



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Doctorado en Optometría y Ciencias de la Visión
Departamento de Óptica y Optometría y Ciencias de la Visión
Facultad de Física

**CARACTERIZACIÓN MEDIANTE TOMOGRAFÍA
DE COHERENCIA ÓPTICA DE LA CAPA
DE FIBRAS NERVIOSAS EN EL NERVIÓ ÓPTICO
EN SUJETOS PEDIÁTRICOS
CON GLIOMAS DE LA VÍA ÓPTICA**

M^a Oreto Escutia Puig

TESIS DOCTORAL

Tesis Doctoral Presentada por:
M^a Oreto Escutia Puig

Directores de Tesis:
Dr. Andrés Gené Sampedro
Dra. Inmaculada Bueno Gimeno

2023

Universitat de València
Valencia, enero de 2023



VNIVERSITATIS VALÈNCIAE

FACULTAD DE FÍSICA

Departamento de Óptica y Optometría y Ciencias de la Visión

Doctorado en Optometría y Ciencias de la Visión

CARACTERIZACIÓN MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA
DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS EN EL NERVIO ÓPTICO EN SUJETOS
PEDIÁTRICOS CON GLIOMAS DE LA VÍA ÓPTICA

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

M.^a Oreto Escutia Puig

Directores:

Dr. Andrés Gené Sampedro

Dra. Inmaculada Bueno Gimeno

Valencia, enero de 2023

Dr. Andrés Gené Sampedro y la Dra. Inmaculada Bueno Gimeno, directores de la tesis doctoral, en la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN que el presente documento titulado, titulada "**CARACTERIZACIÓN MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS EN EL NERVIÓ ÓPTICO EN SUJETOS PEDIÁTRICOS CON GLIOMAS DE LA VÍA ÓPTICA**", resume el trabajo de investigación realizado por Doña ORETO ESCUTIA PUIG y, bajo su dirección y supervisión constituye su tesis doctoral para optar al grado de Doctora en Optometría y Ciencias de la Visión.

Y para que conste, y en cumplimiento de la legislación vigente, firma el presente certificado en Valencia, el día 18 de enero de dos mil veintitrés.

Doctores

Dr. Andrés Gené Sampedro

Dra. Inmaculada Bueno Gimeno

Director

Directora

A mis padres,

quienes fueron siempre mi referente y mi principal apoyo

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Honorio Barranco González, por todo el tiempo que me ha dedicado y la ayuda que me ha ofrecido tanto en la recopilación como en la obtención de datos de los sujetos incluidos en este estudio y sin el que no hubiera podido realizar este trabajo.

A la oncóloga del Hospital La Fe, que me proporcionó el listado de los casos objeto de esta tesis doctoral.

A mis directores, los doctores Andrés Gené Sampedro e Inmaculada Bueno Gimeno por la infinita paciencia que han tenido conmigo en la corrección de los textos y en el plazo de las entregas de estos.

Al Dr. Juan Miguel Tomás Torrent, que fue mi jefe durante mi estancia como optometrista en el hospital de La Ribera por permitirme recabar los datos del grupo control utilizados en este estudio.

A mis compañeros ópticos-optometristas del hospital de La Ribera, Maite Díez, Mar Argudo, Carmina Valero, María Sales Gómez y José Antonio Ortiz, que tanto me ayudaron durante mi estancia en el hospital, y en la realización de este trabajo, ya que me derivaron pacientes para realizarles las pruebas e incluirlos en el grupo control del estudio.

A todos aquellos que han participado en este estudio de forma desinteresada y han permitido que este trabajo pudiera ver la luz.

Gracias a todas las personas.

LISTADO DE ABREVIATURAS

Abs: Apostilbs

ACR: Arteria central de la retina.

ANR: Anillo neurorretiniano.

AP: Astrocitoma pilocítico.

AV: Agudeza visual.

CGL: Cuerpo geniculado lateral.

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina.

CV: Campo visual.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

GVO: Gliomas de la vía óptica.

MLE: Membrana limitante externa.

MLI: Membrana limitante interna.

NF1: Neurofibromatosis tipo 1.

NGL: Núcleo geniculado lateral.

N.O: Nervio óptico

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

OD: Ojo derecho.

OI: Ojo izquierdo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPL: Capa plexiforme externa.

PVE: Potenciales visuales evocados.

RM: Resonancia magnética.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

s: Segundos.

SD-OCT: Dominio spectral.

SN: Sistema Nervioso.

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Sistema Nervioso Periférico.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TD-OCT: Dominio temporal.

TPSNC: Tumores primarios del sistema nervioso central.

VCR: Vena central de la retina.

RESUMEN

Los gliomas ópticos son tumores presentes en la infancia que originan una morbilidad significativa y una importante pérdida de visión. La evaluación de la progresión de la enfermedad se realiza por resonancia magnética, pero es una técnica que requiere sedación en los pacientes pediátricos y los resultados radiológicos no siempre se relacionan con una progresión clínica.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es analizar los cambios en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) con la tomografía de coherencia óptica (OCT) en sujetos que presenten gliomas ópticos y valorar la posible relación entre la pérdida de agudeza visual (AV) y la disminución del espesor de la CFNR medida con OCT en sujetos afectados de gliomas ópticos.

En segundo lugar, comparar la afectación del campo visual de los sujetos que presenten gliomas ópticos con un grupo de sujetos normales (grupo control).

En tercer lugar, evaluar si las pruebas de color, función pupilar y motilidad extraocular en sujetos con gliomas ópticos se ven afectadas por estos tumores.

En cuarto lugar, evaluar si la OCT para la medida del espesor de la CFNR en pacientes con gliomas ópticos podría ser una prueba

objetiva que relacione la disminución de la AV con una disminución en el espesor de la CFNR.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal en el que se evaluaron 98 ojos pertenecientes a 26 casos de pacientes del Hospital La Fe, de Valencia con edad de 14.70 ± 9.71 años (3-41), que presentaban gliomas en el nervio óptico, en el quiasma o en ambas localizaciones simultáneamente que forman parte del grupo estudio, y un grupo control formado por 25 casos de pacientes sanos y emétopes extraídos aleatoriamente de los datos de pacientes del Hospital de la Ribera, de Alcira con edad de 13.71 ± 7.50 años (4-30), a los que se les realizaron las pruebas de OCT, AV, color, CV, función pupilar y motilidad ocular. Se descartó un ojo por evisceración y tres por no presentar glioma en la vía óptica a evaluar.

RESULTADOS

Tras el análisis de los resultados de las pruebas realizadas se obtuvo una disminución de la AV en pacientes que presentan gliomas, siendo mayor la disminución en los test de bajo contraste.

Existe una pérdida de fibras nerviosas cuando se compara el grupo que presenta el tumor con el grupo que está libre de la enfermedad, no encontrándose diferencias significativas en el espesor macular central.

Cuando se comparan los resultados del grupo estudio con los

resultados del grupo control, encontramos una relación entre la pérdida de AV con alta y baja sensibilidad al contraste y el espesor medio de la CFNR, en los cuadrantes inferior, superior y nasal, y en el CV. La disminución de la AV con baja sensibilidad al contraste tampoco tuvo relación con la pérdida de fibras en el cuadrante nasal.

En el grupo que presenta el tumor en el nervio óptico se relacionó la pérdida de AV con alta sensibilidad al contraste con una disminución de fibras en el espesor medio de la CFNR, en el cuadrante superior y en todos los valores de CV. También se relacionó una disminución de la AV con baja sensibilidad al contraste con una reducción de la CFNR en el espesor medio, en todos sus cuadrantes y en todos los valores de CV.

Si el tumor está localizado en el quiasma, se relaciona la pérdida de AV con alta y baja sensibilidad al contraste con una pérdida de fibras en el espesor medio de la CFNR, en todos los cuadrantes y en todos los parámetros maculares, así como en los parámetros del CV.

Cuando los sujetos presentan el tumor tanto en el nervio óptico como en el quiasma, no se encuentran resultados estadísticamente significativos entre la pérdida de AV con alta y baja sensibilidad al contraste y los parámetros medidos con OCT, aunque existe una tendencia a la significancia en los parámetros de CV cuando disminuye la AV medida tanto con alta como con baja sensibilidad al contraste.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la OCT es una prueba útil en el control de la enfermedad de estos pacientes y que está relacionada con la pérdida de AV de estos, aunque depende de la localización del tumor. En los casos en que la medida de AV puede resultar difícil, esta podría ser una prueba alternativa, aunque también requiere de experiencia en su realización.

En líneas futuras de investigación, se podría valorar la palidez del nervio óptico como valor predictivo de pérdida de AV ya que la retinografía es más sencilla de realizar que la OCT, aunque presenta el inconveniente de la objetividad del examinador que realice la prueba.

ABSTRACT

Optic gliomas are childhood tumors that cause significant morbidity and vision loss. Assessment of disease progression is performed by magnetic resonance imaging, but it is a technique that requires sedation in pediatric patients and radiological results are not always related to clinical progression.

OBJECTIVES

The main objective of this thesis is to analyze the changes in the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) with optical coherence tomography (OCT) in subjects with optic gliomas and to assess the possible relationship between loss of acuity visual (VA) and decreased RNFL thickness measured with OCT in subjects affected by optic gliomas.

Second, to compare the visual field involvement of subjects with optic gliomas with a group of normal subjects (control group).

Third, to assess whether tests for color, pupillary function, and extraocular motility in subjects with optic gliomas are affected by these tumors.

Fourth, to assess whether OCT for RNFL thickness measurement in patients with optic gliomas could be an objective test that relates decreased VA to decreased RNFL thickness.

MATERIAL AND METHOD

A cross-sectional study was carried out which 98 eyes were evaluated belonging to 26 cases of patients from Hospital La Fe, Valencia, aged 14.70 ± 9.71 years (3-41), who presented gliomas in the optic nerve, in the chiasm or in both locations simultaneously that are part of the study group, and a control group made up of 25 cases of healthy and emmetropic patients randomly extracted from the data of patients from the Hospital de la Ribera, Alcira with an age of 13.71 ± 7.50 years (4-30), who underwent tests for VA, color, Visual Fields (VF), function pupillary and ocular motility.

RESULTS

After analyzing the results of the tests performed, a decrease in VA was obtained in patients with gliomas, the decrease being greater in low-contrast tests.

There is a loss of nerve fibers when the group that presents the tumor is compared with the group that is free of the disease, finding no significant differences in the central macular thickness.

When the results of the study group are compared with the results of the control group, we found a relationship between the loss of VA with high and low contrast sensitivity and the mean thickness of the RNFL, in the lower, upper and nasal quadrants and in the loss of VF. The decrease in VA with low contrast sensitivity was also unrelated to the loss of fibers in the nasal quadrant.

In the group that presented the optic nerve tumor, the loss of VA with high contrast sensitivity was related to a decrease in fibers in the mean thickness of the RNFL, in the upper quadrant, and in all VF values. A decrease in VA with low contrast sensitivity was also related to a reduction in RNFL in the mean thickness, in all its quadrants, and in all VF values.

If the tumor is located in the chiasm, VA loss with high and low contrast sensitivity is related to a loss of fibers in the mean RNFL thickness, in all quadrants and in all macular parameters, as well as in the VF parameters.

When the subjects present the tumor in both the optic nerve and the chiasm, there are no statistically significant results between the loss of VA with high and low contrast sensitivity and the parameters measured with OCT, although there is a tendency towards significance in the patients' VF parameters when the measured VA decreases with both high and low contrast sensitivity.

CONCLUSIONS

We can conclude that OCT is a useful test to control the disease in these patients and that it is related to the loss of VA in these patients. In cases where VA measurement may be difficult, this could be an alternative test, although it also requires experience to perform.

In future lines of research, optic nerve pallor could be assessed as a predictive value for VA loss, since retinography is easier to perform than OCT, although it has the drawback of the examiner's objectivity performing the test.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	25
1.1	INTRODUCCIÓN A LOS GLIOMAS.....	25
1.2	ANATOMÍA GENERAL OCULAR.....	26
1.3	SISTEMA NERVIOSO.....	32
1.4	ANATOMÍA DE LA RETINA Y DEL NERVIO ÓPTICO.....	43
1.5	VÍA VISUAL.....	65
1.6	TUMORES GLIALES.....	73
1.7	GLIOMAS DEL NERVIO ÓPTICO Y NEUROFIBROMATOSIS	
	TIPO 1.....	89
	1.7.1 Etiología.....	89
	1.7.2 Epidemiología.....	90
2	JUSTIFICACIÓN.....	107
3	HIPÓTESIS.....	113
4.	OBJETIVOS.....	117
5.	MATERIAL Y MÉTODO.....	121
	5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	121
	5.1.1. Procedimiento selección muestra.....	121
	5.1.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	124
	5.2. PRUEBAS A REALIZAR.....	125
	5.2.1. Medida de la agudeza visual con alta y baja sensibilidad al contraste.....	126
	5.2.2. Evaluación de la función pupilar.....	130
	5.2.3. Evaluación de la motilidad ocular.....	132

5.2.4.	Prueba de visión del color.....	134
5.2.5.	Prueba del campo visual	137
5.2.6.	Tomografía de coherencia óptica.....	148
5.3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	153
5.3.1.	Correlación entre parámetros.....	156
5.3.2.	Análisis de regresión lineal	156
6.	RESULTADOS.....	161
6.1.	INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	161
6.2.	CARACTERIZACIÓN DE LOS SUJETOS.....	162
6.2.1.	Descriptiva de la agudeza visual	163
6.2.2.	Descriptiva de la tomografía de coherencia óptica	164
6.2.3.	Descriptivos del campo visual	174
6.3.	OTRAS PRUEBAS: COLOR, MOTILIDAD EXTRAOCULAR Y FUNCIÓN PUPILAR	176
6.4.	ANÁLISIS INFERENCIAL.....	177
6.4.1.	Comparación del grupo gliomas entre sí en función de la localización del glioma.....	178
6.4.2.	Comparación del grupo gliomas entre sí en función de la presencia de neurofibromatosis 1	187
6.4.3.	Comparación del grupo gliomas entre sí en función de la edad de los casos del grupo estudio	195
6.4.4.	AV alta sensibilidad contraste (baja/normal).....	197
6.4.5.	Prueba de color	207
6.4.6.	Función pupilar.....	209
6.4.7.	Motilidad extraocular.....	212
6.5.	CORRELACIONES.....	214

6.5.1.	Correlaciones del grupo estudio	214
6.5.2.	Correlaciones del grupo que tiene el tumor en el nervio óptico	215
6.5.3.	Correlaciones del grupo que tiene el tumor en el quiasma óptico.....	217
6.5.4.	Correlaciones del grupo que tiene el tumor en ambos (nervio óptico y quiasma).....	218
6.5.5.	Correlaciones del grupo en base a la neurofibromatosis tipo 1	220
6.6.	ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE DEL GRUPO ESTUDIO EN BASE A LA AGUDEZA VISUAL CON ALTO Y BAJO CONTRASTE.....	220
6.6.1.	Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con alto contraste en la CFNR.....	220
6.6.2.	Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con bajo contraste en la CFNR.....	222
6.6.3.	Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con alto contraste en los parámetros maculares.....	223
6.6.4.	Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con bajo contraste en los parámetros maculares.....	225
6.6.5.	Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con alto contraste en el campo visual	226
6.6.6.	Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con bajo contraste en el campo visual	227
7.	DISCUSIÓN	231
8.	CONCLUSIONES.....	255
9.	BIBLIOGRAFIA.	261

10.	ANEXOS.....	281
10.1.	ANEXO 1. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO..	281
	INFORMACIÓN DE CONTACTO.....	285
10.2.	ANEXO 2. DIAGNÓSTICOS DE TUMORES EN EL SISTEMA NER- VIOSO CENTRAL DE LOS CASOS ANALIZADOS PARA LA POSIBLE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO	292
10.3.	ANEXO 3. TABLA DE DIAGNÓSTICOS ENCONTRADOS EN LAS HISTORIAS CLÍNICAS DE LA BASE DE DATOS DEL LISTADO DE LOS CASOS PROPORCIONADOS POR LA ONCÓLOGA:.....	295
10.4.	ANEXO 4. CERTIFICADO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGA- CIÓN EN HUMANOS.....	296
11.	LISTADO DE FIGURAS	299
12.	LISTADO DE TABLAS	311

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN A LOS GLIOMAS

Un glioma es un tipo de tumor que se origina en el cerebro o médula espinal a nivel de las células gliales. Las células gliales o neuroglia sirven de soporte estructural y metabólico a las neuronas. Los gliomas de la vía óptica (GVO) son el tumor más común de la vía óptica anterior y pueden ser tanto benignos como malignos (1).

Normalmente los gliomas ópticos tienen carácter benigno siendo la tasa de supervivencia generalmente alta, pero afectan fundamentalmente a la calidad de visión de los pacientes y con ello, a su calidad de vida (2).

Ocurren mayoritariamente en la infancia siendo de carácter benigno y teniendo un curso indolente. Los gliomas malignos se producen más habitualmente en la edad adulta y siguen un curso extremadamente agresivo con rápidas infiltraciones del quiasma, ceguera y muerte en pocos meses (3).

Se localizan principalmente en el nervio óptico o en el quiasma óptico afectando en la mayoría de los casos a la población pediátrica. Son tumores poco frecuentes, representan el 1% de todos los tumores intracraneales con una incidencia anual de 1/100.000; en la infancia alcanzan entre el 3-5% de todos los tumores cerebrales (4).

Cerca del 80-90% de los niños con estos tumores presentan síntomas antes de los veinte años, mientras que el 60-75% lo hacen antes de los 10 años (1).

La mayoría de los casos infantiles de gliomas son esporádicos, sin embargo, podemos encontrar GVO en pacientes con neurofibromatosis tipo 1(NF1) (5).

El tratamiento más frecuente es quimioterapia y/o radioterapia y se aplica cuando se produce una pérdida de 0.2 logMAR de agudeza visual (AV) detectada al realizar una prueba en escala logarítmica o cuando se observa, en una imagen de diagnóstico como la resonancia magnética nuclear (RMN), un aumento del tamaño de la masa tumoral (6)

Muchos niños con gliomas son incapaces de realizar las pruebas subjetivas de AV por ser demasiado pequeños o por presentar una incapacidad intelectual.

1.2. ANATOMÍA GENERAL OCULAR

El proceso de la visión se inicia en los ojos, que son dos estructuras anatómicas situadas en la zona facial a ambos lados del plano sagital, alojados en las cavidades de las órbitas óseas y recubiertas por grasa y tejidos blandos. Dentro de las órbitas también están localizados los nervios ópticos de cada ojo, los músculos extraoculares que permiten sus movimientos, vasos sanguíneos y otros nervios (7). El hecho de tener dos globos oculares nos permite obtener una visión binocular (8).

El movimiento del globo ocular se lleva a cabo gracias a seis músculos. Cuatro músculos rectos que tienen su origen en el tendón de Zinn y se insertan en el globo ocular por su parte anterior y dos músculos oblicuos.

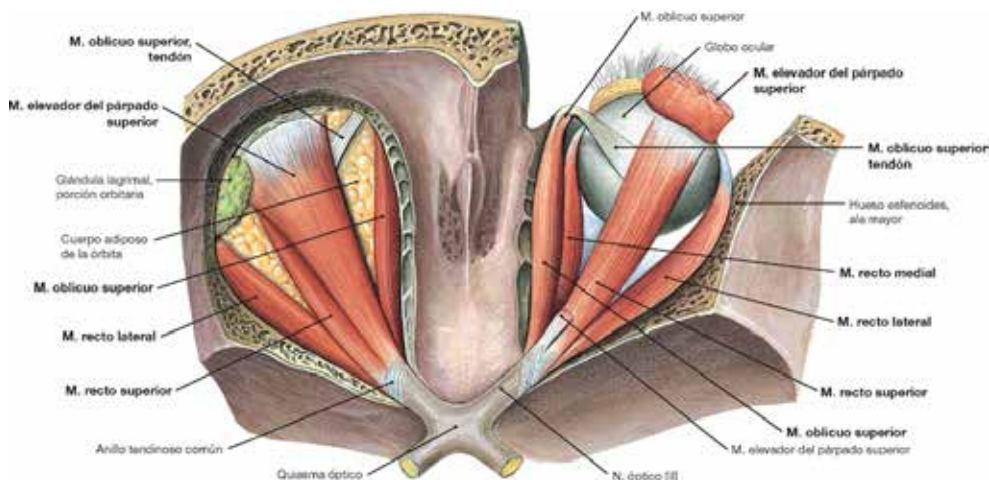


Figura 1. Vista superior de la inserción de los músculos oculares en el globo ocular a nivel la esclera (9).

En la Figura 1 podemos ver la inserción al globo ocular de los músculos oblicuo superior, recto lateral y recto superior de ambos ojos, implicados en los movimientos oculares, el músculo elevador del párpado y la grasa periorbitaria que ayuda a alojar al globo ocular en la porción orbitaria.

El recto externo está inervado por el nervio oculomotor común externo (VI par craneal); el oblicuo superior por el nervio troclear (IV par craneal) y el recto superior, el recto interno, el recto inferior y el oblicuo inferior están inervados por el nervio motor ocular común (III par craneal). El III par craneal inerva en su porción superior al recto superior y en su porción inferior al recto interno, recto inferior y oblicuo inferior (10).

El globo ocular presenta una forma esferoide achatada de una longitud axial de unos 24 mm. Gracias a las propiedades ópticas de

los elementos que contiene en su interior, las imágenes que llegan a la retina se traducen en impulsos nerviosos que viajan, a través del nervio óptico realizando sinapsis entre neuronas, hacia el cerebro, donde se realiza la percepción visual (8).

El ojo está formado por tres capas. La más externa es la túnica fibrosa o córneo-escleral que presenta dos partes: una anterior, más pequeña y prominente que es la córnea y una posterior que es la esclera. La siguiente capa, es la úvea o túnica vascular. En su parte anterior, forma el iris y en su parte posterior la coroides, uniéndose ambas partes en el cuerpo ciliar. La capa más interna es la retina o túnica nerviosa, que por delante forma la capa más profunda del cuerpo ciliar y el iris (8,10)

En la figura 2 se representan las principales estructuras de un ojo derecho como son la córnea, el iris, el cristalino y la retina y se observan las tres capas principales del globo ocular: la esclera, la coroides y la retina.

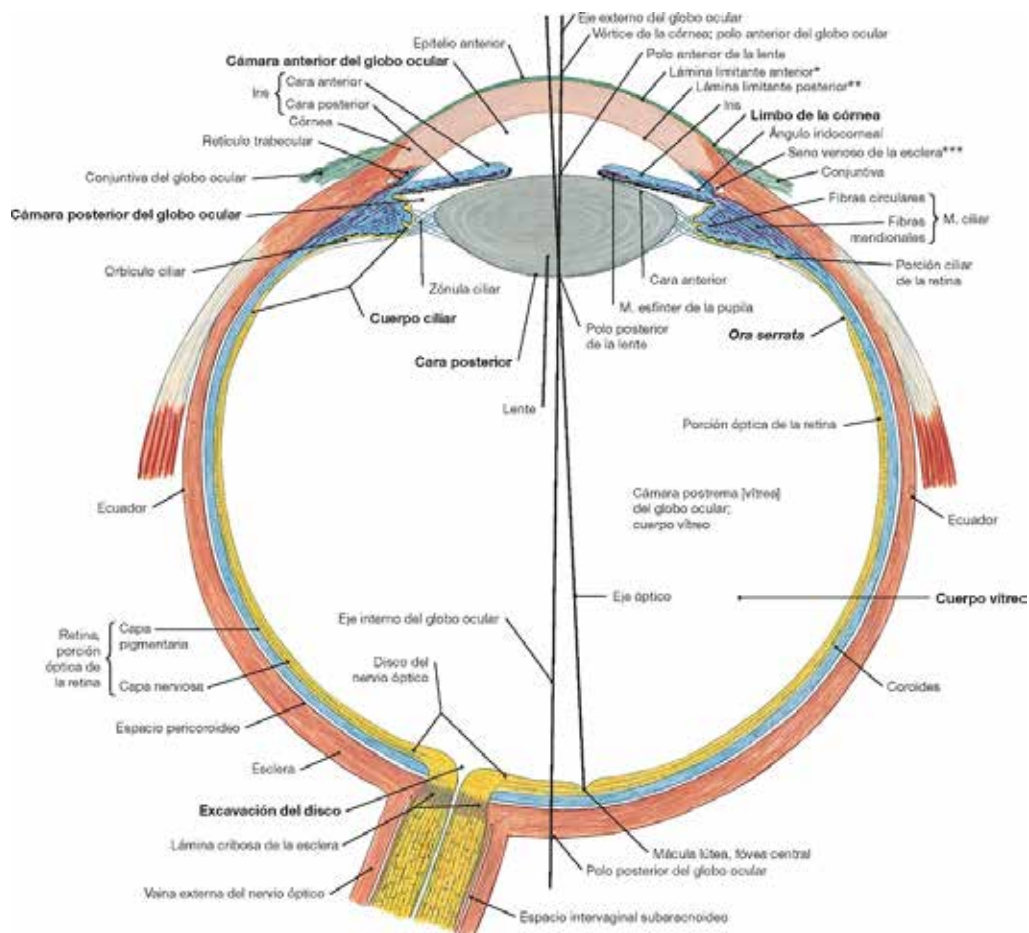
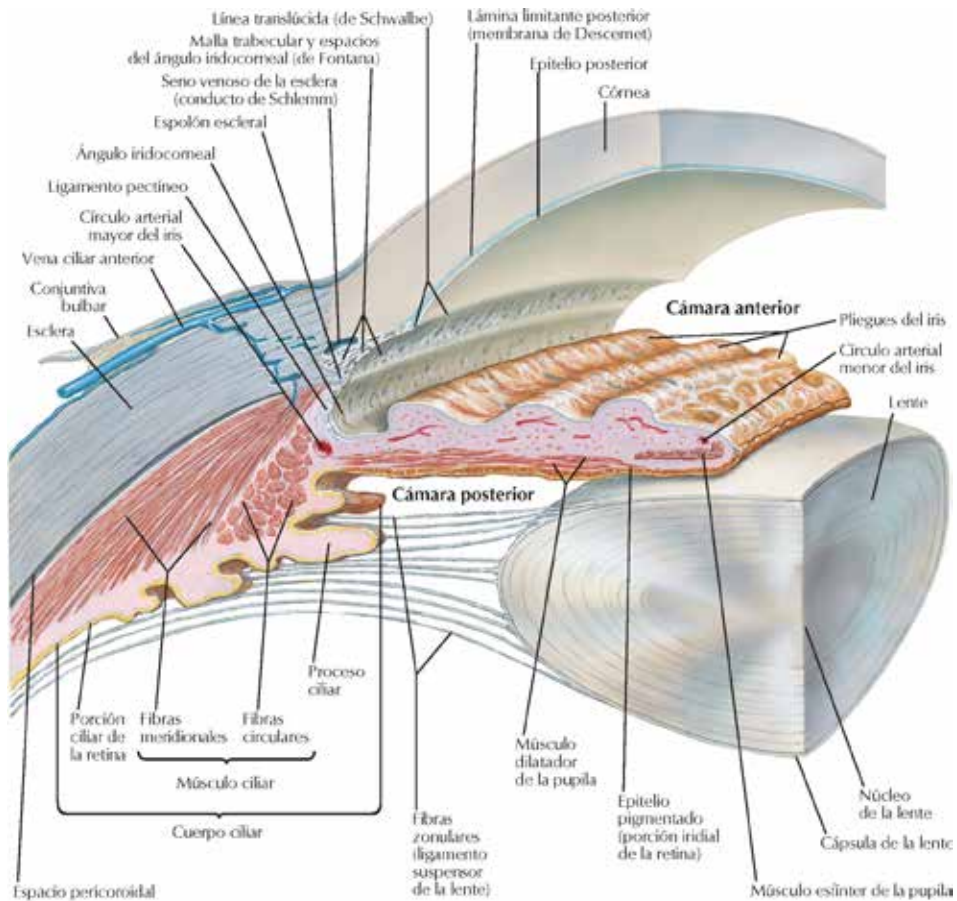


Figura 2. Esquema de la sección transversal del ojo derecho humano en el que se observa la mayoría de los componentes y la disposición de las tres capas de la retina. En color rojo, la esclera, en color azul, la coroides y en color amarillo, la retina (9).

En la figura 3 podemos observar con más detalle la anatomía del polo anterior del globo ocular.



Nota: Para mayor claridad solo se muestra un plano de fibras zonulares; de hecho las fibras rodean por completo la circunferencia de la lente.

F. Nieto

Figura 3. Diagrama del segmento anterior del ojo (9).

El iris es una membrana situada por detrás de la córnea y por delante del cristalino que da el color de los ojos. Presenta un orificio en el centro, la pupila, por donde atraviesa la luz que forma la imagen en la retina (Figura 4). Este orificio cambia de tamaño gracias a dos músculos: el esfínter, que contrae la pupila y el músculo dilatador de

la pupila que provoca su apertura, controlando de esta manera la cantidad de luz que entra en el ojo (Figura 5) (8).

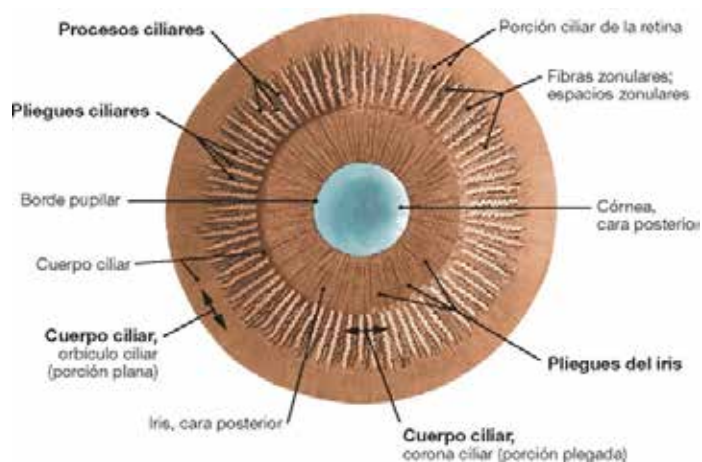


Figura 4. Representación anatómica del iris (9).

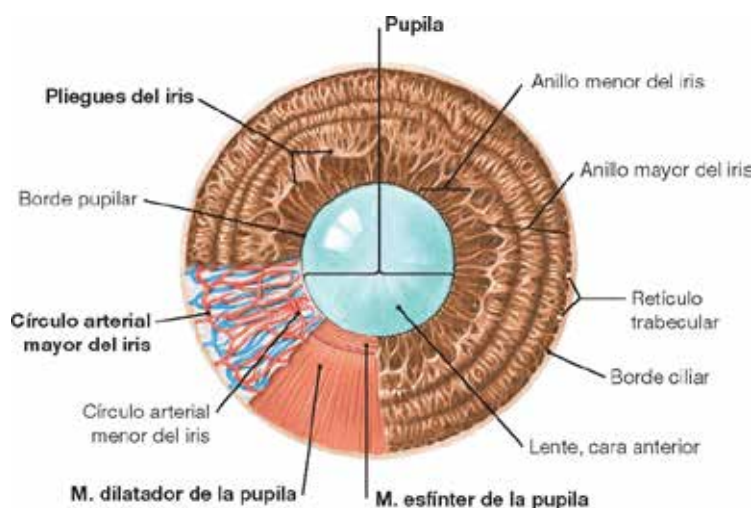


Figura 5. Representación de los músculos y la circulación sanguínea del iris (9).

La capa más interna del ojo es la retina que está situada entre la capa de la coroides y el humor vítreo. Es una estructura fina y transparente formada a su vez por 10 capas. En la capa más externa se sitúan los fotorreceptores que transforman la energía luminosa en energía bioeléctrica, la cual es transmitida través de las diferentes capas de neuronas presentes en las capas anteriores a la capa de fotorreceptores conduciendo el estímulo visual desde los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico, hacia el cerebro constituyendo el primer escalón de la vía óptica (7,8,10). Esta parte del ojo es la que más nos interesa por ser la retina neural.

La anatomía del globo ocular nos permite comprender cómo se forma la imagen en la retina, localizándose aquí las primeras neuronas de la vía visual que forman el nervio óptico y por donde se lleva la información visual que se procesará en el cerebro.

1.3. SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso (SN) está formado por neuronas que reciben y emiten información de los órganos y desde el cerebro y la médula espinal, desde donde se emite la respuesta a los órganos efectores que pueden ser músculos, glándulas, etc. El cerebro es el que procesa la información y emite las órdenes que dan respuesta a los órganos del cuerpo y a las extremidades. Controla las actividades básicas del cuerpo humano como la circulación y la respiración, los reflejos, los movimientos intestinales, etc., que son movimientos involuntarios, y los movimientos voluntarios del cuerpo como caminar (11,12). También permite la coordinación sensorial de los estímulos como el dolor

o el tacto, o en el caso de la visión, la contracción de la pupila ante un estímulo luminoso elevado y al contrario, la dilatación de la pupila en condiciones de oscuridad y todo el proceso visual que se lleva a cabo en la vía óptica iniciándose en la capa de fotorreceptores de la retina y acabando en el córtex visual (12).

El sistema nervioso se divide en:

- Sistema Nervioso Central (SNC): Está formado por el encéfalo y la médula espinal y es donde se procesa toda la información recibida. Las funciones que realiza son de elevada complejidad como el almacenamiento de la experiencia (recuerdos), el desarrollo de ideas (pensamiento) y las emociones. Está protegido por el cráneo y el conducto vertebral (13).
- Sistema Nervioso Periférico (SNP): Está compuesto por los nervios y ganglios. Las neuronas sensoriales llevan las señales hacia el SNC y las neuronas motoras devuelven señales enviadas por el SNC. Además de las neuronas, forman parte del tejido nervioso, las células de la glía, que, aunque sirven de apoyo a las neuronas, su función es esencial para el correcto funcionamiento del SN (12,14). Su función es la comunicación entre los órganos y el SNC, la regulación de la actividad de la musculatura y las vísceras, y la comunicación entre el medio ambiente y el interior del cuerpo. (13).

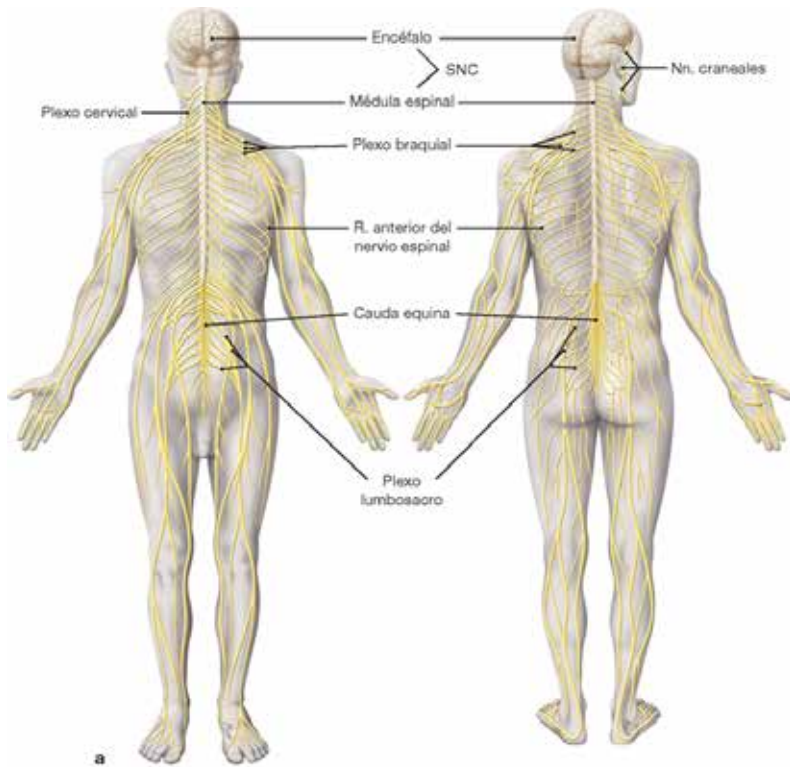
A nivel funcional se puede dividir el sistema nervioso en autónomo o vegetativo (es inconsciente y controla la actividad de las vísceras) y somático o animal (se encarga de la inervación del músculo

esquelético, percepción consciente de los sentidos y la comunicación con el medio ambiente). Ambos sistemas están conectados e interactúan mutuamente (13)

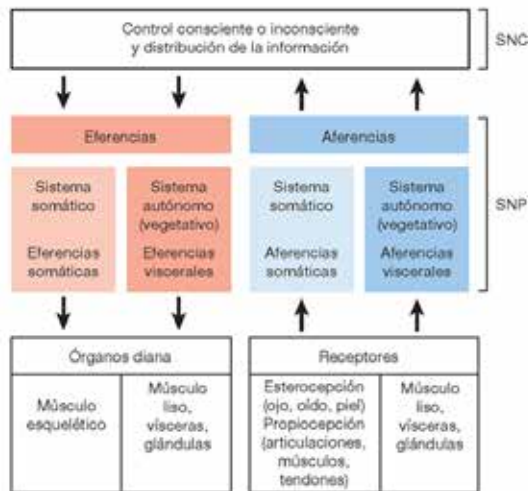
Además del sistema nervioso, el sistema endocrino participa en la regulación de todo el organismo.

El tejido nervioso está compuesto por neuronas, que son células nerviosas y por la neuroglia o células de la glía que sirven de sostén a las neuronas. Virchow, fundador de la patología celular, fue el primero en describir la neuroglia y considerar a ésta junto con las células nerviosas las unidades básicas del SN (15).

En la Figura 6 podemos ver la distribución a lo largo del cuerpo humano de los dos sistemas nerviosos: el SNC, formado por el encéfalo y la médula espinal y el SNP, formado por nervios y ganglios periféricos.



a



b

Figura 6. Organización del sistema nervioso central y periférico. a) organización morfológica, visión anterior y posterior; b) organización funcional. (13)

Las neuronas, unidades funcionales y estructurales del sistema nervioso, están compuestas por un cuerpo celular o soma, en el que se encuentra el núcleo de la célula, sus prolongaciones llamadas dendritas y un axón, a través del cual viajan los impulsos nerviosos. Algunos axones están recubiertos de una vaina de mielina que es una sustancia lipídica y proteica que facilita la transmisión nerviosa (Figura 7) (11).

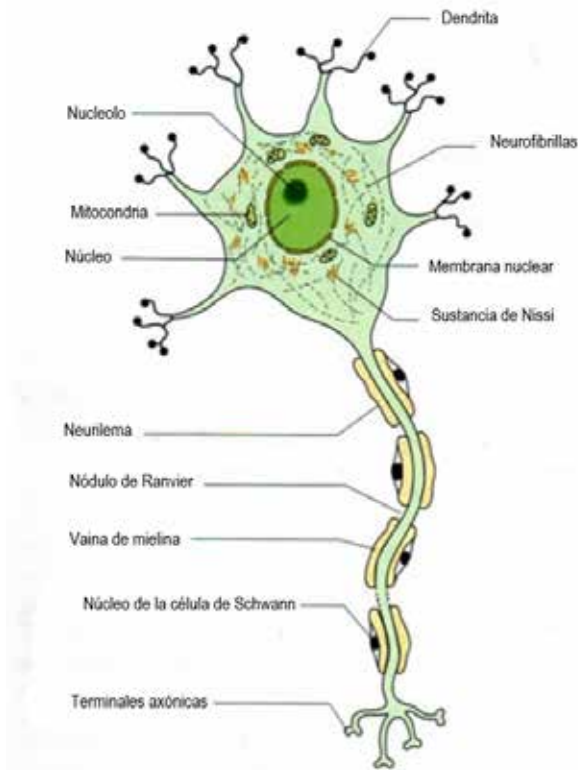


Figura 7. Esquema de una neurona típica con sus principales características estructurales, algunas organelas intracelulares y la vaina de mielina (16).

Las neuronas se comunican entre ellas mediante la liberación de neurotransmisores por un mecanismo conocido como sinapsis

(11). La parte final del axón se ramifica en muchas terminaciones axónicas, también llamado Botón sináptico, que realizan una sinapsis con el soma de otra neurona. La neurona que lleva la información al soma de la otra neurona se llama célula presináptica y la célula que recibe la información a través de su cuerpo celular se llama célula postsináptica. El espacio que queda entre ellas se llama espacio intersináptico o hendidura sináptica y es donde se produce el intercambio de neurotransmisores (Figura 8).

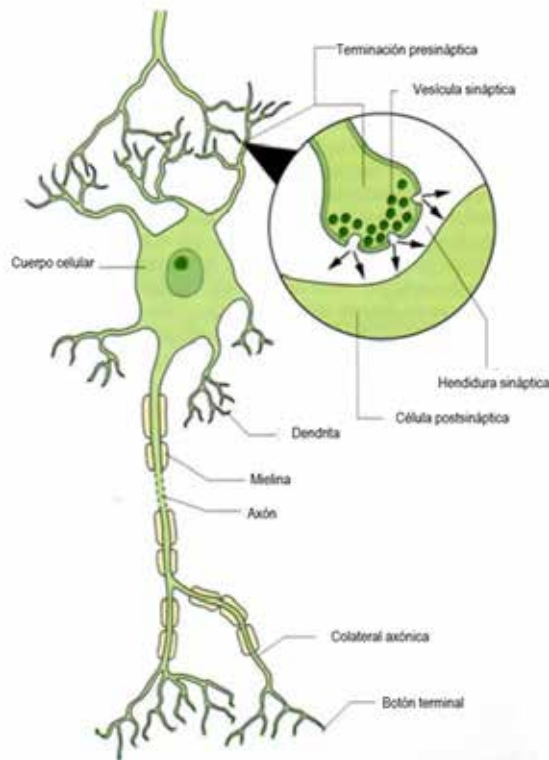


Figura 8. Representación esquemática de la estructura básica de la neurona y la sinapsis (11).

Las neuronas se pueden clasificar de varias formas según la función que realicen, según su polaridad o en función del neurotransmisor que utilicen para realizar la conexión sináptica entre neuronas.

1. Clasificación según su función:

- Neuronas motoras. Son las que permiten la realización de los movimientos del cuerpo. Reciben y emiten información motora.
- Neuronas sensitivas. Son las que reciben información sensorial y la envían al SNC.
- Interneuronas. Conectan las dos neuronas anteriores.

2. Clasificación según su polaridad:

- Neuronas unipolares: del soma de la neurona sale una única prolongación que forma el axón y al final, las dendritas, pudiéndose dividir el axón en varias ramas.
- Neuronas bipolares: del soma salen dos prolongaciones, una dendrita y un axón. Si estas dos prolongaciones se unen en un punto y se dividen después, se llaman neuronas pseudounipolares.
- Neuronas multipolares: tienen un axón, un soma y múltiples dendritas. Hay varios tipos de neuronas multipolares:
 - Motoneuronas: inervan las fibras musculares esqueléticas.
 - Células de Purkinje: tienen un árbol dendrítico muy extenso que permite realizar múltiples conexiones.
- Células piramidales: localizadas en el hipocampo y la corteza cerebral. El cuerpo tiene forma de pirámide.

3. Clasificación según el neurotransmisor utilizado.

- Colinérgicas: liberan acetilcolina.
- Noradrenérgicas: liberan norepinefrina.
- Dopaminérgicas: liberan dopamina.
- Serotoninérgicas: liberan serotonina.
- Gabaminérgicas: liberan ácido γ -aminobutírico.

Las neuronas sensoriales envían las señales hacia el SNC y las neuronas motoras devuelven las respuestas enviadas por el SNC. Además de las neuronas, forman parte del tejido nervioso las células de la glía, que, aunque sirven de apoyo a las neuronas, su función es esencial para el correcto funcionamiento del SN (11,12)

Estas células también se llaman neuroglia y existen varios tipos. En el SNC podemos encontrar: oligodendrocitos, astrocitos, células endoteliales y la microglia. En el SNP la neuroglia la forman las células satélite y las células de Schwann.

- Los **astrocitos** son el tipo de células gliales más numeroso. Tiene forma de estrella y se pueden encontrar en gran número en el encéfalo donde inducen a la formación de la barrera hematoencefálica, proporcionan soporte físico a las neuronas, les aporta nutrientes, recogen productos de desecho pudiendo fagocitar neuronas muertas en caso de lesión y ayudan a mantener el equilibrio iónico en el espacio extracelular.
- Las **células endoteliales**, localizadas en los ventrículos del

cerebro y en el canal central de la médula espinal, promueven la circulación del líquido.

- La **microglía** recoge productos de desecho y células muertas.
- Los **oligodendrocitos** del SNC y las **células de Schwann** del SNP son las responsables de la producción de mielina alrededor de los axones, lo que provoca que los potenciales de acción se realicen con mayor rapidez y por tanto la información mediante impulsos nerviosos se transmite más eficazmente.
- Las **células satélite** cubren los cuerpos celulares de las neuronas en los ganglios del SNP.

Los axones con las dendritas de las neuronas forman las fibras nerviosas. Las fibras nerviosas forman parte del nervio y llevan información desde la parte periférica hacia el SNC. Un nervio está formado por las fibras nerviosas, el tejido conectivo que las rodea y los vasos sanguíneos que le aportan los nutrientes (11,14).

En el SNC, los nervios craneales, también conocidos como pares craneales, porque son simétricos, están localizados en distintas partes del encéfalo y se dirigen a las distintas zonas del cuerpo como la cabeza, el cuello, el tórax, etc. (11,14). Tenemos 12 pares craneales que son los siguientes:

- I. Par craneal: Nervio olfatorio.
- II. Par craneal: Nervio óptico.
- III. Par craneal: Motor ocular común.
- IV. Par craneal: Nervio patético o nervio troclear.

- V. Par craneal: Nervio trigémino.
- VI. Par craneal: Motor ocular externo o nervio abducen.
- VII. Par craneal: Nervio facial.
- VIII. Par craneal: Nervio auditivo.
- IX. Par craneal: Nervio glossofaríngeo.
- X. Par craneal: Nervio neumogástrico.
- XI. Par craneal: Nervio espinal o nervio accesorio.
- XII. Par craneal: Nervio hipogloso mayor.

En la figura 9 se representan todos los pares craneales y los músculos y órganos que inervan.

De todos los pares craneales que tenemos relacionados directa o indirectamente con la visión (II, III; IV; V, VI, VII; y VIII), nos interesa en particular el II par craneal o nervio óptico, porque es a lo largo de su trayecto donde vamos a encontrar los tumores sobre los que trata esta tesis.

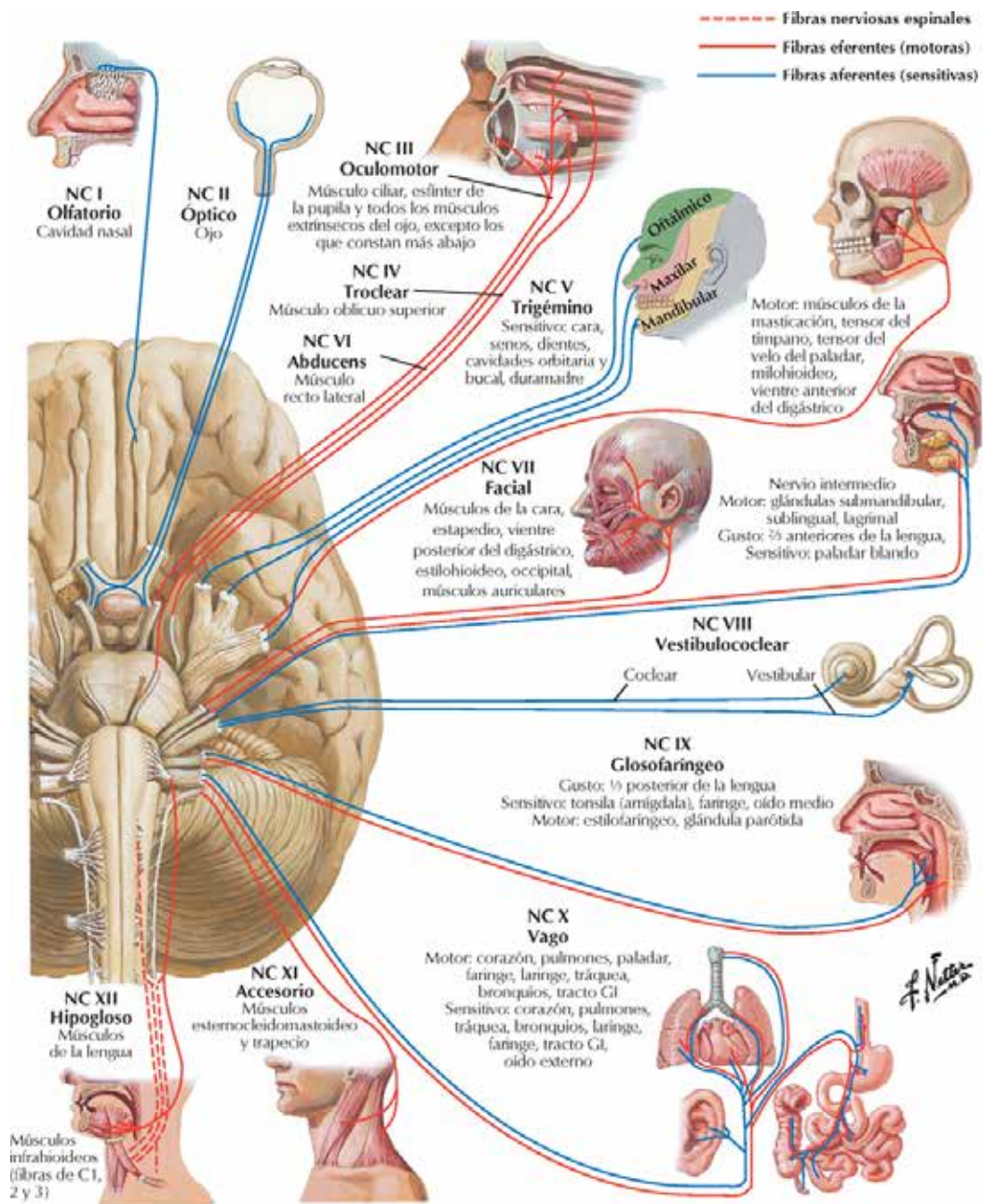


Figura 9. Resumen de los doce pares craneales y sus principales zonas de inervación (9).

1.4. ANATOMÍA DE LA RETINA Y DEL NERVIÓ ÓPTICO

La retina corresponde a la parte sensorial del ojo siendo en la parte central, en el polo posterior, donde se proyectan las imágenes y a través de impulsos nerviosos se envía la información hacia el cerebro a través del nervio óptico. El nervio óptico se localiza en el polo posterior del globo ocular y constituye el principio de la vía visual (8,10).

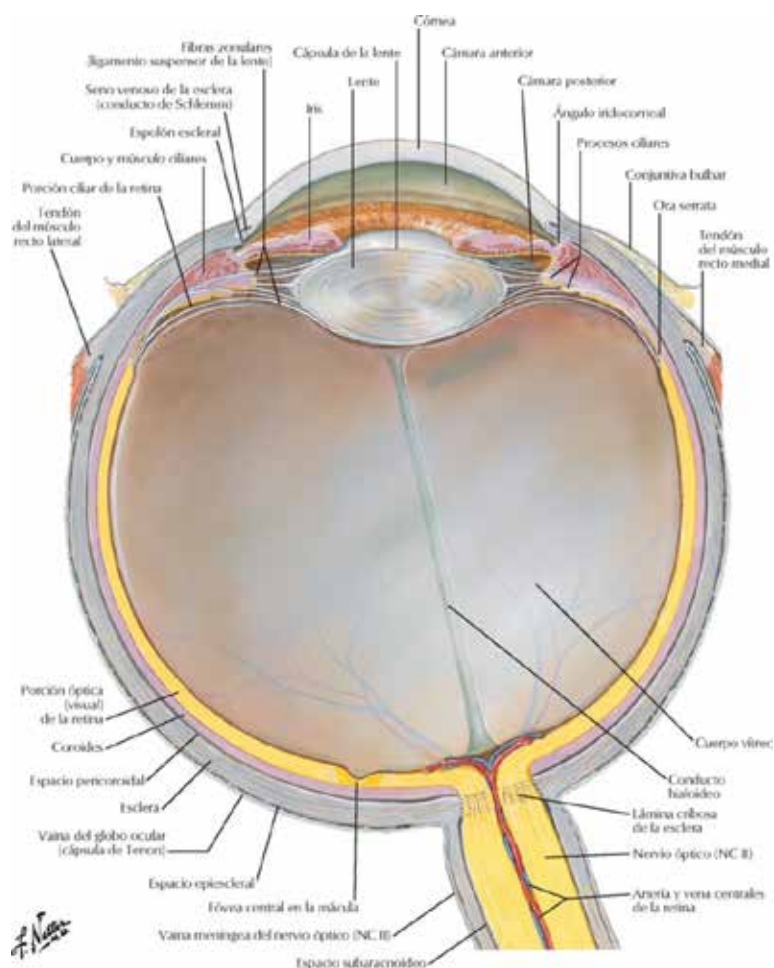


Figura 10. Esquema del corte transversal de un ojo izquierdo (9).

