
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y
CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DEL DESCENSO DE PRESIÓN ARTERIAL NOCTURNA E ISQUEMIA PERIFÉRICA EN EL NERVI ÓPTICO Y LA RETINA

AUTORA

ANDREA CERVERÓ VARONA

DIRECTORES

ALFONSO CASADO ROJO
JAVIER RIANCHO ZARRABEITIA

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria
Santander 2024



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

ALFONSO CASADO ROJO, especialista en Oftalmología y Profesor
asociado de Medicina de la Universidad de Cantabria

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

**“INFLUENCIA DEL DESCENSO DE PRESIÓN ARTERIAL
NOCTURNA E ISQUEMIA PERIFÉRICA EN EL NERVIÓ ÓPTICO
Y LA RETINA”**

Que presenta la graduada en Medicina y especialista en Oftalmología
Andrea Cerveró Varona para optar al grado de Doctora por la Universidad
de Cantabria, dentro del programa de Doctorado en Ciencias de la Salud,
ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y
originalidad exigidos para una tesis doctoral.

Santander 25 de noviembre de 2024

Alfonso Casado Rojo



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

JAVIER RIANCHO ZARRABEITIA, especialista en Neurología y
Profesor asociado de Medicina de la Universidad de Cantabria

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

**“INFLUENCIA DEL DESCENSO DE PRESIÓN ARTERIAL
NOCTURNA E ISQUEMIA PERIFÉRICA EN EL NERVIÓ ÓPTICO
Y LA RETINA”**

Que presenta la graduada en Medicina y especialista en Oftalmología
Andrea Cerveró Varona para optar al grado de Doctora por la Universidad
de Cantabria, dentro del programa de Doctorado en Ciencias de la Salud,
ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y
originalidad exigidos para una tesis doctoral.

Santander 25 de noviembre de 2024

Javier Riancho Zarrabeitia

A mis directores de tesis. Gracias, Alfonso, por impulsarme a adentrarme en el mundo de la investigación. Tu incansable apoyo y tu visión me han guiado en este viaje, convirtiéndote en un gran mentor y compañero. A ti, Javi, te agradezco tu paciencia, tu dedicación y tu profesionalidad, que han sido fuentes de motivación invaluable.

Gracias a ambos por creer en mí.

A Raúl. Has sido un estímulo indispensable en esta travesía. Sin tu apoyo incondicional, alcanzar esta y cada una de mis metas hubiera sido un sueño imposible.

Eres mi cómplice, mi pilar, mi refugio.

A mis padres, quienes con su ejemplo y sus enseñanzas me inculcaron los valores que me han convertido en la persona que soy hoy. A mi madre, tu sabiduría y fortaleza me enseñaron a perseverar y alcanzar mis metas. A mi padre, tu pasión por la medicina ha sido la fuente de inspiración que ha guiado mi vocación y mis aspiraciones.

Gracias a ambos por ser mi faro y mi guía.

A Adrián, cuya fuerza, valentía y espíritu investigador han sido una fuente constante de inspiración. Juntos nunca nos faltará el *sisu* para seguir celebrando nuestros logros y compartiendo nuevas aventuras.

A mis amigos y compañeros, gracias a cada uno de vosotros por las enseñanzas compartidas y las experiencias inolvidables que día a día me han permitido crecer tanto personal como profesionalmente.

Y finalmente, a los pacientes, cuyo papel ha sido fundamental para esta investigación, y para seguir avanzando en la exploración de las incógnitas de la salud humana.

"El *sisu* representa una fuerza interior inquebrantable que combina resiliencia, valor y adaptabilidad frente a la adversidad. Este concepto impulsa al individuo a superar sus límites, a enfrentar desafíos con determinación y coraje, y a alcanzar metas que parecían inalcanzables.

En las profundidades de este concepto reside la energía que alimenta la investigación, impulsándonos a perseverar, trascender barreras y a expandir los límites del conocimiento”

- Concepto arraigado en la filosofía de vida finlandesa -

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 LA VÍA VISUAL Y ANATOMÍA DEL GLOBO OCULAR.....	11
1.1.1 Anatomía de la retina.....	12
1.1.2 Anatomía del nervio óptico	15
1.1.3 Coroides.....	19
1.1.3.1 Histología de la coroides	20
1.1.3.2 Inervación de la coroides.....	22
1.1.3.3 Funciones de la coroides	23
1.1.3.4 Factores que influyen en el grosor coroideo.....	24
1.1.4 Humor acuoso.....	24
1.1.4.1 Mecanismos de producción	25
1.1.4.2 Composición del humor acuoso	26
1.1.4.3 Supresión de la formación de humor acuoso.....	26
1.1.4.4 Drenaje del humor acuoso	27
1.1.4.5 Presión intraocular.....	29
1.2 VASCULARIZACIÓN DEL GLOBO OCULAR.....	30
1.2.1 Vascularización de la retina.....	30
1.2.2 Vascularización nervio óptico	31
1.2.3 Estudio del flujo ocular	34
1.2.3.1 Regulación del flujo sanguíneo ocular	35
1.2.3.2 Estudio del flujo ocular mediante ecografía doppler.....	36
1.2.3.2 Estudio del flujo ocular mediante otras técnicas	37
1.3 CRONOBIOLOGÍA DE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU	
TRATAMIENTO	40
1.3.1 Monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	41
1.3.2 Implicaciones de los patrones de ritmo circadiano en la presión arterial..	44
1.3.3 Implicaciones del patrón circadiano de presión arterial en el tratamiento	
antihipertensivo	46

1.4 GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO.....	48
1.5 GLAUCOMA.....	51
1.5.1 Clasificación del glaucoma:.....	52
1.5.2 Prevalencia e incidencia	56
1.5.3 Factores de riesgo	57
1.5.4 Comportamiento de la presión intraocular y su relación con el glaucoma	59
1.5.5 Variaciones de la presión intraocular	60
1.5.6 La neuropatía óptica glaucomatosa	62
1.5.6.1 Características de la cabeza del nervio óptico en el glaucoma.....	64
1.6 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS OCULARES EN EL GLAUCOMA	68
1.6.1 La Tomografía de Coherencia Óptica	68
1.6.1.1 OCT nervio óptico:.....	69
1.6.1.2 OCT macular y del grosor coroideo	70
1.6.1.3 OCT de Lámina Cribosa.....	71
1.6.1.4 Tomografía de coherencia óptica para detectar la progresión del glaucoma.....	73
1.6.2 Angiografía por tomografía de coherencia óptica	75
1.6.3 Perimetría.....	75
1.6.3.1 Patrones de Pérdida del Campo Visual en el Glaucoma	76
1.6.3.2 Relación entre Estructura y Función	77
1.7 GLAUCOMA DE TENSIÓN NORMAL O NORMOTENSIVO	78
1.7.1 Prevalencia del glaucoma de tensión normal	79
1.7.2 Etiopatogenia del glaucoma normotensivo.....	79
1.7.2.1 Papel de la presión intraocular en el glaucoma de tensión normal.....	80
1.7.2.2 Déficit de perfusión y desregulación vascular.....	82
1.7.2.3 Gradiente de presión translaminar.....	87
1.7.2.4 Alteración de la circulación del líquido cefalorraquídeo. Asociación con enfermedades neurodegenerativas	89
1.7.2.5 Factores genéticos asociados al glaucoma de tensión normal:.....	91
1.7.3 Características clínicas del glaucoma de tensión normal:	92
1.7.4 Diferencias entre el Glaucoma de Ángulo Abierto y el Glaucoma de tensión normal	94
1.7.4.1 Morfología de la cabeza del nervio óptico	94
1.7.4.2 Hemorragias de disco	94

1.7.4.3 Células ganglionares.....	95
1.7.4.4 Grosor coroideo	95
1.7.4.5 Tejido prelaminar	96
1.7.4.6 Lámina cribosa	96
1.7.4.7 Defectos del campo visual.....	96
1.7.4.8 Grosor corneal central:	97
1.7.5 Diagnóstico diferencial del glaucoma de tensión normal.....	97
1.7.6 Pronóstico y Tratamiento del glaucoma de tensión normal	98
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	103
3. OBJETIVOS	109
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	113
4.1 SELECCIÓN DE PARTICIPANTES	115
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	116
4.3 EVALUACIÓN CLÍNICA.....	117
4.4 PROCEDIMIENTO DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	118
4.4.1 Evaluación de la capa de células ganglionares.....	119
4.4.2 Evaluación del nervio óptico	120
4.4.3 Evaluación del grosor coroideo	122
4.4.4 Evaluación de la lámina cribosa	123
4.5 ESTUDIO ECOGRÁFICO	125
4.5.1 Evaluación del grosor de la íntima-media carotídeo	125
4.5.2 Evaluación del flujo de la arteria oftálmica.....	127
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	128
4.7 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	129
5. RESULTADOS	133
5.1 ANÁLISIS DE LAS MONITORIZACIONES AMBULATORIAS DE LA PRESIÓN	
ARTERIAL	135
5.2 ANÁLISIS DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES	143
5.3 ANÁLISIS DEL GROSOR COROIDEO.....	144
5.4 ANÁLISIS DE LA LÁMINA CRIBOSA	150
5.5 ESTUDIO ECOGRÁFICO	155
5.6 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	160

5.6.1	Resultado análisis ojos izquierdos.....	161
1.6.2	Resultados análisis ojos derechos.....	168
6.	DISCUSIÓN.....	177
6.1	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN LAS MONITORIZACIONES AMBULATORIAS DE LA PRESIÓN ARTERIAL	179
6.2	ANÁLISIS DE RESULTADOS EN EL GROSOR COROIDEO	182
6.3	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN LA LÁMINA CRIBOSA.....	187
6.4	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES Y DEL NERVIO ÓPTICO	193
6.5	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO	195
6.6	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL FLUJO SANGUÍNEO DE LA ARTERIA OFTÁLMICA	196
6.7	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	199
6.8	PERSPECTIVAS DE FUTURO. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	201
6.9	CONSIDERACIONES FINALES	202
7.	CONCLUSIONES	207
8.	REFERENCIAS	211
9.	LISTADO DE TABLAS.....	239
10.	LISTADO DE FIGURAS.....	245
11.	ANEXOS	251

LISTADO DE ABREVIATURAS

BMO-MRW: Apertura de la membrana de Bruch – mínima anchura del anillo

CCG: Capa de células ganglionares

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina

CG: Células ganglionares

CV: Campo visual

EDI: Imágenes de profundidad mejoradas

ED: Final de la diástole

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

GC: Grosor coroideo

GIM: Grosor íntima media

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

GTN: Glaucoma de tensión normal

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LC: Lámina cribosa

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OCT-A: Angiografía por tomografía de coherencia óptica

PA: Presión arterial

pCFNR: Capa peripapilar de fibras nerviosas de la retina

PIC: Presión intracraneal

PIO: Presión intraocular

PS: Pico sistólico

RI: Índice de resistencia

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La vía visual y anatomía del globo ocular

La anatomía del ojo humano y de la vía visual es un tema complejo y fascinante, que abarca diversas estructuras y procesos fisiológicos que permiten la visión.

La principal estructura refractiva del ojo es la córnea, suponiendo aproximadamente $2/3$ del poder refractivo del ojo (1). Después de atravesar la córnea, los rayos de luz entran en la cámara anterior, que contiene el humor acuoso, un líquido que nutre y mantiene la presión intraocular (PIO). A continuación, pasan a través del cristalino que permite enfocar los objetos a diferentes distancias mediante un proceso llamado acomodación (2). Posteriormente los rayos de luz atraviesan el humor vítreo y finalmente inciden sobre la retina, que contiene los fotorreceptores (conos y bastones) (3). El epitelio pigmentario de la retina (EPR) se encuentra adyacente a la retina neurosensorial y proporciona nutrición y soporte a los fotorreceptores. La nutrición para los fotorreceptores proviene de los vasos sanguíneos situados en la coroides, una capa vascular que se extiende hacia adelante y que, junto con el cuerpo ciliar y el iris, forma la úvea del ojo (4).

Los fotorreceptores son los responsables de convertir la luz en señales eléctricas a través de un proceso conocido como fototransducción. En el cual, se inician una serie de reacciones bioquímicas que resultan en la despolarización de las células ganglionares (CG) de la retina. Estas CG transmiten las señales visuales a través de sus axones, que forman el nervio óptico (5).

El nervio óptico transmite las señales visuales al núcleo geniculado lateral del tálamo, desde el cual son enviadas a la corteza visual en el lóbulo occipital del cerebro, donde se procesan y se interpretan las imágenes visuales. Este complejo proceso permite que la información visual captada por los ojos sea interpretada por el cerebro, permitiéndonos ver y entender nuestro entorno (3).

1.1.1 Anatomía de la retina

La retina es la capa responsable de convertir la luz en señales eléctricas que nuestro cerebro interpreta como imágenes. Para llegar a los fotorreceptores, la luz debe atravesar todo el espesor de la retina. La densidad y distribución de los fotorreceptores varían según su ubicación topográfica. En la fovea, los conos se encuentran densamente empaquetados. Los bastones, por otro lado, tienen su mayor densidad en una zona que yace aproximadamente a 4 mm del centro foveal. La densidad de los fotoreceptores disminuye en las zonas más periféricas (5).

Capas y funciones de la retina (6,7):

- **Capa de fotorreceptores:** Ubicada en la parte externa, contiene los bastones y conos, células sensibles a la luz. Los conos, más sensibles al color, se concentran en la fovea, mientras que los bastones, más sensibles a la luz, son más abundantes en la periferia. Cada fotorreceptor tiene un segmento externo, donde se encuentran los discos que contienen moléculas sensibles a la luz, y un segmento interno, donde se procesan las señales.
- **Células ganglionares:** Segundas neuronas de la vía visual, envían las señales al cerebro a través del nervio óptico.
- **Células bipolares:** Son las primeras neuronas de la vía visual. Reciben las señales de los fotorreceptores y las transmiten a las CG.
- **Células amacrinas:** Modulan las señales entre las células bipolares y ganglionares. Ayudan a procesar señales respondiendo a alteraciones específicas en los estímulos retinianos, como cambios repentinos en la intensidad lumínica.
- **Células de Müller:** Proporcionan soporte estructural y ayudan a la homeostasis retiniana.
- **Capa nuclear externa:** Contiene los núcleos de los fotorreceptores y otras células, como las células horizontales y amacrinas.

- **Capa nuclear interna:** Contiene los núcleos de las células bipolares, amacrinas y horizontales.
- **Capa plexiforme externa:** Contiene las sinapsis entre los fotorreceptores y las células bipolares.
- **Capa plexiforme interna:** Contiene las sinapsis entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares.
- **Capa de fibras nerviosas:** Contiene los axones de las CG que forman el nervio óptico.
- **Membranas limitantes:** La membrana limitante interna separa la retina del vítreo, mientras que la membrana limitante externa la separa del epitelio pigmentario retiniano.

La distribución de las capas de la retina se observa en las figuras 1 y 2.

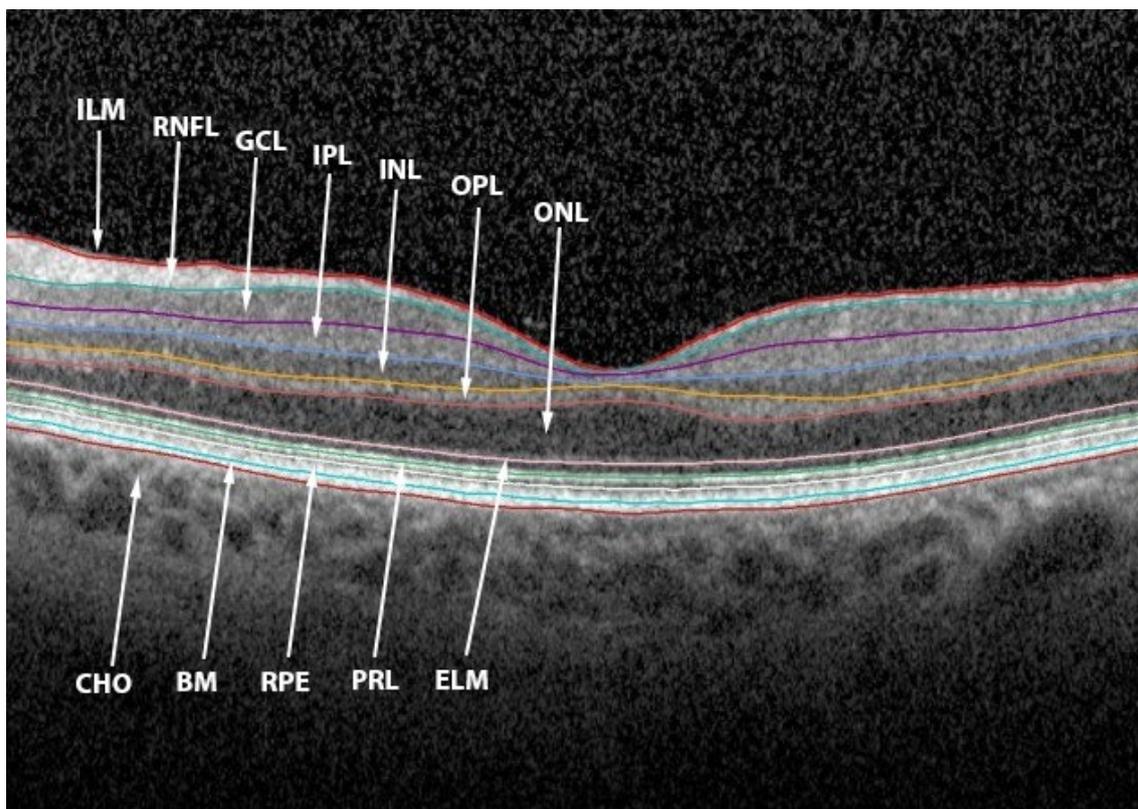


Figura 1. Capas de la retina

Se muestra una imagen detallada de las capas de la retina humana segmentadas mediante tomografía de coherencia óptica, de interior a exterior: membrana limitante interna (ILM, Internal Limiting Membrane) capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR, Retinal Nerve Fiber Layer), capa de células ganglionares (GCL, Ganglion Cell Layer), capa plexiforme interna (IPL, Inner Plexiform Layer), capa nuclear interna (INL, Inner Nuclear Layer), capa plexiforme externa (OPL, Outer Plexiform Layer), capa nuclear externa (ONL, Outer Nuclear Layer), membrana limitante externa (ELM, External Limiting Membrane), capa de los fotorreceptores (PRL, Photoreceptor Layer) y capa del epitelio pigmentario (RPE, Retinal Pigment Epithelium). Adicionalmente, se incluye membrana de Bruch (BM, Bruch Membrane) y la coroides (CHO, Choroid).

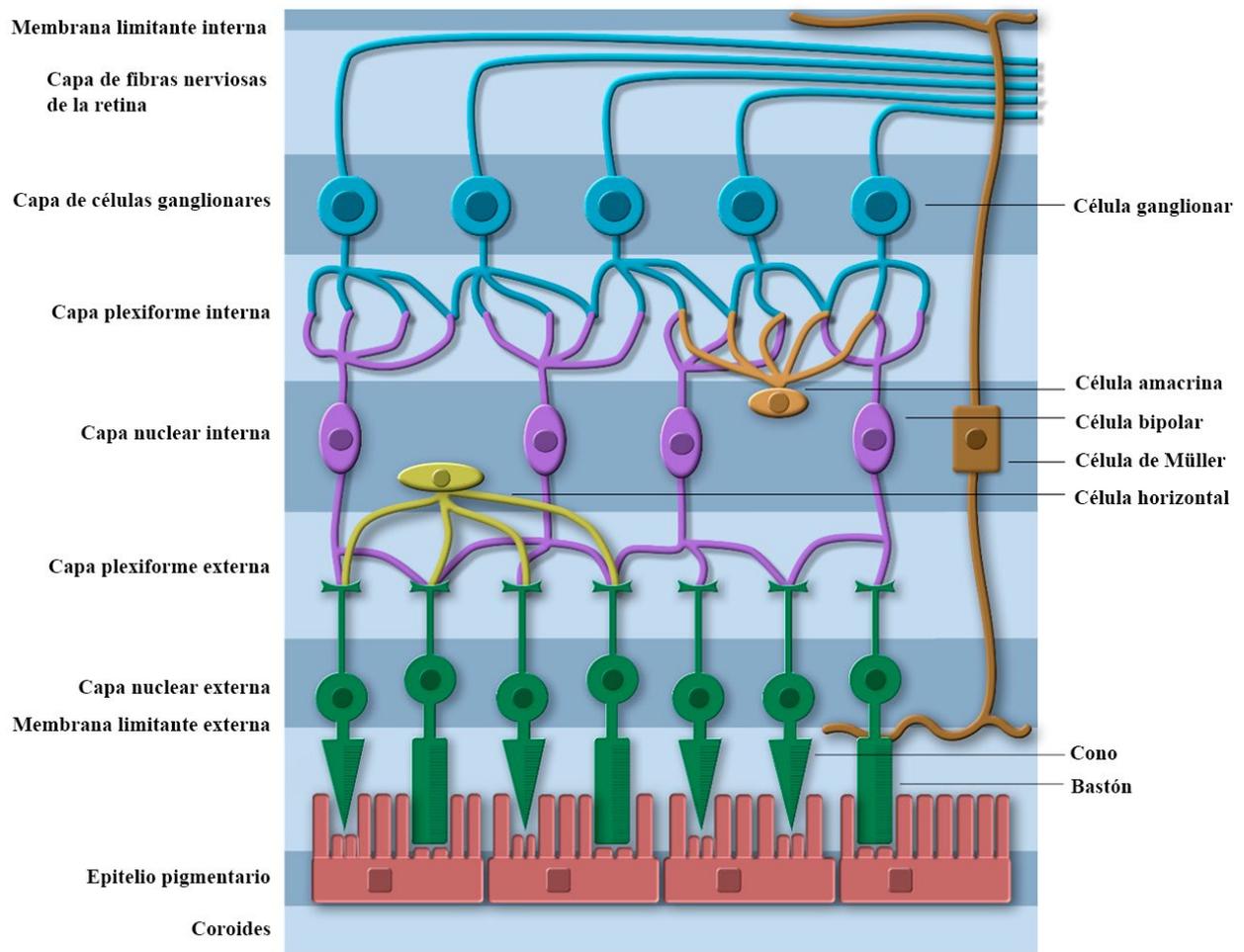


Figura 2. Capas y células de la retina.

La figura muestra la distribución de las principales células de la retina a lo largo de las capas retinianas. Cerveró et al (8).

1.1.2 Anatomía del nervio óptico

El nervio óptico está compuesto por axones de las CG de la retina, tejido glial, matriz extracelular y vasos sanguíneos (Figura 3). Aunque hay una variabilidad individual significativa, el nervio óptico humano contiene aproximadamente entre 1,2 y 1,5 millones de axones de las CG (fibras nerviosas aferentes). Los cuerpos celulares de estas células residen en la capa de células ganglionares (CCG) de la retina y la mayoría de sus axones hacen sinapsis en el núcleo geniculado lateral, aunque algunos alcanzan otros centros, como los núcleos pretectales del mesencéfalo (4).

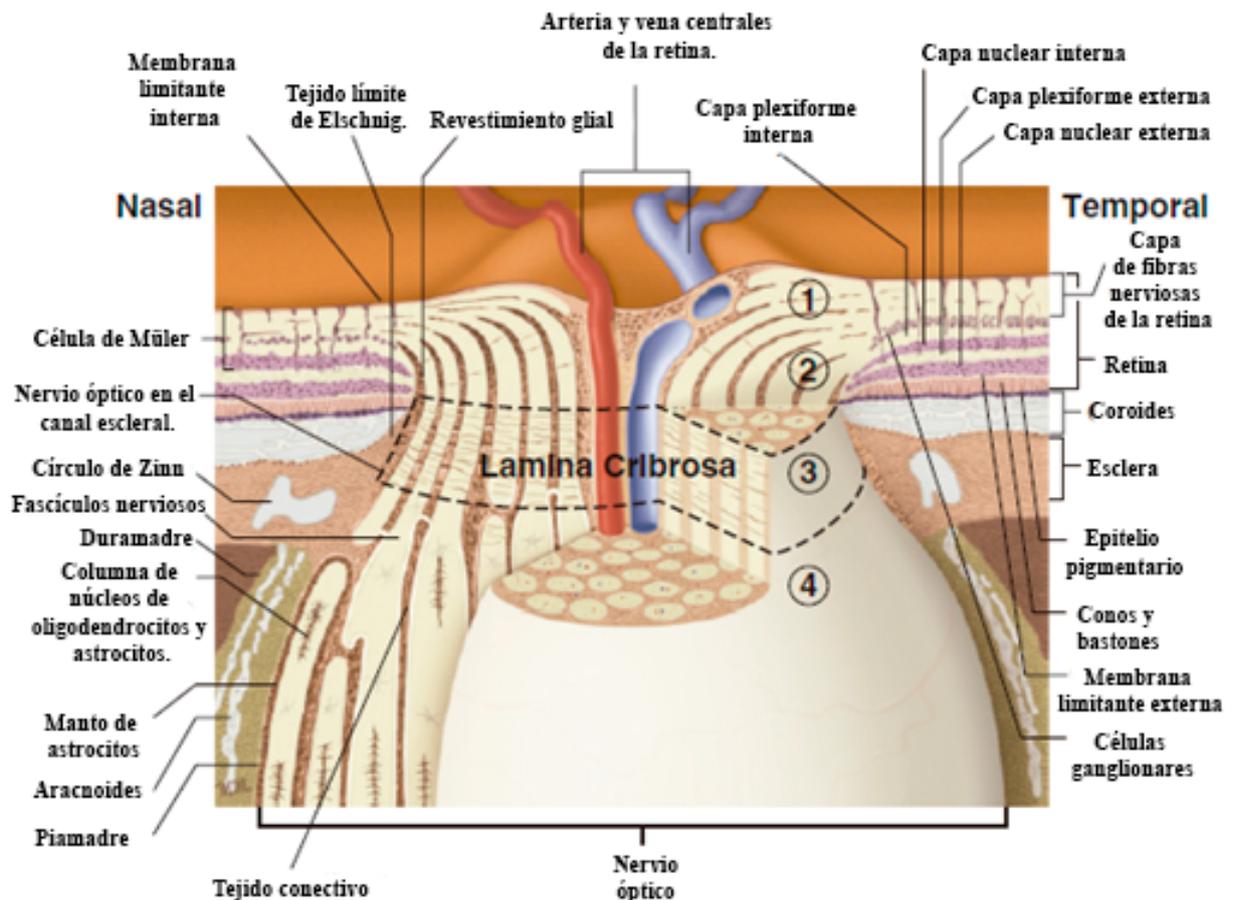


Figura 3. Anatomía de la cabeza del nervio óptico.

La figura representa esquemáticamente la cabeza del nervio óptico. Los axones de la retina están organizados en fascículos por los astrocitos. Al llegar a la lámina cribosa, estos fascículos y los astrocitos que los rodean, se separan por tejido conectivo. Brar et al (9).

El diámetro promedio de la cabeza del nervio óptico es de aproximadamente 1,5 a 1,7 mm, aunque existe una considerable variación entre individuos y grupos étnicos. Inmediatamente después de salir del globo ocular, el nervio óptico se expande a aproximadamente 3 a 4 mm debido a la mielinización axonal, el tejido glial y el inicio de las leptomeninges (vainas del nervio óptico). Se recubre de varias capas envolventes, la capa más interna es la piamadre y la vaina más externa consta de la aracnoides y de la duramadre. El espacio subaracnoideo se continúa con el espacio subaracnoideo cerebral y contiene líquido cefalorraquídeo (LCR). Dentro del nervio óptico, los axones están organizados en fascículos separados por haces fibrosos derivados de la piamadre (10).

El nervio óptico tiene una longitud de unos 50 mm y puede subdividirse en 4 segmentos (4,10):

- **Segmento intraocular:** es el segmento más corto. Mide alrededor de 1 mm de profundidad. La porción visible mediante oftalmoscopia constituye la papila óptica.
- **Segmento intraorbitario:** mide alrededor de 25-30 mm de longitud y se extiende desde el ojo hasta el agujero óptico en el hueso esfenoides.
- **Segmento intracanalicular:** atraviesa el conducto óptico y mide unos 6 mm. Como la duramadre se fusiona al periostio, se encuentra fijo dentro del conducto.
- **Segmento intracraneal:** se extiende desde la salida del conducto óptico hasta el quiasma y mide alrededor de 5-16 mm.

Especial interés tiene la estructura del nervio óptico anterior que se extiende desde la superficie de la retina hasta la región retrolaminar donde el nervio sale de la parte posterior del globo ocular. Esta sección se compone de cuatro regiones distintas (11):

1. **Capa de fibras nerviosas.** Es la capa más externa y está formada por los axones de las CG de la retina en su transición desde la retina superficial hacia el componente neuronal del nervio óptico (Figura 4) (9).

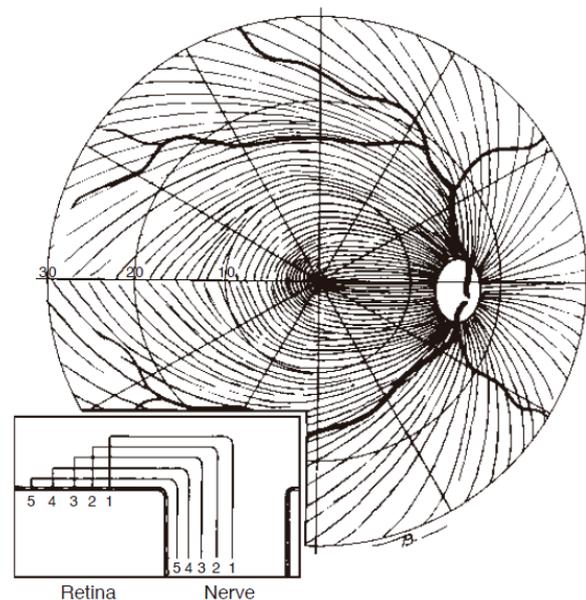


Figura 4. Fibras nerviosas de la retina.

Patrón de fibras nerviosas desde las CG hasta la cabeza del nervio óptico. Las fibras tienen diferentes trayectorias dependiendo de su origen. Las fibras superiores, inferiores y nasales siguen un camino recto, mientras que los axones temporales siguen un curso arqueado hacia la papila. Los axones de las CG en la mácula nasal se proyectan directamente la cabeza del nervio óptico, formando el haz papilomacular. Además, las fibras periféricas se posicionan más cerca de la coroides y salen en la periferia del nervio óptico, mientras que las fibras que se originan más cerca de la cabeza del nervio están situadas más cerca del vítreo y ocupan una porción más central del nervio. Brar et al (9).

2. **Región prelaminar.** Inmediatamente posterior a la capa de fibras nerviosas, se encuentra la región prelaminar, adyacente a la coroides peripapilar. Esta región juega un papel de soporte estructural para la capa de fibras nerviosas (11).

3. **Región laminar.** La región laminar se continua con la esclerótica y está compuesta por la lámina cribosa (LC), una estructura de láminas de tejido conectivo fenestrado que permite el tránsito de las fibras nerviosas a través de la capa escleral (Figura 5). Está compuesta por una red reticulada de haces de tejido conectivo, principalmente de colágeno (9). Los haces laminares también contienen los capilares que nutren esta región. Los componentes neuronales del nervio óptico pasan a través de los haces laminares y las fenestraciones centrales permiten el tránsito de la arteria central de la retina y la vena central de la retina. La densidad del tejido conectivo y de la matriz extracelular es menor en los polos inferior y superior de la LC, lo que la hace más susceptible al daño. Esta región proporciona el soporte estructural principal del nervio óptico a la salida del ojo (10).

