazada entre estos dos puntos de referencia se denomina línea del disco, y mide el diámetro del disco. El diámetro de la excavación se mide en una línea paralela a la línea del disco, desplazada de forma predeterminada 150 micras por delante. Una tercera línea dibuja la interfase vitreorretiniana. El área del ANR queda delimitada anteriormente por la línea de la interfase vitreorretiniana, y posteriormente por la línea de la excavación. Proporciona también la relación E/P media, vertical y horizontal. Todos estos datos quedan representados en una

imagen de la papila y en una tabla final con los resultados numéricos (figura 54).

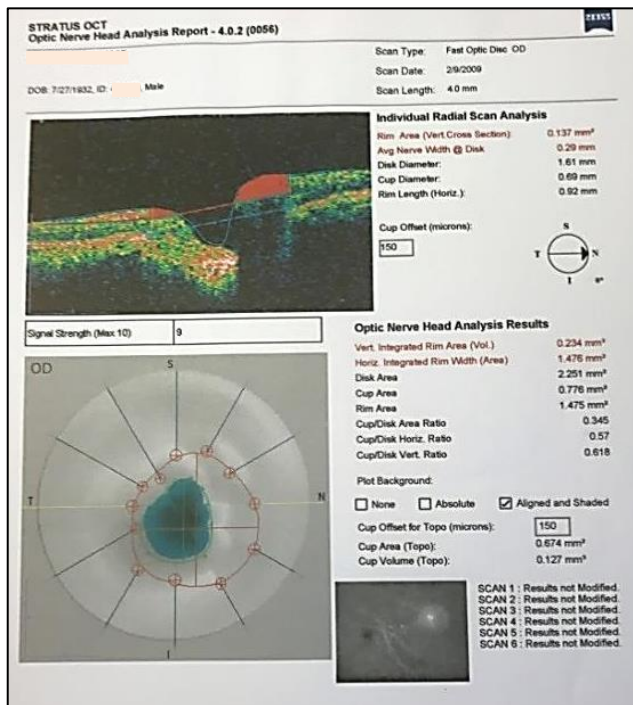


Figura 54. Hoja de análisis con el protocolo “Optic Nerve Head Analysis” del tomógrafo Stratus

### 3.6.2 CIRRUS OCT<sup>176</sup>

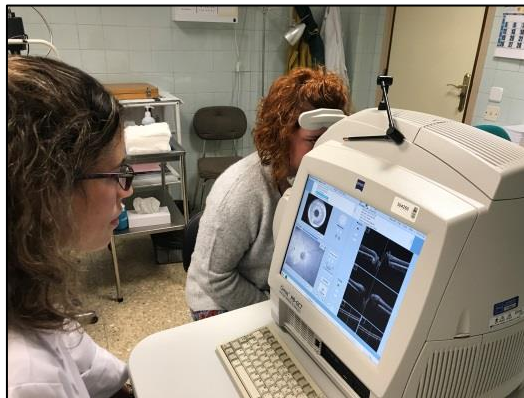
- Protocolo de adquisición de tomografías<sup>177</sup>

El protocolo de estudio tanto de la CFNR como de la papila es el “Optic disc cube 200 x 200”, que escanea un área de 6 x 6 mm, capturando un cubo de datos de 200 x 200 barridos (40.000 puntos) en 1’5 segundos, siendo la resolución axial de 5 micras. El aparato identifica automáticamente el centro de la papila y crea un barrido modo B artificial en forma de círculo de 3’46 mm de diámetro (igual que con OCT Stratus) que contiene 256 puntos de medición del grosor de la CFNR.

Para conseguir esta correcta alineación, el equipo identifica el límite de la banda de hiperreflectividad correspondiente al EPR. A continuación tiene lugar la segmentación para identificar los límites de la CFNR; el límite interno se sitúa en la interfase vitreoretiniana y el límite externo se localiza en el área de baja reflectividad más interna que corresponde a la CCG. De esta manera construye un mapa tridimensional del espesor de la CFNR con el código de colores igual que la OCT Stratus. Cada pixel del mapa del espesor de la CFNR es analizado con referencia a una base de datos normativa, lo que nos proporciona un mapa de desviación del espesor de la CFNR.

La anchura del ANR alrededor de la circunferencia completa del disco óptico se determina midiendo el espesor del tejido neuroretiniano en el nervio óptico conforme las fibras nerviosas se incurvan para salir a través de la apertura de la membrana de Bruch.

En la figura 55 vemos cómo se realiza una OCT a una de las participantes del estudio.



**Figura 55.** Realización de una OCT Cirrus a una participante

- **Protocolo de análisis de tomografías**<sup>177</sup>

Para el análisis del espesor de la CFNR utilizamos el programa “*RNFL and ONH: Optic Disc Cube 200 x 200*”. Dispone de diferentes gráficas y datos. Al igual que con el OCT Stratus, el OCT Cirrus es capaz de cuantificar el grosor de la CFNR promedio total en micras, en cuatro sectores peripapilares y en doce husos horarios. Además presenta los perfiles de grosor TSNIT (Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal), que muestran el grosor en cada ubicación de barrido a lo largo del círculo peripapilar, sobre un fondo cromático clásico.

Además dispone de diferentes mapas de espesor de la CFNR, todos basados en los datos de grosor calculados para el cubo del disco óptico (200 x 200). El Mapa de grosor RNFL deriva de las mediciones de grosor medio; las áreas más delgadas se representan con colores fríos, y las más gruesas con colores cálidos. El Mapa de desviación del espesor de la CFNR (*RNFL thickness deviation*) indica los resultados de la comparación estadística frente al rango de grosor normal de cada superpíxel, superpuestos en la imagen de fondo de ojo; ésta aparece en escala de grises para los valores normales, y cada superpíxel con valores de espesor en el percentil 5% o 1% aparecen en color amarillo o rojo respectivamente.

En cuanto al análisis de la papila<sup>178</sup>, proporciona gran variedad de parámetros papilares de forma automática, proporcionando el código cromático de normalidad clásico: área del ANR, área del disco, relación E/P media y vertical, volumen de la excavación y gráfica TSNIT del espesor del ANR. Todos estos datos vienen recogidos en una tabla que permite la comparación interocular (figura 56).

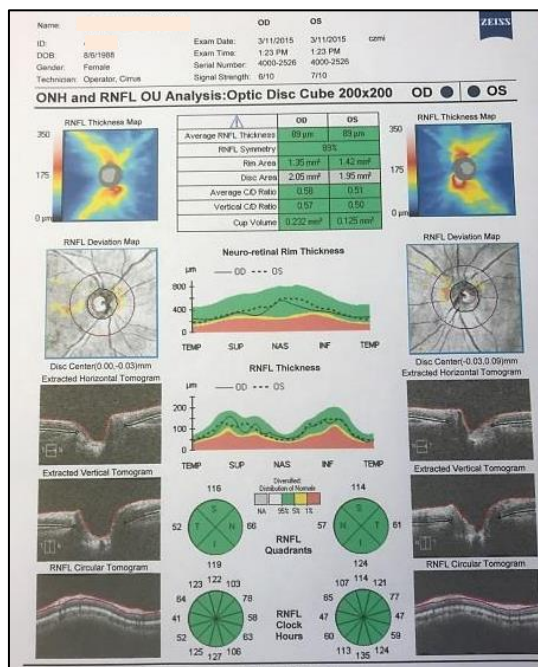


Figura 56. Hoja de registro para el estudio de la papila y la CFNR con OCT Cirrus

Esta exploración precisa de la colaboración del paciente y de una relativa buena transparencia de medios, por lo que la calidad de los *scans* puede variar en función de algunos parámetros como la existencia o no de opacidad de medios, el buen centrado de la papila y los parpadeos o movimientos oculares durante la adquisición de la imagen. Debido a esto, sólo los *scans* con una alta calidad de las imágenes fueron seleccionados para el estudio.

#### 4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science) v.25 (IBM Corp., Foster City, CA, USA).

En el análisis descriptivo, hemos representado las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas mediante la media y la desviación típica.

La comparación de variables cualitativas se ha realizado utilizando el test Chi cuadrado de Pearson.

Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En función del resultado de este test, hemos aplicado pruebas paramétricas o no paramétricas en la comparación de variables cuantitativas. Se ha utilizado el test T de Student o el test U de Mann-Whitney para comparar 2 medias, y el ANOVA o el test de Kruskal Wallis para comparar más de 2 medias.

Se ha estudiado la asociación entre variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

Se ha utilizado un nivel de significación de 0'05 en los análisis estadísticos.



## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



## 1. Análisis descriptivo

Se han seleccionado 116 participantes (43'22% hombres, 56'78% mujeres), de los cuales se han excluido 4 ojos porque, aunque los participantes cumplían los requisitos de inclusión, presentaban patología local no relacionada con el tema a estudio. Estas enfermedades eran: 2 casos de DMAE avanzada que presentaban afectación visual importante, 1 caso de catarata hipermadura que dificultaba la correcta realización de las pruebas y 1 caso que había sufrido un traumatismo en la infancia. Por tanto, se han analizado finalmente un total de 228 ojos (96 ojos en el grupo de no fumadores, 48 ojos en el grupo de ex fumadores y 84 ojos en el grupo de fumadores).

La distribución de los participantes en los distintos grupos según el hábito tabáquico se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Distribución de los pacientes en grupos, según su relación con el tabaco y de acuerdo con su género**

	No fumador	Ex fumador	Fumador	Total
Hombres	15	13	22	50
Mujeres	34	11	21	66
Total	49	24	43	116

En el grupo de fumadores, la media de cigarrillos consumidos al día es  $10'7 \pm 1'0$  (media  $\pm$  error estándar), durante un tiempo medio de  $19'0 \pm 9'2$  años (media  $\pm$  error estándar). En el grupo de ex fumadores, la media de cigarrillos consumidos al día es  $17'2 \pm 3'8$  (media  $\pm$  error estándar), y el tiempo medio de abandono del hábito tabáquico es  $13'6 \pm 8'0$  años (media  $\pm$  error estándar).

En primer lugar, hemos realizado una comparación entre las características sociodemográficas y clínicas de todos los participantes para confirmar que los grupos son equivalentes entre sí. Los resultados quedan resumidos en la tabla 4.

**Tabla 4. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes**

		No fumador (n=49)	Ex fumador (n=24)	Fumador (n=43)	p
<b>EDAD (años)</b>		55'9 ± 17'1	53'4 ± 12'5	50'1 ± 12'2	0'154
<b>GÉNERO (% H/M)</b>		30'6 / 69'4	54'2 / 45'8	51'1 / 48'9	0'064
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'992 ± 0'057	0'987 ± 0'045	0'982 ± 0'054	0'685
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	0'967 ± 0'076	0'993 ± 0'045	<b>0'014*</b>
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'379 ± 0'185	0'333 ± 0'190	0'391 ± 0'250	0'552
	<b>OI</b>	0'368 ± 0'185	0'334 ± 0'183	0'412 ± 0'217	0'279
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'52 ± 0'43	1'56 ± 0'31	1'50 ± 0'58	0'412
	<b>OI</b>	1'49 ± 0'38	1'56 ± 0'33	1'47 ± 0'50	0'433
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	96'1 ± 10'8	97'4 ± 9'7	92'9 ± 8'8	0'139
	<b>OI</b>	96'3 ± 9'0	95'4 ± 7'5	94'2 ± 9'1	0'571

Los datos muestran la media ± desviación estándar  
H/M: hombre/mujer; AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar;  
ANR: anillo neurorretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho;  
OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

No hemos hallado diferencias estadísticas entre los grupos en función de la edad o el género, lo que significa que todos los grupos de estudio son homogéneos.

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la AVMC del ojo izquierdo (OI), aunque no consideramos que este hallazgo

tenga relevancia clínica, ya que todas las visiones están entre 0'9 y 1 y no es posible obtener mayor precisión con los optotipos de Snellen utilizados por nosotros para determinar este parámetro.

El análisis de las características sociodemográficas y clínicas de los participantes separados en función del género (Tabla 5 A y B), demostró que no hay diferencias significativas entre los grupos, a excepción nuevamente de la AVMC OI en el caso de los hombres, por lo que no consideramos clínicamente relevante esta diferencia.

**Tabla 5A. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes, según género**

		HOMBRES			
		No fumador (n=15)	Ex fumador (n=13)	Fumador (n=22)	p
<b>EDAD (años)</b>		56'2 ± 18'6	57'9 ± 8'9	53'4 ± 11'0	0'602
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'973 ± 0'103	0'977 ± 0'060	0'983 ± 0'049	0'923
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	0'954 ± 0'088	1'000 ± 0'000	0'012*
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'351 ± 0'188	0'339 ± 0'176	0'428 ± 0'228	0'359
	<b>OI</b>	0'341 ± 0'211	0'344 ± 0'180	0'463 ± 0'189	0'109
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'66 ± 0'54	1'56 ± 0'34	1'44 ± 0'57	0'425
	<b>OI</b>	1'66 ± 0'56	1'53 ± 0'33	1'40 ± 0'48	0'271
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	99'9 ± 11'7	94'9 ± 8'4	94'1 ± 9'5	0'201
	<b>OI</b>	100'4 ± 9'3	94'0 ± 6'8	95'9 ± 12'6	0'286

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

**Tabla 5B. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes, según género**

		MUJERES			
		No fumador (n=34)	Ex fumador (n=11)	Fumador (n=21)	p
<b>EDAD (años)</b>		55'8 ± 16'7	48'0 ± 14'4	46'6 ± 12'7	0'066
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	1'000 ± 0'000	1'000 ± 0'000	0'982 ± 0'059	0'125
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	0'982 ± 0'060	0'986 ± 0'064	0'380
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'391 ± 0'186	0'327 ± 0'213	0'352 ± 0'271	0'649
	<b>OI</b>	0'380 ± 0'176	0'323 ± 0'195	0'361 ± 0'235	0'718
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'46 ± 0'37	1'56 ± 0'29	1'57 ± 0'59	0'620
	<b>OI</b>	1'42 ± 0'26	1'59 ± 0'35	1'54 ± 0'53	0'328
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	94'4 ± 10'1	100'2 ± 10'7	91'6 ± 9'3	0'061
	<b>OI</b>	94'7 ± 10'1	97'1 ± 8'2	92'5 ± 9'5	0'300

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neurorretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

Para comprobar si existen diferencias por género en cada una de las variables analizadas, hemos hecho un análisis de las características sociodemográficas y clínicas para cada uno de los grupos, en función del género. Los resultados se muestran en las tablas 6 a 8.

**Tabla 6. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes no fumadores según género**

		Hombre (n= 15)	Mujer (n= 34)	p
<b>EDAD (años)</b>		56'2 ± 18'6	55'8 ± 16'7	0'940
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'973 ± 0'103	1'000 ± 0'000	0'334
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	1'000 ± 0'000	
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'351 ± 0'188	0'391 ± 0'186	0'490
	<b>OI</b>	0'340 ± 0'211	0'380 ± 0'176	0'525
	<b>M</b>	0'350 ± 0'200	0'385 ± 0'177	0'564
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'66 ± 0'54	1'46 ± 0'37	0'192
	<b>OI</b>	1'66 ± 0'56	1'42 ± 0'26	0'147
	<b>M</b>	1'67 ± 0'53	1'44 ± 0'31	0'137
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	99'9 ± 11'6	94'4 ± 10'1	0'101
	<b>OI</b>	100'4 ± 9'3	94'6 ± 8'4	0'052
	<b>M</b>	100'4 ± 10'2	95'1 ± 8.3	0'071

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: relación copa/disco; ANR: anillo neurorretiniano; CFNR: grosor capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

Tabla 7. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes ex fumadores según género

		Hombre (n= 13)	Mujer (n= 11)	p
<b>EDAD (años)</b>		57'9 ± 8'9	48'0 ± 14'4	0'051
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'977 ± 0'060	1'000 ± 0'000	0'190
	<b>OI</b>	0'954 ± 0'088	0'982 ± 0'060	0'382
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'338 ± 0'176	0'327 ± 0'213	0'885
	<b>OI</b>	0'344 ± 0'179	0'323 ± 0'195	0'781
	<b>M</b>	0'341 ± 0'172	0'325 ± 0'187	0'823
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'56 ± 0'34	1'56 ± 0'29	0'979
	<b>OI</b>	1'53 ± 0'33	1'59 ± 0'35	0'673
	<b>M</b>	1'54 ± 0'26	1'57 ± 0'31	0'791
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	94'9 ± 8'4	100'2 ± 10'7	0'187
	<b>OI</b>	94'0 ± 6'8	97'1 ± 8'2	0'327
	<b>M</b>	94'5 ± 6'6	98'7 ± 8'5	0'190

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: relación copa/disco; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: grosor capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)



**Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes fumadores según género**

		Hombre (n= 22)	Mujer (n= 21)	p
<b>EDAD (años)</b>		53'1 ± 11'2	45'4 ± 11'8	0'034*
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'982 ± 0'050	0'981 ± 0'060	0'959
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	0'986 ± 0'066	0'329
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'441 ± 0'215	0'460 ± 0'215	0'793
	<b>OI</b>	0'475 ± 0'182	0'400 ± 0'218	0'238
	<b>M</b>	0'458 ± 0'180	0'450 ± 0'199	0'898
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'40 ± 0'54	1'57 ± 0'61	0'323
	<b>OI</b>	1'35 ± 0'43	1'55 ± 0'54	0'183
	<b>M</b>	1'38 ± 0'38	1'56 ± 0'56	0'205
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	94'1 ± 9'5	91'6 ± 8'1	0'364
	<b>OI</b>	95'6 ± 12'4	92'3 ± 7'1	0'325
	<b>M</b>	95'1 ± 9'9	92'1 ± 6'9	0'256

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: relación copa/disco; ANR: anillo neurorretiniano; CFNR: grosor capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

Como podemos ver en las tres tablas anteriores, únicamente hemos detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género, en la edad de los participantes incluidos en el grupo de fumadores, siendo significativamente las mujeres más jóvenes que los hombres en este grupo.

Se han evaluado también los parámetros papilares en función de los años de exposición al tabaco en el caso de los fumadores, y en función de los años de abandono de exposición al mismo en el grupo de ex fumadores. Los resultados quedan resumidos en la tabla 9, donde vemos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los parámetros analizados.

**Tabla 9. Parámetros clínicos según los años de ex fumador o fumador**

			Ex fumador	p	Fumador	p
E/P	OD	1 a 5 años	0'380 ± 0'39	0'751	0'093 ± 0'131	0'455
		6 a 10 años	0'290 ± 0'177		0'480 ± 0'317	
		11 a 15 años	0'304 ± 0'195		0'382 ± 0'208	
		16 a 20 años	0'424 ± 0'150		0'430 ± 0'261	
		21 ó más años	0'369 ± 0'266		0'383 ± 0'271	
	OI	1 a 5 años	0'380 ± 0'283	0'890	0'144 ± 0'203	0'314
		6 a 10 años	0'307 ± 0'180		0'413 ± 0'240	
		11 a 15 años	0'393 ± 0'138		0'375 ± 0'184	
		16 a 20 años	0'284 ± 0'224		0'484 ± 0'208	
		21 ó más años	0'336 ± 0'268		0'446 ± 0'243	
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	1 a 5 años	1'34 ± 0'13	0'641	2'02 ± 1'22	0'562
		6 a 10 años	1'63 ± 0'29		1'25 ± 0'66	
		11 a 15 años	1'59 ± 0'40		1'58 ± 0'39	
		16 a 20 años	1'40 ± 0'24		1'42 ± 0'41	
		21 ó más años	1'62 ± 0'37		1'49 ± 0'76	
	OI	1 a 5 años	1'38 ± 0'28	0'299	2'06 ± 1'17	0'256
		6 a 10 años	1'57 ± 0'23		1'30 ± 0'42	
		11 a 15 años	1'37 ± 0'28		1'60 ± 0'45	
		16 a 20 años	1'68 ± 0'49		1'36 ± 0'40	
		21 ó más años	1'83 ± 0'44		1'36 ± 0'53	
CFNR (µm)	OD	1 a 5 años	97'0 ± 5'7	0'343	88'3 ± 2'9	0'286
		6 a 10 años	94'3 ± 9'4		88'1 ± 8'4	
		11 a 15 años	100'2 ± 8'8		96'3 ± 7'0	
		16 a 20 años	104'5 ± 13'8		93'7 ± 8'5	
		21 ó más años	91'7 ± 2'6		90'7 ± 11'0	
	OI	1 a 5 años	93'5 ± 0'7	0'567	83'4 ± 6'6	0'258
		6 a 10 años	93'8 ± 9'4		92'9 ± 6'5	
		11 a 15 años	96'9 ± 6'8		98'1 ± 7'4	
		16 a 20 años	100'4 ± 6'7		94'4 ± 8'2	
		21 ó más años	92'2 ± 3'4		91'5 ± 10'2	

Los datos muestran la media ± desviación estándar

OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano, CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas

## 2. Análisis inferencial

### 1.1. Parámetros anatómicos

A continuación mostramos el análisis de la correlación entre los parámetros clínicos analizados en cada uno de los grupos estudiados. Los datos quedan resumidos en la tabla 10.

**Tabla 10. Correlación entre los parámetros clínicos en cada uno de los grupos estudiados (no fumador / ex fumador / fumador)**

		NO FUMADOR		EX FUMADOR		FUMADOR	
		Coefficiente correlación Pearson	p	Coefficiente correlación Pearson	P	Coefficiente correlación Pearson	P
ANR-E/P	OD	-0'745	8'59e-10*	-0'722	6'80e-5*	-0'736	8'62e-9*
	OI	-0'723	2'06e-8*	-0'675	2'90e-4*	-0'713	5'77e-8*
	M	-0'758	1'60e-9*	-0'749	2'50e-5*	-0'720	3'66e-8*
ANR-CFNR	OD	0'483	0'0004*	-0'205	0'335	-0'340	0'026*
	OI	0'560	0'00006*	-0'036	0'869	0'290	0'062
	M	0'620	6'00e-6*	-0'189	0'377	-0'090	0'569
E/P-CFNR	OD	-0'392	0'005*	0'076	0'722	0'288	0'061
	OI	-0'288	0'055	0'071	0'743	-0'127	0'421
	M	-0'396	0'007*	0'146	0'495	0'124	0'432

ANR: anillo neurorretiniano; E/P: excavación papilar; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Correlación significativa ( $p < 0'05$ )

Como podemos comprobar en la tabla anterior, se han alcanzado resultados estadísticamente significativos (mostrados en rojo) en la relación entre el grosor del ANR y el tamaño de la E/P en los tres grupos de estudio, y entre el grosor del ANR y la CFNR, y entre ésta y el tamaño de la E/P únicamente en el grupo de no fumadores.

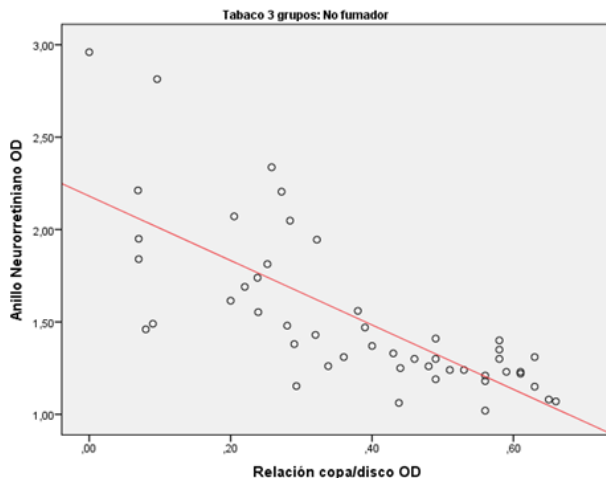
Mostramos a continuación las gráficas de estos mismos datos, que consideramos incluir aquí, porque hemos analizado pormenorizadamente y valorado cada uno de los resultados con mayor detalle.

- Relación excavación papilar / anillo neuroretiniano

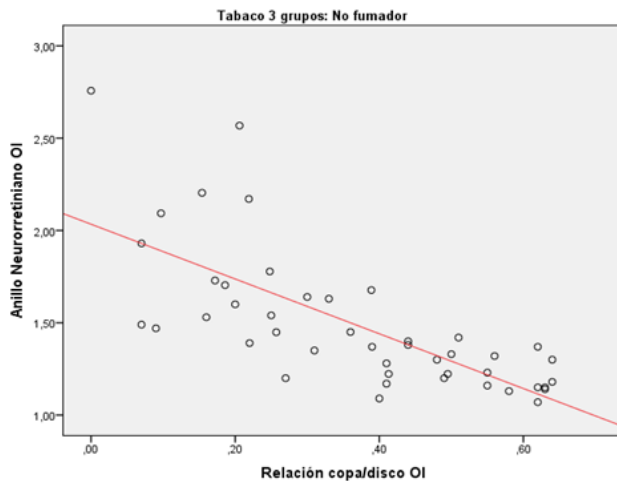
El primer análisis realizado ha sido el estudio de la relación entre la E/P y el ANR. Existe una relación inversa estadísticamente significativa entre ambos en los 3 grupos de estudio. Esta relación se ha confirmado tanto en el análisis del ojo derecho (OD) como en el del ojo izquierdo (OI) y en la media de resultados.