En la figura 10 se representa una sección del ojo izquierdo en la que se pueden apreciar las distintas capas del globo ocular, el nervio óptico, así como la disposición de la arteria central de la retina y la vena central de la retina en su salida del globo ocular a través del nervio óptico.

RETINA.

La retina es la capa más interna del ojo, localizada entre la coroides y el cuerpo vítreo. En su parte anterior está limitada por el epitelio ciliar de la Pars Plana formando una corona circular llamada Ora Serrata (8,10,12)

Es una estructura fina formada por muchos tipos de células que se disponen en nueve capas transparentes (retina neurosensorial) y una capa más externa, el epitelio pigmentario de la retina (EPR), siendo ésta la única capa que podemos ver al observar el fondo de ojo por ser transparente.

En la figura 11 se puede observar un corte histológico de la retina bajo tinción en el que se distinguen las diez capas de la retina, la membrana de Bruch, la coroides y la esclera.

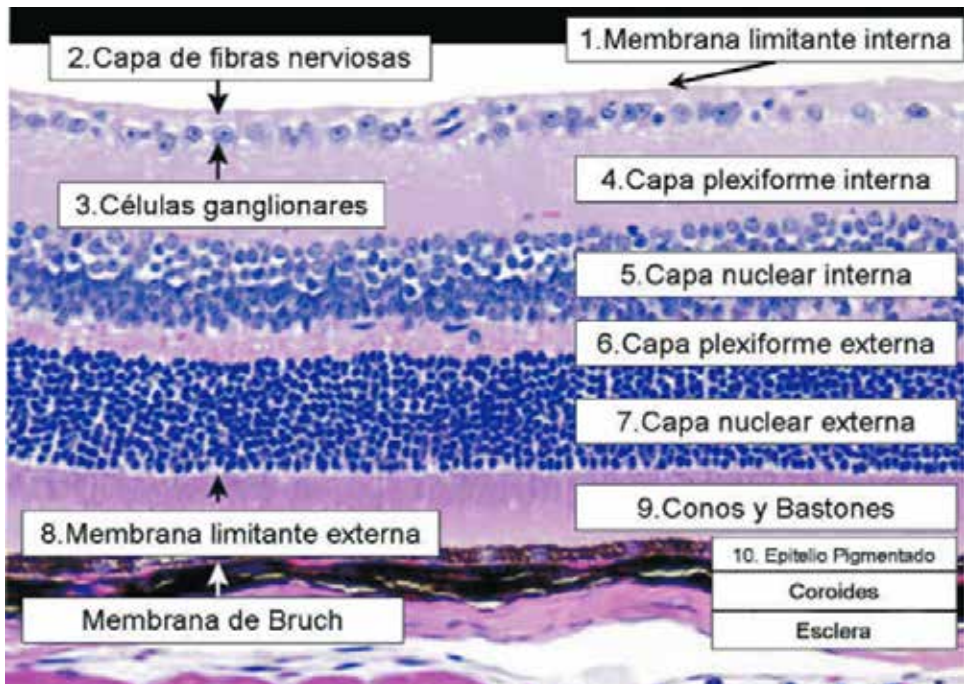


Figura 11. Corte histológico en el que se pueden observar las diez capas de la retina (17)

Histológicamente la retina se divide en capas que desde el interior hacia el exterior son las siguientes (Figura 11) (8,10,11):

1. Membrana limitante interna.

Es una membrana basal formada por la parte interna de las células de Müller y unida al vítreo.

2. Capa de fibras nerviosas.

Se corresponde con los axones postganglionares de las células ganglionares que confluyen en forma de haces hacia la papila, constituyendo el nervio óptico llevando la información en impulsos nerviosos desde la retina a través del nervio óptico hasta el cerebro.

Carecen de mielina en su trayecto en la retina, permitiendo con ello que la retina sea translúcida. La mielinización se produce después de atravesar las fibras de la lámina cribosa.

Los haces de fibras nerviosas que provienen de la retina temporal tienen que salvar la fóvea, de ahí la distribución de los haces de forma arqueada hasta su llegada a la papila. Una vez los haces llegan al margen del disco óptico, abandonan el globo ocular siguiendo una trayectoria de 90° y el conjunto de todos los haces de las fibras nerviosas de la retina es lo que se denomina el nervio óptico o II par craneal, dirigiéndose hacia el quiasma óptico.

3. Capa de células ganglionares.

Formada por los núcleos de las células ganglionares de la retina. En la zona de la fóvea están presentes unas siete capas de células ganglionares que van disminuyendo a medida que nos alejamos de la zona foveal llegando a formar una sola capa de células ganglionares en la retina periférica. Cada célula ganglionar recibe información de varios conos (aproximadamente cinco conos) y varios bastones (unos cien bastones), excepto en la foveola, donde solo tenemos conos y cada cono hace sinapsis con una sola célula ganglionar.

4. Capa plexiforme interna.

Está formada por los axones de las células amacrinas, las bipolares y las células ganglionares.

5. Capa nuclear interna.

Formada por los núcleos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y células de Müller. Las células bipolares hacen sinapsis por su parte más externa con los fotorreceptores y las células horizontales en la capa plexiforme externa y hacen sinapsis por su parte más interna con las células ganglionares y las células amacrinas en la capa plexiforme interna.

6. Capa plexiforme externa.

Es donde se produce la sinapsis de los fotorreceptores con las células bipolares. Estas últimas realizan sinapsis con las células horizontales.

7. Capa nuclear externa.

Está formada por los núcleos de los conos y los bastones y tiene aproximadamente el mismo grosor en la retina central y periférica. Sin embargo, en la periferia, es mayor el número de bastones que el de conos sucediendo lo contrario para la retina central donde la densidad de conos es mayor y tienen los axones oblicuos que desplazan sus cuerpos celulares desde sus pedículos sinápticos en la capa plexiforme externa (14).

8. Membrana limitante externa.

Está formada por la parte más externa de las células de Müller y localizada entre los segmentos externos e internos de los fotorreceptores. Las células de Müller son unas células gliales situadas entre

la membrana limitante interna (MLI) y la membrana limitante externa (MLE) y tienen la función de sostén y nutrición de la retina. Sus núcleos se localizan en la capa nuclear interna de la retina.

9. Capa de fotorreceptores.

Tenemos dos tipos principales de fotorreceptores, los conos y los bastones, que son diferentes en cuanto a su forma, localización en la retina, los pigmentos que contienen, su acción en función de las condiciones lumínicas del entorno y si permiten la percepción del color o del movimiento. Tenemos unos 6 millones de conos especializados en visión diurna y unos 120 millones de bastones diseñados para trabajar en condiciones de baja luminosidad (14).

10. Epitelio pigmentario de la retina.

El EPR está situado en la capa más externa de la retina y está constituido por una monocapa de células hexagonales pigmentadas situadas sobre una lámina basal en estrecha unión con la membrana de Bruch. Se extiende desde el polo posterior del globo ocular hacia el polo anterior llegando al epitelio pigmentario del cuerpo ciliar.

BARRERA HEMATORRETINIANA

La membrana de Bruch y el EPR constituyen la barrera hematorretiniana. Las uniones estrechas entre las células endoteliales y las células del EPR permiten el paso de solutos y líquidos e impide el paso de sustancias tóxicas y componentes del plasma hacia la retina. Al margen de los nutrientes y los productos de desecho que sí la atraviesan en los sentidos correspondientes, en condiciones normales es

una capa bastante impermeable que impide el paso de líquido hacia la retina (10,11).

En la figura 12 podemos ver la disposición de los distintos tipos de células que están presentes en la retina: fotorreceptores (conos y bastones), células horizontales, células bipolares, células ganglionares y células amacrinas.

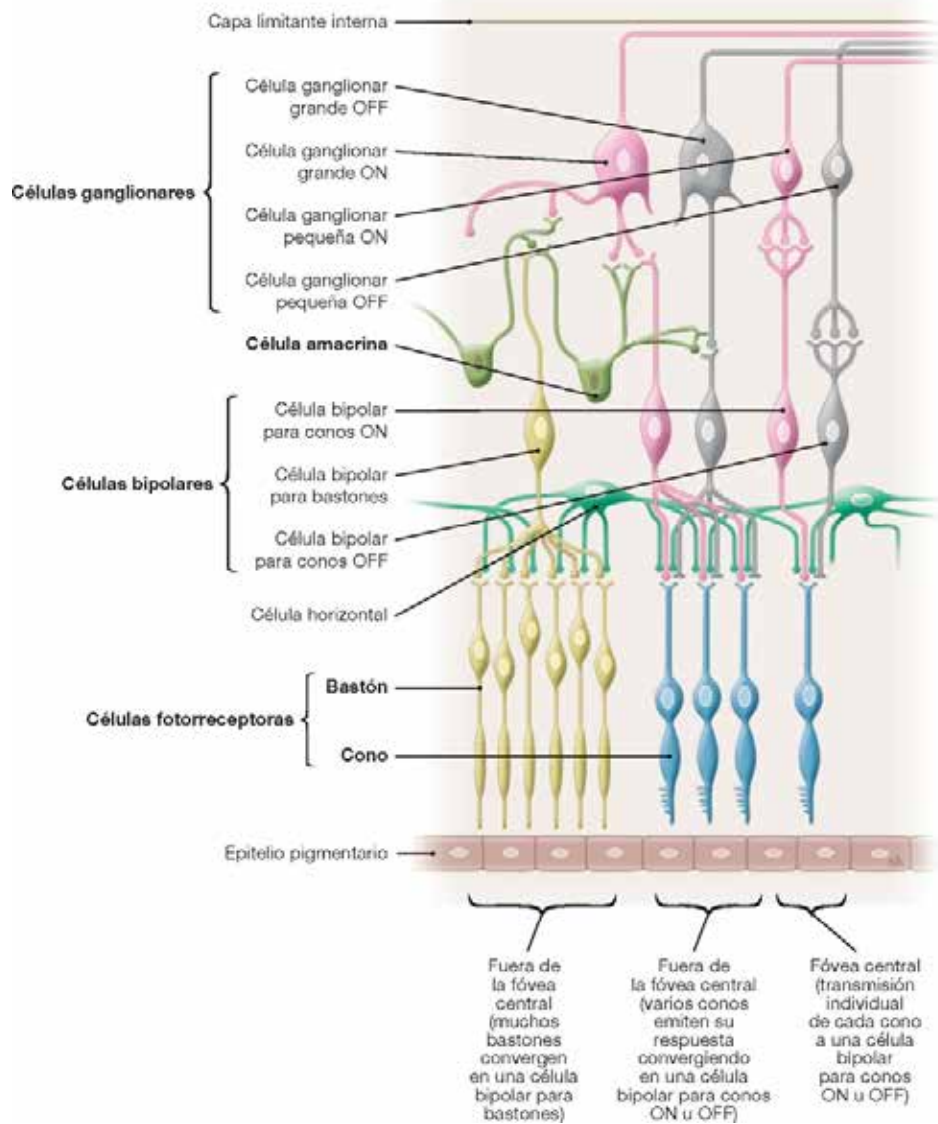


Figura 12. Disposición de los distintos tipos de células que forman la retina (9).

PROCESO VISUAL EN LA RETINA

En la retina neurosensorial se encuentran los fotorreceptores, las células ganglionares, bipolares, las interneuronas (amacrinas y horizontales) y las células gliales (8,17).

La luz entra al globo ocular por la córnea, a través de la pupila atraviesa el cristalino, donde se focalizan los rayos hacia la retina.

La luz atraviesa todas las capas de la retina e incide en el EPR donde es reflejada y es en las células más externas (fotorreceptores) donde se transforma la energía luminosa a través de la fototransducción en energía bioeléctrica, que vuelve realizando el camino inverso por las células más internas que son las encargadas de la transmisión de la energía nerviosa llevando el estímulo visual desde la retina hacia el cerebro a través del nervio óptico y vía óptica (8).

- Los conos y los bastones reciben la información del exterior a través de la luz (fotones que provocan reacción en los pigmentos de los fotorreceptores) y la transmiten a las células bipolares y éstas a las células ganglionares (6).
- Existen otras neuronas que integran toda esta información y son las células horizontales y las amacrinas (8,14)

Por tanto, la vía óptica empieza en la retina siendo las primeras neuronas de esta vía las células bipolares y las segundas, las células ganglionares, que llevan la información a través de sus fibras hacia el cerebro a través del nervio óptico. Esto es posible porque las fibras,

tras salir por la cabeza del nervio óptico llegan al quiasma, se produce la semidecusación y llegan al tracto, realizando las sinapsis en el cuerpo geniculado lateral y de ahí se transmite la información a la corteza visual (16).

Los fotorreceptores contienen unos pigmentos fotolábiles que absorben la energía del fotón que incide sobre ellos provocando una alteración estructural debido a la transferencia de energía. Esto constituye el proceso visual primario que origina el comienzo del mecanismo de la visión (8,11).

Los conos son los fotorreceptores responsables de la visión del color y en su porción apical contienen unos pigmentos llamados opsinas, que se estimulan cuando reciben luz de una determinada longitud de onda desencadenando una serie de reacciones enzimáticas y bioquímicas que provocan un potencial de acción. Este mecanismo se conoce como transducción visual o fototransducción (8).

Tenemos tres tipos de conos, dependiendo de la longitud de onda que los estimule. Los conos tipo S son estimulados con longitudes de onda de 430 nanómetros (nm) y que contienen cianopsina, sensible al color azul; los conos M contienen cloropsina, se estimulan con longitudes de onda de 530 nm y son sensibles al verde y los conos L contienen eritropsina que se estimula con luz de 560 nm y son sensibles al rojo (8,14)

Los bastones están dotados de un pigmento llamado rodopsina, sensible a luz de 510 nm, que les permite realizar la función visual

en condiciones de baja iluminación y en la oscuridad y percibir los movimientos de los objetos dentro del campo visual en el que originan estímulos visuales.

La retina se puede dividir en dos zonas: la retina central y la retina periférica. En la retina central encontramos la mácula, donde en su centro se alcanza la máxima visión. En esta zona únicamente encontramos conos que son sensibles a la luz intensa y discriminan los colores gracias a sus pigmentos fotosensibles.

En la retina periférica predominan los bastones que van aumentando su densidad a medida que nos alejamos de la zona macular a la vez que disminuye el número de conos.

MÁCULA

En la superficie interna del globo ocular, la retina presenta una zona central avascular, la mácula lútea, en la que encontramos una depresión, la fovea. Esta zona anatómica presenta una gran concentración de conos y pocos bastones, constituyendo la zona de visión nítida.

Está situada en el polo posterior de la retina alrededor de 3-4 mm hacia el lado temporal del nervio óptico y ligeramente por debajo. Recibe una coloración rojo brillante debido a los vasos de la coroides (14). Tiene forma oval y mide 5 mm de diámetro. Presenta un color más oscuro que el resto de la retina debido a la presencia de carotenoides de tipo xantófilo que actúan protegiendo a la mácula de los procesos oxidativos y de la luz azul.

Se divide en varias zonas:

- Fóvea.

Es la depresión de la retina en el centro de la mácula y mide 1.5 mm y es donde se encuentra la mayor proporción de conos.

- Foveola.

Se localiza en el centro de la fóvea y mide 0.35 mm. Carece de células ganglionares y de vasos sanguíneos retinianos por lo que el aporte sanguíneo lo recibe de la coroides.

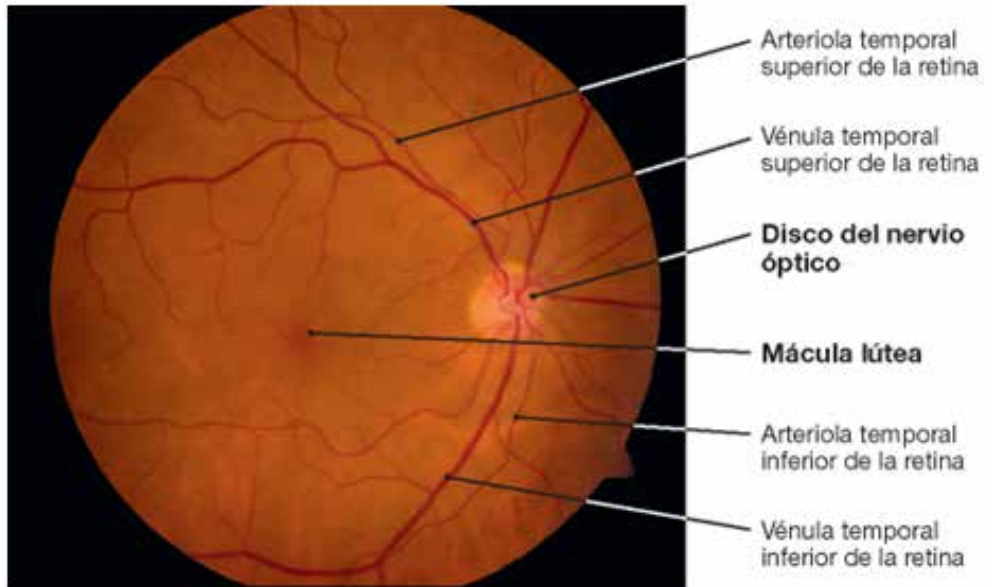


Figura 13. Polo posterior del ojo en el que se puede ver el nervio óptico, la mácula y la fóvea (9) .

FUNCIÓN DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA EN EL PROCESO DE LA VISIÓN

Es la capa más externa de la retina. Está formada por una única capa de células hexagonales que contienen melanina y se localiza entre los segmentos externos de los fotorreceptores y la membrana de Bruch (6).

Las funciones del EPR son:

- Proporcionar estabilidad a la retina en unión por la parte basal de las células con la membrana de Bruch, que la separa de la coriocalilar.
- Permite la nutrición de la retina en su parte más externa a través de la coriocalilar.
- Contribuye a la función de la barrera hematorretiniana.
- Absorber el exceso de luz que puede llegar a la retina y facilitar el metabolismo de los fotorreceptores, unidos a estos por las microvellosidades de la parte apical de las células del EPR, por donde se realiza la fagocitosis de los discos de los fotorreceptores tras su oxidación. El EPR es uno de los tejidos del cuerpo humano metabólicamente más activo.
- Interviene en la renovación de los fotorreceptores.

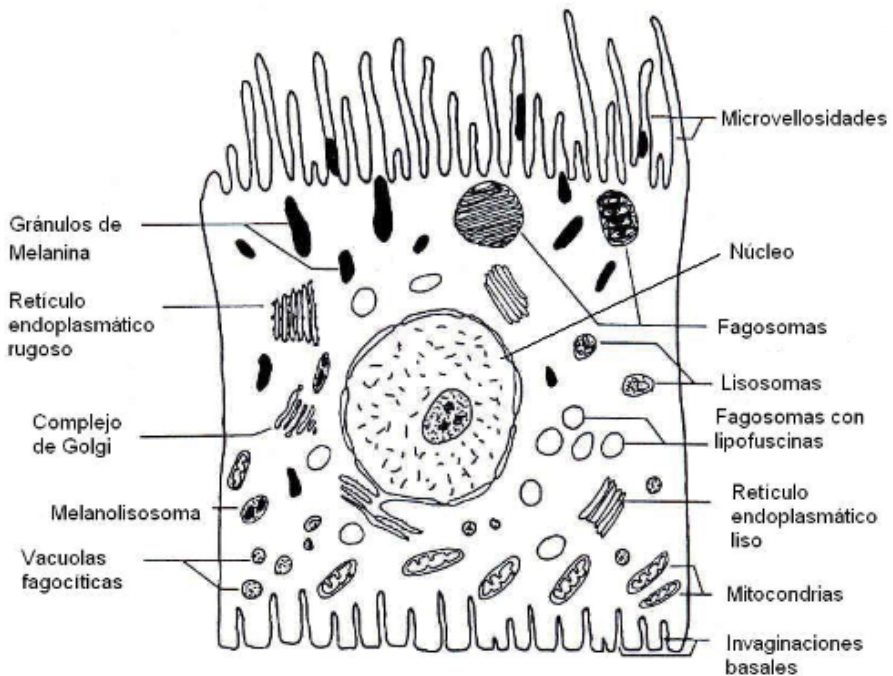


Figura 14. Célula del epitelio pigmentario que contiene un núcleo, varios orgánulos y sus gránulos de melanina (9).

En el EPR podemos encontrar dos tipos de pigmentos: la lipofuscina en la zona basal de la célula y la melanina en la parte apical de la misma. La lipofuscina se acumula en la zona basal procedente de los discos externos de los fotorreceptores que no han podido ser degradados por los lisosomas de las células del EPR y como no es degradable, se acumula con la edad. La melanina adquiere un efecto de protección frente a la oxidación que provoca el proceso de la visión (6).

NUTRICIÓN DE LA RETINA

La retina es el tejido humano que consume más oxígeno por mm^2 debido a que es un tejido neuronal metabólicamente muy activo.

Recibe un doble aporte sanguíneo. El tercio más externo está irrigado por la circulación coroidea a través de la coriocapilar y los dos tercios internos están irrigados por las ramas de la ACR (6).

La ACR proviene de la arteria oftálmica y ésta a su vez de la arteria carotídea. La arteria central de la retina se introduce en el nervio óptico y atraviesa el centro de la papila por la lámina cribosa hacia el globo ocular.

Esta arteria se divide en dos ramas, la superior y la inferior y estas a su vez se dividen en dos partes, la nasal y la temporal. Estas ramas arteriales se distribuyen por la capa de fibras nerviosas por debajo de la MLI. La retina se divide en cuatro regiones, cada una irrigada por una de las cuatro ramas.

La ACR se extiende formando redes capilares en forma de plexos para nutrir los dos tercios internos de la retina. El plexo interno se encarga de la nutrición de la capa de células ganglionares y el plexo externo de la nutrición de la capa nuclear interna.

La coroides se encarga de la nutrición de la parte externa de la retina a través de la membrana de Bruch.

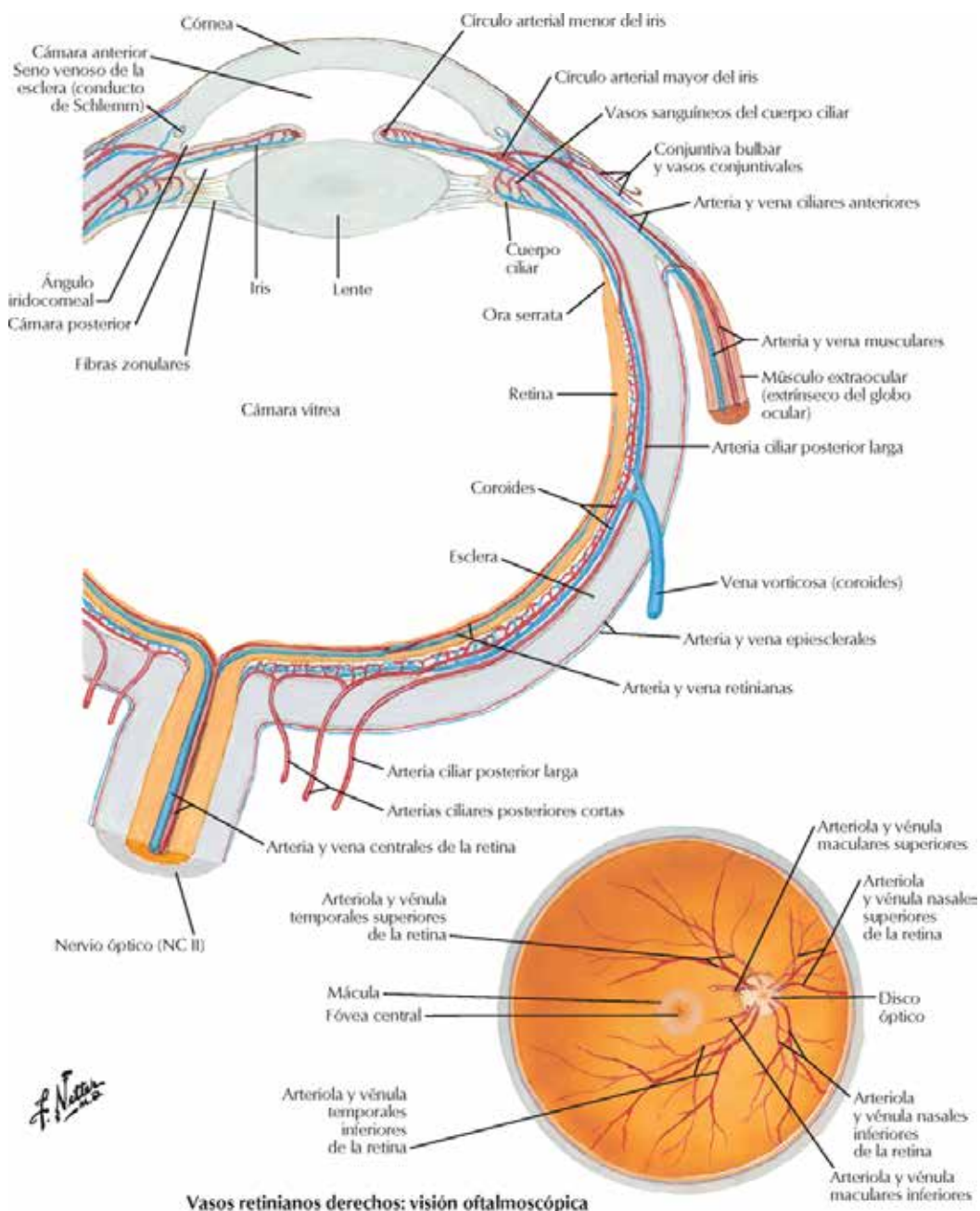


Figura 15. Circulación sanguínea ocular y disposición de los vasos sanguíneos de la retina en el fondo ocular (9).

NERVIO ÓPTICO

El nervio óptico es el II par craneal y está formado por unos 1000 haces nerviosos que reúnen 1.2 millones de axones de las células ganglionares, vasos sanguíneos y tejido glial (astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglía) y conectivo que le sirve de soporte (8).

La longitud del nervio óptico varía entre 35 y 55 mm y su diámetro entre 1.5 y 4 mm.

Al explorar el fondo de ojo, la parte del nervio óptico que podemos observar es la cabeza del nervio óptico o papila óptica, por donde salen los haces de fibras nerviosas hacia el cerebro. Está localizada en la parte posterior del globo ocular y concretamente lo que vemos es el anillo neuroretiniano que se encuentra situado a unos 3 mm hacia la zona nasal de la fóvea. En un individuo sano tiene un color rojo anaranjado y bordes bien definidos. La porción central del disco presenta una excavación fisiológica en forma de copa de un color un poco más pálido. Lo componen los axones y tejido glial. Esa zona de la retina carece de fotorreceptores y es insensible a la luz por lo que se conoce como punto ciego de la retina. Por dicha excavación discurren las fibras nerviosas hacia el cerebro y las principales ramas de la ACR y de la vena central de la retina (VCR) acceden al globo ocular (11).



Figura 16. Imagen de la cabeza del nervio óptico (9).

La relación excavación/disco, se utiliza para distinguir una papila fisiológica normal de una papila patológica. El método de Reca divide la papila en seis partes y la excavación en tercios. La excavación puede oscilar entre 0/6 cuando no hay excavación y 6/6 cuando hay excavación total de la papila. El método de Armali divide la papila en décimos abarcando de 0/10, ante la ausencia de excavación, hasta 10/10 para una excavación total (18).

También se utiliza la Regla ISNT para la valoración del anillo neuroretiniano (ANR) de la papila. En una papila normal el grosor del ANR es decreciente desde su aspecto inferior a temporal: I>S>N>T. (18)

Dependiendo de la región de donde procedan los axones de las células ganglionares, estos viajarán por el centro o por la periferia del nervio óptico. Los axones procedentes de la mácula discurren por

la parte central del nervio óptico siendo éstos los últimos en lesionarse en caso de compresión del nervio como ocurre en patologías como el glaucoma (8).

El nervio óptico lo conforman las fibras nerviosas que como se indicó, corresponden a los axones de las células ganglionares de la retina y discurren desde la retina hacia el cerebro atravesando la lámina cribosa. A partir de la lámina cribosa, las fibras se mielinizan y el nervio óptico se rodea de meninges. Las meninges están formadas por tres capas: duramadre, aracnoides y piamadre. La más externa es la duramadre y entre la aracnoides y la piamadre se encuentra el líquido cefalorraquídeo.

El nervio óptico se puede dividir en cuatro porciones dependiendo de su localización: porción intraocular, porción intraorbitaria, porción intracanalicular y porción intracraneal (6).

➤ Porción intraocular.

Tiene una longitud de 1mm y a su vez, dependiendo de la localización del nervio óptico respecto a la lámina cribosa, se puede dividir en:

- Zona prelaminar: es la porción del nervio óptico que transcurre desde la papila hasta el agujero óptico, por delante de la lámina cribosa. Forma la cabeza del nervio óptico.
- Zona laminar: comprende la porción que transcurre por el canal óptico. Lo acompaña la arteria oftálmica y las fibras para-

simpáticas y atraviesa la lámina cribosa.

- Zona retrolaminar: La encontramos dentro de la órbita, situada por detrás de la lámina cribosa hasta su unión en el quiasma óptico con el nervio contralateral. A partir de aquí se produce la mielinización de las fibras nerviosas aumentando éstas su grosor lo que permite aumentar la velocidad de transmisión del potencial de acción hasta que se realiza la sinapsis en el cuerpo geniculado lateral. La ausencia de mielina de las fibras situadas antes de la lámina cribosa les confiere transparencia. La mielinización retiniana está relacionada con una anomalía de la lámina cribosa. En esta zona es donde se produce la entrada de la ACR al nervio óptico.

La circulación sanguínea en la porción intraocular del nervio óptico procede de las arterias ciliares posteriores cortas y de la ACR. Éstas a su vez proceden de la arteria oftálmica que deriva de la arteria carótida interna (Figura 23).

- Porción intraorbitaria.

Es en esta zona donde el nervio óptico se recubre de meninges y mide unos 30 mm de longitud.

- Porción intracanalicular.

El nervio óptico atraviesa el canal óptico junto con la arteria oftálmica y mide de 4 a 10 mm de longitud.

- Porción intracraneal.

Mide unos 10 mm de longitud y es donde se unen los dos nervios ópticos formando el quiasma óptico.

Las fibras del nervio óptico están rodeadas de células gliales y por las meninges, que se dividen desde el exterior hacia el interior en duramadre, aracnoides y piamadre, igual que en el cerebro. Entre la aracnoides y la piamadre encontramos el espacio subaracnoideo

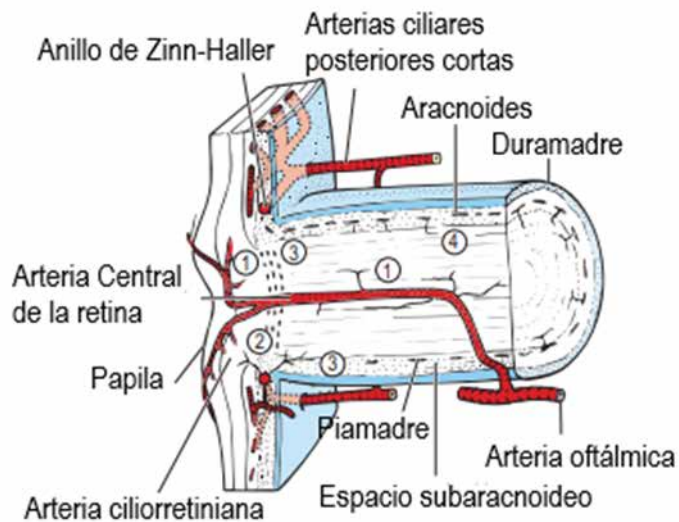


Figura 17. Circulación sanguínea del nervio óptico por cuatro vasos: 1. Ramas de la arteria central de la retina; 2, ramas del anillo de Zinn-Haller; 3, ramas coroideas; 4 ramas piales (6).

1.5. VÍA VISUAL

La vía visual empieza en la retina comenzando el proceso de la visión cuando la luz incide en el EPR y se produce la fototransducción en los fotorreceptores. Es a partir de ahí cuando el impulso nervioso con la información visual empieza su viaje hacia el encéfalo. La primera sinapsis se realiza en los fotorreceptores, que transmiten la información a las células bipolares que son las encargadas de realizar la segunda sinapsis. La tercera sinapsis la realizan las células ganglionares cuyos axones, tal como se comentó forman el nervio óptico (11,14)

Los nervios ópticos están orientados de forma que convergen en un punto denominado quiasma óptico, donde se cruzan las fibras nasales de ambos globos oculares (semidecusación), mientras que las fibras temporales continúan su camino sin cruzarse hacia núcleo geniculado lateral (NGL) o cuerpo geniculado lateral (CGL), situado en la parte posteroinferior del tálamo, por el tracto óptico. De esta forma, las imágenes procedentes del campo visual izquierdo se procesan en el hemisferio derecho y viceversa (8,11).

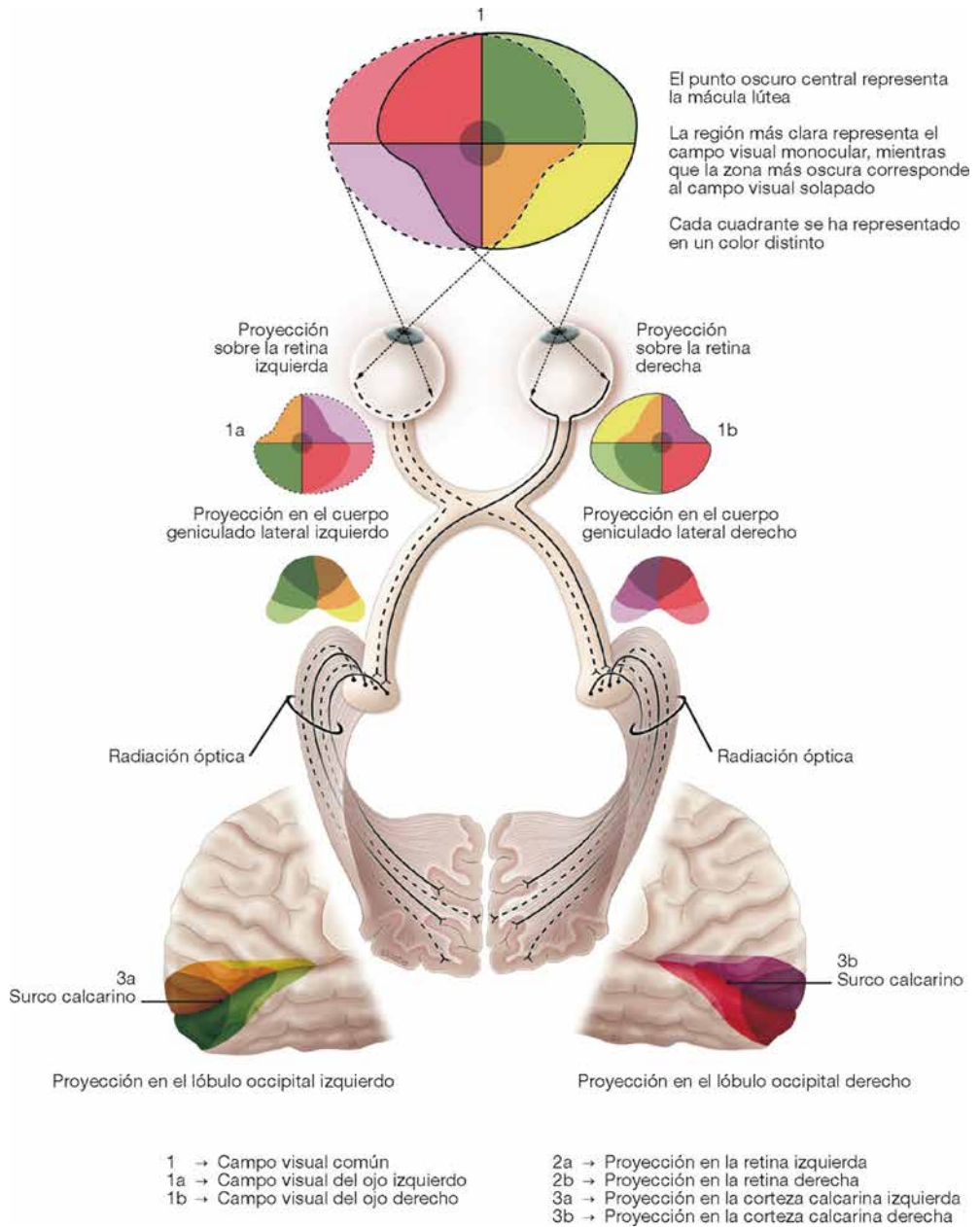


Figura 18. Vía óptica (9)

En la tabla 1 se esquematizan las sinapsis que se producen desde que incide el primer fotón en el EPR originando que se desencadenen una serie de reacciones en cadena hasta que se forma la imagen en el córtex visual.

	Vía Visual
Receptor y 1ª Sinapsis	Células Fotorreceptoras de la Retina
2ª Sinapsis	Célula Bipolar
3ª Sinapsis	Célula Ganglionar
Vía	Nervio Óptico Quiasma Óptico Tracto Óptico
4ª Sinapsis	Núcleo Geniculado Lateral
	Radiaciones Ópticas o Fascículo Geniculocalcarino
Vía de proyección cortical	Área Visual Primaria. Área 17

Tabla 1. Escalas sinápticas en la formación de imágenes (11).

El tracto óptico está rodeado por líquido cefalorraquídeo y tiene un tamaño muy pequeño. Se divide en varias ramas y las fibras tienen conexión directa con el CGL mediante los axones de este. El CGL recibe entradas de ambos tractos ópticos. Los axones del tracto óptico se dirigen hacia cuatro núcleos dentro del cerebro (6):

- El CGL del tálamo: es donde se realiza la percepción visual.
- El colículo superior del cerebro medio. Se produce el control de los movimientos oculares.

- El área pretectal del cerebro medio: controla los reflejos pupilares.
- El núcleo supraquiasmático del hipotálamo: regula el control de los ritmos circadianos y cambios hormonales.

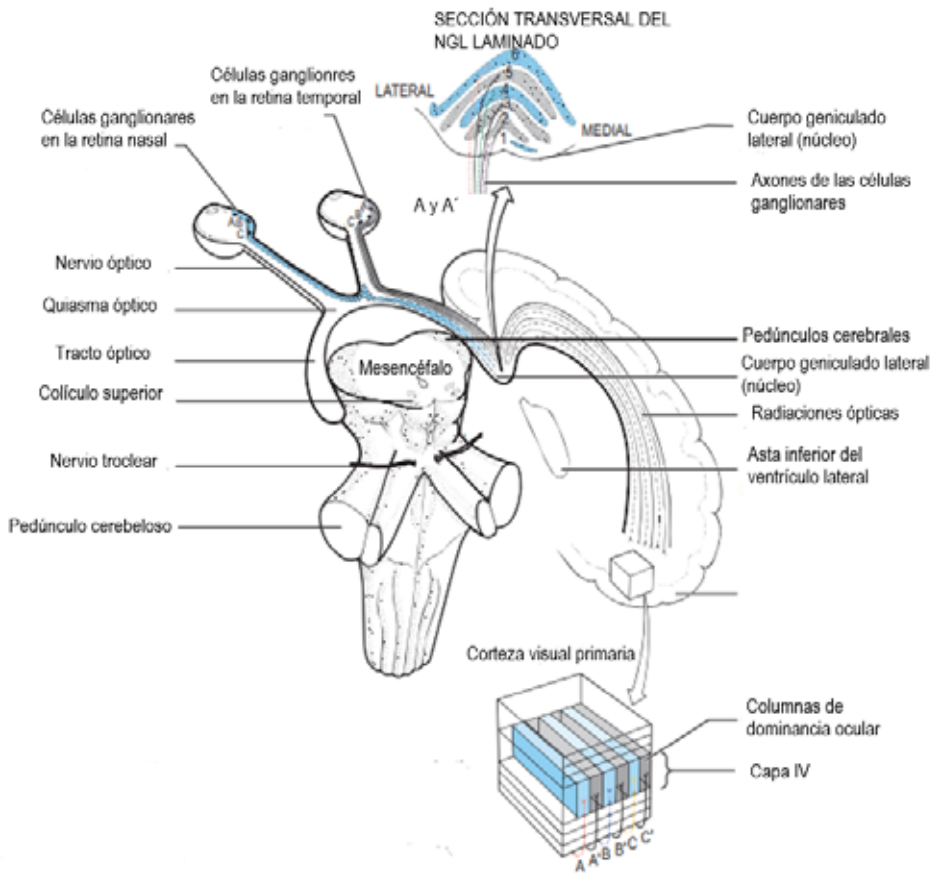


Figura 19. Diagrama que resume las vías visuales. La forma de proyección retinotópica al núcleo geniculado lateral (CGL) y las columnas de dominancia ocular en la corteza visual primaria de los ojos izquierdo y derecho se ilustran por tres puntos imaginarios o imágenes (A, B, C) de la izquierda visual (no se muestra) que cae en la mitad derecha de cada retina (A, B, C en el ojo izquierdo y A', B', C' en el ojo derecho) (8)

Las neuronas del CGL se dirigen hacia la corteza visual primaria y transmiten la información recibida procedente de las radiaciones ópticas.

El CGL está formado por seis capas de neuronas alternas de sustancia gris y blanca y en él se procesa la información visual recibida de la mitad del campo visual procedente de cada ojo por separado.

Las capas 1, 4 y 6 del CGL contienen axones procedentes del nervio contralateral. Las capas 2, 3 y 5 se originan en el nervio óptico ipsilateral. Las seis capas, numeradas consecutivamente desde abajo hacia arriba, dan lugar a las radiaciones ópticas que posteriormente proyectan la información a la corteza visual primaria o estriada (V1) que recibe la información directa de las fibras nerviosas del CGL (8).

El CGL contiene tres tipos de neuronas que están relacionadas con un tipo de percepción visual específica (8,14):

- Células M (magnocelulares): son células grandes que reciben los estímulos de los bastones de la retina. Están situadas en las capas 1 y 2 del CGL. Son las responsables de la percepción del movimiento, la profundidad visual y pequeñas diferencias de brillo. Son las más abundantes, representando aproximadamente el 95% del total de células del CGL.
- Células P (parvocelulares): son células pequeñas que reciben la información de los conos rojos y verdes y se sitúan en las capas 3, 4, 5 y 6 del CGL. Están relacionadas con la percepción del color y la forma. Son células minoritarias representando casi el 5% del total de las células del CGL.

- Células K (koniocelulares o interlaminares): son células muy pequeñas que reciben la información de los conos azules. Están situadas entre la capa M y P. Son las células más minoritarias.

El sistema visual a nivel del tálamo es capaz de detectar numerosos estímulos que pueden ser estáticos o en movimiento, en color o acromáticos o bidimensionales o tridimensionales (8).

Una vez realizada la sinapsis en esta región talámica, las fibras denominadas radiaciones ópticas se dirigen hacia el área visual primaria o V1 (Área 17 de Brodmann), donde son procesados los estímulos y desde donde se pasa la información a las zonas V2, V3, V4 y V5 que forman la corteza visual extraestriada. Estas zonas son las encargadas de procesar la información y realizar una interpretación visual más compleja. En la zona V1 es donde empieza a formarse la imagen y en el resto de las zonas donde se perfecciona esa imagen. En la zona V2 es donde se percibe la orientación y dirección (visión estereoscópica), en la V3 la orientación y la distancia, la V4 es la zona especializada en color, V5 el movimiento y en la zona V6 donde se determina la posición absoluta del objeto (6).

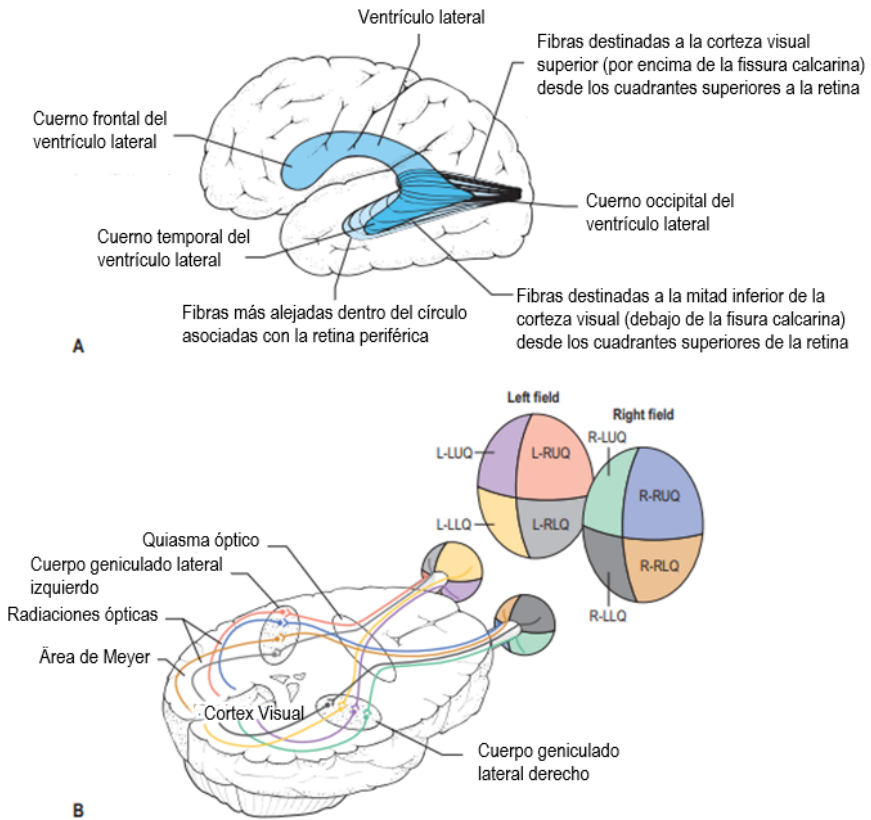


Figura 20. A. Las radiaciones ópticas y su relación con el ventrículo lateral, vista desde el lado izquierdo. B. Diagrama que muestra la organización retinotópica de las fibras dentro de las radiaciones ópticas (6).

De la corteza extraestriada salen dos vías de procesamiento cortical que terminan en el lóbulo temporal y parietal respectivamente. La información sale de la corteza visual manera bidireccional y existen conexiones entre las dos vías.

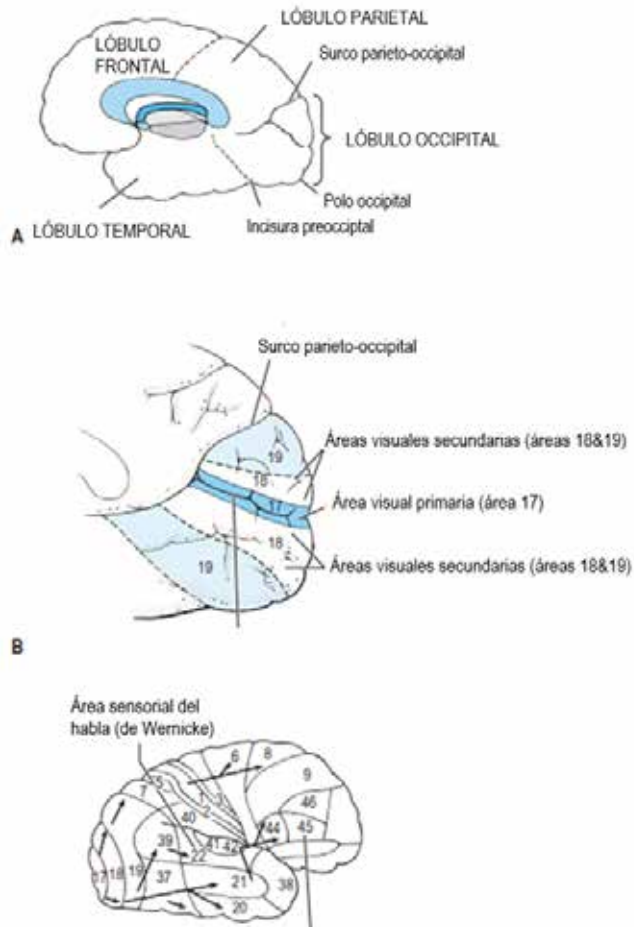


Figura 21. A. Diagrama simplificado que muestra los límites de los lóbulos del cerebro vistos desde la cara medial. B. Superficie del lóbulo occipital derecho en los que se indican los sitios de las áreas visuales primaria y secundaria. C. Áreas citoarquitectónicas de Brodmann. Las proyecciones visuales más altas son del área 17 del hemisferio izquierdo. Las proyecciones que van hacia y desde el área 20/21 son las que se ocupan del detalle y el color. Las proyecciones hacia y desde el área 7 están asociadas con la estereopsis y el movimiento, mientras que las que van y vienen al área 39 se ocupa del reconocimiento de letras y números (6).

1.6. TUMORES GLIALES

El SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal y es el encargado de realizar una acción (respuesta eferente) en respuesta a la señal aferente que recibe de los nervios sensitivos del SN. A su vez, el encéfalo lo podemos dividir en dos partes: la región infratentorial y la región supratentorial. El tronco cerebral y el cerebelo forman parte de la región infratentorial mientras que en la región supratentorial están localizados los hemisferios cerebrales, el tálamo, ganglios de la base, diencefalo, tractos ópticos y región quiasmática y área hipotálamo-hipofisaria.

La sustancia que forma el SNC está compuesta por tejido nervioso, conectivo y vascular. Esta sustancia puede ser de dos tipos: sustancia gris, formada por los cuerpos de las neuronas o soma y las terminaciones de las fibras nerviosas, y la sustancia blanca, formada por las fibras nerviosas, células de la glía y capilares sanguíneos.

Básicamente podemos dividir a las células del SN en células nerviosas (neuronas) y células de la glía, que intervienen en la velocidad de propagación del impulso eléctrico a través de la neurona, en la modulación de la acción sináptica ejerciendo control en los neurotransmisores y, debido a que conservan su capacidad de división, pueden ayudar a la recuperación en el caso de la lesión de una neurona o prevenirla.

Los tumores cerebrales se caracterizan por una alta morbilidad y mortalidad debido a su localización y a su crecimiento localmente in-

vasivo. La mayoría de las lesiones neoplásicas del cerebro provienen de cánceres localizados fuera del SNC, los cuáles son de cinco a diez veces más frecuentes que los tumores primarios del SNC (TPSNC) (19).

De modo general, los tumores de las células de la glía se denominan gliomas que son tumores que se desarrollan en el cerebro y la médula espinal.

Los gliomas y meningiomas son los tipos más comunes de TPSNC (20,21)

Los gliomas son el tipo de tumor cerebral más frecuente y representan casi el 30% de todos los tumores primarios del cerebro, y el 80% de los malignos, pudiendo afectar a la función cerebral y ser potencialmente mortales según su ubicación y velocidad de crecimiento y son responsables de la mayoría de las muertes de los tumores primarios del cerebro (1,22,23).

La figura 22 muestra el informe estadístico del Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), que clasificó los tumores del SNC por agrupaciones histológicas (n= 343.175) (24).

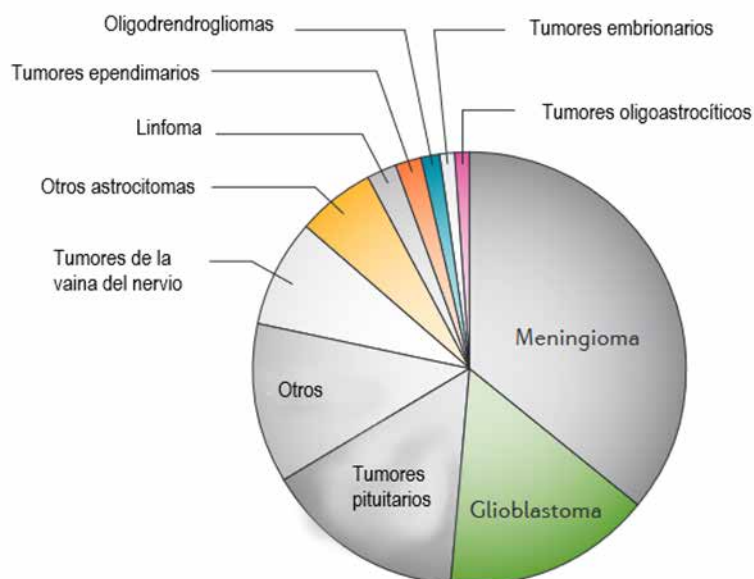


Figura 22. Frecuencia relativa de TPSNC. Los gliomas representan el 28% de todos los tumores cerebrales y el 80% de los tumores malignos(24).

Existen diferentes tipos de células de la glía: astrocitos, oligodendrocitos, células ependimarias (revisten el sistema ventricular) y la microglía (Figura 23). Estos tipos de células pueden dar lugar a tumores y se clasifican según el tipo de célula de la glía involucrada en el tumor y sus características genéticas, ya que esta clasificación permite predecir el comportamiento del tumor a lo largo del tiempo y los tratamientos más eficaces disponibles hasta el momento (24).