4. **Región retrolaminar.** Esta región, posterior a la LC, está marcada por el inicio de la mielinización axonal y está rodeada por las leptomeninges del sistema nervioso central (12).

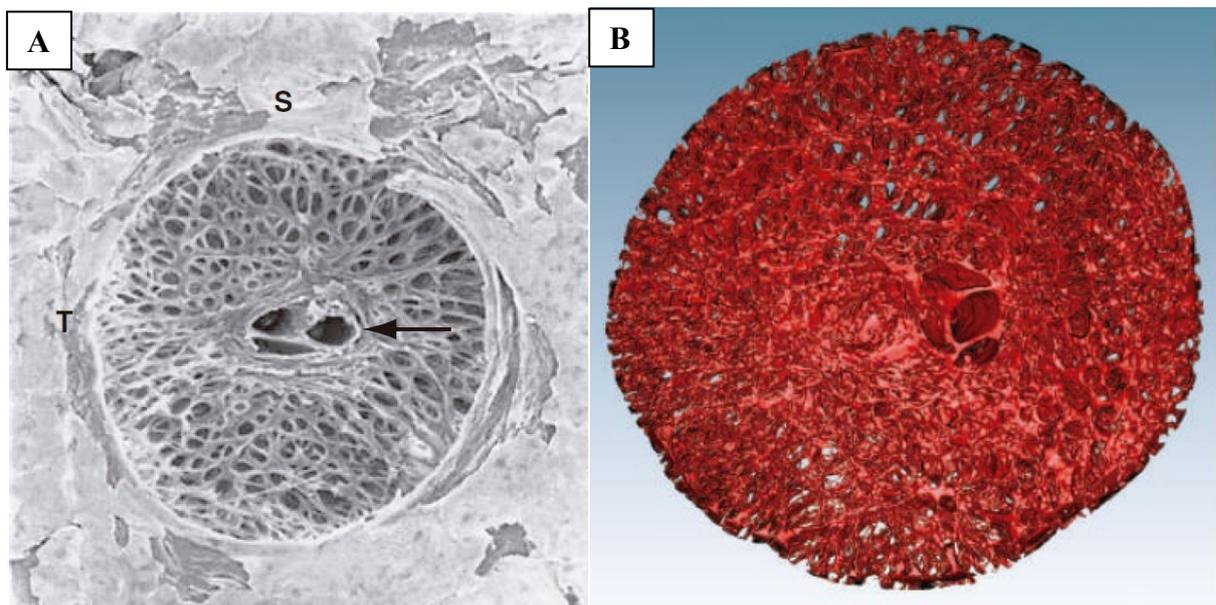


Figura 5. Lámina cribosa.

La imagen A muestra una micrografía electrónica de barrido de la lámina cribosa humana no glaucomatosa después de la digestión con tripsina. La flecha señala los vasos centrales de la retina. Las letras S y T indican las regiones superior y temporal de la lámina cribosa, respectivamente, y se observa que la densidad del tejido conectivo y el tamaño de los poros laminares varían según la región. La imagen B, obtenida de una reconstrucción tridimensional de la lámina cribosa de un donante sano, ilustra la red reticular de tejido conectivo de soporte. Se cree que la lámina cribosa es más vulnerable al daño en los polos inferior y superior de la cabeza del nervio óptico debido a los poros más grandes en esas áreas. Brar et al (9)

1.1.3 Coroides

La coroides es la parte posterior de la úvea, que se desarrolla a partir del mesénquima que rodea las vesículas embrionarias al final del primer mes de gestación. Este mesénquima se diferencia en la coroides y el EPR. La coroides contiene vasos sanguíneos, melanocitos, fibroblastos y tejido conectivo de soporte (13). Es una de las estructuras más vascularizadas del cuerpo, suministrando oxígeno y nutrientes a la retina externa y, en algunas especies, también a la retina interna. Además, desempeña funciones en la absorción de luz, la termorregulación y la modulación de la PIO a través del control vasomotor del flujo sanguíneo. También tiene un papel crucial en el drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior del ojo a través de la vía uveoescleral, responsable del 35% del drenaje en ojos humanos (13,14).

1.1.3.1 Histología de la coroides

La coroides se extiende desde los márgenes del nervio óptico hasta la pars plana, continuando hacia adelante como el cuerpo ciliar. Su capa más interna es la membrana de Bruch, una estructura compleja de cinco láminas, y su capa más externa es la supracoroides, situada entre la coroides y la esclerótica (15).

Comúnmente, se describen cinco capas: la membrana de Bruch, la coriocalpilar, las dos capas vasculares (de Haller y de Sattler) y la supracoroides (Figura 6). En humanos, la coroides tiene un grosor de aproximadamente 200 μm al nacer, reduciéndose a unos 80 μm a los 90 años (15,16).

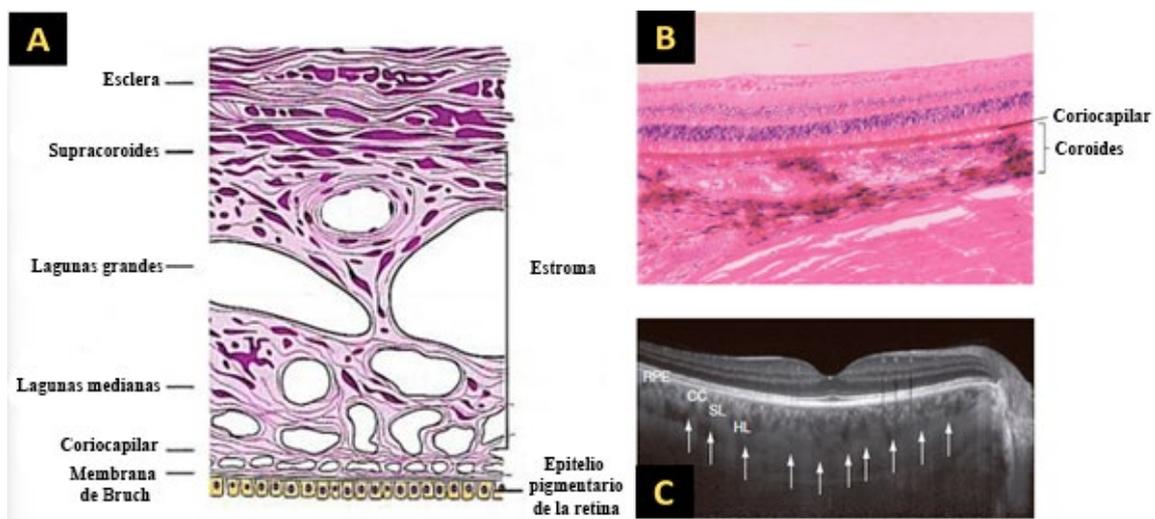


Figura 6. Histología de la coroides.

Figura A. Representa el esquema de las capas de la coroides. Nickla and Wallman (14). Figura B. Sección histológica de la coroides. Figura C. Imagen de OCT de la coroides. Se encuentra delimitada por el EPR y la unión coroides-esclera (flechas). Muestra la coriocalpilaris (CC), la capa de Sattler (SL) y la capa de Haller (HL). Brar et al (9).

La coriocapilar es una red altamente anastomosada de capilares que forma una lámina delgada adyacente a la membrana de Bruch. Estos capilares son fenestrados y tienen un diámetro relativamente grande, con una densidad máxima en la fovea (15).

La región vascular de la coroides consta de la capa de Haller, con vasos sanguíneos grandes, y la capa de Sattler, con arterias y arteriolas medianas y pequeñas. El estroma contiene fibras de colágeno y elásticas, fibroblastos, células de músculo liso no vasculares y melanocitos. La supracoroides es una zona de transición entre la coroides y la esclerótica, con elementos de ambas. Contiene grandes espacios revestidos de endotelio que desembocan en venas, funcionando posiblemente como estructuras linfáticas (16).

La lámina fusca es la capa más externa de la supracoroides, con melanocitos y células similares a fibroblastos, que forman láminas conectadas por uniones adherentes y oclusivas. Estas células sintetizan y secretan componentes de la matriz extracelular como elastina, colágeno y proteoglicanos (15).

Características Especiales de la Coroides

- **Lagunas llenas de fluido:** Grandes lagunas llenas de fluido en la coroides, que, al menos en las aves, funcionan como parte del drenaje linfático del ojo. Estas lagunas están revestidas de endotelio y están conectadas a las arteriolas y venas, lo que sugiere una función en la regulación de la PIO y el drenaje de fluidos. Además, pueden cambiar su volumen, alterando el grosor de la coroides hasta cuatro veces en pocos días. Estas lagunas podrían contribuir a los cambios en el grosor coroideo (GC) en respuesta al desenfoque retiniano (16).
- **Músculo liso no vascular:** Se encuentran especialmente detrás de la fovea, y su contracción permite adelgazar la coroides, contrarrestando el engrosamiento causado por la expansión de las lagunas. Estas células pueden estar involucradas en cambios del GC posiblemente al estabilizar la posición de la fovea contra movimientos causados por la contracción del músculo ciliar durante la acomodación (14,16).

- **Neuronas intrínsecas de la coroides:** Son neuronas pequeñas y multipolares. Se encuentran principalmente en las regiones temporal y central y reciben inervación tanto simpática como parasimpática. Se cree que juegan un papel en la regulación del flujo sanguíneo, ya que terminan en las paredes musculares de las arterias y liberan sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, además de que podrían controlar a las células de músculo liso no vascular. También pueden estar involucradas en el cambio del GC en respuesta al desenfoque retiniano (16,17).

1.1.3.2 Inervación de la coroides

La coroides recibe inervación del sistema nervioso autónomo y de fibras sensoriales primarias. Esta inervación es crucial para la regulación del flujo sanguíneo, la modulación de la PIO y otras funciones fisiológicas (15).

- **Inervación Parasimpática**

La principal fuente de inervación parasimpática en los mamíferos es el ganglio pterigopalatino, situado en la fosa pterigopalatina. Estas fibras son predominantemente colinérgicas y contienen vasodilatadores (péptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico). Las fibras parasimpáticas terminan en los vasos sanguíneos formando plexos perivasculares y también en células de músculo liso no vascular y en neuronas coroideas intrínsecas (14).

- **Inervación Simpática**

La inervación simpática de la coroides proviene del ganglio cervical superior. Estas neuronas noradrenérgicas terminan en los vasos sanguíneos y median la vasoconstricción (15).

▪ **Inervación Sensorial**

Existen fibras sensoriales primarias que proyectan al ganglio trigémino a través del nervio oftálmico. Estas fibras terminan en los vasos y neuronas coroideas intrínsecas. Los terminales sensoriales contienen péptidos como la sustancia-P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que pueden modular el flujo sanguíneo y responder a estímulos locales (18,19).

1.1.3.3 Funciones de la coroides

La coroides constituye la principal fuente de suministro de la retina externa, y, de hecho, la alteración del flujo de oxígeno desde la coroides hacia la retina puede causar degeneración macular relacionada con la edad. El flujo sanguíneo coroideo, comparable al de cualquier otro órgano, también puede enfriar y calentar la retina. Además de sus funciones vasculares, la coroides contiene células secretoras que probablemente estén involucradas en la modulación de la vascularización y el crecimiento de la esclerótica (14).

Los cambios en el GC mueven la retina, ajustando los fotorreceptores al plano de enfoque. Este ajuste se observa con el adelgazamiento de la coroides al usar lentes negativas y su engrosamiento con lentes positivas (20). Además de enfocar el ojo, estos cambios en el grosor de la coroides están correlacionados con el crecimiento de la esclerótica y del ojo. Los aumentos transitorios en el grosor de la coroides son seguidos por una disminución en la síntesis de moléculas de la matriz extracelular y una desaceleración en la elongación ocular, sugiriendo que el engrosamiento de la coroides podría estar vinculado a la síntesis escleral de macromoléculas y jugar un papel crucial en el control homeostático del crecimiento ocular, influenciando la etiología de la miopía y la hipermetropía (20,21).

1.1.3.4 Factores que influyen en el grosor coroideo.

El espesor coroideo subfoveal está influenciado por factores como la edad, origen étnico, sexo, longitud axial y PIO. Los ojos miopes tienen coroides más delgadas en comparación con los ojos emétopes e hipermétropes, y este espesor podría servir como un marcador de la progresión de la miopía, ya que su adelgazamiento ocurre temprano en el desarrollo de esta condición, aunque esta asociación aún no se ha cuantificado completamente. Además, el GC parece ser más grueso en ojos ambliopes, mientras que la prematuridad y la retinopatía del prematuro suelen asociarse con un GC más delgado (13).

1.1.4 Humor acuoso

El humor acuoso se origina en los procesos ciliares, unas estructuras ubicadas en el cuerpo ciliar. Este líquido fluye desde su sitio de producción en la cámara posterior hacia la cámara anterior a través de la pupila. Juega un papel crucial en el mantenimiento de la PIO, la nutrición de los tejidos avasculares del ojo y la eliminación de desechos (22).

La velocidad de producción del humor acuoso oscila entre 2 y 3 microlitros por minuto mientras estamos despiertos, y se reduce aproximadamente a la mitad durante el sueño. El volumen total del humor acuoso en el ojo se renueva aproximadamente cada 100 minutos, debido a que el volumen del segmento anterior se encuentra entre 200 y 300 microlitros (23,24).

El cuerpo ciliar, responsable de generar este líquido, está compuesto por alrededor de 80 procesos ciliares. Cada uno de estos procesos ciliares presenta una estructura de doble capa de epitelio sobre un núcleo de estroma, irrigado por un rico suministro de capilares fenestrados. Estos capilares reciben su aporte sanguíneo principalmente de ramas del círculo arterial mayor del iris (4).

Las superficies apicales de las capas epiteliales, tanto la pigmentada externa como la no pigmentada interna, se enfrentan entre sí y están unidas por uniones estrechas, y constituyen componentes cruciales de la barrera sangre-humor acuoso. Se cree que las células epiteliales no pigmentadas internas, que se proyectan hacia la cámara posterior, son las encargadas de producir el humor acuoso. Estas células albergan numerosas mitocondrias y microvellosidades, características que las convierten en el sitio ideal para la secreción de este líquido. La amplia superficie que ofrecen los procesos ciliares facilita este proceso de producción (24).

1.1.4.1 Mecanismos de producción

Tres mecanismos fisiológicos principales contribuyen a la producción de humor acuoso (25,26):

- **Secreción activa:** Un proceso que requiere energía para transportar iones (sodio, cloruro, bicarbonato y otros) en contra de un gradiente electroquímico. Este proceso, que ocurre en el epitelio ciliar de doble capa, es el responsable de la mayor parte de la producción de humor acuoso. La enzima anhidrasa carbónica II participa en este mecanismo.
- **Ultrafiltración:** El movimiento de fluido dependiente de la presión a lo largo de un gradiente de presión. En los procesos ciliares, la diferencia de presión hidrostática entre la presión capilar y la PIO favorece el movimiento del fluido hacia el ojo, mientras que el gradiente oncótico entre los dos se resiste al movimiento del fluido (26).
- **Difusión simple:** El movimiento pasivo de iones a través de una membrana, basado en la carga y la concentración (25).

1.1.4.2 Composición del humor acuoso

El humor acuoso no solo es esencial para mantener la PIO adecuada, sino que también juega un papel fundamental en la nutrición de los tejidos avasculares del ojo, como la córnea y el cristalino. Además, ayuda a eliminar los desechos metabólicos del ojo.

La composición del humor acuoso es similar a la del plasma sanguíneo, pero con algunas diferencias importantes (24,25):

- **Proteínas:** El humor acuoso contiene una concentración muy baja de proteínas (entre 1/200 y 1/500 de la cantidad de proteínas en el plasma) debido a la barrera sangre-humor acuoso. Esto permite que el humor acuoso sea transparente y no interfiera con la visión.

- **Iones:** El humor acuoso tiene una mayor concentración de iones hidrógeno y cloruro, y una menor concentración de bicarbonato en comparación con el plasma. Esta diferencia de iones ayuda a mantener el equilibrio ácido-base del ojo.

- **Otras moléculas:** El humor acuoso también contiene una variedad de otras moléculas, como glucosa, ascorbato, aminoácidos, lípidos, enzimas (anhidrasa carbónica, lisozima, ...), prostaglandinas y factores de crecimiento. Estas moléculas son esenciales para el funcionamiento normal del ojo.

1.1.4.3 Supresión de la formación de humor acuoso.

Existen diferentes mecanismos de supresión de la formación del humor acuoso. En estas vías se basan las líneas de tratamiento farmacológico hipotensoras (23,27).

1. Inhibición de la anhidrasa carbónica:

La inhibición de la enzima anhidrasa carbónica representa una estrategia común para suprimir la producción de humor acuoso. Si bien su papel preciso aún se debate, se cree que esta enzima interviene en el suministro de iones bicarbonato, esenciales para la secreción activa de humor acuoso en los ojos humanos. Además, la anhidrasa carbónica podría proporcionar iones bicarbonato o hidrógeno para un sistema de amortiguación intracelular (23).

2. Bloqueo de los receptores β_2 :

Los receptores β_2 son los receptores adrenérgicos más prevalentes en el epitelio ciliar. Su bloqueo puede reducir la formación de humor acuoso y afectar la secreción activa. Este efecto se atribuye a una disminución en la eficiencia de la bomba de sodio-potasio ($\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPasa}$) o en el número de sitios de bombeo (28).

3. Estimulación de los receptores α_2 :

La estimulación de los receptores α_2 también puede reducir la producción de humor acuoso. Se cree que este efecto se produce por una disminución del flujo sanguíneo del cuerpo ciliar, mediada por la inhibición del AMPc (monofosfato de adenosina cíclico). Sin embargo, el mecanismo exacto aún no se ha elucidado completamente (25).

1.1.4.4 Drenaje del humor acuoso

El humor acuoso abandona el ojo a través de dos mecanismos principales (28):

1. Vía trabecular (convencional): sensible a la presión.
2. Vía uveoescleral (no convencional): independiente de la presión.

1. Vía trabecular: la ruta convencional

La vía trabecular, sensible a la presión, es la ruta principal por la que el humor acuoso abandona el ojo. En este viaje, el líquido atraviesa el mallado trabecular, una estructura compleja compuesta por tres capas: uveal, corneoscleral y yuxtacanalicular (28). El mallado trabecular actúa como una válvula unidireccional, permitiendo que el humor acuoso salga del ojo por flujo masivo, pero limitando el flujo en la dirección opuesta. A medida que el humor acuoso atraviesa el mallado, ingresa al canal de Schlemm, un conducto revestido por células endoteliales. Desde allí, el líquido continúa su camino a través de los colectores, un sistema de canales que conectan el canal de Schlemm con las venas acuosas. Estas venas, a su vez, drenan en las venas episclerales, que finalmente se unen a las venas ciliares anteriores y oftálmicas superiores, culminando su recorrido en el seno cavernoso, una estructura venosa ubicada en la base del cerebro (29).

En la mayoría de los adultos mayores, las células trabeculares contienen una gran cantidad de gránulos de pigmento en su citoplasma, lo que da a todo el mallado un aspecto pigmentado, cuyo grado puede variar según la posición en el mallado y entre individuos. Hay aproximadamente 200.000 a 300.000 células trabeculares por ojo. Con la edad, el número de células trabeculares disminuye y la membrana basal debajo de ellas se engrosa, lo que potencialmente aumenta la resistencia al flujo (22,30).

2. Vía uveoescleral: la ruta no convencional

La vía uveoescleral, independiente de la presión, representa una ruta secundaria de salida del humor acuoso. Presenta un gran potencial para la resorción del humor acuoso, por lo que parece actuar como una especie de válvula de alivio, especialmente cuando aumenta la resistencia trabecular. Aunque no depende de la presión, el flujo uveoescleral depende de un gradiente de presión que permanece relativamente constante con los cambios

en la PIO (31). Probablemente existen varios mecanismos involucrados en el flujo uveoescleral, pero el predominante es el paso del humor acuoso desde la cámara anterior hacia los espacios intersticiales entre los haces del músculo ciliar, y luego hacia los espacios supraciliar y supracoroideo. A partir de ahí, el camino exacto del humor acuoso no está claro. Podría incluir el paso a través de la esclera intacta o a lo largo de los nervios y vasos sanguíneos que la penetran, o podría involucrar la absorción por las venas vorticosas (28). Por otro lado, también se han identificado vasos linfáticos en el cuerpo ciliar, y se ha propuesto el drenaje del humor acuoso a través de una vía uveolinfática (28,31).

1.1.4.5 Presión intraocular

La ecuación de Goldmann modificada nos brinda una herramienta matemática para comprender la relación entre la PIO y los factores que la influyen en un ojo en estado estacionario (31):

$$PIO = \frac{(F - U)}{C + Pv}$$

En esta ecuación:

- **PIO** = Presión intraocular (en mm Hg)
- **F = Producción de humor acuoso:** Tasa a la que se genera el humor acuoso (en microlitros por minuto, $\mu\text{L}/\text{min}$)
- **U = Drenaje uveoescleral:** Tasa a la que el humor acuoso sale del ojo a través de la vía uveoescleral (en $\mu\text{L}/\text{min}$)
- **C = Facilidad de salida trabecular:** Capacidad del ojo para drenar el humor acuoso a través de la vía trabecular (en $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mm Hg}$)
- **Pv = Presión venosa episcleral:** Presión en las venas episclerales (en mm Hg)

Esta ecuación ha sido fundamental para comprender la hipertensión ocular y cómo los medicamentos o las cirugías influyen en la PIO (23,30).

1.2 Vascularización del globo ocular

1.2.1 Vascularización de la retina

El suministro vascular de la retina proviene de la circulación retiniana para la retina interna y, de manera indirecta, de la circulación coroidea para la retina externa. La arteria central de la retina, que constituye una rama de la arteria oftálmica, ingresa al ojo y se divide en 4 ramas, cada una de las cuales irriga un cuadrante de la retina. Estas ramas se ubican en la retina interna. En aproximadamente un tercio de los ojos humanos, existe una variante anatómica que consiste en una arteria ciliarretiniana, derivada de la circulación ciliar, que irriga una porción de la retina interna (32).

A nivel tisular, la retina recibe riego de varias capas de vasculares (32,33):

- **Red capilar peripapilar radial**, ubicada en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y alrededor de la cabeza del nervio óptico.
- **Plexo vascular superficial**, que incluye el plexo capilar superficial, en la CCG.
- **Complejo capilar profundo**, con 2 lechos capilares, uno a cada lado de la capa nuclear interna.

Si bien la capa superficial del plexo capilar profundo a veces se denomina plexo capilar intermedio, normalmente ambas capas se denominan colectivamente como complejo capilar profundo. La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) permite visualizar estas distintas capas capilares (33).

Los vasos sanguíneos de la retina, incluidos los capilares, conservan la barrera hematoencefálica con uniones estrechas entre las células endoteliales capilares (34,35). La sangre de los capilares es recogida por el sistema venoso retiniano;

finalmente sale del ojo a través de la vena central de la retina mediante venas retinianas ramificadas.

Las capas externas de la retina, comenzando por la capa plexiforme externa, obtienen su suministro de oxígeno de la circulación coroidea. El límite exacto entre el suministro vascular retiniano y la difusión desde los capilares coroideos varía según la ubicación topográfica y el grosor retiniano (36,37) .

1.2.2 Vascularización nervio óptico

El nervio óptico anterior, recibe su riego sanguíneo de una compleja red de arterias y venas. El suministro arterial proviene de ramas de la arteria oftálmica a través de las arterias ciliares posteriores y sus ramificaciones las arterias ciliares posteriores cortas (Figura 7). Estas arterias proporcionan sangre a la coroides peripapilar y al nervio óptico en sí. La arteria central de la retina, que es una rama orbitaria posterior de la arteria oftálmica, penetra el nervio óptico aproximadamente a 10-15 mm detrás del globo ocular. La arteria central de la retina corre adyacente a la vena central de la retina dentro de la porción central del nervio óptico (38).

La CFNR se nutre principalmente por arteriolas retinianas recurrentes que se ramifican desde la arteria central de la retina. Estos pequeños vasos, denominados vasos epipapilares, se originan en la CFNR peripapilar y se dirigen hacia el centro de la cabeza del nervio óptico. Las ramas capilares de estos vasos se continúan con los capilares retinianos en el margen de la cabeza del nervio óptico, pero también tienen anastomosis posteriores con los capilares prelaminares del nervio óptico. La CFNR temporal puede recibir una contribución arterial de la arteria cilioretiniana, cuando está presente (39).

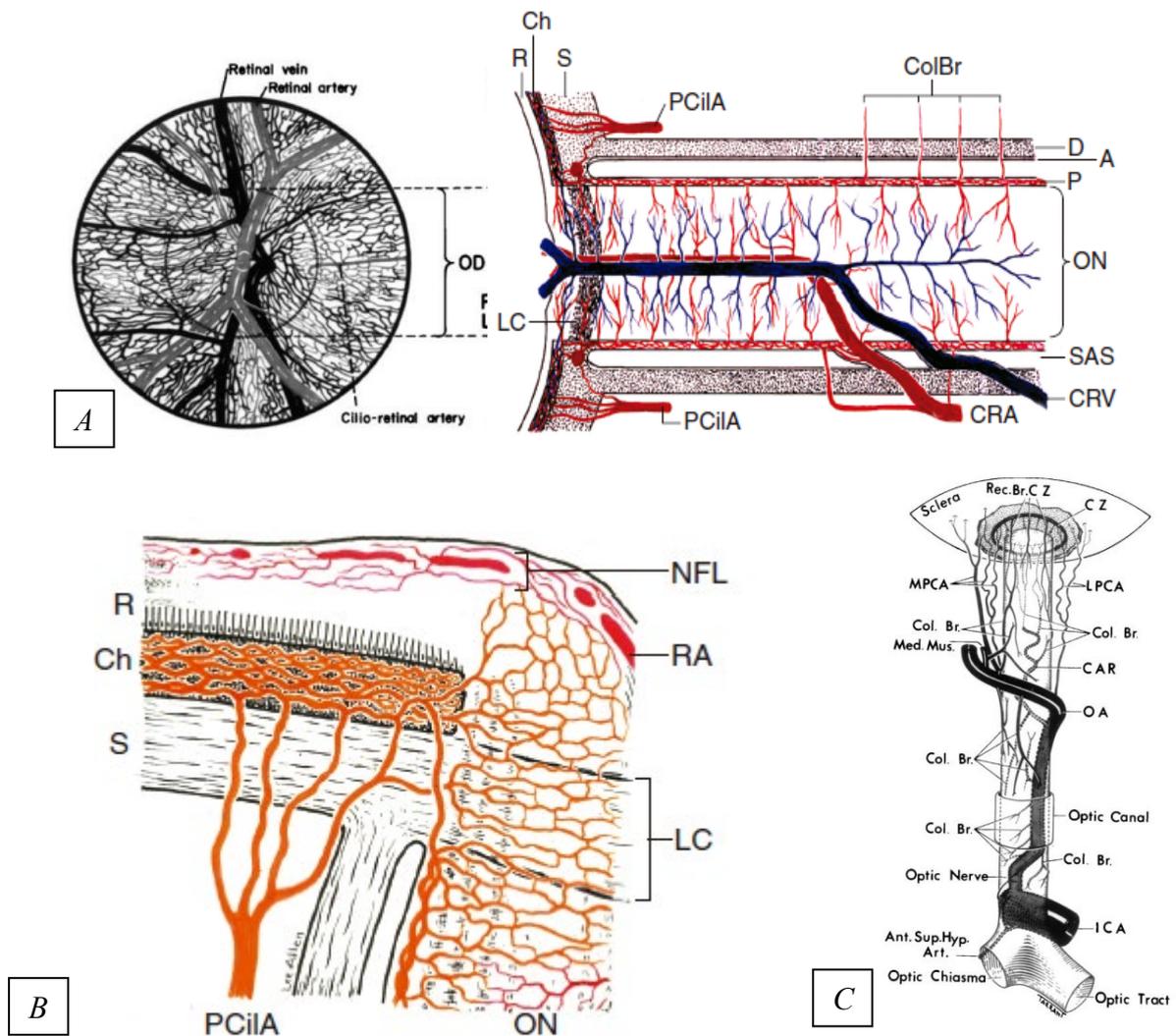


Figura 7. Representación esquemática del suministro sanguíneo: (a) al nervio óptico, (b) a la cabeza del nervio óptico.

A=aracnoides; Ant. Sup. Hyp. Art.=arteria hipofisaria superior anterior; C=coróides; CAR y CRA=arteria central de la retina; Col. Br.=ramas colaterales; CRV=vena central de la retina; CZ=círculo de Zinn y Haller; D=dura; ICA=arteria carótida interna; LC=lámina cribosa; LPCA=arteria ciliar posterior lateral; Med. Mus.=arteria muscular medial; MPCA=arteria ciliar posterior medial; NFL=capa de fibras nerviosas superficiales del disco; OA=arteria oftálmica; OD=disco óptico; ON=nervio óptico; P=piamadre; PCA=arteria ciliar posterior; PR y PLR=región prelaminar; R=retina; RA=arteriola retiniana; Rec. Br. CZ=ramas piales recurrentes de la coroides

peripapilar; S=esclera; SAS=espacio subaracnoideo. Hayreh (40) y Brar et al (9)

Las regiones prelaminar y laminar se nutren principalmente por ramas directas de las arterias ciliares posteriores cortas y cuando está presente, por ramas del círculo de Zinn-Hallez (un círculo arterial discontinuo que existe dentro de la esclerótica perineural). En ojos con un círculo de Zinn-Haller bien desarrollado, emergen ramas arteriales para suministrar tanto las regiones prelaminar como laminar. Las ramas precapilares perforan los la LC antes de ramificarse en una red capilar intraseptal. Las arteriolas también se ramifican desde las arterias ciliares posteriores cortas y el círculo de Zinn-Haller y se dirigen hacia atrás para suministrar a las arterias piales. Estas arterias piales a menudo contribuyen a la región laminar (10,12).

Tanto en la región prelaminar como laminar, los vasos más grandes de la coroides peripapilar pueden contribuir con pequeñas arteriolas a esta región, aunque no hay conexión entre la coroides peripapilar y los capilares del nervio óptico (41–43).

La región retrolaminar recibe sangre de las arterias ciliares posteriores cortas, las arterias piales y la arteria central de la retina. Las arterias piales se originan tanto de la arteria central de la retina, antes de que penetre el nervio óptico retrobulbar, como de las ramas de las arterias ciliares posteriores cortas más anteriormente. La arteria central de la retina puede suministrar varias pequeñas ramas intraneurales en la región retrolaminar (41).

El drenaje venoso del nervio óptico anterior ocurre casi exclusivamente a través de la vena central de la retina. La sangre de la CFNR drena directamente a las venas retinianas, que luego se unen para formar la vena central de la retina. La sangre de las regiones prelaminar, laminar y retrolaminar también drena a la vena central de la retina o a sus tributarias axiales (24,40).

1.2.3 Estudio del flujo ocular

El flujo sanguíneo ocular total en los humanos se estima en alrededor de 1 ml/minuto, la mayor parte del cual se dirige a la úvea, especialmente a la coroides, mientras que solo entre el 2 y el 5% se destina a la retina. La irrigación del ojo proviene de la arteria oftálmica, en la cual la presión arterial (PA) es aproximadamente dos tercios de la PA braquial. No obstante, la presión de perfusión del ojo es menor debido a que la PIO oscila entre 10 y 21 mm Hg. Se ha utilizado una fórmula para estimar la presión de perfusión ocular media (44).

$$\text{Presión de perfusión ocular} = \frac{2}{3}(P_{\text{A diastólica}} + \frac{1}{3}(P_{\text{A sistólica}} - P_{\text{A diastólica}})) - \text{PIO}$$

En humanos, la circulación retiniana tiene un flujo medio de 0,033 ml/minuto. Las velocidades del flujo sanguíneo en la retina son pulsátiles tanto en la arteria central de la retina como en la vena (45). Este flujo sanguíneo pulsátil induce variaciones en la PIO, a partir de las cuales se ha estimado que el componente pulsátil medio del flujo sanguíneo al ojo es de aproximadamente 0,724 ml/min (46).