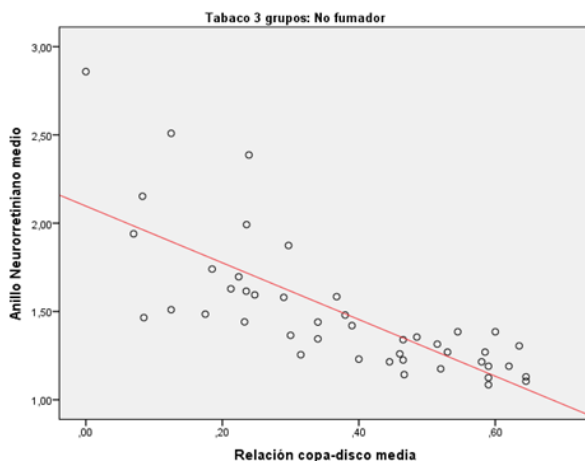
Las gráficas 1 a 3 muestran los resultados para el grupo de no fumadores.

Gráfica 1: Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de no fumadores



Gráfica 2: Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de no fumadores

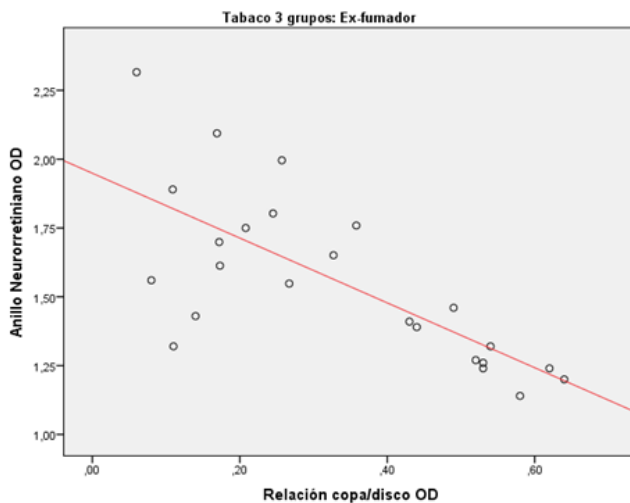


**Gráfica 3: Relación entre el ANR y la E/P media para el grupo de no fumadores**

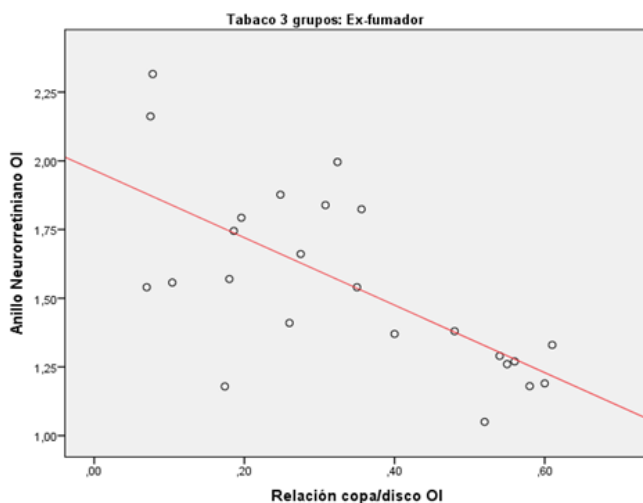
Como podemos ver en las gráficas anteriores, hay una relación inversa entre el ANR y la E/P en este grupo, y según el coeficiente de correlación de Pearson, los resultados muestran una correlación negativa fuerte entre estos parámetros.

Las gráficas 4 a 6 muestran los resultados para el grupo de ex fumadores.

Gráfica 4: Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de ex fumadores

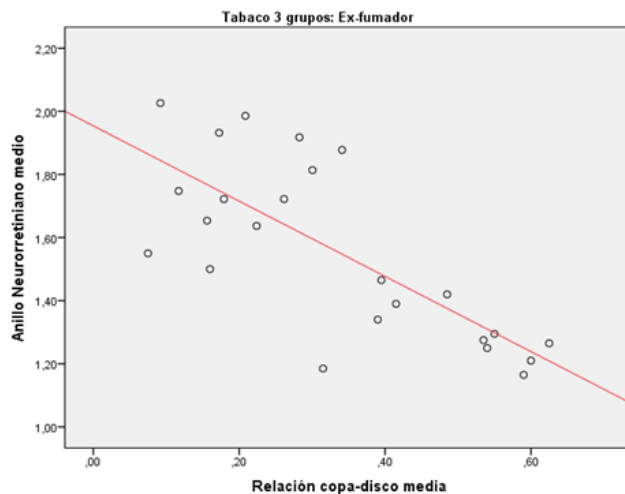


Gráfica 5: Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de ex fumadores





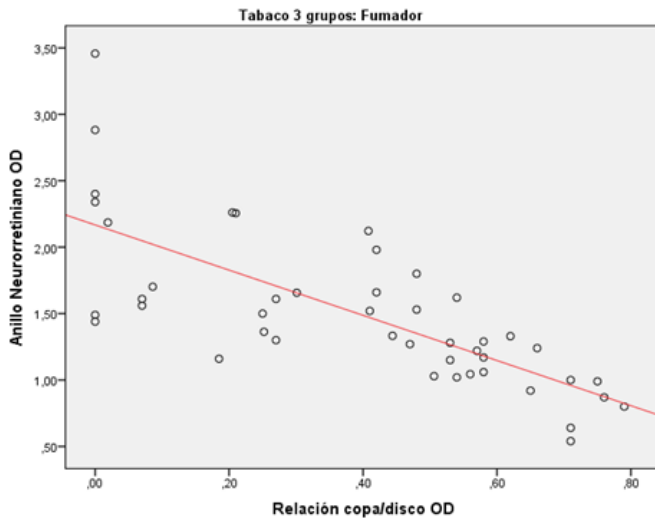
**Gráfica 6: Relación entre el ANR y la E/P media para el grupo de ex fumadores**



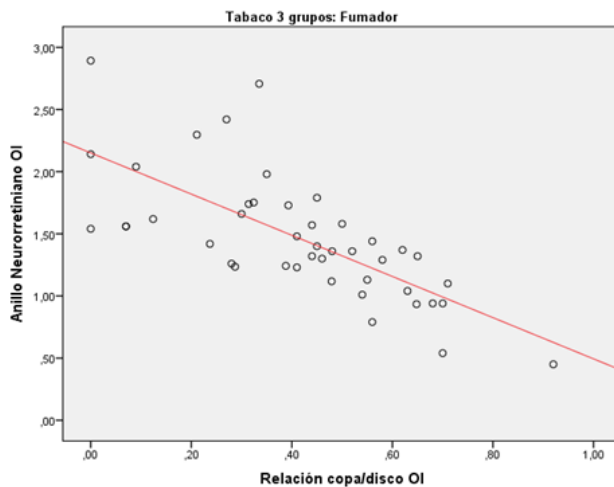
Nuevamente, los resultados muestran una correlación negativa fuerte entre el ANR y la E/P en el grupo de ex fumadores, tanto en el OD como en el OI y en la media de resultados.

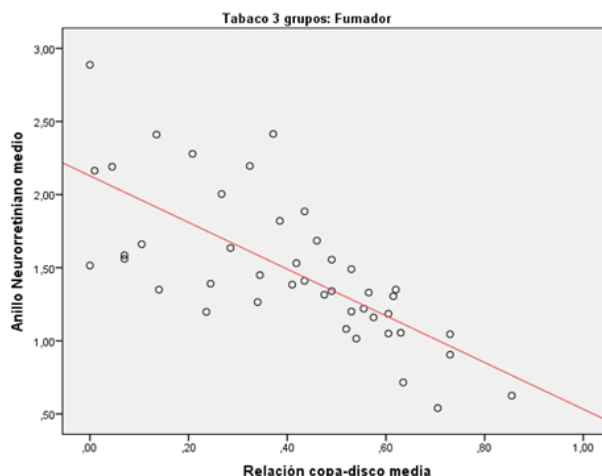
Finalmente, las gráficas 7 a 9 muestran los resultados para el grupo de fumadores.

**Gráfica 7: Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de fumadores**



**Gráfica 8: Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de fumadores**



**Gráfica 9: Relación entre el ANR y la E/P media para el grupo de fumadores**

Se confirma de nuevo una correlación negativa fuerte entre el grosor del ANR y el tamaño de la E/P en el grupo de fumadores.

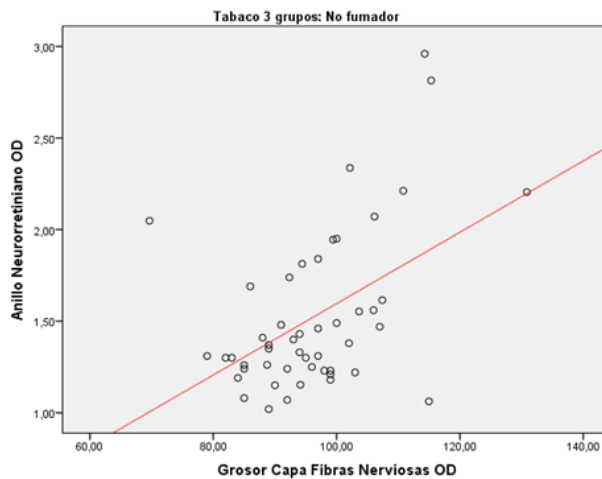
Todos estos resultados eran esperables desde el punto de vista de la oftalmología clínica, puesto que si se produce un adelgazamiento del ANR secundario a la pérdida de axones de las CGR, se va a reflejar en la papila óptica como un aumento del área de excavación, visible y cuantificable en la exploración del fondo de ojo, puesto que esta región está desprovista de axones<sup>16</sup>. Esto ocurre en cualquier patología que suponga una agresión al nervio óptico, por lo que hay que saber diferenciar en lo posible, la excavación fisiológica de la excavación glaucomatosa o la inducida por otras causas.

- Relación anillo neuroretiniano / capa de fibras nerviosas

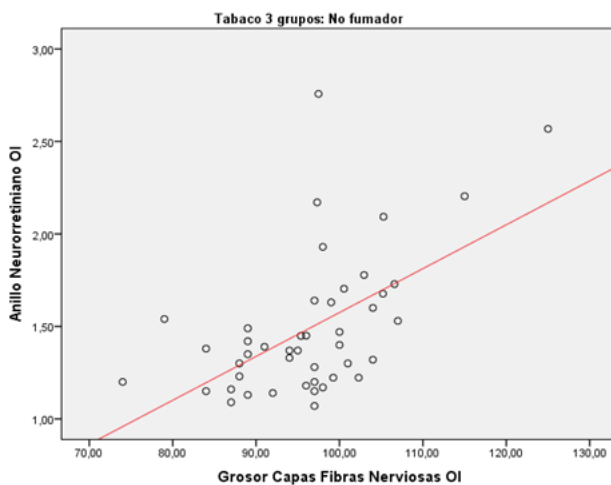
El siguiente análisis realizado ha sido el estudio de la relación entre el ANR y grosor de la CFNR. En esta ocasión hemos obtenido resultados dispares según el grupo de estudio.

En las gráficas 10 a 12 mostramos los resultados para el grupo de no fumadores.

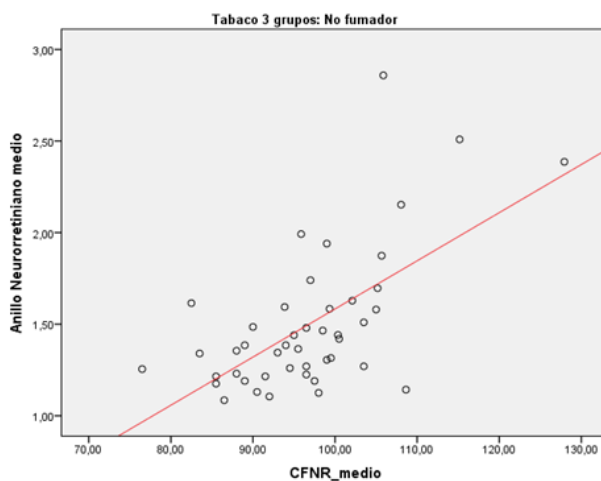
**Gráfica 10: Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de no fumadores**



**Gráfica 11: Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de no fumadores**



**Gráfica 12: Relación entre el ANR y la CFNR media para el grupo de no fumadores**



Como podemos ver en las gráficas, y según el coeficiente de correlación de Pearson, existe una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el ANR y la CFNR en el grupo de no fumadores, tanto en el OD como en el OI y en la media. Esto significa que cuanto mayor sea el grosor de la CFNR, mayor será el ANR.

Como ya hemos comentado previamente, la CFNR está formada por los axones de las CGR, que siguen su recorrido por la retina hasta alcanzar el nervio óptico, donde forman el ANR. Si estos axones están sanos, previsiblemente la CFNR está sana y con un grosor adecuado, y por tanto el ANR también tiene un tamaño adecuado, por lo que podemos afirmar que es un resultado esperable desde el punto de vista oftalmológico.

Hemos realizado un análisis detallado de la correlación entre el ANR y cada uno de los 4 cuadrantes en los que se divide la CFNR durante la captura de imágenes por OCT. Los datos se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11. Correlación en el grupo de no fumadores entre el ANR y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	0'604	<0'001*	0'198	0'177	0'322	0'026*	0'511	<0'001*
	OI	0'532	<0'001*	0'217	0'151	0'142	0'354	0'553	<0'001*
	M	0'646	<0'001*	0'220	0'147	0'212	0'162	0'634	<0'001*

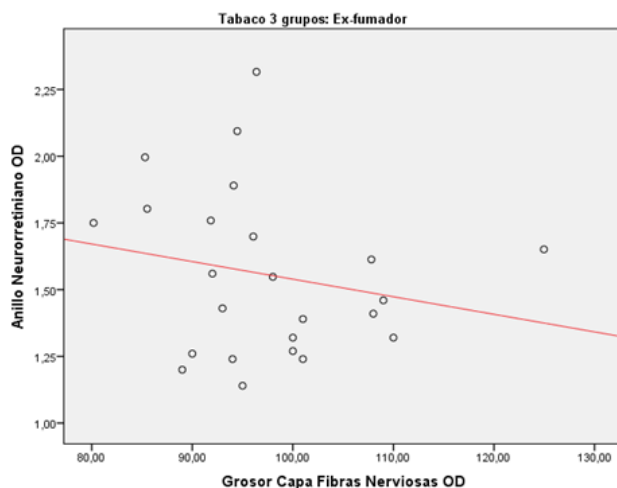
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neurorretiniano; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

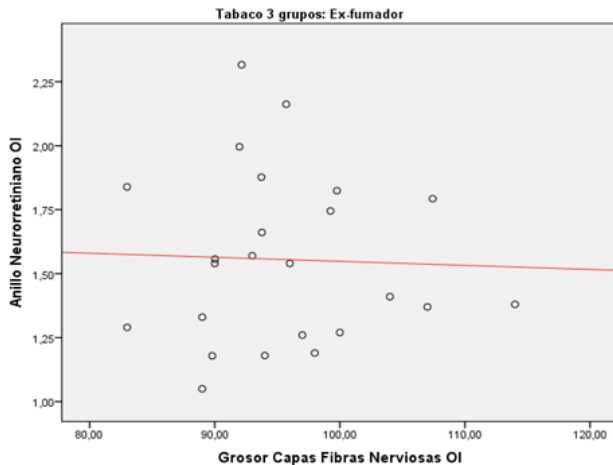
Encontramos resultados estadísticamente significativos en esta correlación en los cuadrantes superior y temporal, pero no en el inferior ni el nasal.

A continuación mostramos los resultados para el grupo de ex fumadores en las gráficas 13 a 15.

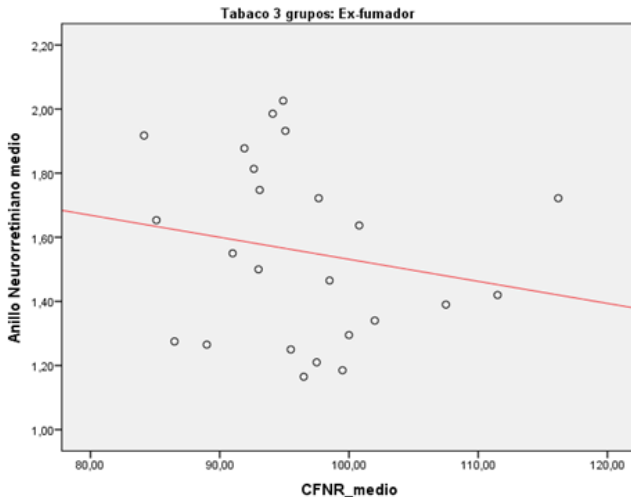
**Gráfica 13: Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de ex fumadores**



**Gráfica 14: Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de ex fumadores**



**Gráfica 15: Relación entre el ANR y la CFNR media del grupo de ex fumadores**





Como podemos observar en las gráficas, y según la correlación de Pearson en este grupo, existe una correlación negativa débil entre el grosor del ANR y la CFNR, que en ningún caso alcanza la significación estadística. Según estos resultados, a menor grosor del ANR deberíamos tener un mayor grosor de la CFNR, algo dudoso desde el punto de vista oftalmológico. Probablemente, y puesto que las correlaciones no son significativas, el haber obtenido unos coeficientes negativos se ha debido al azar, y no a una relación real entre los parámetros estudiados.

Decidimos acometer de nuevo el análisis por cuadrantes de la CFNR. Los resultados de la correlación con el ANR se muestran en la tabla 12.

**Tabla 12. Correlación en el grupo de ex fumadores entre el ANR y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes**

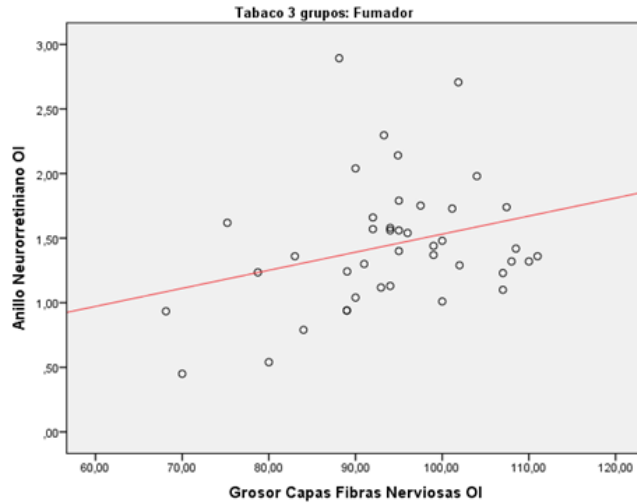
		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	-0'189	0'378	-0'244	0'250	-0'182	0'394	-0'054	0'804
	OI	-0'457	0'025*	0'054	0'801	0'019	0'930	0'459	0'024*
	M	-0'378	0'069	-0'212	0'320	0'147	0'492	0'173	0'419

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neuroretiniano; EP: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

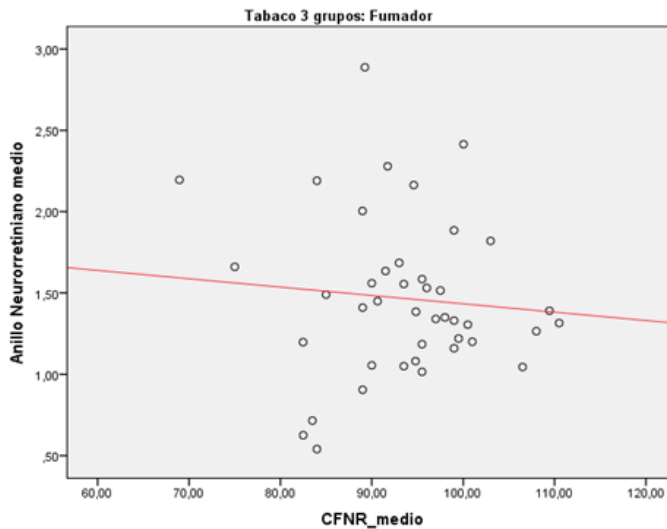
\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )



**Gráfica 17: Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de fumadores**



**Gráfica 18: Relación entre el ANR y la CFNR media para el grupo de fumadores**



En esta ocasión los resultados han sido dispares, obteniendo datos a favor de una correlación negativa en el OD y una correlación positiva en el OI, de ahí que la media sea una correlación negativa muy débil, próxima a la ausencia de correlación, es decir, que según estos resultados no influye el grosor de la CFNR en el grosor del ANR. Los únicos datos que salen estadísticamente significativos en esta ocasión son los del OD.

Desde el punto de vista oftalmológico es un resultado interesante, pero a la vez controvertido por las particularidades que hemos comentado anteriormente. No obstante, es plausible que el nervio óptico precisara una mayor afectación generalizada de las fibras nerviosas para que se afectase el grosor del ANR.

En el caso de las neuropatías tóxicas, en general, el efecto de los tóxicos sobre el nervio óptico predomina y se manifiesta más precozmente en las fibras ganglionares de pequeño calibre (sistema parvocelular) que se concentran en el haz papilomacular. Estas fibras se localizan en el cuadrante temporal del disco, por lo que dicho cuadrante suele ser el más afectado<sup>99</sup>.

Por tanto, intentando explicar estos hallazgos, hipotetizamos que al tratarse de participantes fumadores sanos, el adelgazamiento de la CFNR puede haber sido sectorial, afectando únicamente a alguno de los cuadrantes en los que dividimos el nervio óptico para hacer estos análisis, y que por tanto no se haya registrado un adelgazamiento generalizado del ANR en los resultados, dando la sensación de que no se ven influenciados entre sí.

Para confirmar o no nuestra hipótesis de trabajo, hemos realizado de nuevo el análisis de estos datos, pero en este caso, estudiando cada uno de los cuadrantes del nervio óptico, y su correlación con el ANR, datos que se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13. Correlación en el grupo de fumadores entre el ANR y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	-0'095	0'533	-0'359	0'015*	-0'261	0'083	0'270	0'072
	OI	0'312	0'039*	-0'029	0'851	0'217	0'157	0'350	0'020*
	M	0'106	0'493	-0'250	0'102	-0'041	0'790	0'317	0'036*

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neurorretiniano; EP: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

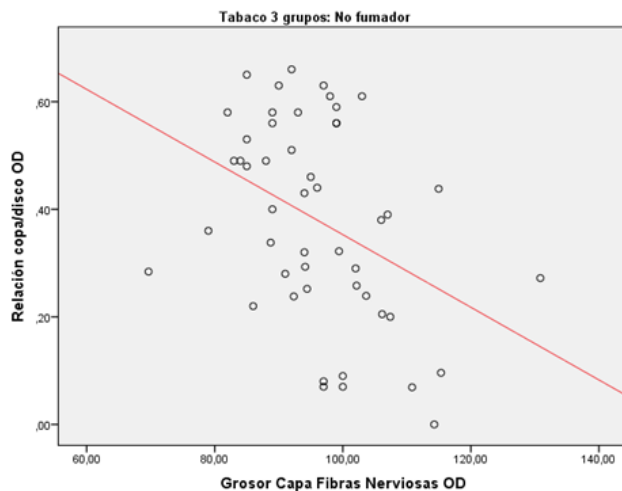
Efectivamente, vemos que se produce una correlación estadísticamente significativa entre el grosor medio de la CFNR en el cuadrante temporal y el ANR. Esto nos permite afirmar que la afectación del cuadrante temporal de la CFNR en nuestros pacientes sanos fumadores se correlaciona con el grosor del ANR.

- Relación excavación papilar / capa de fibras nerviosas

El siguiente parámetro que hemos analizado es la relación entre el tamaño de la E/P y el grosor de la CFNR. Nuevamente encontramos resultados dispares entre los diferentes grupos de estudio.

En las gráficas 19 a 21 mostramos los resultados para el grupo de no fumadores.

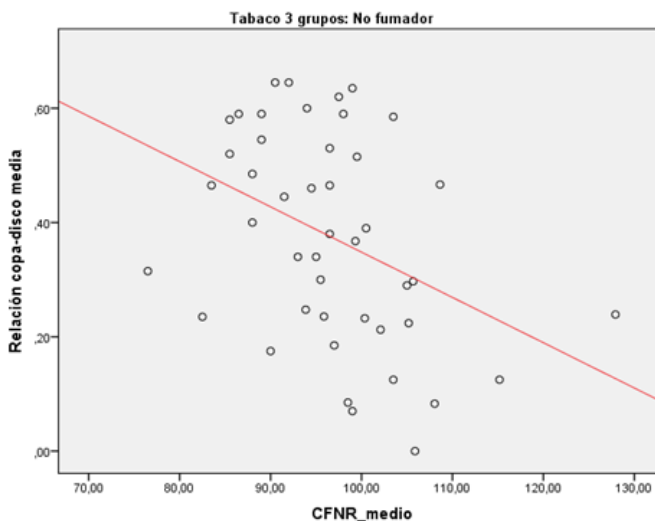
**Gráfica 19: Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de no fumadores**



**Gráfica 20: Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de no fumadores**



**Gráfica 21: Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de no fumadores**



Como podemos observar en las gráficas, y según la correlación de Pearson, existe una correlación negativa o inversa, estadísticamente significativa, entre la E/P y la CFNR en el grupo de no fumadores, es decir, a menor grosor de la CFNR, mayor tamaño de la E/P. Este resultado también es esperable desde el punto de vista oftalmológico, ya que la E/P es la porción del nervio óptico desprovista de axones, por lo que es lógico pensar que cuanto más adelgazada esté la CFNR, menos axones llegan para formar el ANR, y por tanto la E/P será mayor.

En la tabla 14 mostramos los datos del análisis por cuadrantes de la CFNR, y su correlación con el tamaño de la E/P.