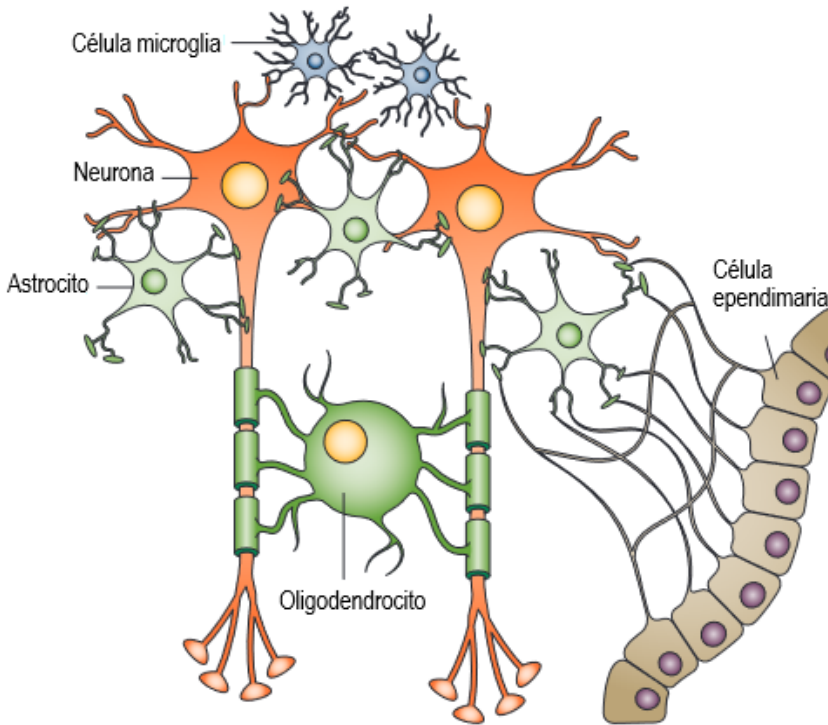


Figura 23. Tipos de células de la glía (24).

Las neuronas forman extensas redes y cumplen las principales funciones de control del cerebro, incluida la regulación de la homeostasis, los ritmos circadianos y todas las funciones del sistema nervioso superior. Los astrocitos forman el tejido conectivo principal del cerebro. Los oligodendrocitos cumplen la función específica de envolver los axones del sistema nervioso central con mielina. Las células microgliales ejercen una función inmunológica limitada y pueden tener funciones en la reparación y restauración de tejidos. Las células ependimarias tienen la función de contención del líquido cefalorraquídeo que se produce en los plexos coroideos (20).

Dependiendo del tipo de glioma que afecte al paciente, varía el tratamiento y el pronóstico. Los tratamientos de los gliomas incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida y ensayos clínicos experimentales (24,25)

En la década de los setenta, para homologar las nomenclaturas a nivel internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un sistema de clasificación de los TPSNC basado en la célula de origen del proceso tumoral y las características morfológicas asociadas al pronóstico (26). La primera clasificación se publica en el año 1979 y sucesivamente se van actualizando las versiones. En el año 2016 la OMS incorpora por primera vez la necesidad de contar con biomarcadores para una mejor clasificación de tumores astrocíticos, oligodendrogiales y meduloblastoma. Probablemente esta nueva clasificación basada en entidades con mecanismos biológicos comunes posibilite encaminar la investigación hacia terapias personalizadas que permitan obtener una mayor efectividad de los tratamientos (25,26).

Este sistema de clasificación de los TPSNC de la OMS es (26):

- OMS Grado I: Tumores circunscritos, de lento crecimiento y bajo potencial de conversión a un tumor de mayor malignidad.
- OMS Grado II: Tumores de borde difuso, lento crecimiento y, algunos, con tendencia a progresar a tumores de mayor malignidad.
- OMS Grado III: Tumores infiltrantes con células atípicas o anaplásicas y mayor número de mitosis.

- OMS Grado IV: Tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, pudiendo presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis.

Esta clasificación OMS tiene una implicación terapéutica ya que las lesiones OMS grado I tiene un borde neto y están circunscritas con lo que pueden ser removidas en su totalidad a través de la neurocirugía. Los tumores clasificados como OMS II, III y IV, presentan un borde difuso lo que conlleva a una resección incompleta que precisa de un seguimiento del tumor mediante técnicas de imagen y, en lesiones OMS III y IV que presentan un alto grado de infiltración requieren tratamiento de carácter oncológico como radioterapia y quimioterapia (26).

Desde el año 2000, gracias a la intensa investigación en el campo de la formación y desarrollo de los distintos TPSNC, se han detectado alteraciones genéticas y epigenéticas que permiten clasificar dichos tumores en subgrupos de tumores con diferente evolución (marcadores moleculares pronósticos) y subgrupos con diferente respuesta a tratamientos (marcadores moleculares predictivos). Debido a esto, en la clasificación de tumores del SNC de la OMS (2016) se introduce por primera vez la necesidad de contar con la realización de estudios de biología molecular en algunos TPSNC (26).

Otra clasificación de TPSNC atiende al tipo de célula de la glía afectada. Así, podemos denominar los gliomas como (27):

ASTROCITOMAS

El astrocitoma es un tumor de las células de la glía descrito por

Virchow en 1860. Se pueden subclasificar según la histología en pilocítico, protoplásmico, fibrilar, gemistocítico y anaplásico, aunque la clasificación de la OMS en grados del I al IV dependiendo de la menor o mayor agresividad o malignidad, es más sencilla (25,28).

Los astrocitomas se corresponden con los siguientes grados de malignidad:

- Astrocitoma pilocítico (AP): grado I.
- Astrocitoma difuso: grado II.
- Astrocitoma anaplásico: grado III.
- Glioblastoma: grado IV.

El glioblastoma multiforme se puede considerar como una variante de los astrocitomas anaplásicos y como un tumor grado IV por ser muy agresivo.

INCIDENCIA. El astrocitoma representa el 5.1 % de todos los TPSNC siendo el segundo en frecuencia después del glioblastoma considerando este último como un tipo de tumor diferente. Es el tumor más frecuente de todos los gliomas llegando a ser su incidencia del 25-30%. Aparecen en la juventud o en la tercera década de la vida siendo algo más frecuentes en el varón. Los astrocitomas benignos (Grado I-II) son más frecuentes en las décadas de los 30-40 años, mientras que los más agresivos (Grado III-IV) se presentan a los 40-50 años.

LOCALIZACION. Generalmente los astrocitomas son generados por un crecimiento infiltrativo de la sustancia blanca. Se localizan más frecuentemente en el lóbulo frontal y temporal a excepción de la edad pediátrica, en que los astrocitomas pilocíticos (tumores benignos) están localizados a nivel del nervio óptico-quiasma, cerebelo y tronco cerebral.

CLINICA. El síntoma más frecuente es la epilepsia. También podemos encontrar déficit focal, que es una anomalía funcional de una determinada área del cuerpo debido a una disminución del funcionamiento del cerebro, la médula espinal, los músculos o los nervios. Otro de los síntomas es la cefalea, vómitos y el edema de papila. Cuando los astrocitomas se encuentran localizados en el tálamo o en el cerebelo pueden provocar hidrocefalia.

DIAGNÓSTICO. Ante un paciente que presente crisis epilépticas después de los 20 años debemos descartar la presencia de un astrocitoma. El método de elección es tomografía axial computerizada (TAC) que se complementará con una resonancia magnética (RM).

TRATAMIENTO. Este tipo de tumores presenta un excelente pronóstico por lo que el tratamiento principal es la resección quirúrgica de los AP si se pueden extirpar por completo. Dependiendo de la edad, del estado de salud general del paciente, de la apariencia histológica de agresividad del tumor en la RM, de la localización de este y de las áreas funcionales que se encuentren afectadas se planteará una biopsia estereotáxica como única intervención quirúrgica o el intento de extirpación completa y según el resultado anatómopatológico de la muestra extraída el tratamiento se completará con

quimioterapia y/o radioterapia.

En el caso de un posible astrocitoma benigno productor de epilepsia como único síntoma, el tratamiento ha de ser guiado por protocolos de Cirugía de la Epilepsia, con el objetivo de extirpar completamente la lesión y erradicar las crisis. Los AP localizados en el hipotálamo o en el quiasma no se pueden resear totalmente debido a la alta tasa de mortalidad y morbilidad que presenta la cirugía en esta localización anatómica (29).

- **EPENDIMOMAS**

Los ependimomas son tumores primarios raros del SNC en niños y adultos que comprenden subgrupos histológicamente similares, pero genéticamente diferentes. La biología del tumor suele estar más asociada con el sitio de origen que con la edad (30).

Dependiendo de la localización podemos encontrar ependimomas supratentoriales, ependimomas infratentoriales y ependimomas de la médula espinal (Figura 24) (30).

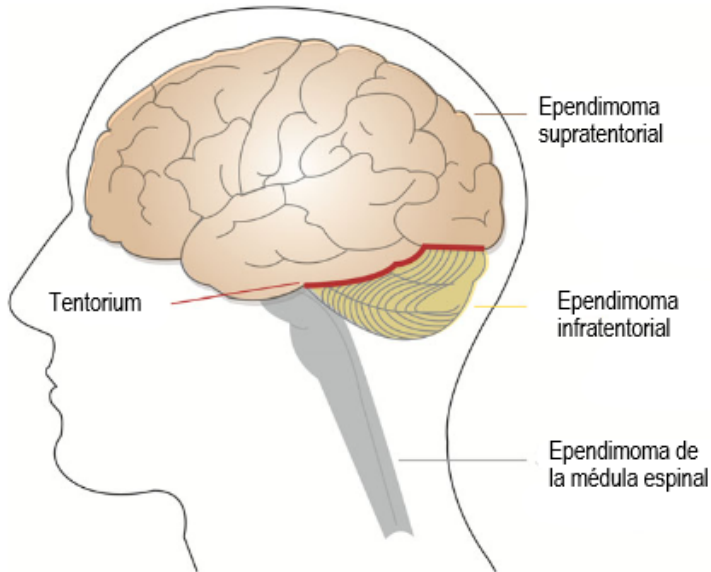


Figura 24. Localización de ependimomas.

Incluyen ependimomas anaplásicos (grado III), ependimomas mixopapilares (grado I) y gliomas subependimarios (grado I).

Estos tumores suelen aparecer en la primera década de la vida y provocan hidrocefalia siendo uno de los síntomas principales la hipertensión intracraneal.

INCIDENCIA. Constituyen el 5.2 % de todos los tumores cerebrales y del SNC en niños y adolescentes de 0 a 19 años, en comparación con el 1.9% de los pacientes adultos (29,30). La edad media de presentación es de 20 años.

LOCALIZACIÓN. En niños suelen ser infratentoriales, a nivel en

el IV ventrículo y en jóvenes infra o supratentoriales. Los más frecuentes son los infratentoriales.

CLÍNICA. Suelen ser asintomáticos hasta que provocan clínica de síndrome de hipertensión intracraneal por hidrocefalia: papilede-ma (90%), cefalea (80%), vómitos (75 %), ataxia o vértigo (60%) (26). No suelen provocar epilepsia ni déficits neurológicos.

DIAGNOSTICO. Se realiza una radiografía de cráneo que presenta signos de hipertensión craneal. Mediante un TAC y una RM se puede observar la imagen tumoral.

TRATAMIENTO Se implanta una válvula para el tratamiento de la hidrocefalia y se realiza la extirpación del tumor localizado en los ventrículos. Se requerirá un tratamiento posterior con radioterapia y quimioterapia y un seguimiento de la enfermedad. Tienen un buen pronóstico y mejor expectativa de vida.

- **OLIGODENDROGLIOMAS**

Son tumores derivados de los oligodendrocitos. Están incluidos los oligodendrogliomas (grado I), oligodendrogliomas anaplásicos (grado III) y oligoastrocitomas anaplásicos. Se caracterizan por ser generalmente benignos (Grados I-II) y presentar calcificaciones en su interior (el 70%). Un tercio tienen un componente mixto de células astrocitarias o endimarias (oligoastrocitomas anaplásicos)

INCIDENCIA. Son tumores muy raros (5-20% de los gliomas) (1,27,31) y a diferencia de los anteriores, se presentan en la mediana edad siendo la media de 40 años.

LOCALIZACION. En el 90 % de los casos son supratentoriales y más frecuentes en el lóbulo frontal.

CLINICA. Este tipo de tumor cursa con epilepsia como síntoma inicial apareciendo posteriormente cefalea, edema de papila y déficit neurológico. Una vez establecido el cuadro, el 90 % de los pacientes tienen epilepsia.

DIAGNOSTICO. Se realiza una radiografía de cráneo en la que es posible visualizar las calcificaciones en un 40-50 % de los casos. Estas calcificaciones pueden estar presentes en el caso de los astrocitomas y dado que éstos son más frecuentes que los oligodendrogliomas, aunque la frecuencia de calcificaciones sea menor en el astrocitoma, es muy probable que estemos ante un astrocitoma. El diagnóstico se realizará con una prueba de imagen es decir un TAC o una RM.

TRATAMIENTO. Es la resección quirúrgica en los casos que técnicamente se pueda practicar teniendo en cuenta la localización del tumor, el estado general del paciente y su edad. Se intenta realizar la extirpación lo más completa posible. Dependiendo de su agresividad histológica, se completa el tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

- **GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

Es un tumor cerebral de los más agresivos y el más frecuente. Algunos autores lo clasifican como astrocitomas anaplásicos de grado IV. Tiene difícil pronóstico siendo poco posible la curación en la mayoría de los casos consiguiéndose solo alargar la vida de los pacientes que lo padecen, aunque los tratamientos actuales permiten a los en-

fermos conseguir mejor calidad de vida (32).

INCIDENCIA. Es el tumor cerebral primario más frecuente representando el 2.5 % de los tumores cerebrales y el 50 % de todos los gliomas (33). Suelen aparecer en la edad adulta aumentando la incidencia con la edad siendo muy raros en edad infantil.

CARACTERÍSTICAS. La mayoría suelen ser infiltrantes y pueden provocar hemorragias. Se localizan con mayor frecuencia en los lóbulos frontal y temporal y en el cuerpo calloso. No suele provocar metástasis probablemente porque al ser tan agresivo no le da tiempo a reproducirse. Suelen provocar disminución de fuerza, trastornos mentales y de comportamiento y síntomas de déficits focales (34)

DIAGNÓSTICO. Se obtiene por una radiografía de cráneo y un electroencefalograma que sale anormal. Posteriormente en el TAC y la RM se observa la masa tumoral con bordes difusos.

TRATAMIENTO. Tras el resultado del TAC y la RMN hay que abordar el tratamiento de la enfermedad. Para ello sería conveniente confirmar el resultado de las pruebas de imágenes con una biopsia para descartar un diagnóstico benigno, conocer el pronóstico de la enfermedad y ofrecer al paciente los tratamientos adecuados a su enfermedad. Dependiendo de la localización del tumor y las áreas funcionales colindantes, se puede realizar una resección radical del tumor o solo una biopsia y posteriormente tratamiento con radioterapia (convencional o estereotáxica fraccionada) y quimioterapia (35).

PRONÓSTICO. Depende del tratamiento que se le pueda dar a cada paciente. Varía de seis meses a dos años en función si se le puede aplicar tratamiento de quimioterapia y radioterapia y de si se puede realizar la resección del tumor.

Los tumores derivados de la microglía se identifican con los linfomas primarios cerebrales.

En la tabla 2 se muestra la clasificación que realizó la OMS de los tumores del SNC en el año 2016. Se dividieron en tres grandes grupos: Gliomas de bajo grado, Gliomas de alto grado y Meduloblastomas y a cada subgrupo se le otorgó un Grado OMS.

GLIOMAS DE BAJO GRADO	DIAGNÓSTICO OMS 2016	GRADO OMS
Astrocitoma difuso	Astrocitoma difuso IDH mutado	Grado II
	Astrocitoma difuso IDH nativo	Grado II
	Astrocitoma difuso NOS	Grado II
Oligodendroglioma	Oligodendroglioma IDH mutado y 1p19q codeletado	Grado II
	Oligodendroglioma NOS	Grado II
Oligoastrocitoma	Oligoastrocitoma NOS	Grado II
GLIOMAS ALTO GRADO		
Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma anaplásico IDH mutado	Grado III
	Astrocitoma anaplásico IDH nativo	Grado III
	Astrocitoma anaplásico NOS	Grado III
Oligodendroglioma anaplásico	Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado y 1p/19q codeletado	Grado III
	Oligodendroglioma anaplásico NOS	Grado III
Oligoastrocitoma anaplásico	Oligoastrocitoma NOS	Grado III
Glioblastoma	Glioblastoma IDH mutado	Grado IV
	Glioblastoma IDH nativo	Grado IV
	Glioblastoma NOS	Grado IV
MEDULOBLASTOMA		
Meduloblastoma genéticamente definido	Meduloblastoma SHH activado y p53 mutado	Grado IV
	Meduloblastoma SHH activado y p53 nativo	Grado IV
	Meduloblastoma no WNT no SHH	Grado IV
Meduloblastoma histológicamente definido	Meduloblastoma clásico	Grado IV
	Meduloblastoma desmoplástico/nodular	Grado IV
	Meduloblastoma con nodularidad extensa	Grado IV
	Meduloblastoma de células grandes/anaplásico	Grado IV
	Meduloblastoma NOS	Grado IV

NOS: no especificado, se utiliza en aquellos casos en los que el estudio molecular no se ha realizado.

Tabla 2. Extracto clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central, OMS 2016 (17).

La última clasificación de tumores del SNC de la OMS es del año 2021 en la que se realiza una actualización sobre los gliomas de bajo grado y los tumores glioneuronales pediátricos. Este tipo de tumores representan más del 30% de los tumores cerebrales más frecuentes en niños, aunque siguen siendo relativamente raros. Los gliomas y los tu-

mores glioneuronales (pLGG/GNT) pediátricos de bajo grado, debido a los avances tecnológicos y las aplicaciones innovadoras en el diagnóstico molecular, han propiciado el descubrimiento de alteraciones genéticas implícitas a muchas neoplasias del SNC que ha generado una nueva clasificación de estos tumores (36)

Esta nueva organización clasifica los gliomas, los tumores glioneuronales y los tumores neuronales en seis familias diferentes entre las que se encuentran seis nuevos gliomas y tumores glioneuronales pediátricos de bajo grado:

- Astrocitoma difuso alterado en MYB o MLBL1.
- Tumores neuroepiteliales polimorfos de bajo grado de jóvenes (PLNTY).
- Glioma difuso de bajo grado. Vía MAPK alterada.
- Tumor glioneuronal difuso con características similares a oligodendroglioma y grupos nucleares (DGONC).
- Tumor glioneuronal mixoide (MGT).
- Tumor neuronal multinodular y vacuolizante (MVNT).

Vistas las múltiples clasificaciones de los gliomas, en la presente tesis, en base a la finalidad de la misma, caracterización de las fibras del nervio óptico, y para facilitar la interpretación de los resultados, se tiene en cuenta la localización del glioma estableciendo tres grupos diferenciados en función de si la ubicación del glioma afecta al nervio óptico, al quiasma o a ambos.

1.7. GLIOMAS DEL NERVIÓ ÓPTICO Y NEUROFI-BROMATOSIS TIPO 1

Tal como se vio en el apartado anterior, los gliomas son tumores que pueden crecer en determinadas partes del SNC. Los gliomas de la vía óptica son tumores generalmente benignos del SNC que afectan principalmente a los niños.

Los gliomas ópticos o gliomas del nervio óptico son tumores que crecen en uno o ambos nervios ópticos y/o en el quiasma óptico, localización anatómica donde se produce la semidecusación de los nervios delante del hipotálamo. Son generalmente de crecimiento lento pero la ubicación de estos impide la resección del tumor sin implicar la pérdida de visión en al menos un ojo (37)

Los gliomas del nervio óptico son tumores benignos clasificados como astrocitomas pilocíticos (3,38)

Constituyen la mitad de todos los tumores primarios del nervio óptico y entre el 1.5% y el 4% de todos los tumores orbitarios (37,39)

1.7.1. Etiología

Los gliomas de la vía óptica (GVO) son neoplasias de bajo grado que surgen de las vías ópticas precorticales. Suelen involucrar al nervio óptico, pero pueden aparecer en cualquier lugar de la vía óptica como el quiasma óptico, los tractos ópticos, las radiaciones ópticas, CGL o el hipotálamo. El diagnóstico se confirma por resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro previa sospecha clínica (40)

Estas neoplasias pueden surgir espontáneamente o en asociación con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) (41,42)

Existe una estrecha asociación entre los GVO y la NF1. La NF1 es un síndrome de predisposición al tumor heredable. Es un trastorno autosómico dominante común que afecta a 1 de cada 3500 a 4000 personas en todo el mundo indistintamente del sexo. Esta enfermedad también se conoce como enfermedad de Von Recklinghausen porque fue descubierta por él en 1882 (43,44).

La NF1 es causada por mutaciones en el gen NF1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 17q11.2. Este gen codifica una proteína llamada neurofibromina que regula el crecimiento de las células y sirve también como un gen supresor del tumor. Cuando se asocia con NF1, la neurofibromina, supresor de tumores en el cromosoma 17q, se inactiva. Esto activa las vías de señalización RAS, lo que resulta en tumores inducidos por RAS. En aproximadamente el 50% de los individuos, la enfermedad es causada por una mutación espontánea y, en el otro 50%, la enfermedad es heredada de uno de los padres (43,45).

1.7.2. Epidemiología

Los gliomas de la vía óptica son más comunes en niños y adolescentes, representando el 2-5% de los tumores del SNC en la infancia (26) sin embargo se han diagnosticado gliomas en pacientes que van desde el nacimiento hasta los 79 años. El 71% de los casos se encuentra en la primera década de la vida y el 90% dentro de las dos primeras décadas. Cuando se consideran todos los gliomas ópticos, la edad media de presentación es de 8.8 años (37).

Aproximadamente entre el 15% y el 20% de pacientes con NF1 eventualmente desarrollarán un GVO, pero solo entre el 30% y el 50% de esos pacientes presentarán síntomas (37,46,47). La incidencia de NF1 en pacientes que presentan gliomas del nervio óptico varía del 10 al 70% (con una incidencia general de 29%) mientras que la incidencia de GVO en pacientes con NF1 es del 8-31% (37,48).

Los gliomas de la vía óptica afectan por igual a hombres y mujeres (37). Sin embargo, con los gliomas confinados al nervio óptico, hay una mayor incidencia en mujeres (65%) en comparación con los hombres (35%). Cuando los tumores involucran el quiasma óptico, los hombres y las mujeres se ven igualmente afectados (37).

Los gliomas en el momento de la presentación se limitan al nervio óptico solo en el 25% de los casos, siendo el 75% de los casos los que muestran compromiso del quiasma. Cuando el quiasma está involucrado, el 40% de los pacientes desarrollará una extensión del tumor al hipotálamo o al tercer ventrículo (37).

Los gliomas de la vía óptica son astrocitomas pilocíticos benignos de bajo grado, pero con un patrón de crecimiento muy variable que puede ir de indolente a rápidamente progresivo. Los gliomas de los pacientes con NF1 suelen ser menos agresivos y se localizan en el nervio óptico o en el quiasma, sin invadir la porción retroquiasmática de la vía óptica (43).

El diagnóstico y tratamiento de este tipo de tumores es complejo y tienen un cierto grado de controversia. Suelen ser astrocitomas

pilocíticos de bajo grado y el curso de la enfermedad resulta muchas veces impredecible por lo que no existe una estrategia de gestión normalizada (49).

Existe una diferencia significativa entre los GVO esporádicos y los asociados a NF1 en términos demográficos, la presentación clínica y la evolución. Aunque ambas formas presentan los mismos síntomas: disminución de la agudeza visual (AV), proptosis, estrabismo, nistagmo, dolores de cabeza, convulsiones y pubertad precoz, algunos autores sugieren que los gliomas esporádicos se asocian con un mayor riesgo de pérdida visual que los gliomas asociados a NF1 (50–52).

Los niños a menudo no se quejan de pérdida de visión. En general, el 85% de los pacientes con glioma perderán algo de visión y, con el tiempo, aproximadamente el 25% retendrá la visión entre 20/20 y 20/40. Aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollarán una visión peor que 20/300 (37).

Los gliomas asociados a NF1 ocurren más frecuentemente en mujeres, se localizan preferentemente en la región quiasmática y presentan un mejor resultado (53). El nistagmo se encuentra exclusivamente en tumores que involucran el quiasma y en pacientes con tumores esporádicos. La disminución de AV está presente en ambos tipos de gliomas, hidrocefalia en el diagnóstico, pérdida progresiva de campo visual (CV) y atrofia del nervio óptico. La afectación en la motilidad extraocular, nistagmo e hidrocefalia están asociados a una alta tasa de mortalidad (54,55).

En 1988, la National Institute of Health Consensus Development Conference (NIH) estableció como criterios diagnósticos de la NF1 la presencia de dos o más criterios específicos para el diagnóstico de NF1 de los siete siguientes, aunque actualmente el diagnóstico se establece por la identificación de la mutación en el gen de la NF1, que se encuentra en el 95% de los casos (54):

- Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm de diámetro máximo en individuos prepúberes y más de 15 mm de diámetro máximo en individuos postpúberes.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
- Pecas en las regiones axiales e inguinales.
- Glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch.
- Una lesión ósea distintiva como displasia esfenoidal.
- Un familiar de primer grado (padre, hermano o descendiente) con NF1.

Entre las características oftalmológicas incluidas en los criterios de los NIH en la NF1, los nódulos de Lisch son hamartomas melanocíticos que aparecen en la superficie del iris y se observan mediante biomicroscopia como masas gelatinosas bien definidas con tendencia a agruparse en el hemicampo inferior y cuyo color suele variar de blanco cremoso en iris oscuro y marrón en iris azul o verde. Son

asintomáticos y es muy raro verlos en pacientes sin NF1. El 50% de los niños con NF1 presentan nódulos y ese porcentaje se eleva al 90% en la adolescencia (43).

La presencia de este tipo de nódulos con las manchas de café con leche es diagnóstica de NF1 y descarta otros síndromes que también se presentan con este tipo de manchas como el síndrome de Legius, el síndrome de McCune-Albright, síndrome Noonan, cromosomas en anillo y síndromes de deficiencia de reparación de desajuste constitucional (43).

Un glioma del nervio óptico sin afectación quiasmática rara vez crecerá hacia el quiasma. Por el contrario, los gliomas esporádicos suelen ser más agresivos localizándose predominantemente en el quiasma y extendiéndose hacia la parte posterior de la vía óptica. Estos suelen ser astrocitomas de alto grado o glioblastomas (43).

El diagnóstico se confirma por RMN del cerebro. Los gliomas quiasmáticos y postquiasmáticos en niños con NF1 tienen mayor riesgo de progresión y necesidad de tratamiento. Los niños a los que no se les ha detectado un glioma en el cerebro o en la órbita a los quince meses de edad tienen un menor riesgo de sufrir complicaciones. La identificación temprana de GVO mediante una prueba de RMN para instaurar un tratamiento temprano con quimioterapia, antes de la pérdida de visión, puede conducir a mejores resultados visuales (56).

Los tumores en pacientes con NF1 suelen ser menos agresivos que los gliomas esporádicos y responden de manera diferente a la

radioterapia. También la localización del tumor depende de la asociación a pacientes con NF1 o sin ella.

Los gliomas asociados a NF1 se localizan en el nervio óptico con o sin afectación quiasmática y rara vez se extienden hacia el tracto óptico, el cuerpo geniculado lateral, las radiaciones ópticas o el córtex visual. Dependiendo de la localización del tumor, los síntomas serán diferentes.

Cuando el tratamiento se hace necesario, es decir, produce sintomatología y/o cuando se confirma la progresión del tumor por RMN, las opciones terapéuticas son la quimioterapia, considerada como tratamiento de primera línea, generalmente la vincristina combinada con carboplatino por su toxicidad limitada y su buena tolerancia. La quimioterapia ha demostrado que retrasa la necesidad de radioterapia en niños pequeños, facilitando su desarrollo neuropsicológico. Desde el año 2000, la quimioterapia ha sido elegida primera línea de tratamiento en todas las edades principalmente para evitar la toxicidad de la radiación dado que tiene secuelas neurovasculares, endocrinas y neurocognitivas. La cirugía se reserva para las lesiones accesibles que son sintomáticas y en ojos que tienen una visión reducida(49). Por tanto, la radioterapia prácticamente no se realiza por las complicaciones cerebrovasculares que provoca y la cirugía se reserva para lesiones que causan síntomas por el aumento de tamaño en ojos casi ciegos.

Los signos que provocan los gliomas dependen de la localización del tumor en la vía óptica siendo principalmente pérdida de AV,

defecto del campo visual (57), proptosis unilateral, pérdida de la visión del color, defecto pupilar aferente, edema de papila o atrofia, nistagmo o estrabismo (46,56,58).

Cuando el tumor localizado en el nervio óptico se trata de forma conservadora o se reseca de forma incompleta, se observa una recidiva o progresión del 17%. En este grupo hay una mortalidad del 12% por extensión intracraneal. En general, el pronóstico para la visión es muy bueno, con más del 90% permaneciendo estable durante años. Si el glioma del nervio óptico se reseca quirúrgicamente con o sin radioterapia, la tasa de mortalidad es prácticamente cero, pero por supuesto, hay pérdida de visión. Si se observa una extensión posterior al glioma y hay pérdida de visión, está indicada la resección de los gliomas del nervio óptico para prevenir la progresión y para reducir la mortalidad (37).

Cuando el tumor se extiende hasta el quiasma, pero no invade el tercer ventrículo o el hipotálamo, este tipo de tumores se comportan como los confinados al nervio óptico orbitario. Tienen una mortalidad del 17% en 10 años si no se instaura el tratamiento. Cuando el tumor invade los tejidos circundantes, la mortalidad aumenta. Si se realiza una resección parcial del quiasma, existe una alta tasa de recurrencia o progresión (64%).

Sin tratamiento, el pronóstico visual es muy bueno y el 80% permanece estable. En general los gliomas quiasmáticos tienen una mortalidad del 22%, recidiva o progresión del tumor del 43% y estabilización visual en el 68% (37).

Si el glioma localizado en el quiasma se extiende hasta el hipotálamo o tercer ventrículo la tasa de mortalidad es superior al 50% en quince años. La mortalidad puede reducirse con radioterapia y quimioterapia, pero se observa recurrencia o progresión en el 52% de los casos (37).

Cuando el tumor se localiza en los tractos o las radiaciones ópticas también pueden provocar pérdida de AV. Cuando el tumor afecta al quiasma, uno de los signos que podemos encontrar además de la pérdida de AV o defectos en el campo visual es la pubertad precoz (59).

Es recomendable que los niños se sometan a exámenes visuales regulares que incluyan la evaluación de la AV ya que la preservación de la visión es el objetivo primario en los ensayos clínicos del tratamiento clínico. La mayoría de los pacientes afectados por gliomas ópticos tienen comprometida su visión y la AV como consecuencia de la enfermedad al afectar el tumor a las fibras nerviosas de la retina. La disminución de la AV y la progresión del tumor se consideran las principales razones para iniciar el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia por lo que la detección precoz con pruebas visuales es fundamental (6,43).

Los niños diagnosticados de NF1 que no presentan glioma y siguen un control de su enfermedad mediante observación primaria de sus síntomas, atrofia óptica y pérdida de visión como factores predictivos de empeoramiento de resultados visuales es más probable que mejoren después del tratamiento que aquellos niños que son tra-

tados cuando se diagnostica el glioma óptico y ya presentan pérdida de AV (60).

No se sabe mucho sobre el comportamiento natural de los GVO y su respuesta a la terapia. Unos gliomas progresan rápidamente, otros se estabilizan y otros remiten espontáneamente. El tratamiento se inicia cuando se producen los síntomas, se detectan los signos y cuando se confirma la progresión de la enfermedad por RMN. Existe poca correlación entre los resultados radiográficos y la AV. Los cambios en la función visual no se producen cuando se detecta la progresión del tumor y la progresión del tumor no implica una disminución de la AV (61).

Fisher et al. (2012) realizaron un estudio con 115 sujetos en los que la disminución de la AV y la progresión tumoral fueron las razones principales para iniciar el tratamiento (32). Se observó un mal pronóstico en la progresión del tumor para edades más jóvenes.

El valor predictivo de palidez de nervio óptico fue difícil de determinar dado que la palidez ocurre a veces en pacientes con GVO sin déficits visuales, aunque es posible que la palidez sea un indicador de daño preexistente y anuncia una pérdida de visión posterior. Aunque los resultados visuales después del tratamiento con quimioterapia para gliomas de la vía óptica asociados a NF1 no son óptimos, hay niños que recuperan la visión con el tratamiento. En segundo lugar, los tumores localizados en los tractos ópticos y las radiaciones ópticas tienen un pronóstico desfavorable para el resultado visual.

En tercer lugar, la falta de correlación entre el resultado visual y el resultado radiográfico argumenta en contra de la RMN como el estándar oro para iniciar el tratamiento de este tumor. En cuarto lugar, se necesita una mejor estandarización de las pruebas ya que existe una falta de acuerdo sobre las indicaciones para el tratamiento de los GVO. En quinto lugar, el corto intervalo desde el diagnóstico y el inicio del tratamiento en la mayoría de gliomas de la vía óptica asociados a NF1 tiene implicaciones para la intensidad del tratamiento (62).

Ante un paciente pediátrico recién diagnosticado de NF1, sin GVO conocida, se debe someter a un examen oftalmológico completo en el momento del diagnóstico, seguido de exámenes visuales anuales hasta los 6 años y realizar exámenes más espaciados a partir de los 8 años. Entre los 8 y los 18 años, se deberían hacer exámenes visuales cada dos años. Un examen visual completo incluye: AV, visión del color, campo visual, motilidad ocular, reflejos pupilares, examen con lámpara de hendidura y fundoscopia (63). También una neuroimagen cuando esté clínicamente indicado. Es necesario encontrar una evaluación más objetiva de la función visual (43).

Los pacientes afectados por este tipo de tumores requieren revisiones continuas de sus gliomas ya que la supervivencia a largo plazo es excelente en pacientes con gliomas de bajo grado, excepto los tumores localizados en el tronco cerebral. El tratamiento debe enfocarse para evitar las secuelas tardías de la enfermedad (64) y se instaura cuando el tumor progresa o se ven afectados tanto la AV como el CV.

Una de las pruebas más utilizadas es la RMN para controlar el volumen de la vía visual anterior (46) aunque existen estudios que demuestran que no existe correlación entre las imágenes de RMN con las pruebas de función visual (61).

Por ello se requieren técnicas menos invasivas, que no necesiten sedación para cuantificar la pérdida de AV y campo visual de manera objetiva. El uso de nuevos instrumentos de diagnóstico en visión proporciona una nueva perspectiva para estudiar las manifestaciones oftálmicas de los gliomas (65).

El Comité de Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis determinó cuáles eran las mejores pruebas para evaluar la función visual en niños con gliomas ópticos para aplicarlas en ensayos clínicos. Los gliomas ópticos generan una pérdida de AV y el objetivo principal en el manejo de estos tumores es preservar la función visual (46).

Dado que el objetivo principal en el manejo clínico de estos tumores es la preservación de la función visual y los resultados de las imágenes del tumor obtenidos por tomografía computerizada (TAC) o por RMN no se corresponden con los resultados de la función visual (35), el Comité consideró la necesidad de desarrollar criterios estandarizados de pruebas para evaluar la función visual y poder utilizarlos en la realización de ensayos clínicos, comparar los resultados obtenidos entre ellos y valorar la eficacia de los tratamientos aplicados.

Las pruebas que el Comité consideró esenciales en la medida de la función visual de los sujetos con GVO fueron los principales componentes psicofísicos de la visión como la AV, CV y la visión del color; potenciales biomarcadores de la función visual, como Potenciales Visuales Evocados (PVE) o Tomografía de coherencia óptica (OCT) y medidas de calidad de vida.

La OCT, como técnica de diagnóstico no invasiva, ha supuesto un paso muy importante ya que permite además de la obtención in vivo de imágenes de la retina y del nervio óptico con alta resolución, cuantificar estructuras oculares. Esta prueba permite estudiar enfermedades neurológicas de forma objetiva y no de manera invasiva. Muchos estudios y ensayos clínicos apoyan la importancia de la OCT en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de neuropatías ópticas por ello se ha convertido en una herramienta importante en la gestión de este grupo de enfermedades (66).

Otras consideraciones que hay que tener en cuenta en la evaluación de la función visual es la presencia de estrabismo, nistagmo, inflamación, palidez del nervio óptico y proptosis.

El Comité determinó la medida de la AV como la prueba principal para medir el resultado funcional en los ensayos clínicos que se realicen en niños con GVO. Para ello es necesario un análisis cuantitativo y estandarizado de la función visual. Se recomiendan las cartas de Teller en pacientes más pequeños y la HOTV para niños más mayores que sean capaces de realizarla (46,67)

La estandarización de la medida de la AV requiere especial importancia dado que es una prueba de la función visual necesaria para iniciar el tratamiento con quimioterapia y los resultados obtenidos tras recibir el tratamiento permiten evaluar la eficacia de este.

Para la medida de AV se deben tener en cuenta ciertas consideraciones como realizarla con la mejor refracción corregida, de forma monocular y que los niños con NF1 pueden tener dificultad en la realización de las pruebas de AV acordes a su edad porque presentan déficit de atención, hiperactividad y/o retraso en el desarrollo. Algunos niños con NF1 solo pueden completar las pruebas de AV destinadas a niños mucho más pequeños. Aunque existe concordancia entre las cartas de Teller y los métodos estándar de AV, no son equivalentes. Las pruebas de Teller sobreestiman la AV cuando la AV es moderada o notablemente anormal, mientras que cierta agudeza de reconocimiento puede sobreestimar la AV cuando la visión es casi normal. Los métodos evaluación de AV basados en la edad y valores normales de AV podrían ser: 0.5-2 años: Cartas de Teller (AV basadas en la edad), 3 años: Figuras LEA (AV 20/40), 4 años: HOTV (AV 20/30), 5 años: Snellen (AV: 20/25) y a los 6 años: Snellen (AV: 20/20). Un protocolo estandarizado para la medida de la AV podría ser las cartas de Teller y el HOTV (68,69).

El tratamiento con quimioterapia detiene la disminución de la AV y estabiliza la visión en un promedio de 5 años. Los potenciales visuales evocados son un indicador más sensible de daño de vía óptica que la AV o apariencia del nervio óptico. Aunque se observe una reducción del tumor o estabilización en un gran porcentaje de pacien-

tes, el daño visual observado con pruebas objetivas de volumen del tumor y la función visual limita los resultados visuales (70)

El resultado más común después de un tratamiento de quimioterapia en pacientes con GVO es la estabilidad. La mayoría de los pacientes con GVO que requieren tratamiento tienen resultados visuales estables en comparación con el resultado visual al inicio del tratamiento. La mejoría de la visión es poco común pero cuando se produce es muy probable que se conserve. Por el contrario, el deterioro de la visión también es poco frecuente, pero cuando esto ocurre, es muy probable que disminuya la visión llegando incluso a la ceguera legal. Por tanto, la mejora de la AV y la estabilidad de la misma son muy probables después del tratamiento con quimioterapia obteniendo un peor pronóstico visual los niños de menor edad, los tumores localizados en el quiasma/hipotálamo y los tumores intraconales significativos (71).

La tasa de mejora de AV en niños con y sin NF1 es la misma, sin embargo, los niños con gliomas esporádicos obtienen peores resultados de AV. La mejor AV inicial, la edad avanzada, la ausencia de tumor postquiasmático y la presencia de NF1 se asocia con mejores resultados de AV y estabilidad de esta (72) aunque cuando el glioma por NF1 se vuelve sintomático, la supervivencia libre de progresión después del diagnóstico de glioma de la vía óptica es más pobre en niños sin NF1. Sin embargo, una vez que se requiere tratamiento, la supervivencia libre de progresión en pacientes esporádicos y pacientes con NF1 coincide (73).

También se puede cuantificar una disminución en el campo visual, la visión del color y la respuesta a la luz de la pupila y aunque son importantes para las evaluaciones visuales generales, su presencia puede coincidir con la pérdida de AV en pacientes con GVO. Probablemente la disminución de la AV esté relacionada con la pérdida de axones de la retina y se puede comprobar con la OCT en niños con GVO. El uso de la OCT puede proporcionar un marcador estructural confiable y cuantitativo de la integridad de la ruta visual que se puede seguir a lo largo del tiempo (68)

La prueba cuantitativa de AV es la medida recomendada para monitorizar la progresión del tumor, la respuesta al tratamiento y la guía para tomar decisiones en estos niños pequeños. Dado que la mayoría de estos niños tiene dificultad para cooperar y completar con precisión las pruebas cuantitativas de AV y CV, se hace necesaria otra prueba relacionada con la pérdida de AV que permita evaluar la integridad de la vía visual. En pacientes con gliomas de bajo grado y agudeza visual normal en el momento del diagnóstico, una disminución de la sensibilidad al contraste parece ser un indicador más sensible de la progresión del tumor que la AV por lo que se podría considerar como otro método no invasivo de seguimiento (74).

Una disminución en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) circumpapilar en uno o más cuadrantes o en el promedio global es altamente predictivo de la pérdida de visión. Así, una disminución del grosor de la CFNR circumpapilar de $\geq 10\%$ es el umbral indicativo de un cambio significativo en la visión (75), por tanto, la OCT permite cuantificar la CFNR a nivel macular y en la papila y

evaluar la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento.

La razón principal para tratar los gliomas de la vía óptica con quimioterapia o agentes biológicos es preservar la visión, ya que estos tumores tienen tasas de supervivencia excelentes y pocas morbilidades relacionadas con la enfermedad. (76).

Para bebés y niños pequeños incapaces de cooperar con una prueba tradicional de OCT se puede utilizar un OCT portátil de dominio espectral aunque para esta prueba se requiere sedación (77,78) y una de las principales desventajas de la RMN frente a la OCT tradicional es que la RMN requiere de sedación. Además, las imágenes obtenidas con RMN no eran predictivas de la función visual.

Avery et al. encontraron una relación entre el grosor de CFNR medidas con OCT y las dimensiones y volumen de la vía visual anterior medida con RMN de alta resolución. Por cada 1 ml de aumento en el volumen de vía visual anterior, el grosor de la CFNR disminuyó aproximadamente en 5 micras. Como los gliomas esporádicos causan pérdidas de visión más graves y frecuentes y una masa tumoral más sólida, en la RMN no queda claro que su volumen afecte al grosor de la CFNR (79).

La disminución de la AV se considera el indicador de GVO clínicamente más relevante mientras que la medida de la AV es el mejor método de seguimiento en los pacientes afectados. Una gran proporción de niños con NF1 tiene un deterioro moderado o severo en una o más áreas de la función cognitiva, principalmente en dificultades de atención que impide que se les pueda evaluar la AV.

Otras pruebas que no requieren la colaboración del paciente como puede ser la función pupilar o la evaluación del nervio óptico, presentan una baja sensibilidad y solo se detectan anomalías en casos avanzados. El análisis de CFNR por OCT tiene una mayor sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos que la valoración de la función visual y la evaluación del nervio óptico. Aunque el uso de la OCT puede estar limitado por temas de cooperación, es menos limitada que las pruebas de la función visual y el campo visual, ya que se requieren unos pocos segundos de cooperación. Aunque la prueba de RMN sigue siendo la prueba de elección en el diagnóstico de los gliomas, no se realiza si no existen signos clínicos como la disminución de la visión. Por ello se debe considerar el análisis de la CFNR por OCT superior al examen de la valoración de la función visual y de la evaluación del nervio óptico en el diagnóstico clínico de glioma de la vía óptica (OPG) en niños con NF1 (77).

Existen varios estudios que demuestran que una pérdida del 10% de CFNR tiene un valor predictivo de pérdida de AV (74,75,80).

El espesor de la CFNR se reduce principalmente en el cuadrante temporal, seguido en orden por nasal, superior e inferior (74).

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento estándar de los niños afectados por gliomas ópticos se realiza principalmente con quimioterapia. La combinación de vincristina/carboplatino es la más utilizada, ofreciendo una excelente supervivencia global y un control tumoral satisfactorio a largo plazo. Este solo se recomienda cuando se detecta una progresión de la enfermedad tras un periodo de observación y control. Esta progresión debe estar documentada clínica o radiológicamente con criterios definidos formalmente como la pérdida de al menos dos líneas de AV (0.2 logMAR), pérdida de campo de visión o incremento de la masa tumoral documentada con técnicas de radiodiagnóstico (81) La instauración de tratamiento de los gliomas ópticos se inicia cuando se detecta una pérdida de AV. Existen determinados pacientes a los que no se les puede medir la AV ni el CV por falta de colaboración debidas a la edad o por el retraso cognitivo a consecuencia de la enfermedad. Por ello, es interesante encontrar nuevas maneras de medir la progresión de la enfermedad de una manera objetiva.

Dada la relación que existe entre el adelgazamiento de CFNR y la pérdida de AV, la realización de una OCT en pacientes afectados de GVO podría sustituir la prueba de AV en estos pacientes. Los gliomas parecen ser los responsables de la pérdida de fibras nerviosas de carácter permanente y esta pérdida suele producirse antes de que la pérdida de AV llegue a manifestarse clínicamente. Los valores numéricos de espesor de la CFNR permiten realizar un seguimiento y detectar cuando los valores dejan de ser normales y empiezan a acercarse

a los valores límite o incluso a ser patológicos. Cuando se reduce el espesor de la CFNR en un 10% en uno o más cuadrantes o en el espesor medio global de la papila es muy probable que los pacientes ya estén afectados por una pérdida de visión (80).

La cuantificación de pérdida de fibras nerviosas puede ser útil tanto en la toma de decisiones a la hora de instaurar un tratamiento como para evaluar la evolución y la eficacia de este en los gliomas ópticos.

Al ser la OCT una prueba objetiva, se puede valorar la inclusión de esta en el seguimiento y control de los gliomas ópticos.

Se requiere de la realización de estudios que permitan asociar la cuantificación de pérdida de AV con la disminución de espesores en la CFNR.

El comportamiento clínico de los gliomas y las respuestas al tratamiento quimioterápico son difíciles de predecir, por ello, la decisión de elaborar este trabajo de investigación que permita relacionar la pérdida de AV por gliomas ópticos con la disminución del espesor de la CFNR.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La finalidad de este estudio es encontrar una relación entre la pérdida de fibras nerviosas en el nervio óptico detectadas mediante la realización de una OCT y la pérdida de AV y/o de CV en pacientes afectados por gliomas ópticos. Para ello se postulan varias hipótesis a analizar en esta tesis.

- 3.1. Dado el largo recorrido por la vía óptica del axón de la célula ganglionar de la retina que forman las fibras nerviosas que conforman el nervio óptico, estas se pueden ver afectadas ante un glioma óptico presente en la vía óptica pudiendo ser valorados cambios en el espesor de la capa de fibras nerviosas.
- 3.2. Existe una correlación entre los cambios en la CFNR y la pérdida de la AV ante gliomas de la vía óptica.
- 3.3. La presencia de glioma en la vía óptica afecta al haz de fibras nerviosas del nervio óptico pudiendo verse afectado el campo visual de los pacientes que padecen este tipo de gliomas.
- 3.4. La disminución del espesor de fibras nerviosas conlleva una limitación en la información que se dirige al cerebro como la discriminación de los colores o la correcta función pupilar.
- 3.5. La motilidad ocular, el CV y la función pupilar se ve afectada en este tipo de tumores afectando a la AV.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar cambios en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina con la OCT en sujetos que presenten gliomas ópticos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la posible relación entre la pérdida de AV y la disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina medida con OCT en pacientes afectados de gliomas ópticos.
- Evaluar si la OCT para la medida del espesor de la CFNR de la retina podría ser una prueba objetiva que relacione la disminución de la AV con una disminución del espesor de la CFNR de manera que no se necesite la participación del paciente como es la medida de la AV para detectar la pérdida de fibras.
- Comprobar si la pérdida de fibras nerviosas cambia en función de la localización del glioma.
- Comparar la afectación del campo visual de estos pacientes con un grupo de pacientes normales (grupo control).
- Valorar si la presencia del glioma provoca alguna restricción de la motilidad del globo ocular.
- Determinar la capacidad en la detección del color y la función pupilar en pacientes con gliomas ópticos para evaluar la integridad de la vía visual.

MATERIAL Y MÉTODO

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

5.1.1. Procedimiento selección muestra

En el estudio transversal se evaluaron 98 ojos pertenecientes a 26 casos de pacientes del Hospital La Fe, de Valencia con edad de 14.70 ± 9.71 años (3-41), que presentaban gliomas en el nervio óptico, en el quiasma o en ambas localizaciones simultáneamente que forman parte del grupo estudio, y un grupo control formado por 25 casos de pacientes sanos y emétopes extraídos aleatoriamente de los datos de pacientes del Hospital de la Ribera, de Alcira con edad de 13.71 ± 7.50 años (4-30), a los que se les realizaron las pruebas de OCT, AV, color, CV, función pupilar y motilidad ocular. Se descartó un ojo por evisceración y tres por no presentar glioma en la vía óptica a evaluar

La toma de medidas del estudio del grupo de gliomas se llevó a cabo en el Hospital Universitario y Politécnico "La Fe" de Valencia en el Departamento de Oftalmología Infantil bajo la supervisión del Dr. Honorio Barranco entre los años 2017 y 2021, y se escogió por ser el Hospital centro de referencia de la Comunidad Valenciana en la valoración de tumores cerebrales pediátricos.

Para conseguir sujetos ya diagnosticados que desearan participar en las valoraciones visuales de esta tesis, se realizó una primera búsqueda en el año 2017 en la base de datos del hospital de pacientes oncológicos con diagnóstico de gliomas cerebrales (n=152, siendo

n el número de pacientes) proporcionada por la oncóloga de dicho hospital. Tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes del listado proporcionado, se descartaron 25 casos de pacientes que habían fallecido a causa de sus gliomas. Posteriormente, se llevó a cabo una segunda búsqueda en el año 2019 para incluir más pacientes a la lista de casos (n=14). Tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes de este segundo listado proporcionado, se descartó 1 caso que había fallecido a causa de su glioma.

Adicionalmente se realizó una selección de pacientes que acudían a la consulta de oftalmología siguiendo un protocolo de revisiones de su visión por presentar un glioma óptico. Se incluyeron cinco casos nuevos diagnosticados de glioma óptico en la consulta de Oftalmología Infantil durante la realización del trabajo. El resto de los sujetos ya estaban incluidos en los listados previos proporcionados por el Departamento de Oncología del hospital.

Finalmente, se revisaron las historias clínicas de los 145 sujetos potenciales. De entre los posibles casos se incluyeron algunos pacientes no pediátricos, que fueron diagnosticados y tratados en su día de sus gliomas en el departamento de Oftalmología Infantil del hospital "La Fe", pero que continúan realizando el control de sus gliomas en el hospital.

Se encontró en la base de datos una amplia variedad de diagnósticos. En este estudio nos interesan los gliomas que involucran a uno o los dos nervios ópticos, con o sin afectación quiasmática y/o retroquiasmática, por lo que tras una revisión exhaustiva de los historia-

les clínicos de los pacientes encontrados y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra para el grupo de estudio clínico transversal con 26 sujetos (11 hombres y 15 mujeres) diagnosticados de gliomas del nervio óptico del Hospital Universitario y Politécnico de “La Fe” de Valencia. La edad media fue de 14.70 ± 9.71 (rango de edad de 3 a 41 años).

De los 26 sujetos de estudio, 15 casos tuvieron el diagnóstico confirmado de padecer neurofibromatosis tipo 1 (NF1). De los 52 ojos, se descartó uno por evisceración y tres ojos por no estar afectados por glioma óptico. Finalmente, en el estudio se analizaron 48 ojos pertenecientes a sujetos del grupo que presentaba gliomas ópticos.

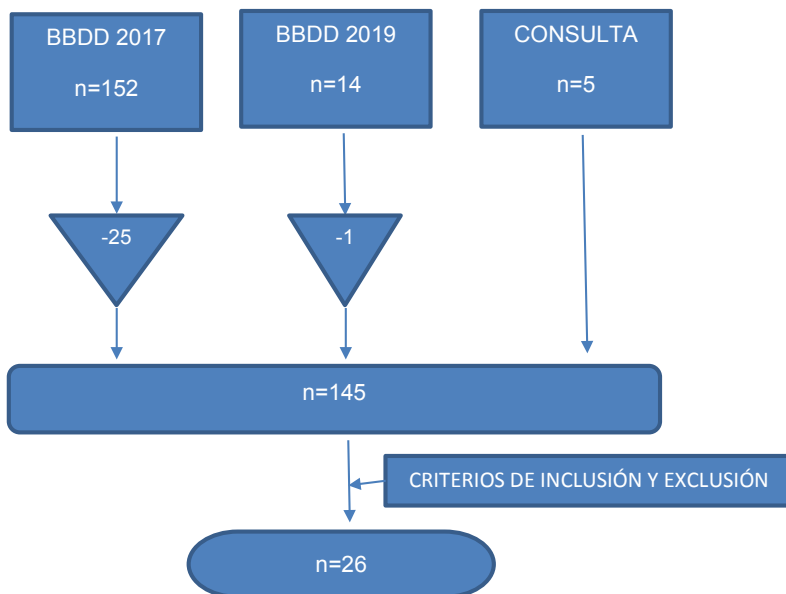


Figura 25. Flujo de selección del proceso de selección (n=número de sujetos).