Existen diferencias regionales en la retina: el flujo es mayor en la vasculatura de la región temporal comparado con la región nasal, lo que se debe al área retiniana más extensa abastecida por los vasos temporales y a la mayor actividad metabólica de la mácula. La velocidad media del flujo sanguíneo es mayor en las arteriolas que en las vénulas, ya que el diámetro de las arteriolas retinianas intraoculares es menor que el de las vénulas retinianas (45).

La retina posee un mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo, probablemente una respuesta local de los vasos a los metabolitos producidos por las células retinianas. El papel del sistema nervioso autónomo en esta regulación es incierto; aunque se han encontrado receptores autónomos en los

vasos sanguíneos retinianos en su curso extraocular, se considera que están ausentes en la circulación retiniana intraocular (47).

1.2.3.1 Regulación del flujo sanguíneo ocular

En los tejidos de la úvea, se encuentran presentes receptores autónomos, y el flujo sanguíneo puede modificarse mediante la manipulación del sistema nervioso autónomo. Por ejemplo, la activación del sistema simpático reduce el flujo sanguíneo, mientras que la simpatectomía cervical provoca un aumento del flujo. A diferencia de la circulación retiniana, históricamente se ha considerado que no se produce autorregulación del flujo sanguíneo en la coroides, aunque sigue siendo objeto de debate (48). Teóricamente, la disminución de la presión de perfusión ocular resulta en una reducción del flujo sanguíneo coroidal mientras que el flujo sanguíneo retiniano se mantiene constante. La *coriocapilaris* se llena primero en la mácula y luego en la periferia (46).

Además, el flujo sanguíneo ocular puede verse afectado por factores tanto sistémicos como locales. Por ejemplo, los cambios de postura pueden alterar la presión de perfusión en la arteria oftálmica, aunque esta variación es generalmente de 10 mm Hg o menos al estar de pie (46). La relación entre el flujo sanguíneo pulsátil en el ojo y el flujo sanguíneo total se complica por la disminución del 27,5% en el flujo sanguíneo pulsátil al adoptar una posición supina en voluntarios sanos, a pesar de un aumento en la presión de perfusión (49).

Las velocidades del flujo sanguíneo retiniano permanecen estables durante los cambios de postura, a pesar de las alteraciones en la presión de perfusión, el flujo se autorregula eficazmente durante el aumento de la PA sistémica debido al ejercicio isométrico, hasta que las presiones arteriales braquiales medias alcanzan los 115 mm Hg, momento en el cual el flujo sanguíneo aumenta (49). Se ha demostrado que la autorregulación en la circulación retiniana está controlada por metabolitos, como lo indican las respuestas observadas a la

hiperoxia o hipercapnia. En un estudio, se observó vasoconstricción de las arteriolas retinianas y dilatación de las vénulas después de respirar oxígeno a alta concentración, pero no se detectaron cambios con la variación de los niveles de dióxido de carbono en la sangre (48).

Por otro lado, una PIO elevada reduce el flujo sanguíneo hacia la úvea anterior, la coroides y la retina. No obstante, el flujo sanguíneo retiniano se autorregula hasta presiones intraoculares de 30-34 mm Hg; por encima de estos valores, la perfusión disminuye, mientras que presiones intraoculares inferiores a 10 mm Hg aumentan el flujo sanguíneo retiniano (50). Con presiones intraoculares elevadas, la perfusión ocular continúa hasta que la presión alcanza 6 mm Hg por debajo de la presión de perfusión de la circulación oftálmica, momento en el cual se alcanza la presión crítica de cierre del lecho vascular ocular y el flujo sanguíneo cesa (50,51).

Finalmente, también se ha observado que el flujo sanguíneo retiniano experimenta variaciones en respuesta a cambios en la iluminación de la retina. Durante la transición de luz a oscuridad, se ha reportado un incremento del 65% en la velocidad del flujo sanguíneo, acompañado de un aumento del 5% en el diámetro de las vénulas, alcanzando valores máximos tras 5 minutos de adaptación a la oscuridad (51). La magnitud de los incrementos en oscuridad, su evolución temporal y su neutralización al respirar oxígeno al 100% sugieren que la retina consume más oxígeno en la oscuridad que en la luz. Este fenómeno probablemente está relacionado con el mantenimiento de la corriente oscura de los fotorreceptores (51,52).

1.2.3.2 Estudio del flujo ocular mediante ecografía doppler

El ultrasonido Doppler en color es una técnica no invasiva bien estudiada que utiliza ultrasonido para evaluar la circulación ocular. Esta técnica combina la imagenología B-scan y Doppler simultáneamente, lo que permite localizar e identificar los vasos sanguíneos y calcular datos de velocidad obtenidos del desplazamiento Doppler de los glóbulos rojos (53).

Utilizando un transductor en modo Doppler pulsado con una frecuencia de 6,5 MHz, la técnica permite estudiar vasos retrobulbares como la arteria oftálmica, las arterias ciliares posteriores cortas y la arteria y vena central de la retina, así como otros vasos dentro del ojo. Para convertir los cambios de frecuencia Doppler en valores de velocidad, es esencial conocer la dirección de desplazamiento del vaso sanguíneo para ajustar correctamente los cálculos de velocidad (54). Esto se puede realizar en el plano bidimensional del escaneo si se puede visualizar una porción del vaso sanguíneo. Generalmente, es posible determinar la dirección de desplazamiento en vasos más rectos, como los vasos centrales de la retina en el nervio óptico y la arteria oftálmica, pero resulta más difícil en vasos tortuosos, como las arterias ciliares posteriores (53,54).

El sistema tiene la ventaja de medir un rango de velocidades sanguíneas en vasos que no son visibles por métodos ópticos. Es eficaz para medir la velocidad sistólica máxima, diastólica final y media y otros parámetros como el índice de resistencia y el índice de pulsatilidad. Sin embargo, hasta el momento, la resolución del ultrasonido no permite medir los diámetros de estos vasos. Por ello, cualquier extrapolación de las velocidades sanguíneas al flujo sanguíneo debe realizarse con precaución debido a posibles cambios no detectados en el calibre de los vasos (55,56).

Este sistema se ha utilizado para el estudio de varias enfermedades retinianas, incluyendo la retinopatía diabética, las oclusiones de la arteria y la vena retiniana, las condiciones isquémicas oculares, la retinopatía del prematuro y, también, el glaucoma (53,54).

1.2.3.2 Estudio del flujo ocular mediante otras técnicas

Existen otras técnicas para determinar el flujo ocular, pero no se suelen emplear en la práctica clínica.

La *Laser Doppler Velocimetry* es una técnica no invasiva que permite medir la velocidad absoluta del flujo sanguíneo en arterias y venas retinianas. Basada en el principio de Poiseuille y el efecto Doppler, esta técnica ilumina los vasos con un láser y mide el cambio en la frecuencia de la luz reflejada, que es proporcional a la velocidad del flujo sanguíneo. Esta técnica permite calcular con precisión la velocidad máxima, el diámetro del vaso y el flujo sanguíneo total, y se ha utilizado para estudiar los efectos de medicamentos hipotensores y otros fármacos experimentales en el flujo ocular. Sin embargo, puede verse afectada por el movimiento ocular, el desplazamiento de la línea central, la obstrucción del párpado y las opacidades en los medios oculares (57).

La *Laser Doppler Flowmetry* es otra técnica no invasiva que emplea un láser Doppler modificado con un retinógrafo y una computadora para medir cuantitativamente el flujo sanguíneo en capilares retinianos y coroideos. Puede operar en dos modos: continuo, donde el flujo se registra en tiempo real en áreas específicas, y de escaneo, que proporciona una imagen bidimensional del flujo en capilares del disco óptico y la retina. Aunque esta técnica mide el flujo sanguíneo volumétrico, su precisión puede verse afectada si el láser se coloca en un vaso superficial no visible. La automatización y estabilización del láser podrían mejorar esta limitación (58).

La *Laser Speckle Technique* es una técnica no invasiva basada en el efecto de moteado láser. Utiliza un retinógrafo con un láser de diodo, un sensor de imagen y una cámara infrarroja para medir la velocidad del flujo sanguíneo. Esta técnica genera imágenes bidimensionales del flujo sanguíneo con alta resolución espacial y temporal. Sin embargo, mide solo velocidades relativas del flujo y no el diámetro de los vasos, lo que dificulta la comparación directa entre diferentes ojos o en diferentes momentos (58,59).

Finalmente, la *Blue Field Entoptic Technique* es una técnica no invasiva que mide la cantidad, velocidad y pulsatilidad de los leucocitos en los vasos perifoveales de la retina al iluminar la retina con luz azul. Aunque es útil para medir la velocidad de los leucocitos en los capilares, esta técnica es

inherentemente subjetiva y depende de la cooperación del participante. Además, no siempre es claro si el flujo de leucocitos corresponde al flujo retiniano en todas las circunstancias clínicas (57,60).

1.3 Cronobiología de la Variabilidad de la Presión Arterial y su Tratamiento

La hipertensión arterial es una condición crónica común que afecta hasta al 35% de los adultos. Es un factor de riesgo significativo para accidentes cerebrovasculares, infartos y otras enfermedades vasculares y renales. El tratamiento farmacológico de la PA alta reduce la incidencia de estas complicaciones y prolonga la vida. Identificar individuos con PA alta y proporcionarles un tratamiento adecuado es crucial para la prevención primaria (61).

La PA medida en el consultorio del médico ha sido tradicionalmente utilizada para el diagnóstico de hipertensión y la evaluación de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, estas mediciones únicas tienen desventajas significativas, como el efecto de bata blanca, que puede dar valores de PA más altos de lo real. Además, pueden estar afectadas por errores instrumentales y técnicos. La automedición, aunque es una alternativa, no es viable durante el sueño y puede interferir con las actividades diurnas (62).

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) permite seguir el curso temporal de la variación de la PA las 24 horas del día. El MAPA ofrece una evaluación más precisa y reproducible que las mediciones en el consultorio y no está sujeta a los sesgos del observador ni al efecto de bata blanca. También es útil para definir la eficacia de la medicación antihipertensiva en ensayos clínicos y proporciona una mejor caracterización de la PA del paciente durante las actividades cotidianas (63).

La mayoría de los estudios de MAPA se han centrado en los valores medios de PA. Las definiciones de "normalidad" en MAPA, criterios para el diagnóstico de hipertensión y la evaluación de la terapia antihipertensiva se han basado en valores medios obtenidos durante un lapso de 24 horas. Las guías internacionales varían en los umbrales propuestos para las mediciones

ambulatorias, pero generalmente incluyen valores de PA para el período de vigilia y el sueño (62).

La PA está influenciada por factores externos como la temperatura ambiente, la actividad física, el estado emocional, el consumo de alcohol o cafeína, la composición de las comidas y la rutina de sueño/vigilia. También está influenciada por factores internos como la etnicidad, el género, el tono del sistema nervioso autónomo, hormonas vasoactivas y variables hematológicas y renales (61).

- Factores Externos. La actividad física y mental durante el día contribuye en gran medida a la variación día-noche de la PA. Los trabajadores por turnos muestran una estrecha vinculación entre la actividad y la PA, incluso durante las primeras 24 horas de trabajo nocturno (64).
- Ritmos Circadianos Endógenos. El ciclo sueño-vigilia resulta de la interacción de sistemas activadores (colinérgico, serotoninérgico e histaminérgico) e inhibidores (región preóptica medial-anterior del hipotálamo y áreas adyacentes). La variación cíclica en la actividad del sistema nervioso autónomo juega un papel importante en el ritmo sueño-vigilia y en la función cardiovascular. La secreción de hormonas como serotonina, vasopresina, hormona del crecimiento e insulina muestra un patrón circadiano que influye en la función cardiovascular y la PA (64).

1.3.1 Monitorización ambulatoria de la presión arterial

El MAPA es una técnica de medición continua de la PA durante un período prolongado, típicamente 24 horas, mientras el paciente realiza sus actividades cotidianas y durante el sueño. Este método proporciona una visión detallada y dinámica de cómo fluctúa la PA a lo largo del día y la noche, ofreciendo datos

más representativos y precisos en comparación con las mediciones puntuales realizadas en la consulta médica (62,64).

El MAPA se utiliza en diversas situaciones clínicas para obtener una evaluación completa de la PA, especialmente en casos donde las mediciones tradicionales en el consultorio pueden no reflejar adecuadamente la PA del paciente. De hecho, estudios recientes han demostrado que los resultados del MAPA reflejan con mayor precisión el riesgo de eventos cardiovasculares que las mediciones de PA tomadas en el consultorio (65).

Algunas de las aplicaciones más comunes incluyen:

- **Diagnóstico de hipertensión arterial.**
 - Hipertensión de bata blanca: Se refiere a la elevación de la PA exclusivamente en el entorno clínico debido a la ansiedad o estrés del paciente. El MAPA ayuda a identificar estos casos, evitando diagnósticos falsos positivos de hipertensión (63).
 - Hipertensión enmascarada: Ocurre cuando la PA es normal en la consulta, pero elevada en otros contextos, lo que puede ser identificado mediante el MAPA (66).
- **Evaluación de la eficacia del tratamiento antihipertensivo.** Permite monitorizar cómo responde la PA a la medicación a lo largo del día y la noche, ajustando el tratamiento para lograr un control óptimo (66).
- **Detección de variabilidad nocturna.** El MAPA puede identificar patrones como "non-dipper" (sin disminución nocturna, es decir, una reducción menor del 10% en la PA nocturna), "overdipper" (disminución excesiva, mayor al 20%), "dipper" (disminución normal, entre el 10% y el 20%), y "riser" (aumento nocturno, donde la PA aumenta durante la noche en lugar de disminuir). Cada patrón de variación de la PA tiene implicaciones clínicas y riesgos asociados

específicos que son importantes para la gestión de la salud cardiovascular (64,67).

- **Evaluación del riesgo cardiovascular.** Proporciona información sobre la variabilidad de la PA y el patrón circadiano, factores importantes en la evaluación del riesgo de eventos cardiovasculares (68).

El MAPA ofrece una gran cantidad de datos que son esenciales para una evaluación completa de la PA. Algunos de los datos más relevantes incluyen (63,64):

- **PA sistólica y diastólica media, diurna y nocturna:** La PA en las arterias cuando el corazón se contrae y cuando el corazón está en reposo entre latidos.
- **Índices de variabilidad de la PA:** Evaluación de cómo fluctúa la PA a lo largo del día y la noche.
- **Diferencias de PA día-noche:** Proporción y magnitud de la caída nocturna de la PA, que ayuda a clasificar el patrón circadiano del paciente (*dipper*, *no dipper*, *overdipper*, *riser*).
- **PA promedio:** Evaluación de la PA promedio durante el período de monitoreo y la cantidad de tiempo que la PA se encuentra por encima de los umbrales definidos.
- **Eventos de hipertensión nocturna y diurna:** Identificación de períodos específicos en los que la PA es particularmente alta, lo que puede no ser evidente en mediciones aisladas.

El MAPA ofrece múltiples beneficios. Al medir la PA durante 24 horas, reduce el riesgo de diagnósticos erróneos basados en mediciones aisladas y puntuales. Además, ayuda a ajustar los tratamientos antihipertensivos según las necesidades específicas del paciente, asegurando un control eficaz durante todo el día. También, al evaluar la variabilidad y los patrones de PA, el MAPA proporciona información valiosa sobre el riesgo de eventos cardiovasculares, permitiendo una intervención oportuna y preventiva. (65,69).

Por lo tanto, el MAPA es una herramienta habitual en la práctica clínica moderna para el diagnóstico, manejo y seguimiento de la hipertensión y otros trastornos relacionados con la PA. Su capacidad para proporcionar un perfil detallado y continuo de la PA permite tomar decisiones más informadas y personalizadas para el tratamiento de los pacientes.

1.3.2 Implicaciones de los patrones de ritmo circadiano en la presión arterial

El patrón dipper se considera el patrón ideal. Este patrón generalmente indica un menor riesgo de complicaciones cardiovasculares y es el objetivo deseado en el tratamiento de la hipertensión. En individuos con PA normal e hipertensión esencial no complicada, la PA disminuye a sus niveles más bajos durante el sueño nocturno, aumenta bruscamente al despertar y alcanza valores máximos en las primeras horas de actividad diurna (67). Además de este descenso nocturno, el patrón circadiano típico de la PA muestra dos picos diurnos, uno alrededor de las 9 a.m. y otro alrededor de las 7 p.m., con una pequeña caída vespertina alrededor de las 3 p.m. En adultos jóvenes sanos, la PA sistólica aumenta aproximadamente 20-25 mmHg por la mañana, pero en adultos mayores la variabilidad de la PA sistólica y la PA diastólica puede ser mayor, alcanzando hasta 50 mmHg o más en 24 horas. Existen diferencias significativas de género en el ritmo circadiano de la PA y la FC, siendo la FC

más baja y la PA más alta en hombres que en mujeres. Estas diferencias se observan desde la adolescencia y se mantienen hasta los 55-60 años (64,69).

Los pacientes con una disminución atenuada de la PA nocturna tienen un alto riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, especialmente si tienen hipertensión, pero también en pacientes normotensos con diabetes. Una caída atenuada de la PA nocturna refleja un alto nivel de riesgo cardiovascular y renal en estos pacientes que, de hecho, tienen un pronóstico significativamente peor que aquellos con un patrón dipper normal (67,70). Se ha reportado una disminución reducida de la PA durante el sueño o incluso un aumento en la PA nocturna en pacientes con fallos autonómicos ortostáticos, demencia vascular, demencia tipo Alzheimer, atrofia cerebral, neuropatía autonómica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial isquémica, hipertensión neurogénica, insomnio familiar fatal, diabetes, tumores productores de catecolaminas, síndrome de Cushing, administración exógena de glucocorticoides, síndromes de exceso de mineralocorticoides, enfermedad de Addison, seudohipoparatiroidismo, síndrome de apnea del sueño, asma normotensa e hipertensa, insuficiencia renal crónica, feocromocitoma, hipertensión severa, hipertensión esencial sensible a la sal, hipertensión refractaria o resistente, hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia, hipertensión esencial con hipertrofia ventricular izquierda o microalbuminuria e insuficiencia cardíaca congestiva. (64,71–82). A nivel ocular, la hemorragia subconjuntival nocturna se ha asociado con el patrón no dipper y puede considerarse como una pista para descartar otras patologías asociadas (83).

Por su parte, el patrón *Overdipper*, donde la PA nocturna disminuye más del 20%, puede llevar a una perfusión inadecuada, especialmente en órganos críticos como el cerebro y los riñones durante el sueño. Esto puede aumentar el riesgo de eventos isquémicos, como accidentes cerebrovasculares y daño renal agudo, especialmente en pacientes con enfermedades vasculares subyacentes (84).

1.3.3 Implicaciones del patrón circadiano de presión arterial en el tratamiento antihipertensivo

- Estrategias terapéuticas comunes

El tratamiento de la hipertensión generalmente incluye aumentar la dosis del medicamento, cambiar secuencialmente los fármacos antihipertensivos o usar combinaciones de medicamentos con efectos sinérgicos. Una práctica común es la administración de una dosis única matutina de medicación, una estrategia utilizada por hasta el 89% de los pacientes hipertensos tratados. Sin embargo, esta aproximación podría ser inadecuada para todos los pacientes, especialmente aquellos con patrones de PA no dipper, ya que muchos medicamentos no proporcionan eficacia uniforme durante las 24 horas (85).

- Requisitos de medicación para la hipertensión dipper

Los pacientes con un patrón dipper experimentan una disminución significativa de la PA durante el sueño nocturno. Para estos pacientes, el control de la PA implica reducir homogéneamente la PA durante todo el día y la noche (70).

- Requisitos de medicación para la hipertensión no dipper

Estos pacientes muestran una reducción insuficiente de la PA durante el sueño. Generalmente pueden presentarse dos casos: uno con niveles diurnos y nocturnos elevados, requiriendo una reducción de PA durante todo el día; y otro con niveles diurnos normales pero nocturnos elevados, requiriendo una reducción de PA principalmente durante el sueño. Estos pacientes presentan un alto riesgo cardiovascular si no se tratan adecuadamente (64,70,82).

- Requisitos de medicación para la hipertensión overdipper

Estos pacientes tienen una PA significativamente más baja durante el sueño lo que indica que requiere un tratamiento eficiente para la PA diurna (64).

- Requisitos de medicación para la hipertensión riser

Los pacientes con un patrón riser tienen una PA elevada tanto durante la actividad diurna como el descanso nocturno lo que indica la necesidad de reducir significativamente la PA nocturna (63,64).

- Perspectivas sobre la individualización de la terapia para la hipertensión

Los diferentes patrones circadianos de PA requieren enfoques terapéuticos personalizados. La cronoterapia, que implica la administración de medicamentos en momentos específicos del día o el uso de tecnologías avanzadas de liberación de medicamentos, podría mejorar la eficacia del tratamiento, reducir los efectos adversos y disminuir el riesgo cardiovascular. La regulación del ritmo circadiano de la PA debe ser un objetivo terapéutico para optimizar el tratamiento antihipertensivo (64,76).

1.4 Grosor de la íntima media carotídeo

El grosor de la íntima-media (GIM) carotídeo es definido como la distancia entre la interfaz luz carotídea-íntima y la interfaz media-adventicia de la pared distal y su importancia radica en su relación con la aterosclerosis carotídea. La medición del GIM carotídeo mediante ultrasonido modo B es una técnica no invasiva, sensible y reproducible para identificar y cuantificar la enfermedad vascular subclínica y evaluar el riesgo cardiovascular (86).

La aterosclerosis es una enfermedad difusa que afecta tanto al árbol vascular coronario como a la circulación arterial periférica. Sus complicaciones clínicas son responsables de aproximadamente la mitad de todas las muertes tanto a nivel mundial y como en España (86). Numerosos estudios han demostrado que el grado de aterosclerosis carotídea, medido por ecografía, se asocia con factores de riesgo cardiovascular, cardiopatía isquémica y la extensión del ateroma coronario evaluado por angiografía. Además, estudios secuenciales permiten evaluar la progresión de las lesiones carotídeas y su relación con la intensidad de los factores de riesgo en la población o tras su modificación en estudios de intervención (87).

La importancia del GIM carotídeo radica en que está significativamente asociado con el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte por enfermedad coronaria o una combinación de estos eventos (87,88). De hecho, un GIM elevado o la presencia de placas incrementaron el riesgo relativo de complicaciones clínicas de la aterosclerosis hasta cinco veces más que los factores de riesgo tradicionales. Este nivel de riesgo es comparable al observado en la prevención secundaria, por lo que una ecografía carotídea patológica predice un riesgo similar al de un paciente con enfermedad cardiovascular preexistente (89).

Para ayudar a la estratificación del riesgo cardiovascular en la población española, un estudio estableció los valores de referencia para el GIM medio y máximo en la pared posterior de la carótida común en una cohorte comunitaria española (89). Los valores de referencia se encuentran estratificados por edad y sexo (Ver Tabla 1).

En este estudio, el GIM carotídeo se correlacionó positivamente con la edad tanto en varones como en mujeres. Según la ecuación de regresión, en los varones el GIM aumentaba 0,005 mm por año de edad, mientras que en las mujeres aumentaba 0,007 mm por año, pero partiendo de un valor menor. Las correlaciones entre el GIM y otros factores de riesgo cardiovascular también fueron positivas, aunque con menor potencia (89).

A

Percentiles 25, 50 y 75 del grosor íntima-media (GIM) medio y máximo de la carótida común (en milímetros) en función del grupo de edad en varones

Variables	Grupo de edad (años)					
	≤ 35 (n = 34)	36-45 (n = 24)	46-55 (n = 26)	56-65 (n = 21)	> 65 (n = 20)	Todos (n = 125)
GIM medio						
Media (DE)	0,50 (0,09)	0,57 (0,11)	0,62 (0,12)	0,65 (0,13)	0,73 (0,13)	0,60 (0,14)
Percentil 25	0,43	0,48	0,55	0,56	0,64	0,50
Percentil 50	0,50	0,57	0,61	0,63	0,74	0,58
Percentil 75	0,55	0,68	0,74	0,73	0,89	0,68
GIM máximo						
Media (DE)	0,59 (0,13)	0,66 (0,14)	0,76 (0,20)	0,76 (0,17)	0,89 (0,19)	0,72 (0,19)
Percentil 25	0,50	0,53	0,60	0,63	0,70	0,60
Percentil 50	0,60	0,60	0,72	0,70	0,92	0,70
Percentil 75	0,70	0,81	0,93	0,90	1,10	0,80

DE: desviación estándar.

B

Percentiles 25, 50 y 75 del grosor íntima-media GIM medio y máximo de la carótida común (en milímetros) en función del grupo de edad en mujeres

Variables	Grupo de edad (años)					
	≤ 35 (n = 34)	36-45 (n = 24)	46-55 (n = 26)	56-65 (n = 21)	> 65 (n = 20)	Todos (n = 125)
GIM medio						
Media (DE)	0,41 (0,10)	0,47 (0,13)	0,59 (0,15)	0,62 (0,11)	0,67 (0,14)	0,55 (0,16)
Percentil 25	0,34	0,38	0,47	0,54	0,59	0,45
Percentil 50	0,41	0,48	0,59	0,60	0,65	0,55
Percentil 75	0,53	0,58	0,70	0,69	0,82	0,64
GIM máximo						
Media (DE)	0,50 (0,11)	0,54 (0,14)	0,68 (0,18)	0,73 (0,14)	0,84 (0,17)	0,66 (0,19)
Percentil 25	0,40	0,40	0,52	0,63	0,70	0,50
Percentil 50	0,50	0,60	0,70	0,70	0,82	0,60
Percentil 75	0,60	0,66	0,80	0,84	1,02	0,8

DE: desviación estándar

Tabla 1. Tablas de percentiles de grosor íntima-media carotídea.

Las tablas A y B representan los percentiles utilizados para la evaluación del grosor de la íntima-media carotídea por grupos de edad en hombres y mujeres, respectivamente (89).

A nivel ocular, se ha descrito una relación entre el análisis de la onda del pulso en la circulación del nervio óptico y el GIM carotídeo así como con la presencia de cambios ateroscleróticos tempranos (90). Por otro lado, otros estudios reportan que un mayor GIM está asociado con otras patologías vasculares como isquemia ocular, oclusión de arteria central de la retina (91) y retinopatía diabética no proliferativa leve (92).

En lo referente al glaucoma, se ha registrado un aumento del GIM carotídeo y de la rigidez arterial sistémica en pacientes con glaucoma, tanto los que presentan glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) como los pacientes con glaucoma de tensión normal (GTN) (93). De hecho, hay autores que consideran que la enfermedad cerebrovascular aterosclerótica es un factor de riesgo para la aparición de disco óptico glaucomatoso. Esta hipótesis se basa en que la aterosclerosis sintomática que involucra la vasculatura cerebral también puede afectar el ojo y conducir a GTN, e incluso, se recomienda que los pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos debido a aterosclerosis de grandes arterias u oclusión de pequeñas arterias deberían ser examinados y seguidos para detectar GTN (94). Sin embargo, existe controversia, ya que otros autores no objetivan alteraciones en el estudio carotídeo de pacientes con GTN, mientras que si encuentran asociación con otras patologías oculares de origen hemodinámico como los síndromes isquémicos oculares o la neuropatía óptica isquémica anterior (95).

1.5 Glaucoma

El término glaucoma se refiere a un grupo de neuropatías ópticas progresivas caracterizadas por una apariencia excavada del disco óptico, junto con la pérdida de CG de la retina y sus axones y el consiguiente desarrollo de defectos en el campo visual (CV).

El glaucoma es la enfermedad más común que afecta el nervio óptico y la segunda causa principal de ceguera. Además, es la entidad neurooftalmológica más prevalente. Conocido desde la Antigüedad, fue descrito inicialmente como "dureza del globo ocular". En 1862, Donders identificó que una PIO elevada podía llevar a la ceguera (4).

La PIO es uno de los principales factores de riesgo y es un factor de riesgo continuo para el desarrollo del glaucoma en todo su rango; sin embargo, no está elevada por encima del "rango normal" en una proporción sustancial de pacientes con GPAA y no es una característica definitoria de la enfermedad. La hipertensión ocular se define como la presencia de PIO elevada en ausencia de daño glaucomatoso en el CV o el disco óptico. Una gran proporción de pacientes con HTO no desarrollan glaucoma (96).

En principio se han descrito tres factores determinan la PIO, aunque en general, el aumento de la PIO se debe al aumento de la resistencia al drenaje del humor acuoso (97).

Factores determinan la PIO:

- Tasa de producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar.
- La resistencia al drenaje del humor acuoso a través del sistema de la malla trabecular y el canal de Schlemm. Se cree que esta resistencia se localiza en la malla yuxtacanalicular.

- El nivel de presión venosa episcleral.

En la mayoría de los sujetos, los cambios en el nervio óptico y el CV que se observan en el glaucoma dependen tanto del nivel de PIO como de la resistencia de los axones del nervio óptico a la lesión por la presión. De hecho, otros factores biológicos pueden predisponer al daño de los axones del nervio óptico con independencia de los valores de PIO, como sería el caso de los glaucomas con valores de PIO dentro del rango normal, conocido como glaucomas de tensión normal o normotensivos (GTN) (96).

En la mayoría de los ojos con glaucoma, el daño del nervio óptico se estabilizará al conseguirse una reducción de los valores de PIO, ya que se supone que los valores de PIO son demasiado elevados para el funcionamiento normal de los axones del nervio óptico. No obstante, en aquellos casos en los que otros mecanismos fisiopatológicos estén implicados, la progresión de la lesión del nervio óptico puede continuar a pesar del descenso de la PIO (97).

La detección temprana puede retrasar la progresión de la enfermedad, pero debido a que la pérdida del CV puede ser asintomática hasta las últimas etapas, ya que se suele iniciar en la periferia, el diagnóstico oportuno se suele retrasar con frecuencia, sobre todo con los casos de GTN (93,97).

1.5.1 Clasificación del glaucoma:

El glaucoma es una enfermedad compleja con diversas clasificaciones y condiciones relacionadas. Se puede clasificar principalmente en glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de cierre angular. Así como a su vez en glaucomas primarios y secundarios (9):

- **Glaucomas primarios:** aquellos glaucomas que no se asocian a trastornos sistémicos u oculares conocidos que causen un aumento de la resistencia al drenaje del humor acuoso o del cierre angular. Se cree que se deben a una alteración de la matriz extracelular en la malla trabecular y de las células trabeculares de la región yuxtacanalicular. Suelen ser bilaterales.
- **Glaucomas secundarios:** Los glaucomas que se asocian a enfermedades oculares o sistémicas que dificultan del drenaje del humor acuoso. Suelen ser unilaterales o asimétricos.

Esta clasificación cada vez se emplea menos, ya que se espera que con los avances en el conocimiento de las alteraciones genéticas y bioquímicas concretas de la vía de drenaje se puedan identificar el resto de las anomalías que provocan cada tipo de glaucoma y por tanto se podrá considerar que todos los glaucomas son secundarios a alguna anomalía (98).

1.5.1.1 Glaucoma de Ángulo Abierto

En el glaucoma de ángulo abierto, no se observa ninguna obstrucción en la malla trabecular durante el examen gonioscópico del ángulo de la cámara anterior. En los ojos que tienen glaucoma de ángulo abierto con PIO elevada, se cree que la etiología de la obstrucción del flujo es una anomalía en la matriz extracelular de la malla trabecular y en las células trabeculares en la región yuxtacanalicular o una anomalía en la función de las células endoteliales que recubren la pared interna del canal de Schlemm (4).