**Tabla 14. Correlación en el grupo de no fumadores entre la E/P y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
E/P	OD	-0'374	0'009*	-0'254	0'081	-0'087	0'557	-0'450	0'001*
	OI	-0'291	0'052	-0'135	0'378	0'017	0'910	-0'331	0'026*
	M	-0'392	0'008*	-0'207	0'172	-0'034	0'823	-0'427	0'003*

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

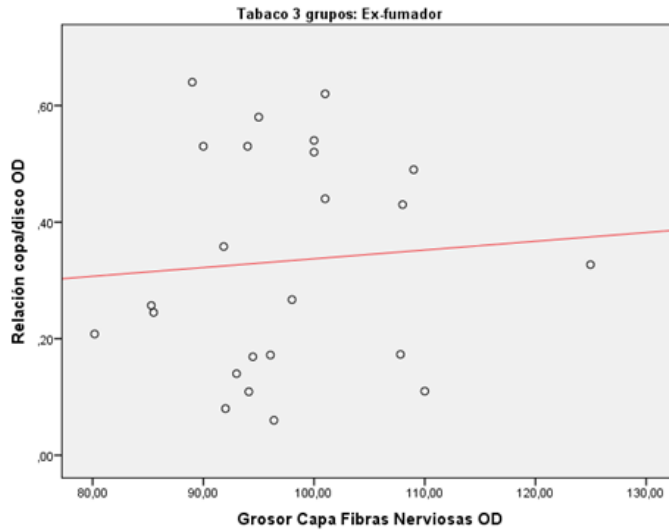
\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Al igual que en el análisis con el ANR, encontramos una correlación significativa entre el grosor de la CFNR y el tamaño de la E/P en los cuadrantes superior y temporal, pero no en el inferior ni el nasal.

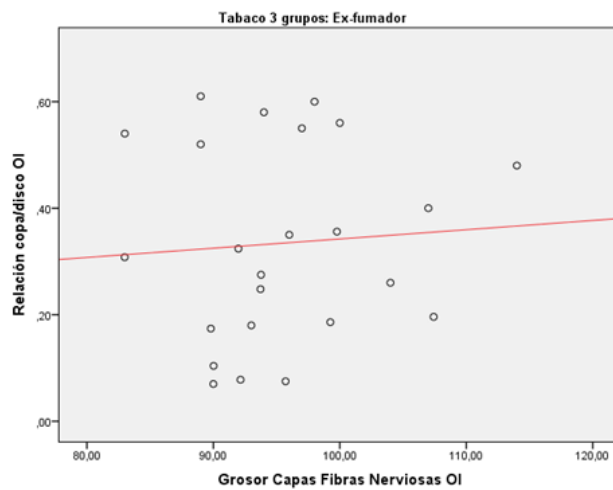
A continuación mostramos los resultados para el grupo de ex fumadores (gráficas 22 a 24).



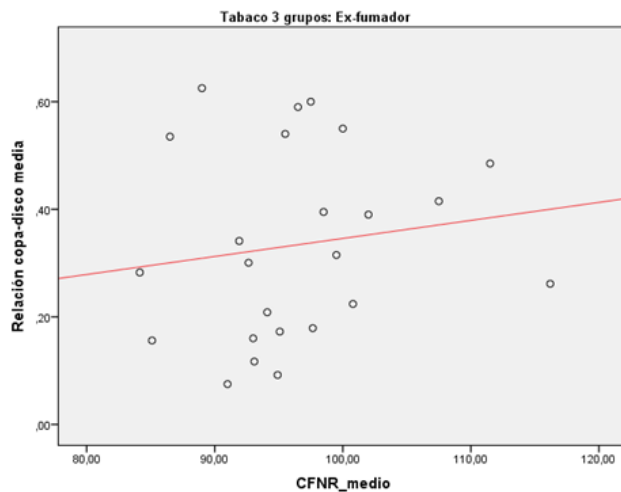
**Gráfica 22: Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de ex fumadores**



**Gráfica 23: Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de ex fumadores**



**Gráfica 24: Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de ex fumadores**



La correlación de Pearson en este grupo muestra unos valores próximos a 0, lo que indicaría una ausencia de correlación entre el tamaño de la E/P y el grosor de la CFNR en el grupo de ex fumadores. No obstante, no hemos alcanzado la significación estadística ni en el OD ni en el OI, y por tanto tampoco en la media.

Realizamos de nuevo el análisis por cuadrantes. Los resultados se muestran en la tabla 15.

**Tabla 15. Correlación en el grupo de ex fumadores entre la E/P y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
E/P	OD	0'146	0'496	0'118	0'583	-0'034	0'874	-0'110	0'610
	OI	0'212	0'321	0'127	0'556	-0'037	0'864	-0'288	0'173
	M	0'245	0'249	0'201	0'345	-0'027	0'900	-0'173	0'419

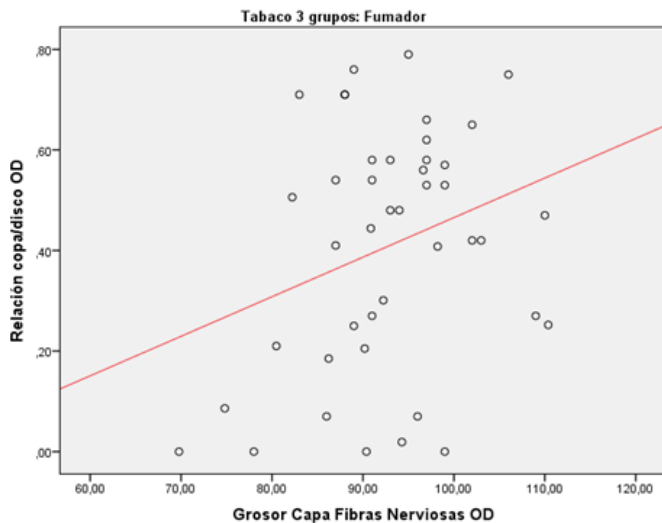
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

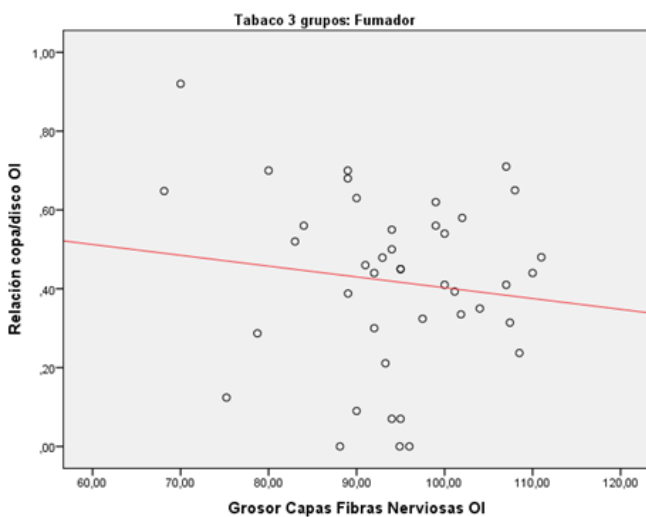
No encontramos correlación significativa en ninguno de los 4 cuadrantes. Ya hemos comentado que el bajo tamaño muestral en este grupo podría influir en los resultados, lo que tendremos que tener en cuenta en futuras investigaciones.

En las gráficas 25 a 27 mostramos los resultados en el grupo de fumadores.

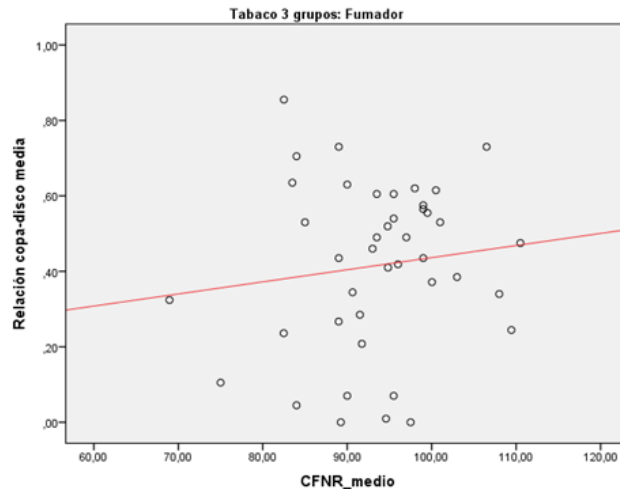
**Gráfica 25: Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de fumadores**



**Gráfica 26: Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de fumadores**



**Gráfica 27: Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de fumadores**



Según estos resultados, en el grupo de fumadores se observa una correlación positiva entre el tamaño de la E/P y el grosor de la CFNR en el OD, y una correlación negativa en el OI, siendo la media una correlación positiva próxima a la ausencia de correlación. En ningún caso hemos alcanzado la significación estadística, por lo que de nuevo es probable que sea debido al azar.

Tratando de explicar estos resultados, llegamos a la conclusión de nuevo de que, al tratarse probablemente de una afectación sectorial de la CFNR, no se ha registrado en el análisis de resultados ni el adelgazamiento del ANR ni el aumento de la E/P.

Para confirmar o no esta hipótesis, realizamos de nuevo el análisis por cuadrantes. Los datos se muestran en la tabla 16.

**Tabla 16. Correlación en el grupo de fumadores entre la E/P y el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
E/P	OD	0'051	0'737	0'210	0'165	0'200	0'188	-0'122	0'425
	OI	-0'248	0'105	0'076	0'626	0'080	0'607	-0'126	0'415
	M	-0'099	0'522	0'190	0'217	0'171	0'268	-0'114	0'463

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neuroretiniano; EP: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

En esta ocasión no hemos encontrado resultados significativos en ninguno de los cuadrantes. Nuestra hipótesis es que al tratarse de individuos sanos, aunque sí hubiera un adelgazamiento en el cuadrante temporal de la CFNR, éste no llega a afectar a la E/P, ya que en este caso tendríamos posiblemente una afectación en el CV, y en no estaríamos ante un sujeto sano sino ante uno con enfermedad establecida. Estos resultados son interesantes en el contexto de que reforzarían la importancia de una intervención temprana sobre el abandono del hábito tabáquico, ya que así se podría potencialmente evitar una progresión del daño estructural.

## 2.2. Relación con el tabaco

A continuación, mostramos nuestros resultados sobre las características del hábito tabáquico y su influencia en cada uno de los parámetros papilares analizados.

- 2.2.1 Relación entre el tabaco y la capa de fibras nerviosas

En la tabla 17 mostramos los resultados del grosor de la CFNR tanto para el OD y el OI, como la media de resultados, en los 3 grupos de estudio.

**Tabla 17. Espesor de la CFNR según hábito tabáquico (3 grupos)**

		No fumador	Ex fumador	Fumador	p
CFNR ( $\mu\text{m}$ )	OD	96'1 $\pm$ 10'8	97'4 $\pm$ 9'7	92'9 $\pm$ 8'8	0'139
	OI	96'3 $\pm$ 9'0	95'4 $\pm$ 7'5	94'2 $\pm$ 10'2	0'571
	M	96'6 $\pm$ 9'1	96'4 $\pm$ 7'7	93'6 $\pm$ 8'6	0'214

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Nuestros resultados no alcanzan la significación estadística, aunque la CFNR se muestra adelgazada en el grupo de fumadores con respecto al grupo de no fumadores, tanto en el OD como en el OI, por lo que los datos son inferiores cuando se consideró la media de ambos. El no haber obtenido diferencias estadísticamente significativas podría ser debido al tamaño muestral.

Esto concuerda con todos los estudios consultados, en los que se detecta una reducción del grosor de la CFNR en relación con el tabaco. Este adelgazamiento de la CFNR es debido a la afectación de los axones de las CGR, secundario al daño mitocondrial que se produce por un aumento del estrés oxidativo debido al consumo de tabaco.

Algunos autores como Ahuja et al.<sup>145</sup>, Moura y Monteiro<sup>40</sup>, Lima et al.<sup>168</sup>, Dervisogullari<sup>170</sup> o El-Shazly<sup>121</sup> muestran en sus estudios un adelgazamiento estadísticamente significativo de la CFNR.

Para ver porqué en estos estudios sí que se ha alcanzado la significación estadística, hemos decidido hacer una revisión de los mismos para comprobar diferentes factores que puedan haber influido en la disparidad de resultados.

Los factores que hemos comparado han sido el tamaño muestral, la raza de la población de estudio, o si los participantes de estos estudios tenían un déficit nutricional o un consumo de alcohol asociado que pudiera acelerar la afectación de la CFNR.

En el trabajo de Ahuja et al.<sup>145</sup> en 2017 se estudiaron 200 ojos de pacientes alcohólicos y/o fumadores crónicos reclutados de clínicas de desintoxicación y con una historia de consumo de al menos 5 años (casos), y otros 200 ojos en participantes sanos (controles). Todos los casos y controles fueron hombres de raza india, con una media de edad de  $39'5 \pm 10'1$  y  $43'1 \pm 10'0$  años respectivamente. Sí tuvieron en cuenta la severidad del consumo de alcohol y tabaco, usando el *Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)*, que es una herramienta de *screening* desarrollada por la OMS, y la escala *Fagerstorm Nicotine Dependence (FTND)* respectivamente. El consumo de tabaco era fumado o mascado. Al tratarse de grandes fumadores y/o bebedores, un 6% de los casos tenían signos en el fondo de ojo o datos en las exploraciones complementarias de afectación del nervio óptico compatible con neuropatía óptica tóxica tabaco-alcohol. Un 62% de los casos eran fumadores y bebedores, lo que aumenta el riesgo de neuropatía. En sus resultados encuentran un adelgazamiento de la CFNR en todos los casos respecto a los controles, con mayor severidad en los grandes fumadores o bebedores; en el caso de los bebedores los resultados no son estadísticamente significativos, pero en el caso de los fumadores sí que lo eran, excepto en el cuadrante nasal.

Por otra parte, Moura y Monteiro<sup>40</sup> en 2010 estudiaron tres pacientes con pérdida progresiva de visión, es decir, con síntomas de neuropatía



óptica tóxica ya establecida. Los tres pacientes eran varones con un elevado consumo diario de tabaco y alcohol de alta graduación. En su estudio encuentran una pérdida de CFNR en el cuadrante temporal en dos de los casos, pero en el tercero encuentran un edema de papila temporal que según los autores podría ser por una neuropatía activa en el momento del estudio.

Lima et al.<sup>168</sup> en 2006 analizaron la CFNR mediante GDx a 46 ojos de 23 varones argentinos, usuarios crónicos de tabaco y alcohol, y se comparó con un grupo de controles de la misma edad, género y raza. El consumo de alcohol era de entre 2 y 5 litros diarios en un período que variaba entre 10 y 40 años, y el consumo medio de tabaco era de más de un paquete al día, durante 14 a 36 años. En sus resultados, ellos observan una pérdida de fibras nerviosas en el 43'4% de los pacientes del grupo de estudio, comparado con el 18'7% de los controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

También Dervisogullari<sup>170</sup> en 2015 analizó los efectos del tabaco en la CFNR y en el complejo CCG-plexiforme interna. Para ello estudiaron 44 sujetos (32 hombres, 12 mujeres) con una historia de consumo de tabaco de al menos un paquete de cigarrillos al día durante un mínimo de 10 años, y lo compararon con un grupo control de 44 sujetos no fumadores (36 hombres y 8 mujeres). Todos los participantes tenían entre 20 y 50 años. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor del complejo CCG-plexiforme interna, pero sí encontraron un adelgazamiento significativo en la media de la CFNR en el grupo de fumadores respecto al grupo de no fumadores. Por cuadrantes, el inferior y el superior estaban adelgazados en el grupo de fumadores, pero no el nasal ni el temporal; estos resultados nos llaman la atención puesto que el cuadrante más sensible al daño por el consumo de tabaco es el temporal, que está formado por los axones del haz papilomacular, que son más vulnerables al daño

mitocondrial<sup>145</sup>. Los propios autores postulan que este resultado podría deberse al pequeño tamaño de la muestra.

Finalmente, El-Shazly et al.<sup>121</sup> en 2017 evalúan cambios estructurales y funcionales en la CFNR y en la CCG de 80 fumadores crónicos (al menos 10 cigarrillos al día durante los últimos 10 años), y los comparan con 80 fumadores pasivos sanos mediante OCT y pERG. No estudian a sujetos sanos sin exposición pasiva al humo del tabaco por la alta prevalencia de tabaquismo en la población egipcia. Todos los participantes tienen entre 25 y 35 años. Ellos encuentran un adelgazamiento estadísticamente significativo de los cuadrantes inferior y superior de la CFNR de los sujetos fumadores, pero no en los cuadrantes nasal y temporal ni en la media. Tampoco encuentran diferencias significativas en el grosor de la CCG entre los dos grupos de estudio a diferencia de otros trabajos. A nivel funcional, no encontraron diferencias significativas en la amplitud y latencia de la onda P50, pero sí en la onda N95 (esta onda parece que se genera en las células ganglionares). Este adelgazamiento de la CFNR vieron que estaba relacionado fundamentalmente con el número de cigarrillos por día, los niveles en orina de cotinina (la cotinina es un metabolito de la nicotina que se utiliza para medir la exposición al humo del tabaco) y la latencia y amplitud de la onda N95 del pERG.

Tras revisar detalladamente estos estudios, comprobamos que en tres de ellos analizan pacientes que consumen conjuntamente tabaco y alcohol, por lo que tienen mayor riesgo de afectación del nervio óptico, y por tanto la posibilidad de que el adelgazamiento de la CFNR sea estadísticamente significativa con respecto a los controles es mayor que en nuestro caso, ya que nosotros únicamente hemos estudiado pacientes fumadores. Además, en el trabajo de Moura y Monteiro todos los pacientes tenían disminución de la agudeza visual, por lo que no se trataba de participantes sanos sino ya de pacientes con neuropatía óptica tóxica establecida, por lo que tampoco es comparable a nuestro estudio.

Únicamente Dervisogullari y El-Shazly podrían haber diseñado su estudio de forma similar a nuestro trabajo, aunque ellos establecen un consumo mínimo de tabaco en cantidad y duración, y nosotros no hemos establecido ningún consumo mínimo porque pretendemos ver la afectación del tabaco en la CFNR con cualquier consumo, para comprobar si ya, desde fases muy tempranas, se produce afectación en el grosor de la CFNR y en el resto de parámetros papilares.

Como hemos comentado previamente, Ahuja et al.<sup>145</sup> argumentan que el daño mitocondrial que se produce como consecuencia de la sobreproducción de ROS secundaria al consumo de tabaco, produce una pérdida axonal preferentemente en las neuronas del sistema parvocelular situadas en el haz papilomacular, por lo que el sector de la CFNR que se ve más afectado en las neuropatías ópticas tóxicas es el temporal, como así demuestran Moura y Monteiro<sup>40</sup> en sus pacientes con neuropatía óptica tabaco-alcohol. A pesar de esta base teórica, en la que el cuadrante temporal debería ser el primero en afectarse, Dervisogullari<sup>170</sup> y El-Shazly et al.<sup>121</sup> encuentran un adelgazamiento significativo en el grupo de fumadores en los sectores superior e inferior, pero no en el nasal ni el temporal. Estos resultados podrían deberse a un pequeño tamaño muestral según postulan los propios autores.

Nosotros también hemos querido profundizar en el análisis de la CFNR estudiando cada uno de los cuatro sectores en los que la OCT divide a la CFNR al hacer el análisis de las imágenes, para ver si efectivamente también encontramos un adelgazamiento significativo en alguno de los cuadrantes. Los datos quedan resumidos en la tabla 18.

**Tabla 18. Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes entre los 3 grupos de estudio**

		No fumador (n=49)	Ex fumador (n=24)	Fumador (n=43)	p
CFNR_sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	115'6 $\pm$ 14'8	115'7 $\pm$ 17'3	113'1 $\pm$ 17'2	0'711
	OI	120'4 $\pm$ 12'8	119'2 $\pm$ 15'6	117'1 $\pm$ 19'3	0'613
	M	118'2 $\pm$ 12'7	117'4 $\pm$ 15'1	115'1 $\pm$ 17'0	0'606
CFNR_inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	126'9 $\pm$ 18'7	125'8 $\pm$ 17'2	120'9 $\pm$ 14'3	0'202
	OI	125'5 $\pm$ 14'3	123'8 $\pm$ 16'7	123'2 $\pm$ 15'0	0'766
	M	126'2 $\pm$ 15'2	124'8 $\pm$ 15'5	122'0 $\pm$ 13'4	0'392
CFNR_nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	77'0 $\pm$ 13'3	80'6 $\pm$ 12'4	71'8 $\pm$ 13'3 <sup>a,b</sup>	0'022*
	OI	75'2 $\pm$ 13'5	74'5 $\pm$ 9'8	71'2 $\pm$ 14'0	0'320
	M	75'7 $\pm$ 11'3	77'5 $\pm$ 9'9	71'5 $\pm$ 12'8	0'082
CFNR_tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	66'4 $\pm$ 14'3	66'7 $\pm$ 15'2	69'9 $\pm$ 11'5	0'417
	OI	65'8 $\pm$ 14'9	63'8 $\pm$ 14'3	66'2 $\pm$ 10'6	0'750
	M	66'5 $\pm$ 13'5	65'2 $\pm$ 14'2	68'1 $\pm$ 10'5	0'654

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

a: Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ ) respecto al grupo de no fumadores

b: Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ ) respecto al grupo de ex fumadores

Únicamente hemos detectado una diferencia estadísticamente significativa en el OD del cuadrante nasal, por lo que según nuestros datos, no podemos asegurar que haya diferencias entre los 3 grupos de estudio en cuanto al grosor medio de cada uno de los cuadrantes de la CFNR, por lo que no podemos confirmar los datos previos analizados de otros estudios.

A continuación realizamos el análisis en función del género, para ver si hay diferencias en cuanto al grosor de la CFNR. Los resultados para el grupo de fumadores se presentan en la tabla 19.

**Tabla 19. Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en el grupo de no fumadores según género**

		Hombre (n= 15)	Mujer (n= 34)	p
CFNR-sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	120'1 $\pm$ 19'3	113'6 $\pm$ 11'9	0'162
	OI	128'3 $\pm$ 13'9	117'3 $\pm$ 11'1	0'007*
	M	122'8 $\pm$ 15'6	115'6 $\pm$ 10'7	0'066
CFNR-inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	129'3 $\pm$ 21'1	125'9 $\pm$ 17'8	0'566
	OI	124'6 $\pm$ 10'0	125'8 $\pm$ 15'8	0'805
	M	127'4 $\pm$ 15'2	125'7 $\pm$ 15'9	0'719
CFNR-nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	79'4 $\pm$ 14'7	76'0 $\pm$ 12'8	0'414
	OI	76'6 $\pm$ 13'9	74'6 $\pm$ 13'5	0'649
	M	78'3 $\pm$ 13'5	75'8 $\pm$ 11'4	0'499
CFNR-tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	70'6 $\pm$ 21'1	64'5 $\pm$ 9'7	0'175
	OI	72'8 $\pm$ 20'5	63'1 $\pm$ 11'2	0'045*
	M	70'8 $\pm$ 19'3	63'5 $\pm$ 8'9	0'184

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Hemos detectado una diferencia estadísticamente significativa en el OI, tanto en el cuadrante superior como en el temporal entre ambos grupos, siendo el grosor de la CFNR significativamente menor en las mujeres.

En la tabla 20 mostramos los resultados para el grupo de ex fumadores.

**Tabla 20. Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en el grupo de ex fumadores según género**

		Hombre (n= 13)	Mujer (n= 11)	p
CFNR-sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	115'3 $\pm$ 19'6	116'1 $\pm$ 14'9	0'915
	OI	118'0 $\pm$ 17'5	120'6 $\pm$ 13'6	0'699
	M	116'7 $\pm$ 17'0	118'3 $\pm$ 13'1	0'794
CFNR-inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	125'2 $\pm$ 22'3	126'6 $\pm$ 9'0	0'839
	OI	122'1 $\pm$ 21'2	125'8 $\pm$ 9'6	0'576
	M	123'6 $\pm$ 20'0	126'2 $\pm$ 8'2	0'678
CFNR-nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	83'2 $\pm$ 15'5	77'6 $\pm$ 7'0	0'257
	OI	75'5 $\pm$ 8'8	73'2 $\pm$ 11'2	0'569
	M	79'4 $\pm$ 11'0	75'4 $\pm$ 8'3	0'336
CFNR-tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	67'5 $\pm$ 19'7	65'7 $\pm$ 7'9	0'765
	OI	66'3 $\pm$ 18'0	60'7 $\pm$ 8'0	0'327
	M	66'9 $\pm$ 18'2	63'2 $\pm$ 7'4	0'513

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
 CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

En esta ocasión no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Finalmente, en la tabla 21 mostramos los resultados para el grupo de fumadores.

**Tabla 21. Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en el grupo de fumadores según género**

		Hombre (n= 22)	Mujer (n= 21)	p
CFNR-sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	114'3 $\pm$ 16'9	110'9 $\pm$ 18'1	0'531
	OI	120'0 $\pm$ 20'6	112'6 $\pm$ 17'4	0'213
	M	117'1 $\pm$ 17'9	111'7 $\pm$ 16'0	0'306
CFNR-inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	121'1 $\pm$ 15'1	119'6 $\pm$ 13'9	0'725
	OI	124'6 $\pm$ 16'5	121'1 $\pm$ 14'0	0'459
	M	122'9 $\pm$ 14'5	120'4 $\pm$ 12'7	0'546
CFNR-nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	73'4 $\pm$ 12'4	69'1 $\pm$ 13'6	0'298
	OI	70'5 $\pm$ 11'1	71'3 $\pm$ 15'9	0'843
	M	71'9 $\pm$ 11'0	70'2 $\pm$ 13'8	0'662
CFNR-tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	70'2 $\pm$ 12'1	68'6 $\pm$ 10'9	0'650
	OI	65'9 $\pm$ 9'6	66'0 $\pm$ 12'0	0'967
	M	68'1 $\pm$ 10'2	67'3 $\pm$ 11'0	0'821

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Tampoco en esta ocasión hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en función del género, por lo que podemos confirmar con nuestros datos que no hay diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la incidencia del tabaco en el grosor de la CFNR.