En la Figura 25 se muestra el flujograma del proceso selectivo realizado para el grupo estudio.

Para poder realizar valoraciones de los posibles cambios en los resultados de las pruebas se utilizó un grupo control cuyas medidas se realizaron en el Hospital de la Ribera (Alcira, Valencia). Este grupo estuvo compuesto por pacientes normales con rango de edades similares al grupo de estudio. El grupo control estuvo formado por 25 sujetos sanos y emétopes (15 mujeres y 10 hombres) con $AV \geq 0$ en uno o ambos ojos por lo que el total de ojos examinados fue de 50 en cada grupo control. La edad media fue de 13.71 ± 7.50 (rango de edad de 4 a 30 años).

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València con número de procedimiento H1505456667958 cumpliendo los principios fundamentales establecidos de la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

5.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

Para la inclusión en el estudio se siguió el siguiente criterio en cada persona en base al grupo de pertenencia:

Grupo estudio:

- Sujetos vivos con diagnóstico de glioma de la vía óptica en un ojo
- que afectara al nervio óptico, al quiasma o que estuviera localizado en ambos sitios a la vez.
- Sujetos que colaborasen en la realización de las pruebas.
- Sujetos de los que se obtuvieran resultados confiables en las pruebas realizadas.

Grupo control:

- Sujetos sanos sin problemas visuales u oculares.
- Tener una AV en visión lejana de 0 en logMAR o mejor en cada ojo separadamente.
- No presentar alteraciones oculomotoras, del color o pupilares.
- Disponer de una función retiniana/neural normal.
- No tomar medicación que pudiese influir en los resultados.

Siendo descartados para el estudio aquellos participantes que incumpliesen alguno de los criterios anteriormente citados.

5.2. PRUEBAS A REALIZAR

Se realizaron varias pruebas para evaluar la integridad de la vía visual. Siguiendo la orientación del Comité de Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis que consideró como biomarcadores potenciales de la función visual la medida de la

agudeza visual (AV), el Campo Visual (CV), pruebas de visión del color, la valoración del disco óptico, el estrabismo, nistagmo, proptosis, potenciales visuales evocados (PVE) y la OCT (82).

A continuación, se muestran las pruebas que se realizaron en esta tesis:

5.2.1. Medida de la agudeza visual con alta y baja sensibilidad al contraste

La AV es la prueba más utilizada para medir la función visual de los pacientes. Mide la capacidad del sistema visual humano para detectar la presencia o ausencia de los objetos (agudeza de detección), percibir dos puntos separados por un ángulo mínimo de resolución como dos puntos diferentes (agudeza de resolución) y reconocer formas, detalles y la orientación de los objetos (agudeza de reconocimiento). Para presentar una AV óptima se tiene que integrar tanto el ajuste óptico de las estructuras del ojo como el perfecto funcionamiento de la vía visual y la corteza cerebral (83). La evaluación de la AV es una prueba muy importante en niños con gliomas ópticos ya que la disminución de esta es una indicación para iniciar el tratamiento.

Para las medidas de AV se utilizan los test logarítmicos de AV con alto y bajo contraste. Estos test presentan una progresión de tamaño logarítmica en las letras, lo que implica un valor constante de un nivel al otro; el mismo número de letras en cada línea; legibilidad igual o similar y puntaje clínico en unidades LogMAR; así como un método para dar crédito a cada letra adicional leída correctamente. Estos

nuevos factores han conferido a la medición de la agudeza visual mayor confiabilidad, exactitud y reproducibilidad (69)

Se emplearon en esta tesis pruebas estandarizadas que ofrezcan los resultados en forma logarítmica ya que una pérdida de dos líneas en esta escala implica el inicio del tratamiento. Se utilizó una prueba logarítmica para alto contraste "Chart 2000" y el test SLOAN para bajo contraste con valores para ser utilizados a 4 metros pudiéndose variar, en caso de necesidad, la distancia de presentación para el cálculo de la AV. El test logarítmico para alto contraste "Chart 1" y el test de SLOAN son optotipos formados por letras que están diseñadas sobre cuadrículas (Figura 26 y 27).

Estos tests están diseñados para presentarse a 4 metros, pero se puede modificar la distancia de presentación y calcular la AV alcanzada en aquellos pacientes que no consiguen ver los optotipos a 4 metros. En ellos el tamaño de la letra es la única variable que cambia de un nivel a otro. Cada nivel tiene cinco letras y ese número es constante en cada nivel siendo el espacio entre ellas proporcional al tamaño de la letra.

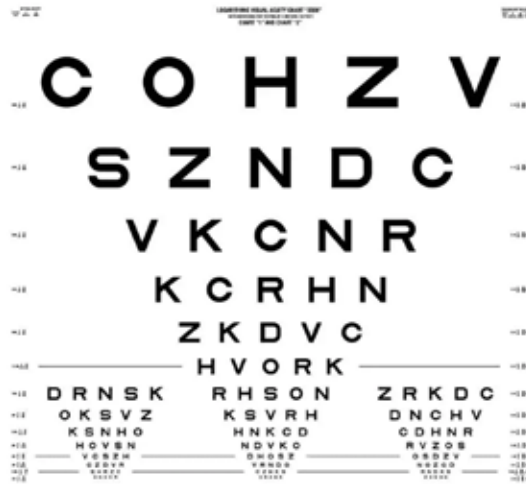


Figura 26: Test logarítmico para alto contraste “Chart 1” utilizado en el estudio.

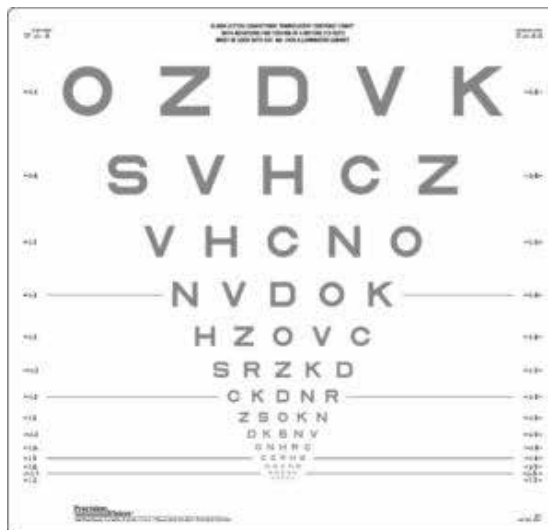


Figura 27: Test SLOAN de bajo contraste utilizado en el estudio.

Se utiliza la notación logMar en la que una AV de 1 en escala decimal tiene un mínimo ángulo de resolución (MAR) de 1' y su anotación en logMAR es 0.0 mientras que si la AV es de 0.5 tiene un MAR de 2' y logMAR de 0.3 (84)

En el estudio realizamos la medida de la AV con alta y baja sensibilidad al contraste utilizando el test logarítmico "Chart 1" para alta sensibilidad al contraste y el test SLOAN para baja sensibilidad al contraste. Los optotipos se presentaron a 4 metros y se anotó la AV obtenida. Cuando algún caso presentaba una AV muy deprimida, se presentaban los optotipos a una distancia inferior y se calculaba la AV correspondiente a la distancia de presentación del test.

La medida de la AV se realizó de forma monocular manteniendo el otro ojo ocluido con un parche. No se realizó la medida de la AV binocular porque en este estudio nos interesaba evaluar la vía visual de cada ojo por separado.

En esta tesis se utilizaron los mismos optotipos en todas las medidas de AV realizadas y bajo las mismas condiciones de iluminación.

En el análisis, definimos el impedimento visual como una variable binaria que toma el valor de uno si el sujeto tiene un impedimento visual nada o ligero ≤ 0.5 con la AV corregida obtenida con el test de alto contraste, y de dos con un impedimento leve o moderado > 0.5 con la AV corregida obtenida con el test de alto contraste. Se tuvo en cuenta la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (International Statistical Classification of

Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2019) (85).

5.2.2. Evaluación de la función pupilar

La evaluación de la función pupilar está considerada como una prueba neurológica ya que de ella podemos obtener información del estado de las vías visuales anteriores, de las vías pupilares aferentes y de las vías oculosimpáticas. Para obtener una buena visión, es necesario que funcione la vía aferente pero también que quede regulada la cantidad de luz que entra en el ojo, así como la detección de si un objeto está cerca o lejos.

- Reflejo pupilar: variación del diámetro de la pupila ante diferentes intensidades de luz. Se produce tras varias sinapsis en el recorrido de la vía visual. La activación de las células fotorreceptoras de la retina transmite el estímulo en el área pretectal, la información es transmitida tras establecer sinapsis al núcleo accesorio del nervio oculomotor (parasimpático) (núcleo de Edinger-Westphal) y el centro cilioespinal de la médula espinal (13).
- Contracción de la pupila: desde el núcleo accesorio del nervio oculomotor la información se transmite al ganglio ciliar y, tras establecer sinapsis alcanzan el músculo esfínter de la pupila (miosis).
- Dilatación de la pupila: tras establecer sinapsis en el centro cilioespinal de la médula espinal y de nuevo en el ganglio

cervical superior, las fibras simpáticas posganglionares alcanzan el m. dilatador de la pupila con las arterias de este (midriasis).

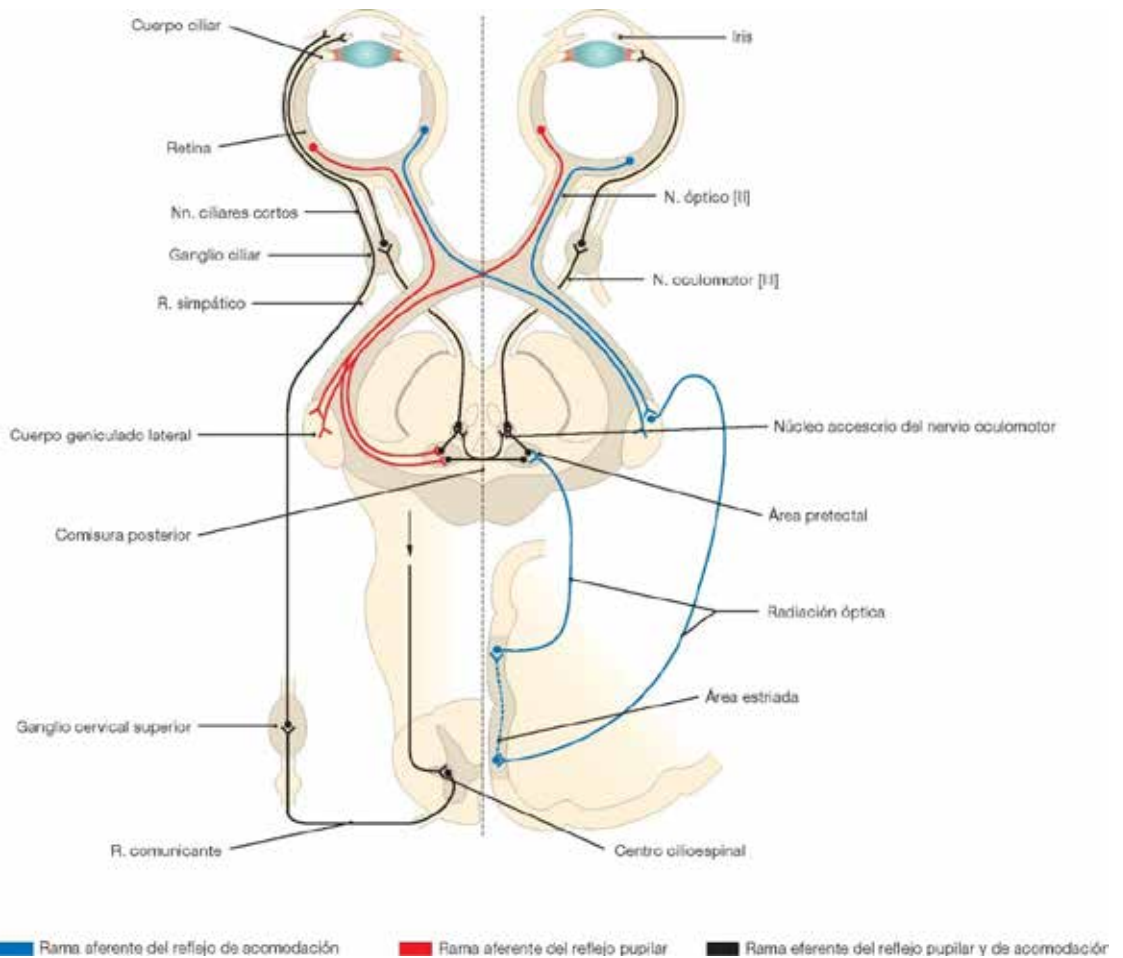


Figura 28. Respuesta pupilar ante un estímulo luminoso (izquierda) y acomodativo (derecha) (9).

La exploración de la función pupilar se realizó con una linterna puntual para evaluar la respuesta a la luz y bajo las mismas condiciones de iluminación fotópicas en todos los sujetos. Se le pidió al sujeto que mirase un optotipo de lejos y se le iluminó con la linterna por la parte lateral el ojo derecho observando la pupila del ojo que iluminamos para valorar la respuesta directa. Se realizó la misma prueba con el ojo izquierdo. También se evaluó la respuesta consensual. Al iluminar el OD se observó la reacción pupilar en el OI y viceversa. Finalmente se realizó la iluminación alternante de ambos ojos para descartar un defecto pupilar aferente relativo.

5.2.3. Evaluación de la motilidad ocular

El estudio de la motilidad ocular nos permite evaluar los movimientos oculares en las nueve posiciones de mirada y descartar cualquier restricción provocada por el tumor. De esta forma se evalúa el funcionamiento de los seis músculos extraoculares que están involucrados en el movimiento de los ojos.

En la figura 29 podemos observar el anillo tendinoso de Zinn y las inserciones musculares al globo ocular. En posición primaria de mirada (PPM) el eje visual y el eje de la órbita difieren en 23° .

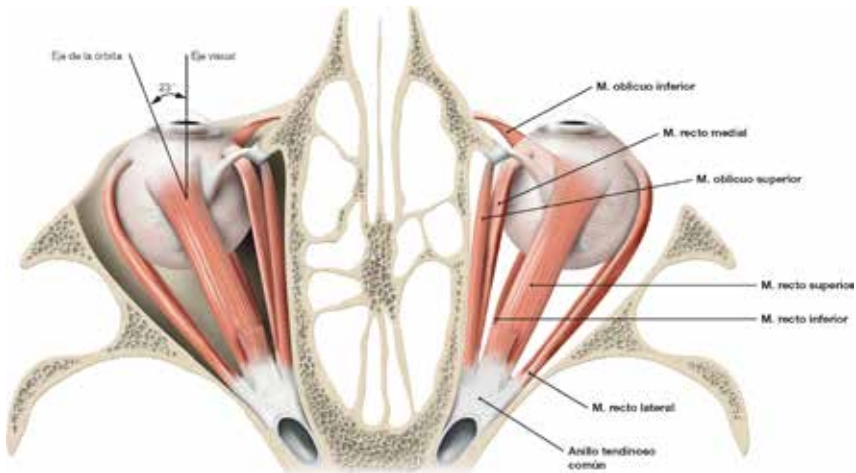


Figura 29: Visión superior de los músculos extraoculares del globo ocular (13).

La evaluación de la motilidad del globo ocular se realiza mediante pruebas de seguimiento en las nueve direcciones principales de mirada (al frente, derecha, izquierda, arriba, abajo, arriba y a la izquierda, arriba y a la derecha, abajo y a la izquierda, y abajo y a la derecha). En la figura 30 se representan los músculos que se activan en cada dirección para los dos ojos.

Se le indicó al paciente que siguiera la luz de la linterna con los ojos sin mover la cabeza. La prueba se realizó en un primer momento de forma binocular evaluando las versiones para tener una estimación global del funcionamiento de los músculos extraoculares. Seguidamente, si observamos alguna anomalía, se analizaron las ducciones, que son los movimientos monoculares, para detectar la función de los músculos de cada ojo por separado.

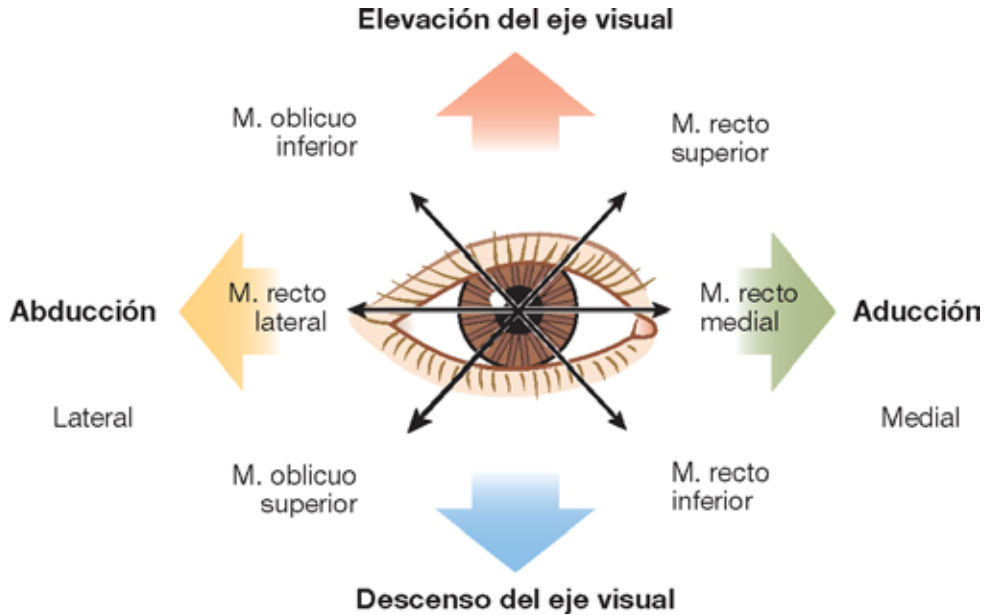


Figura 30. Función de los músculos extraoculares (13).

5.2.4. Prueba de visión del color

El cerebro procesa la imagen percibida tras la transformación de la misma en tres imágenes: la primera es la que se transforma en los fotorreceptores, la segunda se realiza a nivel de las células bipolares y la tercera en las células ganglionares que son las que llevan la información al córtex visual (86).

En la retina tenemos dos tipos de fotorreceptores: los conos y los bastones.

Los bastones responden a condiciones fotolumínicas bajas y solo disponen de un tipo de pigmento, la rodopsina, que no nos permite diferenciar los colores.

Los conos responden a condiciones fotolumínicas elevadas como las que se dan en condiciones diurnas y podemos encontrar tres tipos de conos diferentes en función de los pigmentos u opsinas que contengan y que presentan a su vez una sensibilidad espectral diferente. Cuando nos encontramos en situaciones con iluminación fotópica, los conos se estimulan y somos capaces de discriminar los colores, en cambio en condiciones de iluminación escotópica, funcionan los bastones que nos permiten apreciar el nivel de luminosidad, pero no la percepción de los colores (87).

La visión del color es tricromática, es decir podemos obtener cualquier color con la mezcla de tres colores primarios. Por ello, tenemos tres tipos de conos con sensibilidades espectrales diferentes, es decir, sus pigmentos son sensibles a longitudes de onda diferentes, así tenemos conos más sensibles a longitudes de onda largas o conos L, conos sensibles a longitudes de onda medias o conos M y conos sensibles a longitudes de onda corta o conos S. La distribución de los diferentes tipos de conos no es homogénea. La proporción de conos en la mácula, según De Valois sigue una proporción L:M:S tal que 10:5:1, siendo los conos tipo S muy escasos en la zona macular (88) .

Una forma de comprobar que la vía visual funciona correctamente es mediante la realización de pruebas de detección del color. Entre las diferentes pruebas de detección del color, encontramos los test de ordenación que consisten en ordenar un conjunto de piezas de colores que presentan la misma luminosidad en orden según se parezcan empezando por una pieza que siempre es la primera (87).

La prueba de la visión del color de Farnsworth Munsell D-15 (Figura 31) es una versión reducida de 15 piezas del Farnsworth Munsell 100 Hue Test que consta de 100 piezas. Esta prueba consiste en ordenar las piezas que son botones de colores de acuerdo con el primer botón de referencia que siempre es el mismo. Debe colocar al lado el botón que más se parezca en color y así hasta completar las 15 piezas. Esta prueba detecta defectos en la visión del color como ceguera para los colores rojo-verde, amarillo-azul u otros defectos del color. (89)



Figura 31: Prueba Farnsworth Munsel D15 (89).

En este caso lo que se pretende es encontrar alguna alteración en la visión de los colores no tanto a nivel de discromatopsias congénitas sino por una lesión de la vía óptica que pueda afectar a la percepción de los colores. La percepción de la visión de los colores se realiza en el área V4 de la corteza estriada. Si detectamos alguna anomalía en la visión de los colores podemos suponer que algún tramo de la vía visual está afectado por el glioma (87,89).

La prueba se realizó de forma monocular para detectar alguna anomalía cromática en la vía óptica provocada por la interrupción de la transmisión de la información neuronal al cerebro y podría verse afectada la vía visual de un ojo y la del otro no. La prueba consistió en ordenar 15 botones de colores empezando desde un botón inicial e ir colocando a su lado el botón del color más parecido hasta ordenar los 15 botones.

5.2.5. Prueba del campo visual

Con la medida de la AV y las pruebas de color evaluamos la función visual de la fovea que es la localización anatómica del ojo que nos permite la apreciación de los detalles finos y la discriminación del color entre otras muchas características del proceso de visión. La fovea ocupa una porción inferior al 1% del campo visual por lo que para evaluar la integridad del campo visual necesitamos realizar una prueba que evalúe cuantitativamente la función visual periférica como es la perimetría visual (90).

La campimetría o perimetría visual es una prueba visual que se realiza para evaluar el CV. En función de la localización de la lesión a lo largo de la vía óptica y de la vía visual obtendremos un patrón de pérdida de visión determinado que nos permitirá localizar el tumor desde el nervio óptico hasta la corteza visual occipital que es donde la imagen es finalmente procesada.

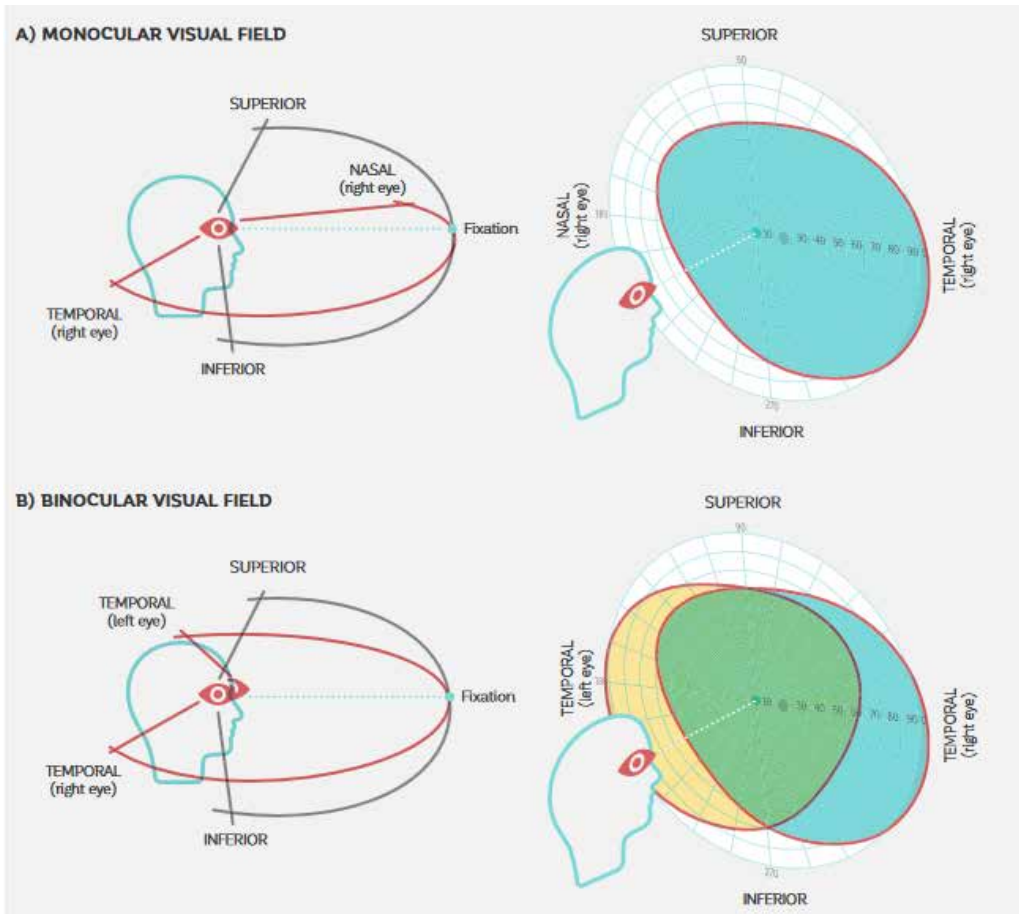


Figura 32. Extensión espacial de un campo visual normal. A. Campo visual monocular. B. Campo visual binocular (63).

El campo visual monocular comprende todo el espacio que un ojo puede ver en un instante teniendo la mirada fija en un punto y está limitado por las características anatómicas de la persona. Las dimensiones monoculares del campo visual en una persona normal comprenden hasta los 60° a nivel superior y hasta los 70°-75° a nivel inferior. En sentido horizontal el campo visual se extiende nasalmente hasta los 60°-65° y en sentido temporal hasta los 100°-105° (62). Las

características anatómicas del paciente pueden hacer variar estos valores. No obstante, el área de extensión de los 30° alrededor del punto de fijación es donde se concentran la mayor densidad de células ganglionares retinianas por lo que es más susceptible de ser evaluado (57).

Para el análisis del campo visual en el estudio se utilizó el campímetro computerizado Humphrey (Zeiss, versión 5.1.2) (Figura 33). La prueba se realizó de forma monocular y con la compensación óptica de los sujetos del estudio.



Figura 33. Campímetro de Humphrey.

La prueba consiste en proyectar sobre una cúpula estímulos luminosos de diferentes intensidades en diferentes localizaciones del CV. El paciente debe ir con su defecto refractivo compensado y la prueba se realiza de forma monocular y con iluminación ambiente muy reducida incluso en oscuridad. Cuando el paciente percibe la luz, aprieta el pulsador y queda registrado en el campímetro. Se pueden elegir dos tipos de estímulo:

- Estímulo blanco sobre fondo blanco.
- Estímulo azul sobre fondo amarillo.

Al realizar una campimetría con el campímetro Humphrey debemos considerar los siguientes parámetros (Figura 34. Círculo amarillo):

- ✓ Iluminación de Fondo. La iluminación de fondo utilizada son 31.5 Apostilbs (Abs).
- ✓ Tamaño del Estímulo. Se representa en números romanos del I al V. El tamaño I corresponde a un tamaño de 0.25 mm^2 , el II a 1 mm^2 , el III a 4 mm^2 , el IV a 16 mm^2 y el V a 64 mm^2 .
- ✓ Intensidad del Estímulo. La intensidad del estímulo utilizado nos da el valor de sensibilidad de la retina a ese estímulo.
- ✓ A mayor intensidad del estímulo, menor sensibilidad de la retina en ese punto y viceversa.
- ✓ Duración del Estímulo. La duración del estímulo es de 0.2 segundos (s).
- ✓ Control de la Fijación. El campímetro dispone de un sistema de

control de la fijación mediante el cual tiene localizada la mancha ciega y proyecta de forma periódica estímulos en esa zona que el paciente no debe responder a ellos. Si detecta el estímulo significa que ha perdido la fijación.

El campímetro dispone de dos tipos de estrategias para analizar el CV:

- Estrategia Supraumbral. Se realiza para explorar el CV a modo de screening. Solo detecta la capacidad que tiene un paciente de ver un estímulo o no verlo. Se proyectan 4 estímulos en el CV para detectar el umbral y si el paciente es capaz de verlos, posteriormente se proyectan los estímulos con intensidad de 5 dB sobre el umbral. Si el paciente no los ve, el campímetro detecta ese estímulo como un escotoma (57).
- Estrategia Umbral. Esta estrategia permite obtener la sensibilidad que tiene el paciente en cada punto de su CV. Para detectar el umbral, el estímulo se presenta con una intensidad superior a la esperada. Si el paciente ve el estímulo, se disminuye la intensidad en pasos de 4 dB hasta que el paciente no lo percibe. A continuación, se incrementan 2 dB la intensidad del estímulo hasta que el paciente lo visualice de nuevo. El valor obtenido representará el umbral de sensibilidad del paciente para ese punto. Si el paciente no es capaz de ver por primera vez el estímulo, en lugar de disminuir la intensidad en pasos de 4 dB, se aumenta la intensidad la misma cantidad (57).

Existen otras estrategias que reducen el tiempo de exploración

sin perjudicar la fiabilidad de los resultados. Son la estrategia FastPac o la SITA. La SITA-Standard tiene una duración entre 4 y 5 min y la SITA-Fast entre 3 y 4 min.

Un escotoma absoluto es aquella localización del CV en la que el paciente es incapaz de percibir algún estímulo luminoso. Un escotoma relativo es aquella localización en la que la sensibilidad aparece reducida.

En la interpretación de una campimetría debemos ser capaces de analizar los resultados obtenidos y los índices de fiabilidad que nos indicarán si la prueba es válida o no (Figura 34, recuadro rojo). Estos índices son:

- Pérdidas de fijación: Se valora la posición del ojo sobre el punto de fijación. Para valorar este índice de fijación se proyectan sobre la mancha ciega estímulos que no deberían ser percibidos por el paciente. Si el paciente es capaz de verlos, se consideran una pérdida de fijación. Si las pérdidas de fijación exceden del 20% aparece el símbolo (XX) y los resultados obtenidos en la campimetría no son fiables.
- Falsos positivos: Son respuestas afirmativas del paciente a estímulos que no se han presentado. El límite para considerar una prueba válida es del 20%.
- Falsos negativos: Son estímulos con intensidad más elevada del umbral del paciente que debería verlos y no los ve. Se deben al cansancio o distracción del paciente. Un exceso del 20%

invalida la prueba.

En la valoración de una campimetría se comprueban los datos del paciente y se valora en primer lugar el mapa de grises (Figura 34. Círculo azul). Es el más gráfico de todos, pero el más impreciso ya que pequeños escotomas pueden pasar desapercibidos, por esta razón, nunca se debe emitir juicios definitivos a partir del mapa de grises.

A la izquierda del mapa de grises se encuentra el mapa numérico (Figura 34. Círculo naranja). En él se representa el umbral de sensibilidad en cada punto del CV explorado y su valor se expresa en dB.

Para entender el mapa numérico, se representan los mapas diferenciales:

- Mapas de Desviación Total (Figura 34. Círculos verdes)

Compara los valores obtenidos por el paciente con los valores esperados en personas de su misma edad. Los valores negativos indican que el paciente tiene menor sensibilidad a la intensidad del estímulo que los valores normales esperados para su edad. Debajo de este mapa aparece un mapa de símbolos que expresa la probabilidad (valor P) de encontrar el defecto detectado en un paciente de la misma edad que no presente patología.

- Mapas de Desviación del Modelo (Figura 34. Círculos rosas)

Es un mapa en el que el programa de análisis estadístico corrige los resultados superiores e inferiores a lo esperado para la edad del paciente. En este mapa se confirman los escotomas. En el mapa inferior se representa la probabilidad de que aparezca un determinado defecto en un paciente normal de esa edad.

El campímetro proporciona unos índices globales que aportan información relevante para la valoración de las campimetrías (Figura 34. Cilindro marrón). Miden pérdidas difusas y localizadas del CV y proporcionan información numérica cuantitativa de fácil interpretación:

- ✓ DM: Desviación Medida o Defecto Medio. Es la desviación del modelo del campo medio. Se calcula por la diferencia entre el valor de sensibilidad media obtenido por un paciente y el valor de sensibilidad media normal de los puntos examinados.
- ✓ DSM: Es la desviación estándar del modelo. Muestra la irregularidad de la superficie de la Colina de Visión del paciente respecto a un grupo de sujetos normales de su misma edad. No refleja defectos generalizados, pero se afecta mucho en los localizados por ello da información de los escotomas. Cuantifica la diferencia entre puntos adyacentes. Si existe una depresión generalizada, el valor DSM será bajo e indicará una disminución de la colina uniforme. En cambio, un valor DSM elevado indicará una superficie de la Colina irregular ya que existe una diferencia de sensibilidad del punto correspondiente al escotoma y el adyacente que es presenta una sensibilidad normal.
- ✓ FC: Fluctuación a Corto Plazo. Este índice analiza la consistencia de las respuestas del paciente. Para calcularlo se realizan

dos mediciones en diez puntos seleccionados del CV. Si el valor de FC es elevado, pero el resto de las pruebas se han realizado correctamente, puede ser indicativo de patología ocular inminente.

- ✓ DSPC: Es el valor DSM corregido. Se calcula tras volver a medir en todas las localizaciones que nos proporcionan el valor DSM con la FC. Se compara con la Colina de Visión normal para un paciente de esa edad y se obtiene la irregularidad que provoca la pérdida de CV.
- ✓ PHG: Es la Prueba del Hemicampo del Glaucoma. Evalúa el daño provocado por el glaucoma. Compara cinco zonas de la mitad superior del CV con las correspondientes simétricas en el campo inferior pudiéndose obtener las siguientes respuestas:
 - Fuera de los límites normales. Cuando alguna de las zonas analizadas, la superior o la inferior obtienen un $P < 1\%$ o dos de las cinco zonas presentan valores inferiores al valor normal en un $P < 0.5\%$
 - Caso dudoso. Cuando cualquier zona de la mitad superior del campo difiere de la mitad inferior en un nivel entre $P < 3\%$ pero superior a $P < 1\%$.
 - Reducción Generalizada de la Sensibilidad. La altura de la Colina se reduce de forma uniforme en un nivel $P < 0.5\%$
 - Sensibilidad Anormalmente Elevada. La altura de la Colina está elevada en su totalidad en un nivel $P < 0.5\%$. No se compara la zona superior con la inferior.

- Dentro de los Límites Normales. Cuando no se dan los anteriores casos.
- ✓ VFI: Es el índice de campo visual que se mide en porcentaje y representa la sensibilidad normal corregida por edad del campo visual de cada paciente. Representa el porcentaje de visión útil del paciente y la tasa de pérdidas de células ganglionares, por lo que resulta especialmente útil en la evaluación de la progresión de las patologías en las que se vean afectadas este tipo de células. El valor oscila entre 0% para pacientes con el campo visual totalmente abolido y el 100% para paciente con el campo visual normal.

En la realización de las campimetrías se ha utilizado la campimetría Central 24-2, prueba de umbral, una iluminación de 31.5 ASB, un tamaño III de estímulo, color blanco y la estrategia SITA-Fast para niños más pequeños y la SITA-Standard para aquellos pacientes capaces de realizar la prueba durante más tiempo.

Como índices de campo visual para esta tesis doctoral se tuvieron en cuenta la Desviación media (DM), la desviación estándar del modelo (DSM) y el VFI, que es un índice de campo visual que realiza la DM y está diseñado para mejorar la correlación con pérdidas de células ganglionares.

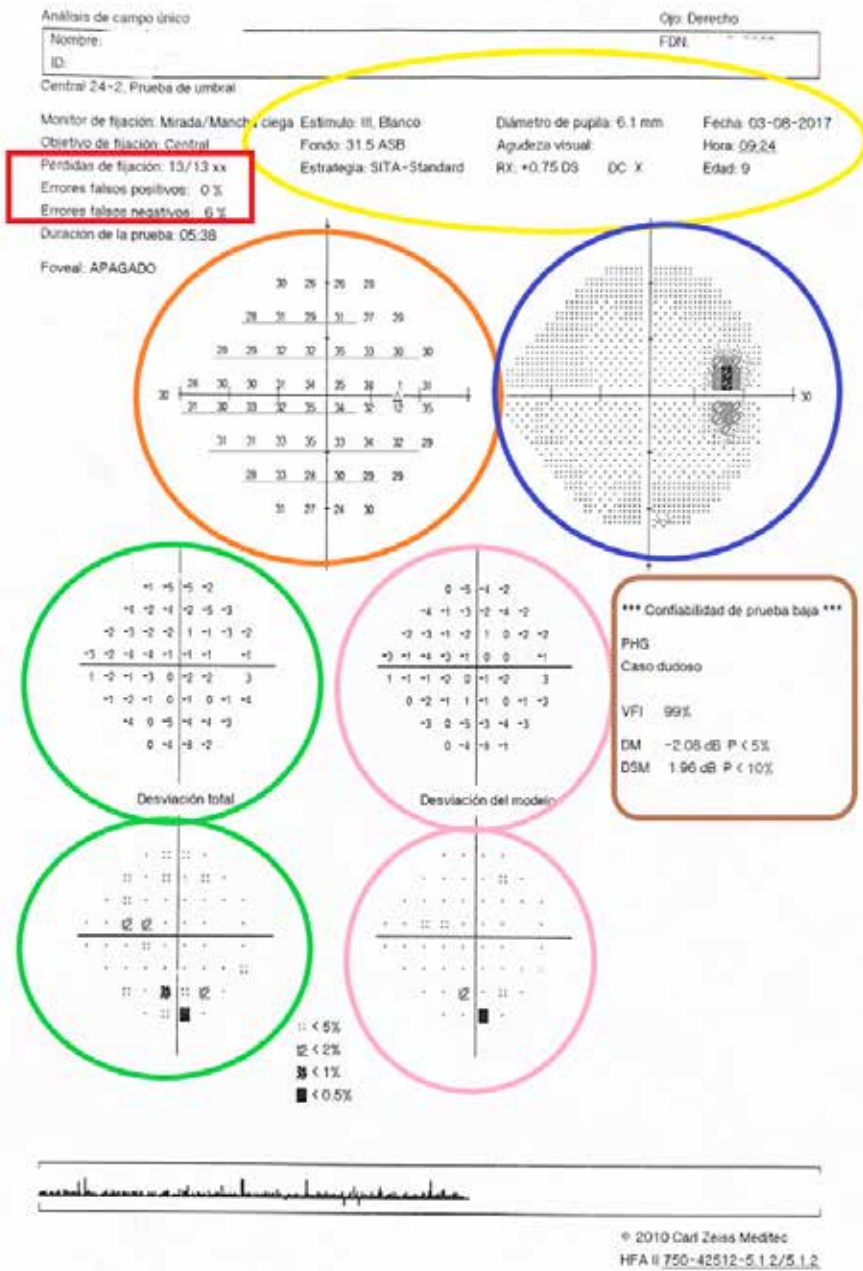


Figura 34. Campimetría realizada a un paciente con glioma óptico incluido en el estudio. Imagen cedida por el Dr. Barranco.

5.2.6. Tomografía de coherencia óptica

Las neuropatías ópticas son trastornos neurooftalmológicos que provocan una disminución de la AV y una alteración de los colores. Una de las técnicas de diagnóstico por imagen más innovadoras utilizadas recientemente es la tomografía de coherencia óptica (OCT) mediante la que se pueden analizar determinadas estructuras específicas de la retina realizando una exploración en tiempo real, sin contacto, in vivo y que proporciona imágenes transversales y volumétricas de la retina con una resolución cercana a la de la histología (66,91).

La OCT es una técnica de imagen no invasiva, de no contacto y muy sensible ampliamente utilizada en oftalmología que consiste en realizar cortes tomográficos micrométricos sobre el tejido que queremos estudiar y pudiéndolo realizar de forma objetiva y no invasiva (92). Permite medir los espesores de la capa de fibras nerviosas en la retina, lo que permite la detección de inflamación o atrofia de la capa de fibras siendo una técnica muy eficaz en la detección de daño axonal temprano pudiendo predecir el resultado visual (66).

Como en los gliomas de la vía óptica podemos encontrar compresión de las fibras en el recorrido de la vía óptica y en el quiasma debido al crecimiento del tumor, esta técnica resulta de gran utilidad para predecir la afectación de las fibras.

La tomografía óptica computerizada se realizó con un OCT Zeiss Cirrus (versión 11.0.0.29946). Los parámetros de disco óptico se obtienen según protocolo "RNFL and ONH: Optic Disc Cube 200x200"

en el que las imágenes se obtienen dentro de un círculo de 3,46 mm de diámetro de manera uniforme en torno al centro.

Las medidas del grosor de la CFNR en la OCT Cirrus se representan en un mapa de 4 cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) y segmentado en 12 partes como las horas de un reloj. Existe una base de datos de normalidad para adultos con la que se comparan las medidas, pero no existe una base de datos para menores de 18 años.

En la figura 35 se muestra un informe de OCT de fibras de la cabeza del nervio óptico realizado durante el estudio en el que se pueden observar las pérdidas de fibras en los cuadrantes.

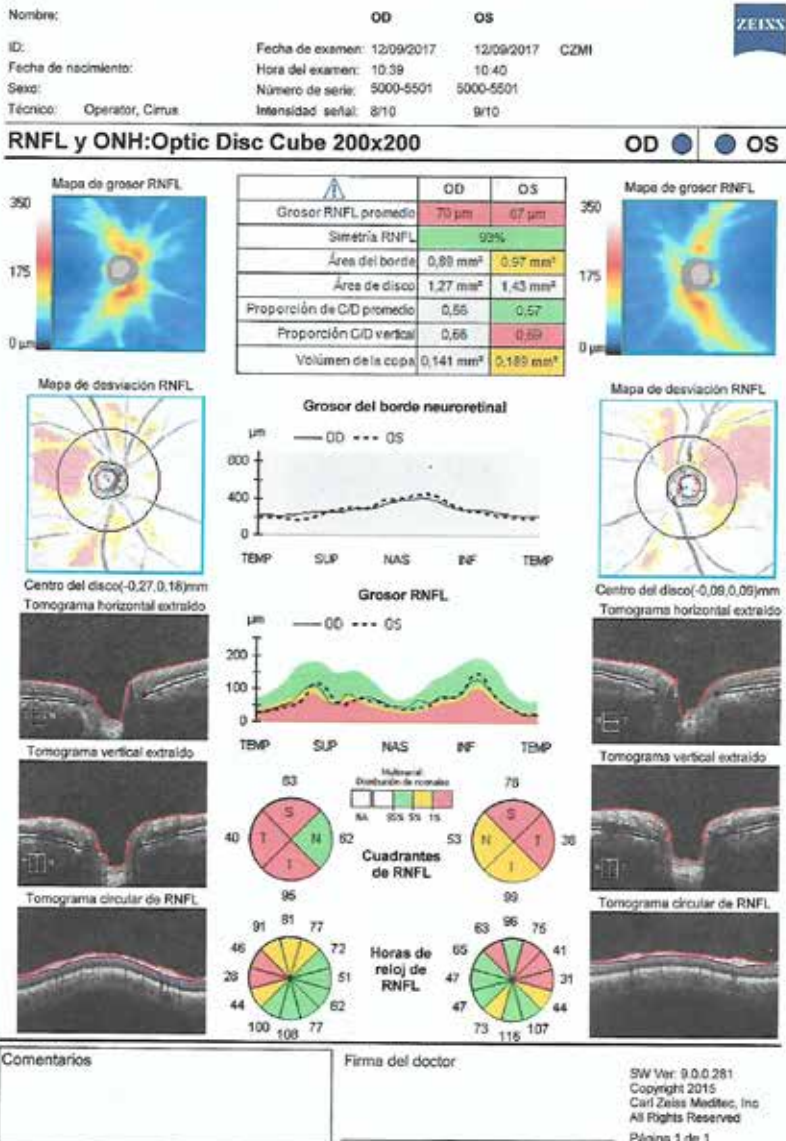


Figura 35. Informe de OCT de fibras en la cabeza del nervio óptico realizado durante el estudio. Imagen cedida por el Dr. Barranco.

En la figura 36 se muestra un informe de OCT de fibras maculares realizado durante el estudio en el que se pueden observar el espesor central, el volumen macular y el espesor promedio de las fibras de la mácula.

Los valores de grosor macular están representados sobre la rejilla del ETDRS. Está formada por nueve sectores. En el central se incluye el valor del grosor medio y le rodean dos anillos, uno interno y otro externo. El anillo interno tiene un grosor de 3 mm a partir del centro y el grosor del externo representa un área entre de los 3 y los 6 mm desde el centro. Ambos anillos están divididos en 4 cuadrantes.

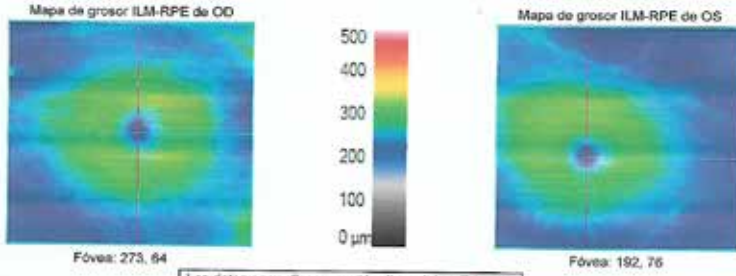
Los valores obtenidos se representan por colores así, los valores representados en rojo se corresponden con valores por debajo del percentil 1, en amarillo los valores entre el percentil 1 y por debajo del percentil 5, en color verde los valores entre el percentil 5 y el 95, el amarillo claro entre el percentil 95 y el percentil 99 y por encima del percentil 99 serán de color rosa. En caso de pacientes menores de 18 años, la OCT no tendrá en cuenta el código de colores (93)

En el informe de la OCT macular también podemos observar tres mapas. El superior muestra el grosor entre la MLI y el EPR en tres dimensiones, en el siguiente mapa se observa el fondo de ojo y en el último mapa un corte transversal de la retina donde se pueden observar todas las capas (91)

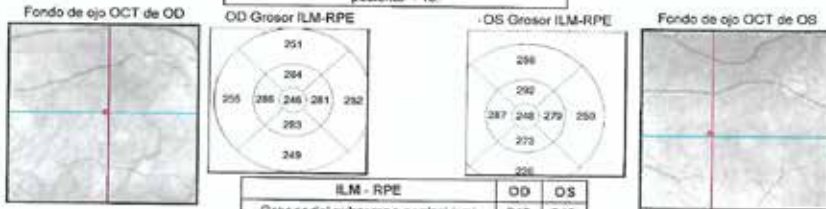
Nombre: **OD OS**
 ID: 4283290 Fecha de examen: 12/09/2017 12/09/2017 CZMI
 Fecha de nacimiento: Hora del examen: 12:00 12:14
 Sexo: Número de serie: 5000-5501 5000-5501
 Técnico: Operator, Cirrus Intensidad señal: 8/10 7/10



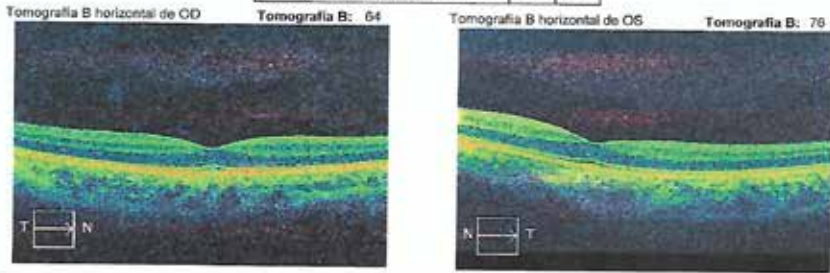
Grosor macular en ambos ojos: Macular Cube 512x128 OD OS



Los datos normalivos no están disponibles. Edad del paciente < 15.



ILM - RPE	OD	OS
Grosor del subcampo central (μm)	245	248
Cubo de volumen (mm ³)	9,1	8,9
Cubo grosor prom. (μm)	254	248



Comentarios: _____ Firma del doctor: _____
 SW Ver: 9.0.0.281
 Copyright 2015
 Carl Zeiss Meditec, Inc
 All Rights Reserved
 Página 1 de 1

Figura 36. Informe de OCT de fibras maculares realizado durante el estudio. Imagen cedida por el Dr. Barranco.

El paciente fijó la mirada en un objeto luminoso (puntual) de color rojo y se realizaban las medidas. En los casos en que la visión era muy pobre y no se podía observar la luz, se utilizó un puntero luminoso para que el paciente pudiera dirigir la mirada hacia el mismo y poder realizar la medida.

Las medidas de grosor macular se realizaron siguiendo el protocolo "Macular cube 512x128" en el que se analiza un cubo de dimensiones 6x6 mm de 512 escaneos tipo A y 128 líneas de escáner horizontal.

Se midió el espesor medio de la CFNR, el espesor en el cuadrante inferior, superior, nasal, temporal, el espesor macular medio y el volumen macular.

5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística es la ciencia que estudia los métodos y procedimientos para recoger, clasificar, resumir y analizar datos para la toma de decisiones a partir de éstos. Existen dos tipos de estadística (94):

- Descriptiva o deductiva. Es el conjunto de técnicas y métodos utilizados para recoger, clasificar, organizar y representar datos en forma de tablas y gráficos. Procesa, describe y resume la información contenida en la muestra, a través de unos índices denominados estadísticos que son valores numéricos que caracterizan la muestra.

Incluye el cálculo de la media, error estándar, desviación estándar y rango (máximo / mínimo). Los parámetros cuantitativos se expresan por el valor de la media \pm la desviación estándar en ocasiones seguida del rango.

Se realizó el cálculo del valor medio, desviación estándar y rango para cada una de las variables medidas.

- Inferencial o inductiva. Es el conjunto de técnicas y métodos utilizados para estimar los valores y extraer conclusiones para una población a partir de los datos obtenidos de una muestra tomada de ella. Las principales técnicas de inferencia son la estimación de parámetros en la población a partir de los intervalos de confianza y el contraste de hipótesis sobre poblaciones.

Las variables utilizadas son de tipo continuo y cuantitativas por lo que los estadísticos empleados son la media, la desviación estándar, el valor mínimo, el máximo y el cálculo de percentiles.

El análisis estadístico, los cálculos y las representaciones gráficas obtenidas se han realizado mediante el software SPSS (Versión 26.00) para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Los cálculos realizados y los análisis estadísticos aplicados se han realizado para todos los datos obtenidos y para cada uno de los grupos formados.

Se calcularon la media, la desviación estándar (DE), el valor máximo, mínimo y los percentiles de todas las variables medidas de los sujetos de la muestra tanto del grupo gliomas como del grupo control.

Las variables evaluadas no siguieron una distribución normal por lo que se calcularon la mediana y el rango.

Posteriormente se realizó el mismo análisis estadístico subdividiendo el grupo glioma en función de si éste estaba localizado en el nervio óptico, en el quiasma o si el glioma afectaba tanto al nervio óptico como al quiasma.

Se analizó el comportamiento de los datos obtenidos utilizando el test Kolmogorov-Smirnov, para un nivel de significación del 5% considerándose la normalidad cuando el valor p asociado al estadístico es >0.05 , para comprobar que los datos de la muestra seguían una distribución normal. Mediante dicho análisis se considera la hipótesis nula (H_0) por la que la distribución de la variable es normal, y por tanto la p debería ser mayor de 0.05 (por norma general el nivel es 0.05 o 0.01, en este trabajo se ha determinado 0.05). Si $p < 0.05$ se rechaza la hipótesis nula (H_0), aceptando la hipótesis alternativa (H_1), y se considera que la distribución no se ajusta a la normalidad.

Tras el análisis estadístico, los datos seguían una distribución no normal por lo que se aplicaron pruebas no paramétricas.

Como los datos de la muestra no siguen una distribución normal, el contraste de hipótesis se realizó con una prueba no paramétrica que, en este caso fue la U de Mann-Whitney. Esta prueba se utiliza para muestras independientes con el fin de contrastar si las medianas de los dos grupos son iguales, cuando cada una de las muestras de cada población no siguen una distribución normal para muestras pequeñas.

Tenemos dos grupos de datos:

- GRUPO GLIOMAS.
- GRUPO CONTROL.

Dentro del GRUPO GLIOMAS tenemos 3 subgrupos dependiendo de la localización del tumor:

- Grupo 1. Localizado en el nervio óptico.
- Grupo 2. Localizado en el quiasma óptico.
- Grupo 3. Localizado en el nervio y el quiasma.