Dentro del glaucoma de ángulo abierto, encontramos dos tipos principales (99):

1. Glaucoma primario de ángulo abierto:

- Glaucoma de tensión normal
- Glaucoma juvenil de ángulo abierto

2. **Glaucoma secundario de ángulo abierto:**

- Síndrome de pseudoexfoliación
- Glaucoma pigmentario
- Glaucoma traumático, que se presenta en pacientes con recesión angular, hifema traumático u otra evidencia de trauma
- Glaucoma inducido por esteroides
- Glaucoma asociado con inflamación intraocular
- Glaucoma hemolítico, donde los macrófagos cargados de hemoglobina obstruyen la malla trabecular
- Glaucoma de células fantasma, donde los glóbulos rojos degenerados obstruyen la malla trabecular
- Glaucoma asociado con tumores intraoculares, donde las células neoplásicas, material celular, escombros o glóbulos rojos obstruyen la salida del humor acuoso
- Crisis glaucomatociclítica, también conocida como síndrome de Posner-Schlossman
- Síndrome de uveítis de Fuchs
- Síndrome de uveítis-glaucoma-hifema
- Glaucoma asociado al cristalino:
 - Glaucoma facolítico, donde las proteínas filtradas del cristalino obstruyen la malla trabecular
 - Glaucoma de partículas de cristalino, con material del cristalino retenido tras cirugía o trauma
 - Glaucoma facoantigénico, una respuesta inflamatoria tras trauma quirúrgico o accidental del cristalino
- Glaucoma asociado con presión venosa episcleral elevada
- Glaucoma asociado con siderosis
- Síndrome de Schwartz, con elevación de la PIO causada por la liberación del segmento externo del fotorreceptor en asociación con desprendimiento de retina regmatógeno
- Elevación de la PIO asociada con terapia anti-VEGF

1.5.1.2 Glaucoma de Cierre Angular

En el cierre angular, el iris periférico obstruye parcial o completamente la malla trabecular. La obstrucción puede ser causada por el contacto iridotrabecular aposicional o por adhesiones, conocidas como sinequias anteriores periféricas, entre el iris y la malla trabecular (97).

El glaucoma de cierre angular también se clasifica en dos categorías principales (99):

1. **Cierre primario del ángulo** (ausencia de un trastorno subyacente que explique el mecanismo del contacto iridotrabecular):
 - Sospecha de cierre primario del ángulo, que se presenta con al menos 180° de contacto iridotrabecular sin elevación de la PIO, sinequias anteriores periféricas o neuropatía óptica glaucomatosa
 - Cierre primario del ángulo, con al menos 180° de contacto iridotrabecular y elevación de la PIO y/o sinequias anteriores periféricas sin neuropatía óptica glaucomatosa
 - Glaucoma de cierre primario del ángulo, con al menos 180° de contacto iridotrabecular, elevación de la PIO y/o sinequias anteriores periféricas y evidencia de neuropatía óptica glaucomatosa
 - Crisis de cierre agudo del ángulo, caracterizada por un cierre del ángulo con elevación sintomática de la PIO
 - Configuración de iris en meseta, con contacto iridotrabecular persistente después de una iridotomía periférica con láser sin elevación de la PIO tras dilatación pupilar
 - Síndrome de iris en meseta, con contacto iridotrabecular persistente después de una iridotomía periférica con láser y elevación de la PIO tras dilatación pupilar
2. **Glaucoma de cierre angular secundario** (el cierre angular puede atribuirse a otros procesos patológicos):
 - Con bloqueo pupilar:
 - Inducido por el cristalino, que puede ser facomórfico, debido a *ectopia lentis*, o bloqueo pupilar pseudofáquico

- (especialmente con lentes intraoculares de cámara anterior)
- Bloqueo pupilar afáquico
 - Sinequias posteriores
 - Sin bloqueo pupilar:
 - Mecanismo de tracción anterior, que incluye glaucoma neovascular, síndrome endotelial iridocorneal, distrofia polimorfa posterior, consolidación de material inflamatorio, y sinequias anteriores debido a trauma
 - Mecanismo de empuje posterior, que incluye glaucoma maligno, derrame uveal, rotación anterior del cuerpo ciliar (debido a obstrucción de la vena central de la retina, banda escleral, fotocoagulación retiniana), facomórfico, quistes de iris o cuerpo ciliar, retinopatía del prematuro y vasculatura fetal persistente.

1.5.2 Prevalencia e incidencia

Como una de las principales causas de ceguera irreversible en el mundo, el glaucoma representa un problema de salud pública. Un meta-análisis estimó que la prevalencia global de glaucoma es de aproximadamente 3,5% en la población de 40 a 80 años. Dado que la edad avanzada es un factor de riesgo importante para el glaucoma y debido a que la esperanza de vida está aumentando en la mayoría de las poblaciones, se espera que la prevalencia del glaucoma aumente drásticamente en las próximas décadas (100,101).

En cuanto a la prevalencia y la incidencia del GPAA varían según la población y factores étnicos. En el Baltimore Eye Survey (102), la prevalencia fue significativamente mayor en individuos negros que en blancos (Blancos: 0,9% a 2,2% en función de la edad. Negros: 1,2 a 11,3%). El Estudio de Rotterdam (103) encontró una prevalencia del 1,1% en europeos del norte mayores de 55

años y una incidencia del 2,8% a 10 años. En Japón, el Estudio de Tajimi (104) reportó una prevalencia del 3,9% en mayores de 40 años, destacando que en un 92% de los pacientes la PIO fue ≤ 21 mmHg. En el Barbados Eye Study (105), la prevalencia fue del 7% en afrocaribeños mayores de 40 años, con una incidencia del 2,2% a 4 años. En Los Ángeles Latino Eye Survey (106), la prevalencia fue del 4,7% en latinos mayores de 40 años, aumentando al 22% en mayores de 80 años, con una incidencia del 2,3% a 4 años. Un meta-análisis global (101) estimó una prevalencia del 3,0% entre 40 y 80 años, siendo mayor en África (4,2%) y América del Norte (3,3%). La edad avanzada es un factor de riesgo clave en todas las poblaciones.

1.5.3 Factores de riesgo

Los estudios basados en la población y los ensayos clínicos prospectivos sobre glaucoma han identificado varios factores de riesgo asociados con el diagnóstico y la progresión del GPAA. Los factores de riesgo más ampliamente aceptados incluyen una PIO más alta, una menor presión de perfusión ocular, edad avanzada, menor grosor corneal central, alta miopía y susceptibilidad racial, étnica y genética (99).

- **Aumento de PIO.** No sólo se han relacionado los valores elevados de PIO con el riesgo de glaucoma, si no que las propias variaciones circadianas de la PIO también se han descrito como un posible factor de riesgo para la lesión del nervio óptico, sin embargo, aún no se conocen los parámetros que producen mayor riesgo (márgenes de fluctuación de la PIO, presencia de un pico máximo o una elevación mantenida). Algunos estudios apuntan a que la PIO máxima se alcanza por la noche (96).
- **Edad avanzada.** Numerosos estudios han objetivado que el riesgo de GPAA aumenta con la edad con la edad (102,106).

- **Disminución del espesor corneal central.** Aunque la variación del grosor corneal da lugar a un artefacto en la medida de la PIO, los sujetos con córneas más finas tienen mayor riesgo de sufrir glaucoma independientemente de la relación con la PIO (107).

- **Antecedentes raciales.** Pacientes de raza negra presentaron de tres a cuatro veces más riesgo de presentar glaucoma que los blancos. Se desconoce la causa del aumento del riesgo, pero se ha descrito que los pacientes con raza negra tienen papilas más grandes y con más fibras nerviosas, así como córneas más delgadas, lo cual podría contribuir en el aumento de riesgo. Los esquimales de las regiones árticas mayor prevalencia de GPAA (101).

- **Miopía.** Por cada aumento de una dioptría en la miopía se estima que el riesgo de glaucoma aumenta aproximadamente un 20%. Además, el riesgo aumenta de manera más pronunciada en casos de miopía de alto grado (108).

- **Antecedentes familiares y genética.** Se ha objetivado una asociación familiar. Sin embargo, en general, las formas de inicio temprano del glaucoma son raras y a menudo siguen patrones de herencia mendeliana simple con mutaciones altamente penetrantes. La mayoría de los *loci* identificados tienen efectos ampliamente consistentes entre las ascendencias europea, asiática y africana. De hecho, varios compuestos farmacológicos dirigidos a los genes de riesgo de GPAA pueden ser posibles candidatos terapéuticos para el glaucoma (109).

- **Factores ambientales.** Los estudios en gemelos han demostrado que los factores ambientales juegan un papel en la etiología del glaucoma, ya que la enfermedad no se manifiesta uniformemente en gemelos monocigóticos, sugiriendo la importancia de los factores genéticos,

ambientales y de comportamiento. Estudios epidemiológicos longitudinales, han identificado varios factores ambientales que pueden influir en el riesgo de glaucoma. Estos factores incluyen la exposición al sol y a temperaturas bajas (para el síndrome de pseudoexfoliación), la exposición a estrógenos, los niveles de colesterol y el uso de estatinas, así como la exposición al plomo (110,111).

1.5.4 Comportamiento de la presión intraocular y su relación con el glaucoma

Los datos combinados de amplios estudios epidemiológicos nos revelan que la PIO promedio en la población europea de ascendencia europea ronda los 15,5 mm Hg, con una variabilidad de 2,6 mm Hg. Sin embargo, la distribución de la PIO no se ajusta a una curva normal, sino que se inclina hacia valores más altos. Por lo tanto, fijar un límite de 21 mm Hg para diferenciar entre PIO normal y anormal resulta estadísticamente incorrecto debido a esta distribución no gaussiana. Basar la detección del glaucoma únicamente en este criterio omite hasta el 50% de los pacientes con glaucoma y daño del nervio óptico (112).

La comunidad científica coincide en que no hay un valor único de PIO que pueda considerarse "normal" o seguro por debajo de cierto punto y "elevado" por encima de otro en la población general. La PIO actúa como un factor de riesgo continuo: cuanto mayor sea, mayor será el riesgo de desarrollar glaucoma. Si bien otros factores influyen en la susceptibilidad al glaucoma, todos los tratamientos actuales se enfocan en reducir la PIO, especialmente en personas mayores de 40 años (96).

En el pasado, se utilizaba el valor de 21 mm Hg (2 desviaciones estándar por encima del promedio) para distinguir entre presiones normales y anormales y

determinar la necesidad de terapia hipotensiva ocular. Sin embargo, ahora se reconoce al glaucoma como una enfermedad multifactorial donde la PIO es solo un factor de riesgo significativo. Numerosos pacientes con glaucoma tienen una PIO consistentemente ≤ 21 mm Hg, y un alto porcentaje de las personas con PIO >21 mm Hg no desarrollan la enfermedad (113).

En lugar de centrarse en un único valor de PIO, la detección y el tratamiento del glaucoma deben considerar la PIO en el contexto individual, tomando en cuenta otros factores de riesgo como la edad, la historia familiar, la etnia, la morfología del nervio óptico y la sensibilidad a la PIO. Este enfoque personalizado permitirá una detección más precisa y un tratamiento más efectivo del glaucoma (112,113).

1.5.5 Variaciones de la presión intraocular

La PIO es un parámetro dinámico que responde a diversos estímulos internos como los ritmos circadianos, la respiración y la posición del cuerpo, así como por factores externos como el ejercicio, la ingesta de líquidos y algunos medicamentos (112).

La PIO puede aumentar debido a varios factores, entre los que se encuentran los que producen una elevación de la presión venosa episcleral, como tocar un instrumento de viento, realizar la maniobra de Valsalva, la retención de la respiración o usar un collar o corbata apretados, así como la elevación de la presión venosa central, inclinarse o estar en posición supina, la intubación y la obstrucción del flujo venoso orbital. La presión sobre el ojo, el blefaroespasma, apretar los párpados y llorar, especialmente en niños pequeños, también elevan la PIO. Otros factores incluyen la elevación de la temperatura corporal, influencias hormonales como el hipotiroidismo y la enfermedad ocular tiroidea, y ciertos medicamentos no relacionados con la

terapia del glaucoma, como anticolinérgicos (que pueden precipitar el cierre angular), corticosteroides, ketamina, LSD y topiramato (24).

La PIO puede disminuir debido a factores como el ejercicio aeróbico, los fármacos anestésicos como la succinilcolina, y la acidosis metabólica o respiratoria (que disminuye la producción de humor acuoso). Las influencias hormonales, como el embarazo, también pueden reducir la PIO, al igual que ciertos medicamentos no relacionados con la terapia del glaucoma, incluyendo el alcohol, la heroína, el cannabis y la ketamina (24).

La posición del cuerpo tiene un efecto significativo en la PIO, y las mediciones más bajas de PIO se obtienen cuando una persona está sentada con el cuello en posición neutral. La PIO es más alta cuando una persona está recostada en lugar de erguida, principalmente debido a un aumento en la presión venosa episcleral (PVE). Algunas personas tienen un aumento exagerado de la PIO cuando están recostadas; esta tendencia puede ser importante en la patogénesis de ciertas formas de glaucoma (23,24). El consumo de alcohol causa una disminución transitoria de la PIO. El cannabis también disminuye la PIO, pero no ha demostrado ser útil clínicamente debido a su corta duración de acción y sus efectos secundarios. Hay poca variación en la PIO con la edad en individuos sanos (26).

Los cambios circadianos también juegan un papel importante. Las mediciones de PIO realizadas durante 24 horas en personas de pie o sentadas durante el día y en posición de decúbito supino por la noche, indican que la mayoría de las personas (con o sin glaucoma) tienen picos de presión durante el sueño y en las primeras horas de la mañana, lo que corresponde con una disminución de la facilidad de salida del humor acuoso y la tasa de salida uveoescleral. El momento en que ocurre el pico de PIO varía entre individuos, aunque durante las horas de vigilia, el pico de presión a menudo ocurre poco después de despertarse. En individuos sin glaucoma, la PIO varía entre 2–6 mm Hg en un período de 24 horas. Una mayor PIO media se asocia con una fluctuación más amplia en la presión (26,114). De hecho, en pacientes seleccionados, la

medición de la PIO fuera del horario de consulta puede ser útil para determinar por qué continúa ocurriendo daño en el nervio óptico a pesar de que la presión aparentemente está adecuadamente controlada (23).

Diversos estudios han revelado una asociación entre las oscilaciones de la PIO y el riesgo de progresión del glaucoma. Esta variabilidad se correlaciona estrechamente con el nivel promedio de PIO y parece tener un mayor impacto en ciertos grupos de pacientes, como aquellos con PIO baja. En cuanto al tratamiento, la cirugía para el glaucoma parece resultar en una menor fluctuación de la PIO que el tratamiento médico, lo que se ha relacionado con menores tasas de progresión del campo visual (115). A pesar de la creciente evidencia, no se sabe con certeza qué medidas específicas de la variabilidad de la PIO son las mejores para predecir la progresión del glaucoma (116,117).

1.5.6 La neuropatía óptica glaucomatosa

La neuropatía óptica glaucomatosa se caracteriza por la degeneración progresiva de las GC y sus axones, las vías neurales que transmiten información visual al cerebro. Esta degeneración, caracterizada por la ruptura de las vigas laminares de la LC y el agrandamiento de la excavación del disco óptico, conduce inexorablemente a la pérdida de visión (99).

Los cambios específicos en la cabeza del nervio óptico son la característica definitoria del glaucoma. El examen histológico revela que la excavación glaucomatosa temprana comienza con un daño estructural en la LC. Posteriormente, la pérdida apoptótica de las GC se convierte en un protagonista central de esta patología. Estas células, junto con sus axones, vasos sanguíneos y células gliales, sucumben a un proceso de muerte celular programada, diezmando la capacidad visual del individuo. El daño axonal de las GC comienza a nivel de la LC y es más pronunciado en los polos superior

e inferior del disco óptico (24). Esto se debe a que las fibras nerviosas arqueadas que ingresan en los polos superior e inferior del disco óptico son particularmente susceptibles al daño glaucomatoso, probablemente debido al mayor tamaño de los poros de la LC en estas regiones. Esta susceptibilidad explica la frecuencia de los defectos del CV en forma de arco en los ojos con glaucoma. La disposición de los axones en la cabeza del nervio óptico y su susceptibilidad diferencial al daño determinan los patrones de pérdida del CV en el glaucoma (12). Por lo tanto, en muchos casos, aunque no siempre, los cambios estructurales en el nervio óptico pueden preceder a la pérdida funcional detectable medida por la perimetría estándar.

La neuropatía óptica glaucomatosa no se limita al nervio óptico. Esta neurodegeneración transináptica se extiende desde el nervio óptico hasta los principales centros de visión en el cerebro, como el núcleo geniculado lateral y la corteza occipital. Estas áreas, esenciales para el procesamiento e interpretación de la información visual, también se ven afectadas por la enfermedad, agravando la pérdida de visión (27,99).

La PIO juega un papel fundamental en el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa, siendo considerado el factor de riesgo más significativo. La PIO elevada puede generar estrés y tensión mecánica en la LC y sus tejidos adyacentes. Esta presión puede comprimir, deformar y remodelar la LC, ocasionando daño mecánico axonal e interrumpiendo el transporte axonal, la vía crucial para el funcionamiento de las CG (12).

Estudios en animales con hipertensión ocular inducida han demostrado el bloqueo del transporte axonal a nivel de la LC, tanto en la dirección anterógrada como retrógrada. Este bloqueo, que ocurre temprano en la patogénesis del glaucoma, interrumpe la entrega de factores tróficos esenciales a las CCG, elementos vitales para su supervivencia y función. La interrupción del transporte axonal también resulta en la acumulación de vesículas y la desorganización de microtúbulos y neurofilamentos, componentes esenciales del citoesqueleto neuronal, en las regiones prelaminar y postlaminar del nervio óptico (10,27).

Si bien el papel de la PIO como factor de riesgo está bien establecido, hasta un tercio de los pacientes con GPAA, la forma más común de la enfermedad, presentan niveles de PIO dentro de los límites estadísticamente normales. La entidad, conocida como el GTN, plantea interrogantes sobre la patogénesis de la enfermedad en estos casos. Las razones subyacentes a este fenómeno no están completamente claras, y se sospecha que podrían estar involucradas diferencias fisiopatológicas entre el glaucoma a presiones bajas y altas (97).

Más allá de la PIO, otros factores contribuyen a la patogénesis del daño glaucomatoso. La microcirculación alterada, la inmunidad modificada, la citotoxicidad y el estrés oxidativo se suman a la compleja red de mecanismos que subyacen a la enfermedad. El pensamiento actual reconoce al glaucoma como una familia heterogénea de trastornos, mediada por múltiples factores que convergen en el deterioro de las CG y sus axones (27).

La neuropatía óptica glaucomatosa representa un desafío médico complejo. La comprensión profunda de sus mecanismos patogénicos, que incluyen el papel de la PIO, el daño axonal y la neurodegeneración transináptica, es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. La investigación continua busca desentrañar las incógnitas de esta enfermedad, con la esperanza prevenir el deterioro progresivo de la visión y mejorar la calidad de vida de los pacientes con glaucoma (99).

1.5.6.1 Características de la cabeza del nervio óptico en el glaucoma

El examen clínico de la cabeza del nervio óptico o papila se realiza preferiblemente mediante biomicroscopía de lámpara de hendidura combinada con una lente de alta magnificación (60, 78 o 90 dioptrías). Esta técnica proporciona una visión estereoscópica detallada de la cabeza del nervio óptico, permitiendo la detección de cambios sutiles en su contorno y el cálculo del diámetro del disco. Además, el oftalmoscopio directo e indirecto también se puede utilizar, aunque el primero puede no proporcionar suficiente visión

estereoscópica y el segundo es más útil en niños y pacientes no cooperativos. La papila normal varía de aproximadamente 1,5 a 2,2 mm de diámetro (118).

La cabeza del nervio óptico se caracteriza por su forma generalmente redonda o ligeramente ovalada y presenta una excavación central, conocida como copa, rodeada por un borde neuroretinal. El tamaño de la excavación fisiológica está determinado por el desarrollo y está relacionado con el tamaño del disco. Para un número dado de fibras nerviosas, cuanto mayor sea el área total del disco, mayor será la excavación. Como tamaño de la excavación está relacionada con el tamaño del disco, la relación excavación-disco por sí sola no es suficiente para diagnosticar glaucoma. Además, se deben buscar otros signos como adelgazamiento del borde neuroretinal, hemorragias y atrofia (119). Es importante destacar que las características de la papila pueden variar según la etnia. Los individuos de ascendencia africana, en promedio, tienden a tener discos más grandes y relaciones excavación-disco mayores en comparación con los individuos blancos (118).

Diferenciar una excavación fisiológica o normal grande de una excavación glaucomatosa adquirida de la papila puede ser difícil. Los signos de neuropatía óptica glaucomatosa incluyen cambios en la cabeza del nervio óptico que pueden manifestarse como un aumento de la excavación, adelgazamiento difuso o focal del borde neuroretinal, especialmente en los polos superior e inferior, hemorragias superficiales del disco óptico, atrofia de la CFNR, atrofia peripapilar de la zona beta (atrofia del EPR y coriocapilar), exposición de la LC y sus poros, migración nasal de la arteria y vena central de la retina y asimetría en la relación excavación-disco entre ambos ojos (una asimetría de la relación excavación-disco mayor de 0,2 es inusual en ojos sanos en ausencia de asimetría del tamaño del disco) (118,119). La regla ISNT (Inferior, Superior, Nasal, Temporal) puede ser útil para el diagnóstico de glaucoma ya que, en ojos sanos, el borde neuroretinal Inferior es generalmente el más grueso, seguido por el borde Superior, el borde Nasal y finalmente el borde Temporal. Por lo tanto, el incumplimiento de esta regla puede indicar pérdida focal de tejido (119).

En el ojo sano, las trabéculas laminares o los poros pueden ser visibles como puntos grisáceos en la base de la excavación fisiológica. Sin embargo, en la neuropatía óptica glaucomatosa, la excavación del disco óptico se caracteriza por una exposición extensa de la LC subyacente y sus poros o estriaciones en la excavación del nervio óptico. El arqueamiento hacia atrás, la tensión y la compresión de la LC causan daño a los poros y también puede causar desgarros de los haces de tejido conectivo entre los poros, lo que lleva a la coalescencia de poros pequeños y la formación de poros más grandes (11,118).

Las hemorragias peripapilares pueden ser un signo de glaucoma y generalmente aparecen como una raya roja lineal en o cerca de la superficie del disco. Un tercio de los pacientes con glaucoma puede desarrollar hemorragias a lo largo de su enfermedad, que típicamente desaparecen en varias semanas o unos pocos meses. Algunos pacientes con glaucoma tienen episodios repetidos de hemorragia del disco óptico, mientras que otros no tienen ninguno. Las hemorragias del disco son un signo pronóstico importante del desarrollo o progresión de la pérdida del CV, y la presencia de una hemorragia del disco en cualquier paciente justifica una evaluación detallada y seguimiento. En muchos casos, las hemorragias del disco son seguidas por muescas localizadas del borde y pérdida del CV. Es importante destacar que no todas las hemorragias del disco son causadas por el glaucoma, sino que pueden ser causadas por diabetes mellitus, desprendimientos posteriores del vítreo, oclusiones de la vena retiniana y terapia anticoagulante (120).

Las fibras nerviosas se extienden desde la retina periférica hasta converger en el disco óptico y se observan como finas estrías creadas por los haces de axones. En un ojo con neuropatía óptica glaucomatosa progresiva, la CFNR se adelgaza y se vuelve menos visible, con una pérdida que puede ser difusa o localizada. La pérdida difusa de fibras nerviosas es más común en el glaucoma que la pérdida focal (119).

Por último, el diagnóstico diferencial de las características de la cabeza del nervio óptico incluye varias condiciones que pueden confundirse con glaucoma, como neuropatías ópticas compresivas, neuropatías isquémicas anteriores, foveas congénitas del disco óptico y coloboma. La palidez del borde neuroretinal es indicativa de una neuropatía óptica no glaucomatosa, lo que requiere una investigación adicional para diferenciar entre los trastornos. Es importante destacar que, en el glaucoma, la excavación del disco puede llevar asociada palidez dentro de la propia excavación, pero generalmente no provoca palidez del tejido restante en el borde (121).

1.6 Pruebas complementarias oculares en el glaucoma

Los dispositivos de imagen ofrecen una opción objetiva y reproducible para evaluar la cabeza del nervio óptico, la mácula y la CFNR. Estas tecnologías proporcionan imágenes de alta resolución que permiten detectar cambios sutiles en las estructuras oculares relevantes para el glaucoma. Además, incluyen bases de datos normativas que permiten comparar las mediciones obtenidas con valores de referencia. Esto facilita la diferenciación entre el daño al nervio óptico y la variación normal (98,99).

Por otro lado, la evaluación mediante imágenes también es útil para detectar daños estructurales progresivos y para evaluar las tasas de progresión de la enfermedad. Esto permite un seguimiento más preciso del glaucoma y una intervención oportuna (97).

1.6.1 La Tomografía de Coherencia Óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha convertido en una herramienta esencial para el diagnóstico y seguimiento de patologías oculares como retinopatías y neuropatías. Se trata de una tecnología de imagen no invasiva que emplea los principios de la interferometría de baja coherencia y es análoga a la imagen de modo B de ultrasonido, pero utiliza luz en lugar de sonido para adquirir imágenes de alta resolución de las estructuras oculares, proporcionando información sobre el estado del nervio óptico y la retina. Su naturaleza no invasiva permite un examen cómodo y seguro. La alta resolución de las imágenes OCT proporciona detalles de las estructuras oculares, permitiendo la detección de cambios sutiles que podrían pasar desapercibidos con otros métodos. La reproducibilidad de las mediciones OCT garantiza resultados confiables y comparables en el tiempo, facilitando el seguimiento de la progresión de patologías oculares como el glaucoma y otras neuropatías

(122). La más utilizada es la OCT de dominio espectral, ya que tiene una mejor resolución espacial y velocidad de adquisición de imágenes, lo que resulta en una mejor calidad de imagen y una mejor reproducibilidad.

La OCT puede proporcionar mediciones cuantitativas del grosor de la CFNR, la topografía de la cabeza del nervio óptico y el grosor de las capas maculares.

1.6.1.1 OCT nervio óptico:

La OCT permite medir el grosor de la CFNR con gran precisión. Las mediciones del grosor de la CFNR generalmente se adquieren en el área peripapilar, es decir, en un círculo peripapilar ubicado a una cierta distancia de la cabeza del nervio óptico, generalmente 3,45 mm. Los parámetros de medición presentados en los informes de OCT incluyen el grosor promedio global de la CFNR peripapilar, que corresponde al promedio de todas las mediciones de grosor en el círculo peripapilar, así como el grosor promedio de la CFNR en cuadrantes (superior, inferior, temporal, nasal) o en sectores horarios pequeños (temporal superior, temporal, temporal inferior, nasal inferior, nasal, nasal superior) (98).

En general, los parámetros con mejor precisión diagnóstica son el grosor promedio global de la CFNR peripapilar y los grosores en los cuadrantes inferior y superior, apoyados por estudios que demuestran que las áreas superior e inferior del nervio óptico son las más comúnmente afectadas en el glaucoma. El grosor promedio global de la CFNR ha demostrado ser el parámetro más reproducible ya que su cálculo implica promediar mediciones sobre un área relativamente grande, lo cual, puede ofrecer ventajas en la capacidad de detectar la progresión con el tiempo. Por otro lado, los parámetros sectoriales de la CFNR pueden aumentar la posibilidad de detectar daños localizados de la CFNR en el glaucoma, pero estos parámetros pueden sufrir de menor reproducibilidad, ya que las mediciones se promedian sobre áreas relativamente pequeñas (122).

Los dispositivos de OCT de dominio espectral también pueden proporcionar mediciones topográficas de la cabeza del nervio óptico, incluyendo mediciones del área del disco óptico, el área del borde neuroretinal y la relación copa-disco.

En la OCT, el borde del disco óptico se define por la terminación de la membrana de Bruch, o su "apertura". El ancho mínimo del borde de apertura de la membrana de Bruch (*Bruch's membrane opening minimum rim width*, BMO-MRW, de sus siglas en inglés) es un parámetro para medir el grosor del borde neuroretinal en el borde del disco óptico. El BMO-MRW se define como la distancia mínima desde la terminación de la membrana de Bruch hasta el borde del anillo neuroretinal promediado alrededor del disco. Los estudios sugieren que el BMO-MRW puede ser más sensible que otros parámetros basados en el borde para diagnosticar el glaucoma (123).

1.6.1.2 OCT macular y del grosor coroideo

La OCT de la región macular también tiene gran importancia en el diagnóstico y seguimiento de retinopatías y de neuropatías como el glaucoma, dado que gran parte del grosor total de la mácula consiste en la CFNR y los cuerpos de las CG. De hecho, la capa de CG maculares contiene más del 50% de las CG de toda la retina. Investigaciones han sugerido que el daño glaucomatoso afecta frecuentemente la región macular incluso en las primeras etapas del proceso de la enfermedad, llevando a una pérdida del CV central que puede no detectarse con la perimetría convencional (124). La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT, de sus siglas en inglés) permite la evaluación cuantitativa ya sea del grosor total de la mácula o del grosor de capas específicas que pueden ser importantes en el glaucoma. Las capas retinianas incluidas en las mediciones del grosor macular para la evaluación del glaucoma varían con las diferentes plataformas OCT. El grosor de la capa de CG combinado con la capa plexiforme interna es un parámetro comúnmente utilizado, al igual que el complejo de CG, que se compone de la CFNR, la capa

de CG y la capa plexiforme interna. Además, otros dispositivos como la OCT spectralis, permiten segmentar cada una de las capas de la retina, de tal forma que permiten medir la capa de CG de manera aislada. La capacidad diagnóstica de los parámetros maculares es similar a la de la CFNR peripapilar. De hecho, en los casos que pueden presentar artefactos en la evaluación de la CFNR peripapilar (discos ópticos miopes o con grandes áreas de atrofia peripapilar), la evaluación macular puede proporcionar una mejor capacidad para diagnosticar y monitorizar el daño glaucomatoso (125).

1.6.1.3 OCT de Lámina Cribosa

El estudio de la LC presenta desafíos debido a su ubicación profunda dentro de la cabeza del nervio óptico. Sin embargo, los avances en la OCT, incluyendo la OCT de imagen de profundidad mejorada (enhanced depth imaging optical coherence tomography, EDI-OCT, de sus siglas en inglés), han permitido la visualización de estructuras oculares más profundas, incluyendo la LC. En la EDI-OCT, la fuente de OCT se coloca más cerca del ojo de lo habitual, produciendo una imagen con una iluminación más enfocada en la parte posterior, a nivel de la coroides y la esclerótica interna (122).

La profundidad de la LC analizada mediante OCT generalmente se define como la distancia entre la superficie anterior de la lámina y un plano de referencia posicionado en la apertura de la membrana de Bruch. Sin embargo, estudios recientes también recomiendan su medición desde el plano de la esclerótica anterior, el cual podría estar menos influenciado por cambios en estructuras adyacentes como el GC (Figura 8) (126).