La hipótesis que planteamos para explicar la ausencia de significación en los resultados que hemos obtenido en cuanto al grosor de la CFNR en función del hábito tabáquico, y que es diferente al resto de trabajos, es que hemos incluido cualquier sujeto que fume, independientemente de la cantidad de cigarrillos o del tiempo que lleve fumando, por lo que la gravedad del adelgazamiento es previsiblemente menor que en los grandes fumadores.

Hemos podido comprobar que los criterios de inclusión de participantes en los diferentes estudios son dispares. En el trabajo de Ahuja et al.<sup>145</sup> consideran una historia de consumo mínima de 5 años, aunque no especifican la cantidad de cigarrillos consumida al día. En el estudio de Lima<sup>168</sup> el consumo mínimo de cigarrillos era de un paquete al día, y el paciente que menos tiempo llevaba fumando lo hacía 14 años, aunque no están bien definidos los criterios de inclusión que han considerado al respecto. Dervisogullari<sup>170</sup> diseñó unos criterios de inclusión específicos para un consumo mínimo de un paquete al día, durante un tiempo mínimo de exposición de 10 años. Finalmente, en el trabajo de El-Shazly et al.<sup>121</sup> los criterios de inclusión definidos son un consumo mínimo de 10 cigarrillos durante al menos 10 años. En este sentido, no hemos tenido en cuenta el trabajo de Moura y Monteiro<sup>40</sup> porque sus pacientes ya tienen neuropatía óptica tóxica establecida, y por tanto no podemos compararlo con nuestro trabajo.

Hemos resumido todos los parámetros analizados y los resultados que se han obtenidos en los estudios que hemos revisado en la tabla 22.



**Tabla 22. Estudio comparativo entre los diferentes trabajos analizados**

	Tamaño muestral	Tabaco	Alcohol	CFNR	Neuropatía óptica
<b>Ahuja<sup>145</sup></b>	200 (100 casos + 100 controles)	5 años (no específica cantidad)	5 años (no específica cantidad)	Adelgazamiento significativo (S, I y T)	6%
<b>Moura y Monteiro<sup>40</sup></b>	3	Sí (no específica)	Sí (no específica)	Adelgazamiento temporal en 2 (engrosamiento en 1)	100%
<b>Lima<sup>168</sup></b>	23	>1paq/día (14-36 años)	2-5 litros/día (10-40 años)	Adelgazamiento significativo (no específica sector)	
<b>Dervisogullari<sup>170</sup></b>	88 (44 casos + 44 controles)	≥ 1 paq/día (≥ 10 años)	No	Adelgazamiento significativo I y S	
<b>El-Shazly et al.<sup>121</sup></b>	160 (80 casos + 80 controles)	≥ 10 cig/día (≥ 10 años)	No	Adelgazamiento significativo I y S	
<b>Escrivá et al. (mi trabajo)</b>	116 (49 controles + 24 ex fumadores + 43 fumadores)	Cualquier consumo	No	Adelgazamiento no significativo	No

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; S: superior; I: inferior; T: temporal

Debido a la disparidad de criterios de inclusión que hemos encontrado durante la revisión de los diferentes estudios, hemos redefinido nuestro trabajo con los pacientes que ya teníamos seleccionados, y hemos hecho un subanálisis de los datos.

Como hemos comentado previamente, y acorde a lo postulado por el grupo de El-Shazly, la cantidad de cigarrillos consumidos al día parece ser el principal factor de riesgo para el daño del nervio óptico, debido a un efecto neurotóxico directo en el nervio óptico, asociado a la reducción del flujo sanguíneo por el efecto vasoconstrictor de la nicotina<sup>121,170</sup>. Así mismo, se sabe que cuanto más prolongada es la exposición al tabaco, mayor es el riesgo de desarrollar afectación del nervio óptico por un daño indirecto de los estímulos inflamatorios<sup>115,147,148,149</sup>.

Por eso hemos realizado de nuevo el análisis entre el consumo de tabaco y el espesor de la CFNR, pero hemos dividido a los pacientes fumadores en dos grupos en función del tiempo de exposición y de la cantidad de cigarrillos consumida. Así, en el grupo de fumadores 1 hemos incluido a aquellos sujetos que fuman desde hace menos de 5 años y/o que fuman menos de 1 paquete al día, y en el grupo de fumadores 2 a los que fuman un mínimo de 1 paquete diario al menos durante los últimos 5 años.

Las características sociodemográficas y clínicas de los participantes teniendo en cuenta esta nueva distribución se muestran en la tabla 23.

**Tabla 23. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes**

		No fumador (n=49)	Ex fumador (n=24)	Fumador 1 (n=32)	Fumador 2 (n=11)	p
<b>EDAD (años)</b>		55'9 ± 17'2	53'4 ± 12'5	50'5 ± 12'6	46'0 ± 10'0	0'091
<b>GÉNERO (% H/M)</b>		30'6 / 69'4	54'2 / 45'8	50'0 / 50'0	54'5 / 45'5	0'137
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'992 ± 0'057	0'987 ± 0'045	0'981 ± 0'059	0'982 ± 0'012	0'265
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	0'967 ± 0'076	0'990 ± 0'054	1'000 ± 0'000	0'014*
	<b>M</b>	0'992 ± 0'057	0'977 ± 0'055	0'986 ± 0'050	0'991 ± 0'020	0'717
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'379 ± 0'185	0'333 ± 0'190	0'452 ± 0'211	0'444 ± 0'227	0'161
	<b>OI</b>	0'368 ± 0'185	0'334 ± 0'183	0'449 ± 0'202	0'417 ± 0'204	0'159
	<b>M</b>	0'375 ± 0'182	0'334 ± 0'176	0'464 ± 0'178	0'430 ± 0'212	0'083
<b>ANR</b>	<b>OD</b>	1'52 ± 0'43	1'56 ± 0'31	1'58 ± 0'61	1'20 ± 0'33	0'094
	<b>OI</b>	1'49 ± 0'38	1'56 ± 0'33	1'48 ± 0'53	1'38 ± 0'36	0'602
	<b>M</b>	1'51 ± 0'40	1'56 ± 0'28	1'53 ± 0'52	1'29 ± 0'32	0'350
<b>CFNR</b>	<b>OD</b>	96'1 ± 10'8	97'4 ± 9'7	92'9 ± 9'7	92'7 ± 6'0	0'360
	<b>OI</b>	96'3 ± 9'0	95'4 ± 7'5	93'3 ± 11'0	96'4 ± 7'0	0'564
	<b>M</b>	96'6 ± 9'1	96'4 ± 7'7	93'2 ± 9'6	94'6 ± 4'7	0'501

Los datos muestran la media ± desviación estándar

Fumador 1: fuma desde hace menos de 5 años y/o menos de 1 paquete diario; Fumador 2: fuma desde hace un mínimo de 5 años y un mínimo de 1 paquete diario; H/M: hombre/mujer; AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Vemos como no existen diferencias significativas entre los grupos, a excepción de la agudeza visual del ojo izquierdo que ya hemos explicado con anterioridad.

En la tabla 24 mostramos los resultados de la comparación del grosor de la CFNR en cada uno de los cuatro cuadrantes, en estos nuevos grupos de estudio.

**Tabla 24. Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes entre los 4 grupos de estudio**

		No fumador (n=49)	Ex fumador (n=24)	Fumador 1 (n=32)	Fumador 2 (n=11)	p
CFNR_sup (µm)	OD	115'6 ± 14'8	115'7 ± 17'3	113'3 ± 18'5	110'7 ± 13'9	0'774
	OI	120'4 ± 12'8	119'2 ± 15'6	117'4 ± 19'7	113'3 ± 18'4	0'575
	M	117'8 ± 12'7	117'4 ± 15'1	115'3 ± 17'7	112'0 ± 15'2	0'650
CFNR_inf (µm)	OD	126'9 ± 18'7	125'8 ± 17'2	118'3 ± 15'4	126'6 ± 8'7	0'133
	OI	125'5 ± 14'3	123'8 ± 16'7	119'7 ± 16'1	132'4 ± 6'2	0'091
	M	126'2 ± 15'2	124'8 ± 15'5	119'0 ± 14'2	129'5 ± 7'0	0'096
CFNR_nas (µm)	OD	77'0 ± 13'3	80'6 ± 12'4	70'9 ± 13'1	72'3 ± 13'4	0'034*
	OI	75'2 ± 13'5	74'5 ± 9'8	71'3 ± 12'7	69'6 ± 16'3	0'422
	M	76'5 ± 12'0	77'5 ± 9'9	71'1 ± 12'0	71'0 ± 13'9	0'088
CFNR_tem (µm)	OD	66'4 ± 14'3	66'7 ± 15'2	70'1 ± 11'5	67'6 ± 11'6	0'677
	OI	65'8 ± 14'9	63'8 ± 14'3	66'3 ± 11'3	64'8 ± 8'8	0'901
	M	65'7 ± 13'2	65'2 ± 14'2	68'2 ± 10'8	66'2 ± 9'8	0'802

Los datos muestran la media ± desviación estándar

Fumador 1: fuma desde hace menos de 5 años y/o menos de 1 paquete diario; Fumador 2: fuma desde hace un mínimo de 5 años y un mínimo de 1 paquete diario; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

a: Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ ) respecto al grupo de no fumadores

b: Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ ) respecto al grupo de ex fumadores

En esta ocasión tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos, probablemente porque el tamaño muestral del grupo de fumadores 2, que son los que fuman al menos 1

paquete al día durante un mínimo de 5 años es muy reducido. Nuestros datos confirman en parte que, de continuar con esta línea de neurotoxicidad por el tabaco tan interesante para nosotros, en futuros estudios deberemos aumentar el número de participantes en este grupo.

Por otro lado, hemos comprobado que los resultados obtenidos en el grupo de ex fumadores se muestran dispares, ya que en unas ocasiones son similares a los del grupo de no fumadores, y en otras ocasiones similares a los del grupo de fumadores, por lo que decidimos analizar de manera más detallada el grupo de ex fumadores, clasificando a los participantes en función del tiempo que hacía que habían abandonado el consumo de tabaco.

Puesto que el nervio óptico es parte del SNC, y se ha visto que en otras patologías sistémicas, como el riesgo de accidente cerebrovascular, se considera que el riesgo en pacientes ex fumadores se iguala al de un no fumador a los 10 años de abandono del hábito tabáquico<sup>110,115</sup>, hemos reclasificado a nuestros participantes ex fumadores de modo que aquellos participantes que hacía 10 años o menos que habían dejado de fumar fueron reclasificados en el grupo de fumadores, y aquellos que hacía más de 10 años que habían dejado de fumar, en el grupo de no fumadores.

En primer lugar hemos realizado un análisis de las características de estos dos grupos para comprobar que no hay diferencias significativas.

En la tabla 25 mostramos las características sociodemográficas y clínicas de los participantes, divididos ahora únicamente en dos grupos de estudio (no fumador y fumador), con los criterios antes mencionados.

**Tabla 25. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes divididos en dos grupos de estudio**

		No fumador (n=63)	Fumador (n=53)	p
<b>EDAD (años)</b>		55'5 ± 16'0	50'5 ± 12'5	0'063
<b>GÉNERO (% H/M)</b>		36'5 / 63'5	50'9 / 49'1	0'115
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'992 ± 0'052	0'982 ± 0'054	0'299
	<b>OI</b>	0'993 ± 0'037	0'987 ± 0'055	0'480
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'366 ± 0'185	0'384 ± 0'241	0'658
	<b>OI</b>	0'359 ± 0'186	0'399 ± 0'211	0'281
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'54 ± 0'42	1'50 ± 0'53	0'621
	<b>OI</b>	1'52 ± 0'38	1'47 ± 0'46	0'587
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	96'5 ± 10'8	93'6 ± 8'7	0'121
	<b>OI</b>	96'2 ± 8'3	94'4 ± 10'0	0'311

Los datos muestran la media ± desviación estándar  
H/M: hombre/mujer; AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

En la tabla 26 A y B mostramos estas mismas características, pero dividiendo a los participantes según el género.

**Tabla 26 A. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes, según género**

		HOMBRES		
		No fumador (n=23)	Fumador (n=27)	p
EDAD (años)		56'3 ± 16'1	54'7 ± 10'5	0'674
AVMC	OD	0'978 ± 0'085	0'979 ± 0'057	0'988
	OI	0'990 ± 0'044	0'985 ± 0'053	0'714
E/P	OD	0'350 ± 0'181	0'410 ± 0'222	0'300
	OI	0'336 ± 0'201	0'446 ± 0'186	0'055
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	1'64 ± 0'48	1'45 ± 0'53	0'094
	OI	1'61 ± 0'49	1'42 ± 0'45	0'164
CFNR (µm)	OD	98'4 ± 10'8	94'1 ± 9'1	0'098
	OI	98'9 ± 8'2	94'8 ± 11'8	0'177

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

**Tabla 26 B. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes, según género**

		MUJERES		
		No fumador (n=40)	Fumador (n=26)	p
<b>EDAD (años)</b>		55'1 ± 16'1	46'2 ± 13'2	0'020*
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	1'000 ± 0'000	0'985 ± 0'053	0'083
	<b>OI</b>	0'995 ± 0'032	0'989 ± 0'058	0'605
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'376 ± 0'190	0'357 ± 0'261	0'751
	<b>OI</b>	0'372 ± 0'178	0'353 ± 0'227	0'708
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'49 ± 0'37	1'54 ± 0'54	0'604
	<b>OI</b>	1'46 ± 0'30	1'52 ± 0'48	0'524
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	95'4 ± 10'8	93'1 ± 8'3	0'371
	<b>OI</b>	94'6 ± 8'1	94'0 ± 8'0	0'768

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la edad de las mujeres entre los dos grupos de estudio, siendo las mujeres fumadoras más jóvenes que las no fumadoras, aunque el tamaño muestral es el doble en el grupo de no fumadoras, lo que podría afectar al resultado.

Finalmente, en la tabla 27 mostramos los parámetros clínicos según los años como fumador.



Tabla 27. Parámetros clínicos según los años como fumador

Parámetro		Años	Fumador	p
E/P	OD	1 a 5 años	0'236 ± 0'268	0'739
		6 a 10 años	0'386 ± 0'252	
		11 a 15 años	0'382 ± 0'208	
		16 a 20 años	0'438 ± 0'249	
		21 ó más años	0'384 ± 0'241	
	OI	1 a 5 años	0'262 ± 0'243	0'475
		6 a 10 años	0'373 ± 0'202	
		11 a 15 años	0'375 ± 0'184	
		16 a 20 años	0'461 ± 0'208	
		21 ó más años	0'446 ± 0'243	
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	1 a 5 años	1'68 ± 0'81	0'849
		6 a 10 años	1'42 ± 0'47	
		11 a 15 años	1'58 ± 0'39	
		16 a 20 años	1'40 ± 0'39	
		21 ó más años	1'49 ± 0'76	
	OI	1 a 5 años	1'72 ± 0'80	0'467
		6 a 10 años	1'44 ± 0'32	
		11 a 15 años	1'60 ± 0'45	
		16 a 20 años	1'36 ± 0'37	
		21 ó más años	1'36 ± 0'53	
CFNR (µm)	OD	1 a 5 años	92'7 ± 6'2	0'574
		6 a 10 años	92'9 ± 9'3	
		11 a 15 años	96'3 ± 7'0	
		16 a 20 años	94'4 ± 8'2	
		21 ó más años	93'6 ± 8'7	
	OI	1 a 5 años	88'5 ± 7'0	0'331
		6 a 10 años	93'7 ± 8'9	
		11 a 15 años	98'1 ± 7'4	
		16 a 20 años	95'4 ± 8'3	
		21 ó más años	94'4 ± 10'0	

Los datos muestran la media ± desviación estándar

E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros analizados en función del tiempo de consumo de tabaco, para este nuevo grupo de fumadores.

Una vez analizadas las características sociodemográficas y clínicas de estos dos nuevos grupos de estudio, realizamos la correlación entre los diferentes parámetros clínicos para cada uno de los grupos. Los resultados se muestran en la tabla 28.

**Tabla 28. Correlación entre los parámetros clínicos en cada uno de los grupos estudiados (no fumador / fumador)**

		NO FUMADOR		FUMADOR	
		Pearson	p	Pearson	P
ANR-E/P	OD	-0'749	1'61e-12*	-0'719	6'15e-10*
	OI	-0'717	1'62e-10*	-0'700	3'95e-9*
	M	-0'767	1'43e-12*	-0'707	2'30e-9*
ANR-CFNR	OD	0'360	0'004*	-0'324	0'018*
	OI	0'458	0'0003*	0'243	0'082
	M	0'484	0'0001*	-0'103	0'469
EP-CFNR	OD	-0'308	0'014*	0'254	0'066
	OI	-0'219	0'095	-0'102	0'471
	M	-0'296	0'023*	0'120	0'398

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
 ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación papilar; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Correlación significativa ( $p < 0'05$ )

Como podemos comprobar en la tabla anterior, y como ya ocurría cuando analizamos tres grupos, se han alcanzado resultados estadísticamente significativos en la relación entre el grosor del ANR y el tamaño de la E/P en los dos grupos de estudio, y entre el grosor del ANR y la CFNR, y entre ésta y el tamaño de la E/P únicamente en el grupo de no fumadores.

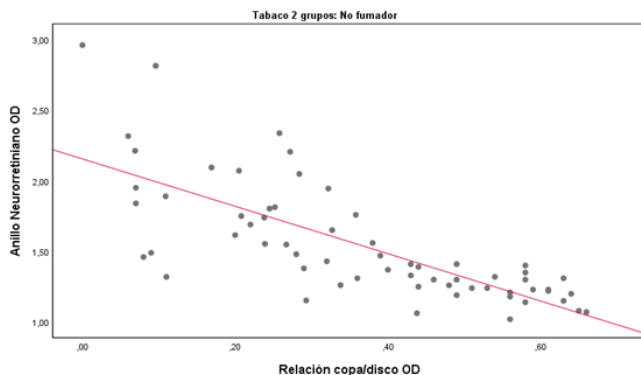
A continuación mostramos de nuevo las gráficas con las correlaciones entre los diferentes parámetros analizados, pero correspondientes al análisis entre dos grupos de estudio (no fumadores y fumadores), según esta nueva distribución de los participantes, para comprobar si existen diferencias con respecto al análisis de los tres grupos previos.

- Relación excavación papilar / anillo neurorretiniano

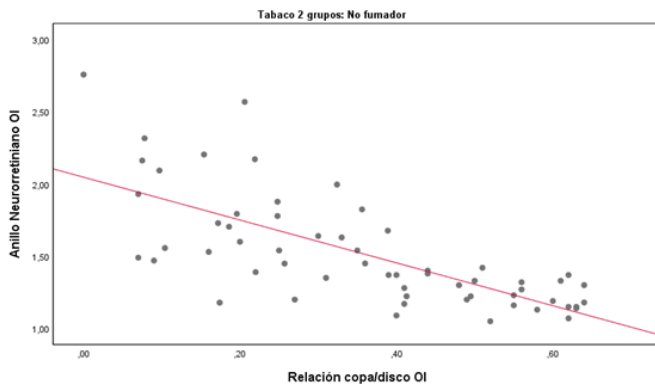
El primer análisis que hemos realizado es la relación entre el tamaño de la E/P y el grosor del ANR. Como podemos ver en las gráficas, hay una relación inversa entre el ANR y la E/P en ambos grupos, resultado esperable desde el punto de vista oftalmológico como ya se ha explicado con anterioridad.

Las gráficas 28 a 30 muestran los resultados para el grupo de no fumadores.

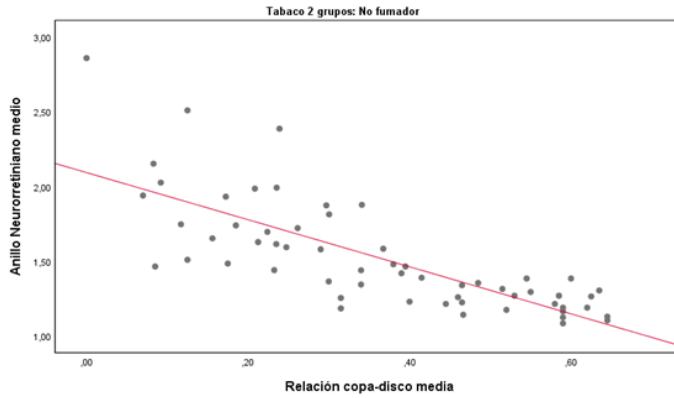
**Gráfica 28: Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de no fumadores**



**Gráfica 29: Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de no fumadores**

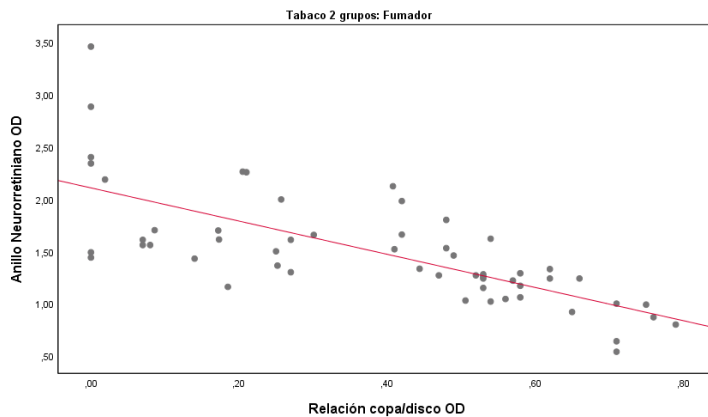


**Gráfica 30: Relación entre el ANR y la E/P media del grupo de no fumadores**

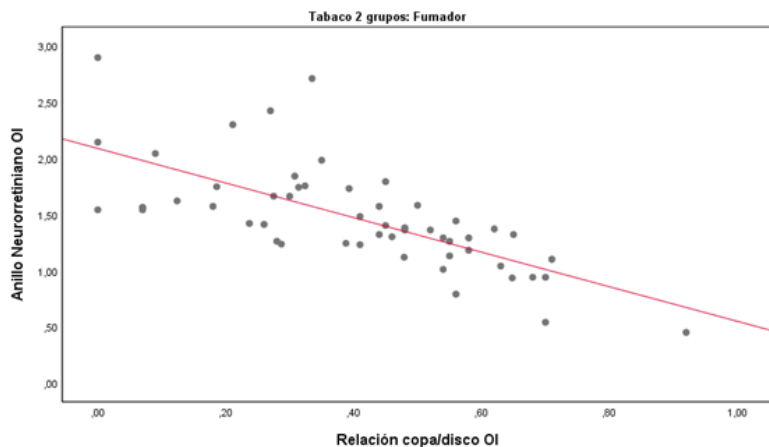


A continuación mostramos los resultados para el grupo de fumadores (gráficas 31 a 33).

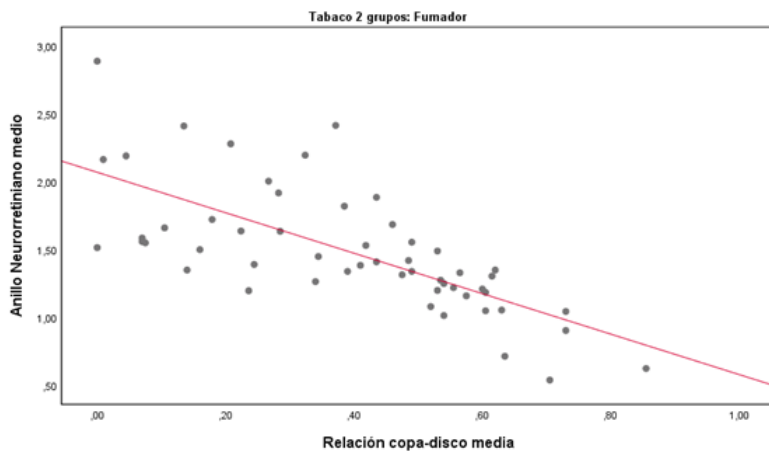
**Gráfica 31: Relación entre el ANR y la E/P del OD del grupo de fumadores**



**Gráfica 32: Relación entre el ANR y la E/P del OI del grupo de fumadores**



**Gráfica 33: Relación entre el ANR y la E/P media del grupo de fumadores**



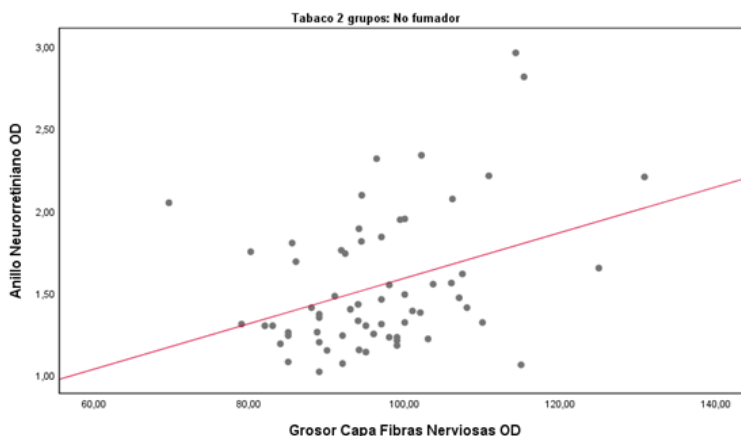
Todos los resultados obtenidos en estas gráficas son equivalentes a los que obtuvimos al analizar tres grupos de estudio. Como ya explicamos, cualquier agresión al nervio óptico que conlleve una pérdida de tejido neural (es decir, una pérdida del grosor del ANR), supone un aumento del tamaño de la E/P.