5.3.1. Correlación entre parámetros

El análisis de correlación calcula la relación lineal existente entre dos variables, en lo que se refiere a la intensidad y sentido (positivo y negativo). Dos variables pueden estar perfectamente relacionadas, pero si la relación no es lineal, el coeficiente de correlación no es un estadístico adecuado para medir su asociación.

El análisis del coeficiente de correlación de Spearman para variables cuantitativas es un índice que mide el grado de covariación entre distintas variables relacionadas linealmente.

5.3.2. Análisis de regresión lineal

El análisis de regresión lineal es una técnica estadística utilizada para estudiar la relación entre variables cuantitativas. Tanto en

el caso de dos variables (regresión simple) como en el de más de dos variables (regresión múltiple), el análisis de regresión lineal puede utilizarse para explorar y cuantificar la relación entre una variable llamada dependiente o criterio (Y) y una o más variables llamadas independientes o predictoras (X_1, X_2, \dots, X_n), así como para desarrollar una ecuación lineal con fines predictivos.

Análisis de regresión lineal múltiple

Un modelo de regresión lineal múltiple se representa mediante la ecuación:

$$Y = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n$$

Donde "Y" es la variable dependiente y "X" es la variable independiente. Cada variable independiente X_i tiene un coeficiente de regresión o pendiente propia B_i . Este coeficiente se interpretará como el cambio en la variable dependiente ("Y"), por unidad de cambio en cada variable independiente (X_1, X_2, X_n) a igualdad de nivel de las otras variables independientes. Además, la ecuación incluye una constante (B_0).

Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple, método de pasos sucesivos (Stepwise) para examinar y cuantificar la relación entre la AV con alto y bajo contraste (variables dependientes) y las variables independientes o explicativas (medidas proporcionadas por la OCT y CV)

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este apartado se exponen los estadísticos descriptivos y se analizan los resultados obtenidos en las pruebas realizadas al comparar el grupo estudio y el grupo control, así como al comparar los resultados de los subgrupos obtenidos de diferenciar al grupo de pacientes con gliomas (grupo estudio) en función de la localización, de si presentan NF1 o de si invaden otras zonas.

En el apartado 6.2 se exponen los resultados de la medida de AV con optotipos de alto y bajo contraste, los valores obtenidos mediante la prueba de OCT cuantificando el espesor de la CFNR en el nervio óptico y en la mácula, los resultados de la prueba de CV y el resultado del resto de pruebas realizadas como las pruebas de color, motilidad extraocular y función pupilar, obtenidos en el grupo estudio y en el grupo control, así como en los subgrupos obtenidos de diferenciar al grupo de pacientes con gliomas en función de la localización del tumor (nervio óptico, quiasma y ambas localizaciones), si invaden otra zona y si los sujetos analizados presentan NF1 o no.

Una vez descritos y caracterizados los resultados, en el apartado 6.3 se comparan los datos obtenidos del grupo estudio con los del grupo control y los datos obtenidos de dividir el grupo estudio en diversos subgrupos, entre ellos en función de la localización del tumor, la presencia de NF1 o no y, en base a la AV valorada con caracteres de alta sensibilidad al contraste clasificados en dos subgrupos, en función de si el impedimento visual es nada o ligero, o leve o moderado.

En el apartado 6.4. se analizan las correlaciones entre los datos obtenidos de AV medida con alta y baja sensibilidad al contraste y las medidas proporcionadas por la OCT y el CV y en el apartado 6.5. se muestra el análisis de regresión lineal múltiple realizado para valorar la pérdida de fibras nerviosas de la retina y la reducción del CV con la disminución de la AV.

6.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS SUJETOS

Tras el amplio proceso selectivo de la muestra, se analizaron 98 ojos de 51 sujetos. De estos, 25 eran individuos sanos que se incluyeron como grupo control, con una edad media de 13.71 ± 7.50 años (4-30). Los otros 26 sujetos (19 con NF1), por sus características corresponden al grupo estudio de gliomas con una edad media de 14.70 ± 9.71 años (3-41). No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad entre el grupo estudio y el control.

De los 52 ojos de los 26 sujetos del grupo de estudio se evaluaron 48 ojos. Los cuatro ojos excluidos fueron uno por evisceración y tres por no tener glioma en la vía óptica. El grupo estudio se subdividió a su vez en función de la localización del tumor, teniendo 18 ojos ubicado el glioma en el N.O., 16 en el quiasma y 14 en ambos (el N.O. y el quiasma).

OTRA ZONA (n=sujetos)	N.O. (n=ojos)	QUIASMA (n=ojos)	AMBOS (n=ojos)
INVADEN n=9	11.11% (n=2)	43.75% (n=7)	57.14% (n=8)
NO INVADEN n=17	88.89% (n=16)	56.25% (n=9)	42.86% (n=6)

Tabla 3. Distribución porcentual del tumor en función de si invaden o no otra zona localizada postquiasmática.

En la tabla 3 se exponen, en los 26 sujetos del grupo estudio, los porcentajes de gliomas que invadieron otras zonas diferentes al nervio óptico, quiasma o ambas localizaciones simultáneamente.

6.2.1. Descriptiva de la agudeza visual

En la tabla 4 se muestran los estadísticos descriptivos de los resultados de la medida de AV con alta y baja sensibilidad al contraste en escala logMAR obtenidos del grupo de sujetos con gliomas. En la tabla no se expone la AV obtenida del grupo control porque todos ellos presentaron una AV mejor o igual a 0 medida en escala logarítmica en cada ojo.

n=48	Media \pm DE	Mediana (IQR)
AV (alta SC)	0.31 \pm 0.32	0.10 (0.33)
AV (baja SC)	0.38 \pm 0.05	0.25 (0.24)

Tabla 4. Descriptivos de la agudeza visual con alta y baja sensibilidad al contraste (n=ojos).

Los valores obtenidos de AV en el grupo estudio, medidos con baja sensibilidad al contraste, son menores que los obtenidos con alta sensibilidad al contraste.

Se exponen los resultados de AV con alta y baja sensibilidad al contraste en escala logarítmica del grupo estudio global y a su vez, el grupo estudio se subdividió en función de la localización del tumor (tabla 5).

		GRUPO ESTUDIO			
		GLOBAL n=48	N.O. n=18	QUIASMA n=16	AMBOS n=14
ALTO CONTRASTE	Media ± DE	0.31 ± 0.32	0.17 ± 0.21	0.37 ± 0.37	0.42 ± 0.36
	Mediana (IQR)	0.10 (0.33)	0.10 (0.06)	0.13 (0.70)	0.29 (0.75)
BAJO CONTRASTE	Media ± DE	0.38 ± 0.05	0.25 ± 0.21	0.44 ± 0.39	0.47 ± 0.33
	Mediana (IQR)	0.25 (0.24)	0.20 (0.12)	0.26 (0.84)	0.36 (0.69)

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la agudeza visual con alto y bajo contraste medidas en escala logarítmica en el grupo estudio global y en la subdivisión del grupo estudio en función de la localización del glioma (n=ojos).

6.2.2. Descriptiva de la tomografía de coherencia óptica

En la tabla 6 se muestran los estadísticos descriptivos del grupo glioma y del grupo control de las medidas obtenidas mediante OCT en el nervio óptico y en la mácula.

El espesor medio de la CFNR del grupo estudio fue un 30.48% menor que en el grupo control. En cuanto a zonas, el cuadrante en el que más reducción de fibras se obtuvo fue el inferior, con un 33.78%, y el que menos tuvo fue el nasal con un 16.66% menor de espesor.

A nivel de la mácula, los valores medidos también fueron menores en el grupo glioma, concretamente el espesor central fue un 2.74% menor, el espesor medio un 7.34% menor y el volumen macular presentó una reducción del 7.63%.

OCT	GRUPO GLIOMAS n=48		GRUPO CONTROL n=50	
	Media \pm DE	Mediana (IQR)	Media \pm DE	Mediana (IQR)
Espesor medio CFNR (μm)	70.13 \pm 19.36	64.00 (32.25)	100.88 \pm 12.50	100.00 (16.75)
CFNR superior (μm)	86.23 \pm 30.04	79.00 (45.50)	124.84 \pm 22.56	128.00 (35.25)
CFNR nasal (μm)	58.04 \pm 10.26	57.00 (11.00)	69.64 \pm 11.82	72.00 (20.50)
CFNR inferior (μm)	82.83 \pm 31.31	73.00 (53.25)	125.08 \pm 24.19	123.00 (20.50)
CFNR temporal (μm)	53.67 \pm 27.70	47.00 (14.75)	76.08 \pm 14.75	74.00 (20.50)
Espesor macular central (μm)	250.15 \pm 23.07	246.50 (24.00)	257.20 \pm 21.17	260.00 (32.50)
Volumen macular (mm^3)	9.45 \pm 0.68	9.55 (1.10)	10.23 \pm 0.49	10.30 (0.72)
Espesor macular medio (μm)	263.87 \pm 19.83	265.50 (29.50)	284.76 \pm 13.18	285.00 (20.50)

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de las medidas obtenidas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en el grupo estudio y el grupo control.

En la tabla 7 se comparan las medidas obtenidas mediante OCT de ambos grupos evaluados, grupo estudio y grupo control (prueba U de Mann-Whitney).

	Espesor medio CFNR (μm)	CFNR superior (μm)	CFNR nasal (μm)	CFNR inferior (μm)	CFNR temporal (μm)	Espesor macular central (μm)	Volumen macular (mm^3)	Espesor macular medio (μm)
<i>p</i> -valor	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.10	<0.001	<0.001

Tabla 7. Comparación de las medidas obtenidas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) entre el grupo control y el grupo gliomas

Al comparar los resultados entre ambos grupos mediante la prueba U de Mann-Whitney se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) en todos los parámetros evaluados excepto en el espesor macular central, siendo los valores obtenidos menores en el grupo estudio.

El grupo estudio a su vez, se dividió en subgrupos en función de la localización del tumor. En la tabla 8 se presentan los resultados descriptivos de las medidas de OCT del grupo estudio y de los subgrupos de este mismo grupo en función de la localización del tumor.

OCT			GRUPO ESTUDIO				
			GLOBAL n=48	N.O. n=18	QUIASMA n=16	AMBOS n=14	
CFNR	Espesor medio (μm)	Media \pm DE	70.13 \pm 19.36	78.56 \pm 20.46	67.75 \pm 19.54	62.00 \pm 13.80	
		Mediana (IQR)	64.00 (32.25)	77.00 (42.75)	59.50 (32.75)	55.50 (21.00)	
	Superior (μm)	Media \pm DE	86.23 \pm 30.04	98.67 \pm 27.06	83.25 \pm 33,84	73.64 \pm 24.24	
		Mediana (IQR)	79.00 (45.50)	99.00 (47.00)	71.00 (48.00)	66.50 (40.50)	
	Nasal (μm)	Media \pm DE	58.04 \pm 10.26	59.89 \pm 9.90	59.06 \pm 12.06	54.50 \pm 8.07	
		Mediana (IQR)	57.00 (11.00)	59.00 (11.25)	56.50 (23.25)	57.00 (7.5)	
	Inferior (μm)	Media \pm DE	82.83 \pm 31.31	94.17 \pm 32.89	80.25 \pm 30.84	71.21 \pm 26.48	
		Mediana (IQR)	73.00 (53.25)	97.00 (61.50)	73.00 (51.75)	60.50 (29.50)	
	Temporal (μm)	Media \pm DE	53.67 \pm 27.70	61.89 \pm 41.58	47.94 \pm 10.80	49.64 \pm 15.03	
		Mediana (IQR)	47.00 (14.75)	46.00 (28.00)	46.50 (13.00)	47.00 (11.00)	
	MÁCULA	Espesor central (μm)	Media \pm DE	250.15 \pm 23.07	255.17 \pm 2,71	249.06 \pm 14.76	244.93 \pm 21.26
			Mediana (IQR)	246.50 (24.00)	252.00 (36.00)	245.50 (21.75)	238.50 (15.75)
Volumen (mm^3)		Media \pm DE	9.45 \pm 0.68	9.82 \pm 0.52	9.38 \pm 0.78	9.06 \pm 0.52	
		Mediana (IQR)	9.55 (1.10)	9.90 (0.53)	9.30 (1.22)	9.05 (0.72)	
Espesor medio (μm)		Media \pm DE	263.87 \pm 19.83	272.89 \pm 14.88	260.94 \pm 22.24	255.64 \pm 19.12	
		Mediana (IQR)	265.50 (29.50)	275.00 (17.50)	258.50 (37.75)	256.00 (21.75)	

Tabla 8. Descriptivos de las medidas de tomografía de coherencia óptica (OCT) en el nervio óptico y en la mácula en el grupo estudio y en los subgrupos del grupo estudio en función de la localización del glioma (n=ojos).

En la figura 37 se muestra el gráfico de diagrama de cajas, en el cual se compara el espesor medio de la CFNR entre el grupo gliomas y el grupo control. La diferencia de medias a nivel de tanto por cien, muestra que dicho espesor medio es un 30.48% menor en el grupo de estudio (gliomas) que en el control

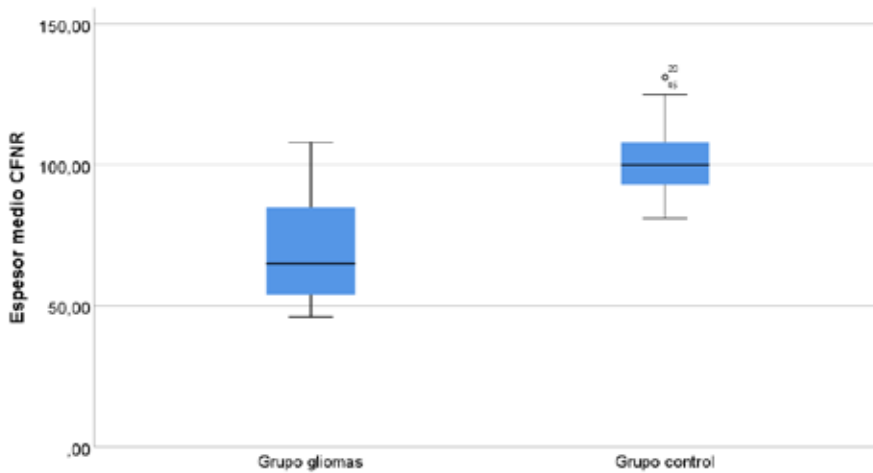


Figura 37. Comparación del espesor medio de la CFNR en el grupo estudio y el grupo control.

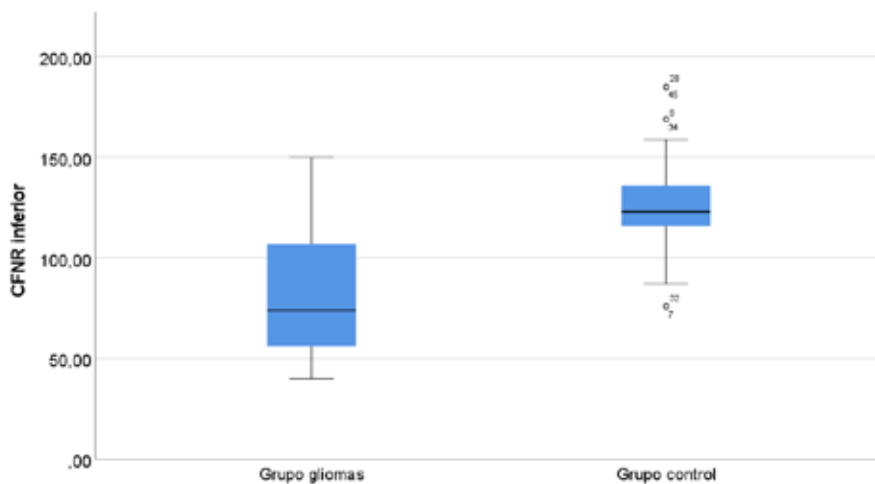


Figura 38. Comparación de espesores de CFNR en el cuadrante inferior entre el grupo estudio y el grupo control.

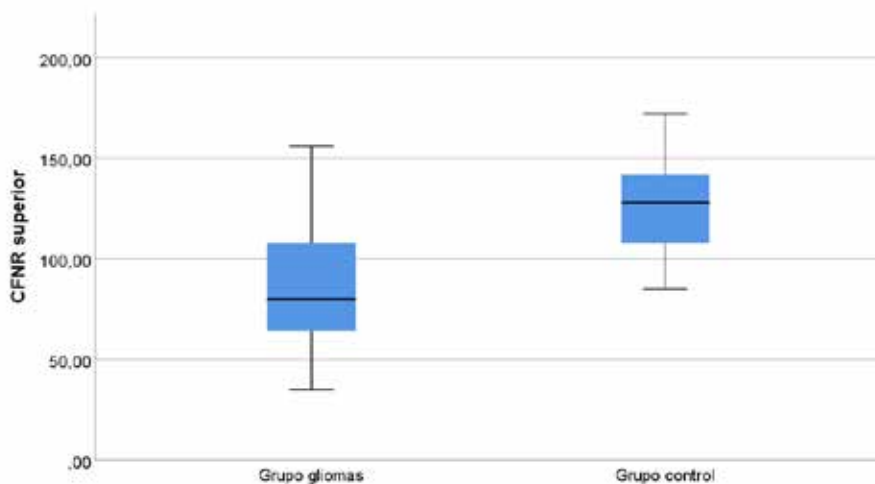


Figura 39. Comparación del espesor de la CFNR en la zona superior entre el grupo estudio y el grupo control.

En las figuras 38 y 39 se comparan los espesores obtenidos mediante OCT de la CFNR en los cuadrantes inferior y superior respectivamente. En el cuadrante inferior el valor obtenido en el grupo de pacientes que presentaban glioma fue de $82.83 \pm 31.31 \mu\text{m}$ y en el grupo control fue de $125.08 \pm 24.19 \mu\text{m}$. Mientras que el valor obtenido en el cuadrante superior en el grupo de pacientes que presentaba glioma fue de $86.23 \pm 30.04 \mu\text{m}$ y en el grupo control fue de $124.84 \pm 22.56 \mu\text{m}$.

Las figuras 40 y 41 muestran la comparación entre el grupo estudio y el grupo control de los espesores obtenidos mediante OCT de la CFNR en los cuadrantes nasal y temporal respectivamente. El valor medio obtenido de la CFNR en el cuadrante nasal en los sujetos con glioma fue de $58.04 \pm 10.26 \mu\text{m}$ y en el grupo control de $69.64 \pm 11.82 \mu\text{m}$, mientras que en el cuadrante temporal fue de $53.67 \pm 27.70 \mu\text{m}$ (grupo gliomas) y de $76.08 \pm 14.75 \mu\text{m}$ (grupo control).

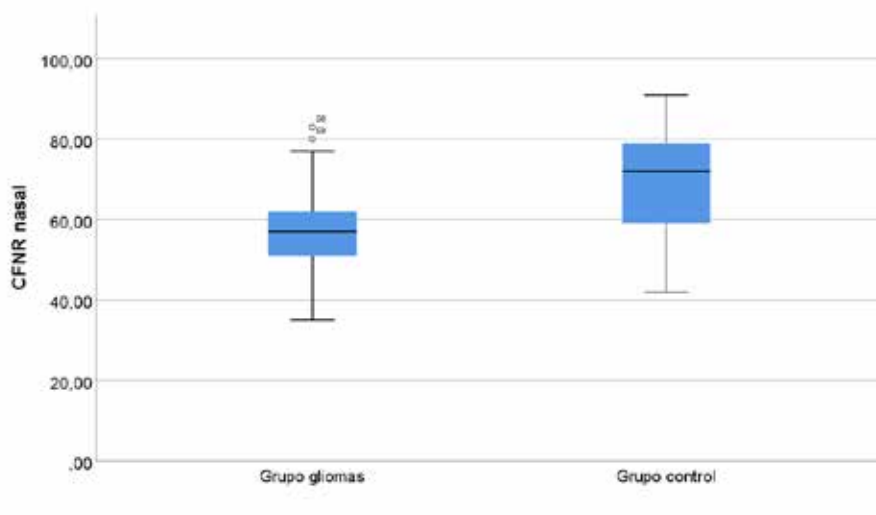


Figura 40. Espesores de CFNR en la zona nasal en el grupo estudio y el grupo control.

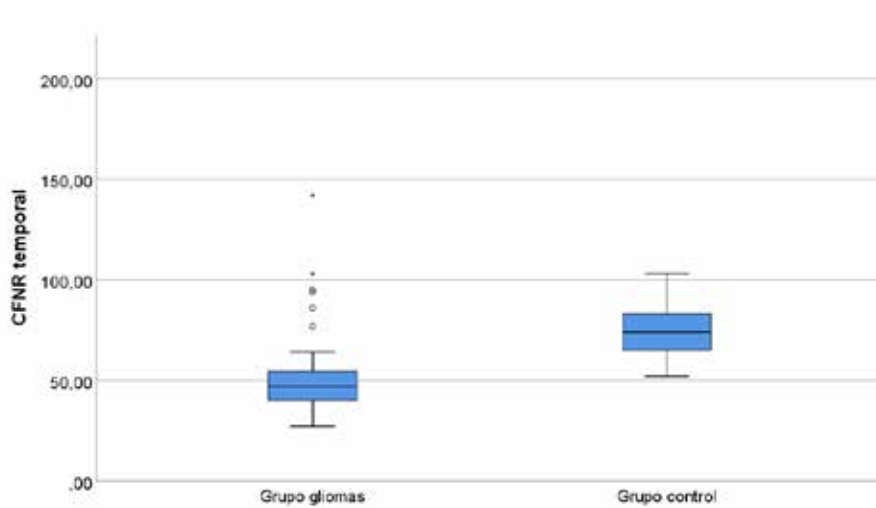
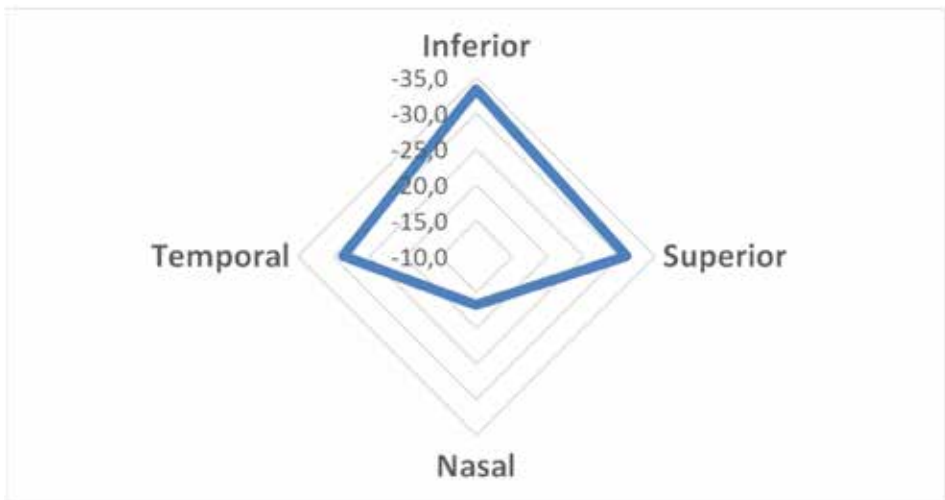


Figura 41. Espesores de CFNR en la zona temporal en el grupo glioma y el grupo control.

En la figura 42 se muestra en el gráfico radial la cuantía de la diferencia en tanto por cien entre el grupo estudio con el grupo control. Las variables analizadas han sido los cuatro cuadrantes en los que se divide el espesor de la capa de fibras nerviosas en el anillo neuroretiniano, encontrando diferencias significativas en los cuatro cuadrantes analizados ($p < 0.01$). La mayor diferencia ha sido en la zona inferior con un 33.78% de diferencia y el menor cambio en la zona nasal con un 16.66%.



Diferencia % espesor CFNR por cuadrantes

Figura 42. Diferencia en tanto por cien de los espesores de CFNR en los cuatro cuadrantes entre ambos grupos glioma y control.

En la figura 43 se comparan los espesores obtenidos mediante OCT del volumen macular de la retina entre los pacientes que presentan glioma y el grupo control. El valor obtenido en el grupo de pa-

cientes que presentaban glioma fue de $9.45 \pm 0.68 \text{ mm}^3$ y en el grupo control fue de $10.23 \pm 0.50 \text{ mm}^3$.

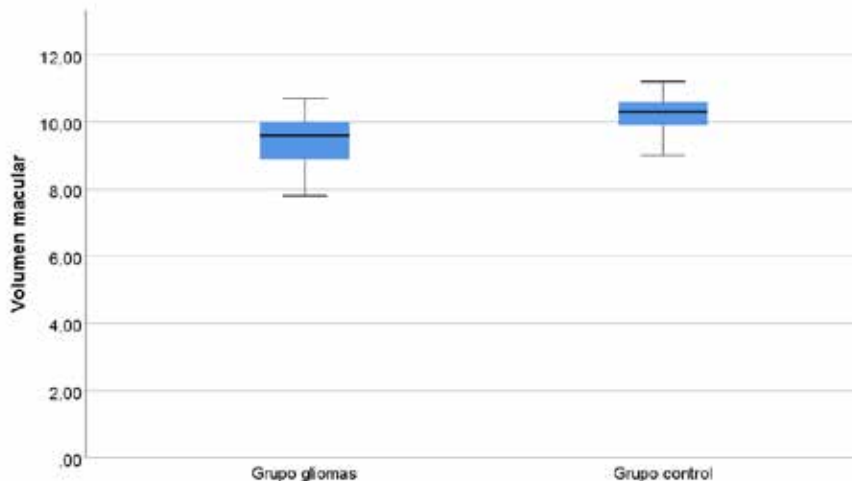


Figura 43. Comparación del volumen macular entre el grupo glioma y el grupo control.

En la figura 44 se muestran los espesores obtenidos mediante OCT del espesor macular medio. El valor obtenido en el grupo de pacientes que presentaba glioma fue de $263.87 \pm 19.83 \mu\text{m}$ y en el grupo control fue de $284.76 \pm 13.18 \mu\text{m}$.

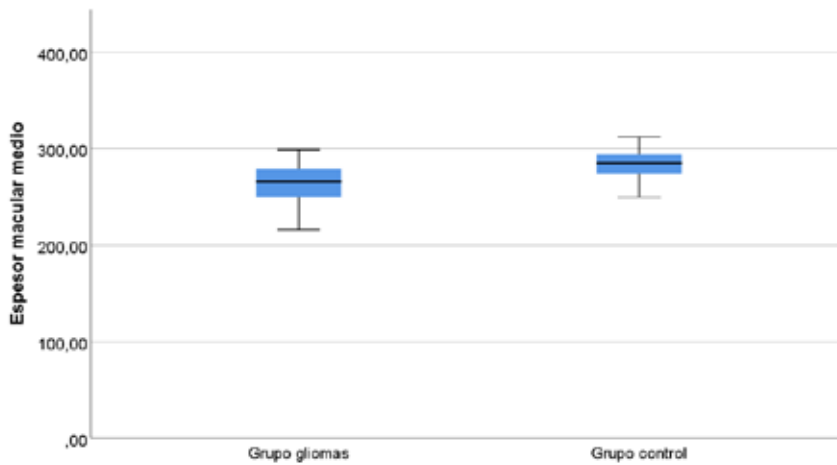


Figura 44. Comparación del espesor macular medio entre el grupo glioma y el grupo control.

6.2.3. Descriptivos del campo visual

El valor VFI del grupo glioma se redujo en un 22.08% con respecto al grupo control. Al comparar los índices proporcionados por el campo visual, VFI (Índice de Campo Visual), DM (Desviación Media) y DSM (Desviación Estándar del Modelo) entre el grupo estudio y el grupo control, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los índices evaluados ($p < 0.001$).

CV		GRUPO ESTUDIO (n=48)				GRUPO CONTROL n=50
		GLOBAL n=48	N.O. n=18	QUIASMA n=16	AMBOS n=14	
VFI (%)	Media \pm DE	75.71 \pm 28.69	83.11 \pm 23.41	76.38 \pm 25.54	63.50 \pm 35.65	97.16 \pm 3.08
	Mediana (IQR)	89.00 (40.00)	93.00 (24.00)	90.00 (44.00)	78.50 (68.00)	98.00 (3.00)
DM (dB)	Media \pm DE	-9.40 \pm 9.37	-7.18 \pm 7.58	-8.59 \pm 8.25	-13.18 \pm 11.86	-2.37 \pm 1.87
	Mediana (IQR)	-5.35 (13.33)	-4.53 (7.93)	-3.97 (15.46)	-7.75 (20.13)	-2.22 (2.03)
DSM (dB)	Media \pm DE	5.71 \pm 4.26	3.96 \pm 2.50	7.13 \pm 5.67	6.35 \pm 3.64	2.10 \pm 1.32
	Mediana (IQR)	4.16 (6.23)	3.03 (4.30)	5.30 (11.88)	5.90 (6.11)	1.59 (1.04)

Tabla 9. Estadísticos descriptivos de las pruebas de campo visual en el grupo control, en el grupo estudio y en los subgrupos en función de la localización del glioma (n=ojos).

En la tabla 9 se indican los resultados de las tres variables analizadas en las pruebas de CV, tanto en el grupo estudio como en el grupo control. Adicionalmente también se presentan los valores obtenidos al dividir a los sujetos en función de la localización del tumor.

	VFI (%)	DM (dB)	DSM (dB)
<i>p</i> -valor	<0.001	<0.001	<0.001

Tabla 10. Comparación de las medidas del CV entre el grupo estudio y el grupo control.

En la tabla 10 se comparan los valores del campo visual entre el grupo estudio y el grupo control (prueba U de Mann-Whitney).

Al comparar los índices que nos proporciona el campo visual mediante la prueba U de Mann-Whitney, VFI, DM y DSM entre el grupo

con gliomas y el grupo control, encontramos diferencias estadísticamente significativas en todos los índices evaluados ($p < 0,001$).

6.3. OTRAS PRUEBAS: COLOR, MOTILIDAD EXTRAOCULAR Y FUNCIÓN PUPILAR

Los resultados de las pruebas del color, la función pupilar y la motilidad ocular realizadas al grupo estudio mostraron que uno de cada cuatro sujetos de la muestra analizada presentaba problemas en la motilidad extraocular. Se encontraron menos sujetos con problemas de color y de cambios en la función pupilar (Tabla 11). En el grupo control, todas estas pruebas realizadas en los 25 sujetos analizados se encontraron dentro de la normalidad.

PRUEBAS REALIZADAS	NORMAL	ANORMAL
Función pupilar	86.27%	13.73%
Motilidad extraocular	74.51%	25.49%
Color	82.35%	17.65%

Tabla 11. Resultados de las pruebas realizadas al grupo de gliomas.

Se dividieron los pacientes en función de si fueron diagnosticados de NF1. La Tabla 12 muestra los resultados obtenidos en función de las pruebas realizadas (función pupilar, motilidad extraocular y pruebas de color) a los pacientes diagnosticados o no de NF1.

PRUEBAS REALIZADAS	PACIENTES CON NF1		PACIENTES SIN NF1	
	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
Función pupilar	86.67%	13.33%	90.48%	9.52%
Motilidad extraocular	73.33%	26.67%	76.19%	23.81%
Color	76.67%	23.33%	90.00%	10.00%

Tabla 12. Resultado de las pruebas en función la presencia o ausencia de neurofibromatosis tipo 1.

La tabla 13 muestra los resultados obtenidos de las pruebas realizadas (función pupilar, motilidad extraocular y pruebas de color) al dividir en subgrupos el grupo control en función de la localización del tumor.

GLIOMA	N.O.		QUIASMA		N.O. + QUIASMA	
	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
Función pupilar	83.33%	16.67%	81.82%	18.18%	100%	0.00%
Motilidad extraocular	83.33%	16.67%	72.73%	27.27%	62.50%	37.50%
Color	87.50%	12.50%	81.82%	18.18%	75.00%	25.00%

Tabla 13. Resultado de las pruebas realizadas en función de la localización del glioma.

6.4. ANÁLISIS INFERENCIAL

En este apartado se infiere entre los resultados obtenidos comparando diferentes grupos de datos para encontrar las posibles relaciones entre ellos, con la finalidad de hacer deducciones, sobre

las propiedades, conclusiones y tendencias, a partir de la muestra del conjunto analizada de gliomas.

6.4.1. Comparación del grupo gliomas entre sí en función de la localización del glioma

El grupo estudio se dividió en subgrupos en función de la localización del tumor y se compararon entre sí mediante la prueba U de Mann-Whitney.

La tabla 14 muestra la comparación de las medidas obtenidas mediante OCT entre el subgrupo que presentaba el glioma en el NO y el subgrupo con glioma en el quiasma.

	Espesor medio CFNR (μm)	CFNR superior (μm)	CFNR nasal (μm)	CFNR inferior (μm)	CFNR temporal (μm)	Espesor macular central (μm)	Volumen macular (mm^3)	Espesor macular medio (μm)
<i>p</i> -valor	0.09	0.07	0.57	0.25	0.88	0.38	0.08	0.10

Tabla 14. Comparación de las medidas obtenidas con OCT entre el subgrupo con gliomas en el nervio óptico y el subgrupo con gliomas en el quiasma.

Cuando comparamos el subgrupo con gliomas en el nervio óptico con el subgrupo de gliomas en el quiasma, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros evaluados. Sin embargo, se encontró una tendencia hacia la significancia entre ambos subgrupos en el espesor medio de la CFNR ($p=0.09$), en el espesor de la CFNR en el cuadrante superior ($p=0.07$), y en el volumen macular ($p=0.08$).

En la tabla 15 se comparan los resultados obtenidos mediante OCT entre el subgrupo que presenta los gliomas en el nervio óptico y el subgrupo que presenta los gliomas tanto en el nervio óptico como en el quiasma.

	Espesor medio CFNR (μm)	CFNR superior (μm)	CFNR nasal (μm)	CFNR inferior (μm)	CFNR temporal (μm)	Espesor macular central (μm)	Volumen macular (mm^3)	Espesor macular medio (μm)
<i>p</i> -valor	0.03	0.01	0.28	0.03	0.90	0.09	<0.001	0.01

Tabla 15. Comparación de las medidas obtenidas mediante OCT entre el subgrupo con gliomas en el nervio óptico y el subgrupo con gliomas tanto en el nervio óptico como en el quiasma.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor medio de CFNR ($p=0.03$) y en los cuadrantes superior ($p=0.01$) e inferior ($p=0.03$), en el volumen macular ($p<0.001$) y en el espesor macular medio ($p=0.01$) y una tendencia hacia la significancia en el espesor macular central ($p=0.09$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en el espesor de la CFNR en el cuadrante temporal ni en el nasal, al comparar ambos grupos (subgrupo con glioma en el NO con el subgrupo con glioma en el NO y quiasma).

En la tabla 16 se comparan los resultados obtenidos mediante OCT entre el subgrupo que presenta los gliomas en el quiasma y el subgrupo que presenta los gliomas tanto en el nervio óptico como en el quiasma.

	Espesor medio CFNR (μm)	CFNR superior (μm)	CFNR nasal (μm)	CFNR inferior (μm)	CFNR temporal (μm)	Espesor macular central (μm)	Volumen macular (mm^3)	Espesor macular medio (μm)
<i>p</i> -valor	0.50	0.61	0.67	0.45	0.76	0.22	0.36	0.73

Tabla 16. Comparación de las medidas obtenidas con OCT entre el subgrupo con glioma en el quiasma y el subgrupo con glioma en el nervio óptico y en el quiasma.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor medio de la CFNR, ni en ninguno de los cuadrantes (superior, nasal, inferior y temporal). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el espesor macular central, el volumen macular y en el espesor macular medio entre los subgrupos evaluados.

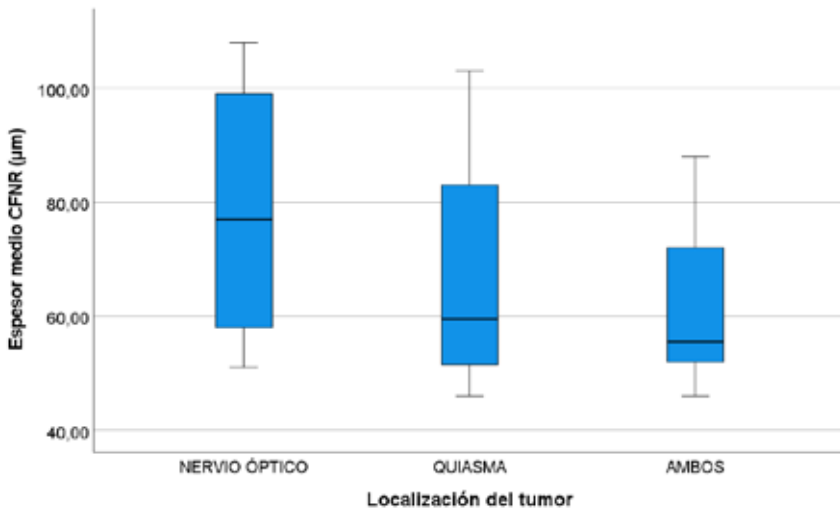


Figura 45. Espesor medio de la CFNR en el grupo glioma en función de la localización del tumor.

En el diagrama de cajas de la figura 45 se compara la variable espesor medio de la CFNR (μm) en función de la localización del tumor.

El espesor medio de la CFNR en el grupo que presentó el glioma en el nervio óptico fue de $78.56 \pm 20.46 \mu\text{m}$, en el grupo que presenta el glioma en el quiasma fue de $67.75 \pm 19.54 \mu\text{m}$ y en el grupo que presenta el tumor en el nervio óptico y en quiasma fue de $62.00 \pm 13.8 \mu\text{m}$.

En los diagramas de cajas de las figuras 46 y 47 se compara el espesor de la CFNR en los cuadrantes superior e inferior respectivamente, en función de la localización del tumor.

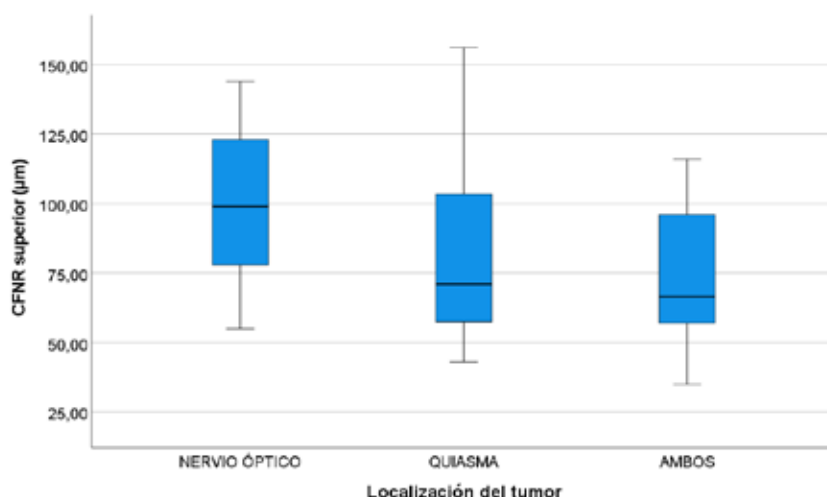


Figura 46. Comparación del espesor de la CFNR en el cuadrante superior en función de la localización del tumor

El espesor de la CFNR en el cuadrante superior en el subgrupo que presentó el glioma en el nervio óptico fue de $98.67 \pm 27.06 \mu\text{m}$, en el subgrupo que presenta el glioma en el quiasma fue de $83.25 \pm 33.84 \mu\text{m}$ y en el subgrupo con el tumor en el nervio óptico y en quiasma fue de $73.64 \pm 24.24 \mu\text{m}$.

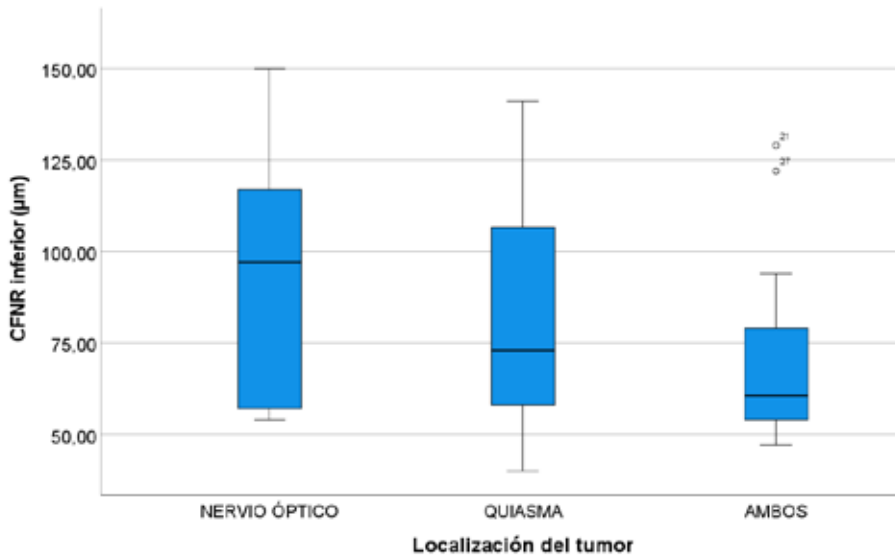


Figura 47. Comparación del espesor de la CFNR en el cuadrante inferior en función de la localización del tumor

El espesor de la CFNR en el cuadrante inferior en el grupo que presentó el glioma en el nervio óptico fue de $94.17 \pm 32.89 \mu\text{m}$, en el grupo que presenta el glioma en el quiasma fue de $80.25 \pm 30.84 \mu\text{m}$ y en el grupo que presenta el tumor en el nervio óptico y en quiasma fue de $71.21 \pm 26.48 \mu\text{m}$.

Las figuras 48 y 49 representan la comparación del espesor de la CFNR en los cuadrantes nasal y temporal respectivamente, en función de la localización del tumor.

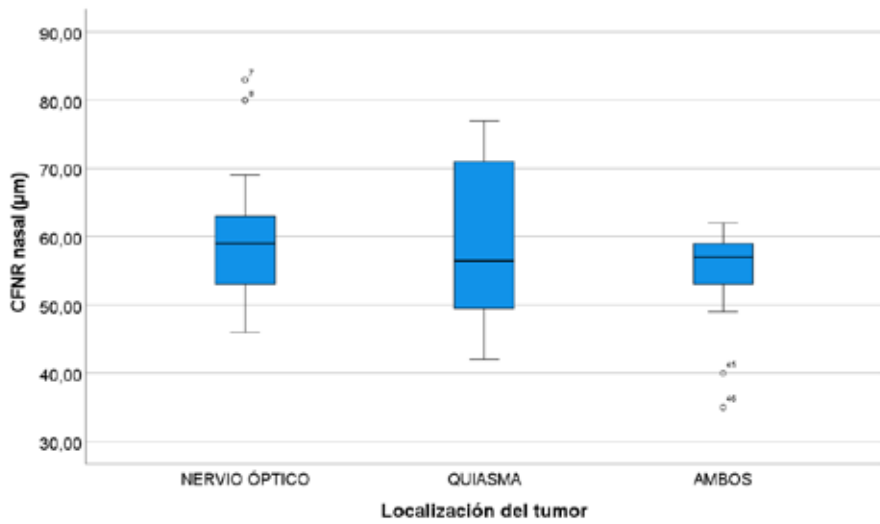


Figura 48. Espesor de la CFNR en el cuadrante nasal en función de la localización del tumor.

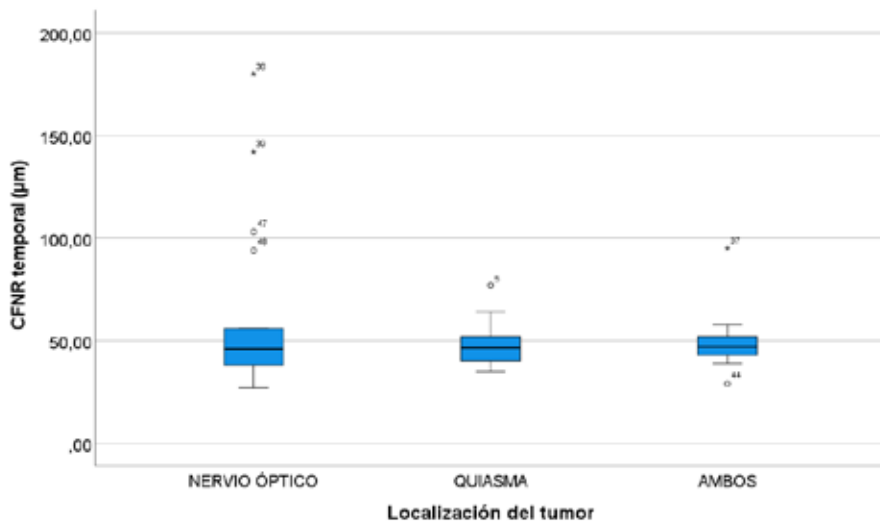


Figura 49. Espesor de la CFNR temporal en el grupo glioma en función de la localización del tumor.

La comparación entre los subgrupos en cuanto a los parámetros maculares (espesor macular central, espesor macular promedio y volumen macular) en función de la localización del tumor, están representados en las figuras 50, 51 y 52 respectivamente.

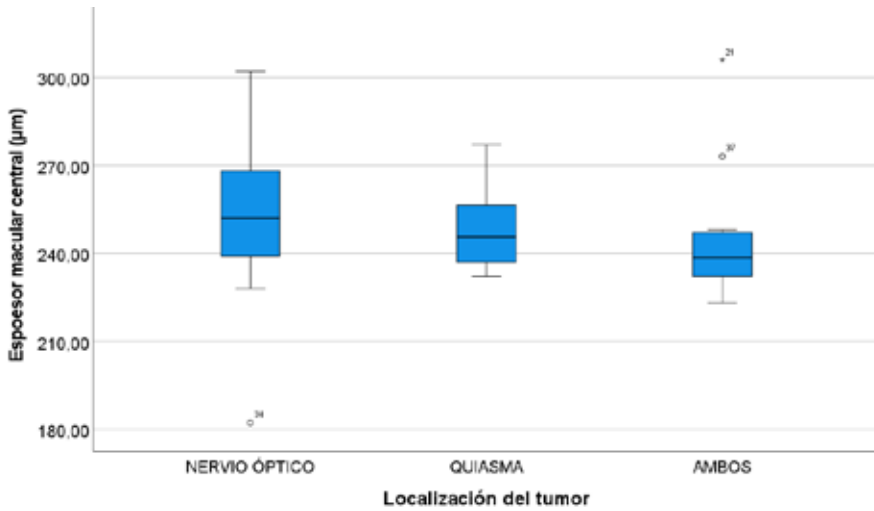


Figura 50. Espesor macular central en función de la localización del tumor.

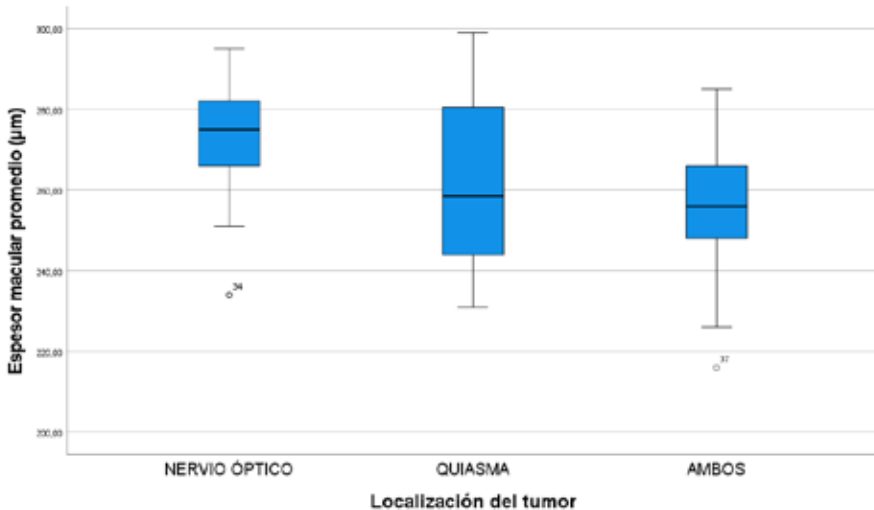


Figura 51. Espesor macular promedio en función de la localización del tumor.

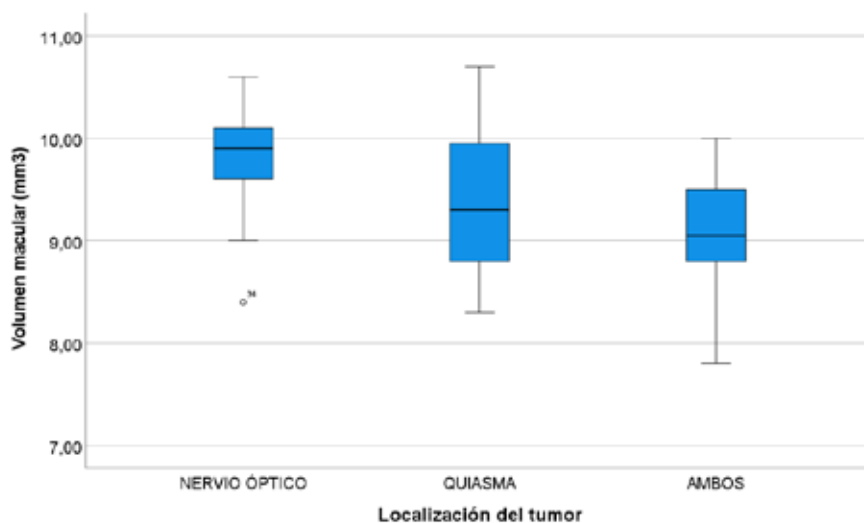


Figura 52. Volumen macular en función de la localización del tumor.

Se compararon los valores proporcionados por el CV entre los subgrupos en función de la localización del tumor, mediante la prueba U de Mann-Whitney

La Tabla 17 muestra la comparación entre los subgrupos con el tumor localizado en el NO con el localizado en el quiasma.

	VFI (%)	DM (dB)	DSM (dB)
<i>p</i> -valor	0.96	1.00	0.22

Tabla 17. Comparación de los resultados obtenidos en el CV en pacientes con el tumor localizado en el nervio óptico con los pacientes con el glioma localizado en el quiasma.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores proporcionados por el CV al comparar ambos subgrupos (tumor en el N.O con tumor en el quiasma).

La tabla 18 muestra la comparación de los valores del CV entre sujetos con el tumor en el NO con los que tienen el tumor tanto en el NO como en el quiasma (mediante la prueba U de Mann-Whitney)

	VFI (%)	DM (dB)	DSM (dB)
<i>p</i> -valor	0.02	0.05	0.05

Tabla 18. Comparación de los resultados obtenidos en el CV en pacientes con el tumor localizado en el nervio óptico con los pacientes con el glioma localizado en el NO y el quiasma.

Cuando se compararon los resultados entre pacientes con gliomas solo en el nervio óptico y pacientes con gliomas tanto en el nervio óptico como en el quiasma, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor VFI del campo visual ($p=0.02$) y resultados con tendencia a la significancia en los valores de DM ($p=0.05$) y DSM ($p=0.05$).

En la tabla 19 se comparan los resultados obtenidos de las pruebas de campo visual realizadas al subgrupo de pacientes que presentan el glioma localizado en el quiasma con el subgrupo de pacientes con el glioma localizado en el nervio óptico y en el quiasma.

	VFI	DM	DSM
<i>p</i> -valor	0.15	0.19	0.89

Tabla 19. Comparación de los resultados obtenidos en el CV en pacientes con el tumor localizado en el quiasma con los pacientes con el glioma localizado en el NO y el quiasma.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) en ninguno de los parámetros evaluados al comparar los grupos con gliomas en el quiasma con el grupo que presentaban gliomas tanto en el quiasma como en el nervio óptico

En la figura 53 se representa el VFI (%) de los subgrupos en función de la localización del tumor.

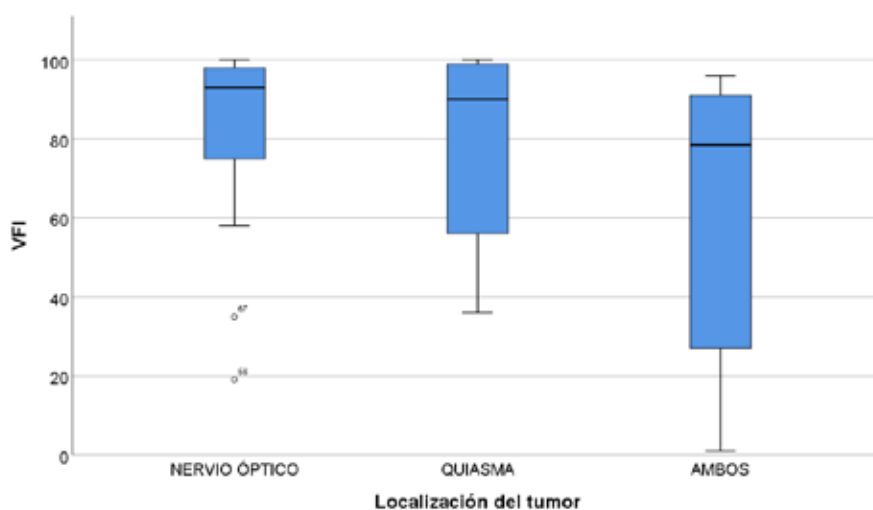


Figura 53. Representación del VFI (%) del grupo glioma en el nervio óptico, en el quiasma y en ambas localizaciones.