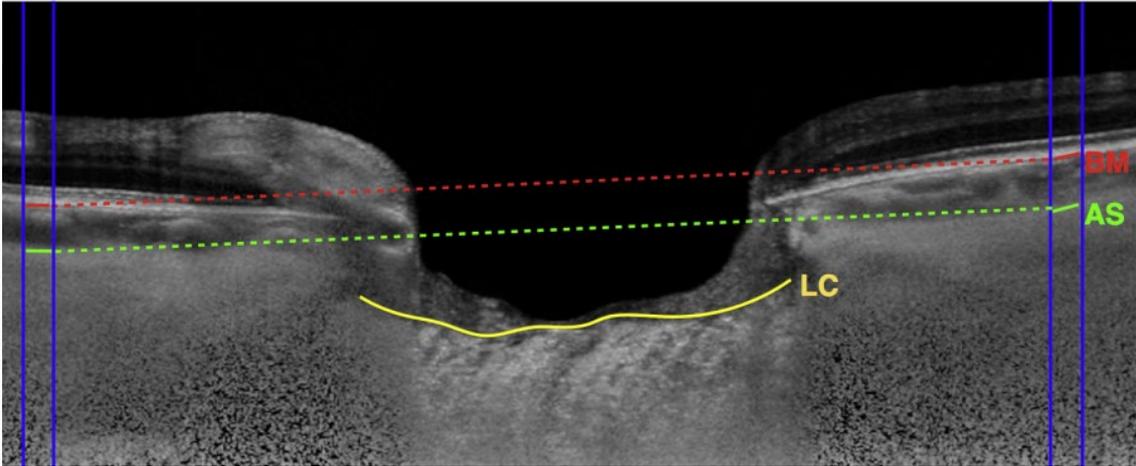


Figura 8. Imagen de OCT la posición de la LC.

La superficie anterior de la lámina cribrosa (LC) se encuentra resaltada en color amarillo. El plano de referencia de la membrana de Bruch (BM) se encuentra marcado por la línea discontinua roja y el plano de referencia de la esclerótica anterior (AS) por la línea verde discontinua. Vianna et al (126).

Los estudios de OCT han revelado cambios en la LC en pacientes con glaucoma, incluyendo desplazamientos laminares, alteraciones en el grosor y defectos focales que pueden asociarse con pérdida de visión. Los estudios sugieren que los defectos focales en la LC pueden ser características estructurales importantes en el glaucoma y podrían servir potencialmente como biomarcadores para la pérdida del CV glaucomatosa. La LC también tiene el potencial de mejorar la comprensión de los mecanismos de la lesión de las CG de la retina glaucomatosa aunque la relación temporal entre los cambios en la LC y los cambios neurales sigue siendo incierta (127).

La evaluación de la LC podría convertirse en una opción útil para detectar y monitorizar la progresión del glaucoma. Se necesitan más estudios para comprender completamente la relación entre los cambios en la LC y la progresión del glaucoma, pero la capacidad de visualizar esta estructura puede proporcionar información valiosa sobre el riesgo de pérdida de visión en pacientes con glaucoma (124).

1.6.1.4 Tomografía de coherencia óptica para detectar la progresión del glaucoma

La OCT es valiosa para monitorizar el daño estructural en el glaucoma a lo largo del tiempo. Diferentes estudios han demostrado que los parámetros de imagen como la CFNR, el borde neural y el grosor de la mácula pueden detectar el daño progresivo causado por el glaucoma (98,122). Estos parámetros también permiten una evaluación cuantitativa de las tasas de cambio en la enfermedad, crucial para determinar el tratamiento adecuado. La progresión del glaucoma varía entre pacientes, mientras la mayoría progresa lentamente y otros lo hacen de manera rápida y agresiva. El uso de imágenes ayuda a identificar a los pacientes que progresan rápidamente y que necesitan un tratamiento más agresivo (124).

Numerosos estudios han utilizado OCT de dominio espectral para evaluar la progresión del glaucoma, centrándose en la CFNR, la cabeza del nervio óptico y mácula. Sin embargo, es difícil determinar cuál parámetro es el mejor debido a la falta de un estándar de referencia perfecto. Aunque los cambios glaucomatosos reflejan la pérdida de CG, no se comprende completamente la relación temporal entre los cambios en la cabeza del nervio óptico, la CFNR y la mácula. Los parámetros de CFNR y mácula muestran tasas de pérdida más rápidas en ojos glaucomatosos en comparación con los cambios relacionados con la edad en ojos de control, aunque hay variación en las tasas reportadas (128).

Detectar la progresión del glaucoma depende de la capacidad de diferenciar el cambio verdadero del ruido de la variabilidad de prueba-reprueba y de los cambios normales del envejecimiento. Por ello, no hay consenso sobre la mejor manera de detectar la progresión del glaucoma usando OCT. La evaluación basada en tendencias del grosor de la CFNR es común, pero también es importante diferenciar los cambios debidos al glaucoma de los cambios relacionados con la edad. Estudios longitudinales han encontrado tasas de cambio de aproximadamente $-0,50 \mu\text{m/año}$ en el grosor medio de

CFNR en sujetos sanos. Por lo tanto, la detección de falsos positivos de progresión puede ocurrir si solo se considera una pendiente negativa significativa (128,129). Se sugiere que el análisis de tendencia de la CFNR debería probar la significancia del cambio relativo a los cambios esperados por edad, similar al uso de la desviación media en el análisis del CV. Los estudios han mostrado que las mediciones de CFNR, cabeza del nervio óptico y mácula obtenidas con SD-OCT tienen una excelente reproducibilidad a corto plazo, sugiriendo que un cambio de 5 μm en el grosor de CFNR puede indicar progresión. Sin embargo, es necesario ser cauteloso al interpretar estos umbrales, ya que los estudios generalmente excluyen escaneos de mala calidad y analizan la reproducibilidad a corto plazo en lugar de a largo plazo. La variabilidad a largo plazo puede ser mayor en la práctica clínica (129).

La detección de cambios longitudinales con OCT es crucial tanto para identificar la progresión en ojos con daño existente como para confirmar el diagnóstico en ojos sospechosos de glaucoma. Cambios significativos en la CFNR u otros parámetros pueden observarse antes de que las mediciones caigan fuera de los límites normales (124,130). Aunque la abertura de la membrana de Bruch es un punto de referencia estable, puede no ser tan útil como se esperaba para detectar cambios debido a su posible migración con la edad.

Independientemente del parámetro de medición, los cambios progresivos en OCT son clínicamente relevantes. Tasas más rápidas de pérdida de CFNR visualizadas mediante OCT se asocian con un mayor riesgo de desarrollar defectos del CV y una disminución más rápida en la calidad de vida. De hecho, los cambios estructurales progresivos pueden preceder a la pérdida funcional, permitiendo intervenciones tempranas para preservar la visión (124,125,130). Además, para una mayor evaluación de la progresión, puede ser útil combinar los parámetros de OCT con la evaluación de cambios funcionales en la perimetría (130).

1.6.2 Angiografía por tomografía de coherencia óptica

La OCT-A permite caracterizar la red vascular en diferentes capas de la retina, ofreciendo una evaluación cuantitativa de la microcirculación en el nervio óptico, la región peripapilar y la mácula. OCT-A utiliza cambios en la señal de OCT causados por el flujo sanguíneo para contrastar los vasos sanguíneos con el tejido estático, construyendo así un mapa del flujo sanguíneo (131).

Los parámetros de OCT-A incluyen la densidad vascular y el índice de flujo, que proporcionan medidas cuantitativas de los vasos sanguíneos. Estudios han mostrado diferencias significativas en estos parámetros entre pacientes con glaucoma y sujetos sanos, y también se han asociado con medidas de pérdida visual (99,131).

Sin embargo, la calidad de las imágenes de OCT-A puede verse afectada por artefactos de movimiento y proyección, lo que limita su interpretación. Se necesita más investigación para determinar si OCT-A puede proporcionar información adicional útil para el diagnóstico y la detección de la progresión del glaucoma más allá de lo que actualmente se puede obtener con OCT (131).

1.6.3 Perimetría

Durante muchos años, el método estándar para medir la disfunción visual que ocurre con la lesión glaucomatosa ha sido la evaluación del CV con perimetría, que mide la sensibilidad diferencial a la luz, o la capacidad del sujeto para detectar un estímulo en un fondo uniformemente iluminado. El CV permite cuantificar el daño funcional que presenta el paciente (97).

La perimetría tiene dos propósitos principales en el manejo del glaucoma, por un lado, la identificación y cuantificación de anomalías en el CV, y por otro, la evaluación longitudinal para detectar la progresión glaucomatosa y

medir las tasas de cambio. La cuantificación de la sensibilidad visual permite la detección de defectos del CV mediante la comparación con datos normativos. Las pruebas regulares del CV en casos conocidos de la enfermedad proporcionan información valiosa para ayudar a diferenciar entre estabilidad y pérdida progresiva (132).

La perimetría estática automatizada es actualmente el método estándar para evaluar la función visual en el glaucoma. Con este método, se realizan mediciones de sensibilidad en varios puntos de prueba usando estímulos blancos sobre un fondo blanco ("blanco sobre blanco"); esto se conoce como perimetría automatizada estándar. Esta perimetría permite cuantificar la sensibilidad de la visión central y periférica del paciente utilizando algoritmos computarizados para determinar con precisión el umbral de sensibilidad en cada ubicación probada en el CV del paciente. En cada ubicación, se presentan estímulos de intensidades variables, se verifican las respuestas del paciente y se mide la sensibilidad diferencial a la luz (132,133).

1.6.3.1 Patrones de Pérdida del Campo Visual en el Glaucoma

El defecto característico del glaucoma es el defecto del haz de fibras nerviosas que resulta del daño en la cabeza del nervio óptico. Los patrones comunes de pérdida del CV en el glaucoma incluyen escotoma arcuato o de Bjerrum, escalón nasal, escotoma paracentral, defecto altitudinal, depresión generalizada y cuña temporal. Los polos superior e inferior del nervio óptico son especialmente susceptibles al daño, pero el daño a pequeños haces dispersos de axones puede producir una disminución generalizada en la sensibilidad, que es más difícil de reconocer que los defectos focales (125).

Las combinaciones de pérdida del CV superior e inferior, como los escotomas doblemente arcuatos, pueden resultar en una pérdida profunda de la visión periférica. Generalmente, la visión central y el CV inferotemporal se retienen hasta las etapas avanzadas del daño glaucomatoso del nervio óptico (133).

1.6.3.2 Relación entre Estructura y Función

Es importante correlacionar los cambios en el CV (función) con los del nervio óptico (estructura). Si dicha correlación no existe, se deben considerar otras causas de pérdida de visión, como neuropatía óptica isquémica, enfermedad desmielinizante u otra enfermedad neurológica, o tumor hipofisario (134).

Sin embargo, cabe señalar que la pérdida progresiva del CV a veces puede observarse en ausencia de cambios en la cabeza del nervio óptico y viceversa. En casos de enfermedad temprana, a menudo se pueden ver cambios estructurales progresivos del nervio óptico y de la CFNR a pesar de la falta de progresión aparente del CV. Por el contrario, en casos de enfermedad más grave, tienden a ocurrir pérdidas progresivas del CV a pesar de la falta de cambios estructurales detectables. Esta aparente discrepancia puede explicarse por las diferentes características de las pruebas, incluyendo escalado, variabilidad y presencia de efectos de suelo/techo. Por lo tanto, el seguimiento de los pacientes con glaucoma debe realizarse utilizando tanto evaluaciones estructurales como funcionales (135).

Estudios recientes han sugerido que los defectos del CV glaucomatoso temprano a veces pueden observarse en el área macular y detectarse con pruebas centrales 10-2 en ausencia de defectos detectados con el patrón 24-2. Por ello, se sugiere que las pruebas centrales se incorporen en el esquema de manejo regular de los pacientes con glaucoma o en aquellos sospechosos de la enfermedad (133).

1.7 Glaucoma de tensión normal o normotensivo

El término glaucoma normotensivo o glaucoma de tensión normal (GTN) hace referencia a una neuropatía óptica que se presenta con excavación del disco óptico y pérdida del CV a pesar de una PIO < 21 mmHg (136).

En la década de 1850, Von Graefe fue el primero en describir lo que ahora conocemos como GTN o baja. A comienzos del siglo XX, la tonometría y la oftalmoscopia permitieron reconocer el GTN como una entidad clínica distinta (96).

Debido a la falta de comprensión completa de la fisiopatología del GTN, se han utilizado diversos términos para describirlo, tales como pseudoglaucoma, paraglaucoma, glaucoma de baja tensión, glaucoma sin alta presión y atrofia óptica arteriosclerótica. Actualmente sabemos que la excavación glaucomatosa del disco óptico y la pérdida del CV, que pueden variar con la edad, se observan en el 30-90% de los pacientes con una PIO dentro de un rango normal (136).

En la actualidad, existe controversia sobre si el GTN representa una entidad de enfermedad distinta o si simplemente es el GPAA que se desarrolla en individuos con PIO dentro del rango estadísticamente normal (137,138). El glaucoma puede desarrollarse en cualquier nivel de PIO dentro del rango observado en la población general. La PIO actúa, por lo tanto, como un factor de riesgo continuo, por lo que establecer un límite entre "normal" y "anormal" resulta arbitrario (139,140).

Además, el glaucoma es una enfermedad multifactorial, en el cual la PIO es sólo uno de los factores de riesgo asociados. En individuos con GTN, otros factores de riesgo podrían jugar un papel más importante que en aquellos con GPAA y PIO más elevada. Por ello, aunque la fisiopatología es compleja y no está claramente definida, el estudio de los factores asociados a la etiopatogenia de esta entidad tiene gran importancia, ya que puede permitir identificar otros

factores que subyacen en la patología del glaucoma, independientemente del nivel de PIO (136).

1.7.1 Prevalencia del glaucoma de tensión normal

Si analizamos los diferentes estudios realizados a lo largo del mundo, se pueden objetivar diferencias geográficas con respecto a la prevalencia del GTN.

Estudios en poblaciones asiáticas han revelado que la proporción de pacientes con glaucoma de ángulo abierto con PIO en el rango promedio es particularmente alta, objetivándose que representan entre el 52 al 92% de todos los GPAA (141). Sin embargo, otro estudio realizado en Sudáfrica informó de una prevalencia del 57,1% (142). Por otro lado, estudios realizados en poblaciones caucásicas como Italia, Países Bajos y EEUU reportan prevalencias más bajas, en torno al 30-39% (103,143,144).

1.7.2 Etiopatogenia del glaucoma normotensivo.

La etiopatogenia y los factores fundamentales que subyacen al GTN aún no se han dilucidado por completo. Por ello, existen diferentes estudios que investigan el papel de los posibles factores implicados en el desarrollo de esta patología: la PIO, los factores vasculares, el gradiente de presión translaminar y la alteración de la circulación del LCR.

1.7.2.1 Papel de la presión intraocular en el glaucoma de tensión normal

El papel de la PIO en el GTN aún no está claramente establecido. A pesar de que se considera que en este tipo de neuropatía la PIO se encuentra dentro de los límites considerados en el rango “normal”, existen evidencias de que la PIO sí que puede contribuir al desarrollo de esta patología. De hecho, existen hipótesis que sugieren que la cantidad de presión tolerada puede diferir entre individuos (145), es decir, que algunos sujetos son más sensibles que otros a los valores de PIO y, por tanto, unos valores de PIO considerados en rango normal también pueden producir daño mecánico y estrés en los axones de la LC.

Se ha propuesto un enfoque conceptual que entiende la cabeza del nervio óptico como una estructura biomecánica, para resaltar cómo el estrés y la tensión relacionados con la PIO influyen en su envejecimiento y en el daño glaucomatoso (146). Se ha sugerido que incluso bajos niveles de PIO pueden generar un estrés significativo en los tejidos conectivos de la cabeza del nervio óptico, lo que contribuye al fallo mecánico de los tejidos conectivos en la LC y en la esclera peripapilar, así como, al daño axonal dentro de la LC, los cuales se consideran las formas principales de daño glaucomatoso (147). De hecho, en la fisiopatología del glaucoma, la LC es una estructura clave en el trayecto de los axones intraoculares hacia el nervio óptico y la nutrición de estos axones depende de los capilares en la LC. Se cree que la deformación de la LC y el estrés y tensión relacionados con la PIO dañan a los axones, capilares y astrocitos. Además, estudios en animales indican que el adelgazamiento del tejido del borde de la cabeza del nervio óptico es mayor que el adelgazamiento de las fibras nerviosas retinianas peripapilares (148). Este enfoque apoya a una posible susceptibilidad de la cabeza del nervio óptico a distintos niveles de PIO.

En esta misma línea, hay que tener en cuenta las diferencias geográficas determinadas con respecto a la prevalencia del GTN. De hecho, es posible que

estas diferencias se expliquen debido a una susceptibilidad variable a la PIO entre individuos o poblaciones causada por un posible componente genético asociado al GTN (141,143,145).

Otro factor importante que debemos tener en cuenta a la hora de interpretar una medición de la PIO es el grosor corneal (149). Es ampliamente conocida la relación entre la disminución del grosor corneal y la disminución de la PIO, habiéndose incluso intentado implementar tablas con un factor de corrección, de tal manera que, valores de PIO que inicialmente se encuentran dentro del rango normal pueden esconder paquimetrías finas las cuales acercaría esos valores al rango de PIO elevadas. Por ello existe consenso entre la comunidad oftalmológica de que las presiones intraoculares se deben valorar de manera conjunta con la paquimetría (150).

Otro dato que esclarece el papel de la PIO y apoya a la hipótesis de la susceptibilidad individual a la PIO radica en los estudios que se han realizado sobre la reducción de la PIO como tratamiento en el glaucoma normotensivo (136,151).

Un estudio analizó aleatoriamente 145 pacientes con GTN que presentaban progresión comparando a un grupo al que se les disminuyó la PIO un 30% frente a un grupo control que no recibió ningún tratamiento. Los resultados de dicho estudio objetivaron a los 3 años un 20% de progresión en los sujetos con la reducción de la PIO frente a un 40% de progresión en el grupo control. Así mismo, la valoración a los 5 años reportó una progresión del 20% en los sujetos tratados mientras que la progresión del grupo control ascendió al 60% (151). De este estudio se pueden extraer varias conclusiones, por un lado, la reducción de la PIO un 30% puede ser beneficiosa para algunos pacientes, aunque esa reducción no detuvo la progresión en todos los pacientes y, por tanto, se necesita mejorar la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad para mejorar la estrategia terapéutica. Por otro lado, hay que tener en cuenta que algunos pacientes del grupo control, a los que no se le puso tratamiento

hipotensor, también dejaron de progresar, lo cual parece indicar que existen otros mecanismos implicados.

Por tanto, dicho estudio pone de manifiesto que, aunque parece que la PIO sí que juega un papel en la etiopatogenia y, por tanto, en el tratamiento del GTN, los valores de PIO no pueden explicar el daño del nervio óptico como único factor en los pacientes con GTN. Por otra parte, actualmente no se conoce ningún mecanismo que pueda explicar que causa un umbral más bajo para el daño inducido por la PIO en algunos pacientes (136,152).

1.7.2.2 Déficit de perfusión y desregulación vascular

Numerosas evidencias sugieren que los factores vasculares juegan un papel significativo en el desarrollo del GTN (152). Este grupo de teorías se basan en que el daño del nervio óptico se produce por isquemia crónica y desregulación vascular en lugar de por la compresión mecánica de sus fibras (153).

La desregulación vascular se refiere a la incapacidad de un tejido para mantener un suministro de sangre constante a pesar de los cambios de presión de perfusión. Incluye enfermedades vasculares y endoteliales, así como síndromes de vasoespasmo y migraña (153–155).

Se ha sugerido que la desregulación vascular conduce a un flujo sanguíneo ocular inestable que provoca isquemia y daños en el nervio óptico contribuyendo al desarrollo de una neuropatía óptica glaucomatosa, así como a la pérdida de las CG debido a un suministro insuficiente de sangre (156,157). De hecho, existe evidencia de que la alteración del flujo sanguíneo ocular está involucrada tanto en el inicio como en la progresión del GTN (158–160). Esta hipótesis se basa en que el flujo sanguíneo ocular alterado conduce a un aumento del estrés oxidativo, el cual desempeña un papel importante en la patogénesis de la neuropatía óptica glaucomatosa (161).

En un estudio sobre GTN con daño del CV en un solo hemicampo, se encontró que el flujo sanguíneo retiniano en la arteria y vena temporal, así como el grosor de la CFNR estaban reducidos significativamente en el hemisferio dañado en comparación con el hemisferio normal. Además, se observó que el flujo sanguíneo retiniano en el hemisferio normal de los ojos con GTN también era menor que en los ojos sanos, independientemente de grosor del CFNR. Estos hallazgos sugieren que la reducción del flujo sanguíneo retiniano está asociada tanto con el hemisferio dañado como con el normal en ojos con GTN, lo que resalta la importancia del flujo sanguíneo ocular en la patogénesis de esta enfermedad (162). En concordancia, otro estudio que evaluó pacientes con GTN preperimétrico, encontró que la progresión del CV en el sector superior era más común y que también estaba significativamente asociada con un flujo sanguíneo basal reducido en la cabeza del nervio óptico (163). Estos estudios sugieren la importancia de evaluar el flujo sanguíneo ocular para determinar la progresión del CV en el GTN, sin embargo, todavía no está claro si la alteración del flujo sanguíneo es una causa primaria o una consecuencia de los cambios glaucomatosos del nervio óptico.

Una de las virtudes de esta teoría es que conecta también con el papel que tiene la PIO en estos pacientes, ya que el suministro insuficiente de sangre puede deberse al aumento de la PIO o a otros factores locales y sistémicos que reducen el flujo sanguíneo ocular. Esto podría explicar una posible causa de la existencia de diferentes umbrales para los valores de PIO, ya que depende de cómo se encuentren el resto de factores que influyen en el flujo sanguíneo (139,143).

Además, también se ha demostrado la importancia de la perfusión ocular en el glaucoma de PIO elevada, ya que se ha objetivado que uno de los posibles mecanismos por los que las prostaglandinas disminuyen el riesgo de progresión en el glaucoma, no es sólo por su efecto hipotensor, si no que su uso se ha correlacionado con el aumento de la densidad de vasos en la cabeza

del nervio óptico, así como de los capilares peripapilares, indicando que mejora la microperfusión ocular (164).

Por otro lado, otro factor vascular que parece estar relacionado con esta patología es la PA. De hecho, el papel de la PA en la patogénesis y progresión de GTN se ha vuelto más relevante en los últimos años. Aunque el GTN se ha relacionado con hipertensión arterial (165,166), parece que la hipotensión, sobre todo, la caída de la PA que se produce durante la noche, constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta patología según detallan diferentes estudios (69,167–170). Se ha demostrado que dichas hipotensiones arteriales nocturnas ocurren con más frecuencia en los sujetos con GTN.

La hipótesis radica en que la disminución de PA sistémica produce una disminución de la presión de perfusión ocular lo que ocasiona a su vez una disminución del flujo sanguíneo ocular y, por tanto, la disminución del suministro de sangre a las fibras del nervio óptico (171).

Además, también se ha demostrado que la PA baja, así como las fluctuaciones circadianas de la presión media de perfusión ocular son factores de riesgo importantes para la progresión de los defectos del CV en GTN (172–174). De hecho, se ha descrito que pacientes que sufrieron una disminución de la PA nocturna mayor a 10 mmHg presentaron progresión del CV.

Sin embargo, estudios posteriores determinaron que el GTN está relacionado con una disminución importante de la PA nocturna con respecto a la diurna en lugar de con los valores de PA en sí mismos que se alcanzan por la noche. En concreto, relacionaron el patrón *overdipper* (disminución de la PA nocturna superior al 20% con respecto a la diurna) como el factor asociado al GTN (166,170,175,176).

Otro estudio, que analizó estos parámetros en el GPAA, demostró que la alta variabilidad y las caídas extremas en la PA diurna se asociaron con la

progresión del daño funcional en el glaucoma (defectos en el CV), mientras que el daño estructural (excavación del disco óptico) fue más vulnerable a la hipotensión nocturna (177). Esto subraya la importancia de los fenómenos de hipoperfusión en la etiopatogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa.

Sin embargo, otros estudios también han determinado que un aumento matutino de la PA es un predictor independiente significativo de la progresión del CV en pacientes con GTN e hipertensión. Siendo este aumento matutino otro parámetro relevante de la PA asociado con la progresión del CV en pacientes hipertensos con GTN que reciben tratamiento un antihipertensivo oral (165,178).

A pesar de la fuerte asociación objetivada entre las variaciones de PA a lo largo del día, aún no se ha dilucidado el mecanismo etiopatogénico por el cual las variaciones en la PA inducen daño el daño neurológico del GTN.

Por otro lado, las hemorragias en el disco objetivadas en los pacientes con GTN apoyan también a un componente vascular en su etiopatogenia. Incluso se han reportado que dichas hemorragias pueden ser persistentes sugiriendo que tienen un carácter continuo, posiblemente debidas a un flujo inestable que produce isquemia (179,180). Estudios han determinado que en patrón *overdipper* se ha identificado como un factor de riesgo independiente y significativo para la aparición de hemorragias del disco óptico en los sujetos con GTN y, además, los ojos con hemorragias del disco presentan una mayor probabilidad de desarrollar defectos del CV en el futuro, por lo que pueden actuar como un predictor de estos defectos (179,181,182).

Además, se han detectado múltiples alteraciones comparables en la función vascular ocular y sistémica entre pacientes con GPAA y GTN con niveles similares de pérdida funcional temprana (93). Los hallazgos objetivados como el aumento del GIM carotídeo y de la rigidez arterial en ambos tipos de glaucoma subrayan la importancia de considerar el riesgo vascular en el desarrollo y tratamiento de ambas condiciones, así como la necesidad de ser

menos rígidos en la separación de estas dos entidades clínicas al considerar la terapia para estos pacientes.

Por lo tanto, los factores vasculares locales podrían tener un papel significativo en el desarrollo de GTN en estas personas. Algunos estudios indican que los pacientes con GTN tienen una mayor incidencia de trastornos vasoespásticos (migraña y fenómeno de Raynaud), enfermedad vascular isquémica, enfermedad autoinmune, apnea del sueño, síndrome de Flammer y coagulopatías en comparación con pacientes con GPAA de alta tensión (160,183). También se ha relacionado el GTN con otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus, la hiperlipidemia o la edad (166).

Otra de las evidencias de la implicación de la teoría de la desregulación vascular en la etiopatogenia del GTN está constituida por su asociación con el síndrome de apnea - hipopnea del sueño (SAHS). Este síndrome se caracteriza por la obstrucción total o parcial recurrente de las vías respiratorias superiores durante el sueño, la cual, induce una hipoxemia significativa que conduce a la producción de inflamación, especies reactivas del oxígeno y daño en el endotelio vascular. El SAHS es un factor de riesgo para el GTN, especialmente los SAHS moderados o severos (176,184–186). Además se ha objetivado que la severidad del SAHS se correlaciona inversamente con el grosor de la CFNR (187) y que se produce una pérdida de capilares retinianos en todas las capas en estos pacientes (188), lo que respalda que la desregulación vascular del SAHS conduce al GTN.

También se ha reportado una relación entre la posición preferida para dormir y una pérdida asimétrica del CV en pacientes con GTN de tal forma que el peor ojo se corresponde con su posición lateral de dormir preferida (189). Un posible mecanismo que explicaría estos resultados podría ser un efecto compresivo sobre el globo ocular con un aumento de la PIO o una reducción en la perfusión del nervio óptico.

Por último, el hallazgo de una función de las células endoteliales periféricas comprometida y el aumento de los niveles plasmáticos de endotelina-1

(190,191), sugieren que más evidencia de alteraciones vasculares en pacientes con GTN.

Por lo tanto, la evidencia parece respaldar una etiología vascular en esta patología, aunque los mecanismos subyacentes al flujo sanguíneo ocular anormal en el GTN aún no están claros, los factores de riesgo para el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa probablemente incluyen estrés oxidativo, vasoespasmo y disfunción endotelial.

1.7.2.3 Gradiente de presión translaminar

La PIO no es la única presión que podría estar implicada en la fisiopatología del GTN. La PIO ejerce una fuerza desde el interior del ojo hacia la LC, mientras que el LCR actúa como una fuerza contraria en la parte posterior de la LC, lo que se conoce como presión intracraneal (PIC) (171). La diferencia entre estas dos presiones se expresa como presión translaminar (PIO - PIC).

El gradiente de presión translaminar es un posible factor relevante en la patogénesis del GTN, ya que influye en la estructura y función del nervio óptico. Dado que el espacio subaracnoideo intraorbitario, que rodea el nervio óptico, forma parte del sistema nervioso central, está sujeto a los mismos cambios de presión que el compartimento intracraneal (192). Se ha informado que la PIC es más baja en los pacientes con GTN que en aquellos con GPAA y en los controles normales (193). De igual modo, la magnitud de la pérdida del CV glaucomatoso se ha correlacionado positivamente con la diferencia de presión translaminar y negativamente con la presión del LCR a nivel lumbar (194). No obstante otros estudios han reportado no encontrar evidencia de reducción de la PIC en sujetos con GTN (195,196).

Por otra parte, estudios previos han demostrado una fuerte correlación entre el diámetro de la vaina del nervio óptico y los valores de la PIC de tal manera

que un menor diámetro de la vaina del nervio óptico constituye un indicador no invasivo de una menor PIC. Tanto estudios de resonancia magnética como de ultrasonido han mostrado un menor diámetro de la vaina del nervio óptico en los pacientes con GTN en comparación con los pacientes con GPAA y los controles sanos (197,198).

Asimismo, otro estudio ha determinado que los ojos con GTN existe una asociación entre el diámetro de la vaina del nervio óptico y la LC. De hecho, un mayor índice de curvatura de la LC se ha correlacionado significativamente con un diámetro de la vaina del nervio óptico más pequeño, mayor PIO, menor grosor de la CFNR y peor pérdida del CV en sujetos con GTN (199). Por otro lado, el diámetro de la vaina del nervio óptico también se ha correlacionado negativamente con las velocidades del flujo sanguíneo retrobulbar en pacientes con glaucoma, pero no en controles sanos (200). Estos hallazgos sugieren que la presión del LCR puede afectar la configuración de la LC y al flujo retrobulbar y que los cambios en el compartimiento retrolaminar pueden influir en la patogénesis del glaucoma.

Por otro lado, el retinol, que es una forma activa de la vitamina A, también se ha relacionado con el GNT. Se ha objetivado que el retinol en suero podría influir en la PIC y, en consecuencia, afectar el gradiente de presión translaminar, ya que el diámetro de la vaina del nervio óptico en los pacientes con glaucoma mostró una correlación positiva con la concentración de retinol en el suero. Además, se ha observado que los pacientes con GNT presentan concentraciones más bajas de retinol en suero. Estos hallazgos sugieren que el retinol en suero puede influir en la PIC y, en última instancia, afectar la patogénesis del GTN (201).

La hipótesis de la alteración del gradiente de presión translaminar sugiere que la hipotensión intracraneal y la hipertensión intracraneal son factores de riesgo y protección, respectivamente, para el GTN. Un estudio probó esta hipótesis en pacientes con hidrocefalia normotensiva que recibieron derivación de LCR para reducir su PIC. El análisis de supervivencia indicó que tres cuartas partes

de estos pacientes serán diagnosticados con GTN dentro de aproximadamente 10 años desde la derivación de LCR (193).

Por otro lado, además de la diferencia de presión translaminar de la LC, se han descrito otros parámetros oculares que pueden ser influenciados por la presión del LCR como el grosor coroideo, la presión y el diámetro de las venas retinianas, los fenómenos de oclusión venosa retiniana y el desarrollo de la retinopatía diabética (202).

El concepto de presión translaminar como factor de riesgo es interesante, pero existen desafíos metodológicos que deberán resolverse para obtener mediciones más precisas. Por un lado, la PIC se mide en la columna lumbar y no directamente detrás de la LC. En segundo lugar, tanto la PIO como la presión del LCR fluctúan por lo que sería interesante medirlas y analizarlas conjuntamente. Por lo tanto, se necesita una investigación adicional y métodos de medición más precisos para comprender completamente esta relación (192).