- Relación anillo neuroretiniano / capa de fibras nerviosas

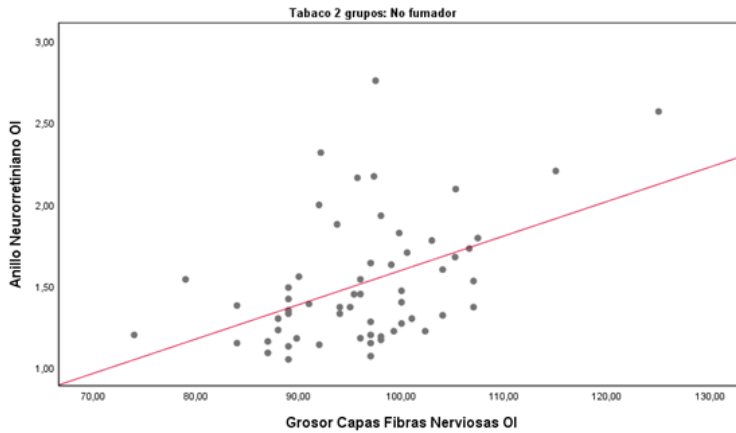
A continuación, analizamos la relación entre el grosor del ANR y el grosor de la CFNR. Como ya ocurría con el análisis de los tres grupos, encontramos resultados dispares entre el grupo de no fumadores y el de fumadores.

En las gráficas 34 a 36 mostramos los resultados para el grupo de no fumadores.

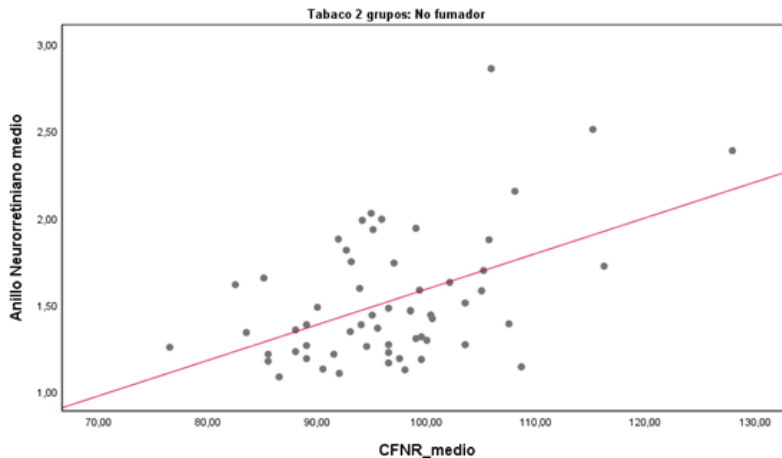
### **Gráfica 34: Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de no fumadores**



**Gráfica 35: Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de no fumadores**



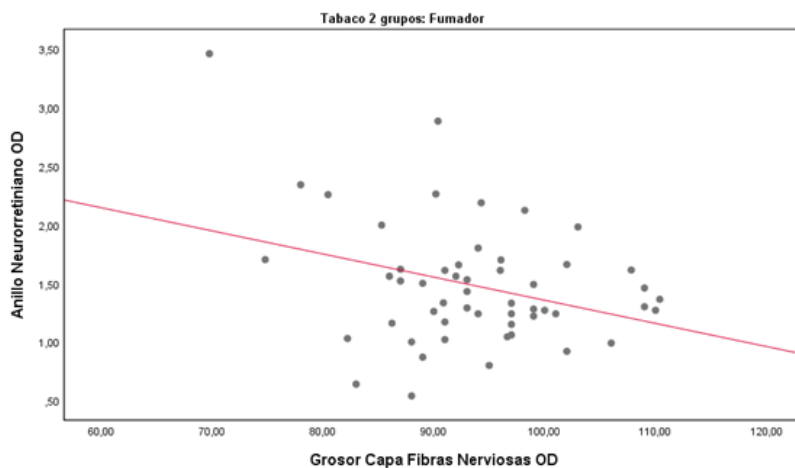
**Gráfica 36: Relación entre el ANR y la CFNR media del grupo de no fumadores**



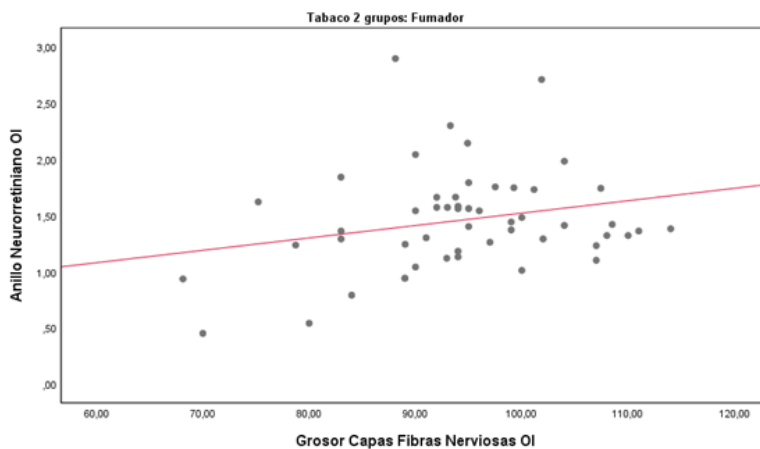
A continuación mostramos los resultados para el grupo de fumadores (gráficas 37 a 39).



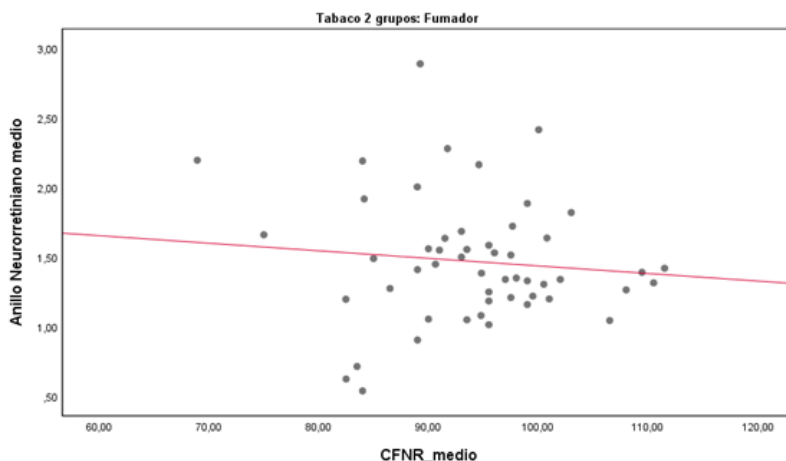
**Gráfica 37: Relación entre el ANR y la CFNR del OD del grupo de fumadores**



**Gráfica 38: Relación entre el ANR y la CFNR del OI del grupo de fumadores**



**Gráfica 39: Relación entre el ANR y la CFNR media del grupo de fumadores**



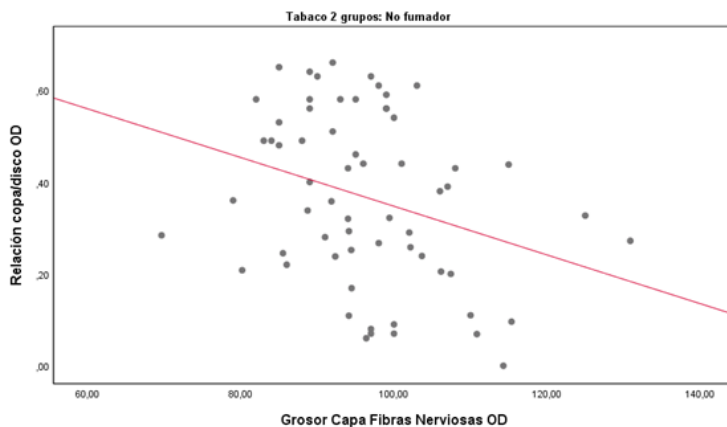
Vemos que pese a haber redefinido los grupos de estudio, incluyendo a los ex fumadores en uno u otro grupo en función del tiempo que han dejado de fumar, volvemos a encontrar resultados dispares en el grupo de fumadores. Como ya explicamos al estudiar los tres grupos, es probable que este resultado sea debido a la afectación sectorial del grosor de la CFNR.

- Relación excavación papilar / capa de fibras nerviosas

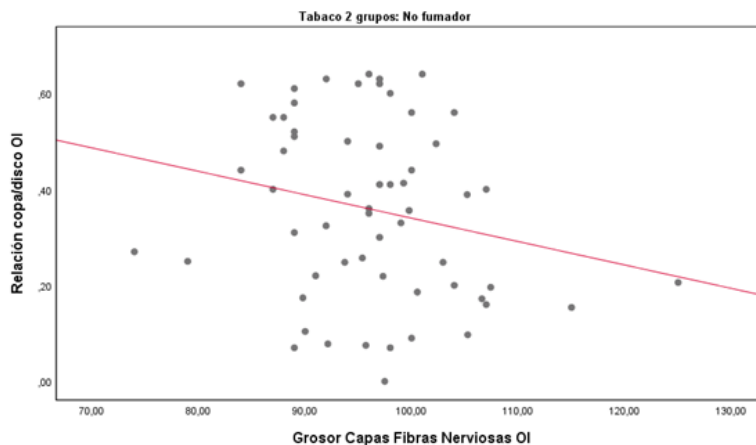
Seguidamente mostramos los resultados del análisis entre la E/P y el grosor de la CFNR entre el grupo de fumadores y el de no fumadores. Vemos como los resultados de las gráficas son muy similares a los que obtuvimos al analizar los tres grupos.

En las gráficas 40 a 42 mostramos los resultados para el grupo de no fumadores.

**Gráfica 40: Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de no fumadores**



**Gráfica 41: Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de no fumadores**

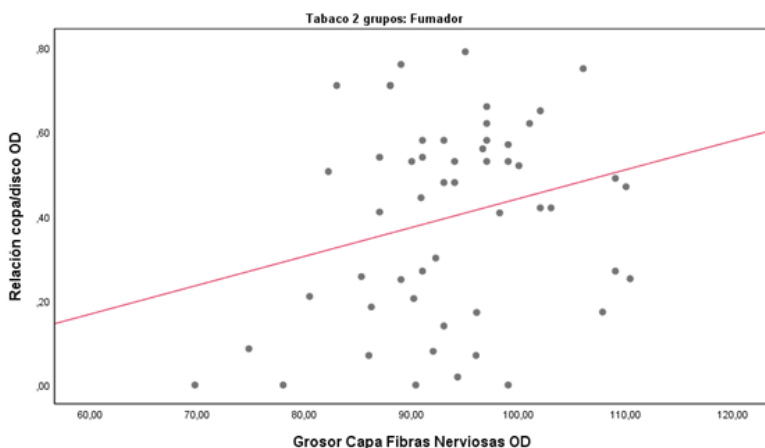


**Gráfica 42: Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de no fumadores**

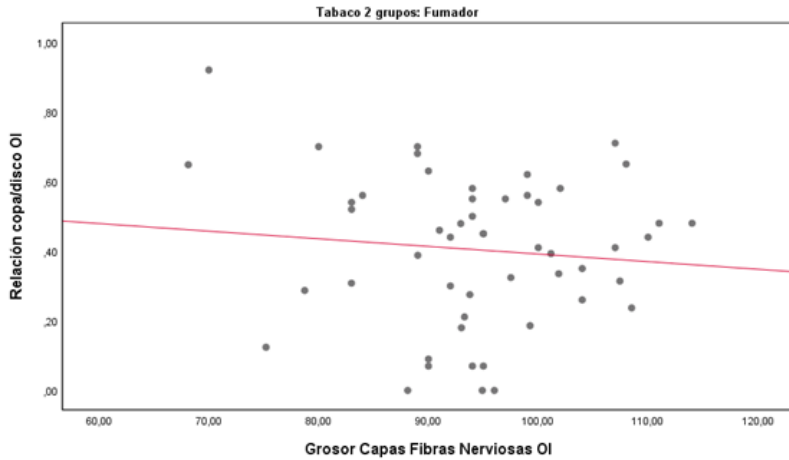


En las gráficas 43 a 45 mostramos los resultados para el grupo de fumadores.

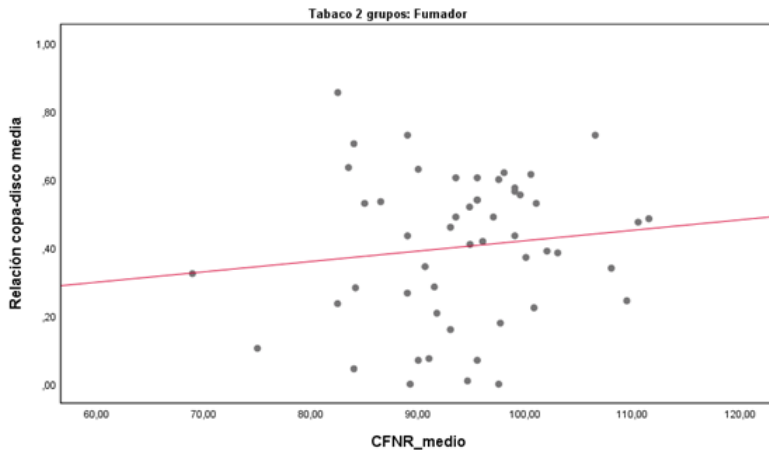
**Gráfica 43: Relación entre la E/P y la CFNR del OD del grupo de fumadores**



**Gráfica 44: Relación entre la E/P y la CFNR del OI del grupo de fumadores**



**Gráfica 45: Relación entre la E/P y la CFNR media del grupo de fumadores**



Todos los resultados que hemos obtenido en estas gráficas, comparando únicamente dos grupos de estudio (fumadores y no fumadores), son muy similares a los resultados que obtuvimos cuando comparamos los tres grupos, analizando a los ex fumadores como un grupo propio. Por lo tanto, la relación entre los parámetros papilares analizados se mantiene pese a esta nueva clasificación de los sujetos ex fumadores.

A continuación, mostramos la relación entre el grosor de la CFNR y el tabaco en función de estos nuevos criterios (tabla 29).

**Tabla 29. Espesor de la CFNR según hábito tabáquico (2 grupos)**

		No fumador	Fumador	p
CFNR ( $\mu$ m)	OD	96'5 $\pm$ 10'8	93'6 $\pm$ 8'7	0'121
	OI	96'2 $\pm$ 8'3	94'4 $\pm$ 10'0	0'311
	M	96'7 $\pm$ 8'7	94'0 $\pm$ 8'4	0'112

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Nuevamente los resultados no alcanzan la significación estadística, aunque sigue demostrándose que el grosor de la CFNR tiende a reducirse en sujetos fumadores con respecto a los no fumadores.

Para comprobar si hay un adelgazamiento significativo en alguno de sus cuadrantes, hemos realizado de nuevo el estudio por cuadrantes para estos dos nuevos grupos de estudio. Los resultados se muestran en la tabla 30.

**Tabla 30. Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes en los no fumadores vs fumadores**

		No fumador (n=63)	Fumador (n=53)	p
CFNR_sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	114'5 $\pm$ 14'6	112'6 $\pm$ 16'9	0'193
	OI	119'9 $\pm$ 12'9	117'1 $\pm$ 18'6	0'271
	M	117'1 $\pm$ 12'6	114'9 $\pm$ 16'5	0'182
CFNR_inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	126'9 $\pm$ 18'4	120'8 $\pm$ 15'6	0'028*
	OI	124'6 $\pm$ 15'6	122'0 $\pm$ 15'4	0'121
	M	125'8 $\pm$ 16'0	121'4 $\pm$ 14'1	0'039*
CFNR_nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	78'6 $\pm$ 12'8	73'6 $\pm$ 13'2	0'096
	OI	76'0 $\pm$ 12'3	72'2 $\pm$ 13'3	0'323
	M	77'6 $\pm$ 11'3	72'9 $\pm$ 12'4	0'181
CFNR_tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	64'5 $\pm$ 13'8	69'0 $\pm$ 12'9	0'381
	OI	63'7 $\pm$ 14'5	65'3 $\pm$ 11'5	0'864
	M	63'9 $\pm$ 12'8	67'1 $\pm$ 11'8	0'813

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
 CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Únicamente encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el grosor medio del cuadrante inferior, pero suponemos que podría ser un resultado debido al azar.

Hemos analizado nuevamente la correlación entre el grosor de la CFNR dividido en 4 cuadrantes y el resto de parámetros estudiados (ANR y tamaño de la E/P) con estos dos nuevos grupos de estudio.

En la tabla 31 mostramos los resultados para el grupo de no fumadores.

**Tabla 31. Correlación en el grupo de no fumadores entre el ANR y la E/P con el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	0'470	<0'001*	0'167	0'199	0'275	0'032*	0'447	<0'001*
	OI	0'275	0'037*	0'220	0'097	0'095	0'477	0'582	<0'001*
	M	0'439	0'001*	0'178	0'181	0'177	0'183	0'598	<0'001*
E/P	OD	-0'321	0'012*	-0'235	0'068	-0'064	0'622	-0'402	0'001*
	OI	-0'186	0'161	-0'094	0'483	0'018	0'896	-0'373	0'004*
	M	-0'296	0'024*	-0'159	0'232	-0'020	0'879	-0'411	0'001*

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)



Vemos que existe una correlación significativa tanto con el grosor del ANR como en el tamaño de la E/P, tanto en el cuadrante superior como en el temporal, pero no en el inferior ni en el nasal. Son los mismos resultados que obtuvimos con el análisis de los tres grupos de estudio anteriores.

A continuación, mostramos los resultados para el grupo de fumadores (tabla 32).

**Tabla 32. Correlación en el grupo de fumadores entre el ANR y la E/P con el grosor de la CFNR dividida por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	-0'121	0'374	-0'338	0'011*	-0'181	0'183	0'173	0'201
	OI	0'237	0'081	-0'058	0'672	0'225	0'098	0'270	0'046*
	M	0'051	0'713	-0'258	0'057	0'007	0'957	0'218	0'109
E/P	OD	0'113	0'408	0'207	0'126	0'112	0'413	-0'083	0'544
	OI	-0'168	0'221	0'113	0'412	0'034	0'803	-0'069	0'615
	M	-0'013	0'922	0'208	0'128	0'095	0'492	-0'066	0'631

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

A diferencia de los resultados que hemos obtenido cuando analizamos los 3 grupos de estudio, al dividir a los pacientes en 2 grupos no hemos podido confirmar una correlación significativa entre el grosor de la CFNR en el cuadrante temporal y el ANR en el grupo de fumadores. Probablemente, los resultados del grupo inicial de ex fumadores, que no eran significativos, han reducido la significación en este grupo.

Así mismo, con esta nueva clasificación en dos grupos, hemos vuelto a dividir al nuevo grupo de fumadores en 2 subgrupos según los criterios de cantidad de cigarrillos y tiempo de consumo para ver si existen diferencias en este sentido. El grupo de fumadores 1 está formado por aquellos individuos que fuman desde hace menos de 5 años y/o menos de un paquete al día, y el grupo de fumadores 2 está formado por los que fuman desde hace al menos 5 años y un mínimo de un paquete diario.

En la tabla 33 mostramos las características sociodemográficas y clínicas de estos grupos.

**Tabla 33. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes**

		No fumador (n=63)	Fumador 1 (n=39)	Fumador 2 (n=14)	P
<b>EDAD (años)</b>		55'5 ± 16'0	50'3 ± 13'1	48'9 ± 10'6	0'113
<b>GÉNERO (% H/M)</b>		36'5 / 63'5	46'2 / 53'8	64'3 / 35'7	0'148
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'992 ± 0'052	0'985 ± 0'054	0'971 ± 0'061	0'060
	<b>OI</b>	0'993 ± 0'037	0'992 ± 0'049	0'971 ± 0'073	0'177
	<b>M</b>	0'990 ± 0'055	0'988 ± 0'045	0'971 ± 0'058	<b>0'023*</b>
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'366 ± 0'186	0'434 ± 0'213	0'417 ± 0'218	0'313
	<b>OI</b>	0'359 ± 0'186	0'426 ± 0'205	0'409 ± 0'189	0'271
	<b>M</b>	0'363 ± 0'180	0'441 ± 0'187	0'413 ± 0'200	0'180
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'54 ± 0'42	1'55 ± 0'56	1'29 ± 0'371	0'208
	<b>OI</b>	1'52 ± 0'38	1'47 ± 0'48	1'43 ± 0'35	0'845
	<b>M</b>	1'54 ± 0'38	1'51 ± 0'47	1'36 ± 0'34	0'625
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	96'5 ± 10'8	93'7 ± 9'3	93'4 ± 7'0	0'415
	<b>OI</b>	96'2 ± 8'3	93'9 ± 10'8	95'3 ± 7'1	0'592
	<b>M</b>	96'7 ± 8'7	93'9 ± 9'4	94'3 ± 5'3	0'432

Los datos muestran la media ± desviación estándar

Fumador 1: fuma desde hace menos de 5 años y/o menos de 1 paquete diario; Fumador 2: fuma desde hace un mínimo de 5 años y un mínimo de 1 paquete diario; H/M: hombre/mujer; AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

No existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados, a excepción de nuevo de la agudeza visual.

También hemos comparado con estos nuevos criterios el grosor de la CFNR por cuadrantes entre los grupos de estudio (tabla 34).

**Tabla 34. Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en los no fumadores vs fumadores**

		No fumador (n=63)	Fumador 1 (n=39)	Fumador 2 (n=14)	p
CFNR_sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	114'5 $\pm$ 14'6	115'1 $\pm$ 18'1	113'0 $\pm$ 18'5	0'845
	OI	119'9 $\pm$ 12'9	118'6 $\pm$ 18'7	113'1 $\pm$ 20'1	0'495
	M	117'1 $\pm$ 12'6	116'8 $\pm$ 17'0	113'0 $\pm$ 18'4	0'684
CFNR_inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	126'9 $\pm$ 18'4	119'1 $\pm$ 16'0	126'7 $\pm$ 8'8	0'113
	OI	124'6 $\pm$ 15'6	120'6 $\pm$ 15'6	132'1 $\pm$ 5'8	0'009*
	M	125'8 $\pm$ 16'0	119'9 $\pm$ 14'2	129'4 $\pm$ 6'3	0'023*
CFNR_nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	78'6 $\pm$ 12'8	71'2 $\pm$ 12'0	74'9 $\pm$ 17'1	0'085
	OI	76'0 $\pm$ 12'3	70'1 $\pm$ 12'2	69'8 $\pm$ 15'1	0'138
	M	77'6 $\pm$ 11'3	70'9 $\pm$ 11'2	72'4 $\pm$ 14'5	0'040*
CFNR_tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	64'5 $\pm$ 13'8	71'5 $\pm$ 12'0	70'6 $\pm$ 13'3	0'002*
	OI	63'7 $\pm$ 14'5	67'2 $\pm$ 11'6	68'0 $\pm$ 11'1	0'091
	M	63'9 $\pm$ 12'8	69'4 $\pm$ 11'3	69'3 $\pm$ 11'9	0'006*

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar

Fumador 1: fuma desde hace menos de 5 años y/o menos de 1 paquete diario; Fumador 2: fuma desde hace un mínimo de 5 años y un mínimo de 1 paquete diario; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ ) respecto al grupo de no fumadores

En esta ocasión sí hemos encontrado resultados estadísticamente significativos en el espesor de la CFNR en los cuadrantes superior, nasal y temporal entre el grupo de no fumadores y los fumadores. Sin embargo, nos llama la atención algunos de los resultados que hemos obtenido, puesto que algunos grosores son mayores en el grupo de grandes fumadores que incluso en el de no fumadores. Seguramente, el bajo tamaño muestral del grupo de grandes fumadores respecto al resto de los grupos, es el responsable de estos resultados inesperados. Por tanto, haciendo esta

clasificación de los pacientes fumadores en función del tiempo y la cantidad de consumo, no hemos podido confirmar que el sector temporal sea el que más afectado se encuentra.

Revisando nuestra base de datos, hemos detectado varios pacientes fumadores con altos valores de grosor de la CFNR. Por ello consideramos preciso aumentar el tamaño muestral para poder continuar con estos estudios, ya que en los análisis en los que hemos valorado a todos los fumadores en su conjunto y que no hemos dividido la CFNR en cuadrantes, sí hemos comprobado que los valores totales de CFNR eran menores en el grupo de fumadores respecto al de no fumadores.

Por tanto, según nuestros datos y nuestros análisis, hemos podido comprobar que el grosor de la CFNR tiende a reducirse con el hábito, pero no hemos podido demostrar que esta reducción sea estadísticamente significativa ni que afecte específicamente al cuadrante temporal. Tampoco hemos podido concluir que el riesgo de desarrollar neuropatía óptica tabáquica disminuya al abandonar el consumo, ya que no hemos obtenido resultados significativos en el grupo de ex fumadores, e incluso al clasificarlos entre el grupo de no fumadores y el de fumadores, obtenemos valores de grosor de la CFNR dispares.