6.4.2. Comparación del grupo gliomas entre sí en función de la presencia de neurofibromatosis 1

La tabla 20 muestra los estadísticos descriptivos de la agudeza visual con alta y baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica en función de la presencia de NF1. No se producen diferencias significativas ($p>0.05$).

AV		SIN NF1 n=12	CON NF1 n=36
ALTA SC	Media ± DE	0.40 ± 0.45	0.23 ± 0.22
	Mediana (IQR)	0.10 (0.90)	0.13 (0.13)
BAJA SC	Media ± DE	0.45 ± 0.41	0.31 ± 0.24
	Mediana (IQR)	0.25 (0.84)	0.25 (0.16)

Tabla 20. Estadísticos descriptivos de la agudeza visual con alta y baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica en función de la presencia de neurofibromatosis 1 (n=ojos).

La figura 54 muestra la comparación del espesor medio de la CFNR entre el grupo glioma en función de la presencia de NF1.

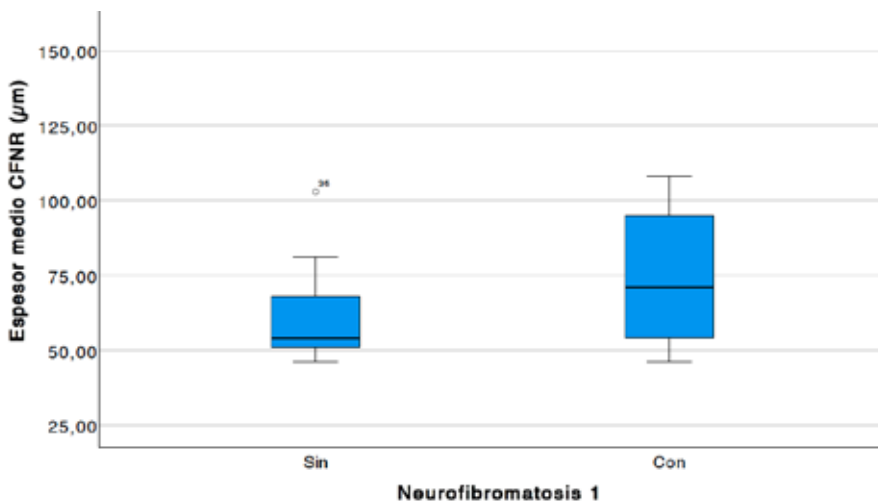


Figura 54. Comparación del espesor medio de CFNR en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

En las figuras 55 y 56 se compara el espesor de la CFNR inferior y superior respectivamente en el grupo glioma en función de la presencia de NF1.

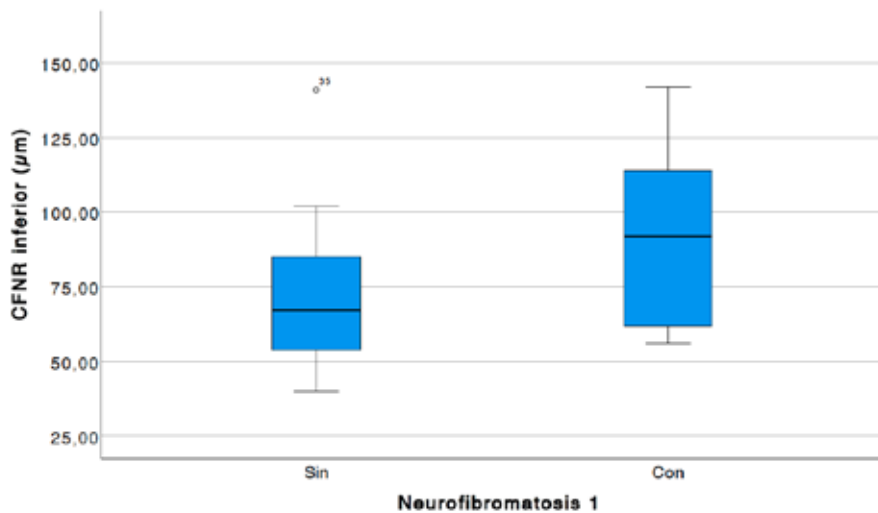


Figura 55. Comparación del espesor de CFNR inferior en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

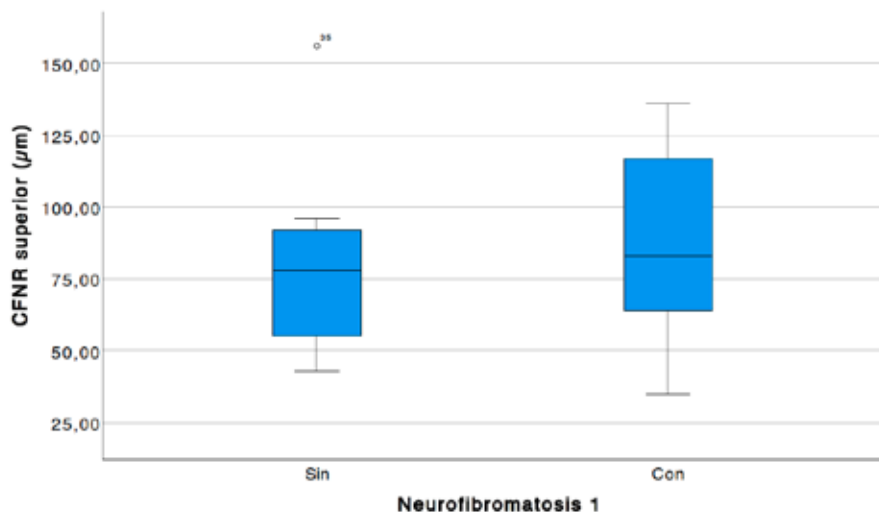


Figura 56. Comparación del espesor de CFNR superior en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

En el diagrama de cajas de la figura 57 se compara el espesor de la CFNR nasal en el grupo glioma en función de la presencia de NF1.

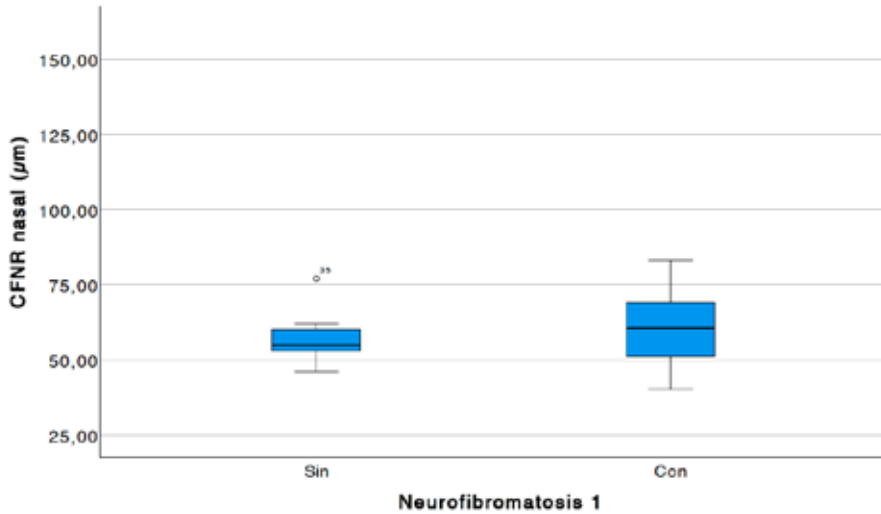


Figura 57. Comparación del espesor de CFNR nasal en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

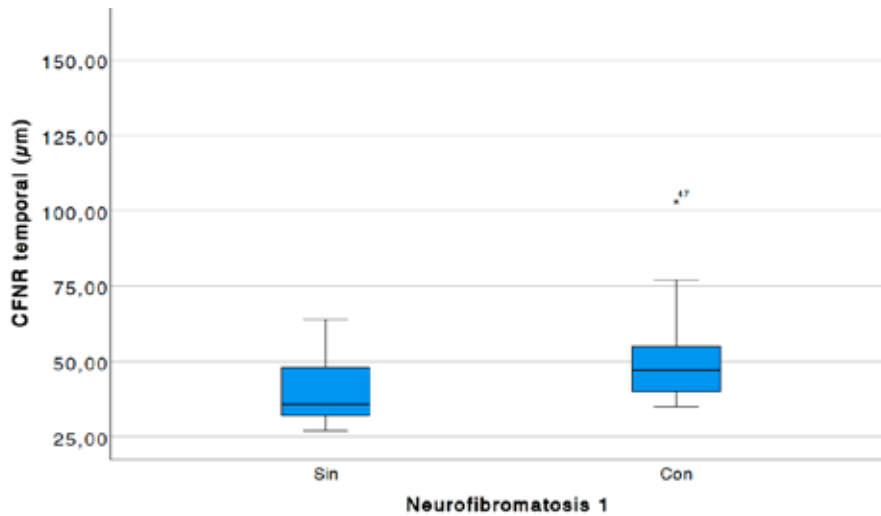


Figura 58. Comparación del espesor de CFNR temporal en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

En el diagrama de cajas de la figura 58 se compara el espesor de la CFNR temporal en el grupo glioma en función de la presencia de NF1.

En la tabla 21 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la presencia o ausencia de NF1.

OCT		SIN NF1 n=12	CON NF1 n=36		
CFNR	Espesor medio (μm)	Media \pm DE	63.00 \pm 18.55	74.50 \pm 20.90	
		Mediana (IQR)	54.00 (24.00)	71.00 (43.00)	
	Superior (μm)	Media \pm DE	81.22 \pm 33.19	89.39 \pm 31.34	
		Mediana (IQR)	78.00 (39.00)	89.00 (56.25)	
	Nasal (μm)	Media \pm DE	57.00 \pm 9.06	61.22 \pm 11.76	
		Mediana (IQR)	55.00 (10.00)	60.50 (19.25)	
	Inferior (μm)	Media \pm DE	74.00 \pm 32.13	90.89 \pm 20.06	
		Mediana (IQR)	67.00 (45.00)	92.00 (52.75)	
	Temporal (μm)	Media \pm DE	39.78 \pm 12.11	57.72 \pm 34.52	
		Mediana (IQR)	36.00 (18.50)	47.00 (15.25)	
	MÁCULA	Espesor central (μm)	Media \pm DE	239.33 \pm 23.31	252.78 \pm 20.60
			Mediana (IQR)	243.00 (19.00)	247.00 (31.25)
Volumen (mm^3)		Media \pm DE	9.33 \pm 0.70	9.55 \pm 0.62	
		Mediana (IQR)	9.50 (1.05)	9.55 (0.88)	
Espesor medio (μm)		Media \pm DE	258.67 \pm 19.11	268.50 \pm 17.20	
		Mediana (IQR)	260.00 (30.50)	265.50 (28.00)	

Tabla 21. Descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la presencia de NF1 (n=ojos).

Se producen diferencias significativas en la CFNR inferior ($p=0.05$), temporal ($p=0.04$) y en el grosor promedio macular ($p=0.02$) existiendo tendencias a nivel de la CFNR en el espesor medio ($p=0.06$) y en el volumen macular ($p=0.07$).

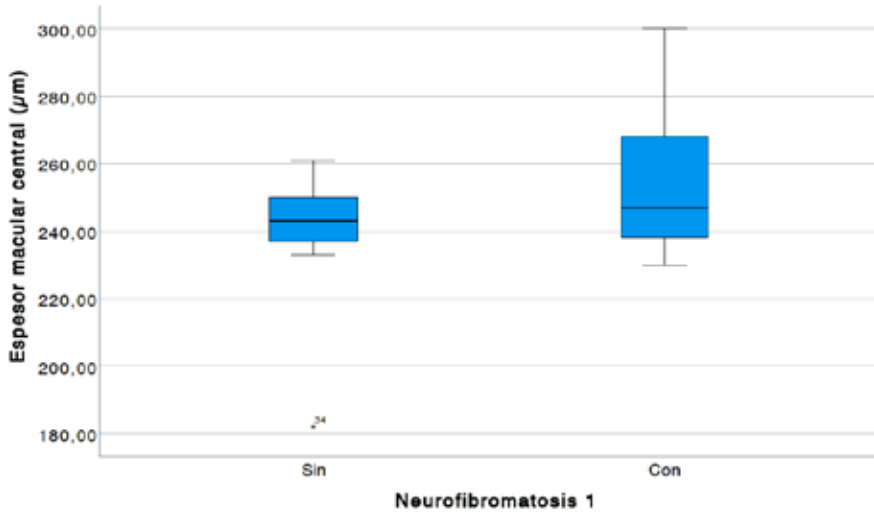


Figura 59. Espesor macular central en función de la presencia de NF1.

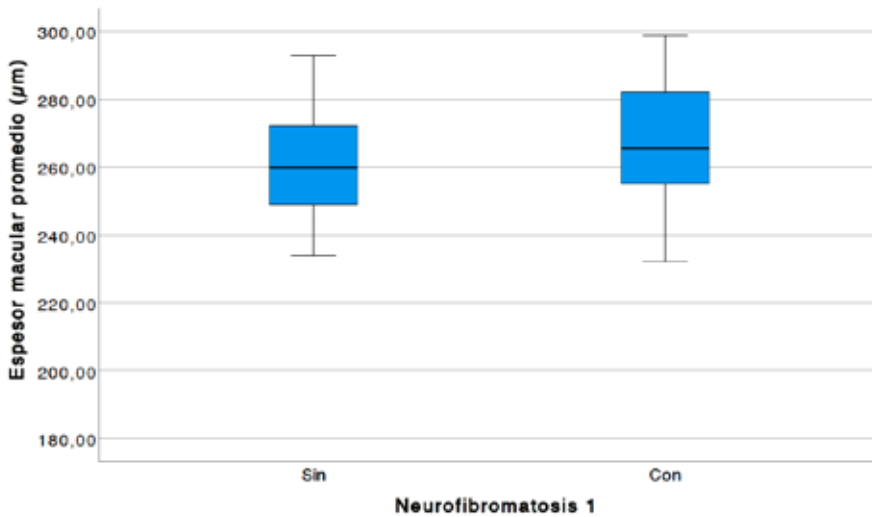


Figura 60. Espesor macular promedio en función de la presencia de NF1.

Las figuras 59 y 60 muestran el espesor macular central y el espesor macular promedio entre el grupo glioma en función de la presencia de NF1.

Los cambios en el volumen macular en función de la presencia de NF1 están representados en la figura 61.

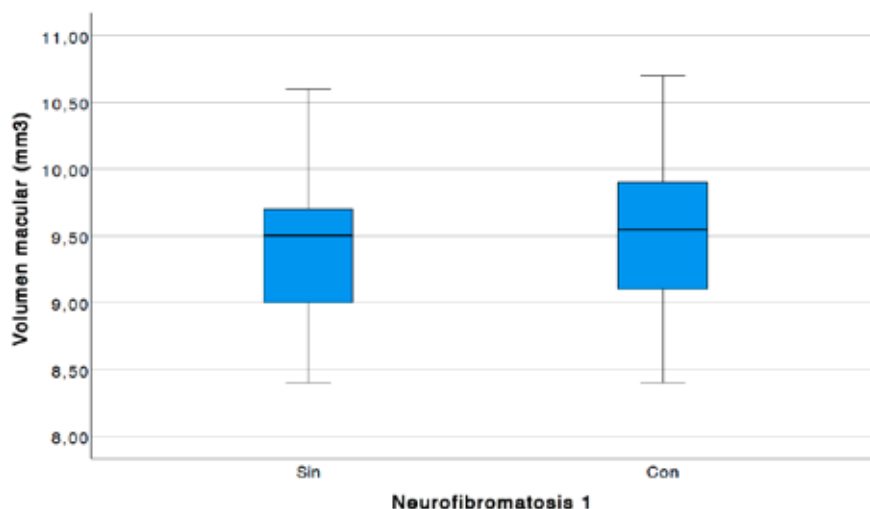


Figura 61. Volumen macular en función de la presencia de NF1.

En la tabla 22 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de CV del grupo estudio en función de si presentan NF1. No se producen diferencias significativas en las medianas en ninguna de las tres variables de CV analizadas ($p > 0.05$).

CV		SIN NF1 n=12	CON NF1 n=36
VFI (%)	Media \pm DE	73.78 \pm 21.91	81.61 \pm 23.80
	Mediana (IQR)	72.00 (40.00)	92.00 (33.00)
DM (dB)	Media \pm DE	-10.12 \pm 7.29	-7.21 \pm 7.52
	Mediana (IQR)	-10.92 (12.58)	-4.22 (10.26)
DSM (dB)	Media \pm DE	6.80 \pm 4.55	5.75 \pm 4.94
	Mediana (IQR)	7.07 (7.99)	3.27 (7.68)

Tabla 22. Estadísticos descriptivos de las pruebas de CV del grupo estudio en función de la presencia de NF1 (n=ojos).

En el diagrama de cajas de la figura 62 se compara en tanto por cien el VFI entre el grupo glioma en función de la presencia de NF1.

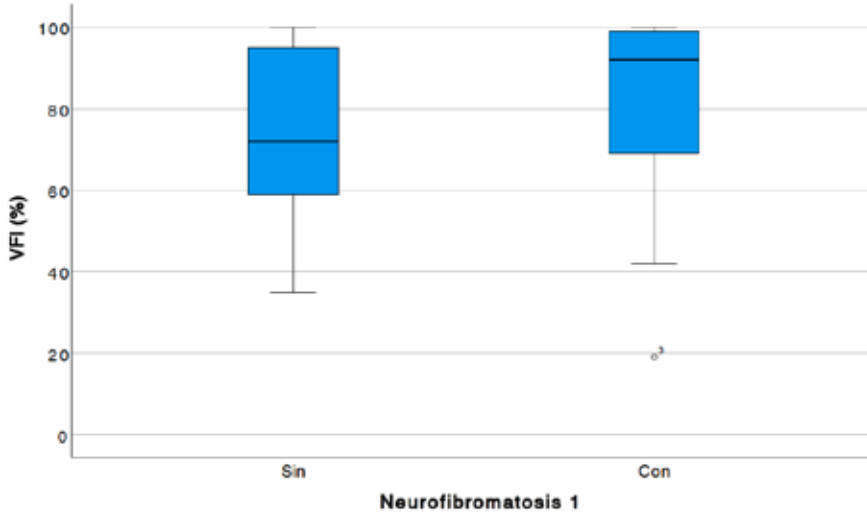


Figura 62. Comparación del VFI (%) en función de la presencia de NF1.

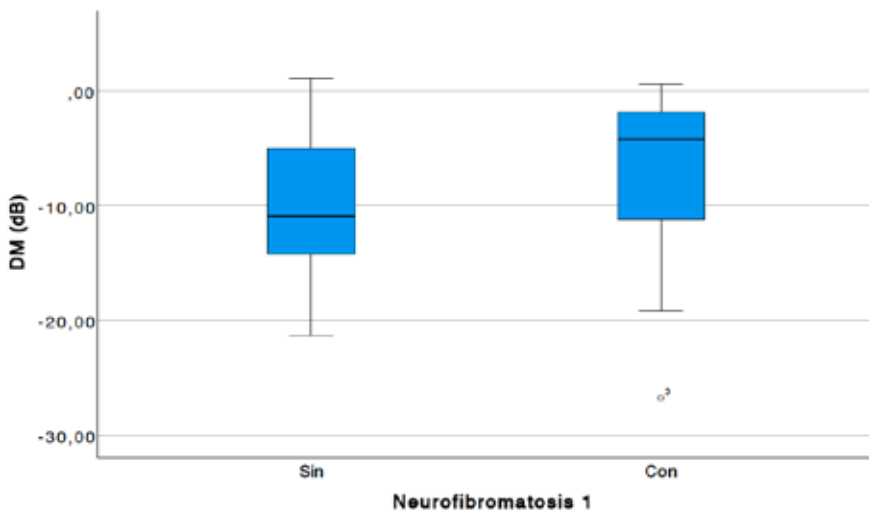


Figura 63. Comparación de DM (dB) en función de la presencia de NF1.

En el diagrama de cajas de la figura 63 se compara el DM (dB) entre el grupo glioma en función de la presencia de NF1.

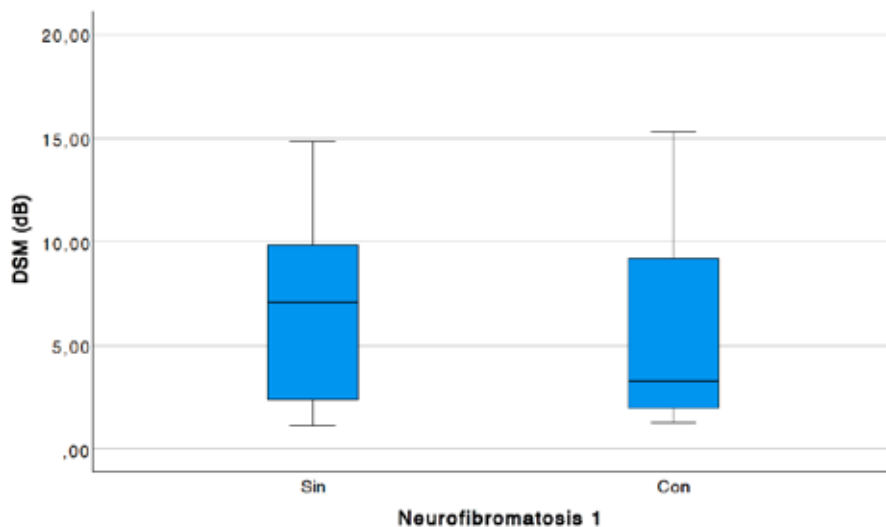


Figura 64. Comparación del DSM (dB) en función de la presencia de NF1.

En la figura 64 se compara el DSM (dB) entre el grupo glioma en función de la presencia de NF1.

6.4.3. Comparación del grupo gliomas entre sí en función de la edad de los casos del grupo estudio

En la tabla 23 se muestran los estadísticos descriptivos de la edad en función de la localización del glioma.

EDAD	n	Media ± DE	Mediana (IQR)
N.O.	18	13.90 ± 6.66	13.50 (10.25)
QUIASMA	16	18.36 ± 11.32	14.00 (15.00)
N.O.+ QUIASMA	14	13.40 ± 11.59	7.00 (18.00)

Tabla 23. Estadísticos descriptivos de la edad del grupo estudio en función de la localización del tumor (n=ojos).

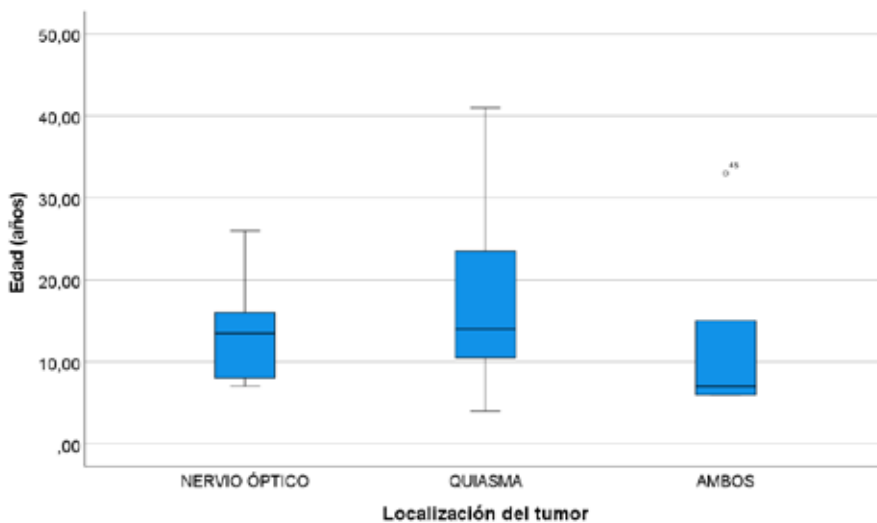


Figura 65. Comparación de la edad de los sujetos en función de la localización del tumor.

En la figura 65 se compara la edad de los sujetos en el grupo glioma en función de la localización del tumor.

En la tabla 24 se muestran los estadísticos descriptivos de la edad en función de la presencia de NF1.

EDAD	n	Media \pm DE	Mediana (IQR)
SIN NF1	7	21.13 \pm 11.18	17.00 (18.25)
CON NF1	19	13.28 \pm 8.18	11.00 (10.75)

Tabla 24. Estadísticos descriptivos de la edad de los sujetos del grupo estudio en función de la presencia de neurofibromatosis 1 (n=sujetos).

6.4.4. AV alta sensibilidad contraste (baja/normal)

En el diagrama de cajas de la figura 66 se compara el resultado de la AV con alta sensibilidad al contraste entre los subgrupos que presentan glioma en función de la localización del tumor.

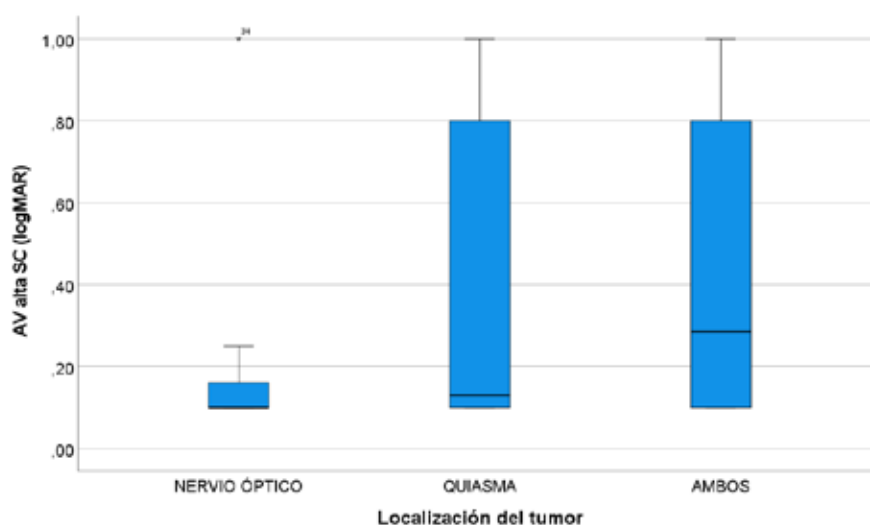


Figura 66. Comparación de la AV con alta sensibilidad al contraste en función de la localización del tumor.

En la figura 67 se compara el resultado de la AV con baja sensibilidad al contraste entre los subgrupos que presentan glioma en función de la localización del tumor.

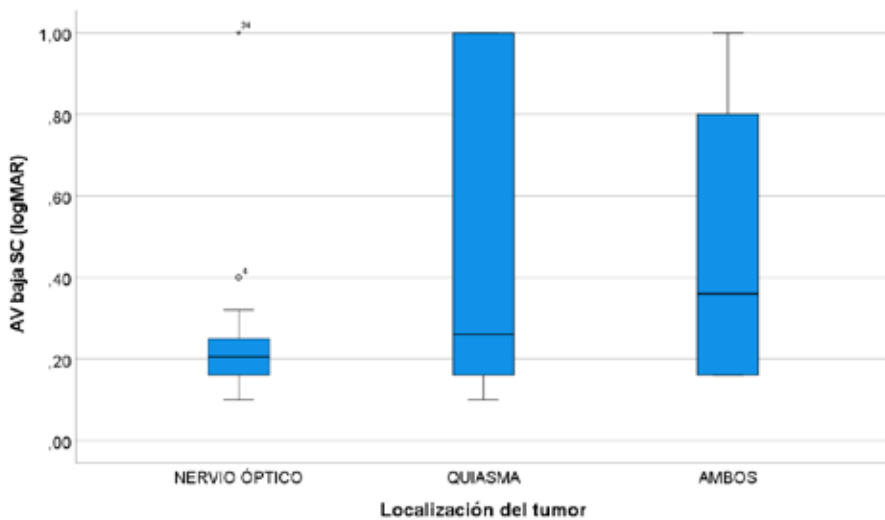


Figura 67 Comparación de la agudeza visual con baja sensibilidad al contraste en función de la localización del tumor.

En la tabla 25 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT de nervio óptico y de mácula en función de dividir la AV (logMAR) según el grado de impedimento visual con optotipos de alto contraste. Se obtienen todos los resultados altamente significativos ($p < 0.001$), excepto el cuadrante de la CFNR nasal ($p = 0.055$) y en el temporal ($p = 0.638$).

OCT			Impedimento visual		
			Nada o ligero n=38	Moderado o severo n=10	
CFNR	Espesor medio (μm)	Media \pm DE	74.84 \pm 19.07	52.20 \pm 3.39	
		Mediana (IQR)	72.00 (32.25)	52.00 (5.50)	
	Superior (μm)	Media \pm DE	93.74 \pm 29.19	57.70 \pm 8.13	
		Mediana (IQR)	94.00 (45.25)	57.00 (13.50)	
	Nasal (μm)	Media \pm DE	59.18 \pm 11.14	53.70 \pm 3.56	
		Mediana (IQR)	59.50 (12.75)	54.00 (5.75)	
	Inferior (μm)	Media \pm DE	90.78 \pm 30.21	52.60 \pm 9.21	
		Mediana (IQR)	91.50 (55.75)	54.50 (17.75)	
	Temporal (μm)	Media \pm DE	55.84 \pm 30.68	45.40 \pm 6.41	
		Mediana (IQR)	47.50 (16.25)	45.50 (6.00)	
	MÁCULA	Espesor central (μm)	Media \pm DE	255.18 \pm 21.75	231.00 \pm 17.88
			Mediana (IQR)	248.50 (30.00)	236.50 (10.00)
Volumen (mm^3)		Media \pm DE	9.61 \pm 0.63	8.83 \pm 0.52	
		Mediana (IQR)	9.60 (1.00)	8.80 (0.65)	
Espesor medio (μm)		Media \pm DE	269.21 \pm 14.24	243.60 \pm 15.95	
		Mediana (IQR)	272.00 (23.50)	239.00 (20.00)	

Tabla 25. Descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste (n=ojos).

En el diagrama de cajas de la figura 68 se compara el resultado del espesor medio de la CFNR (μm) en función del grado de impedimento visual.

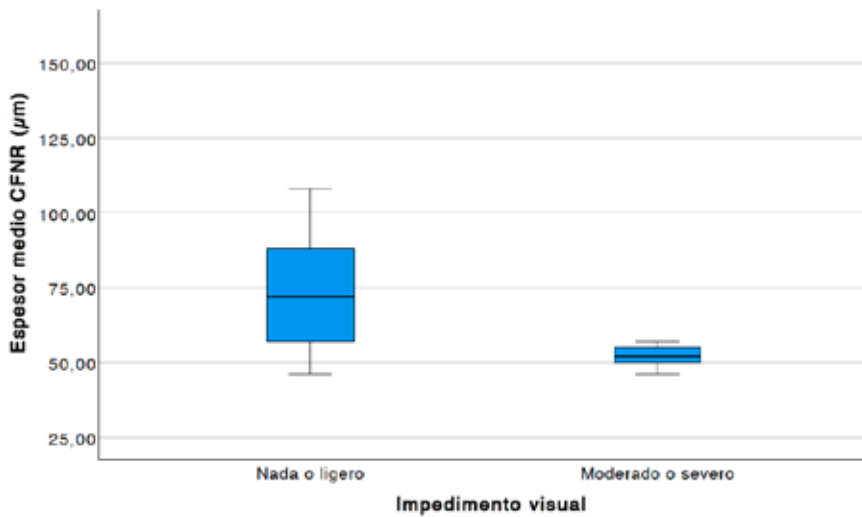


Figura 68. Comparación del espesor medio de la CFNR (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

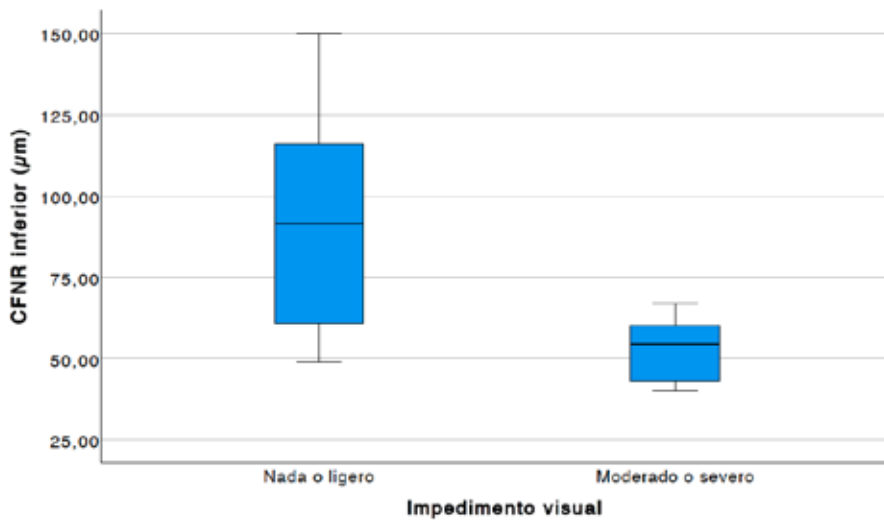


Figura 69. Comparación del espesor de la CFNR inferior (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alta sensibilidad al contraste.

En la figura 69 se compara el resultado del espesor de la CFNR inferior (μm) en función del grado de impedimento visual.

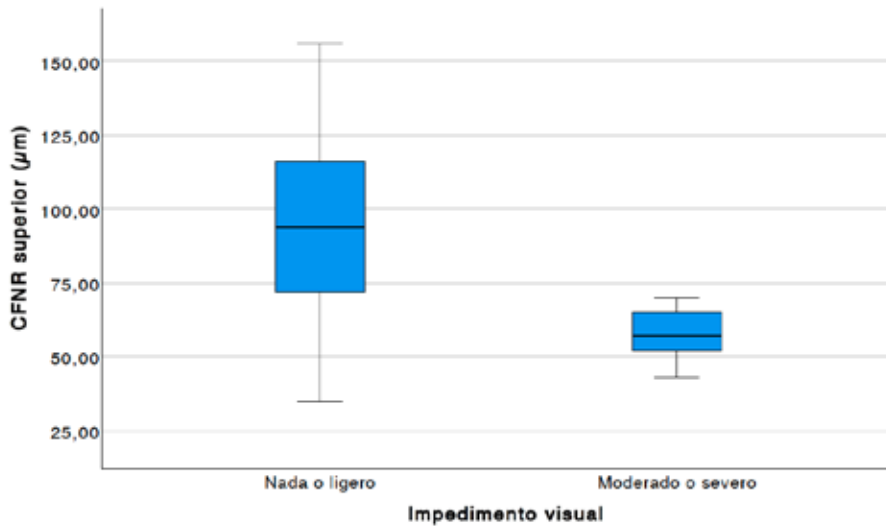


Figura 70. Comparación del espesor de la CFNR superior (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

En la figura 70 se compara el resultado del espesor de la CFNR superior (μm) en función del grado de impedimento visual.

En las figuras 71 y 72 se compara el resultado del espesor de la CFNR nasal y temporal (μm) respectivamente, en función del grado de impedimento visual.

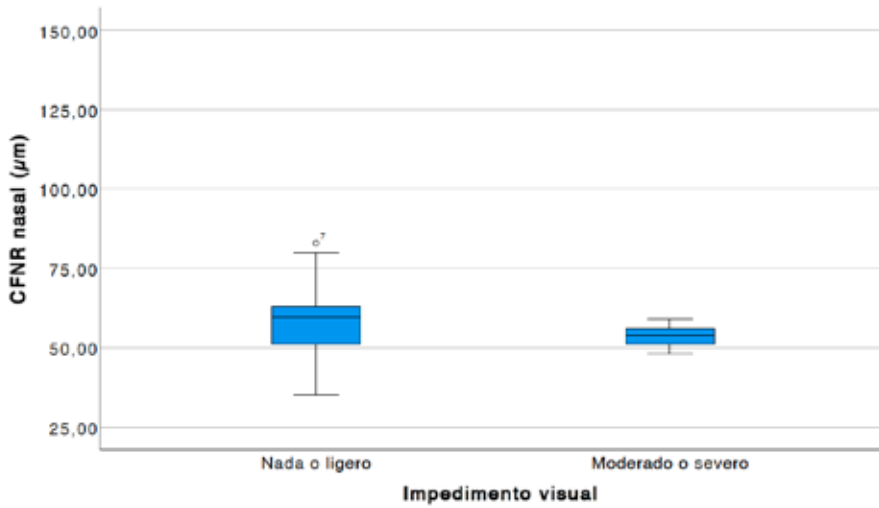


Figura 71. Comparación del espesor de la CFNR nasal (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

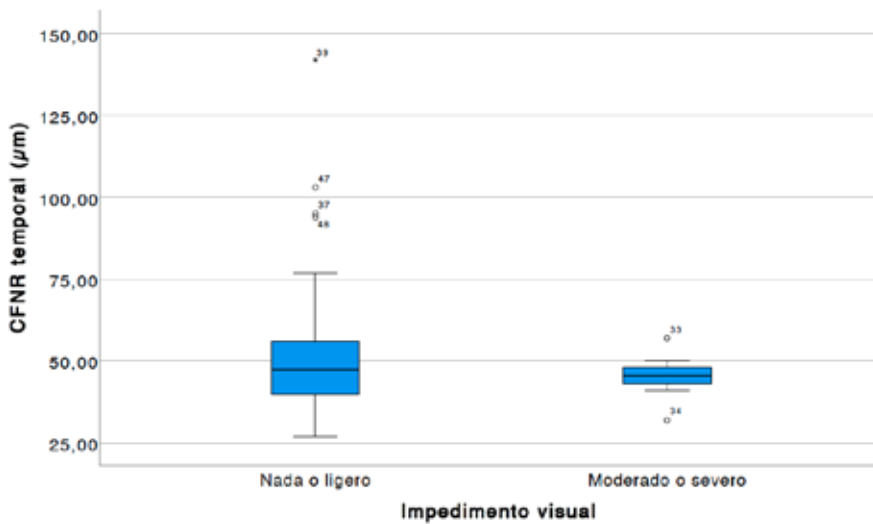


Figura 72. Comparación del espesor de la CFNR temporal (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

La figura 73 representa la comparación entre el volumen macular con el nivel de impedimento visual relacionado con la AV de alto contraste.

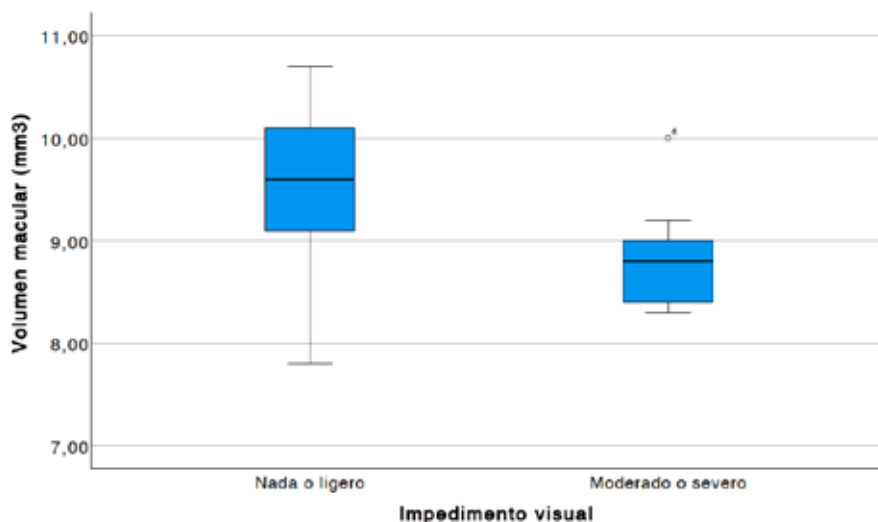


Figura 73. Comparación del volumen macular (mm³) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

La figura 74 representa la comparación entre el espesor macular central con el nivel de impedimento visual relacionado con la AV de alto contraste.

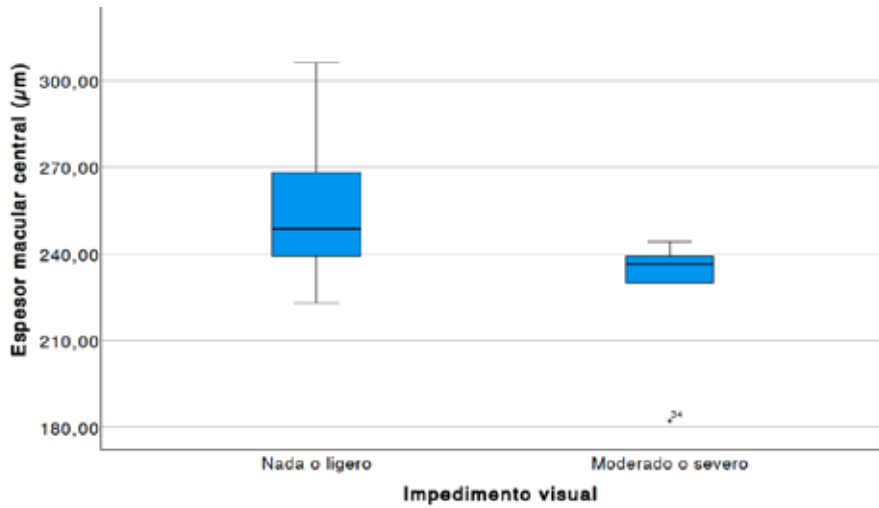


Figura 74. Comparación del espesor macular central (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

La figura 75 representa la comparación entre el espesor macular promedio con el nivel de impedimento visual relacionado con la AV de alto contraste.

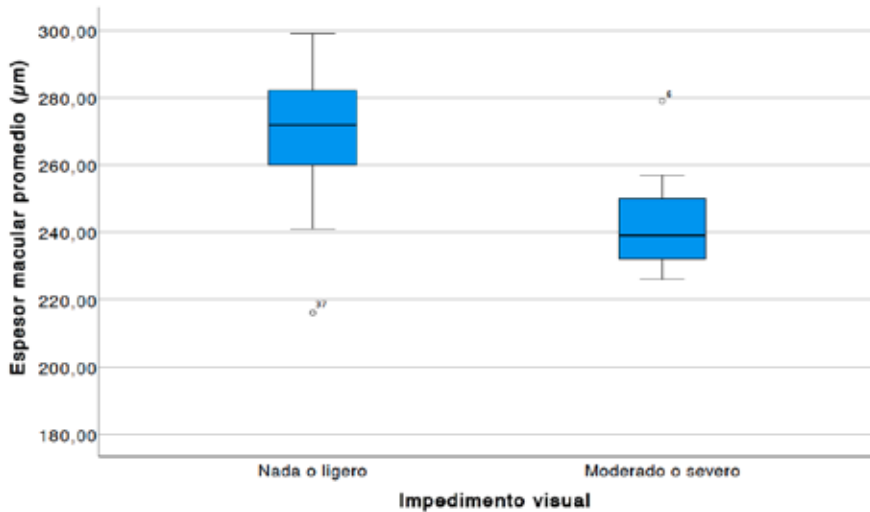


Figura 75. Comparación del espesor macular promedio (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

En la tabla 26 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de CV en el grupo global de gliomas en base al grado de impedimento visual con optotipos de alto contraste. El DSM es el único valor que presenta significancia ($p=0.003$).

CV		Impedimento visual	
		Nada o ligero n=38	Moderado o severo n=10
VFI (%)	Media \pm DE	83.76 \pm 22.79	42.40 \pm 25.65
	Mediana (IQR)	93.00 (23.00)	39.11 (38.00)
DM (dB)	Media \pm DE	-6.77 \pm 7.66	-19.41 \pm 8.86
	Mediana (IQR)	-4.23 (8.43)	-20.09 (12.35)
DSM (dB)	Media \pm DE	4.69 \pm 3.80	9.60 \pm 3.79
	Mediana (IQR)	3.03 (4.26)	9.38 (5.77)

Tabla 26. Descriptivos de las pruebas de campo visual del grupo estudio en función del grado de impedimento visual (n=ojos).

En el diagrama de cajas de la figura 76 se compara el resultado del VFI (%) en función del grado de impedimento visual.

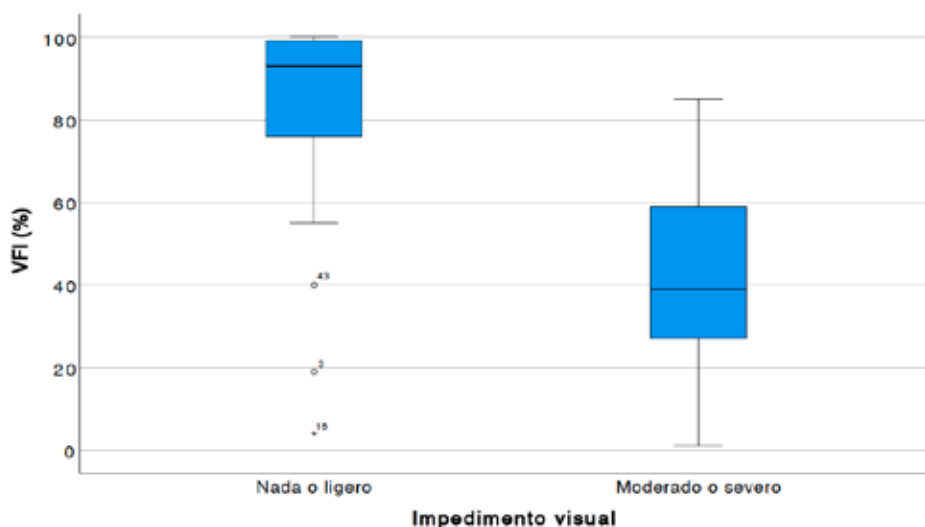


Figura 76. Comparación del VFI (%) de campo visual en función del grado de impedimento visual.

En la figura 77 se puede observar el resultado de DM (dB) en función del grado de impedimento visual.

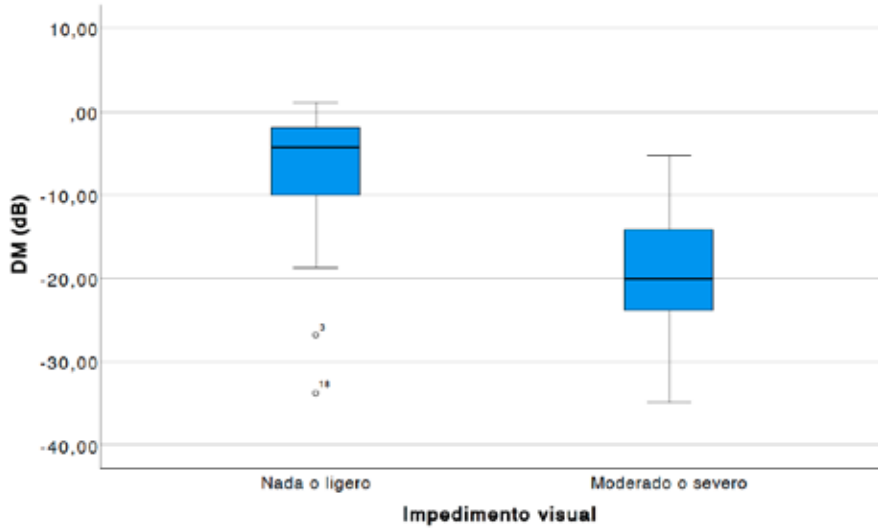


Figura 77. Comparación del DM (dB) de campo visual en función del grado de impedimento visual.

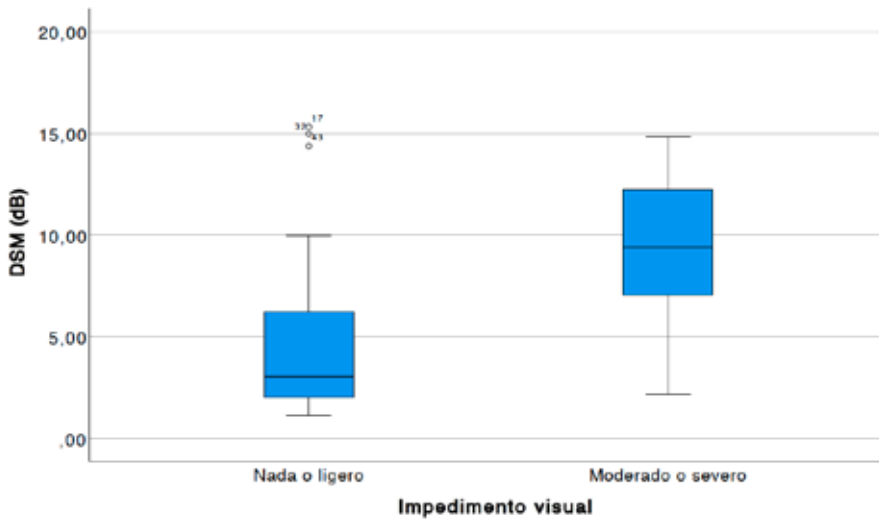


Figura 78. Comparación del DSM (dB) de campo visual en función del grado de impedimento visual.

En el diagrama de cajas de la figura 78 se compara el resultado de DSM (dB) en función del grado de impedimento visual.

6.4.5. Prueba de color

Los resultados de las pruebas de OCT están disminuidos en los sujetos que presentan alteraciones del color.

COLOR			NORMAL n=36	ALTERADO n=12	
CFNR	Espesor medio (μm)	Media \pm DE	75.19 \pm 19.00	54.92 \pm 10.80	
		Mediana (IQR)	72.00 (33.75)	52.00 (4.75)	
	Superior (μm)	Media \pm DE	94.33 \pm 29.12	61.91 \pm 17.23	
		Mediana (IQR)	94.00 (44.25)	58.00 (13.00)	
	Nasal (μm)	Media \pm DE	59.47 \pm 11.28	53.75 \pm 4.27	
		Mediana (IQR)	59.50 (13.75)	53.00 (7.25)	
	Inferior (μm)	Media \pm DE	91.00 \pm 29.42	58.33 \pm 23.69	
		Mediana (IQR)	91.50 (54.00)	54.50 (16.50)	
	Temporal (μm)	Media \pm DE	56.14 \pm 31.52	46.25 \pm 5.86	
		Mediana (IQR)	47.50 (16.75)	46.50 (5.25)	
	MÁCULA	Espesor central (μm)	Media \pm DE	254.36 \pm 20.09	237.50 \pm 27.49
			Mediana (IQR)	248.00 (28.00)	236.50 (13.75)
Volumen (mm^3)		Media \pm DE	9.62 \pm 0.66	8.93 \pm 0.49	
		Mediana (IQR)	9.65 (0.97)	8.85 (0.67)	
Espesor medio (μm)		Media \pm DE	269.61 \pm 17.89	246.67 \pm 15.22	
		Mediana (IQR)	272.50 (22.25)	246.00 (21.25)	

Tabla 27. Estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la normalidad en función de la prueba de color (n=ojos).

En la tabla 27 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT en función de si la prueba del color es normal o está alterada.

Hay diferencias significativas en las medianas de las tres variables de la mácula y en todas las de la CFNR ($p < 0.05$), excepto en el cuadrante temporal ($p = 0.05$).

En la tabla 28 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de AV con alta y baja sensibilidad al contraste en función de la normalidad en la prueba del color. La AV con alta y baja sensibilidad al contraste es peor en los sujetos que presentan alteraciones del color. Si bien existen diferencias significativas en los dos tipos de medida de la AV en base a tener la percepción del color alterado o no.

COLOR		NORMAL n=36	ALTERADO n=12
AV ALTA SC (logMAR)	Media ± DE	0.15 ± 0.13	0.77 ± 0.30
	Mediana (IQR)	0.10 (0.06)	0.90 (0.56)
AV BAJA SC (logMAR)	Media ± DE	0.23 ± 0.16	0.83 ± 0.28
	Mediana (IQR)	0.16 (0.16)	1.00 (0.50)

Tabla 28. Descriptivos de las pruebas de agudeza visual del grupo estudio en función de la normalidad de la prueba de color (n=ojos)

En la tabla 29 se presentan los estadísticos descriptivos del CV en función de la normalidad en la prueba del color. Los valores del CV también son peores en los sujetos que presentan alteración del color, mostrando diferencias significativas en las tres variables analizadas ($p < 0.05$).

COLOR		NORMAL n=36	ALTERADO n=12
VFI (%)	Media \pm DE	84.47 \pm 20.72	47.17 \pm 31.81
	Mediana (IQR)	93.00 (24.00)	49.50 (62.00)
DM (dB)	Media \pm DE	-6.51 \pm 6.77	-18.07 \pm 10.93
	Mediana (IQR)	-4.23 (8.99)	-18.35 (19.89)
DSM (dB)	Media \pm DE	4.91 \pm 4.04	8.11 \pm 4.17
	Mediana (IQR)	3.03 (4.37)	8.40 (6.59)

Tabla 29. Descriptivos de las pruebas de campo visual del grupo estudio en función de la normalidad de la prueba de color (n=ojos).