En resumen, la combinación de una baja PIC y un gradiente de presión translaminar anormal parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo del GTN.

1.7.2.4 Alteración de la circulación del líquido cefalorraquídeo.

Asociación con enfermedades neurodegenerativas

El LCR rodea completamente el nervio óptico y desempeña un papel importante ya que el nervio óptico se encuentra expuesto tanto a su presión como a su contenido. El LCR tiene diversas funciones, que incluyen proteger contra daños mecánicos al cerebro y al nervio óptico, proporcionar nutrientes a las neuronas, axones y células gliales, y eliminar desechos biológicos.

Además, para mantener un entorno equilibrado para el tejido neural, el LCR se renueva hasta cinco veces al día (203).

Diversos estudios han sugerido que el estancamiento del LCR podría ser un factor de riesgo adicional para el desarrollo del GTN. En particular, investigaciones en pacientes con GTN han mostrado una dinámica deteriorada del LCR en el espacio subaracnoideo de la vaina del nervio óptico, siendo más pronunciada detrás de la LC (203,204).

En relación a esto, se ha descrito una asociación entre el GTN y diversas patologías cerebrales, como la demencia, lo cual sugiere que ambas entidades podrían tener un mecanismo etiopatogénico común. De hecho, un estudio sobre la asociación del deterioro cognitivo y el glaucoma objetivó que el deterioro cognitivo fue más prevalente en la cohorte de GTN que en la cohorte de glaucoma de alta tensión (204).

El concepto de alteración en la dinámica del LCR que afecta a la presión, velocidad y contenido del LCR que se encuentra estancado, acerca el GTN a trastornos neurodegenerativos, como la Enfermedad de Alzheimer (205,206). De hecho, se ha observado una superposición relacionada entre el glaucoma y la Enfermedad de Alzheimer (207). Esta relación se basa en la hipótesis de que la reducción en la renovación del LCR puede llevar al aumento de proteínas tóxicas como ABeta y tauproteína (208,209) y esto podría ser un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer.

Estudios en pacientes con GTN mostraron concentraciones significativamente reducidas de LCR con contraste en el espacio subaracnoideo del nervio óptico (210). Además, un estudio sobre el diámetro del canal óptico reveló que los pacientes con GTN tienen canales ópticos más estrechos en comparación con los controles normales, lo que sugiere una predisposición anatómica a una situación de cuello de botella en la dinámica del LCR desde el espacio intracraneal hasta el espacio subaracnoideo orbital del nervio óptico (211).

Por otro lado, el hallazgo de una diferencia en los gradientes de concentración entre el LCR dentro de los espacios intracraneales y el espacio subaracnoideo de los nervios ópticos en pacientes con GTN sugiere que existe un intercambio alterado de LCR entre los espacios intracraneales y el espacio subaracnoideo que rodea los nervios ópticos. Esta alteración de la dinámica del LCR en esta vía específica podría explicarse por la compartimentación del nervio óptico (210).

Por lo tanto, una hipótesis entre la relación entre el GTN y la enfermedad de Alzheimer, es que el GTN podría ser una manifestación temprana de la enfermedad de Alzheimer en un entorno de LCR compartimentado en el espacio subaracnoideo del nervio óptico, aunque, de hecho, algún estudio lo describe esta situación como una variante no relacionada con la memoria de la enfermedad de Alzheimer (212).

Otra de las vías que acerca el glaucoma a las enfermedades neurodegenerativas es que comparten un mecanismo patogénico en común, la neuroinflamación, en la cual las microglías juegan un papel importante. Se ha reportado la activación de microglías en la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y glaucoma en relación con agregados proteicos y neuronas degeneradas. Las microglías activadas pueden liberar citocinas proinflamatorias que pueden agravar y propagar la neuroinflamación, degenerando así las neuronas y deteriorando la función cerebral y retiniana (213,214). De hecho, se han demostrado defectos del CV y de del nervio óptico similares a los de la patología glaucomatosa en la Enfermedad de Parkinson (215,216).

1.7.2.5 Factores genéticos asociados al glaucoma de tensión normal:

También hay factores genéticos que se han relacionado con el GTN. El GTN familiar está asociado con mutaciones en el gen optineurin (OPTN), la miocilina (MYOC) y variaciones en el número de copias que involucran al gen

quinasa de unión a TANK 1 (TBK1) (217). Estos genes codifican proteínas que interactúan entre sí y están involucradas en procesos de autofagia, que eliminan proteínas y patógenos intracelulares (218,219). Estas anomalías genéticas están asociadas con el GTN familiar autosómico dominante de inicio temprano y representan aproximadamente el 2%–3% de los casos (220). Además, se han encontrado alelos que tendrían un factor protector contra el GTN (221).

1.7.3 Características clínicas del glaucoma de tensión normal:

Al igual que en el GPAA, el GTN es típicamente bilateral, pero a menudo asimétrico (Figura 9). En ojos glaucomatosos con PIO dentro del rango estadísticamente normal, pero asimétricos, el daño suele ser más severo en el ojo con la PIO más alta. La hemorragia del disco óptico puede ser más común entre pacientes con GTN que entre aquellos con GPAA de alta tensión. Los defectos del CV en el GTN tienden a ser más focales, profundos y cercanos a la fijación, especialmente en las etapas iniciales, que los que se observan comúnmente en el GPAA de alta tensión. Sin embargo, estas diferencias podrían estar sesgadas por la detección, ya que los pacientes que experimentan alteraciones visuales son más propensos a buscar atención médica (222–224). Asimismo, los pacientes con GTN con afectación inicial del CV central tienen un mayor riesgo de progresión en comparación con aquellos con defectos en el CV periférico (225) y los que presentan defectos de la CFNR temporal presentan agudezas visuales más disminuidas (226).

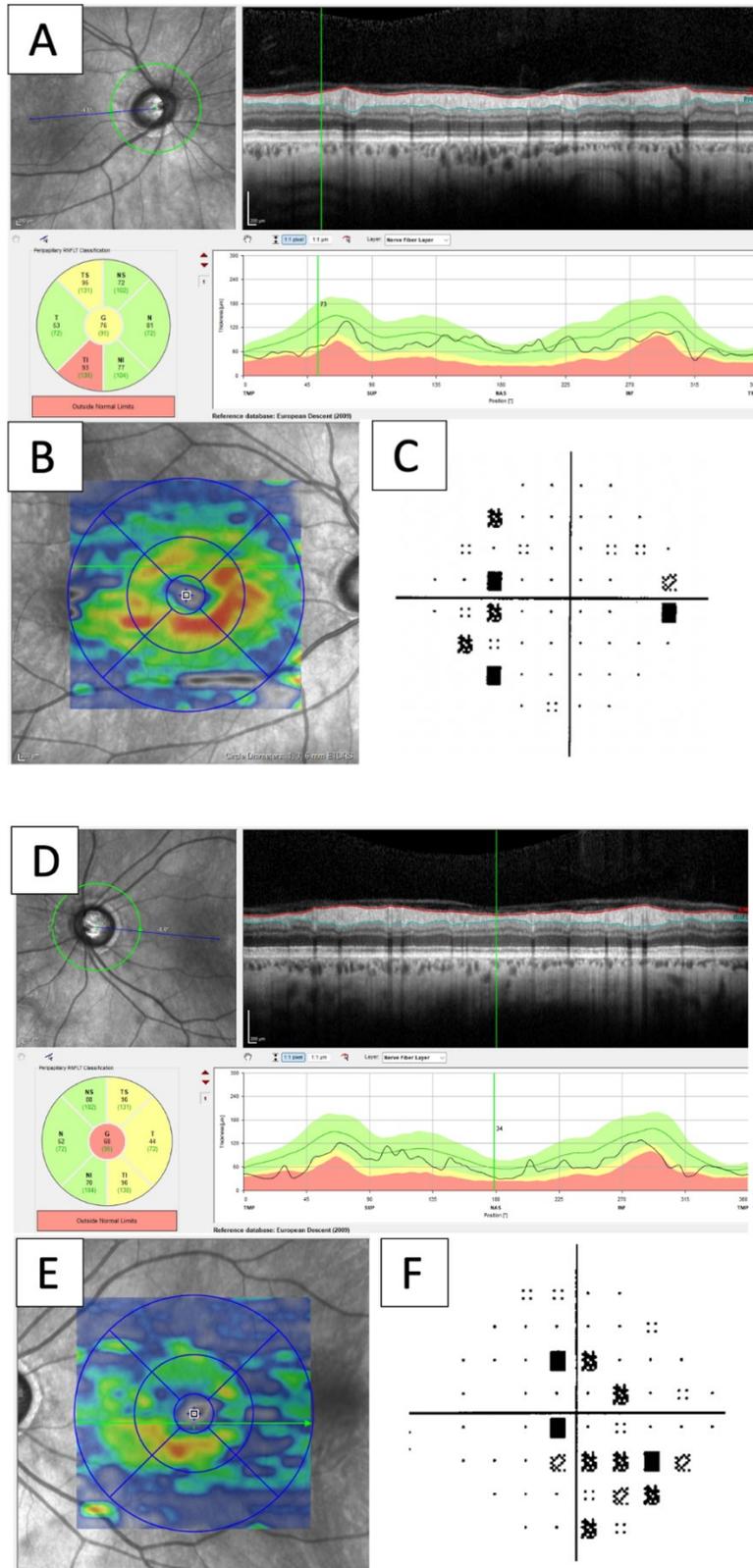


Figura 9. Afectación de la OCT y del CV en un paciente con GNT.

Las imágenes A, B y C muestran el análisis de CFNR, CG y CV respectivamente del ojo derecho de un paciente con GTN, Las imágenes D, E

y F, muestran los mismos análisis, pero del ojo izquierdo. En ambos ojos se observa un aumento de la excavación papilar con disminución de los sectores temporales de la CFNR, así como un defecto en las CG. En el ojo derecho se observa un escotoma nasal, mientras que en el izquierdo un escotoma nasal inferior con afectación central.

1.7.4 Diferencias entre el Glaucoma de Ángulo Abierto y el Glaucoma de tensión normal

Aunque la clínica y los hallazgos entre ambas entidades son similares, existen algunas diferencias que hacen suponer la influencia de otros factores implicados en el desarrollo del GTN.

1.7.4.1 Morfología de la cabeza del nervio óptico

Algunos autores han argumentado que podría haber una morfología ligeramente diferente de la cabeza del nervio óptico en el GTN. Algunos estudios sugieren que los discos son más grandes y las excavaciones más grandes y profundas en pacientes con GTN en comparación con los pacientes con GPAA de alta presión (227–231). Además, los bordes de los anillos neuroretinales no están bien definidos, son más delgados y tienen forma de platillo, especialmente en las zonas temporal e inferior (228).

1.7.4.2 Hemorragias de disco

La hemorragia del disco es un importante factor de riesgo para el inicio y la progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa, especialmente en el GTN

(232,233). Esta hemorragia se presenta como una hemorragia aislada en forma de astilla o llama dentro o en el margen del disco óptico, o en la retina peripapilar extendiéndose hasta el borde del disco (232).

Se han identificado varios factores de riesgo para la aparición de hemorragias en el disco en pacientes con GTN, incluyendo migraña, menor anchura del borde neuroretinal basal, baja PA sistólica, baja presión de perfusión arterial ocular media y el uso de bloqueadores β sistémicos (180).

La aparición de defectos en la CFNR es más frecuente en pacientes con GTN que presentan hemorragia del disco, y estos defectos se ubican en la misma región que la hemorragia (234). De hecho, estudios han mostrado que la deformación o disrupción de la LC precede a la hemorragia del disco, con alteraciones que se correlacionan espacialmente con la ubicación de la hemorragia (235).

1.7.4.3 Células ganglionares

En el GTN la pérdida del grosor de las CG es más localizada, especialmente en el hemicampo inferior, en comparación con la pérdida difusa observada en el GPAA (236,237). De hecho, los parámetros de CCG perimacular podrían ser una buena alternativa o complemento a las mediciones de la CFNR para el diagnóstico e investigación en pacientes con GTN.

1.7.4.4 Grosor coroideo

Aunque existe controversia, se ha objetivado adelgazamiento del GC peripapilar en ojos con GTN en comparación con ojos de sujetos con GPAA o normales (238), sin embargo, dicho adelgazamiento no se correlaciona con la severidad del glaucoma en los pacientes con GTN. Por otro lado, no se han encontrado diferencias entre el GC macular en ojos con GTN, GPAA o normales (239,240).

1.7.4.5 Tejido prelaminar

Se ha reportado que el tejido prelaminar es significativamente más delgado en el grupo de GPAA de alta presión que en el grupo de GTN, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad. Además, el grosor prelaminar se correlaciona negativamente con la PIO en ambos grupos, lo que apoya la hipótesis de la compresión mecánica en la etiopatogenia del glaucoma (241).

1.7.4.6 Lámina cribosa

Los pacientes con GTN tienen una LC más delgada que aquellos con GPAA de alta presión, incluso en etapas tempranas. Además, los pacientes con GTN y hemorragias del disco mostraron una LC más delgada que los que no presentaron hemorragias (242).

Además, se ha objetivado que en pacientes con GTN y defectos unilaterales de CV los ojos afectados tienen una LC más delgada que los ojos sin defectos. Incluso los ojos aparentemente normales de estos pacientes muestran una LC más delgada comparada con ojos de control (243,244).

1.7.4.7 Defectos del campo visual

Los defectos del CV en GTN son significativamente más profundos y cercanos a la fijación que en otros tipos de glaucoma (245).

Los pacientes con GTN y defectos en el hemisferio superior tenían tasas de progresión significativamente más rápidas que aquellos con defectos en el hemisferio inferior, con una diferencia más pronunciada en las zonas central y nasal (246). En defectos iniciales del CV, no se observaron diferencias en las tasas de progresión entre pacientes con escotomas centrales y aquellos con defectos periféricos (247).

1.7.4.8 Grosor corneal central:

En lo referente al grosor corneal objetivado en pacientes con GTN, diferentes estudios han reportado un grosor corneal central medio más delgado en los GTN que en ojos normales, en GPAA con PIO elevada y en sujetos con hipertensión intraocular (248,249), sin embargo, otros estudios no encontraron diferencias entre dichos grupos (250–252).

Además, un estudio japonés ha encontrado una asociación entre el grosor corneal central y la desviación media de los defectos del CV en pacientes con GTN, mientras que otro estudio no encontró una relación entre el grosor corneal central y la pérdida del CV o la progresión del CV. Esto sugiere que la relación entre el grosor corneal y el GTN sigue siendo incierta (253).

1.7.5 Diagnóstico diferencial del glaucoma de tensión normal

El GTN puede confundirse con otras afecciones distintas al glaucoma. Por ello, es crucial diferenciar el glaucoma de otras neuropatías ópticas ya que el tratamiento adecuado variará considerablemente. Los defectos del CV en algunas de estas condiciones pueden presentar similitudes con los observados en el GTN, e incluso pueden progresar (253).

Dentro del diagnóstico diferencial deberemos considerar diversas posibilidades. Estas incluyen anomalías congénitas como el coloboma, la foseta del nervio óptico y los discos ópticos miópicos, así como el adelgazamiento fisiológico debido a un canal escleral grande. Además, se deben tener en cuenta drusas del nervio óptico, lesiones compresivas del nervio óptico y el quiasma, así como neuropatía óptica isquémica anterior y posterior. También es importante considerar la posibilidad de neuropatía óptica tóxica o nutricional, como la causada por metanol o deficiencia de

vitamina B12 (254). Estos diferentes diagnósticos deben ser evaluados cuidadosamente para proporcionar un tratamiento adecuado y oportuno.

Además, a la hora de diagnosticar un GTN se deben tener otras consideraciones. Por un lado, Los pacientes con una PIO "normal" en la consulta médica pueden experimentar presiones más elevadas fuera del horario de consulta. La medición de la PIO diurna puede ser útil para determinar los objetivos de PIO al identificar las presiones máximas y la fluctuación de la PIO, pero no captura los patrones nocturnos de la misma. Además, la PIO elevada puede estar enmascarada en pacientes que toman medicamentos sistémicos, especialmente betabloqueantes sistémicos. Por otro lado, algunos pacientes con aparente GTN pueden tener lecturas de tonometría artificialmente bajas debido a una biomecánica corneoescleral alterada, la cual puede ser indicada por una córnea central delgada. De manera similar, el adelgazamiento de la córnea en pacientes que se han sometido a cirugía refractiva puede subestimar la verdadera PIO (250,253,254).

La evaluación clínica en pacientes con GTN debe seguir los mismos principios que la de cualquier otro glaucoma de ángulo abierto. Además, el médico debe revisar cuidadosamente la historia clínica del paciente en busca de condiciones que puedan causar una apariencia del nervio óptico y/o defectos del CV similares a los observados en el GTN; estas condiciones incluyen hemorragias sistémicas significativas asociadas con PA baja, infarto de miocardio o shock (214,253).

1.7.6 Pronóstico y Tratamiento del glaucoma de tensión normal

El objetivo inicial del tratamiento del GTN suele ser lograr una reducción de la PIO cercana al 30% desde un valor basal determinado (151). Una vez establecida esta reducción, se recomiendan evaluaciones de rutina con ajustes individualizados de la presión objetivo según la gravedad basal del daño al

nervio óptico y la pérdida del CV, los riesgos potenciales de la terapia, las condiciones comórbidas y la expectativa de vida del paciente. La presión objetivo puede ser reevaluada y ajustada durante las visitas de seguimiento para preservar la función visual. El tratamiento del GTN generalmente se recomienda a menos que se determine que la neuropatía óptica se encuentre estable (183,227,255).

También se ha puesto de manifiesto que la fluctuación a largo plazo de la PIO está asociada con la progresión del GTN, incluso en pacientes con una PIO media baja, por lo que los tratamientos que mitigan la fluctuación de la PIO pueden beneficiar a los pacientes con GTN (256). Por su parte, en los pacientes con GTN altamente miopes la reducción de la PIO es especialmente beneficiosa para la prevención de la progresión del CV (257).

El tratamiento del GTN no difiere significativamente del de otros glaucomas de ángulo abierto (96,258). Puede requerir tratamiento con fármacos hipotensores o con cirugías filtrantes. La cirugía hipotensora constituye un reto terapéutico en estos pacientes, ya que al partir de PIO más bajas, existe un mayor riesgo de hipotensiones postoperatorias y sus complicaciones asociadas.

En cuanto al tratamiento tópico médico, los análogos de prostaglandinas son la opción de medicamento más habitual para el manejo contemporáneo del GTN (259). Sin embargo, existen dudas sobre si tratar el GTN con medicamentos tópicos β -bloqueantes debido a su asociación con una presión de perfusión ocular baja y, de hecho, se han reportado casos de una alta tasa de progresión glaucomatosa en pacientes tratados con timolol (140,260).

Diferentes estudios pusieron de manifiesto que los medicamentos antiglaucomatosos recetados en monoterapia no lograron la reducción de presión sugerida del 30%. Los análogos de prostaglandinas (latanoprost y bimatoprost), los betabloqueantes y los agonistas alfa-adrenérgicos redujeron

la presión entre un 16% y un 20% cuando se usan en monoterapia (96,261). Entre las combinaciones fijas de medicamentos, el compuesto de dorzolamida-timolol redujo el 23.7% de la PIO inicial (262), y las gotas combinadas de brimonidina-timolol redujeron la PIO un 23% después de 12 semanas de uso en pacientes con GTN (263), sin embargo, se ha reportado que los pacientes tratados con brimonidina tenían menos probabilidades de presentar progresión del CV a pesar de la disminución comparable de la PIO debido a un posible efecto neuroprotector (264).

Por lo tanto, el tratamiento del GTN requiere un enfoque individualizado que considere la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo, la respuesta al tratamiento y las comorbilidades. La reducción de la PIO sigue siendo el pilar del tratamiento, pero la elección de la terapia y el seguimiento deben adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente (151,255,265,266).

Por otro lado, las recientes investigaciones sobre la teoría vascular del GTN han subrayado la importancia de prestar atención a la salud cardiovascular en estos pacientes. Por ello, se recomienda (99,255,267):

- Evitar el uso de beta-bloqueadores tópicos no selectivos por la noche.
- Evitar, si es posible, cualquier medicación antihipertensiva sistémica por la noche.
- Implementar una dieta rica en antioxidantes.
- En pacientes con enfermedades sistémicas, uso de medicamentos para reducir lípidos en casos de hiperlipidemia, combinado con una dieta controlada en porciones que incluya verduras de hoja verde y pescado, así como la realización de ejercicio regular. En diabéticos se recomienda realizar un buen control del azúcar en sangre (especialmente con metformina) y en pacientes con demencia el uso de memantina (267).

Por otro lado, hay estudios sobre medicamentos que actúan sobre el flujo sanguíneo ocular. Los bloqueadores de los canales de calcio, como la nimodipina, han demostrado normalizar el flujo sanguíneo retiniano en pacientes con GTN y síntomas vasoespásticos y han aumentado el flujo sanguíneo y coroideo (268,269). Sin embargo, sus posibles beneficios deben ser validados en ensayos clínicos aleatorizados.

Las dificultades que implica la reducción de la PIO en sujetos que ya presentan una PIO dentro del rango normal, así como la ausencia de otros tratamientos efectivos para prevenir el deterioro de la neuropatía, resaltan la necesidad de realizar nuevos estudios para mejorar nuestra comprensión sobre la fisiopatología de esta enfermedad con el objetivo de permitir el desarrollo de tratamientos dirigidos frente a la etiología del GTN.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Las hipotensiones nocturnas, especialmente el patrón *overdipper* que se relaciona con hipotensiones marcadas durante la noche, se han vinculado a diversas patologías del globo ocular, incluido el glaucoma. La fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha esclarecido completamente, habiéndose sugerido una naturaleza multifactorial. En muchos subtipos de glaucoma, como el GPAA el principal factor asociado es el aumento de la PIO. Sin embargo, en otros subtipos, como el GTN, en los que los valores de PIO se encuentran dentro del rango normal, parece que otros factores implicados cobran más importancia.

Se han propuesto diversas teorías sobre los posibles mecanismos que intervienen en el GNT, entre las que se incluye la presencia de hipotensiones nocturnas, en concreto el patrón *overdipper*, pero su fisiopatología aún no se ha esclarecido. Sin embargo, mejorar la comprensión de los factores implicados es fundamental para mejorar el tratamiento de estas patologías, que en la actualidad se basa principalmente en la disminución de la PIO, existiendo un porcentaje de pacientes no desdeñable que continúa progresando hasta la pérdida del CV.

Dado que la neuropatía óptica glaucomatosa, tanto en el GPAA como en el GTN, presenta cambios característicos en la cabeza del nervio óptico, es razonable suponer que las hipotensiones nocturnas, en la medida en que son responsables del GTN, podrían provocar alteraciones anatómicas en esta región. Estas hipotensiones podrían afectar tanto a la LC, una estructura crucial para los axones del nervio, como a las estructuras adyacentes, como el grosor coroideo. Además, es posible que también causen alteraciones en el flujo sanguíneo ocular, lo que podría desencadenar problemas de perfusión e isquemia crónica.

Basándonos en lo anteriormente comentado elaboramos tres hipótesis:

- El ritmo circadiano de la PA caracterizado por hipotensiones marcadas durante el período nocturno, especialmente en el patrón *overdipper*, provoca alteraciones en la posición o en el tamaño de la LC a lo largo del día. Se hipotetiza que estas fluctuaciones de la PA pueden inducir un desplazamiento dinámico de la LC, afectando la estructura y la función del nervio óptico.
- El patrón *overdipper* está asociado con alteraciones vasculares focales a nivel del globo ocular, lo que puede generar cambios en el GC a lo largo del día.
- Los sujetos con patrón *overdipper* presentan una disminución del flujo sanguíneo ocular, lo que conduce a fenómenos de hipoperfusión e isquemia. Esta reducción en el suministro sanguíneo podría contribuir al desarrollo y progresión de patologías oculares, como el glaucoma.

3. OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Determinar posibles alteraciones del GC y de la LC asociadas al patrón *overdipper* para identificar posibles mecanismos de daño del nervio óptico.
- Analizar la relación entre la disminución de la PA y otras alteraciones vasculares oculares mediante el análisis del GC en los sujetos con patrón *overdipper* y sujetos con patrón no *overdipper* tanto a primera hora de la mañana como por la tarde.
- Determinar la posible asociación entre las hipotensiones nocturnas y el daño en la cabeza del nervio óptico mediante el análisis de la posición y del grosor de la LC tanto en la mañana como en la tarde de sujetos con patrón *overdipper* y no *overdipper*.

Objetivos secundarios:

- Analizar la prevalencia de los diferentes patrones de PA medidos mediante MAPA en nuestro medio.
- Valorar la presencia de daño en la CCG y de alteraciones del nervio óptico de los sujetos *overdipper* sin diagnóstico previo de glaucoma.
- Conocer la asociación de la aterosclerosis con las hipotensiones nocturnas mediante la determinación del grosor de la íntima-media carotídea en sujetos con patrón *overdipper*.
- Medir el flujo sanguíneo de la arteria oftálmica para conocer el estado del flujo ocular en sujetos con patrón *overdipper*.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue llevado a cabo en el departamento de oftalmología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). La selección de participantes se realizó en dos centros de salud, específicamente en el Centro de Atención Primaria la Montaña y en el centro de salud de Isabel II. Se tratan de dos centros de salud de carácter urbano, asociados a la ciudad de Santander, que atienden a una población aproximada de 15000 habitantes y 19000 habitantes respectivamente.

Previo a su inclusión en el estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Cabe destacar que el protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética e Investigación de Medicamentos de Cantabria (CEIM-Cantabria), bajo el número de referencia 2020.129.

4.1 Selección de participantes

El proceso de selección de participantes para este estudio se fundamentó en la revisión de los registros de MAPA (Tonoport V, Berlin, Germany) realizados entre los años 2019 y 2020 en dos centros de salud específicos. Se recopilaron y registraron los datos de la PA sistólica diurna, la PA sistólica nocturna, la PA diastólica diurna y la PA diastólica nocturna de cada participante.

Además, se calculó el porcentaje de variación de la PA nocturna en comparación con la diurna, tanto a nivel sistólico como diastólico, proporcionando una visión detallada de la dinámica de la PA de cada individuo a lo largo del día y la noche.

Posteriormente, los registros fueron clasificados según los diferentes patrones de variabilidad de la PA definidos en la literatura: *no dipper*, *dipper*, *overdipper* y *riser*. Esta clasificación permitió identificar y agrupar a los

participantes en categorías específicas, facilitando el análisis comparativo entre los distintos patrones y seleccionar específicamente a aquellos individuos que presentaban el patrón *overdipper* dado su interés particular en el contexto de la investigación.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de selección de pacientes para someterse a las evaluaciones oftalmológicas en el marco de este estudio se fundamentaron en varios parámetros. En primer lugar, se estableció como criterio primordial de inclusión la capacidad de realizar un examen oftalmológico en un lapso inferior a un año desde la realización del MAPA. Este requisito temporal garantiza la proximidad entre las mediciones de la PA y las evaluaciones oftalmológicas, minimizando así posibles variaciones temporales que podrían afectar la interpretación de los resultados.

En cuanto a los criterios oftalmológicos de inclusión, se estipuló que los sujetos debían presentar un error refractivo de menos de -6,0 dioptrías esféricas o 3 dioptrías cilíndricas. Esta restricción se justifica en base a que los grandes defectos refractivos han sido asociados con cambios en la morfología de las estructuras del nervio óptico y la retina, los cuales podrían constituir un factor de confusión en el análisis de los resultados.

Considerando que el grosor de las capas retinianas está relacionado tanto con el glaucoma como con otras afecciones retinianas, se procedió a excluir a aquellos pacientes con antecedentes de glaucoma o con PIO superior a 21 mm Hg. Asimismo, se excluyeron individuos con otras patologías oculares, como neuritis óptica, retinopatía diabética o degeneración macular. Se adoptó esta medida con el propósito de garantizar la homogeneidad de la muestra y minimizar posibles interferencias en la interpretación de los resultados.

Además, se excluyeron sujetos con opacidades ópticas clínicamente relevantes o imágenes de baja calidad debido a una fijación inestable o cataratas severas. Si bien se permitió la participación de pacientes con cataratas leves a moderadas, únicamente se consideraron para el análisis las imágenes de alta calidad. Esta decisión se tomó con el objetivo de asegurar la fiabilidad y precisión de los datos obtenidos en el estudio.

4.3 Evaluación clínica

Cada participante seleccionado para este estudio fue sometido a una evaluación oftalmológica completa, diseñada para descartar las principales patologías oculares. Esta evaluación, realizada por un evaluador entre las 17:30 y las 19:00 horas, incluyó una serie de procedimientos cuyo objetivo fue asegurar la precisión y la fiabilidad de los resultados obtenidos.

En primer lugar, se llevó a cabo la determinación de la agudeza visual mejor corregida, utilizando optotipos estandarizados. Cada participante fue evaluado individualmente, registrando sus respuestas visuales según la escala decimal, una medida comúnmente utilizada en la práctica oftalmológica para expresar la agudeza visual.

Seguidamente, se procedió a medir la PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann, una técnica considerada el *gold standard*.

La evaluación refractiva, destinada a determinar la corrección óptica necesaria en cada paciente, se realizó mediante el uso de un autorefractómetro Canon RK-F1 (Canon USA Inc., Lake Success, NY, EE. UU.).

Además, se llevó a cabo una exploración con lámpara de hendidura para la evaluación de las estructuras oculares anteriores, incluyendo la córnea, el iris y el cristalino. Este examen permite detectar anomalías oculares tales como

cataratas, alteraciones corneales o signos de inflamación, que podrían afectar la salud ocular del individuo.

Por otro lado, se realizó un examen de fondo de ojo para evaluar la salud de la retina y el nervio óptico. Este procedimiento permite detectar signos de enfermedades oculares como la retinopatía diabética, la degeneración macular u otras patologías que puedan afectar la función visual del paciente.

Por último, se llevó a cabo una biometría utilizando el biómetro óptico Lenstar LS 900 (Haag-Streit AG, Bloss Switzerland). Esta evaluación se realizó para determinar el grosor corneal central, un parámetro fundamental en la interpretación de la PIO, así como la longitud axial del globo ocular.

4.4 Procedimiento de tomografía de coherencia óptica

El estudio de OCT se llevó a cabo en dos sesiones. Todos los participantes reclutados en este estudio fueron sometidos a evaluación tanto en la mañana temprano (de 8 a 9 am) como en la tarde (de 6 a 7 pm). Los exámenes de OCT se realizaron con un dispositivo de OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) y fueron realizados por el mismo evaluador.

Antes de la realización de cada examen, se aplicaron medidas estándar para garantizar condiciones óptimas de imagen y se instruyó a los participantes para que mantuvieran una fijación estable durante el escaneo, minimizando así los artefactos relacionados con el movimiento ocular.

Durante cada sesión de OCT, se adquirieron imágenes de alta resolución de las estructuras oculares relevantes, incluyendo la retina, la coroides, el nervio óptico y la LC. Los datos obtenidos fueron procesados y analizados utilizando el software específico para la segmentación y medición precisa de las capas retinianas y estructuras relacionadas.