Siguiendo esta línea de pensamiento y considerando a los ex fumadores como un grupo especialmente vulnerable, ya que no se suele tener en cuenta el antecedente de hábito tabáquico cuando se establecen protocolos de estudio, hemos focalizado nuestro interés en este grupo para entender el comportamiento que hemos obtenido en nuestros análisis.

Así, hemos hecho un nuevo subanálisis de nuestros datos, asumiendo que, como las CGR no tienen capacidad de regeneración, cualquier daño al nervio óptico es irreversible<sup>179</sup>. En base a esto, consideramos que todos los sujetos ex fumadores podrían englobarse en el

grupo de fumadores, ya que si se ha producido un daño en el nervio óptico secundario al consumo de tabaco, éste va a ser permanente y vamos a poder registrarlo mediante el estudio con OCT, independientemente del tiempo que haga que se ha abandonado el hábito tabáquico.

En la tabla 35 mostramos las características sociodemográficas y clínicas de los participantes con esta nueva distribución de la muestra.

**Tabla 35. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes**

		No fumador (n=49)	Fumador (n=67)	p
<b>EDAD (años)</b>		55'9 ± 17'2	50'8 ± 12'3	0'079
<b>GÉNERO (% H/M)</b>		30'6 / 69'4	52'2 / 47'8	0'020*
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'992 ± 0'058	0'984 ± 0'051	0'415
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	0'983 ± 0'060	0'027*
	<b>M</b>	0'992 ± 0'058	0'984 ± 0'048	0'400
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'379 ± 0'185	0'405 ± 0'210	0'493
	<b>OI</b>	0'368 ± 0'185	0'401 ± 0'199	0'386
	<b>M</b>	0'375 ± 0'182	0'409 ± 0'190	0'358
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'52 ± 0'43	1'51 ± 0'50	0'902
	<b>OI</b>	1'49 ± 0'38	1'49 ± 0'44	0'990
	<b>M</b>	1'51 ± 0'40	1'50 ± 0'42	0'851
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	96'1 ± 10'8	94'5 ± 9'3	0'382
	<b>OI</b>	96'3 ± 9'1	94'6 ± 9'2	0'329
	<b>M</b>	96'6 ± 9'0	94'6 ± 8'3	0'227

Los datos muestran la media ± desviación estándar

H/M: hombre/mujer; AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al género entre los dos grupos de estudio, teniendo en la muestra muchas más mujeres no fumadoras que hombres. También encontramos de nuevo una diferencia estadísticamente significativa en la AVMC del OI entre ambos grupos. No hay diferencias en el resto de variables analizadas.

Si analizamos la muestra en función del género (tabla 36 A y B), vemos como no hay diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Únicamente destacar que el grupo de mujeres fumadoras es significativamente más joven que el de no fumadoras.

**Tabla 36 A. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes, según género**

		HOMBRES		
		No fumador (n=15)	Fumador (n=35)	p
<b>EDAD (años)</b>		56'2 ± 18'6	54'9 ± 10'5	0'805
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'973 ± 0'103	0'980 ± 0'053	0'764
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	0'982 ± 0'058	0'083
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'351 ± 0'188	0'403 ± 0'205	0'403
	<b>OI</b>	0'341 ± 0'211	0'426 ± 0'189	0'183
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'66 ± 0'54	1'46 ± 0'48	0'182
	<b>OI</b>	1'66 ± 0'56	1'42 ± 0'40	0'097
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	99'9 ± 11'6	94'4 ± 9'0	0'075
	<b>OI</b>	100'4 ± 9'3	95'0 ± 8'7	0'115

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

**Tabla 36 B. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes, según género**

		MUJERES		
		No fumador (n=34)	Fumador (n=32)	p
<b>EDAD (años)</b>		55'8 ± 16'7	46'3 ± 12'6	0'011*
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	1'000 ± 0'000	0'988 ± 0'049	0'161
	<b>OI</b>	1'000 ± 0'000	0'984 ± 0'063	0'169
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'391 ± 0'186	0'408 ± 0'220	0'753
	<b>OI</b>	0'380 ± 0'176	0'372 ± 0'210	0'870
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'46 ± 0'37	1'57 ± 0'52	0'317
	<b>OI</b>	1'42 ± 0'26	1'57 ± 0'48	0'126
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	94'4 ± 10'1	94'6 ± 9'8	0'959
	<b>OI</b>	94'6 ± 8'4	94'1 ± 7'7	0'786

Los datos muestran la media ± desviación estándar

AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano;

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

Para comprobar si existen diferencias por género en cada una de las variables analizadas, de nuevo hacemos el análisis de las características sociodemográficas y clínicas para cada uno de los grupos, en función del género. Mostramos únicamente los resultados para el grupo de fumadores (tabla 37), ya que la tabla del grupo de no fumadores es la misma que cuando hicimos el análisis con tres grupos.



**Tabla 37. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes fumadores según género**

		Hombre (n= 35)	Mujer (n= 32)	p
<b>EDAD (años)</b>		54'9 ± 10'5	46'3 ± 12'6	0'003*
<b>AVMC</b>	<b>OD</b>	0'980 ± 0'053	0'988 ± 0'049	0'552
	<b>OI</b>	0'982 ± 0'058	0'984 ± 0'063	0'892
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'403 ± 0'205	0'408 ± 0'220	0'936
	<b>OI</b>	0'426 ± 0'189	0'372 ± 0'210	0'274
	<b>M</b>	0'415 ± 0'184	0'401 ± 0'201	0'777
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'46 ± 0'48	1'57 ± 0'51	0'359
	<b>OI</b>	1'42 ± 0'40	1'56 ± 0'48	0'174
	<b>M</b>	1'44 ± 0'35	1'57 ± 0'48	0'211
<b>CFNR (µm)</b>	<b>OD</b>	94'4 ± 9'0	94'6 ± 9'8	0'941
	<b>OI</b>	95'0 ± 10'6	94'1 ± 7'7	0'690
	<b>M</b>	94'9 ± 8'7	94'3 ± 8'0	0'795

Los datos muestran la media ± desviación estándar  
 AVMC: agudeza visual mejor corregida; E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano;  
 CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

Los parámetros clínicos según los años como fumador quedan reflejados en la tabla 38.

Tabla 38. Parámetros clínicos según los años como fumador

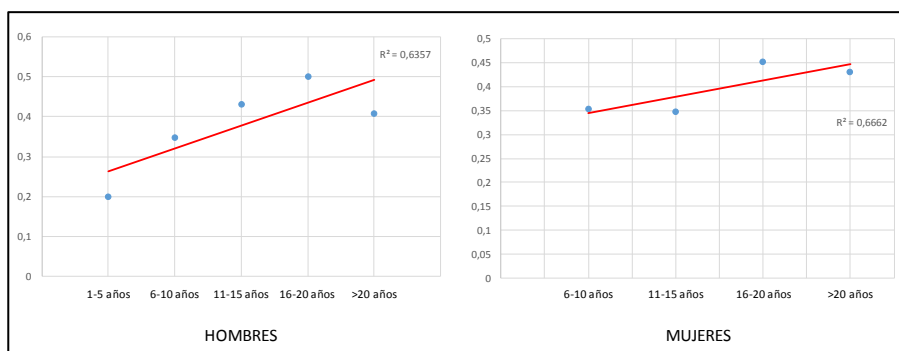
Parámetro		Años	Fumador	p
E/P	OD	1 a 5 años	0'315 ± 0'265	0'457
		6 a 10 años	0'358 ± 0'243	
		11 a 15 años	0'401 ± 0'174	
		16 a 20 años	0'500 ± 0'152	
		21 ó más años	0'397 ± 0'250	
	OI	1 a 5 años	0'349 ± 0'207	0'683
		6 a 10 años	0'345 ± 0'201	
		11 a 15 años	0'396 ± 0'147	
		16 a 20 años	0'432 ± 0'221	
		21 ó más años	0'444 ± 0'245	
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	1 a 5 años	1'68 ± 0'81	0'807
		6 a 10 años	1'49 ± 0'47	
		11 a 15 años	1'59 ± 0'38	
		16 a 20 años	1'41 ± 0'37	
		21 ó más años	1'46 ± 0'67	
	OI	1 a 5 años	1'72 ± 0'80	0'711
		6 a 10 años	1'48 ± 0'32	
		11 a 15 años	1'54 ± 0'42	
		16 a 20 años	1'47 ± 0'43	
		21 ó más años	1'39 ± 0'48	
CFNR (µm)	OD	1 a 5 años	92'7 ± 6'2	0'172
		6 a 10 años	92'1 ± 9'3	
		11 a 15 años	97'4 ± 7'5	
		16 a 20 años	97'0 ± 11'0	
		21 ó más años	90'9 ± 9'8	
	OI	1 a 5 años	88'5 ± 7'0	0'182
		6 a 10 años	93'4 ± 8'2	
		11 a 15 años	97'8 ± 7'0	
		16 a 20 años	95'8 ± 7'9	
		21 ó más años	91'7 ± 12'9	

Los datos muestran la media ± desviación estándar  
 E/P: excavación papilar; ANR: anillo neuroretiniano; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

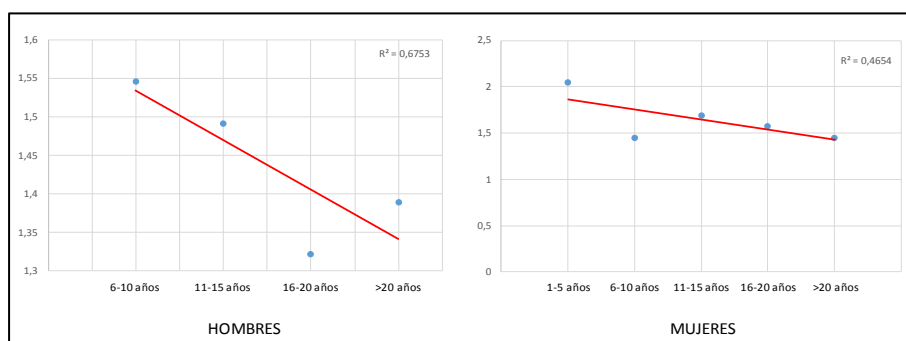
Si bien no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas en función de los años como fumador, hemos querido analizar la tendencia de los diferentes parámetros clínicos conforme aumenta el tiempo de exposición al tabaco. A continuación mostramos las gráficas de tendencias separadas por género (gráficas 46 a 48).

**Gráfica 46. Tendencia de la E/P según el tiempo de exposición al tabaco, en función del género**



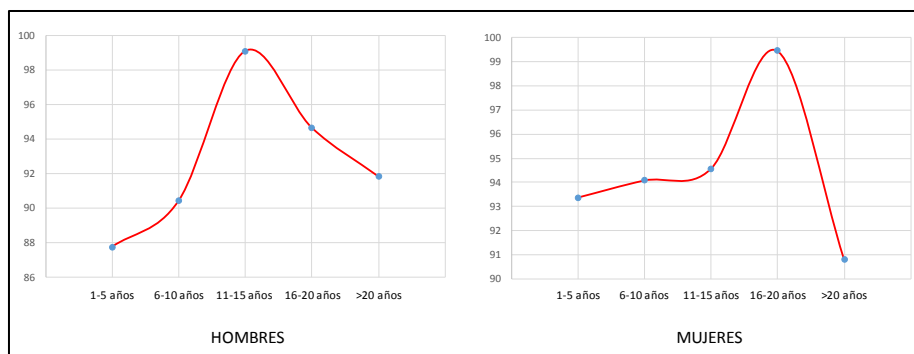
Se aprecia, tanto en hombres como en mujeres, una tendencia al aumento de la E/P conforme aumenta el tiempo de fumador.

**Gráfica 47. Tendencia del ANR según el tiempo de exposición al tabaco, en función del género**



Se aprecia, tanto en hombres como en mujeres, una tendencia a la disminución del ANR conforme aumenta el tiempo de fumador.

**Gráfica 48. Tendencia de la CFNR según el tiempo de exposición al tabaco, en función del género**



En el caso de la CFNR, se observa que el grosor va aumentando hasta que llega un momento en que se produce una reducción importante, lo que confirma que la afectación de la CFNR se produce tras largos períodos de exposición al tabaco.

Una vez analizadas las características sociodemográficas y clínicas de estos dos nuevos grupos de estudio, realizamos la correlación entre los diferentes parámetros clínicos para cada uno de los grupos. Los resultados se muestran en la tabla 39.

**Tabla 39. Correlación entre los parámetros clínicos en cada uno de los grupos estudiados (no fumador / fumador)**

		NO FUMADOR		FUMADOR	
		Pearson	p	Pearson	P
ANR-EP	OD	-0'745	8'59e-10*	-0'707	9'81e-11*
	OI	-0'723	2'06e-8*	-0'7004	5'86e-11*
	M	-0'758	1'60e-9*	-0'702	1'44e-10*
ANR-CFNR	OD	0'483	0'004*	-0'324	0'018*
	OI	0'560	0'00006*	-0'267	0'029
	M	0'620	0'000006*	-0'092	0'465
EP-CFNR	OD	-0'392	0'005*	0'142	0'267
	OI	-0'288	0'055	-0'093	0'462
	M	-0'396	0'007*	0'058	0'654

ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación papilar; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Correlación significativa ( $p < 0'05$ )

Como podemos comprobar en la tabla anterior, y como ya ocurría en los análisis anteriores, se han alcanzado resultados estadísticamente significativos en la relación entre el grosor del ANR y el tamaño de la E/P en los dos grupos de estudio, y entre el grosor del ANR y la CFNR, y entre ésta y el tamaño de la E/P en el grupo de no fumadores. En esta ocasión

encontramos también una relación significativa entre el grosor del ANR y el de la CFNR en el grupo de fumadores, tanto en el OD como en el OI, aunque no se mantiene en la media de resultados.

La correlación de Pearson para estos análisis es equivalente a los que hicimos previamente con tres y dos grupos de estudio, mostrando la misma tendencia positiva o negativa para cada una de las correlaciones, por lo que las explicaciones que hemos redactado anteriormente son válidas para este nuevo análisis.

En cuanto al análisis del grosor de la CFNR en función del hábito tabáquico en los dos grupos de estudio, encontramos de nuevo que no hay una relación estadísticamente significativa, aunque se mantiene la tendencia decreciente en el grupo de fumadores respecto al grupo de no fumadores (tabla 40).

**Tabla 40. Espesor de la CFNR según hábito tabáquico**

		No fumador	Fumador	p
CNFR ( $\mu\text{m}$ )	OD	96'1 $\pm$ 10'8	94'5 $\pm$ 9'3	0'382
	OI	96'3 $\pm$ 8'9	94'6 $\pm$ 9'2	0'329
	M	96'6 $\pm$ 9'1	94'6 $\pm$ 8'3	0'227

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
 CNFR: capa de fibras nerviosas de la retina; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Para comprobar de nuevo si hay un adelgazamiento significativo en alguno de los cuatro cuadrantes, hemos realizado el estudio por cuadrantes para estos dos nuevos grupos. Los resultados se muestran en la tabla 41.

**Tabla 41. Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en los no fumadores vs fumadores**

		No fumador (n=49)	Fumador (n=67)	p
CFNR_sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	116'6 $\pm$ 14'7	113'7 $\pm$ 17'3	0'536
	OI	120'4 $\pm$ 12'8	117'4 $\pm$ 18'0	0'290
	M	117'8 $\pm$ 12'7	115'6 $\pm$ 16'3	0'403
CFNR_inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	126'9 $\pm$ 18'7	122'3 $\pm$ 15'5	0'151
	OI	125'5 $\pm$ 14'3	123'2 $\pm$ 15'7	0'445
	M	126'2 $\pm$ 15'5	122'8 $\pm$ 14'2	0'219
CFNR_nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	77'0 $\pm$ 13'3	74'6 $\pm$ 13'5	0'335
	OI	75'2 $\pm$ 13'5	72'2 $\pm$ 12'3	0'223
	M	76'5 $\pm$ 12'0	73'4 $\pm$ 11'9	0'160
CFNR_tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	66'4 $\pm$ 14'3	68'5 $\pm$ 12'8	0'424
	OI	65'8 $\pm$ 14'9	65'2 $\pm$ 12'0	0'797
	M	65'7 $\pm$ 13'2	66'8 $\pm$ 11'9	0'652

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
 CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

En esta ocasión tampoco encontramos resultados estadísticamente significativos. No obstante, sigue manteniéndose la tendencia al adelgazamiento de la CFNR en todos los cuadrantes en el grupo de fumadores, con excepción del cuadrante temporal, aunque en esta ocasión la diferencia entre los dos grupos es menor. Posiblemente estos resultados estén en relación al tamaño muestral del estudio.

Realizamos de nuevo el análisis en función del género, para ver si hay diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la afectación del grosor de la CFNR en función del hábito tabáquico. Mostramos únicamente los resultados para el grupo de fumadores (tabla 42), ya que el grupo de no fumadores no cambia respecto al análisis inicial con tres grupos.

**Tabla 42. Comparación del grosor de CFNR por cuadrantes en el grupo de fumadores según género**

		Hombre (n= 35)	Mujer (n= 32)	p
CFNR-sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	114'7 $\pm$ 17'7	112'7 $\pm$ 17'0	0'644
	OI	119'2 $\pm$ 19'3	115'3 $\pm$ 16'4	0'377
	M	116'9 $\pm$ 17'3	114'0 $\pm$ 15'2	0'464
CFNR-inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	122'6 $\pm$ 17'9	122'0 $\pm$ 12'7	0'864
	OI	123'7 $\pm$ 18'1	122'8 $\pm$ 12'7	0'806
	M	123'2 $\pm$ 16'5	122'4 $\pm$ 11'5	0'821
CFNR-nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	76'9 $\pm$ 14'2	72'0 $\pm$ 12'3	0'135
	OI	72'3 $\pm$ 10'5	71'9 $\pm$ 14'3	0'894
	M	74'6 $\pm$ 11'5	72'0 $\pm$ 12'3	0'360
CFNR-tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	69'2 $\pm$ 15'1	67'6 $\pm$ 9'9	0'607
	OI	66'0 $\pm$ 13'1	64'2 $\pm$ 10'9	0'536
	M	67'6 $\pm$ 13'5	65'9 $\pm$ 10'0	0'558

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar  
 CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ )



Hemos analizado nuevamente la correlación entre el grosor de la CFNR dividido en 4 cuadrantes y el resto de parámetros estudiados (ANR y tamaño de la E/P) con estos dos nuevos grupos. Los resultados para el grupo de no fumadores quedan reflejados en la tabla 43.

**Tabla 43. Correlación en el grupo de no fumadores entre el ANR y la E/P con el grosor de la CFNR por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	0'562	<0'001*	0'257	0'075	0'283	0'049*	0'497	<0'001*
	OI	0'635	<0'001*	0'257	0'088	0'233	0'123	0'655	<0'001*
	M	0'589	<0'001*	0'307	0'032*	0'323	0'024	0'547	<0'001*
E/P	OD	-0'391	0'006*	-0'257	0'075	-0'089	0'543	-0'409	0'003*
	OI	-0'362	0'014*	-0'182	0'232	-0'009	0'954	-0'403	0'006*
	M	-0'392	0'008*	-0'207	0'172	-0'034	0'823	-0'427	0'003*

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Como ya ocurría con los anteriores análisis, encontramos una correlación significativa tanto con el grosor del ANR como con el tamaño de la E/P, tanto en el cuadrante superior como en el temporal, pero no en el inferior ni en el nasal.

A continuación, mostramos los resultados para el grupo de fumadores (tabla 44).

**Tabla 44. Correlación en el grupo de fumadores entre el ANR y la E/P con el grosor de CFNR por cuadrantes**

		CFNR-sup		CFNR-inf		CFNR-nas		CFNR-tem	
		Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
ANR (mm <sup>2</sup> )	OD	-0'066	0'596	-0'341	0'005*	-0'115	0'353	0'069	0'578
	OI	0'204	0'098	-0'046	0'442	0'073	0'557	0'160	0'195
	M	0'068	0'586	-0'177	0'152	-0'030	0'811	0'125	0'315
E/P	OD	0'000	0'999	0'122	0'342	-0'001	0'993	0'195	0'125
	OI	-0'101	0'422	-0'035	0'780	-0'070	0'580	0'125	0'321
	M	-0'081	0'528	0'025	0'847	-0'074	0'565	0'213	0'094

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; ANR: anillo neuroretiniano; E/P: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

En esta ocasión no encontramos correlación estadística entre estos parámetros.

Así mismo, con esta nueva clasificación en dos grupos, hemos vuelto a dividir al nuevo grupo de fumadores en 2 subgrupos según los criterios de cantidad de cigarrillos y tiempo de consumo para ver si existen diferencias en este sentido. El grupo de fumadores 1 está formado por aquellos individuos que fuman desde hace menos de 5 años y/o menos de un paquete al día, y el grupo de fumadores 2 está formado por los que fuman desde hace al menos 5 años y un mínimo de un paquete diario. Los resultados se muestran en la tabla 45.

**Tabla 45. Comparación del grosor de la CFNR por cuadrantes en los no fumadores vs fumadores**

		No fumador (n=49)	Fumador 1 (n=48)	Fumador 2 (n=19)	p
CFNR_sup ( $\mu\text{m}$ )	OD	115'6 $\pm$ 14'8	114'7 $\pm$ 17'1	111'3 $\pm$ 17'9	0'612
	OI	120'4 $\pm$ 12'8	118'3 $\pm$ 17'5	115'1 $\pm$ 19'5	0'472
	M	117'8 $\pm$ 12'6	116'5 $\pm$ 16'0	113'2 $\pm$ 17'3	0'521
CFNR_inf ( $\mu\text{m}$ )	OD	126'9 $\pm$ 18'7	121'9 $\pm$ 16'7	123'3 $\pm$ 12'6	0'344
	OI	125'5 $\pm$ 14'3	122'2 $\pm$ 16'0	125'8 $\pm$ 14'7	0'506
	M	126'2 $\pm$ 15'5	122'1 $\pm$ 14'8	124'6 $\pm$ 12'8	0'389
CFNR_nas ( $\mu\text{m}$ )	OD	77'0 $\pm$ 13'3	73'0 $\pm$ 12'2	78'6 $\pm$ 16'1	0'194
	OI	75'2 $\pm$ 13'5	71'6 $\pm$ 11'5	73'6 $\pm$ 14'4	0'406
	M	76'5 $\pm$ 12'0	72'3 $\pm$ 10'9	76'1 $\pm$ 14'0	0'189
CFNR_tem ( $\mu\text{m}$ )	OD	66'4 $\pm$ 14'3	69'7 $\pm$ 11'9	65'3 $\pm$ 14'7	0'354
	OI	65'8 $\pm$ 14'9	66'1 $\pm$ 11'5	62'7 $\pm$ 13'4	0'625
	M	65'7 $\pm$ 13'2	67'9 $\pm$ 11'0	64'0 $\pm$ 13'8	0'468

Los datos muestran la media  $\pm$  desviación estándar

Fumador 1: fuma desde hace menos de 5 años y/o menos de 1 paquete diario; Fumador 2: fuma desde hace un mínimo de 5 años y un mínimo de 1 paquete diario; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; sup: superior; inf: inferior; nas: nasal; tem: temporal; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

En esta ocasión sí vemos una tendencia al adelgazamiento de la CFNR en los cuatro cuadrantes peripapilares entre el grupo de grandes fumadores y el de no fumadores. Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, esto podría ser debido de nuevo al bajo tamaño muestral que se queda en el grupo de grandes fumadores respecto a los otros dos grupos. Con los datos que hemos obtenido, creemos que el comportamiento de los sujetos ex fumadores es efectivamente más parecido al de los fumadores, por lo que consideramos que deberían seguir los mismos protocolos de detección precoz de neuropatía óptica tóxica por tabaco.

Además de llevar a cabo el presente trabajo, durante el proceso de selección de pacientes y análisis de resultados, hemos realizado dos colaboraciones con otros grupos españoles interesados en el efecto que el tabaco produce sobre el nervio óptico.

El primer estudio colaborativo<sup>180</sup> se desarrolló para determinar los posibles cambios estructurales en la CFNR mediante SD-OCT en fumadores, para valorar si este parámetro podría utilizarse para identificar personas con mayor riesgo de desarrollar neuropatía óptica tóxica, o complicaciones de las fibras nerviosas en el curso de otras enfermedades oculares o sistémicas. El diseño del estudio fue muy similar al de esta tesis doctoral. Se analizó el espesor de la CFNR mediante OCT en 116 participantes sanos (229 ojos), hombres y mujeres, divididos en tres grupos: 1) fumadores (GF, n=36); 2) ex fumadores (GEF, n=28), y 3) no fumadores (GNF, n=52), a los que se realizó entrevista personal para registrar datos sociodemográficos, características personales y estilo de vida, examen oftalmológico completo incluyendo AVMC, biomicroscopia, toma de PIO, fondo de ojo y examen OCT papilar. La media de cigarrillos/día fue de  $18 \pm 8$ . La distribución por edades no mostró diferencias significativas entre los tres grupos (GF:  $56 \pm 17$  años; GEF:  $55 \pm 13$  años; GNF:  $53 \pm 12$  años). Tampoco se encontraron diferencias en AVMC, espesor corneal central (EEC) ni en PIO.

Los datos demostraron una disminución del espesor de la CFNR peripapilar en el GF (OD:  $89 \pm 7\mu\text{m}$ ; OI:  $90 \pm 8\mu\text{m}$ ) respecto al GNF (OD:  $102 \pm 9\mu\text{m}$ ; OI:  $101 \pm 10\mu\text{m}$ ), con una significación estadística ( $p < 0'05$ ). No existieron diferencias en razón de género en los datos obtenidos, ni datos significativos en relación con los sujetos del GEF.