6.4.6. Función pupilar

En la tabla 30 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT en función de la normalidad en la función pupilar. Se producen diferencias ($p < 0.05$) en las tres variables de la mácula medidas y en las de la CFNR, excepto en el cuadrante nasal y temporal ($p = 0.134$ y $p = 0.296$).

PUPILA			NORMAL n=34	ALTERADO n=14	
CFNR	Espesor medio (µm)	Media ± DE	74.74 ± 18.85	58.93 ± 16.20	
		Mediana (IQR)	72.00 (32.00)	53.00 (6.75)	
	Superior (µm)	Media ± DE	92.85 ± 27.98	70.14 ± 29.69	
		Mediana (IQR)	94.00 (44.75)	60.00 (15.50)	
	Nasal (µm)	Media ± DE	59.12 ± 11.00	55.43 ± 7.95	
		Mediana (IQR)	59.00 (12.75)	54.00 (9.25)	
	Inferior (µm)	Media ± DE	89.50 ± 29.37	66.64 ± 30.92	
		Mediana (IQR)	91.50 (56.00)	58.50 (23.50)	
	Temporal (µm)	Media ± DE	57.53 ± 31.90	44.29 ± 7.52	
		Mediana (IQR)	48.00 (16.50)	46.50 (9.25)	
	MÁCULA	Espesor central (µm)	Media ± DE	254.71 ± 20.57	239.07 ± 25.74
			Mediana (IQR)	248.00 (31.00)	238.00 (17.25)
Volumen (mm ³)		Media ± DE	9.59 ± 0.67	9.10 ± 0.62	
		Mediana (IQR)	9.65 (0.93)	8.90 (0.75)	
Espesor medio (µm)		Media ± DE	269.03 ± 18.30	251.36 ± 18.27	
		Mediana (IQR)	272.50 (23.00)	248.00 (24.50)	

Tabla 30. Estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la función pupilar (n=ojos).

En la tabla 31 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de AV con alto y bajo contraste en función de la normalidad en la función pupilar. Ambas pruebas presentan diferencias significativas ($p < 0.05$).

PUPILA		NORMAL n=34	ALTERADO n=14
AV ALTA SC (logMAR)	Media ± DE	0.20 ± 0.22	0.57 ± 0.40
	Mediana (IQR)	0.10 (0.07)	0.56 (0.83)
AV BAJA SC (logMAR)	Media ± DE	0.28 ± 0.25	0.61 ± 0.38
	Mediana (IQR)	0.21 (0.16)	0.60 (0.81)

Tabla 31. Descriptivos de las pruebas de agudeza visual del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la función pupilar (n=ojos).

PUPILA		NORMAL n=34	ALTERADO n=14
VFI (%)	Media ± DE	82.82 ± 24.96	56.50 ± 29.44
	Mediana (IQR)	93.00 (23.00)	58.00 (49.00)
DM (dB)	Media ± DE	-7.19 ± 8.28	-18.07 ± 10.93
	Mediana (IQR)	-4.23 (8.43)	-14.77 (9.98)
DSM (dB)	Media ± DE	4.39 ± 3.39	8.93 ± 4.57
	Mediana (IQR)	3.00 (4.16)	8.86 (8.44)

Tabla 32. Estadísticos descriptivos de las pruebas de campo visual del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la función pupilar (n=ojos).

En la tabla 32 se muestran los estadísticos descriptivos de las pruebas de CV en función de la normalidad en función pupilar. Las cuales muestran diferencias significativas en las tres variables analizadas ($p < 0.05$).

6.4.7. Motilidad extraocular

MOTILIDAD EXTRAOCULAR			NORMAL n=38	ALTERADO n=10	
CFNR	Espesor medio (µm)	Media ± DE	73.90 ± 19.29	55.80 ± 11.76	
		Mediana (IQR)	71.00 (32.50)	53.00 (6.25)	
	Superior (µm)	Media ± DE	92.55 ± 29.40	62.20 ± 18.70	
		Mediana (IQR)	87.50 (46.75)	57.50 (10.50)	
	Nasal (µm)	Media ± DE	59.13 ± 11.00	53.90 ± 5.32	
		Mediana (IQR)	58.50 (12.75)	54.50 (8.75)	
	Inferior (µm)	Media ± DE	88.76 ± 30.13	60.30 ± 25.99	
		Mediana (IQR)	87.50 (56.00)	54.50 (22.75)	
	Temporal (µm)	Media ± DE	55.79 ± 30.66	45.60 ± 7.09	
		Mediana (IQR)	47.00 (16.00)	46.50 (8.75)	
	MÁCULA	Espesor central (µm)	Media ± DE	252.55 ± 20.71	241.00 ± 29.96
			Mediana (IQR)	247.00 (26.00)	241.00 (15.25)
Volumen (mm ³)		Media ± DE	9.57 ± 0.68	8.99 ± 0.50	
		Mediana (IQR)	9.60 (1.03)	8.85 (0.60)	
Espesor medio (µm)		Media ± DE	268.03 ± 18.89	248.10 ± 15.90	
		Mediana (IQR)	272.00 (27.50)	246.00 (25.25)	

Tabla 33. Descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la motilidad extraocular (n=ojos).

La tabla 33 muestra los estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT en función de la normalidad en la motilidad extraocular. Los valores de OCT fueron menores en los sujetos que presentaban la M.E.O alterada. Se encuentran diferencias significativas en todas, excepto en la CFNR nasal y temporal ($p=0.112$ y $p=0.713$) y en el grosor central macular ($p=0.17$).

Los estadísticos descriptivos de las pruebas de AV con alta y baja sensibilidad al contraste en función de la normalidad en la motilidad extraocular se presentan en la tabla 34 ($p < 0.001$).

MEO		NORMAL n=38	ALTERADO n=10
AV ALTA SC (logMAR)	Media \pm DE	0.20 \pm 0.20	0.77 \pm 0.39
	Mediana (IQR)	0.10 (0.11)	1.00 (0.76)
AV BAJA SC (logMAR)	Media \pm DE	0.28 \pm 0.22	0.77 \pm 0.38
	Mediana (IQR)	0.21 (0.16)	1.00 (0.71)

Tabla 34. Descriptivos de las medidas de agudeza visual del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la M.E.O. (n=ojos).

En la tabla 35 se pueden observar los estadísticos descriptivos de las pruebas de CV en función de la normalidad en la motilidad extraocular. Los valores de la prueba de CV aparecen disminuidos en los sujetos con la motilidad extraocular alterada ($p < 0.05$).

MEO		NORMAL n=38	ALTERADO n=10
VFI (%)	Media \pm DE	82.63 \pm 23.65	46.70 \pm 29.38
	Mediana (IQR)	92.00 (25.00)	48.50 (42.00)
DM (dB)	Media \pm DE	-7.09 \pm 7.86	-18.19 \pm 9.80
	Mediana (IQR)	-4.54 (8.43)	-18.10 (13.10)
DSM (dB)	Media \pm DE	4.84 \pm 3.74	9.02 \pm 4.70
	Mediana (IQR)	3.16 (4.44)	8.86 (8.84)

Tabla 35. Descriptivos de las medidas de campo visual del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la M.E.O. (n=ojos).

6.5. CORRELACIONES

Para valorar la correlación entre las AV con alta y baja sensibilidad al contraste medidas en escala logarítmica con las medidas proporcionadas por la OCT y CV se utilizó la prueba Rho de Spearman.

6.5.1. Correlaciones del grupo estudio

Se encontraron correlaciones significativas entre la AV medida con alta sensibilidad al contraste y todas las medidas obtenidas con OCT excepto en la CFNR en el cuadrante temporal. La AV medida con baja sensibilidad al contraste se correlacionó con todas las medidas de OCT excepto con la CFNR en los cuadrantes nasal y temporal (Tabla 36).

También se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la AV con alta y baja sensibilidad contraste y los valores proporcionados por el CV (Tabla 36).

		AV ALTA SC	AV BAJA SC
Espesor medio CFNR (μm)	r	-0.53	-0.50
	p	<0.001*	<0.001*
CFNR superior (μm)	r	-0.59	-0.54
	p	<0.001*	<0.001*
CFNR nasal (μm)	r	-0.45	-0.24
	p	0.03*	0.05
CFNR inferior (μm)	r	-0.50	-0.51
	p	<0.001*	<0.001*
CFNR temporal (μm)	r	-0.18	-0.19
	p	0.09	0.09
Espesor macular central (μm)	r	-0.36	-0.33
	p	0.01*	0.03*
Volumen macular (mm^3)	r	-0.53	-0.48
	p	<0.001*	<0.001*
Espesor macular medio (μm)	r	-0.61	-0.56
	p	<0.001*	<0.001*
VFI (%)	r	-0.66	-0.60
	p	<0.001*	<0.001*
DM (dB)	r	-0.62	-0.58
	p	<0.001*	<0.001*
DSM (dB)	r	-0.57	-0.41
	p	<0.001*	<0.001*

Tabla 36: Correlación entre las AV medidas en escala logarítmica tanto en alta como en baja sensibilidad al contraste con las pruebas realizadas con OCT y el CV en el grupo estudio. *Estadísticamente significativo

6.5.2. Correlaciones del grupo que tiene el tumor en el nervio óptico

Mediante la Rho de Spearman se valoró la correlación entre las Agudezas Visuales medidas con alta y baja sensibilidad al contraste en

escala logarítmica con las medidas proporcionadas por la OCT y CV en el grupo de sujetos que presentaban el tumor en el NO.

		AV ALTA SC (LogMAR)	AV BAJA SC (LogMAR)
Espesor medio CFNR (μm)	<i>r</i>	-0.58	-0.71
	<i>p</i>	0.01*	<0.001*
CFNR superior (μm)	<i>r</i>	-0.71	-0.83
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*
CFNR nasal (μm)	<i>r</i>	-0.33	-0.50
	<i>p</i>	0.07	0.03*
CFNR inferior (μm)	<i>r</i>	-0.28	-0.51
	<i>p</i>	0.25	0.03*
CFNR temporal (μm)	<i>r</i>	-0.41	-0.55
	<i>p</i>	0.09	0.02*
Espesor macular central (μm)	<i>r</i>	0.37	0.40
	<i>p</i>	0.13	0.10
Volumen macular (mm^3)	<i>r</i>	-0.28	-0.24
	<i>p</i>	0.26	0.34
Espesor macular medio (μm)	<i>r</i>	-0.27	-0.26
	<i>p</i>	0.28	0.29
VFI (%)	<i>r</i>	-0.50	-0.47
	<i>p</i>	0.03*	0.04*
DM (dB)	<i>r</i>	-0.51	-0.51
	<i>p</i>	0.03*	0.03*
DSM (dB)	<i>r</i>	0.51	0.50
	<i>p</i>	0.03*	0.04*

Tabla 37: Correlación entre las AV medidas en escala logarítmica tanto en alta como en baja sensibilidad al contraste con las pruebas realizadas con OCT y el CV en los sujetos del grupo de estudio que presentan sus gliomas en el nervio óptico. *Estadísticamente significativo

Se encontró una correlación entre la AV con alta sensibilidad al contraste y el espesor medio de la CFNR y en el cuadrante superior. Todos los valores del CV también correlacionaron con la AV con alta sensibilidad al contraste (Tabla 37).

La AV medida con baja sensibilidad al contraste correlacionó con el espesor medio de la CFNR y en todos sus cuadrantes, además también se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con los valores proporcionados por el CV y la AV con baja sensibilidad al contraste.

6.5.3. Correlaciones del grupo que tiene el tumor en el quiasma óptico

Se realizó el mismo análisis de correlación que en el grupo anterior, pero en los sujetos que presentaban el tumor en el quiasma.

Se encontró una correlación significativa entre la AV con alta sensibilidad al contraste y todos los valores de CV y con todas las medidas evaluadas con OCT excepto en la CFNR en los cuadrantes nasal y temporal (Tabla 38).

La AV medida con baja sensibilidad al contraste correlacionó significativamente con todas las medidas de OCT excepto en la CFNR en los cuadrantes nasal y temporal. También correlacionó significativamente con VFI y DM (Tabla 38).

		AV ALTA SC (LogMAR)	AV BAJA SC (LogMAR)
Espesor medio CFNR (μm)	r	-0.71	-0.52
	p	0.002*	0.04*
CFNR superior (μm)	r	-0.78	-0.56
	p	<0.001*	0.03*
CFNR nasal (μm)	r	-0.32	-0.08
	p	0.22	0.76
CFNR inferior (μm)	r	-0.79	-0.60
	p	<0.001*	0.01*
CFNR temporal (μm)	r	0.05	0.17
	p	0.84	0.52
Espesor macular central (μm)	r	-0.61	-0.74
	p	0.01*	<0.001*
Volumen macular (mm^3)	r	-0.76	-0.75
	p	<0.001*	<0.001*
Espesor macular medio (μm)	r	-0.76	-0.75
	p	<0.001	<0.001*
VFI (%)	r	-0.63	-0.53
	p	0.01*	0.03*
DM (dB)	r	-0.68	-0.58
	p	0.004*	0.01*
DSM (dB)	r	0.62	0.46
	p	0.01*	0.07

Tabla 38: Correlación entre las AV medidas en escala logarítmica tanto en alta sensibilidad al contraste como con baja sensibilidad al contraste con las pruebas realizadas con OCT y el CV en los sujetos del grupo de estudio que presentan sus gliomas en el quiasma óptico. *Estadísticamente significativo

6.5.4. Correlaciones del grupo que tiene el tumor en ambos (nervio óptico y quiasma)

En la Tabla 39 se muestran las correlaciones encontradas entre las AV medidas con alta y baja sensibilidad al contraste y las medidas

obtenidas mediante OCT y los valores proporcionados por el CV.

		AV ALTA SC (LogMAR)	AV BAJA SC (LogMAR)
Espesor medio CFNR (μm)	<i>r</i>	-0.06	-0.08
	<i>p</i>	0.83	0.77
CFNR superior (μm)	<i>r</i>	-0.12	-0.15
	<i>p</i>	0.67	0.59
CFNR nasal (μm)	<i>r</i>	-0.05	-0.03
	<i>p</i>	0.85	0.91
CFNR inferior (μm)	<i>r</i>	-0.35	-0.36
	<i>p</i>	0.22	0.20
CFNR temporal (μm)	<i>r</i>	-0.16	-0.23
	<i>p</i>	0.58	0.42
Espesor macular central (μm)	<i>r</i>	-0.38	-0.38
	<i>p</i>	0.17	0.18
Volumen macular (mm^3)	<i>r</i>	0.22	0.24
	<i>p</i>	0.44	0.41
Espesor macular medio (μm)	<i>r</i>	-0.24	-0.21
	<i>p</i>	0.41	0.47
VFI (%)	<i>r</i>	-0.51	-0.53
	<i>p</i>	0.06	0.05
DM (dB)	<i>r</i>	-0.45	-0.48
	<i>p</i>	0.10	0.08
DSM (dB)	<i>r</i>	-0.11	-0.09
	<i>p</i>	0.70	0.74

Tabla 39: Correlación entre las AV medidas en escala logarítmica tanto en alto contraste como en bajo contraste con las pruebas realizadas con OCT y el CV en los sujetos del grupo de estudio que presentan sus gliomas tanto en el nervio óptico como en el quiasma.

En cuanto a la AV medida con alta y baja sensibilidad al contraste, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con ninguna de las medidas realizadas con OCT ni en las pruebas del CV, aunque se encontró una tendencia a la significancia en los

resultados de VFI (%) de CV tanto en la AV con alta ($p=0.06$) como con baja sensibilidad al contraste ($p=0.05$).

6.5.5. Correlaciones del grupo en base a la neurofibromatosis tipo 1

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las correlaciones entre el grupo estudio que presenta NF1 y el que no en ninguna de las medidas realizadas.

6.6. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE DEL GRUPO ESTUDIO EN BASE A LA AGUDEZA VISUAL CON ALTO Y BAJO CONTRASTE

Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple (método de la regresión por pasos), para valorar la posible influencia de la AV en el espesor de la CFNR. Se tomó como variable dependiente la AV de alto contraste y como variables independientes, el espesor medio de la CFNR y el espesor en todos los cuadrantes.

6.6.1. Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con alto contraste en la CFNR

Se construyó el análisis de regresión lineal múltiple (método de regresión por pasos), para valorar la influencia de la AV con alta sensibilidad al contraste con el espesor medio de la CFNR y el espesor en todos los cuadrantes.

- Variable dependiente: AV con alta SC

- Variables independientes: espesor medio CFNR, espesor CFNR superior, espesor CFNR nasal, espesor CFNR inferior, espesor CFNR temporal

Modelo	R	R2	R corregida	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio					Durbin-Watson
					Cambio en R2	Cambio en F	gl1	gl2	p	
CFNR inferior (μm)	0.55	0.30	0.29	0.28	0.30	21.21	1	49	<0.001	1.76

Tabla 40. Resumen del modelo para el resultado de la variable dependiente AV con alto contraste.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Desv. Error	Beta		
(Constante)	0.77	0.11		6,97	<0,001
CFNR inferior (μm)	-0.01	0.001	-0.55	-4.61	<0.001

Tabla 41. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con alto contraste medida en escala logarítmica.

Según los resultados obtenidos, la variable CFNR en el cuadrante inferior, fue pronosticadora de la AV con alta sensibilidad al contraste, la cual consigue explicar en un 30% la variabilidad observada en la AV con alta sensibilidad al contraste (Tabla 40)

Así pues, según los resultados, cuando la CFNR en el cuadrante inferior disminuya 10 μm , la AV con alto contraste disminuirá 0.1 log-MAR (que corresponde con una línea de 5 letras en la escala ETDRS) (Tabla 41).

6.6.2. Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con bajo contraste en la CFNR

Se construyó el análisis de regresión lineal múltiple (método de regresión por pasos), para valorar la influencia de la AV con baja sensibilidad al contraste con en el espesor medio de la CFNR y el espesor en todos los cuadrantes.

- Variable dependiente: AV con baja SC
- Variables independientes: espesor medio CFNR, espesor CFNR superior, espesor CFNR nasal, espesor CFNR inferior, espesor CFNR temporal

Modelo	R	R2	R2 ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio					Durbin-Watson
					Cambio en R2	Cambio en F	gl1	gl2	p	
CFNR inferior (μm)	0.55	0.30	0.29	0.27	0.30	21.15	1	49	<0.001	1.64

Tabla 42. Resumen del modelo para el resultado de la variable dependiente AV con bajo contraste

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Desv. Error	Beta		
(Constante)	0.84	0.11		7.70	<0.001
CFNR inferior (μm)	-0.01	0.001	-0.55	-4.60	<0.001

Tabla 43. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con bajo contraste medida en escala logarítmica.

Según los resultados obtenidos, la variable CFNR en el cuadrante inferior, fue pronosticadora de la AV con baja sensibilidad al contraste, la cual consigue explicar en un 30% la variabilidad observada en la AV con baja sensibilidad al contraste (Tabla 42).

En función de los resultados obtenidos, cuando la CFNR en el cuadrante inferior disminuya 10 μm , la AV con baja sensibilidad al contraste disminuirá 0.1 logMAR (que corresponde con una línea de 5 letras en la escala ETDRS) (Tabla 43).

6.6.3. Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con alto contraste en los parámetros maculares

Se construyó el mismo modelo de análisis de regresión lineal múltiple (método de regresión por pasos), para valorar la influencia de la AV con alta sensibilidad al contraste con los parámetros maculares (espesor macular promedio, volumen macular y espesor macular central).

- Variable dependiente: AV con alta SC
- Variables independientes: espesor macular promedio, volumen macular y espesor macular central.

Modelo	R	R2	R2 ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio					Durbin-Watson
					Cambio en R2	Cambio en F	gl1	gl2	p	
Espesor macular promedio (μm)	0.59	0.35	0.34	0.27	0.35	26.50	1	49	<0.001	1.84

Tabla 44. Resumen del modelo para el resultado de la variable dependiente AV con alta sensibilidad al contraste.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Desv. Error	Beta		
(Constante)	2.88	0.51		5.72	<0.001
Espesor macular promedio (μm)	-0.01	0.002	-0.59	-5.150	<0.001

Tabla 45. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con alta sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

En el análisis de regresión lineal múltiple, se obtuvo que la variable espesor macular promedio fue pronosticadora de la AV con alta sensibilidad al contraste, la cual consigue explicar en un 35% la variabilidad observada en la AV con alta sensibilidad al contraste (Tabla 44).

Según estos resultados, cuando el espesor promedio macular disminuya 10 μm , la AV con alta sensibilidad al contraste disminuirá 0.1 logMAR (que corresponde con una línea de 5 letras en la escala ETDRS) (Tabla 45).

6.6.4. Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con bajo contraste en los parámetros maculares

Siguiendo el mismo modelo de análisis de regresión lineal múltiple (método de regresión por pasos), se valoró la influencia de la AV con baja sensibilidad al contraste con los parámetros maculares.

- Variable dependiente: AV con baja SC
- Variables independientes: espesor macular promedio, volumen macular y espesor macular central

Modelo	R	R2	R2 ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio					Durbin-Watson
					Cambio en R2	Cambio en F	gl1	gl2	p	
Espesor macular promedio (μm)	0.60	0.35	0.34	0.26	0.35	26.79	1	49	<0.001	1.72

Tabla 46. Resumen del modelo para el resultado de la variable AV con baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Desv. Error	Beta		
(Constante)	2.92	0.50		5.90	<0.001
Espesor macular promedio (μm)	-0.01	0.002	-0.60	-5.18	<0.001

Tabla 47. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Según el análisis de regresión construido, se encontró que la variable espesor macular promedio fue pronosticadora de la AV con baja sensibilidad al contraste, la cual consigue explicar en un 35% la variabilidad observada en la AV con baja sensibilidad al contraste (Tabla 46).

En función de estos resultados, cuando el espesor macular promedio disminuya 10 μm , la AV con baja sensibilidad al contraste disminuirá 0.1 logMAR (que corresponde con una línea de 5 letras en la escala ETDRS) (Tabla 47).

6.6.5. Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con alto contraste en el campo visual

Se construyó el mismo modelo de análisis de regresión lineal múltiple (método de regresión por pasos), para valorar la influencia de la AV con alta sensibilidad al contraste con los valores de CV.

- Variable dependiente: AV con alta SC
- Variables independientes: VFI, DM, DSM

Modelo	R	R2	R2 ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio					Durbin-Watson
					Cambio en R2	Cambio en F	gl1	gl2	p	
VFI (%)	0.68	0.46	0.45	0.24	0.46	41.47	1	49	<0.001	1.76

Tabla 48. Resumen del modelo para el resultado de la variable dependiente AV con alta sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Desv. Error	Beta		
(Constante)	0.89	0.10		9.03	<0.001
VFI (%)	-0.01	0.001	-0.68	-6.44	<0.001

Tabla 49. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con alta sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Se obtuvo que la variable VFI fue pronosticadora de la AV con alta sensibilidad al contraste, la cual consigue explicar en un 46% la variabilidad observada en la AV con alta sensibilidad al contraste (Tabla 48).

En función de los resultados, cuando se produzca una disminución del 10% en VFI, la AV con alta sensibilidad al contraste disminuirá 0.1 logMAR (que corresponde con una línea de 5 letras en la escala ETDRS) (Tabla 49).

6.6.6. Análisis de regresión lineal múltiple de la variable agudeza visual con bajo contraste en el campo visual

Siguiendo con el mismo análisis de regresión lineal múltiple (método de regresión por pasos), se valoró la influencia de la AV con baja sensibilidad al contraste con los valores de CV.

- Variable dependiente: AV con baja SC
- Variables independientes: VFI, DM, DSM.

Modelo	R	R2	R2 ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio					Durbin-Watson
					Cambio en R2	Cambio en F	gl1	gl2	p	
VFI (%)	0.66	0.43	0.42	0.24	0.43	36.85	1	49	<0.001	1.64

Tabla 50. Resumen del modelo para el resultado de la variable AV con baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Desv. Error	Beta		
(Constante)	0.93	0.10		9.42	<0.001
VFI (%)	-0.01	0.001	-0.666	-6.07	<0.001

Tabla 51. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

En este modelo se obtuvo que la variable VFI fue pronosticadora de la AV con baja sensibilidad al contraste, la cual consigue explicar en un 43% la variabilidad observada en la AV con baja sensibilidad al contraste (Tabla 50).

Según este modelo, cuando el VFI disminuya un 10%, la AV con baja sensibilidad al contraste disminuirá 0.1 logMAR (que corresponde con una línea de 5 letras en la escala ETDRS) (Tabla 51)

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Introducción

Los gliomas de la vía óptica son mayoritariamente astrocitomas pilocíticos de bajo grado que involucran a la vía visual (nervio óptico, quiasma, tractos y radiaciones ópticas) y en ocasiones invaden estructuras más alejadas como el hipotálamo (95). Representan el 2-5% de los tumores cerebrales en niños y aunque frecuentemente son asintomáticos, en ocasiones presentan un rápido crecimiento originando disfunciones visuales importantes, defectos neurológicos y alteraciones endocrinas (96).

En el año 1997, la NIH (National Institutes of Health), publicó una guía con el cribado, monitorización y tratamiento para los gliomas ópticos en pacientes con NF1 en la que se recomendaba un intenso seguimiento de pruebas visuales¹ durante los primeros seis años de vida, y hasta los 25 años, pero con intervalos de tiempo más largos entre visitas (45,97). Posteriormente, el Comité de Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis determinó cuales eran las mejores pruebas para evaluar la función visual en niños con gliomas ópticos para aplicarlas a ensayos clínicos y fueron las mismas que las que propuso la NHI para el seguimiento y control de niños con NF1 (46)

¹ La evaluación de la AV, la visión del color, los CV, el examen de fondo de ojo y con lámpara de hendidura. También se recomiendan los exámenes de motilidad ocular, las respuestas pupilares a la luz y el estado de refracción con ciclopejía.

En el estudio de esta tesis doctoral, siendo uno de los objetivos principales, se analizan los resultados obtenidos en gliomas ópticos de la estructura retiniana a nivel de la zona peripapilar y la zona macular con la prueba de OCT, acompañando la caracterización con los resultados de la mayoría de las pruebas que propusieron las entidades anteriores. Cuando se produce una disminución de la AV con alto y bajo contraste, un defecto en el CV, alteración en la visión de los colores, defecto en la función pupilar y en la motilidad extraocular, existe una disminución de la CFNR tanto a nivel del nervio óptico como de la mácula, con lo que la prueba de OCT podría incluirse en la batería de pruebas que se realizan para la detección y control de los gliomas en la vía óptica por estar todas las pruebas relacionadas.

Nuijts et al. intentaron definir la precisión y el valor pronóstico de la OCT en los tumores cerebrales pediátricos, pero los autores encontraron escasa bibliografía sobre este tema (98). No obstante, poco a poco van surgiendo más pruebas de la importancia del análisis del grosor del CFNR durante el periodo de seguimiento de pacientes jóvenes afectados por GVO (99)

Adicionalmente, los GVO se clasifican según su localización anatómica y su asociación con la NF1(100), por ello las utilizamos en algunos subapartados de esta tesis como variables clasificatorias.

Cambios en el grupo glioma con respecto al grupo control

Uno de los signos de los gliomas ópticos es la disminución de la AV, siendo la AV con baja sensibilidad al contraste la más afectada,

por lo que se puede esperar que sea la pérdida de ésta AV la primera en detectarse ante la evolución de la enfermedad, como ocurre en otro tipo de enfermedades que afectan a la CFNR. En la literatura, Avery et al. indican que el grosor de la CFNR está estrechamente correlacionado con la agudeza visual de letras con baja sensibilidad al contraste en la mayoría de los niños con GVO y la disminución del espesor de la CFNR se puede relacionar con una AV anormal, pérdida de CV o ambas cosas (101)acquired with handheld OCT (HH-OCT. Nuestros resultados corroboran estos datos cuando comparamos el grupo glioma con el grupo control, y el grupo glioma en función de la ubicación del tumor con el grupo control. Obtenemos que tanto la AV con alta y baja sensibilidad al contraste están disminuidas en el grupo que presenta el tumor y la AV que más se ve afectada es la AV con baja sensibilidad al contraste. También están disminuidos todos los valores de OCT (el espesor medio de la CFNR, un 30.48%; en el cuadrante inferior, un 33.78%; el nasal con un 16.66%; a nivel de la mácula el espesor central fue un 2.74% menor, el espesor medio un 7.33%y el volumen un 7.62% menor), y CV (VFI un 22.07% menor) al comparar el grupo estudio y control.

Magli et al, en 2013 realizaron un estudio con 21 pacientes (10 niños y 11 niñas con una media de edad 5.50 ± 4.40 años en el momento del diagnóstico del glioma de la vía óptica presentando cuatro de ellos neurofibromatosis. Se valoró la mejor agudeza visual corregida (LogMAR), la sensibilidad al contraste y la prueba de color (Ishihara). Se evaluaron los cambios funcionales después del tratamiento en pacientes con gliomas ópticos de bajo grado que presentaban una

AV normal en el momento del diagnóstico y concluyeron que en pacientes con gliomas de bajo grado y AV normal en el momento del diagnóstico, la AV con baja sensibilidad al contraste parece ser un indicador más sensible que la AV con alta sensibilidad al contraste en la progresión del tumor y podría representar un método no invasivo para la detección de la recaída del tumor (76). En base a los resultados de nuestro estudio, con un número de sujetos ligeramente mayor y la edad media más alta, las dos AV medidas, alta y baja sensibilidad al contraste, han mostrado una disminución notable con respecto al grupo control, si bien es cierto que los cambios se suelen manifestar antes en la de baja sensibilidad al contraste.

Zahavi et al., en un estudio realizado en 23 niños mediante OCT en el cual querían valorar la pérdida de fibras tanto en el nervio óptico como en los parámetros maculares, encontraron que el espesor del cuadrante de la CFNR que se redujo mayoritariamente fue el temporal, seguido del nasal, superior e inferior (102). En nuestro estudio no sigue ese orden mayoritario de pérdida. Cuando comparamos la pérdida de fibras nerviosas entre los sujetos del grupo estudio y los sujetos del grupo control encontramos que la pérdida del espesor medio en el grupo gliomas es del 30.48% y la pérdida obtenida en cada cuadrante es, en la CFNR superior 30.93%, en la CNFR nasal, 16.66%, en la CFNR inferior, 33.78%, y en la CFNR temporal un 29.46%. Por tanto, el orden de pérdida de fibras nerviosas por cuadrantes encontrado en este estudio es, en el inferior > superior > temporal > nasal. Esta diferencia en el resultado en cuanto al porcentaje de pérdida de CFNR por cuadrantes con respecto a lo indicado por Zahavi et al. se puede

deber a que nuestro grupo de estudio, la proporción de la ubicación de los gliomas en la vía óptica sea diferente.

En el presente estudio se encontró una disminución en el espesor medio de la CFNR y en todos los cuadrantes, así como en el volumen y en el espesor macular medio. Al compararlo con el grupo control, también se encontró una reducción del espesor macular central aunque no fue estadísticamente significativo, siendo este parámetro el menos afectado, posiblemente debido a que, la disposición de las fibras en el nervio óptico procedente del haz papilomacular, discurren por la parte central a lo largo del recorrido del nervio óptico hacia el cerebro y previsiblemente estas fibras nerviosas son las últimas en afectarse ante la presencia de un glioma que ejerce una presión sobre el nervio desde la parte más externa de este.

En cuanto a la reducción del volumen macular, fue del 7.63% y del espesor macular medio fue del 7.33%

En las pruebas de OCT, a nivel del nervio óptico los pacientes con gliomas ópticos presentan una disminución del espesor medio de la CFNR y del espesor de la CFNR en sus cuatro cuadrantes y a nivel macular una reducción del volumen macular y del espesor medio macular. La disminución del espesor central no es significativa. Si comparamos los resultados obtenidos cuando dividimos los sujetos en subgrupos en función de la localización del tumor también se encontró reducción en los espesores de la CFNR siendo estas más significativas cuando el tumor está localizado tanto en el nervio óptico como en el quiasma.

Los resultados de las pruebas de OCT realizadas tanto en el nervio óptico como en la mácula están disminuidos en el grupo que presenta gliomas en comparación con el grupo control, aunque solo el espesor medio de la CFNR, la CFNR en el cuadrante superior, nasal, inferior y temporal del nervio óptico y el volumen macular y el espesor macular medio son estadísticamente significativos ($p < 0.001$). Los valores obtenidos del espesor macular central no fueron estadísticamente significativos.

Fard et al. definieron una pérdida de 8.62 μm respecto al valor basal como marcador de progresión del glioma de la vía óptica, lo que refuerza el hecho de que considerar una disminución del 10% en el grosor del CFNR podría ser una opción viable para monitorizar la evolución del GVO en nuestro estudio (103) al igual que han indicado recientemente Pavone et al.(99)

Avery et al. intentaron correlacionar la AV anormal (o defecto del campo visual) y disminución del grosor del CFNR en niños con GVO, demostrando que la mayoría de los niños afectados con disminución del grosor del CFNR tenían AV o campo visual anormales (101)

En los últimos años, autores como Yanni et al. (104) y Broiwala et al. (105) han publicado valores pediátricos normativos para el espesor macular, el espesor de la CFNR y el grosor retiniano en niños norteamericanos sanos utilizando el dispositivo Spectralis y Optovue SD-OCT, respectivamente. El espesor medio de la CFNR global en niños de entre 5 y 15 años fue de 107.6 μm utilizando Spectralis SD-OCT, mientras que en pacientes de 5 años de edad la media de CFNR fue de $103.93 \pm 10.59 \mu\text{m}$, que es significativamente superior a los datos normativos para adultos blancos sanos (106). Esto se puede relacionar

con los valores obtenidos de nuestro grupo control ($100.88 \pm 12.50 \mu\text{m}$).

Según los resultados obtenidos en el presente trabajo, los pacientes con gliomas ópticos presentaron una disminución en el campo visual siendo todos los parámetros evaluados: VFI, DM y DSM estadísticamente significativos ($p < 0.001$) en comparación con los obtenidos en el grupo control

Localización del glioma

Los sujetos que tienen menos afectada la AV son los que presentan los gliomas únicamente en el nervio óptico.

La mayor pérdida de AV, obtenida tanto con alta y baja sensibilidad al contraste la encontramos en los pacientes que tienen el glioma localizado en el quiasma y en el nervio óptico a la vez. Esto es debido posiblemente a que, en estos casos, la enfermedad ya está más avanzada o tiene un curso más indolente.

Los sujetos que presentan los gliomas confinados en el nervio óptico son los que tienen la AV con alta y baja sensibilidad al contraste más preservada.

Al dividir el grupo estudio en función de la localización del tumor según se encuentra en el nervio óptico, en el quiasma o en ambas localizaciones o si el tumor invade otras zonas o no, se ha obtenido que un 11.11% de los tumores localizados en el N.O., un 43.75% de los tumores localizados en el quiasma y un 57.14% de los tumores localizados en ambos sitios invaden otras zonas, por tanto, los gliomas

ópticos localizados en el nervio óptico son menos invasivos que los tumores localizados en el quiasma siendo los más invasivos los que tienen el tumor en ambas localizaciones simultáneamente.

De los resultados obtenidos en este estudio podemos sospechar que los tumores ubicados en el nervio óptico son menos agresivos que los localizados en el quiasma y de las tres localizaciones, los situados en ambas zonas (quiasma y nervio óptico) son los más agresivos porque presentan un grado de invasión mayor.

Cuando comparamos el grupo glioma entre ellos en función de la localización del tumor, el mayor porcentaje de pérdida de fibras de la CFNR se produce en los pacientes con el glioma en el nervio óptico y en el quiasma a la vez, seguido de los que tienen el tumor en el quiasma y, por último, los que presentan el tumor en el nervio óptico, probablemente por lo comentado anteriormente. El cuadrante con menor disminución de espesor de CFNR es el nasal cuando el tumor está localizado en el N.O. (14.00%) y el mayor porcentaje de disminución en la CFNR es en la parte inferior cuando el tumor está localizado en el nervio óptico y quiasma (43.07%).

En cuanto al campo visual, cuando dividimos el grupo glioma en función de la localización del tumor y los comparamos entre sí, se obtiene que la afectación del CV es mayor en los sujetos que presentan el glioma localizado en el nervio óptico y el quiasma a la vez (siendo el porcentaje de visión útil (VFI) de 63.50%), y que el grupo de sujetos que presenta el glioma localizado en el nervio óptico es el que tiene menos afectado el campo visual (siendo el porcentaje de visión

útil (VFI) de 83.11%). En este estudio, el índice de CV de VFI del grupo de sujetos que presentan el glioma en el nervio óptico (83.11%) presenta mejores resultados que el VFI del grupo que presenta el glioma en el quiasma (76.38%) o en ambas localizaciones (63.50%).

Las AV con alta sensibilidad al contraste y con baja sensibilidad al contraste son menores cuando el glioma está localizado a la vez en el quiasma y en el nervio óptico, seguido de los pacientes que tienen el tumor localizado en el quiasma y el grupo de sujetos con menor afectación de las AV son los que tienen el tumor localizado en el nervio óptico.

En aproximadamente el 50% de los gliomas prequiasmáticos, existe una escasa correlación entre el crecimiento tumoral y los cambios en la AV. Por lo tanto, la monitorización del grosor de la CFNR puede proporcionar información clínica esencial para modificar o incluso aplazar el tratamiento, especialmente en aquellos niños que no pueden realizar pruebas de AV o CV (107).

Zeid et al. refieren que la localización del tumor influye en los resultados de las pruebas visuales ya que los tumores localizados en ubicaciones posteriores al nervio óptico tienen más probabilidades de progresar (108), como hemos podido comprobar en nuestro estudio, ya que hemos concluido que al comparar los resultados entre los subgrupos en función de la localización del glioma, cuando el tumor es postquiasmático todos los valores, tanto de OCT como de CV, están disminuidos y es más invasivo.

Los resultados de las pruebas visuales constituyen un importante reto en la gestión de estos casos, sobre todo en los pacientes de menor edad. Los niños con tumores retroquiasmáticos mostraron peores resultados visuales (109)

Cambios ante la neurofibromatosis tipo 1

Un factor de riesgo para el desarrollo de un glioma óptico es la NF1 que presenta una predisposición del 15-20% de desarrollar un glioma aunque la incidencia es difícil de determinar porque normalmente son asintomáticos (110). Los gliomas de la vía óptica son el tipo más común de tumores intracraneales en pacientes pediátricos con NF1 (111). En nuestra investigación, el 69.23% de los individuos del grupo de estudio presentaban NF1, y todos tenían un glioma óptico porque esta era una condición indispensable para su inclusión en el estudio. Aunque este número de sujetos es alto con respecto a otros estudios que indican que los GVO solo aparecen en el 8-31% de los individuos afectados por NF1(96), no afecta a nuestra investigación por ser la valoración de la CFNR en los gliomas ópticos el objetivo específico.

Los tumores tienden a ser menos agresivos en pacientes con NF1 que en pacientes con gliomas esporádicos, responden mejor a la terapia y los gliomas asociados a NF1 generalmente se localizan en el nervio óptico con o sin afectación quiasmática mientras que los gliomas esporádicos se encuentran predominantemente en el quiasma y se extienden con mayor frecuencia más allá de la vía óptica (110,112). En este estudio se han obtenido los mismos resultados que los referenciados en la bibliografía ya que los sujetos que padecen NF1 y tie-

nen los gliomas en el nervio óptico presentan mejores resultados en las pruebas visuales que aquellos que no tienen NF1 y los tumores se encuentran en el quiasma o en ambas localizaciones, es decir, quiasma y nervio óptico simultáneamente.

También la presencia de NF1 parece ser predictiva de un tumor menos agresivo ya que las pruebas de AV con alta y baja sensibilidad al contraste, y los espesores de la CFNR, tanto el valor medio como en los cuatro cuadrantes presenta mejores resultados en comparación con el grupo de sujetos que no padecen NF1. Esto coincide con lo publicado en la bibliografía ya que, en este estudio, un 73% de los sujetos (19 de 26) presentaba NF1, en los que el curso de la enfermedad suele ser menos indolente.

Los sujetos que presentaban NF1 consiguieron AV mejores, medidos tanto con alta como con baja sensibilidad al contraste, que los que no padecen NF1 aunque existen estudios que demuestran que la tasa de mejora, estabilización o empeoramiento de AV es la misma en pacientes que padecen NF1 o no, pero se obtienen peores resultados en los sujetos que presentan gliomas esporádicos (113). En cambio, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de AV con alta y baja sensibilidad al contraste en pacientes con y sin NF1.

Los resultados obtenidos de las pruebas realizadas con OCT indican que las medidas realizadas en el nervio óptico, como son el espesor medio de la CFNR y el espesor de la CFNR en los cuatro cuadrantes y las realizadas en la mácula como el espesor central, el volu-

men y el espesor medio, presentan valores más reducidos en pacientes que no presentan NF1.

De todos los cuadrantes analizados, en pacientes que no presentaban NF1, el cuadrante de la CFNR que presenta más pérdidas de fibras nerviosas es el temporal y en pacientes con NF1 el cuadrante que presenta más pérdida de fibras nerviosas es el superior. La CFNR menos afectada por la reducción del espesor de fibras nerviosas es localizada en la zona nasal tanto en pacientes que presentan NF1 como en los que no.

En cuanto a los resultados del CV, el VFI en los pacientes sin NF1 es del 73.78% y en pacientes con NF1 es del 86.61%, por lo que los sujetos que no padecen NF1 presentaron una reducción mayor del CV.

La presencia de GVO en NF1 afecta significativamente a la pérdida de CFNR. Topcu-Yilmaz et al, realizaron un estudio piloto en el que evaluaron los parámetros de OCT como una prueba complementaria a las pruebas rutinarias de evaluación oftalmológica clínica de los GVO en niños con NF1 en el que compararon los hallazgos de las pruebas de OCT de pacientes con NF1 con y sin glioma de la vía óptica con un grupo control de niños sanos. Se incluyeron en el estudio diez pacientes con NF1, 17 pacientes con GVO asociados a NF1 y 17 sujetos en el grupo control. Se compararon entre los grupos el espesor de la CFNR y el espesor macular medidos con OCT. Los resultados de este estudio sugieren que el adelgazamiento de la CFNR puede ser un marcador útil para la detección de GVO en pacientes con NF1(114).

Según Karaconji et al, es muy importante la identificación precoz de NF1 y GVO ya que estos autores refieren que muchos niños con NF1 y GVO permanecen asintomáticos y algunos experimentan síntomas que incluyen pérdida de visión y pubertad precoz, lo que subraya la importancia de la identificación precoz (115)

Comportamiento del impedimento visual en las variables analizadas

Los pacientes que presentan un impedimento visual moderado o severo presentan un menor espesor medio en la CFNR y una disminución de espesores mayor de la CFNR en los cuatro cuadrantes en las pruebas de OCT que los que presentan un impedimento visual ligero o no presentan impedimento. El grupo de sujetos con impedimento visual moderado o severo presentó una reducción del espesor medio de la CFNR del 48.45%, de la CFNR superior de un 54.34%, de la CFNR nasal de un 22.89%, de la CFNR inferior de un 57.95% y de la CFNR temporal, de un 40.33%.

Los pacientes que presentan un impedimento visual ligero o no presentan impedimento visual muestran una reducción del espesor medio de la CFNR del 25.81%, en la CFNR superior una reducción del 24.91%, en la CFNR nasal un 15.14%, en la CFNR inferior un 27.42% y en la CFNR temporal, una reducción del 26.60%.

Por tanto, los pacientes que presentan un impedimento visual moderado o severo presentan menores espesores en las CFNR, así como un porcentaje mayor de disminución en los parámetros maculares.

En función de los resultados obtenidos, podemos afirmar que a medida que aumenta el deterioro visual, aumenta el porcentaje de afectación de fibras nerviosas de la retina.

El resultado obtenido de comparar las pruebas de CV entre los sujetos del grupo estudio en función de si el impedimento visual es moderado o severo y si es inexistente o ligero demuestra que cuando el impedimento visual es moderado o severo se obtiene una reducción mayor de CV, por tanto, también existe relación entre la pérdida de AV y las pruebas CV.

Implicaciones de las otras pruebas realizadas

En los sujetos que presentaron alteración en la visión del color se obtuvieron valores de espesores menores en las pruebas realizadas con OCT tanto en los espesores de la CFNR como en los parámetros maculares. Estos resultados nos indican una posible relación entre la prueba de la visión del color y los valores obtenidos mediante OCT.

Los sujetos que tienen alterada la visión del color tienen peor AV realizada con alta y baja sensibilidad al contraste y de ellas, la más afectada sigue siendo la AV con baja sensibilidad al contraste cuando se altera la visión del color, la AV también se ve afectada

Los sujetos que tienen alterada la visión del color tienen afectado también el CV ya que según nuestros resultados se encontró una relación entre la pérdida de CV con la alteración de la visión del color.

Al analizar la AV realizada con alta y baja sensibilidad al contraste encontramos que los valores medidos son menores en los sujetos que tiene alterada la función pupilar y de ellas, la más afectada sigue siendo la AV con baja sensibilidad al contraste, por tanto, cuando está alterada la función pupilar, la AV también se ve afectada.

En los pacientes con afectación de la función pupilar también se encontró una reducción en la CFNR en el nervio y a nivel macular, por lo que las medidas obtenidas mediante OCT son menores cuando está afectada la función pupilar.

Los resultados obtenidos tras realizar la prueba de CV a los sujetos del grupo estudio en base a la alteración o no de la función pupilar demuestran que todos los parámetros analizados están más afectados en los sujetos que presentan anomalías en la función pupilar por lo que encontramos una relación entre la pérdida de CV y la función pupilar.

En el análisis de los resultados de las pruebas de OCT tanto en el nervio óptico como en la mácula en función de si los sujetos del grupo estudio presentan anomalías en la motilidad extraocular, se ha obtenido que, en aquellos pacientes que presentan anomalías en la motilidad extraocular, se obtienen valores menores en la prueba de OCT que aquellos que no presentan anomalías en la motilidad extraocular

Influencia de las variables analizadas en la agudeza visual

En el análisis de regresión lineal múltiple en el que se pretendía valorar la influencia de la AV con alto y bajo contraste, tanto en las medidas de OCT como de CV se encontró que las variables que más influyeron en ambas AV fueron la CFNR en el cuadrante inferior, el espesor macular promedio y el índice de campo visual (VFI). Estos resultados estarían en concordancia con los publicados por Avery et al. en el que realizó un estudio de cohortes longitudinal para evaluar los cambios longitudinales en el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas circumpapilares (CFNR), medido mediante OCT en niños con gliomas de la vía óptica y encontraron que la disminución en el grosor de la CFNR circumpapilar en uno o más cuadrantes o en el promedio global es altamente predictivo de pérdida de visión siendo una disminución del 10% de la CFNR el umbral indicativo de un cambio definitivo. Avery et al. realizaron otro estudio con una OCT manual realizando las medidas a los niños bajo sedación obteniendo los mismos resultados (75,80).

Avery et al. encontraron que la AV anormal y/o los CV alterados se asocian con una espesor medio de la CFNR de 80 μm (116) y en la presente investigación doctoral se han obtenido los resultados similares ya que para un impedimento visual ligero, el espesor medio de la CFNR obtenido fue de aproximadamente 75 μm y cuando el impedimento visual es mayor el grosor disminuyó hasta aproximadamente 50 μm .

Otro estudio encaminado en la misma línea de investigación concluyó que existe una excelente reproducibilidad entre el espesor promedio de la CFNR y el espesor de la capa plexiforme interna obteniéndose que un cambio de un 10% en el espesor de la capa de células plexiformes de la retina debe considerarse clínicamente significativo de evolución de la enfermedad. Gu et al, para determinar si las medidas del espesor de la capa de células ganglionares maculares de la capa plexiforme interna pueden discriminar entre niños con y sin pérdida de visión (agudeza o campo visual) de su glioma de la vía óptica realizaron un estudio con niños que presentaban gliomas en la vía óptica (esporádicos o secundarios a NF1) inscritos en un estudio prospectivo de OCT y se incluyeron si cooperaron para las pruebas de visión y se adquirieron imágenes maculares de OCT. Los análisis de regresión logística evaluaron la capacidad de las medidas de espesor de la capa plexiforme interna de la retina y la CFNR (μm) para diferenciar entre los grupos de visión normal y anormal. Se incluyeron en el estudio cuarenta y siete ojos de 26 niños con GVO. La mediana de edad fue de 5.3 años (2.5-12.8). Los resultados concluyeron que la disminución del espesor de capa plexiforme interna puede discriminar entre niños con y sin pérdida de visión de su GVO. Por tanto, el espesor de la capa plexiforme interna podría usarse como un marcador sustituto de la visión en niños con GVO (74,117). En nuestro estudio no se evaluó la capa plexiforme interna.

Existe un estudio que refiere que hay pacientes con gliomas con AV normal que presentan una disminución en el espesor de la CFNR por lo que esta prueba además puede ser útil en la detección de

aquellos que cursan sin sintomatología (118).

Parrozzani et al. demostraron que el análisis de la CFNR es superior a la evaluación de la función visual en pacientes con NF1 y GVO, pero los autores subrayan que el hallazgo de un grosor reducido de la CFNR no debe tomarse como prueba definitiva de una disfunción sensorial visual clínicamente significativa (77). Si bien se puede considerar el valor de corte de 76 μm como marcador de buena agudeza visual (119). En el presente trabajo, la mediana del espesor medio de la CFNR tenía un valor inferior a 76 μm .

Avery et al. concluyeron que algunos pacientes tienen una AV normal a pesar de una disminución significativa del espesor de la CFNR, lo que posiblemente sugiere que la pérdida de AV o de campo visual puede no haberse detectado con las técnicas actuales o que el niño aún no había manifestado síntomas, con lo que se puede considerar muy importante la valoración del espesor de la CFNR como predictor de la disminución de la AV.(101)

Se observó que el espesor peripapilar de la CFNR, medido mediante OCT en niños de 6 años o más con GVO, estaba disminuido en la mayoría de los niños que presentaban una AV anormal y/o un defecto del campo visual (CV).

Avery et al. examinaron los cambios longitudinales en la CFNR circumpapilar medidos mediante OCT de dominio espectral (SD) en niños con GVO, con y sin NF1 (75) y los resultados indicaron que un descenso mayor o igual al 10% del espesor de la CFNR circumpapilar

en uno o más cuadrantes, o en la media global, era predictivo de pérdida de visión. La ausencia de disminución predecía una visión estable. La media global y el cuadrante inferior fueron los mejores valores predictivos.

Implicaciones de los resultados

En este estudio, uno de cada cuatro sujetos con gliomas presentó anomalías en la motilidad extraocular y alrededor de un 15% presentaron anomalías en la función pupilar y el color. Si los dividimos en función de la localización del tumor, el grupo que presenta menor afectación en la motilidad extraocular es el grupo que tiene el glioma en el nervio óptico y los resultados esperados deberían ser al contrario, estar más afectada la motilidad ocular en el grupo que presenta el glioma en el nervio óptico, ya que la compresión del tumor a nivel del nervio óptico podría afectar más a la motilidad del globo ocular que si se presenta en el quiasma, en el que no están tan involucrados los músculos extraoculares. Esto podría ser debido a la muestra del grupo estudio.

De los resultados analizados se observa que tiene mejor pronóstico de conservar la AV los sujetos que tienen NF1 y los que tienen los tumores localizados en el nervio óptico que los que presentan gliomas esporádicos, tumores que no están confinados en el nervio óptico y en sujetos que no presentan NF1.

Podemos concluir que se obtienen peores AV tanto en alto contraste como en bajo contraste en pacientes que presentan los tumores en el quiasma y el nervio óptico en comparación con los pacientes que

presentan los gliomas en una única localización, es decir, en el nervio óptico o en el quiasma.

No es fácil la realización de la OCT en niños, en gran parte por la edad y porque la mayoría de los sujetos de este estudio presenta una mala calidad de visión que les impide fijar en un punto para poder realizar la prueba correctamente. Algunos estudios utilizaron OCT manuales con las que se les realizó la prueba de la OCT a los niños bajo sedación y los resultados obtenidos fueron los mismos que en otros estudios (78,101,116)

A pesar de todo, es una técnica muy eficaz para evaluar la integridad de la vía óptica en niños diagnosticados de gliomas en la vía óptica y podría ser una alternativa en aquellos pacientes en los que es prácticamente imposible realizarles la medida de la AV (120) aunque resultaría más efectiva en pacientes que presentan una AV relativamente buena y al medir el espesor de la CFNR se empieza a detectar una pérdida de las mismas ya que en aquellos pacientes que tienen una mala calidad de AV, el daño neuronal ya está establecido y poco se puede hacer en la recuperación de la función visual, en cambio, ante la detección de la pérdida de fibras en aquellos pacientes poco colaboradores pero que presenten una AV relativamente buena, el detectar a tiempo la progresión de la enfermedad permite la instauración temprana del tratamiento y la preservación de la función visual durante más tiempo.