4.4.1 Evaluación de la capa de células ganglionares

La evaluación de la CCG se llevó a cabo utilizando las imágenes obtenidas mediante el análisis del polo posterior. En este protocolo, se traza una línea de referencia que conecta el centro del disco óptico con el centro de la fóvea, a lo largo de la cual se adquieren 61 escaneos lineales (1024 A/escaneo lineal) paralelos. Posteriormente, el software realiza un análisis promedio de las capas retinianas en cada uno de los sectores de 8x8 ($3^{\circ}\times 3^{\circ}$), que conforman los 64 sectores en total. En este estudio, se priorizó el análisis de los 16 sectores centrales (4x4), como se ha reportado en investigaciones previas (125,270), dado que el daño glaucomatoso tiende a manifestarse inicialmente en el centro de la mácula. Estos 16 sectores fueron numerados según se muestra en la Figura 10. Todas las imágenes fueron examinadas por un investigador para detectar posibles errores de segmentación o de centrado.

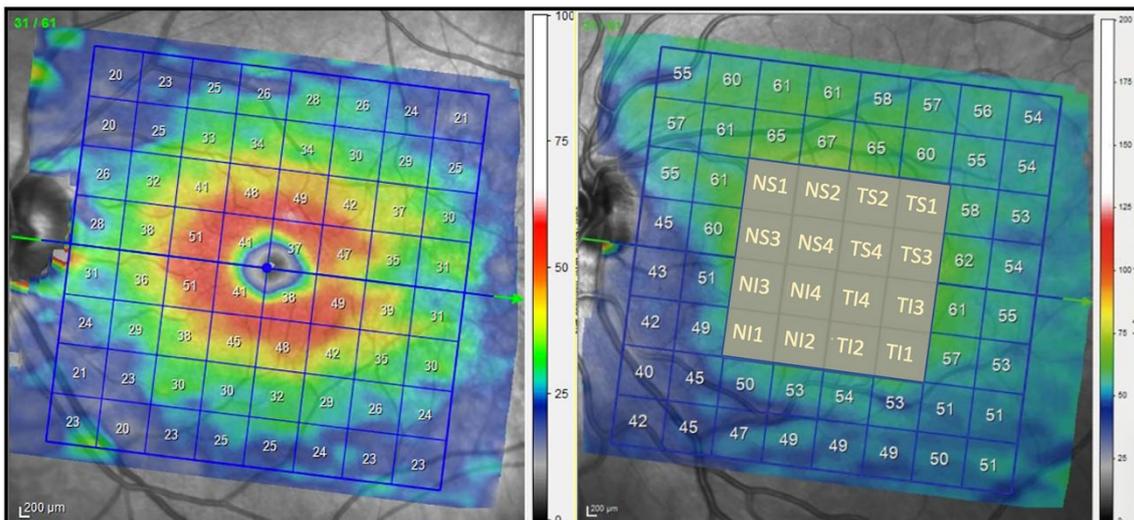


Figura 10. Medición de las Células Ganglionares.

En esta imagen se presentan las mediciones de los 16 sectores centrales de la CCG utilizando el protocolo de análisis del polo posterior. Cada sector está identificado con las siguientes abreviaturas: NS (Nasal Superior), TS (Temporal Superior), NI (Nasal Inferior) y TI (Temporal Inferior).

4.4.2 Evaluación del nervio óptico

El análisis del nervio óptico en este estudio se llevó a cabo utilizando dos métodos complementarios. En primer lugar, se utilizó la evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (pCFNR). Esta técnica consiste en obtener una imagen transversal del área peripapilar, definida como un círculo de 3,45 mm de diámetro centrado en el disco óptico. Este enfoque permite una evaluación detallada de la distribución del grosor de la pCFNR alrededor del disco óptico, proporcionando mediciones específicas en seis sectores: temporal superior, temporal, temporal inferior, nasal inferior, nasal y nasal superior, además de un valor promedio. Esta evaluación es fundamental para detectar posibles anomalías en el grosor de la pCFNR, que pueden ser indicativas de daño o enfermedad del nervio óptico. Además, proporciona una representación visual de la segmentación de la capa de fibras nerviosas y si el grosor medido se encuentra dentro de los rangos considerados normales según la base normativa establecida. La Figura 11 ilustra este proceso.

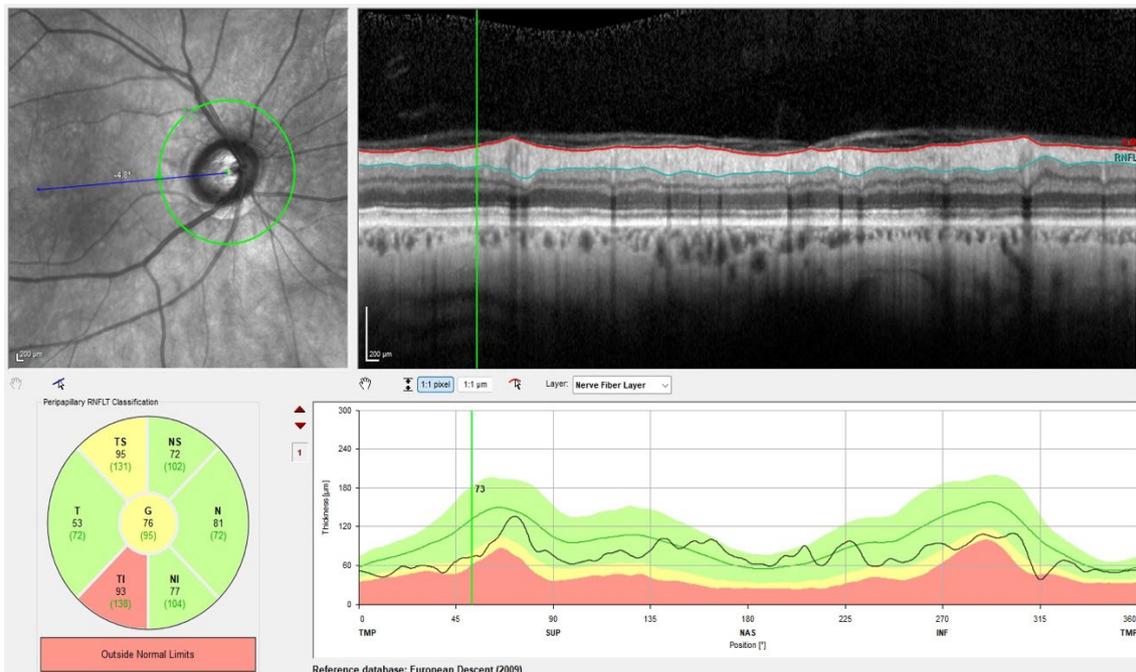


Figura 11. Evaluación de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.

La figura presenta el análisis del nervio óptico utilizando el protocolo de la medición de la CFNR mediante OCT Spectralis en un sujeto con un patrón overdipper. Este protocolo de evaluación mide el grosor de la CFNR en un anillo de 3,45 mm centrado en el disco óptico. En la figura se muestran los resultados por sectores, que incluyen temporal superior, temporal, temporal inferior, nasal inferior, nasal y nasal superior, así como el valor promedio del grosor de la CFNR en cada sector.

Además, se empleó el protocolo de BMO-MRW para analizar el nervio óptico. Este protocolo calcula la distancia mínima entre la apertura de la membrana de Bruch y la membrana limitante interna, proporcionando una medida precisa del grosor del borde del nervio óptico.

El BMO-MRW ofrece una evaluación detallada de la morfología del nervio óptico al segmentar el área en seis sectores específicos: temporal superior, temporal, temporal inferior, nasal inferior, nasal y nasal superior, además de un valor promedio central. Este enfoque permite identificar cambios sutiles en la estructura del nervio óptico que podrían no ser evidentes mediante otros métodos de medición. Como en el caso del análisis de la pCFNR, el protocolo BMO-MRW también proporciona una representación visual de la segmentación del anillo neuroretiniano. La Figura 12 ilustra este proceso, mostrando los resultados de las mediciones del BMO-MRW en los diferentes sectores del nervio óptico y, también, la representación gráfica de la segmentación y el análisis de grosor.

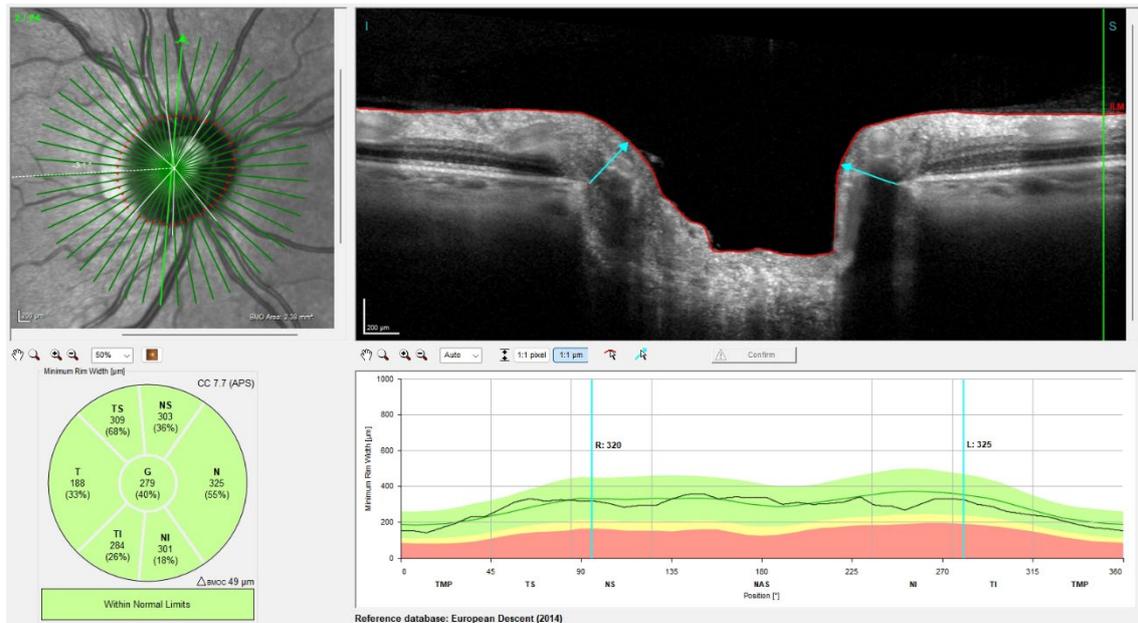


Figura 12. Protocolo de Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width (BMO-MRW).

Esta figura ilustra el análisis del nervio óptico utilizando el protocolo de BMO-MRW en un sujeto con un patrón overdipper. En este protocolo, se mide la distancia mínima entre la apertura de la membrana de Bruch y la membrana limitante interna (fechas azules), lo que proporciona información detallada sobre la morfología del nervio óptico.

4.4.3 Evaluación del grosor coroideo

Para evaluar con precisión el GC se aplicó la técnica de imagen de profundidad mejorada (*Enhanced Depth Imaging*, EDI) para capturar imágenes de la mácula con una resolución óptima. Este enfoque proporciona una visualización detallada de la estructura coroidea en secciones tanto horizontales como verticales. Posteriormente, se realizó una medición manual del GC en cada imagen, dividiendo la región de interés en siete segmentos equidistantes, mediante intervalos de 500 micras. Es importante destacar que la medición central se ubicó en la zona subfoveal. La estrategia de

segmentación se representa de forma gráfica en la Figura 13, donde se indican los puntos de análisis a lo largo del eje horizontal.

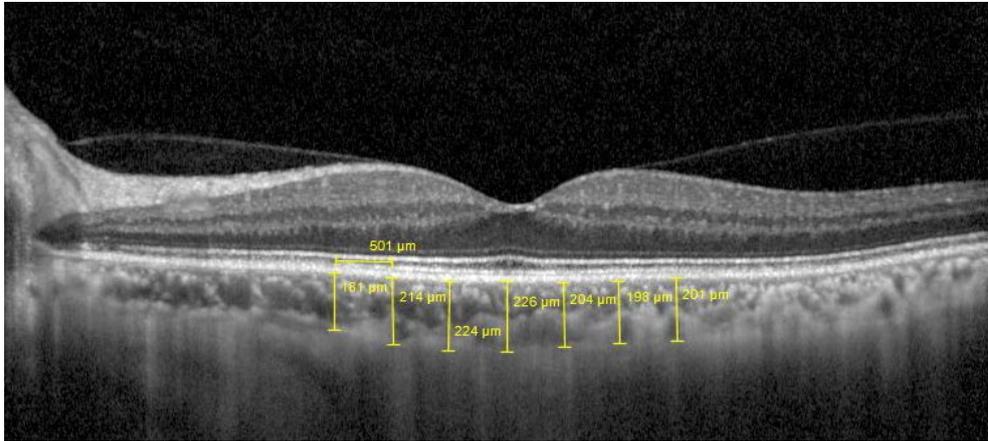


Figura 13. Medición del grosor coroideo.

La medición manual del GC se realizó en siete sectores distintos, cada uno separado por una distancia de 500 micras. Este procedimiento asegura una evaluación detallada de la variabilidad del GC a lo largo de diferentes áreas del ojo, facilitando la detección de anomalías localizadas.

4.4.4 Evaluación de la lámina cribosa

En este estudio, la LC se examinó en una imagen vertical del nervio óptico utilizando la aplicación EDI. Se realizó una medición manual de la distancia bruch-bruch, que proporciona una referencia anatómica esencial para la localización de la LC.

Para una evaluación detallada, se tomaron medidas de la LC en puntos específicos correspondientes al 25%, 50% y 75% de esta distancia bruch-bruch (Véase Figura 14). En estas regiones, se registraron la posición del tejido preliminar y la distancia desde el inicio hasta el final de la LC, lo que ofrece

una comprensión completa de su morfología y ubicación relativa dentro del nervio óptico. La determinación del tamaño de la LC se realizó restando el valor de la distancia al inicio de la LC del valor de la distancia al final de la LC.

Es importante destacar que todas estas mediciones realizadas del GC y de la LC se llevaron a cabo utilizando la herramienta de calibración manual del software *Spectralis*, por un investigador enmascarado, lo que garantiza la precisión y objetividad en la evaluación de los datos.

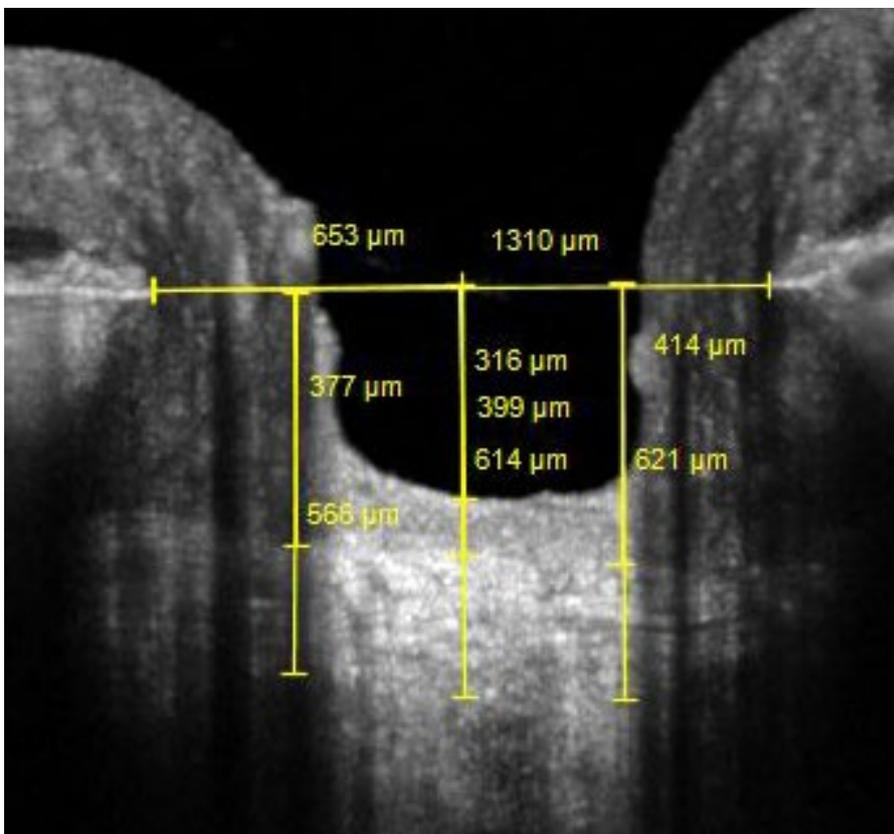


Figura 14. Medición de la LC.

La distancia Bruch-Bruch se corresponde con 1310 micras. Las medidas del 25% de la LC son 377 micras para el inicio de la LC y 566 micras para el final de la LC, resultando en un tamaño de la LC de 189 micras ($566-377=189$). Las medidas al 50% corresponden a 316 micras para la distancia

al tejido prelaminar, 399 micras para el inicio de la LC, y 614 micras para el final de la LC, con un tamaño de la LC de 215 micras (614-399=215). Por último, las medidas al 75% corresponden a 414 micras para el inicio de la LC y 621 micras para el final de la LC, con un tamaño de la LC de 207 micras (621-414=207).

4.5 Estudio ecográfico

El estudio mediante ecografía de la íntima-media carotídea y de la arteria oftálmica se realizó con el ecógrafo SonoScape, Digital color doppler ultrasound system, Model S12 y el transductor de Linear Array 12,0-5,0 MHz, situado en el centro de salud de La Montaña. Dicho estudio fue realizado de manera conjunta por 3 evaluadores en horario de tarde entre las 17:00 y las 19:00 horas.

4.5.1 Evaluación del grosor de la íntima-media carotídeo

Para el estudio del GIM carotídeo, se realizaron exploraciones mediante secciones longitudinales, con la cabeza del sujeto rotada 45° hacia el lado contralateral al explorado y el cuello en posición neutra y en dirección anteroposterior. Se realizó una ecografía de la carótida derecha e izquierda de cada individuo.

El procedimiento se centró en la zona próxima a la bifurcación carotídea, donde la arteria carótida común se divide en arteria carótida interna y externa. La medida se obtuvo en la pared posterior de la arteria carótida común, colocando los cursores en la porción más superficial de la interfase. Se realizaron tres medidas de GIM carotídeo para evaluar con precisión el grosor de esta capa arterial como muestra la Figura 15. Además, para aumentar la

robustez del estudio y minimizar posibles variaciones, también se calculó y analizó el promedio de las tres medidas obtenidas.

La media de las medidas así como el valor máximo obtenido de las tres medidas, se registró y clasificó según los percentiles obtenidos de referencia para la población española (89).

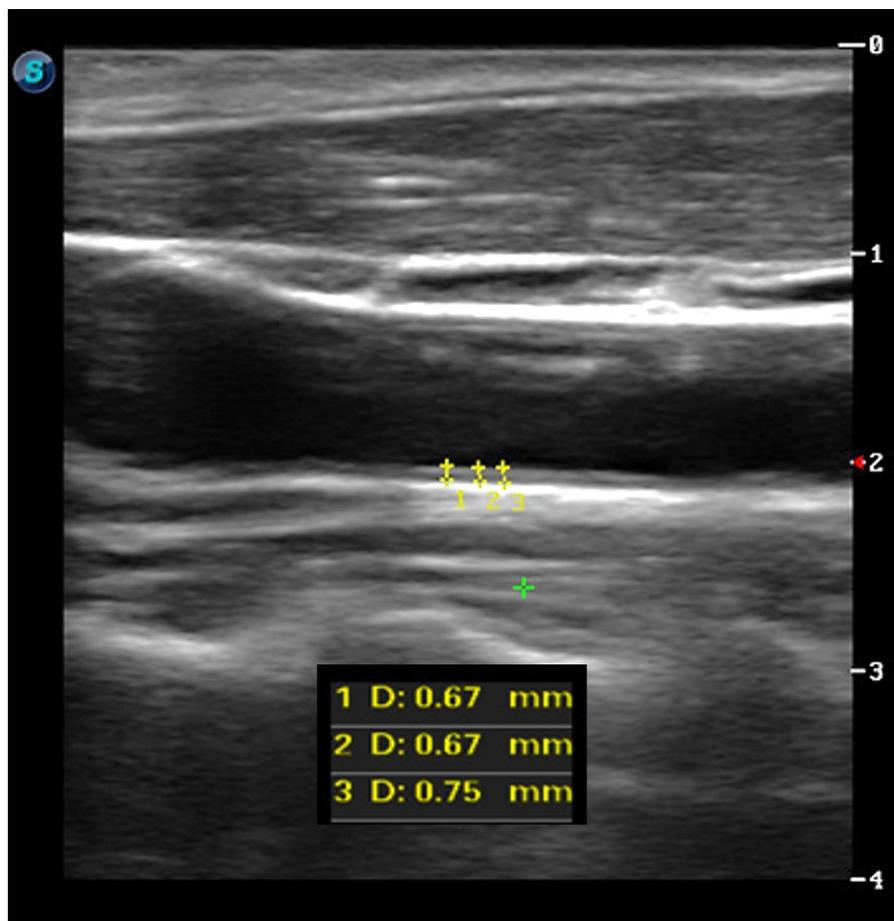


Figura 15. Medidas del grosor de la íntima-media carotídeo.

La figura representa la arteria carótida común mediante ecografía, siendo el lado izquierdo el correspondiente a la bifurcación carotídea. Se ilustran las tres mediciones realizadas en la pared posterior de la arteria.

4.5.2 Evaluación del flujo de la arteria oftálmica

Para realizar la evaluación del flujo en la arteria oftálmica, se utilizó un método no invasivo basado en la retrodispersión del ultrasonido por los elementos formados en los vasos sanguíneos. La medición de los cambios de frecuencia causados por el efecto Doppler proporciona información sobre la velocidad del flujo sanguíneo y permite obtener datos sobre la resistencia vascular y la perfusión sanguínea en la arteria.

Una vez localizada la arteria oftálmica, se monitorizó el flujo sanguíneo a lo largo del ciclo cardíaco. Con la herramienta de medida automática, se determinó la velocidad del flujo sanguíneo en el pico sistólico (PS), que representa la máxima velocidad del flujo durante la contracción del corazón, y se registró la velocidad del flujo al final de la diástole (ED), que es la velocidad del flujo sanguíneo justo antes de la siguiente contracción cardíaca (ver figura 16). Con los valores de PS y ED obtenidos, el software calculó el índice de resistencia (RI) utilizando la fórmula:

$$\text{Índice de Resistencia} = \frac{PS - ED}{PS}$$

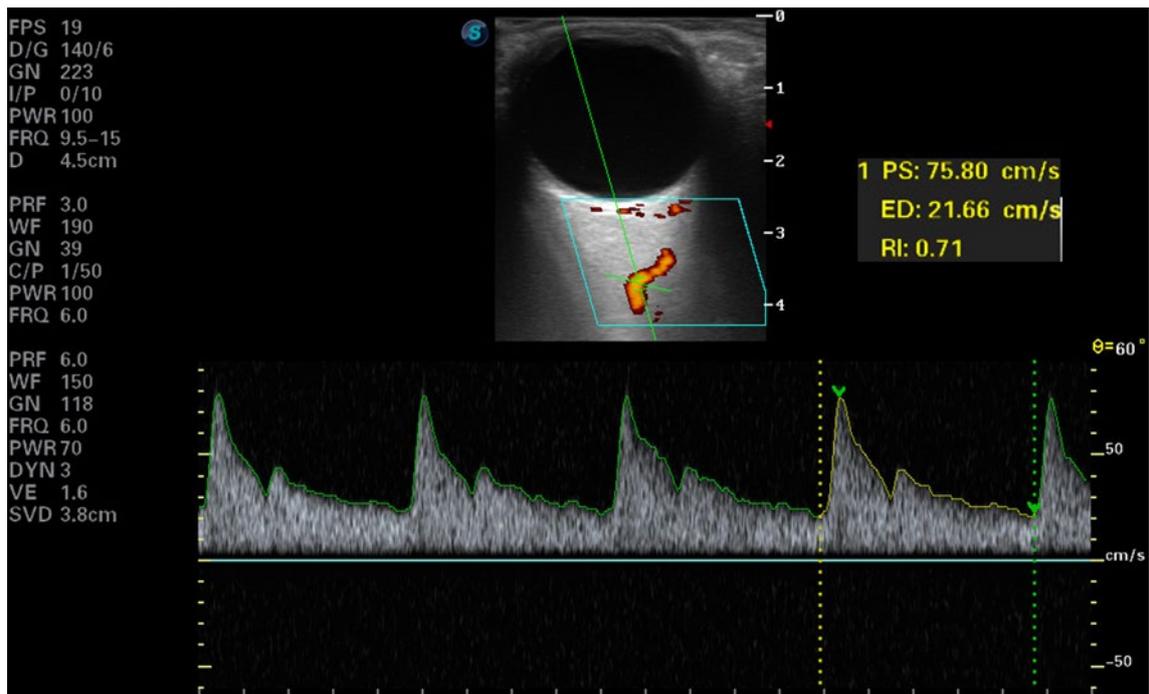


Figura 16. Medición del flujo en la arteria oftálmica.

La imagen muestra una ecografía de la arteria oftálmica, donde se registran los flujos sanguíneos pulsátiles. El software automático mide la velocidad del flujo en el PS y en el ED, representadas con flechas verdes respectivamente. Además, el dispositivo también calcula el RI.

4.6 Análisis estadístico

En el presente estudio, se realizó un análisis estadístico con el objetivo de examinar las posibles asociaciones entre las variables de interés y los diferentes patrones de variabilidad de la PA. Para verificar la normalidad de la distribución de los datos y determinar el tipo apropiado de prueba estadística, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Como las variables no seguían una distribución normal, posteriormente se realizaron test no paramétricos para el análisis de los datos.

Para comparar las medias de las variables de interés, como el grosor de la CCG, la pCFNR, BMO-MRW, el GC, la posición de la LC, el grosor de la íntima-media carotídea y las variables del flujo de la arteria oftálmica se empleó la prueba U de Mann-Whitney. Esta prueba no paramétrica es adecuada para comparar las medianas de dos grupos independientes cuando los datos no siguen una distribución normal.

Además, se utilizó la prueba de Wilcoxon para evaluar las diferencias dentro de los sujetos según el período del día, es decir, temprano en la mañana versus la tarde, en los valores de CG y LC. Esta prueba es particularmente útil para comparar las mediciones repetidas de una muestra en dos momentos distintos.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software IBM SPSS Statistics V.26.0 (International Business Machine Corporation, Armonk, NY, EE. UU.), garantizando así la precisión y la consistencia en los resultados. Se estableció un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$ para todas las pruebas realizadas.

Es importante destacar que este estudio se diseñó como un estudio transversal, lo que significa que se recopilaron datos en un momento específico en el tiempo, sin seguimiento a lo largo del tiempo. Este enfoque permite analizar las asociaciones entre las variables en un momento determinado, proporcionando información relevante sobre la relación entre la variabilidad de la PA y los parámetros oculares en un punto específico en el tiempo.

4.7 Análisis de sensibilidad

Después de revisar los datos de los pacientes, debido al tamaño relativamente pequeño de la muestra y la consideración de ambos ojos de cada sujeto, se tomó la decisión de llevar a cabo un análisis de sensibilidad. Este enfoque permite evaluar la consistencia y robustez de los resultados obtenidos.

Para llevar a cabo el análisis de sensibilidad se decidió examinar los ojos derechos y los ojos izquierdos de forma separada para determinar si existen diferencias significativas en los resultados entre ellos y consistencia con los resultados anteriores. Todo ello se realizó con la intención de proporcionar una medida adicional de la fiabilidad de los hallazgos.

5. RESULTADOS

5.1 Análisis de las monitorizaciones ambulatorias de la presión arterial

En total, se analizaron 492 MAPAS en el marco de este estudio. Al clasificar los patrones de PA diastólica, se observó que el patrón *dipper* era el más prevalente, representando el 48% de los casos, equivalente a 236 sujetos. Este fue seguido por el patrón *overdipper*, que se presentó en el 24% de los casos, es decir, 118 sujetos. A continuación, se identificó el patrón *non-dipper* en el 22,8% de los casos, correspondiente a 112 sujetos, y finalmente, el patrón *riser*, que se observó en el 5,3% de los casos, lo que equivale a 26 sujetos (véase Figura 17).

En lo que respecta a los valores medios de PA sistólica, el análisis reveló que 24 sujetos, equivalente al 4,9% de la muestra total, presentaban un patrón *overdipper*. El patrón *dipper*, nuevamente el más común, se observó en 212 sujetos, representando el 43,1% de la muestra. Por otro lado, 198 sujetos, lo que corresponde al 40,2%, presentaban un patrón *non-dipper*, y 58 participantes, es decir, el 11,8%, mostraban un patrón *riser*.

Es importante destacar que hubo una coincidencia completa entre los sujetos que presentaban un patrón *overdipper* sistólico y aquellos que mostraban un patrón *overdipper* en las mediciones de PA diastólica. Esta correspondencia llevó a la decisión de utilizar los valores de PA diastólica como base para el estudio de las variables oftalmológicas, dado que ofrecían una representación más consistente del comportamiento de la PA en estos sujetos.

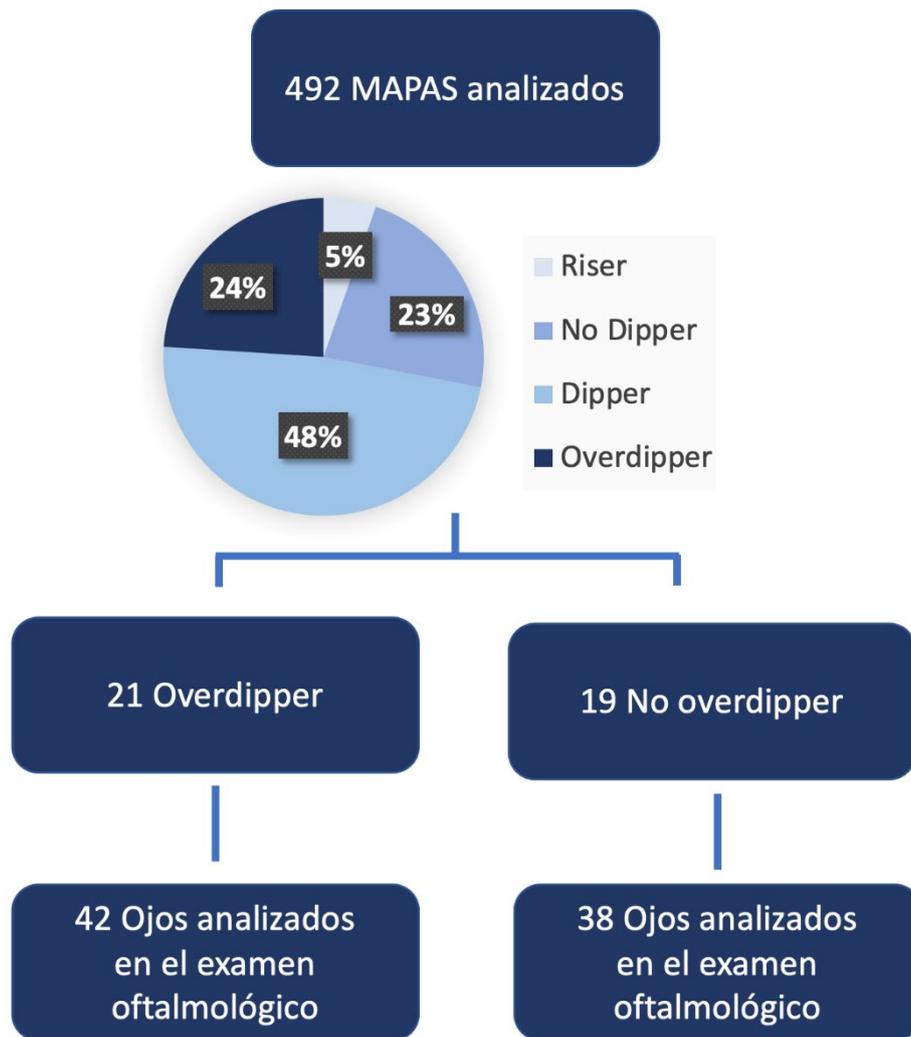


Figura 17. Sujetos analizados en el estudio.