En el segundo estudio colaborativo<sup>181</sup> analizamos la influencia del tabaco en el desarrollo o progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa. Para ello hicimos un estudio de casos y controles en el que estudiamos la CFNR peripapilar mediante OCT en 90 participantes (45 pacientes glaucomatosos que corresponden a los casos y 45 pacientes no glaucomatosos correspondientes a los controles), hombres y mujeres, con edades comprendidas entre los 40 y 80 años, subdivididos según el hábito tabáquico en un grupo de fumadores, otro de ex fumadores y otro de no fumadores. Tras la entrevista personal para registrar datos sociodemográficos y características de los participantes, se realizó un examen oftalmológico que incluía toma de AVMC, biomicroscopía del segmento anterior, medida de la PIO y del ECC, exploración de fondo de ojo para estudio papilar, examen OCT papilar (Cirrus HD-OCT de Zeiss -Carl Zeiss Meditec Iberia, Madrid, España) y examen del CV mediante campímetro Humphrey (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec Iberia, Madrid, España), programa SITA-Fast, estrategia 24-2. La edad media de todos los participantes fue de  $62 \pm 6$  años. La distribución por género fue en el grupo de casos un 65% hombres y 35% mujeres y en el grupo control un 32% hombres y 68% mujeres. La cantidad media de cigarrillos/día fue  $15 \pm 4$  en los subgrupos correspondientes. Analizando todos los datos observamos que no hubo diferencias significativas en los datos del ECC, ni en la PIO entre el grupo de pacientes diagnosticados de glaucoma vs el grupo control. Los sujetos fumadores del grupo control mostraron valores significativamente inferiores de la CFNR peripapilar ( $p < 0'001$ ) respecto a los datos de los ex fumadores y los no fumadores. Además, el espesor de la CFNR peripapilar fue significativamente inferior en el grupo de pacientes glaucomatosos que

en el grupo control ( $p < 0'001$ ), y disminuía notablemente entre los glaucomatosos fumadores frente a los no fumadores ( $p < 0'05$ ) y los controles sanos ( $p < 0'05$ ). Nuestros datos confirmaron que el tabaco es un factor de riesgo adicional y modificable en los pacientes con glaucoma.

- **2.2.2 Relación entre el tabaco y la excavación papilar**

A continuación, hemos realizado el análisis sobre la influencia del tabaco en el tamaño de la E/P entre los tres grupos iniciales de estudio y posteriormente entre los dos grupos finales, considerando a todos los ex fumadores como sujetos fumadores.

Los resultados obtenidos teniendo en cuenta los tres grupos de estudio se muestran en la tabla 46.

**Tabla 46. Relación entre el tamaño de la E/P y el hábito tabáquico (3 grupos)**

		No fumador	Ex fumador	Fumador	p
<b>E/P</b>	<b>OD</b>	0'379 ± 0'026	0'333 ± 0'039	0'391 ± 0'037	0'508
	<b>OI</b>	0'368 ± 0'028	0'334 ± 0'037	0'412 ± 0'033	0'267
	<b>M</b>	0'375 ± 0'027	0'334 ± 0'036	0'403 ± 0'034	0'370

Los datos muestran la media ± desviación estándar  
E/P: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Tampoco hemos obtenido resultados estadísticamente significativos en la relación entre la E/P y el consumo de tabaco, aunque de nuevo vemos una tendencia entre el grupo de no fumadores y el de fumadores.

Así, vemos que la E/P es mayor en el grupo de fumadores que en el de no fumadores. La explicación podría ser, como ya hemos comentado anteriormente, que al ser la excavación la porción del nervio óptico desprovista de axones, cuando se afecta o adelgaza la CFNR por la causa que sea, el número de axones que alcanza el nervio óptico es menor, por lo que la excavación aumentará de tamaño.

El hecho de que este resultado no haya alcanzado la significación estadística podría deberse de nuevo a que el estudio ha sido diseñado sobre participantes sanos sin un consumo mínimo requerido, pero creemos, en base al comportamiento que hemos observado con el grosor de la CFNR, que en los grandes fumadores la E/P sí tendrá un tamaño significativamente mayor.

Al realizar de nuevo el análisis entre el grupo de no fumadores y el de fumadores, considerando en este grupo a todos los ex fumadores, encontramos de nuevo una relación no significativa muy similar al análisis con tres grupos, manteniendo la tendencia al aumento del tamaño de la E/P en el grupo de fumadores respecto al de no fumadores (tabla 47).

**Tabla 47. Relación entre el tamaño de la E/P y el hábito tabáquico (2 grupos)**

		No fumador	Fumador	p
E/P	OD	0'379 ± 0'026	0'405 ± 0'026	0'493
	OI	0'368 ± 0'028	0'401 ± 0'025	0'386
	M	0'375 ± 0'027	0'409 ± 0'024	0'358

Los datos muestran la media ± desviación estándar  
E/P: excavación papilar; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

- 2.2.3 Relación entre el tabaco y el anillo neuroretiniano

Finalmente hemos estudiado la relación entre el consumo de tabaco y el grosor del ANR. Los resultados obtenidos los mostramos en la tabla 48.

**Tabla 48. Tamaño del ANR según el hábito tabáquico (3 grupos)**

		No fumador	Ex fumador	Fumador	p
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'520 ± 0'062	1'557 ± 0'063	1'502 ± 0'086	0'412
	<b>OI</b>	1'487 ± 0'057	1'555 ± 0'068	1'468 ± 0'076	0'433
	<b>M</b>	1'495 ± 0'058	1'556 ± 0'057	1'485 ± 0'075	0'373

Los datos muestran la media ± desviación estándar  
 ANR: anillo neuroretiniano; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0'05)

En este caso no hemos encontrado una relación clara entre el grupo de fumadores y el de no fumadores. Además, viendo los datos que hemos obtenido, no podemos afirmar que el tabaco influya de alguna manera en el grosor del ANR, aunque son datos que nos sorprenden desde el punto de vista oftalmológico, ya que como hemos comentado anteriormente, el ANR está formado por los axones de las CGR, y puesto que el tabaco afecta a estos axones, de alguna manera debería influir en el grosor del ANR. No obstante, puesto que se trata de participantes sanos, lo más probable es que el tabaco no haya llegado a afectar al ANR, ya que no se ha producido todavía una afectación de la CFNR.

Al realizar de nuevo el análisis entre el grupo de no fumadores y el de fumadores, considerando en este grupo a todos los ex fumadores, encontramos de nuevo una relación no significativa pero algo más clara a



favor de una tendencia al aumento de grosor del ANR en el grupo de fumadores respecto al de no fumadores (tabla 49).

**Tabla 49. Tamaño del ANR según hábito tabáquico (2 grupos)**

		No fumador	Fumador	p
<b>ANR (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>OD</b>	1'520 ± 0'062	1'509 ± 0'060	0'902
	<b>OI</b>	1'487 ± 0'057	1'489 ± 0'054	0'990
	<b>M</b>	1'513 ± 0'057	1'499 ± 0'051	0'851

Los datos muestran la media ± desviación estándar  
ANR: anillo neuroretiniano; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; M: media

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ )

Nuevamente, y como hemos explicado en el caso de la E/P, el hecho de que este resultado no haya alcanzado la significación estadística podría deberse a que el estudio ha sido diseñado sobre participantes sanos sin consumo mínimo requerido para participar en el estudio.

### 3. Interés histórico

A lo largo de las últimas décadas han sido múltiples los trabajos y casos publicados sobre el efecto deletéreo del tabaco sobre nuestros ojos y nuestra visión.

Sabemos que el tabaco es un agente tóxico que se ha relacionado con múltiples patologías oculares, afectando entre otros a la retina y el nervio óptico. La enfermedad del nervio óptico producida por la exposición crónica al tabaco es la neuropatía o ambliopía tóxica, que en su curso espontáneo puede conducir a la ceguera irreversible por atrofia óptica.

El primer artículo relativamente moderno que se publicó sobre neuropatía óptica por tabaco fue de Joseph Beer, un oftalmólogo europeo, en 1792<sup>131</sup>.

En su revisión sobre la neuropatía óptica tóxica, Grzybowski y Holder<sup>131</sup> comentan que, ya en el siglo XIX, John Lizars (1859), Hutchinson (1863), Michel (1865) y Charles Drysdale (1875), fueron algunos de los oftalmólogos que empezaron a reportar los primeros casos de pacientes fumadores que se quedaban irremediablemente ciegos, y que se diagnosticaron de neuropatía óptica debida al tabaco, sin que estuviera clara la patogenia de este trastorno.

Como los grandes bebedores suelen ser también fumadores, durante muchos años fue muy difícil diferenciar estos dos factores, utilizándose indistintamente el término ambliopía tabaco-alcohol para referirse a este trastorno. Así, mientras que unos autores implicaban sólo al tabaco en la patogénesis de esta enfermedad, otros no diferenciaban entre la toxicidad por tabaco o por alcohol e insistían en la necesidad de ambos factores para desencadenar esta trastorno<sup>131</sup>.

A lo largo del siglo XIX y primera mitad del siglo XX se siguieron publicando casos en los que, tanto por tabaco como por alcohol, se producían neuropatías que afectaban gravemente a la visión de los pacientes.

A lo largo del siglo XX empezaron a aparecer cada vez más autores que defendían la base de un déficit nutricional para la aparición de este trastorno. De hecho, Carroll<sup>133</sup> publicó en 1935 una serie de pacientes con neuropatía óptica tabaco-alcohol que recuperaron parcial o totalmente la visión tras la suplementación con vitamina B, a pesar de continuar con el consumo de alcohol y/o tabaco.

Sin embargo, otros autores como Hepsen y Evereklioglu en 2001<sup>126</sup> demostraron en su estudio en 24 pacientes sanos, fumadores de más de 20 cigarrillos al día durante un mínimo de 10 años, sin ningún déficit nutricional ni consumo de alcohol asociado, que se producía una reducción de la sensibilidad retiniana, asociada con escotomas localizados y preservación de la visión central, por lo que la malnutrición no parece ser la explicación para esta reducción de la sensibilidad.

Ya en la segunda mitad del siglo XX, algunos autores como Silvette et al.<sup>132</sup> en 1960, Samples y Younge<sup>128</sup> en 1981 y Rizzo y Lessell<sup>135</sup> en 1993, empezaron a cuestionarse esta enfermedad. Así, se publicaron varias revisiones de casos, viendo que la incidencia de neuropatía óptica por tabaco era mucho más baja de lo que se pensaba años atrás, encontrándonos incluso la paradoja de que, pese al consumo creciente de tabaco en la sociedad, la incidencia de neuropatía óptica de origen tabáquico iba en descenso.

La explicación a esta paradoja podría estar, por una parte, en el infradiagnóstico de los casos precoces, ya que antes de la introducción de la OCT como herramienta de *screening*, la única forma de diagnosticar a estos pacientes era cuando ya tenían síntomas clínicos con afectación del CV o la visión de los colores. Por otra parte, se pudo comprobar que algunos de los casos diagnosticados inicialmente de neuropatía óptica por tabaco tenían una mutación genética característica de LHON, que ocasiona una alteración en el nervio óptico y unos síntomas clínicos similares, y que pueden empeorar con el consumo de tabaco. Finalmente, los partidarios de que junto al tabaco debe de existir un déficit nutricional asociado para que se desarrolle la enfermedad, postulan que la mejora nutricional de la población en las últimas décadas ha contribuido a la aparición de menos casos de neuropatía óptica tóxica<sup>131</sup>.

Rucker<sup>182</sup> en 1946 propuso que era necesario fumar una media docena de cigarrillos al día o un par de onzas de tabaco de pipa a la semana, durante varios años, para la aparición de este trastorno. Aunque no está bien definido cuántos años de exposición son necesarios para la aparición de la enfermedad, la mayoría de los estudios consultados consideran un mínimo de 10 años de exposición entre sus criterios de inclusión.

Varios autores como Rizzo y Lessell<sup>135</sup> en 1993 o Samples y Younge<sup>128</sup> en 1981, señalan que este trastorno es más frecuente en fumadores de pipa, seguido de los fumadores de cigarrillos y finalmente los consumidores de tabaco de mascar. La tendencia de la población a reducir el consumo de tabaco en forma de pipa a favor del consumo en forma de cigarrillos, podría haber contribuido también al descenso en el diagnóstico de nuevos casos de neuropatía óptica tóxica por tabaco.

Oku H et al.<sup>183</sup> en 1989 demostraron en un estudio experimental que el nervio óptico era más vulnerable al daño por el tabaco que los nervios periféricos. En este estudio se analizó la toxicidad crónica del humo del tabaco sobre el sistema visual de las ratas. Para ello seis ratas Wistar macho fueron sometidas a fumar pasivamente 15 cigarrillos durante cinco horas al día durante 52 semanas, en un intento de provocarles ambliopía tóxica. Se reconoció el alargamiento del tiempo de latencia máximo de las ondas N1 y P1 en los PEV. Histopatológicamente, se observó cierto grado de proliferación glial y picnosis en los nervios ópticos de todas las ratas tratadas, y se observó la desaparición masiva de fibras nerviosas en un caso gravemente afectado. El examen con microscopía electrónica demostró que las fibras nerviosas no mielinizadas aumentaron en número y que la vaina de mielina era más delgada que la de las ratas control no tratadas, mientras que los axones estaban relativamente bien conservados. El diámetro de los axones de las ratas sometidas al humo del tabaco fue menor que el de las ratas control. El ERG no mostró cambios significativos en la latencia y la

amplitud de las ondas a y b, y no se observaron cambios histopatológicos en la retina neurosensorial. No se observaron cambios funcionales ni histológicos en los nervios ciáticos. Estos resultados sugieren que el nervio óptico es más vulnerable al humo del tabaco que los nervios periféricos, y que la afectación primaria en el nervio óptico es la desmielinización de la porción retrobulbar<sup>183</sup>.

Como ya hemos comentado, son múltiples los artículos publicados a lo largo de los años sobre casos clínicos de neuropatía óptica tóxica, con descripción detallada de la enfermedad, su cuadro clínico, sus efectos en el CV y en la percepción de los colores.

Sin embargo, no fue hasta el año 2008 cuando Kee y Hwang<sup>160</sup> publicaron el caso de un paciente con neuropatía tóxica y pérdida visual, en el que evidenciaron mediante OCT un adelgazamiento de la CFNR. Este fue el primer artículo publicado en el que se utiliza la OCT para estudiar un paciente con ambliopía tóxica.

Hay muchos trabajos publicados que intentan definir cuál es la causa directa del daño retiniano y del nervio óptico en los pacientes fumadores. Algunos autores, como Hepsen y Evereklioglu<sup>126</sup> defienden que se trata de un efecto tóxico directo de la nicotina tras la exposición prolongada, pudiendo haber un efecto tóxico acumulativo, a nivel de la retina y/o el nervio óptico, que podía afectar a su función, sin que hubiera evidencia clínica de neuropatía tóxica.

Otros, como Akarsu et al.<sup>127</sup> defienden el papel de los radicales libres y la disminución de antioxidantes, con un aumento del estrés oxidativo local. Woon et al.<sup>139</sup> defienden en su trabajo el efecto desmielinizante de la cianida en animales de experimentación, lo que explicaría la afectación del nervio óptico en relación con el tabaco.

Grzybowski y Holder<sup>131</sup> también comentan en su revisión que fumar, en pacientes genéticamente susceptibles, puede afectar al metabolismo del azufre, provocando una intoxicación crónica por cianida y la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. De hecho, la administración de complementos vitamínicos (especialmente vitamina B<sub>1</sub> y B<sub>12</sub>), junto con el abandono del tabaco, son el pilar del tratamiento de estos pacientes.

#### **4. Consideraciones finales**

Existen diferentes enfermedades relacionadas con el estilo de vida de las personas. Es fundamental el desarrollo de estrategias que nos ayuden a mejorar nuestros hábitos. Para ello es importante involucrar a cada individuo en la adopción de un estilo de vida más saludable a través de la educación, los incentivos y la tecnología.

El tabaco es uno de los principales factores de riesgo modificables causantes de enfermedad y muerte, a pesar de lo cual la prevalencia de su consumo no se espera que disminuya en los próximos años.

Las futuras estrategias en prevención del hábito tabáquico que está desarrollando la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) se basan en la reducción de la cantidad de nicotina presente en los cigarrillos, ya que se ha visto que el principal problema del hábito tabáquico es la adicción que provoca esta sustancia, lo que dificulta el abandono de su consumo. Así, con la implementación de estas políticas reguladoras, se prevé que para el año 2100, más de 33 millones de personas podrían evitar convertirse en fumadores habituales<sup>184</sup>.

Mientras tanto, debido a la alta prevalencia del consumo de tabaco en nuestra sociedad, y a la gran cantidad de efectos deletéreos que su consumo tiene sobre nuestra salud ocular, consideramos de gran importancia el desarrollo de programas y estudios que ayuden a la detección

precoz de enfermedades, lo que permita realizar una intervención temprana para reducir la morbilidad asociada al consumo de tabaco.

En este trabajo hemos demostrado que existe una tendencia al adelgazamiento progresivo de la CFNR en sujetos sanos fumadores respecto a los no fumadores, especialmente cuanto mayor es el tiempo de exposición al tóxico, que aunque no es estadísticamente significativo, nos permite afirmar que el tabaco influye negativamente en nuestro estado de salud ocular, en el caso que nos ocupa en este trabajo, afectando a nuestro nervio óptico al inducir cambios estructurales en la CFNR peripapilar.

Esto es especialmente importante en aquellos pacientes que ya tienen un riesgo o una afectación del nervio óptico por otra causa, ya sea por una neuropatía óptica hereditaria, o lo que es más frecuente, por un glaucoma. Por tanto, desde la evidencia científica consideramos que el hábito tabáquico es un factor de riesgo adicional (y modificable) para el glaucoma, por lo que sugerimos incluir recomendaciones para dejar de fumar a los pacientes con mayor riesgo de progresión<sup>181</sup>.

Por otra parte, el OCT se ha convertido en nuestros días en una herramienta imprescindible para el estudio de toda patología retiniana o del nervio óptico, ya que de una manera rápida, sencilla y no invasiva, nos permite realizar un análisis completo de todas estas estructuras, especialmente con los nuevos modelos, que alcanzan mayor profundidad y precisión en sus análisis.

En el caso de las neuropatías ópticas, ya sean de causa nutricional, tóxica o hereditaria, el OCT se ha convertido en el método de análisis de elección, ya no sólo en el diagnóstico de estas entidades, sino más importante en el seguimiento, donde ha demostrado claramente sus ventajas como método de examen rutinario, permitiéndonos hacer mediciones del espesor de la CFNR y de otros parámetros morfométricos del nervio óptico

como el grosor del ANR y el tamaño de la E/P, de una manera altamente reproducible.

De forma característica, una vez establecida la neuropatía óptica tóxica, el OCT nos mostrará una disminución de las fibras correspondientes al haz papilomacular, que detectará como una pérdida de la CFNR en los sectores temporales en estadios iniciales. En casos avanzados, con atrofia óptica establecida, la pérdida de CFNR afectará a todos los cuadrantes.

El OCT por tanto nos puede ayudar a detectar precozmente a aquellos pacientes asintomáticos fumadores, en los que ya puede ser evidente un adelgazamiento progresivo de la CFNR, pero que todavía no han desarrollado pérdida de visión ni alteración en la visión de los colores o el CV, y a los que podemos recomendar que abandonen el hábito tabáquico antes de desarrollar una neuropatía óptica tóxica.



## 7. CONCLUSIONES

---



Los resultados obtenidos en este trabajo nos han llevado a las siguientes conclusiones:

1. **La exposición al tabaco en individuos sanos** induce un adelgazamiento progresivo de la capa de fibras nerviosas de la retina, apreciable en el examen mediante tomografía de coherencia óptica, y que parece más evidente cuanto más prolongada es la exposición al tóxico.
2. **La exposición mantenida al tabaco** en individuos sanos también induce una tendencia al aumento del tamaño de la excavación papilar y al adelgazamiento del grosor del anillo neuroretiniano, aunque esto último de forma menos notable.
3. El hábito tabáquico no presenta variaciones en los parámetros papilares mediante el examen con tomografía de coherencia óptica cuando se consideran en función del **género**.
4. El análisis de imágenes de la papila mediante tomografía de coherencia óptica es útil para identificar fumadores con mayor riesgo de neuropatía óptica tóxica.
5. El adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina y del anillo neuroretiniano en fumadores, se pueden utilizar como marcadores de imagen para recomendar el abandono del hábito tabáquico.
6. Los sujetos **ex fumadores** en nuestro estudio presentan resultados similares a los fumadores en el examen de la papila mediante tomografía de coherencia óptica, por lo que sugerimos que se deberían seguir los mismos protocolos y recomendaciones en ambos casos.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

---



1. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. *Basic and Clinical Science Course, Sección 2: Fundamentos y Principios de Oftalmología. Módulo 2: embriología y genética. Capítulo 4: Desarrollo ocular, pág 1-18. Ed. Idemm-Farma, 2018*
2. Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Capítulo 2: Desarrollo, anatomía, vascularización, fisiología e histopatología del nervio óptico, pág 8-46. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2002*
3. Pulido J. *Los requisitos: Retina, coroides y vítreo. Madrid: Elsevier, 2003*
4. Armadá F, Fonseca A, Encinas JL et al. *Patología y cirugía de la mácula. Capítulo 1.2: Anatomía de la mácula, Olea JL, pág 27-29. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2010*
5. Ramón y Cajal S. *La retine des vertebres. La Cellule. 1892-1893; 9:119-259*
6. Poliak S. *The Retina. Chicago: The University of Chicago Press, 1941*
7. Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. *Retina y vítreo. Capítulo 1: Anatomía básica, pág 7-18. Ed. Elsevier, 2009*
8. España M, Fernández-Baca I. *OCT en las enfermedades retinianas y del nervio óptico. Capítulo 1: Tomografía óptica en la retina normal, España M, Escudero J, Fernández-Baca I, pág 15-20. Ed. Médicas, 2007*
9. Kaufman P, Alm A. *Fisiología del ojo. Aplicación clínica. Capítulo 10: Desarrollo y estructura de la retina, Sharma R, Ehinger B, pág 319-347. Ed. Mosby, 2004*

10. Kolb H. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. Roles of Amacrine Cells*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors, 1995.
11. Gallego, A. *Células interplexiformes en la retina del gato*. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 197;31(5):299-304
12. Kolb H. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System; Morphology and Circuitry of Ganglion Cells*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors, 1995
13. Kolb H. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System; Glial Cells of the Retina*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors, 1995
14. Kennard C, Leigh RJ. *Handbook of clinical neurology, vol. 102 (3rd series) Neuro-ophthalmology. Capítulo 6: Lesiones del nervio óptico*, Atkins EJ, Newman NJ and Biousse V, pág 159-184. Ed Elsevier, 2011
15. Bowling B. *Kanski Oftalmología clínica. Capítulo 19: Neurooftalmología*, pág 779-793. Ed Elsevier, 2016 (8ª edición)
16. Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. *Glaucoma. Capítulo 3: Evaluación clínica*, pág 33-83. Ed. Elsevier, 2009
17. Iester M, Garway-Heath D, Lemij H. *Análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. Capítulo 1.1: Introducción: Anatomía normal de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina*, Oddone F, Centofanti M, pág 13-17. Ed. Dogma, 2005
18. Ritch R, Shields MB, Krupin T. *The Glaucomas. Capítulo 38: Glaucoma de ángulo cerrado: tipos clínicos*, Ritch R, Lowe RF, pág 821-840. Ed. Mosby, 1996 (2nd ed. St Louis)



19. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol.* 2008; 43(3):308–312
20. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 1976;82(3):405-423
21. García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Capítulo 6.2: Anatomofisiología del nervio óptico-glioarquitectura y vascularización, Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R et al., pág 69-88. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2013
22. García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Capítulo 6.5: Perfusión del nervio óptico, Morcillo Guardiola M, Villegas Pérez MP, Miralles de Imperial J et al., pág 111-119. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2013
23. Schmidl D, Boltz A, Kaya S, et al. Comparison of choroidal and optic nerve head blood flow regulation during changes in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(8): 4337-46
24. Labrada Rodriguez Y. Algunas consideraciones sobre la fisiopatología del glaucoma. *Rev Cubana Oftalmol [online]* 2007;20(2)
25. Morgan JE. Circulation and axonal transport in the optic nerve. *Eye* 2004;18:1089-95
26. Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB. Neurooftalmología. Capítulo 1: Anatomía neurooftalmológica, pág 5-60. Ed. Elsevier, 2008
27. Wirtschafter JD. Optic nerve axons and acquired alterations in the appearance of the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983;81:1034-91