En resumen, el resultado obtenido en este estudio muestra que existe una disminución del espesor de la CFNR cuando se com-

para el grupo gliomas con el grupo control tanto en el espesor medio de la CFNR como en los cuatro cuadrantes: superior, nasal, inferior y temporal, así como un adelgazamiento en el espesor macular medio y el volumen macular.

No está claro cómo formular un pronóstico en términos de resultado visual para los niños afectados por un GVO que requieren tratamiento. Es posible que características clínicas tales como la edad de los pacientes al momento del diagnóstico, la función visual al inicio de la terapia y quizás el estado de la papila óptica en el examen de fondo de ojo, junto con el cambio de volumen del tumor en respuesta al tratamiento, deban considerarse colectivamente para determinar el pronóstico y el mejor tratamiento. Los estudios prospectivos basados en una evaluación visual completa y precisa, podrían ayudar a definir mejor el momento de la intervención, formular un pronóstico visual y abordar el problema de la calidad de vida de los niños afectados por GVO.

Limitaciones

Nuestro estudio muestra limitaciones:

En primer lugar, el número limitado de la muestra y el diseño no nos permiten extraer conclusiones que se puedan generalizar, pero podemos informar de una tendencia que proporciona apoyo a nuestro objetivo.

En segundo lugar, otra prueba subjetiva que se podría haber tenido en cuenta es la evaluación del aspecto del disco óptico pero

esta prueba no es cuantitativa, y no la consideramos importante en nuestro protocolo, por ello se decidió no utilizarla para agilizar el tiempo de realización de pruebas con los pacientes analizados y en esta decisión también se tuvieron en cuenta los resultados de Parrozzanni et al. que utilizaron otras pruebas y concluyeron que la evaluación del análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante OCT es superior a la evaluación de la función visual y la evaluación del disco óptico como herramienta de detección clínica para los gliomas de la vía óptica (77).

Líneas futuras de investigación

El tratamiento de este tipo de patologías se realiza con quimioterapia, radioterapia o ambos y se instaura cuando se detecta una pérdida de AV de 0.2 logMar (dos líneas optotipo). Puede resultar interesante disponer de datos de sujetos pre-tratamiento y pos-tratamiento de su tumor para analizar si el comportamiento de la degeneración axonal retiniana podría continuar mucho más allá del momento en que los GVO son sintomáticos.

Otra línea futura sería conocer cómo influye el tiempo del diagnóstico del glioma con los cambios en las estructuras retinianas analizadas en las distintas pruebas.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES.

- Los pacientes afectados por gliomas ópticos presentan una disminución de la AV con alto y bajo contraste, siendo esta última la primera en verse afectada cuando evoluciona la enfermedad.
- Las pruebas realizadas con OCT para valorar cambios con gliomas son estadísticamente significativas en la medida del espesor de la CFNR tanto en el espesor promedio como en los cuatro cuadrantes, así como en el volumen y el espesor macular medio.
- Las variables analizadas del CV también se ven afectadas en los sujetos que presentan gliomas en la vía óptica siendo la medida del VFI la que está más relacionada con la pérdida de AV.
- El grupo de pacientes que presenta los gliomas localizados en el nervio óptico y el quiasma presentan espesores de CFNR, volumen y espesor medio macular menores, así como el CV más reducido que los sujetos que presentan los gliomas en el quiasma solamente y los valores de estos son menores que los que presentan los gliomas localizados en el nervio óptico únicamente.
- Las pruebas de color, motilidad extraocular y función pupilar están afectadas en un tanto por cien elevado en los pacientes que presentan gliomas en la vía óptica.
- Los pacientes que tienen NF1 presentan mejores resultados en las pruebas visuales que los que sujetos con gliomas esporádi-

cos sin NF1.

- Los pacientes que tienen mayor impedimento visual presentan menores espesores en la CFNR, menores espesores maculares y mayor reducción del CV que los sujetos que tienen más preservada la AV.
- Las variables predictivas de pérdida de AV son la CFNR en el cuadrante inferior, el espesor medio macular y el VFI.
- Los gliomas confinados en el nervio óptico tienen menor probabilidad de invadir otras zonas cerebrales que los localizados en el quiasma y estos, a su vez, es menos probable que proliferen a ubicaciones postquiasmáticas que los tumores localizados en el nervio óptico y quiasma.

En general, en base a los resultados de esta tesis, podemos concluir que la OCT es una prueba objetiva no invasiva que permite detectar el daño neuronal en pacientes con gliomas de la vía óptica a nivel del nervio óptico, quiasma o en ambas ubicaciones a la vez. Sin embargo, los resultados de la OCT no deben utilizarse aislados para tomar una decisión clínica, si bien hay ocasiones que puede servir eventualmente como un marcador sustituto fiable de la visión en aquellos sujetos muy jóvenes o con algún tipo de déficit intelectual, en los que la falta de colaboración no permite la detección de pérdida de AV, siendo el único método para evaluar la integridad visual la OCT ya que, al ser una prueba objetiva, no se necesita de la participación del sujeto.

Finalmente, se necesitan más estudios con un grupo mayor de

sujetos que corroboren los resultados obtenidos en esta tesis dada la necesidad de optimizar los protocolos de detección y seguimiento de los gliomas ópticos

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Zaninovich RS, Jalón PG, Goland JN. Gliomas. Aspectos biológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª. Ediciones journal S.A.; 294 p.
2. Avery, RA,Hardy KK. Vision Specific Quality of Life in Children with Optic Pathway Gliomas. J Neurooncol. 2014 Enero; 116(2): 341-347. doi:10.1007/s11060-013-1300-6.
3. Bilgin G, Al-Obailan M, Bonelli L, Glasgow BJ, Vinters HV, Arnold AC. Aggressive Low-Grade Optic Nerve Glioma in Adults. Neuro-Ophthalmol. 12 de noviembre de 2014;38(6):297-309.
4. Rasool N, Odel JG, Kazim M. Optic pathway glioma of childhood: Curr Opin Ophthalmol. mayo de 2017;28(3):289-95.
5. Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Follow-up of 54 patients. Ophthalmol Rochester Minn. 2004;111(3):568-77.
6. Chong AL, Pole JD, Scheinemann K, Hukin J, Tabori U, Huang A, et al. Optic pathway gliomas in adolescence--time to challenge treatment choices? Neuro-Oncol Charlottesv Va. 2013;15(3):391-400.
7. Yanoff M, Sassani JW. Ocular Pathology. Seventh Edition. W.B. Saunders; 467-525.e9 p.
8. Forrester JV, Dick AD, Mcenamin P, Roberts F. The Eye: Basic Sciences in Practice. 3rd ed. Elsevier; 540 p.
9. Netter F h. Atlas de Anatomía Humana. Philadelphia: Elsevier; 2019.

10. García-Feijóo J. Manual de oftalmología. Elsevier; 2012.
11. Crossman AR, Neary D. Neuroanatomía. Texto y atlas. Elsevier Masson; 180 p.
12. Latarjet, Ruiz Liard. Anatomía humana. 5a ed. Médica Panamericana; 2019. 847 p.
13. Paulsen F, Waschke J. Sobotta. Atlas de Anatomía Humana Vol 3: Cabeza, Cuello y Neuroanatomía. Philadelphia: Elsevier; 2018.
14. Carpenter M. B. Neuroanatomía. Fundamentos. 4a ed. Médica Panamericana; 1994.
15. Ribatti D. Rudolf Virchow, the founder of cellular pathology. :2.
16. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human Corneal Anatomy Redefined. Ophthalmology. septiembre de 2013;120(9):1778-85.
17. Lang GK. Ophthalmology.
18. Maldonado López M José, Pastor Jimeno JC. Guiones de oftalmología. 2a. ed. Madrid: MacGraw-Hill Interamericana; 2011.
19. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol. octubre de 2005;75(1):5-14.
20. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. Neuro-Oncol Charlottesville Va. 1999;1(1):14-25.
21. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer

- incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 1990. 2009;46(4):765-81.
22. Duffau Hugues. *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults* [electronic resource] / edited by Hugues Duffau. 2nd ed. 2017. Cham: Springer International Publishing; 2017.
23. Sinnig M. Clasificación de los tumores cerebrales. [Rev. med. clin. Condes - 2017; 28(3) 339-342].
24. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primer*. 17 de diciembre de 2015;1(1):15017.
25. Duffau H. *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Natural History, Interaction with the Brain, and New Individualized Therapeutic Strategies*. London: Springer London, Limited; 2013.
26. Sinning M. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(3):339-42.
27. Sierrasesumaga L, Montaner I. Tumores del Sistema Nervioso Central. Cap. 84. Pag: 1507-1522. CTO. 2017. Madrid. En 2018.
28. Buckner J, Giannini C, Eckel-Passow J, Lachance D, Parney I, Laack N, et al. Management of diffuse low-grade gliomas in adults — use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol*. junio de 2017;13(6):340-51.
29. Docampo J, González N, Muñoz A, Bruno C, Morales C. Astrocitoma pilocítico. Formas de presentación. *Rev Argent Radiol*. abril de 2014;78(2):68-81.

30. Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro-Oncol.* julio de 2016;18(7):902-13.
31. Van den Bent MJ, Reni M, Gatta G, Vecht C. Oligodendroglioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* junio de 2008;66(3):262-72.
32. Cheng CH, Hong CW, Yang CH, Wu YJ, Lee CH, Sytwu HK, et al. Glioblastoma. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1641-1641.
33. Silantyev A, Falzone L, Libra M, Gurina O, Kardashova K, Nikolou-zakis T, et al. Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics. *Cells.* 9 de agosto de 2019;8(8):863.
34. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. *JAMA J Am Med Assoc.* 2013;310(17):1842-50.
35. Glioma. *Glioma Mumbai India.* 2018; Wolters-Klumer Medknow. ISSN 2589-6121.
36. Bale, Tejus A., and Marc K. Rosenblum. "The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: An Update on Pediatric Low-grade Gliomas and Glioneuronal Tumors." *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 32.4 (2022).
37. Nair AG, Pathak RS, Iyer VR, Gandhi RA. Optic nerve glioma: an update. *Int Ophthalmol.* Agosto de 2014;34(4):999-1005.
38. Parsa CF. Visual Function and Optic Pathway Glioma: A Critical Response—Reply. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(1):120-4.

39. Aquilina K, Daniels DJ, Spoudeas H, Phipps K, Gan HW, Boop FA. Optic pathway glioma in children: does visual deficit correlate with radiology in focal exophytic lesions? *Childs Nerv Syst*. Noviembre de 2015;31(11):2041-9.
40. Fried I, Tabori U, Tihan T, Reginald A, Bouffet E. Optic pathway gliomas: a review. *CNS Oncol*. Marzo de 2013;2(2):143-59.
41. Shofty B, Ben Sira L, Constantini S. Neurofibromatosis 1-associated optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2351-61.
42. De Blank PMK, Berman JI, Liu GT, Roberts TPL, Fisher MJ. Fractional anisotropy of the optic radiations is associated with visual acuity loss in optic pathway gliomas of neurofibromatosis type 1. *Neuro-Oncol*. Agosto de 2013;15(8):1088-95.
43. Cassiman C, Legius E, Spileers W, Casteels I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr*. 1 de octubre de 2013;172(10):1327-33.
44. Freret MEME, Gutmann DHDH. Understanding Vision Loss from Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type 1. *J Neurosci Res*. 2018;97(1):45-56.
45. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the nf1 optic pathway glioma task force. *Ann Neurol*. 1997;41(2):143-9.

46. Fisher MJ, Avery RA, Allen JC, Ardern-Holmes SL, Bilaniuk LT, Ferner RE, et al. Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials. *Neurology*. 19 de noviembre de 2013;81(21 Suppl 1): S15-24.
47. De Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J Neuroophthalmol*. septiembre de 2017;37(1): S23-32.
48. Rakotonjanahary J, Gravier N, Lambron J, De Carli E, Toulgoat F, Delion M, et al. Long-term visual acuity in patients with optic pathway glioma treated during childhood with up-front BB-SFOP chemotherapy-Analysis of a French pediatric historical cohort. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212107-e0212107.
49. Shapely J, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. Diagnosis and management of optic nerve glioma. *J Clin Neurosci*. Diciembre de 2011;18(12):1585-91.
50. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis 1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007;61(3):189-98.
51. Costa ADA, Gutmann DH. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. *Neuro-Oncol Adv*. 25 de junio de 2020;2(Supplement_1):i85-97.
52. Hill CS, Khan M, Phipps K, Green K, Hargrave D, Aquilina K. Neurosurgical experience of managing optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2021;37(6):1917-29.
53. Walter C, Crawford L, Lai M, Toonen JA, Pan Y, Sakiyama-Elbert S,

- et al. Increased Tissue Stiffness in Tumors from Mice with Neurofibromatosis-1 Optic Glioma. *Biophys J*. Abril de 2017;112(8):1535-8.
54. Robert-Boire V, Rosca L, Samson Y, Ospina LH, Perreault S. Clinical Presentation and Outcome of Patients with Optic Pathway Glioma. *Pediatr Neurol*. Octubre de 2017; 75:55-60.
55. Jiménez Caballero PE, López Espuela F, Portilla Cuenca JC, Romero Sevilla RM, Fermín Marrero JA, Casado Naranjo I. Manifestaciones clínicas y neurorradiológicas en los adultos con neurofibromatosis tipo 1. *Neurol Barc Spain*. 2012;28(6):361-5.
56. Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, Saal HM, et al. The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr*. Octubre de 2015;167(4):851-856.e1.
57. Racette L, Fisher M, Bebie H, Holló G, Johnson CA, Matsumoto C. *Visual Field digest. A guide to perimetry and the Octopus perimeter*. 8th ed. Köniz: Haag-Streit AG; 2019.
58. Podoleanu AGh. Optical coherence tomography. *J Microsc*. septiembre de 2012;247(3):209-19.
59. Heidary G, Fisher MJ, Liu GT, Ferner RE, Gutmann DH, Listernick RH, et al. Visual field outcomes in children treated for neurofibromatosis type 1-associated optic pathway gliomas: a multicenter retrospective study. *J AAPOS*. 2020;24(6): 349.e1-349.e5.

60. Azizi AA, Walker DA, Liu JF, Sehested A, Jaspan T, Pemp B, et al. NF1 optic pathway glioma: analyzing risk factors for visual outcome and indications to treat. *Neuro-Oncol.* 30 de enero de 2021;23(1):100-11.
61. Kelly JP, Weiss AH. Detection of tumor progression in optic pathway glioma with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro-Oncol.* 1 de noviembre de 2013;15(11):1560-7.
62. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro-Oncol.* 1 de junio de 2012;14(6):790-7.
63. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol.* Julio de 2018;63(4):518-33.
64. Benesch M, Lackner H, Sovinz P, Suppan E, Schwinger W, Eder HG, et al. Late sequela after treatment of childhood low-grade gliomas: a retrospective analysis of 69 long-term survivors treated between 1983 and 2003. *J Neurooncol.* Junio de 2006;78(2):199-205.
65. Cruciani F, Carmen Piraino D, Albanese G, Rahimi S, Abdolrahimzadeh B. Neurofibromatosis: an update of ophthalmic characteristics and applications of optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* Mayo de 2016;851.

66. Iorga RE, Moraru A, Ozturk MR, Costin D. The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies. *Romanian J Ophthalmol*. 19 de abril de 2018;62(1):3-14.
67. Avery RA, Bouffet E, Packer RJ, Reginald A. Feasibility and Comparison of Visual Acuity Testing Methods in Children with Neurofibromatosis Type 1 and/or Optic Pathway Gliomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de febrero de 2013;54(2):1034-8.
68. Avery RA, Ferner RE, Listernick R, Fisher MJ, Gutmann DH, Liu GT. Visual acuity in children with low grade gliomas of the visual pathway: implications for patient care and clinical research. *J Neurooncol*. 1 de octubre de 2012;110(1):1-7.
69. Montoya NPM. Pruebas para la evaluación de la agudeza visual en pacientes pediátricos. 2009;7.
70. Kelly JP, Leary S, Khanna P, Weiss AH. Longitudinal Measures of Visual Function, Tumor Volume, and Prediction of Visual Outcomes after Treatment of Optic Pathway Gliomas. *Ophthalmology*. Junio de 2012;119(6):1231-7.
71. Dodgshun AJ, Elder JE, Hansford JR, Sullivan MJ. Long-term visual outcome after chemotherapy for optic pathway glioma in children: Site and age are strongly predictive. *Cancer*. 1 de diciembre de 2015;121(23):4190-6.
72. Falzon K, Drimtzias E, Picton S, Simmons I. Visual outcomes after chemotherapy for optic pathway glioma in children with and without neurofibromatosis type 1: results of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Low-Grade Glioma 2004 trial UK cohort. *Br J Ophthalmol*. 1 de octubre de 2018;102(10):1367-71.

73. Kalin-Hajdu E, Décarie JC, Marzouki M, Carret AS, Ospina LH. Visual acuity of children treated with chemotherapy for optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(2):223-7.
74. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, Chen CL, Glauq NC, Packer RJ, et al. Intra- and Inter-visit Reproducibility of Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer Measurements Using Handheld Optical Coherence Tomography in Children with Optic Pathway Gliomas. *Am J Ophthalmol*. Noviembre de 2014;158(5):916-923.e1.
75. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, Trimboli-Heidler C, Chen CL, Packer RJ, et al. Longitudinal Change of Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children with Optic Pathway Gliomas. *Am J Ophthalmol*. noviembre de 2015;160(5):944-952.e1.
76. Magli A, Forte R, Cinalli G, Esposito F, Parisi S, Capasso M, et al. Functional changes after treatment of optic pathway paediatric low-grade gliomas. *Eye*. Noviembre de 2013;27(11):1288-92.
77. Parrozzani R, Clementi M, Kotsafti O, Miglionico G, Trevisson E, Orlando G, et al. Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Optic Pathway Gliomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de diciembre de 2013;54(13):8112-8.
78. Lee H, Proudlock FA, Gottlob I. Pediatric Optical Coherence Tomography in Clinical Practice—Recent Progress. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de julio de 2016;57(9): OCT 69-79.
79. Avery RA, Mansoor A, Idrees R, Trimboli-Heidler C, Ishikawa H, Packer RJ, et al. Optic pathway glioma volume predicts retinal axon degeneration in neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 6 de diciembre de 2016;87(23):2403-7.

80. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, Chen CL, Glaug NC, Packer RJ, et al. Reproducibility of Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Measurements Using Handheld Optical Coherence Tomography in Sedated Children. *Am J Ophthalmol.* octubre de 2014;158(4):780-787.e1.
81. Cassina M, Frizziero L, Opocher E, Parrozzani R, Sorrentino U, Viscardi E, et al. Optic Pathway Glioma in Type 1 Neurofibromatosis: Review of Its Pathogenesis, Diagnostic Assessment, and Treatment Recommendations. *Cancers.* 14 de noviembre de 2019;11(11):1790.
82. Sánchez González JM. Tomografía de coherencia óptica. Técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular. febrero de 2015;(500).
83. Micó R. *Optometría. Principios básicos y aplicación clínica.* Elsevier; 2011. 10-127 p.
84. Páez Castro AM, Bermúdez Ruiz ML. Estandarización de las pruebas HOTV, Snellen y ETDRS en niños de 5 a 15 años de edad dentro del protocolo REISVO: una prueba piloto. *Cienc Tecnol Para Salud Vis Ocul.* 1 de julio de 2015;13(2):11-28.
85. Wansa Paoin, Maliwan Yuenyongsuwan, Yukiko Yokobori, Hiroyoshi Endo, Sukil Kim. Development of the ICD-10 simplified version and field test. *Health Inf Manag J.* 2018;47(2):77-84.
86. Capilla P. *Percepción Visual. Psicofísica, mecanismos y modelos.* Madrid: Editorial Panamericana; 2018.

87. Capilla P, Artigas J, Puyol J. Fundamentos de colorimetría. Valencia: Universidad de Valencia; 2002.
88. De Valois RL, De Valois KK. A multi-stage color model. *Vision Res.* 1 de mayo de 1993;33(8):1053-65.
89. Cole BL. Assessment of inherited colour vision defects in clinical practice. *Clin Exp Optom.* 2007;90(3):157-75.
90. Johnson CA. Psychophysical factors that have been applied to clinical perimetry. *Test Vis Lab Psychophys Tests Clin Eval.* 20 de septiembre de 2013; 90:25-31.
91. Girach Aniz, Sergott RC. Optical Coherence Tomography [electronic resource] / edited by Aniz Girach, Robert C. Sergott. 1st ed. 2016. Cham: Springer International Publishing; 2016.
92. Chamorro Gutierrez E, Sanchez Ramos C, Villar Arrondo E, Blanco Torcal B. Nuevos avances en tomografía de coherencia óptica. (237):96-101.
93. Michalewska Zofia, Nawrocki Jerzy. Atlas of Swept Source Optical Coherence Tomography [electronic resource] / edited by Zofia Michalewska, Jerzy Nawrocki. 1st ed. 2017. Cham: Springer International Publishing; 2017.
94. Alea Riera MaVictoria, Jiménez Garrido E, Muñoz Vaquer C, Torrelles Puig E, Viladomiu Canela N. Guía para el análisis estadístico con R Commander. UNIVERSITAT DE BARCELONA; 2014.

95. Waite KA, Cioffi G, Kruchko C, Patil N, Brat DJ, Bruner JM, et al. Aligning the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) histology groupings with current definitions. *Neuro-Oncol Pract.* 2022;9(4):317-27.
96. Czyzyk E, Józwiak S, Roszkowski M, Schwartz RA. Optic Pathway Gliomas in Children With and Without Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2003;18(7):471-8.
97. Cassiman et al. - 2013 - Ophthalmological assessment of children with neuro.pdf.
98. Nuijts MA, Imhof SM, Veldhuis N, Dekkers CC, Schouten-Van Meeteren AYN, Stegeman I. The diagnostic accuracy and prognostic value of OCT for the evaluation of the visual function in children with a brain tumour: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261631-e0261631.
99. Pavone R, Fonte C, Sardi I, Caputo R, Marziali E, Mazzeo F, et al. Optical Coherence Tomography Significance in Managing Early Onset of Optic Pathway Gliomas in Children Younger than 5 Years of Age-A Retrospective Study. *Child Basel.* 2022;9(9):1307.
100. Gil Margolis M, Yackobovitz-Gavan M, Toledano H, Tenenbaum A, Cohen R, Phillip M, et al. Optic pathway glioma and endocrine disorders in patients with and without NF1. *Pediatr Res [Internet].* 10 de mayo de 2022; Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02098-5>

101. Avery RA, Hwang EI, Ishikawa H, Acosta MT, Hutcheson KA, Santos D, et al. Handheld Optical Coherence Tomography During Sedation in Young Children With Optic Pathway Gliomas. *JAMA Ophthalmol.* marzo de 2014;132(3):265-71.
102. Zahavi A, Toledano H, Cohen R, Sella S, Luckman J, Michowiz S, Goldenberg-Cohen N. Use of Optical Coherence Tomography to Detect Retinal Nerve Fiber Loss in Children with Optic Pathway Glioma. *Front Neurol.* 2018 Dec 20; 9:1102. doi: 10.3389/fneur.2018.01102. PMID: 30619059; PMCID: PMC6306407.
103. Fard MA, Fakhree S, Eshraghi B. Correlation of optical coherence tomography parameters with clinical and radiological progression in patients with symptomatic optic pathway gliomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(10):2429-36.
104. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, Locke KI, Wen Y, Birch DG, et al. Normative Reference Ranges for the Retinal Nerve Fiber Layer, Macula, and Retinal Layer Thicknesses in Children. *Am J Ophthalmol.* febrero de 2013;155(2):354-360.e1.
105. Simon JW, Bhoiwala DL, Raghu P, Krishnamoorthy M, Todani A, Gandham SB, et al. Optic nerve morphology in normal children. *J AAPOS.* 2015;19(4): e32-e32.
106. Meyer J, Karri R, Danesh-Meyer H, Drummond K, Symons A. A normative database of A-scan data using the Heidelberg Spectralis Spectral Domain Optical Coherence Tomography machine. *PLoS One.* 2021;16(7):e0253720-e0253720.

107. Pavone R, Fonte C, Sardi I, Caputo R, Marziali E, Mazzeo F, et al. Optical Coherence Tomography Significance in Managing Early Onset of Optic Pathway Gliomas in Children Younger than 5 Years of Age—A Retrospective Study. *Child Basel*. 2022;9(9):1307.
108. Zeid JL. Current update on the visual outcome of optic pathway glioma associated with neurofibromatosis type 1. *Front Surg*. 2 de septiembre de 2022; 9:908573.
109. Shofty B, Ben-Sira L, Kesler A, Jallo G, Groves ML, Iyer RR, Lasalletta A, Tabori U, Bouffet E, Thomale UW, Hernáiz Driever P, Constantini S; Isolated Optic Nerve Abnormalities (IONA) Collaboration. Isolated optic nerve gliomas: a multicenter historical cohort study. *J Neurosurg Pediatr*. 2017 Dec;20(6):549-555. doi: 10.3171/2017.6. PEDS17107. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28984541.
110. Campagna M, Opocher E, Viscardi E, Calderone M, Severino SM, Cermakova I, et al. Optic pathway glioma: Long-term visual outcome in children without neurofibromatosis type-1. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(6):1083-8.
111. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatr Evanst*. 2009;123(1):124-33.
112. Liu GT, Brodsky MC, Phillips PC, Belasco J, Janss A, Golden JC, et al. Optic radiation involvement in optic pathway gliomas in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):407-14.

113. Bowman R, Walters B, Smith V, Prise KL, Handley SE, Green K et al. Visual outcomes and predictors in optic pathway glioma: a single centre study. *Eye (Lond)*. 2022 Mayo 13. doi: 10.1038/s41433-022-02096-1. Epub ahead of print. PMID: 35562551.
114. Chang L, El-Dairi MA, Young TL, Frempong T, Bhatti MT, Leigh FA. Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type 1 subjects with optic pathway gliomas. *J AAPOS*. 2010;14(1):e12-3.
115. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019 Jan-Feb;8(1):62-72. doi: 10.22608/APO.2018182. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30387339.
116. Avery RA, Mansoor A, Idrees R, Trimboli-Heidler C, Ishikawa H, Packer RJ, et al. Optic pathway glioma volume predicts retinal axon degeneration in neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2016;87(23):2403-7.
117. Gu S, Glaug N, Cnaan A, Packer RJ, Avery RA. Ganglion Cell Layer–Inner Plexiform Layer Thickness and Vision Loss in Young Children With Optic Pathway Gliomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Marzo de 2014;55(3):1402-8.
118. Topcu-Yilmaz P, Kasim B, Kiratli H. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with neurofibromatosis-1. *Jpn J Ophthalmol*. 1 de marzo de 2014;58(2):172-6.

119. Parrozzani R, Miglionico G, Leonardi F, Pulze S, Trevisson E, Clementi M, et al. Correlation of peripapillary retinal nerve fibre layer thickness with visual acuity in paediatric patients affected by optic pathway glioma. *Acta Ophthalmol Oxf Engl*. 2018;96(8):e1004-9.
120. Fard MA, Fakhree S, Eshraghi B. Correlation of optical coherence tomography parameters with clinical and radiological progression in patients with symptomatic optic pathway gliomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1 de octubre de 2013;251(10):2429-36.

ANEXOS

10. ANEXOS.

10.1. ANEXO 1. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

INFORMACIÓN AL SUJETO DE EXPERIMENTACIÓN.

El proyecto de investigación para el cual le pedimos su participación se titula:

“Caracterización mediante tomografía de coherencia óptica de la capa de fibras nerviosas en el nervio óptico en sujetos pediátricos con gliomas de la vía óptica”.

Para que usted pueda participar en este estudio es necesario contar con su consentimiento, y que conozca la información básica necesaria para que dicho consentimiento pueda considerarse verdaderamente informado. Por ello, le ruego que lea detenidamente la siguiente información. Si tuviera alguna duda exprésela, antes de firmar este documento, al investigador principal del proyecto, bien personalmente, bien a través del teléfono o por correo electrónico. Los datos del investigador principal del proyecto aparecen también en el presente documento.

La información básica que debe conocer es la siguiente:

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

➤ **Objetivo General:**

Realizar pruebas optométricas necesarias para llevar a cabo el estudio.

➤ **Objetivos específicos:**

Relacionar los resultados obtenidos con las hipótesis planteadas en el estudio

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio de seguimiento clínico, de carácter retrospectivo. Se recopilarán de la historia clínica que obra en el *Hospital Universitario "La Fe" o "La Ribera"* los siguientes datos: Valores de AV con bajo y alto contraste, prueba de pupilas, motilidad ocular, pruebas de color, campo visual y OCT.

Toda esta información, está en la historia clínica y no se le van a realizar pruebas o exploraciones adicionales.

El acceso a la historia clínica, la realizará una persona en formación, debidamente autorizada y con un código de registro de acceso, que conoce la normativa emanada de la Orden SSI/81/2017, de 19 de enero, por la que se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, por el que se aprueba el protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud. (en caso de que se trate de otra persona, especificar)

En ningún caso se compartirá la información recopilada utilizando sistemas de información y/o herramientas informáticas/redes sociales, que no se encuentren sujetos a los sistemas de seguridad del Centro

y estará supervisado por el responsable de los procesos asistenciales en el centro, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 104 de la LGS en relación con lo previsto en el Real Decreto 1558/1986.

BENEFICIOS ESPERADOS

Los resultados de este proyecto de investigación pueden contribuir a la mejora del estudio del espesor de CFNR en pacientes con gliomas.

CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO PARTICIPACIÓN Y DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

La participación en este estudio es voluntaria y puede cancelarse en cualquier momento. Si rechaza participar, no habrá consecuencias negativas para usted. Si se retira del proyecto, puede decidir sin los datos utilizados hasta este momento, deben borrarse o si se pueden seguir utilizando tras haberlos convertido en anónimos (p. ej., eliminando los datos de la información identificativa, incluido el código, para que resulte imposible volver a identificarlos). No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por participar en esta investigación.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Indicar los detalles del tratamiento que se dará a los datos de carácter personal del paciente, para ello consultar el siguiente documento disponible en la página web:

Protocolo para el cumplimiento de la normativa de protección de da-

tos en la realización de Prácticas Externas y Trabajos Fin de Estudios

Se han adoptado las medidas oportunas para garantizar la completa confidencialidad de los datos personales de los sujetos de experimentación que participen en este estudio, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) 3/2018, de 5 de diciembre.

A cada participante se le asignará un código numérico, que no guardará relación con el número de historia ni con ningún dato identificativo del paciente, por lo que el tratamiento de los datos se realizará de forma anónima por parte de los investigadores. Dicho código le será asignado por el responsable del Centro, Consulta, Departamento o Unidad Clínica.

En el caso que se utilicen los resultados del estudio, con fines de docencia, investigación y/o publicación, se respetará siempre la debida anonimización de los datos de carácter personal, de modo que los sujetos de la investigación no resultarán identificados o identificables.

El titular de los datos personales podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, y de revocación del consentimiento, en los términos previstos en la normativa aplicable. (Si lo considera oportuno, puede detallar más esas medidas)

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Si tienen alguna pregunta sobre este proyecto de investigación, puede consultar en cualquier momento al Investigador responsable del estudio: Oreto Escutia Puig tf:653687659 email: oreto_escutia@hotmail.com. Si deciden participar en este proyecto, rellenen y firmen el formulario de consentimiento que aparece a continuación

EJEMPLAR PARA EL PACIENTE Si la persona es mayor de edad, se recomienda utilizar esta fórmula:

D./Dña. _____ mayor de edad, titular del DNI: _____, por el presente documento manifiesto los siguientes consentimientos:

Si la persona es menor de edad, se recomienda utilizar esta fórmula:

D./Dña. _____, mayor de edad, titular del DNI: _____, [padre, madre o tutor legal de _____], por el presente documento manifiesto los siguientes consentimientos:

En el caso de que el sujeto de experimentación sea una persona con discapacidad, se le ofrecerán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí misma su consentimiento. En caso de que ello no sea posible, el consentimiento se otorgará por representación:

D/Dña. _____, con DNI _____, como guardador de hecho o curador de D./Dña. _____, con DNI _____, por el presente documento manifiesto los siguientes consentimientos:

DECLARO

- Que he leído la hoja de información que se me ha entregado.
- Que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado.
- Que he podido realizar observaciones y me han sido aclaradas las dudas que he planteado.
- Que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto tenga ninguna repercusión negativa.
- Que de forma libre y voluntaria cedo los datos que se hallan recogidos en la historia clínica de mi hijo para el estudio que se me ha propuesto
- Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas.

CONSIENTO

Que se utilicen los datos que se hallan recopilados en mi historia clínica para el mencionado estudio.

Que el investigador pueda acceder a mis datos en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.

Que el personal del centro me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos y/o tomar nuevas muestras. Sí No

Deseo incluir la siguiente restricción al uso de mis datos:

.....

Nombre y apellidos Firma PADRE / MADRE / TUTOR Sólo utilizar en caso de que sea menor o tenga declaración de incapacidad	Nombre y apellidos Firma
--	---

Si el sujeto del estudio es un adolescente capaz intelectual y emocionalmente de entre 12 y 16 años debe de ser oída su opinión y autorizar su participación en el estudio firmando también este consentimiento. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con 16 años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación y será el propio sujeto del estudio quien firmará el consentimiento (Ley 41/2002).

Declaración Investigador:

He informado debidamente al representante legal y/o y al paciente arriba mencionado

Fdo.: DNI
.....

En a de de 20...

REVOCACIÓN

Fdo.: D./Dña

Revoco el consentimiento cedido para la utilización de los datos de mi hijo/a para el estudio propuesto

En a..... de de 20...

EJEMPLAR PARA EL CENTRO Si la persona es mayor de edad, se recomienda utilizar esta fórmula:

D./Dña. _____ mayor de edad, titular del DNI: _____, por el presente documento manifiesto los siguientes consentimientos:

Si la persona es menor de edad o está incapacitada legalmente, se recomienda utilizar esta fórmula:

D./Dña. _____, mayor de edad, titular del DNI: _____, [padre, madre o tutor legal de _____], por el presente documento manifiesto los siguientes consentimientos:

DECLARO

Que he leído la hoja de información que se me ha entregado.

Que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado.

Que he podido realizar observaciones y me han sido aclaradas las dudas que he planteado.

Que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto tenga ninguna repercusión negativa.

Que de forma libre y voluntaria cedo los datos que se hallan recogidos en la historia clínica de mi hijo para el estudio que se me ha propuesto

Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas.

CONSIENTO

Que se utilicen los datos que se hallan recopilados en mi historia clínica para el mencionado estudio.

Que el investigador pueda acceder a mis datos en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.

Que el personal del centro me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos y/o tomar nuevas muestras. Sí No

Deseo incluir la siguiente restricción al uso de mis datos:

.....
.....

Nombre y apellidos	Nombre y apellidos
Firma PADRE / MADRE / TUTOR	Firma
Sólo utilizar en caso de que sea menor o tenga declaración de incapacidad	

Si el sujeto del estudio es un adolescente capaz intelectual y emocionalmente de entre 12 y 16 años debe de ser oída su opinión y autorizar su participación en el estudio firmando también este consentimiento. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con 16 años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación y será el propio sujeto del estudio quien firmará el consentimiento (Ley 41/2002).

Declaración Investigador:

He informado debidamente al representante legal y al paciente arriba mencionado

Fdo.: DNI
.....

En a de de 20...

REVOCACIÓN

Fdo.: D./Dña

Revoco el consentimiento cedido para la utilización de los datos de mi hijo/a para el estudio propuesto

En a..... de de 20.....

10.2. ANEXO 2. DIAGNÓSTICOS DE TUMORES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE LOS CASOS ANALIZADOS PARA LA POSIBLE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

Los diagnósticos de los pacientes anotados en la base de datos de la primera lista proporcionada fueron los siguientes:

- Glioma del nervio óptico: 24.
- Glioma de bajo grado: 3.
- Glioma de alto grado: 1.
- Glioma de alto grado en protuberancia: 1.
- Glioma de bulbo: 1.
- Glioma de hipotálamo: 3.
- Glioma de quiasma: 20.
- Glioma de quiasma e hipotálamo: 1
- Glioma de quiasma y tálamo: 2.
- Glioma de tectum: 2.
- Glioma maligno: 5.
- Glioma de mesencéfalo: 1.
- Glioma de Nervio óptico y quiasma: 1.
- Glioma de nervio óptico y cuerpo calloso: 1.

- Glioma optoquiasmático: 2.
- Glioma parietal: 1.
- Glioma temporal: 1.
- Glioma de tronco: 1.
- Glioma vía óptica: 3.
- Gliomatosis cerebral: 1.
- Tumor talámico: 2.
- Astrocitoma: 63.
- Astrocitoma bajo grado: 2.
- Astrocitoma supratentorial: 1.
- Astrocitoma anaplásico: 3.
- Astrocitoma de quiasma: 2.
- Tumor cerebral no glioma: 1.
- No especificado: 3.

Los diagnósticos de los pacientes anotados en la base de datos de la segunda lista proporcionada fueron los siguientes:

- Astrocitoma pilocítico: 7.
- Astrocitoma: 1.
- Glioma difuso de línea media: 1.

- Tumor papilar: 1.
- Gliomatosis cerebral: 1
- Glioma de bajo grado: 1
- Glioma de la vía óptica: 2.

10.3. ANEXO 3. TABLA DE DIAGNÓSTICOS ENCON- TRADOS EN LAS HISTORIAS CLÍNICAS DE LA BASE DE DATOS DEL LISTADO DE LOS CASOS PROPOR- CIONADOS POR LA ONCÓLOGA:

GLIOMAS		TUMOR		ASTROCITOMA		GLIOMATO- SIS	No especifi- cado	TOTAL
Nervio óptico	24	Talámico	2	Astrocitoma	64	2	3	
Bajo grado	4	Cerebral	1	Bajo Grado	2			
Alto grado	1	Papilar	1	Supratentorial	1			
En protuberancia	1			Anaplásico	3			
Bulbo	1			Quiasma	2			
Hipotálamo	3			Pilocítico	7			
Quiasma	20							
Quiasma e hi- potálamo	1							
Quiasma y tálamo	2							
Tectum	2							
Maligno	5							
Mesencefálico	1							
Nervio óptico y quiasma	1							
Nervio óptico y cuerpo calloso	1							
Optoquiasmático	2							
Parietal	1							
Temporal	1							
Tronco	1							
Vía óptica	5							
Difuso de línea media	1							
TOTAL	78		4		79	2	3	166

10.4. ANEXO 4. CERTIFICADO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN EN HUMANOS

VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

Vicerectorat
d'Investigació i Política Científica

D. José María Montiel Company, Profesor Contratado Doctor Interino del departamento de Estomatología, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 7 de septiembre de 2017, una vez estudiado el proyecto de tesis doctoral titulado: *“Caracterización mediante tomografía de coherencia óptica de la capa de fibras nerviosas en el nervio óptico de sujetos pediátricos con gliomas en la vía óptica”*, número de procedimiento H1505456667958, cuya responsable es Dña. M^a Oreto Escutia Puig, dirigida por D. Andrés Gené Sampedro y Dña. Inmaculada Bueno Gimeno, ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a quince de septiembre de dos mil diecisiete.



LISTADO DE FIGURAS

11. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Vista superior de la inserción de los músculos oculares en el globo ocular a nivel la esclera (9).

Figura 2. Esquema de la sección transversal del ojo derecho humano en el que se observa la mayoría de los componentes y la disposición de las tres capas de la retina. En color rojo, la esclera, en color azul, la coroides y en color amarillo, la retina (9).

Figura 3. Diagrama del segmento anterior del ojo (9).

Figura 4. Representación anatómica del iris (9).

Figura 5. Representación de los músculos y la circulación sanguínea del iris (9).

Figura 6. Organización del sistema nervioso central y periférico. a) organización morfológica, visión anterior y posterior; b) organización funcional. (13).

Figura 7. Esquema de una neurona típica con sus principales características estructurales, algunas organelas intracelulares y la vaina de mielina (16)

Figura 8. Representación esquemática de la estructura básica de la neurona y la sinapsis (11)

Figura 9. Resumen de los doce pares craneales y sus principales zonas de inervación (9)

Figura 10. Esquema del corte transversal de un ojo izquierdo (9).

Figura 11. Corte histológico en el que se pueden observar las diez capas de la retina (17)

Figura 12. Disposición de los distintos tipos de células que forman la retina (9)

Figura 13. Polo posterior del ojo en el que se puede ver el nervio óptico, la mácula y la fovea (9)

Figura 14. Célula del epitelio pigmentario que contiene un núcleo, varios orgánulos y sus gránulos de melanina (9).

Figura 15. Circulación sanguínea ocular y disposición de los vasos sanguíneos de la retina en el fondo ocular (9).

Figura 16. Imagen de la cabeza del nervio óptico (9).

Figura 17. Circulación sanguínea del nervio óptico por cuatro vasos: 1. Ramas de la arteria central de la retina; 2, ramas del anillo de Zinn-Haller; 3, ramas coroideas; 4 ramas piales (6).

Figura 18. Vía óptica (9)

Figura 19. Diagrama que resume las vías visuales. La forma de proyección retinotópica al núcleo geniculado lateral (CGL) y las columnas de dominancia ocular en la corteza visual primaria de los ojos izquierdo y derecho se ilustran por tres puntos imaginarios o imágenes (A, B, C) de la izquierda visual (no se muestra) que cae en la mitad derecha de

cada retina (A, B, C en el ojo izquierdo y A', B', C' en el ojo derecho) (8)

Figura 20. A. Las radiaciones ópticas y su relación con el ventrículo lateral, vista desde el lado izquierdo. B. Diagrama que muestra la organización retinotópica de las fibras dentro de las radiaciones ópticas (6).

Figura 21. A. Diagrama simplificado que muestra los límites de los lóbulos del cerebro vistos desde la cara medial. B. Superficie del lóbulo occipital derecho en los que se indican los sitios de las áreas visuales primaria y secundaria. C. Áreas citoarquitectónicas de Brodmann. Las proyecciones visuales más altas son del área 17 del hemisferio izquierdo. Las proyecciones que van hacia y desde el área 20/21 son las que se ocupan del detalle y el color. Las proyecciones hacia y desde el área 7 están asociadas con la estereopsis y el movimiento, mientras que las que van y vienen al área 39 se ocupa del reconocimiento de letras y números (6).

Figura 22. Frecuencia relativa de TPSNC. Los gliomas representan el 28% de todos los tumores cerebrales y el 80% de los tumores malignos(24)

Figura 23. Tipos de células de la glía (24).

Figura 24. Localización de endimomas.

Figura 25. Flujograma del proceso de selección (n=número de sujetos).

Figura 26: Test logarítmico para alto contraste "Chart 1" utilizado en el estudio.

Figura 27: Test SLOAN de bajo contraste utilizado en el estudio.

Figura 28. Respuesta pupilar ante un estímulo luminoso (izquierda) y acomodativo (derecha) (9)

Figura 29: Visión superior de los músculos extraoculares del globo ocular (13).

Figura 30. Función de los músculos extraoculares (13).

Figura 31: Prueba Farnsworth Munsell D15 (89).

Figura 32. Extensión espacial de un campo visual normal. A. Campo visual monocular. B. Campo visual binocular (63).

Figura 33. Campímetro de Humphrey

Figura 34. Campimetría realizada a un paciente con glioma óptico incluido en el estudio. Imagen cedida por el Dr. Barranco.

Figura 35. Informe de OCT de fibras en la cabeza del nervio óptico realizado durante el estudio. Imagen cedida por el Dr. Barranco.

Figura 36. Informe de OCT de fibras maculares realizado durante el estudio. Imagen cedida por el Dr. Barranco.

Figura 37. Comparación del espesor medio de la CFNR en el grupo

estudio y el grupo control.

Figura 38. Comparación de espesores de CFNR en el cuadrante inferior entre el grupo estudio y el grupo control.

Figura 39. Comparación del espesor de la CFNR en la zona superior entre el grupo estudio y el grupo control

Figura 40. Espesores de CFNR en la zona nasal en el grupo estudio y el grupo control

Figura 41. Espesores de CFNR en la zona temporal en el grupo glioma y el grupo control.

Figura 42. Diferencia en tanto por cien de los espesores de CFNR en los cuatro cuadrantes entre ambos grupos glioma y control.

Figura 43. Comparación del volumen macular entre el grupo glioma y el grupo control

Figura 44. Comparación del espesor macular medio entre el grupo glioma y el grupo control.

Figura 45. Espesor medio de la CFNR en el grupo glioma en función de la localización del tumor.

Figura 46. Comparación del espesor de la CFNR en el cuadrante superior en función de la localización del tumor

Figura 47. Comparación del espesor de la CFNR en el cuadrante inferior en función de la localización del tumor

Figura 48. Espesor de la CFNR en el cuadrante nasal en función de la localización del tumor.

Figura 49. Espesor de la CFNR temporal en el grupo glioma en función de la localización del tumor

Figura 50. Espesor macular central en el grupo glioma en función de la localización del tumor.

Figura 51. Espesor macular promedio en el grupo glioma en función de la localización del tumor.

Figura 52. Volumen macular en el grupo glioma en función de la localización del tumor

Figura 53. Representación del VFI (%) del grupo glioma en el nervio óptico, en el quiasma y en ambas localizaciones.

Figura 54. Comparación del espesor medio de CFNR en función de la presencia de neurofibromatosis 1

Figura 55. Comparación del espesor de CFNR inferior en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

Figura 56. Comparación del espesor de CFNR superior en función de la presencia de NF1.

Figura 57. Comparación del espesor de CFNR nasal en función de la presencia de NF1.

Figura 58. Comparación del espesor de CFNR temporal en función de

la presencia de NF1.

Figura 59. Espesor macular central en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

Figura 60. Espesor macular promedio en función de la presencia de neurofibromatosis 1

Figura 61. Volumen macular en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

Figura 62. Comparación del VFI (%) en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

Figura 63. Comparación de DM (dB) en función de la presencia de neurofibromatosis 1

Figura 64. Comparación del DSM (dB) en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

Figura 65. Comparación de la edad de los sujetos en función de la localización del tumor.

Figura 66. Comparación de la AV con alta sensibilidad al contraste en función de la localización del tumor.

Figura 67 Comparación de la agudeza visual con baja sensibilidad al contraste en función de la localización del tumor.

Figura 68. Comparación del espesor medio de la CFNR (μm) en fun-

ción del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

Figura 69. Comparación del espesor de la CFNR inferior (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alta sensibilidad al contraste

Figura 70. Comparación del espesor de la CFNR superior (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

Figura 71. Comparación del espesor de la CFNR nasal (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste

Figura 72. Comparación del espesor de la CFNR temporal (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste

Figura 73. Comparación del volumen macular (mm^3) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste

Figura 74. Comparación del espesor macular central (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste

Figura 75. Comparación del espesor macular promedio (μm) en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de

alto contraste

Figura 76. Comparación del VFI (%) de campo visual en función del grado de impedimento visual.

Figura 77. Comparación del DM (dB) de campo visual en función del grado de impedimento visual

Figura 78. Comparación del DSM (dB) de campo visual en función del grado de impedimento visual.

LISTADO DE TABLAS

12. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Escalas sinápticas en la formación de imágenes (11).

Tabla 2. Extracto clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central, OMS 2016 (17).

Tabla 3. Distribución porcentual del tumor en función de si invaden o no otra zona localizada postquiasmática.

Tabla 4. Descriptivos de la agudeza visual con alta y baja sensibilidad al contraste.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la agudeza visual con alto y bajo contraste medidas en escala logarítmica en el grupo estudio global y en la subdivisión del grupo estudio en función de la localización del glioma.

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de las medidas obtenidas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en el grupo estudio y el grupo control.

Tabla 7. Comparación de las medidas obtenidas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) entre el grupo control y el grupo gliomas.

Tabla 8. Descriptivos de las medidas de tomografía de coherencia óptica (OCT) en el nervio óptico y en la mácula en el grupo estudio y en los subgrupos del grupo estudio en función de la localización del glioma.

Tabla 9. Estadísticos descriptivos de las pruebas de campo visual en el grupo control, en el grupo estudio y en los subgrupos en función de la localización del glioma.

Tabla 10. Comparación de las medidas del CV entre el grupo estudio y el grupo control.

Tabla 11. Resultados de las pruebas realizadas al grupo de gliomas.

Tabla 12. Resultado de las pruebas en función la presencia o ausencia de neurofibromatosis tipo 1.

Tabla 13. Resultado de las pruebas realizadas en función de la localización del glioma.

Tabla 14. Comparación de las medidas obtenidas entre el subgrupo con gliomas en el nervio óptico y el subgrupo con gliomas tanto en el nervio óptico como en el quiasma con OCT.

Tabla 15. Comparación de las medidas obtenidas mediante OCT entre el subgrupo con gliomas en el nervio óptico y el subgrupo con gliomas tanto en el nervio óptico como en el quiasma.

Tabla 16. Comparación de las medidas obtenidas con OCT entre el subgrupo con glioma en el quiasma y el subgrupo con glioma en el nervio óptico y en el quiasma

Tabla 17. Comparación de los resultados obtenidos en el CV en pacientes con el tumor localizado en el nervio óptico con los pacientes

con el glioma localizado en el quiasma.

Tabla 18. Comparación de los resultados obtenidos en el CV en pacientes con el tumor localizado en el nervio óptico con los pacientes con el glioma localizado en el NO y el quiasma.

Tabla 19. Comparación de los resultados obtenidos en el CV en pacientes con el tumor localizado en el quiasma con los pacientes con el glioma localizado en el NO y el quiasma.

Tabla 20. Estadísticos descriptivos de la agudeza visual con alta y baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

Tabla 21. Descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la presencia de NF1

Tabla 22. Estadísticos descriptivos de las pruebas de CV del grupo estudio en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

Tabla 23. Estadísticos descriptivos de la edad del grupo estudio en función de la localización del tumor.

Tabla 24. Estadísticos descriptivos de la edad de los sujetos del grupo estudio en función de la presencia de neurofibromatosis 1.

Tabla 25. Descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función del grado de impedimento de agudeza visual con optotipo de alto contraste.

Tabla 26. Descriptivos de las pruebas de campo visual del grupo estudio en función del grado de impedimento visual

Tabla 27. Estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la normalidad en función de la prueba de color.

Tabla 28. Descriptivos de las pruebas de agudeza visual del grupo estudio en función de la normalidad de la prueba de color.

Tabla 29. Descriptivos de las pruebas de campo visual del grupo estudio en función de la normalidad de la prueba de color.

Tabla 30. Estadísticos descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la función pupilar

Tabla 31. Descriptivos de las pruebas de agudeza visual del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la función pupilar.

Tabla 32. Estadísticos descriptivos de las pruebas de campo visual del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la función pupilar.

Tabla 33. Descriptivos de las pruebas de OCT del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la motilidad extraocular.

Tabla 34. Descriptivos de las medidas de agudeza visual del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la M.E.O.

Tabla 35. Descriptivos de las medidas de campo visual del grupo estudio en función de la normalidad en prueba de la M.E.O.

Tabla 36: Correlación entre las AV medidas en escala logarítmica tanto en alta como en baja sensibilidad al contraste con las pruebas realizadas con OCT y el CV en el grupo estudio.

Tabla 37: Correlación entre las AV medidas en escala logarítmica tanto en alta como en baja sensibilidad al contraste con las pruebas realizadas con OCT y el CV en los sujetos del grupo de estudio que presentan sus gliomas en el nervio óptico.

Tabla 38: Correlación entre las AV medidas en escala logarítmica tanto en alta sensibilidad al contraste como con baja sensibilidad al contraste con las pruebas realizadas con OCT y el CV en los sujetos del grupo de estudio que presentan sus gliomas en el quiasma óptico

Tabla 39: Correlación entre las AV medidas en escala logarítmica tanto en alto contraste como en bajo contraste con las pruebas realizadas con OCT y el CV en los sujetos del grupo de estudio que presentan sus gliomas tanto en el nervio óptico como en el quiasma.

Tabla 40. Resumen del modelo para el resultado de la variable dependiente AV con alto contraste.

Tabla 41. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con alto contraste medida en escala logarítmica.

Tabla 42. Resumen del modelo para el resultado de la variable dependiente AV con bajo contraste

Tabla 43. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con

bajo contraste medida en escala logarítmica.

Tabla 44. Resumen del modelo para el resultado de la variable dependiente AV con alta sensibilidad al contraste.

Tabla 45. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con alta sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Tabla 46. Resumen del modelo para el resultado de la variable AV con baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Tabla 47. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Tabla 48. Resumen del modelo para el resultado de la variable dependiente AV con alta sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Tabla 49. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con alta sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica.

Tabla 50. Resumen del modelo para el resultado de la variable AV con baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica

Tabla 51. Resultado regresión lineal múltiple de la variable AV con baja sensibilidad al contraste medida en escala logarítmica