28. Kanski JJ. *Oftalmología clínica*, 5ª edición. Cap 18: Neurooftalmología, pág 600-668. Ed. Elsevier, 2005
29. Shapley R, Perry VH. *Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. Trends Neurosci.* 1986;9:229- 35
30. Rodieck RW, Binmoeller KF, Dineen J. *Parasol and midget ganglion cells of the human retina. J Comp Neurol.* 1985;233(1):115-32
31. Dacey DM, Petersen MR. *Dendritic field size and morphology of midget and parasol ganglion cells of the human retina. Proc Natl Acad Sci.* 1992;89:9666-967
32. Güemez-Sandoval E. *Hermann von Helmholtz y el oftalmoscopio. Rev Mex Oftalmol.* 2008;82(1):62-64
33. Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. *Retina y vítreo. Capítulo 2: Abordaje diagnóstico de las enfermedades de la retina, pág 19-31. Ed. Elsevier, 2009*
34. Delgados F. *Historia del oftalmoscopio; [publicado online el 15 noviembre 2010]; citado 24 junio 2018). Disponible en: <https://es.slideshare.net/fdelgados2/historia-del-oftalmoscopio>*
35. Chen YY, CHen PP, Xu L et al. *Correlation of peripapillary nerve fiber layer thickenss by scanning laser polarimetry with visual field defects in patients with glaucoma. J Glaucoma.* 1998;7:312-316
36. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. *Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology.* 1998;105:1557-1563
37. Alías Alegre EG, Borque Rodríguez E, Larrosa Poves JM et al. *¿Cómo pueden ayudar los analizadores de imagen (HRT, OCT y GDx-VCC) en la práctica clínica diaria del oftalmólogo frente al paciente glaucomatoso? Revista Thea Información nº 53, noviembre 2008*

38. *Iester M, Garway-Heath D, Lemij H. Análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. Capítulo 5.1: Analizador de Fibras Nerviosas GDx: El sistema, Zhou Q, Knighton R, pág 101-102. Ed. Dogma, 2005*
39. *Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. Capítulo 1: Tomografía de coherencia óptica. Recuerdo histórico y bases teóricas de funcionamiento e interpretación, Losada Bayo D, Ruiz Casas D, Almendral Gómez A et al., pág 27-38. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología 2011*
40. *Moura FC, Monteiro ML. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in patients with tobacco-alcohol-induced toxic optic neuropathy. Indian J Ophthalmol. 2010;58(2):143-146*
41. *Sánchez-Dalmau B, Llorenç V, Ortiz S et al. Comparación de tres instrumentos de tomografía de coherencia óptica, un time-domain y dos Fourier-domain, en la estimación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina. Arch Soc Esp Ophthalmol.2010;85(5):165-173*
42. *Chan NCY, Chan CKM. The role of optical coherence tomography in the acute management of neuro-ophthalmic diseases. Asia-Pac J Ophthalmol. 2018;7(4):265-270*
43. *Chan NCY, Chan CKM. The use of optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(6):552-557*
44. *Yang Z, Tatham AJ, Zangwill LM, et al. Diagnostic ability of retinal nerve fiber layer imaging by swept-source optical coherence tomography in glaucoma. Am J Ophthalmol. 2015;159(1):193-201*

45. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2278–82
46. Pinilla I, Ruiz-Moreno JM y Cuenca N. Correlación de la tomografía de coherencia óptica con la histología retiniana. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(9):275–277
47. García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Capítulo 7.5: OCT. Otras aproximaciones al diagnóstico estructural del glaucoma. *Exploración de la región macular, células ganglionares y lámina cribosa*, Ferreras A, pág 171-178. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2013
48. Iester M, Garway-Heath D, Lemij H. Análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. Capítulo 6.1: Tomografía de coherencia óptica: El sistema, Hougaard JL, pág 123-124. Ed. Dogma, 2005
49. Prata TS, Lopes FS, Prado VG et al. In vivo analysis of glaucoma-related features within the optic nerve head using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *PLoS ONE*. 2017;12(7): e0180128
50. Li D, Taniguchi EV, Cai S, et al. Comparison of swept-source and enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in quantitative characterisation of the optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 2017;101:299–304
51. Tourbah A. Contribution of imaging to the diagnosis of optic neuropathies. *Revue Neurologique* 2012;168(10):702-705
52. Arbizu Duralde A, Sánchez Orgaz M. Diagnóstico por la imagen en patología ocular y orbitaria. Capítulo 2: Resonancia magnética y

- 
- angioRM, Fernández Zubillaga A, Morán Marsili J, pág 31-42. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2017
53. Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB. Neurooftalmología. Capítulo 2: Técnicas diagnósticas por imagen en neurooftalmología, pág 61-81. Ed. Elsevier, 2008
54. Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Capítulo 4: Diagnóstico radiológico y por imagen, pág 72-94. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2002
55. Rosete Castillo JM, Test de Ishihara. Publicado el 26 mayo 2015, citado el 8 julio 2018. Disponible en: <https://prezi.com/fmiwrzid9xt0/test-de-ishihara/>
56. Wilson II FM. Oftalmología básica para estudiantes de Medicina y residentes de Atención primaria. Capítulo 4: Exploración de la agudeza visual, pág 25-45. Ed. Elsevier, 2009
57. Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. Retina y vítreo. Capítulo 3: Fisiología y psicofísica de la retina, pág 33-52. Ed. Elsevier, 2009
58. Traquair HM. An introduction to clinical perimetry, 1946
59. Kedar S, Ghate D, Corbett JJ. Visual fields in neuro-ophthalmology. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59(2):103-109
60. Català Mora J, Castany Aregall M. Pruebas electrofisiológicas: manual de instrucciones. *Revista Thea información* núm 41, 2006
61. Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB. Neurooftalmología. Capítulo 4: Paciente con disminución de visión: clasificación y tratamiento, pág 103-170. Ed. Elsevier, 2008

62. Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Capítulo 9: Neuritis ópticas, pág 176-206. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2002*
63. Hayreh SS. *Management of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009;247(12):1595-600*
64. Peeler C, Cestari DM. *Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION): A Review and Update on Animal Models. Seminars in Ophthalmology, 2016;31(1-2):99–106*
65. Vionnet J, Buss G, Mayer C et al. *Tocilizumab for giant cell arteritis with corticosteroid-resistant progressive anterior ischemic optic neuropathy. Joint Bone Spine 2017;84:615-19*
66. Mariano VJ, Frishman WH. *Tocilizumab in Giant Cell Arteritis. Cardiol Rev. 2018;26(6):321-330*
67. Schirmer M, Muratore F, Salvarani C. *Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):339-49*
68. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. *Basic and Clinical Science Course, Sección 2: Fundamentos y Principios de Oftalmología. Módulo 2: embriología y genética. Capítulo 5: Genética molecular, pág 37-64. Ed. Idemm-Farma, 2018*
69. Dimitriadis K, Leonhardt M, Yu-Wai-Man P et al. *Leber's hereditary optic neuropathy with late disease onset: clinical and molecular characteristics of 20 patients. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014;9:158*
70. Scabello Amaral-Fernandes M, Mauricio Miranda P, Marcondes AM et al. *Mutations for Leber hereditary optic neuropathy in patients with*

- 
- alcohol and tobacco optic neuropathy. Molecular Vision* 2011;17:3175-79
71. Giordano C, Montopoli M, Perli E et al. Oestrogens ameliorate mitochondrial dysfunction in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134:220-34
72. Maass J, Matthé E. Bilateral vision loss due to Leber's hereditary optic neuropathy after long-term alcohol, nicotine and drug abuse. *Doc Ophthalmol* 2018;136(2):145-153
73. Caporali, L, Maresca A, Capristo M et al. Incomplete penetrance in mitochondrial optic neuropathies. *Mitochondrion* 2017;36:130-7
74. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR et al. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:231-38
75. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A et al. Gene environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009;132:2317-26
76. Giordano L, Deceglie S, d'Adamo P et al. Cigarette toxicity triggers Leber's hereditary optic neuropathy by affecting mtDNA copy number, oxidative phosphorylation and ROS detoxification pathways. *Cell Death and Disease* 2015;6(12), e2021
77. Korkiamäki P, Kervinen M, Karjalainen K et al. Prevalence of the primary LHON mutations in Northern Finland associated with bilateral optic atrophy and tobacco-alcohol amblyopia. *Acta Ophthalmol* 2012;91(7):630-34
78. Kerrison JB, Newman NJ. Clinical spectrum of Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Neurosci* 1997;50:295-301

79. Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG et al. *The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. Brain* 1995;118:319-37
80. Sadun F, De Negri AM, Carelli V et al. *Ophthalmologic findings in a large pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. Am J. Ophthalmol.* 2004;137(2):271-77
81. Smith PR, Cooper JM, Govan GG et al. *Smoking and mitochondrial function: a model for environmental toxins. Q J Med.* 1993;86(10):657-60
82. Ballinger SW, Boudier TG, Davis GS et al. *Mitochondrial genome damage associated with cigarette smoking. Cancer Res.* 1996;56:5692-97
83. Carelli V, d'Adamo P, Valentino ML et al. *Parsing the differences in affected with LHON: genetic versus environmental triggers of disease conversion. Brain* 2016;139(3):e17
84. Lora Dominguez PC. *Nuevas terapias para la neuropatía óptica hereditaria de Leber. Trabajo fin de grado.* 2016
85. Hedina Manickam A. *Mitochondrial genetics and therapeutic overview of Leber's hereditary optic neuropathy. Indian J Ophthalmol.* 2017;65(11): 1087-92
86. Sitarz K S, Chinnery P F, Yu-Wai-Man P. *Disorders of the Optic Nerve in Mitochondrial Cytopathies: New Ideas on Pathogenesis and Therapeutic Targets. Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:308-17
87. Alexander C, Votruba M, Pesch UEA et al. *Opa1, encoding a dynamin-related GTPas, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. Nature Genetics* 2000;26:211-15



88. Carelli V, Schimpf S, Fuhrmann N et al. A clinically complex form of dominant optic atrophy (OPA8) maps on chromosome Hum. Molec. Genet. 2011;20:1893-1905
89. Johnston PB, Seller MJ, Behnam JT et al. Dominant optic atrophy: Redefining the clinical diagnostic criteria in light of genetic linkage studies. *Ophthalmology* 1999;106:123-8
90. Kerrison JB, Arnould VJ, Ferraz Sallum JM et al. Genetic heterogeneity of dominant optic atrophy. Kjer type: identification of a second locus on chromosome 18q12.2-13.3. *Arch Ophthalmol* 1999;177:805-10
91. Reynier P, Amati-Bonneau P, Verny C et al. OPA3 gene mutations responsible for autosomal dominant optic atrophy and cataract. *J Med Genet*. 2004;41(9):e110
92. Lenaers G, Hamel C, Delettre C et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7:46
93. Kline LB, Glaser JS. Dominant optic atrophy: The clinical profile. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1680-6
94. Hoyt CS. Autosomal dominant optic atrophy: a spectrum of disability. *Ophthalmology* 1980;87:245-51
95. Kerrison JB. Optic neuropathies caused by toxins and adverse drug reactions. *Ophthalmol Clin North Am* 2004;17:481-88
96. Margolin E, Shemesh A. Optic neuropathy, toxic and nutritional. Ed. *StatPearls* 2018
97. Sharma R and Sharma P. Toxic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*: 2011;59:137-141

98. *Bowling B. Kanski Oftalmología clínica. 8ª edición. Capítulo 20: Efectos secundarios oftalmológicos de medicamentos sistémicos, pág 851-860. Ed Elsevier, 2016*
99. *Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. Capítulo 26.1: OCT en neuropatías tóxicas y nutricionales, Muñoz S, Arruga Ginebreda J, pág 567-573. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología 2011*
100. *Charlton A. Medicinal uses of tobacco in history. J R Soc Med 2004;97:292–296*
101. *Historia del tabaco. Documento electrónico. Disponible en: <https://tabacopedia.com/es/tematicas/historia-del-tabaco/#>*
102. *Composición del tabaco. Documento electrónico. Disponible en: [www.saludalia.com/taquismo/composicion-del-tabaco](http://www.saludalia.com/taquismo/composicion-del-tabaco). Consultado el 29 de octubre de 2018*
103. *Grana R, Benowitz N, Glantz SA. «E-cigarettes: a scientific review». Circulation 2014;129(19):1972-86*
104. *Brandon TH, Goniewicz ML, Hanna NH et al. «Electronic nicotine delivery systems: a policy statement from the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology». Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research 2015;21(3):514-25*
105. *Monzonis Marco JC. «Estudio para la minimización del residuo de colillas de tabaco y su posible reutilización». Trabajo final de carrera, Universidad Politécnica de Valencia, Gandía 2011*
106. *Ung L, Pattamatta U, Carnt N. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. Clinical Science 2017;131:2865-83*

107. Nita M, Grzybowski A. *The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults.* *Oxid Med Cell Longev* 2016;1-23
108. Falabella M, Forte E, Magnifico MC et al. *Evidence for Detrimental Cross Interactions between Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Leber's Hereditary Optic Neuropathy Cells.* *Oxid Med Cell Longev*, 2016;1-9
109. «WHO Report on the global Tobacco epidemic». Organización Mundial de la Salud. 2008. Consultado el 10 de octubre de 2016
110. *Programa Nacional de Control del Tabaco, del Ministerio de Salud de Argentina. Documento electrónico. Disponible en: <http://msal.gob.ar/tabaco/index.php/institucional/programa-nacional>. Consultado el 2 julio 2018*
111. «Smoking». *American Lung Association* 2012
112. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K et al. *Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer.* *Science* 2016;354(6312):618-22
113. Hecht SS. *Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer.* *Nature Reviews Cancer* 2003;3(10):733-744
114. Jin F, Thaiparambil J, Donepudi SR et al. *Tobacco-Specific Carcinogens Induce Hypermethylation, DNA Adducts, and DNA Damage in Bladder Cancer.* *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10(10):588-59
115. Nita M and Grzybowski A. *Smoking and eye pathologies. A systemic review.* *Current Pharmaceutical Design* 2017;23:629-38

116. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2008;372:1835-45
117. Thornton J, Edwards R, Harrison RA et al. 'Smoke gets in your eyes': a research-informed professional education and advocacy programme. *J Public Health* 2007;29:142-6
118. Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol* 2006;154:777-80
119. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:59-64
120. Tan J S L, Mitchell P, Kifley A et al. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1089-95
121. El-Shazly AA E-F, Farweez YAT., Elewa LS et al. Effect of Active and Passive Smoking on Retinal Nerve Fibre Layer and Ganglion Cell Complex. *Journal of Ophthalmology* 2017;1-6
122. Lois N, Abdelkader E, Reglitz K et al. Environmental tobacco smoke exposure and eye disease *Br J Ophthalmol* 2008;92:1304-10
123. Harris B, Klein R, Jerosch-Herold M et al. The Association of Systemic Microvascular Changes with Lung Function and Lung Density: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 2012;7(12), e50224
124. Kifley A, Liew G, Jin Wang J et al. Long-term Effects of Smoking on Retinal Microvascular Caliber *Am J Epidemiol* 2007;166:1288-97
125. Gepstein R, Rosman Y, Rechtman E et al. Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels. *Blood Pressure* 2012; 21:191-6

126. Hepsen I F, Evereklioglu C. Defective visual field tests in chronic heavy smokers. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:53-56
127. Akarsu C, Yazlcl B, Taner P, Ergin A. Effects of moderate smoking on the central visual field. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2004;82:432-5
128. Samples JR, Younge BR. Tobacco-alcohol amblyopia. *J Clin Neuroophthalmol* 1981;1(3):213-8
129. Foulds A S, Pettigrew A R. Tobacco-alcohol amblyopia. In: Brockhurst R J, Bornhoff S A, eds. *Controversy in ophthalmology*. Saunders, Philadelphia 1977:851-865
130. Potts A M. Tobacco Amblyopia. *Serv Ophthal* 1973;17:313-39
131. Grzybowski A and Holder GE. Tobacco optic neuropathy (TON) – the historical and present concept of the disease. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89(5):495-9
132. Silvette H, Haag HB, Larson PS. Tobacco amblyopia. The evolution and natural history of a “tobaccogenic” disease. *Amer. J. Ophthal.* 1960;50:71-100
133. Carroll FD. Analysis of 55 cases of tobacco-alcohol amblyopia. *Arch Ophthalmol* 1935;14:421-34
134. Foulds W S, Chisholm I A, Pettigrew A R. The toxic optic neuropathies. *Br J Ophthalmol* 1974;58:386-90
135. Rizzo J F, Lessell S. Tobacco amblyopia. *Am J Ophtholmol* 1993;116:84-7
136. Lamparter J, Schmidtman I, Schuster AK et al. Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness. *PLoS ONE* 2018;13(5):e0197682

137. Nowomiejska K, Kiszka A, Maciejewski, R et al. Central scotoma in tobacco-alcohol toxic optic neuropathy measured with semi-automated kinetic perimetry. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2018;37(4):1-5
138. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2015;93(5):402-10
139. Woon C, Tang RA, Pardo G. Nutrition and Optic Nerve Disease. *Seminars in Ophthalmology* 1995;10:195-202
140. Chiotoroiu SM, Noaghi M, Stefaniu GI et al. Tobacco-alcohol optic neuropathy-clinical challenges in diagnosis. *J Med Life* 2014;7(4):472-6
141. Smiddy WE, Green WR. Nutritional Amblyopia. A histopatologic study with retrospective clinical correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:321-4
142. Pryor WA. Biological effects of cigarette smoke, wood smoke, and the smoke from plastics: the use of electron spin resonance. *Free Radic Biol Med* 1992;13(6):659-76
143. Ballinger SW, Boudier TG, Davis GS et al. Mitochondrial genome damage associated with cigarette smoking. *Cancer Res* 1996;56(24):5692-7
144. Kennedy JR, Elliot AM. Cigarette smoke: the effect of residue on mitochondrial structure. *Science* 1970;168(3935):1097-8
145. Ahuja S, Kumar PS, Kumar VP et al. Effect of chronic alcohol and tobacco use on retinal nerve fibre layer thickness: a case– control study. *BMJ Open Ophth* 1:e000003
146. Van Stavern GP. Metabolic, Hereditary, Traumatic, and Neoplastic Optic Neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2014;20(4):877-906

147. Zanón Moreno V, García Medina JJ, Zanón Viguer V et al. Smoking, an additional risk factor in elder women with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis* 2009;15:2953-9
148. Grzybowski A. Present knowledge on the effects of smoking tobacco on the eye diseases. *Przegl Lek* 2008;65:724-7
149. Rodriguez MC. Tobacco and chronic inflammation: social and clinical. *An Med Interna* 2006;23:1-2
150. Lee K, Hong S, Seong GJ, Kim CY. Cigarette smoke extract causes injury in primary retinal ganglion cells via apoptosis and autophagy. *Curr Eye Res* 2016;41(10):1367-72
151. Behbehani R, Sergott RC, Savino PJ. Tobacco-alcohol amblyopia: a maculopathy?. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1543-4
152. Syed S and Lioutas V. Tobacco–alcohol amblyopia: A diagnostic dilemma. *Journal of the Neurological Sciences* 2013;327(1-2):41–45
153. Haldar S, Mukherjee R, Elston J. Microcystic macular edema in a case of tobacco–alcohol optic neuropathy. *Can J Ophthalmol* 2017;52(1):19-22
154. Correas Callero E, Gordo Mañas R, Hernández Gallego J. Neuropatía óptica isquémica posterior bilateral. *Neurología* 2011;26(5):5-6
155. Osaguona VB, Okeigbemen VW. Nonglaucomatous optic atrophy in Benin City. *Annals of African Medicine* 2015;14:109-13
156. Krumsiek J, Krüger C, Wurster U, Patzold U. Tobacco-alcohol amblyopia. Clinical course in 33 patients. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1985;53:88-93
157. Golnik KC, Schaible ER. Folate-Responsive Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol* 1994;14:163-9

158. Wildberger H. *Neuropathies of the optic nerve and visual evoked potentials with special reference to color vision and differential light threshold measured with the computer perimeter OCTOPUS*. *Doc Ophthalmol* 1984;58:147-227
159. Carvalho JF Jr, Danda D, Dantas H et al. *Blue-on-yellow perimetry in tobacco and alcohol consumers*. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69:675-8
160. Kee C, Hwang JM. *Optical coherence tomography in a patient with tobacco-alcohol amblyopia*. *Eye* 2008;22:469-70
161. Arruga Ginebreda J, Sánchez Dalmau B. *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. Capítulo 12. Neuropatías ópticas nutricionales y tóxicas, Sánchez Dalmau B, Vela MD, pág 264-277. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2002*
162. Franquelo Morales P, Alramadam Alramadam M, Valero Serrano B, González Martínez F. *Ambliopía Tabaco Alcohol*. *Rev Clin Med Fam* 2010;3(1):57-60
163. Muñoz Negrete F. *Apoptosis y neuroprotección hoy*. *Arch Soc Esp Oftalm* 1998;73(12):607-608
164. *Tabaco. Nota de prensa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 9 marzo 2018. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>*
165. *Programa Nacional de Control del Tabaco, del Ministerio de Salud de Argentina, aprobado en 2006. Citado el 3 de julio 2018. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/tabaco/index.php/institucional/programa-nacional>*
166. *Día Mundial sin Tabaco 2018. Nota de prensa del Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo el 31 mayo 2018. Internet. Disponible en: [http://www.cnpt.es/detalle-noticia.asp?id\\_noticia=446](http://www.cnpt.es/detalle-noticia.asp?id_noticia=446)*



- 
167. Kee C, Hwang J M. *Optical coherence tomography in a patient with tobacco-alcohol amblyopia. Eye* 2008;22:469-70
168. de Lima R de C, Carvalho F, Campos S de B, et al. *Analysis of retinal nerve fiber layer in chronic tobacco and alcohol users. Arq Bras Oftalmol* 2006;69:323–5
169. Moschos MM, Nitoda E, Laios K, et al. *The impact of chronic tobacco smoking on retinal and choroidal thickness in Greek population. Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:2905789
170. Dervisogullari MS, Totan Y, Tenlik A et al. *Effect of smoking on retina nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer complex. Cutan Ocul Toxicol* 2015;34(4):282-5
171. Langhans M, Michelson G, Groh MJ. *Effect of breathing 100% oxygen on retinal and optic nerve head capillary blood flow in smokers and non-smokers. Br J Ophthalmol* 1997;81(5):365-369
172. *Definiciones sobre tabaquismo. Documento electrónico. Disponible en: <https://www.saludalia.com/tabaquismo/tabaquismo-definicion-concepto>*
173. García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Capítulo 8.2: Perimetría Octopus, Méndez Hernández C, García Feijóo J, pág 193-212. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2013*
174. García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Capítulo 8.1: Humphrey field analyzer: diagnóstico perimétrico y detección de progresión de la pérdida del campo visual, Larrosa JM, Güerri N, García Martín E, pág 179-192. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología, 2013*

175. Jeoung JW, Park KH. Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma. *IOVS* 2010;51(2):938-45
176. Sánchez-Dalmau B, Llorenç V, Ortiz S, Martínez L. Comparación de tres instrumentos de tomografía de coherencia óptica, un time-domain y dos Fourier-domain, en la estimación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2010;85(5):165-73
177. Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. Capítulo 3.3: OCT Stratus y OCT Cirrus. *Protocolos de adquisición y análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)*, Muñoz Negrete FC, Koutsoulidis A, Rebolleda G et al., pág 72-75. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología 2011
178. Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. Capítulo 3.4: OCT Stratus y OCT Cirrus. *Protocolos de adquisición y análisis del nervio óptico*, Muñoz Negrete FC, Koutsoulidis A, Rebolleda G, Martín Justicia A, pág 76-81. Editado por la Sociedad Española de Oftalmología 2011
179. Gokoffski K, Peng M, Alas B, and Lam P. Neuro-protection and neuro-regeneration of the optic nerve: recent advances and future directions. *Curr Opin Neurol.* 2020 Feb;33(1):93-105
180. Escrivá Pastor E, Sanz González S, Torregrosa S et al. Evaluación del espesor de la capa retiniana de fibras del nervio óptico en fumadores. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2019;94(4):157-59
181. Escrivá Pastor E, Raga Cervera J, Zanón Moreno V et al. Nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico del paciente fumador con glaucoma. *Revista Española de Glaucoma e Hipertensión Ocular* 2019;9(1):675-80

182. *Rucker CW. The interpretation of visual fields. Home Study Course Manual. Am Acad Ophthalmol. 1946;24-25*
183. *Oku H, Fukushima K, Sako H et al. Chronic toxicity of tobacco smoke on the visual system. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1989;93(5):617-24*
184. *Mitch Zeller. Nicotine & Tobacco Research 2019;21(3):331-32*



## 9. ANEXOS

---



---

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:**

### **“NUEVAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS, MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA, EN LA NEUROPATÍA ÓPTICA TÓXICA INDUCIDA POR EL TABACO”**

La neuropatía óptica tóxica inducida por tabaco es una enfermedad que afecta a la visión, con alteración en la visión de los colores y un defecto en el campo visual.

Se ha demostrado su relación con tóxicos con el tabaco y el alcohol, sin que hasta el momento se hayan estudiado métodos para su detección precoz.

Se le está invitando a participar en este estudio, cuyo objetivo es estudiar la aparición de signos previos a la afectación visual, que ayuden a una detección precoz de esta enfermedad.

En el presente estudio su médico le realizará unas sencillas preguntas y le realizará una exploración oftalmológica completa que incluirá un campo visual y una tomografía de coherencia óptica (OCT).

**La participación en este estudio no generará más visitas médicas que las habituales por su enfermedad.**

Según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de datos, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, sin que su relación con el equipo médico que le atiende se vea afectada. El equipo médico y los

investigadores implicados en el proyecto se comprometen a tratar de forma confidencial sus datos personales.

No se comercializará en ningún caso con los datos personales ni con los resultados de las exploraciones realizadas.



---

## CONSENTIMIENTO

Título del estudio: "Nuevas estrategias diagnósticas, mediante tomografía de coherencia óptica, en la neuropatía óptica tóxica inducida por el tabaco"

Yo,.....  
.....  
(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con .....  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha: ...../...../.....

Firma del participante

Firma del investigador