Esta figura ilustra la clasificación de los sujetos analizados en el estudio según su MAPA. Los datos se agrupan de acuerdo con los diferentes tipos de patrones de PA observados y los sujetos que fueron incluidos en el examen oftalmológico correspondiente.

El número de pacientes sometidos a examen oftalmológico se redujo debido a la pandemia de COVID-19, que coincidió con el período de evaluación. Esta reducción fue necesaria porque el examen oftalmológico debía realizarse dentro de un período no mayor a un año después de obtener el MAPA, y debido al confinamiento, el número de sujetos que cumplían este criterio fue limitado.

Además, se excluyeron cinco sujetos del estudio debido a la presencia de patologías oculares concomitantes (dos sujetos presentaron degeneración macular asociada a la edad, uno presentó retinopatía diabética, otro glaucoma con PIO elevada y otro miopía elevada).

Para el análisis oftalmológico final, se incluyeron un total de 80 ojos, distribuidos en dos grupos: 42 ojos con un patrón diastólico *overdipper* (21 sujetos) y 38 ojos de sujetos con un patrón no *overdipper* (19 sujetos), tal como se detalla en la Tabla 2 y se ilustra en la Figura 17.

	<i>Overdipper</i> (n=42)	No <i>overdipper</i> (n=38)	P
% Varones	20 (48%)	24 (63%)	
Edad (años)	57,90 (37-78)	61,63 (46 - 75)	0,118
Promedio de la presión arterial sistólica diurna (mmhg)	136,09 (115,1 - 167,3)	135,26 (111,8 - 157,3)	0,954
Promedio de la presión arterial sistólica nocturna (mmhg)	116,31 (96,9 - 137,5)	126,45 (99,7 - 155,8)	0,001*
Promedio de la presión arterial diastólica diurna (mmhg)	87,28 (64,7 - 104,0)	82,46 (64,7 - 102,7)	0,086
Promedio de la presión arterial diastólica nocturna (mmhg)	66,17 (49,8 - 79,6)	73,13 (60,9 - 93,5)	0,004*
Agudeza visual (decimal)	0,96	0,93	0,069
Presión intraocular (mmhg)	12,93	13,66	0,178
Longitud axial (mm)	23,93	24,00	0,773
Refracción (dioptrías)	+ 0,05	+ 0,14	0,862
Grosor corneal central (µm)	549,00	549,97	0,580

Tabla 2. Comparación de parámetros entre sujetos con patrones *overdipper* y no *overdipper*.

*La tabla presenta un análisis de los parámetros estudiados entre sujetos clasificados con un patrón *overdipper* y aquellos con un patrón *non-overdipper*. En general, no se observaron diferencias significativas en la mayoría de los parámetros analizados, salvo por la PA sistólica y diastólica media más baja durante la noche en los sujetos con el patrón *overdipper*, lo cual es una característica esperada y documentada de este patrón. La significancia estadística se indicó para aquellos parámetros donde $p < 0,05$.*

En cuanto al estudio ecográfico de las arterias carótidas y oftálmicas, la muestra se redujo en dos pacientes que no pudieron acudir a la realización de la ecografía. Finalmente, en esta prueba, se incluyeron un total de 20 sujetos con patrón *overdipper* y 18 sujetos con patrón no *overdipper*. Esto permitió el análisis de 40 carótidas y 40 arterias oftálmicas en los sujetos *overdipper*, así como 36 carótidas y 36 arterias oftálmicas en los sujetos no *overdipper*.

Cabe destacar que, entre los sujetos seleccionados con un patrón diastólico *overdipper* que se sometieron a examen oftalmológico, dos también presentaban un patrón *overdipper* en las mediciones sistólicas.

Las figuras 18, 19, 20 y 21 muestran las gráficas de los MAPAs de un sujeto *dipper*, *overdipper*, no *dipper* y *riser* respectivamente.

Resumen

Estadística general desde 11:35 hasta 11:06		39 Medición(es) de TA
Duración total		23:31 h
Intervalos Estadísticos del Holter TA		Sí
Período diurno		14:30 h
Período nocturno		9:01 h
Tipo de test		Oscilométrico
Valor medio 24 horas sist./dias. [mmHg]		129.2 / 87.3
Fase vigilia		
Mediciones válidas: 30 de 30 [%]		100
Medidas sis. TA mayor de 135 mmHg [%]		40.0
Medidas dias. TA mayor de 85 mmHg [%]		73.3
Fase de sueño/despertar		
Mediciones válidas: 9 de 9 [%]		100
Medidas sis. TA mayor de 120 mmHg [%]		22.2
Medidas dias. TA mayor de 70 mmHg [%]		77.7
Valor medio día sist./dias. [mmHg]		132.4 / 90.3
Valor medio noche sist./dias. [mmHg]		118.7 / 77.3
Valor medio dif.día-noche sist./dias. [%]		-10.3 / -14.4



Figura 18. Patrón dipper.

Muestra el resumen de los resultados del MAPA de un sujeto con patrón dipper y su gráfica correspondiente. Diferencia del valor medio día-noche en la sístole: -10,3 y en la diástole -14,4.

Resumen

Estadística general desde 13:19 hasta 13:21 (2. Día) 49 Medición(es) de TA

Duración total	24:02 h
Intervalos Estadísticos del Holter TA	SI
Periodo diurno	16:02 h
Periodo nocturno	8:00 h
Tipo de test	Oscilométrico

Valor medio 24 horas sist./dias. [mmHg]	138.8 / 79.4
---	--------------

Fase vigilia

Mediciones válidas: 33 de 33 [%]	100
Medidas sis. TA mayor de 135 mmHg [%]	87.8
Medidas dias. TA mayor de 85 mmHg [%]	57.5

Fase de sueño/despertar

Mediciones válidas: 16 de 16 [%]	100
Medidas sis. TA mayor de 120 mmHg [%]	31.2
Medidas dias. TA mayor de 70 mmHg [%]	25.0

Valor medio día sist./dias. [mmHg]	149.2 / 86.8
------------------------------------	--------------

Valor medio noche sist./dias. [mmHg]	117.5 / 64.3
--------------------------------------	--------------

Valor medio dif.día-noche sist./dias. [%]	-21.2 / -25.9
---	---------------



Figura 19. Patrón overdipper.

Muestra el resumen de los resultados del MAPA de un sujeto con patrón overdipper y su gráfica correspondiente. Diferencia del valor medio día-noche en la sístole: -21,2 y en la diástole -25,9.

Resumen

Estadística general desde 11:04 hasta 10:35		48 Medición(es) de TA
Duración total		23:31 h
Intervalos Estadísticos del Holter TA		SI
Período diurno		14:31 h
Período nocturno		9:00 h
Tipo de test		Oscilométrico
Valor medio 24 horas sist./dias. [mmHg]		132.1 / 81.8
Fase vigilia		
Mediciones válidas: 30 de 30 [%]		100
Medidas sis. TA mayor de 135 mmHg [%]		46.6
Medidas dias. TA mayor de 85 mmHg [%]		33.3
Fase de sueño/despertar		
Mediciones válidas: 18 de 18 [%]		100
Medidas sis. TA mayor de 120 mmHg [%]		88.8
Medidas dias. TA mayor de 70 mmHg [%]		94.4
Valor medio día sist./dias. [mmHg]		134.6 / 82.9
Valor medio noche sist./dias. [mmHg]		128.0 / 79.9
Valor medio dif.día-noche sist./dias. [%]		-4.9 / -3.6

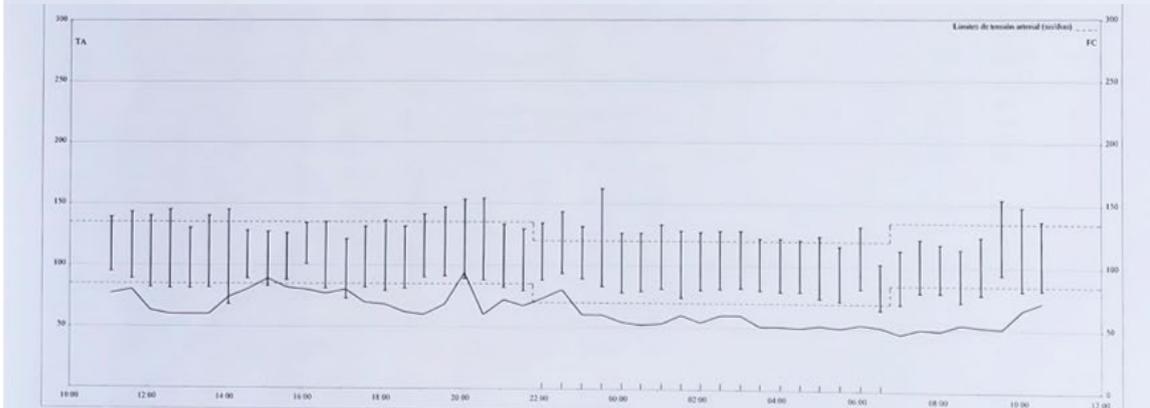


Figura 20. Patrón no dipper.

Muestra el resumen de los resultados del MAPA de un sujeto con patrón no dipper y su gráfica correspondiente. Diferencia del valor medio día-noche en la sístole: -4,9 y en la diástole -3,6.

Resumen

Estadística general desde 12:01 hasta 11:32	48 Medición(es) de TA
Duración total	23:31 h
Intervalos Estadísticos del Holter TA	Si
Periodo diurno	14:31 h
Periodo nocturno	9:00 h
Tipo de test	Oscilométrico
Valor medio 24 horas sist./dias. [mmHg]	143.0 / 100.2
Fase vigilia	
Mediciones válidas: 27 de 30 [%]	90
Medidas sis. TA mayor de 135 mmHg [%]	44.4
Medidas dias. TA mayor de 85 mmHg [%]	81.4
Fase de sueño/despertar	
Mediciones válidas: 18 de 18 [%]	100
Medidas sis. TA mayor de 120 mmHg [%]	100.0
Medidas dias. TA mayor de 70 mmHg [%]	100.0
Valor medio día sist./dias. [mmHg]	136.1 / 94.5
Valor medio noche sist./dias. [mmHg]	153.3 / 108.7
Valor medio dif.día-noche sist./dias. [%]	12.6 / 15.0

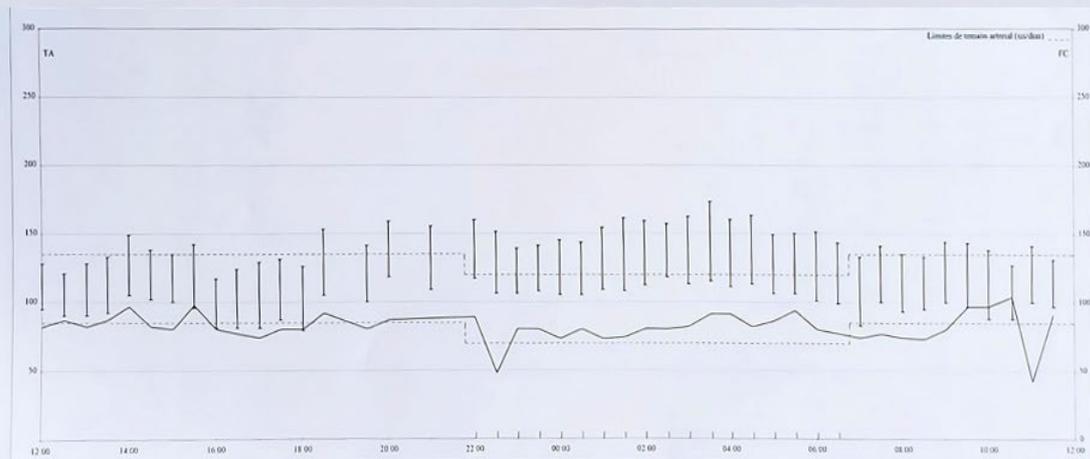


Figura 21. Patrón riser.

Muestra el resumen de los resultados del MAPA de un sujeto con patrón riser y su gráfica correspondiente. Diferencia del valor medio día-noche en la sístole: + 12,6 y en la diástole +15,0.

5.2 Análisis del nervio óptico y de la capa de células ganglionares

El análisis del nervio óptico, que incluyó la medición de la pCFNR y el análisis del protocolo de BMO-MRW no reveló diferencias significativas en ninguno de los sectores evaluados (véase la Tabla 3).

Además, se realizó un análisis de los 16 sectores centrales de la CCG utilizando imágenes obtenidas mediante el protocolo del polo posterior. Esta evaluación también concluyó sin diferencias significativas en los sectores de CCG entre los grupos *overdipper* y *no overdipper*.

	<i>Overdipper</i> (μm) (n=42)	<i>No overdipper</i> (μm) (n=38)	<i>P</i>
pCFNR promedio (μm)	95,31	96,58	0,560
pCFNR Temporal superior (μm)	124,57	128,05	0,522
pCFNR Temporal (μm)	68,21	68,37	0,919
pCFNR Temporal inferior (μm)	136,52	145,24	0,055
pCFNR Nasal inferior (μm)	108,62	114,53	0,268
pCFNR Nasal (μm)	81,05	78,66	0,758
pCFNR Nasal superior (μm)	111,48	110,37	0,798
BMO-MRW promedio (μm)	318,21	339,26	0,065
BMO-MRW Temporal superior (μm)	304,79	320,71	0,135
BMO-MRW Temporal (μm)	222,79	235,34	0,230
BMO-MRW Temporal inferior (μm)	332,21	345,71	0,230
BMO-MRW Nasal inferior (μm)	385,74	412,45	0,070
BMO-MRW Nasal (μm)	356,86	385,68	0,057
BMO-MRW Nasal superior (μm)	358,83	375,84	0,177
BMO (μm)	1,90	1,99	0,234

CCG Temporal superior 1 (μm)	41,83	43,03	0,128
CCG Temporal superior 2 (μm)	50,40	50,00	0,783
CCG Nasal superior 2 (μm)	49,88	50,00	0,706
CCG Nasal superior 1 (μm)	42,43	43,37	0,265
CCG Temporal superior 3 (μm)	46,29	45,47	0,505
CCG Temporal superior 4 (μm)	36,50	34,42	0,222
CCG Nasal superior 4 (μm)	37,88	35,45	0,098
CCG Nasal superior 3 (μm)	52,88	52,13	0,717
CCG Temporal inferior 3 (μm)	50,31	49,32	0,754
CCG Temporal inferior 4 (μm)	40,31	38,13	0,117
CCG Nasal inferior 4 (μm)	38,12	36,05	0,183
CCG Nasal inferior 3 (μm)	53,60	52,97	0,685
CCG Temporal inferior 1 (μm)	41,33	41,71	0,372
CCG Temporal inferior 2 (μm)	49,21	49,00	0,481
CCG Nasal inferior 2 (μm)	49,02	48,89	0,636
CCG Nasal inferior 1 (μm)	42,19	43,08	0,342

Tabla 3. Análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares (pCFNR), del BMO-MRW y de la CCG entre sujetos overdipper y no overdipper.

*En análisis de pCFNR, BMO-MRW y CCG entre sujetos overdipper y no overdipper, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas. Nota: BMO se refiere a la apertura de la membrana de Bruch. * = $p < 0,05$.*

5.3 Análisis del grosor coroideo

En el análisis de los 14 sectores del GC (7 horizontales y 7 verticales), se identificó un aumento significativo en el GC en la mayoría de los sectores evaluados durante las mediciones vespertinas. Específicamente, se registró un

engrosamiento estadísticamente significativo en 13 de las 14 secciones de GC analizadas ($p < 0,029$). Además, en el análisis de las mediciones matutinas, se observó un engrosamiento en todos los 14 sectores analizados ($p < 0,039$), como se presenta en la Tabla 4 y Figura 22. Por su parte, la Figura 23 representa un ejemplo del GC de un sujeto *overdipper* y un sujeto no *overdipper*.

	<i>Media del grosor coronoideo en Overdipper (n=42)</i>	<i>Media del grosor coronoideo en No overdipper (n=38)</i>	<i>p</i>	
MEDICIONES VESPERTINAS	GC Horizontal Temporal 1500 (µm)	285,88	231,18	0,003*
	GC Horizontal Temporal 1000 (µm)	295,62	237,00	0,001*
	GC Horizontal Temporal 500 (µm)	310,29	245,89	0,001*
	GC Horizontal Central (µm)	319,95	260,34	0,005*
	GC Horizontal Nasal 500 (µm)	313,98	253,00	0,002*
	GC Horizontal Nasal 1000 (µm)	293,67	246,03	0,006*
	GC Horizontal Nasal 1500 (µm)	272,52	235,82	0,067
	GC Vertical Superior 1500 (µm)	327,05	283,45	0,022*
	GC Vertical Superior 1000 (µm)	328,12	284,55	0,029*
	GC Vertical Superior 500 (µm)	326,79	277,87	0,029*
	GC Vertical Central (µm)	326,17	273,82	0,015*
	GC Vertical Inferior 500 (µm)	322,29	266,55	0,009*
	GC Vertical Inferior 1000 (µm)	313,83	262,42	0,014*
	GC Vertical Inferior 1500 (µm)	309,07	259,03	0,011*

MEDICIONES MATUTINAS	GC Horizontal Temporal 1500 (µm)	297,71	246,29	0,005*
	GC Horizontal Temporal 1000 (µm)	310,02	253,58	0,001*
	GC Horizontal Temporal 500 (µm)	316,62	259,79	0,002*
	GC Horizontal Central (µm)	329,24	270,95	0,004*
	GC Horizontal Nasal 500 (µm)	318,17	262,82	0,005*
	GC Horizontal Nasal 1000 (µm)	305,50	253,29	0,008*
	GC Horizontal Nasal 1500 (µm)	285,88	241,24	0,039*
	GC Vertical Superior 1500 (µm)	343,07	290,84	0,003*
	GC Vertical Superior 1000 (µm)	341,36	288,76	0,003*
	GC Vertical Superior 500 (µm)	346,79	280,61	0,001*
	GC Vertical Central (µm)	346,76	281,32	0,001*
	GC Vertical Inferior 500 (µm)	335,62	269,97	0,001*
	GC Vertical Inferior 1000 (µm)	330,14	262,92	0,001*
	GC Vertical Inferior 1500 (µm)	318,05	258,13	0,002*

Tabla 4. Variaciones en el GC vertical y horizontal en segmentos separados por intervalos de 500 micras entre sujetos con patrón overdipper y sin patrón overdipper.

*Los resultados indican un incremento estadísticamente significativo en el GC en 13 de los 14 sectores evaluados durante la tarde, así como en los 14 sectores medidos durante la mañana. Esta observación resalta la consistencia del aumento del GC en ambas orientaciones a lo largo del día. CG= grosor corioideo. * = $p < 0,05$.*

Grosor Coroideo

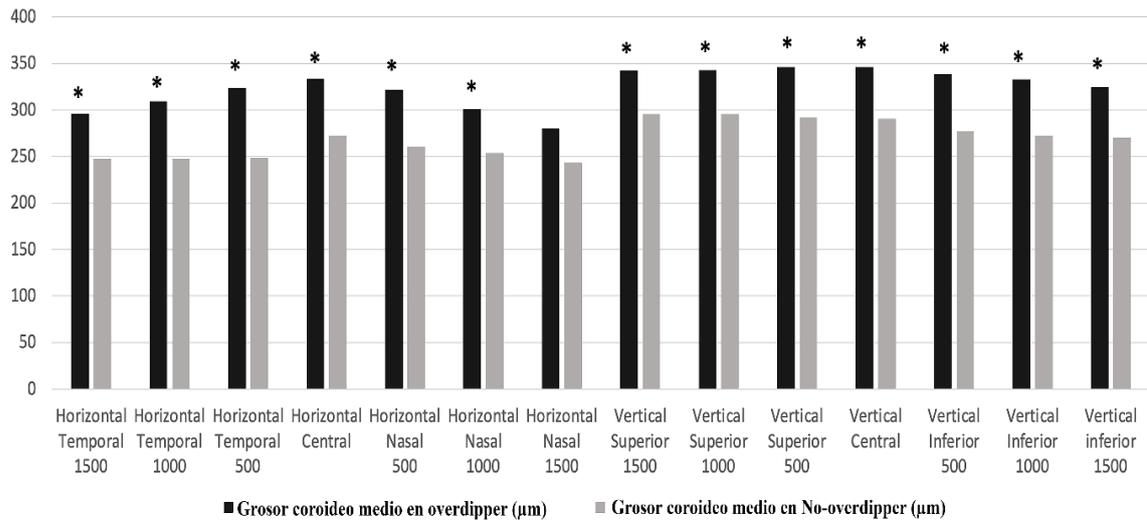


Figura 22. Grosor corioideo.

La gráfica muestra los promedios de las mediciones de GC realizadas en la tarde, en intervalos de 500 micras, tanto en sujetos con patrón overdipper como en aquellos sin dicho patrón, a nivel tanto vertical como horizontal. Los asteriscos (*) indican las áreas donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

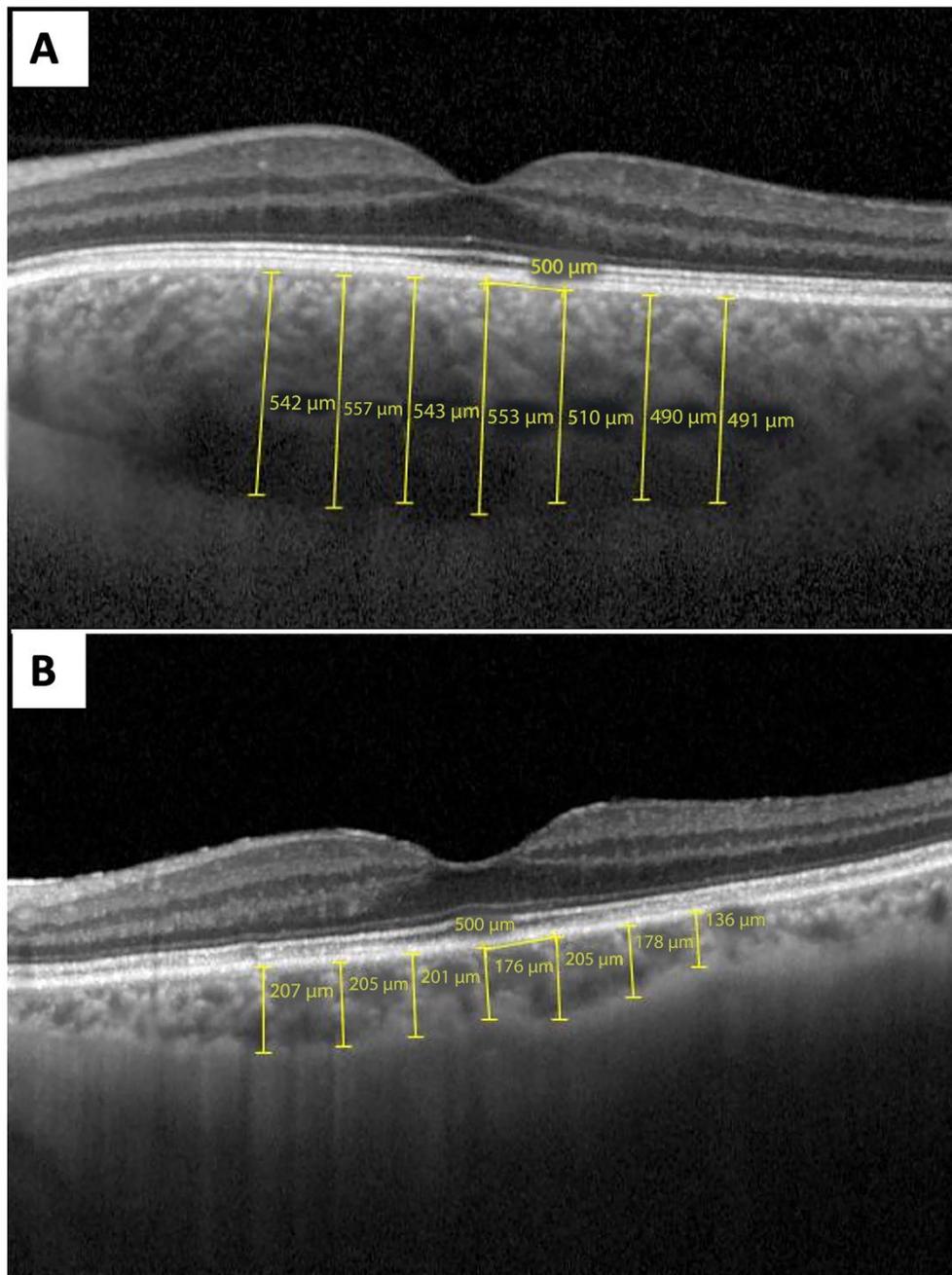


Figura 23. Evaluación del grosor coroideo.

La figura presenta una comparación del GC horizontal en sujetos con patrones distintos de variabilidad de la PA. En la imagen A, se muestra el GC medido en siete sectores a una distancia de 500 micras entre cada uno en un sujeto con patrón overdipper. Por otro lado, en la imagen B se exhibe el GC horizontal en un sujeto con patrón no overdipper.

Además, en el análisis de los grosores obtenidos entre la mañana y la tarde de ambos grupos se objetivó un incremento en el GC en la mayoría de las secciones analizadas en la mañana, lo cual fue estadísticamente significativo en 9 sectores de los sujetos con patrón *overdipper* y en 7 sectores de aquellos sin dicho patrón (Tabla 5).

	<i>Overdipper</i> (n = 42)			<i>No overdipper</i> (n = 38)		
	Mañana	Tarde	P	Mañana	Tarde	P
GC horizontal temporal 1500 (µm)	297,71	285,88	0,002*	246,29	231,18	0,001*
GC horizontal temporal 1000 (µm)	310,02	295,62	0,001*	253,58	237,00	0,006*
GC horizontal temporal 500 (µm)	316,62	310,29	0,033*	259,79	245,89	0,001*
GC horizontal central (µm)	329,24	319,95	0,076	270,95	260,34	0,005*
GC horizontal nasal 500 (µm)	318,17	313,98	0,426	262,82	253,00	0,013*
GC horizontal nasal 1000 (µm)	305,50	293,67	0,057	253,71	246,03	0,114
GC horizontal nasal 1500 (µm)	285,88	272,52	0,003*	241,24	235,82	0,314
GC vertical superior 1500 (µm)	343,07	327,05	0,019*	290,84	283,45	0,039*
GC vertical superior 1000 (µm)	341,36	328,12	0,171	288,76	284,55	0,330
GC vertical superior 500 (µm)	347,19	326,79	0,001*	280,61	277,87	0,455
GC vertical central (µm)	346,76	326,17	0,001*	281,32	273,82	0,031*
GC vertical inferior 500 (µm)	335,62	322,29	0,032*	269,97	266,55	0,086
GC vertical inferior 1000 (µm)	330,14	313,83	0,017*	262,92	262,42	0,615
GC vertical inferior 1500 (µm)	318,05	309,07	0,276	258,13	259,03	0,783

Tabla 5. Variaciones en el GC horizontal y vertical entre la mañana y la tarde en sujetos overdipper y no overdipper.

*Se observa un incremento en el GC durante la mañana en comparación con la tarde en la mayoría de los sectores analizados, siendo este fenómeno estadísticamente significativo en sectores tanto de sujetos overdipper como no overdipper. GC = Grosor coroideo. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.*

5.4 Análisis de la lámina cribosa

En la evaluación del 50% de la LC, se evidenció un incremento estadísticamente significativo en los sujetos *overdipper* en diversas mediciones. En las mediciones vespertinas, se observó un aumento significativo en la distancia al inicio de la LC ($p=0,003$), en la distancia al final de la LC ($p=0,003$) y en el tejido prelaminar ($p=0,045$). Asimismo, durante las mediciones matutinas, se registró un incremento estadísticamente significativo tanto en la distancia al inicio como en la distancia al final de la LC ($p=0,023$ y $p=0,013$ respectivamente). Sin embargo, no se identificaron diferencias en el tamaño de la LC. Estos resultados se detallan en la Tabla 6.

		<i>Overdipper</i> (n=42)	<i>No overdipper</i> (n=38)	<i>p</i>
VERSPECTINO	Distancia al tejido prelaminar (µm)	168,05	78,42	0,045*
	Distancia al inicio de la Lámina Cribosa (µm)	437,90	363,61	0,003*
	Distancia al final de la Lámina Cribosa (µm)	640,52	573,61	0,003*
	Tamaño de la Lámina Cribosa (µm)	202,62	210,00	0,244
MATUTINO	Distancia al tejido prelaminar (µm)	159,14	74,89	0,077
	Distancia al inicio de la Lámina Cribosa (µm)	420,02	363,68	0,023*
	Distancia al final de la Lámina Cribosa (µm)	630,29	573,87	0,013*
	Tamaño de la Lámina Cribosa (µm)	210,26	210,18	0,544

Tabla 6. Posición y tamaño de la LC en sujetos overdipper y no overdipper, incluyendo mediciones matutinas y vespertinas al 50% de la LC.

*La tabla presenta la posición y el tamaño de la LC en sujetos clasificados según su patrón en el MAPA, tanto en mediciones realizadas en la mañana como en la tarde al 50% de la distancia de la LC. Se observa que la LC se encuentra en una posición más profunda en los sujetos con un patrón overdipper en comparación con los no overdipper. Sin embargo, no se identificaron diferencias significativas con respecto a su tamaño entre los grupos. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.*

De manera similar, se evidenció un incremento notable en la distancia al tejido prelaminar en el 50% de la LC ($p = 0,008$), así como un aumento en las mediciones tanto del inicio ($p = 0,001$) como del final ($p = 0,002$) de esta

misma sección en la tarde, en comparación con las mediciones matutinas en sujetos con un patrón *overdipper*. Este aumento en el GC vespertino también se corroboró en otras mediciones, incluidas aquellas realizadas en el 25% y el 75% de la LC, tal como se presenta en la Tabla 7 y se visualiza en la Figura 24. Sin embargo, no se registraron diferencias estadísticamente significativas en este análisis para los sujetos no *overdipper*. Por su parte, la Figura 25 representa la LC de un sujeto *overdipper* por la mañana y por la tarde.

	<i>Overdipper</i> (n=42)			<i>No overdipper</i> (n=38)		
	Mañana	Tarde	p	Mañana	Tarde	p
Inicio de LC al 25% (μm)	395,93	408,67	0,001*	357,95	356,92	0,342
Final de LC al 25% (μm)	591,29	605,02	0,002*	539,92	537,55	0,202
Tamaño de LC al 25% (μm)	195,36	196,36	0,906	181,97	180,63	0,844
Inicio de LC al 50% (μm)	420,02	437,90	0,001*	363,68	363,61	0,993
Final de LC al 50% (μm)	630,29	640,52	0,002*	573,87	573,61	0,617
Tamaño de LC al 50% (μm)	210,26	202,62	0,051	210,18	210,00	0,794
Inicio de LC al 75% (μm)	448,48	454,17	0,121	386,05	387,92	0,516
Final de LC al 75% (μm)	635,19	643,64	0,023*	571,11	567,82	0,234
Tamaño de LC al 75% (μm)	186,71	189,48	0,428	185,05	179,89	0,067

Tabla 7. Análisis de las mediciones de la distancia al inicio y al final de la LC, así como su tamaño en el 25%, 50% y 75%, tanto en mediciones matutinas como vespertinas, en sujetos overdipper y no overdipper.

Durante el estudio, se evidenció un desplazamiento significativo de la LC en la tarde en la mayoría de los sectores analizados de sujetos con un patrón overdipper. Este desplazamiento se caracterizó por una posición más profunda de la LC en la tarde en comparación con las mediciones matutinas. Por el contrario, no se observó este fenómeno en los sujetos no overdipper, manteniendo una ubicación estable de la LC en ambos períodos del día en todos los sectores evaluados. LC: Lámina cribosa. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.

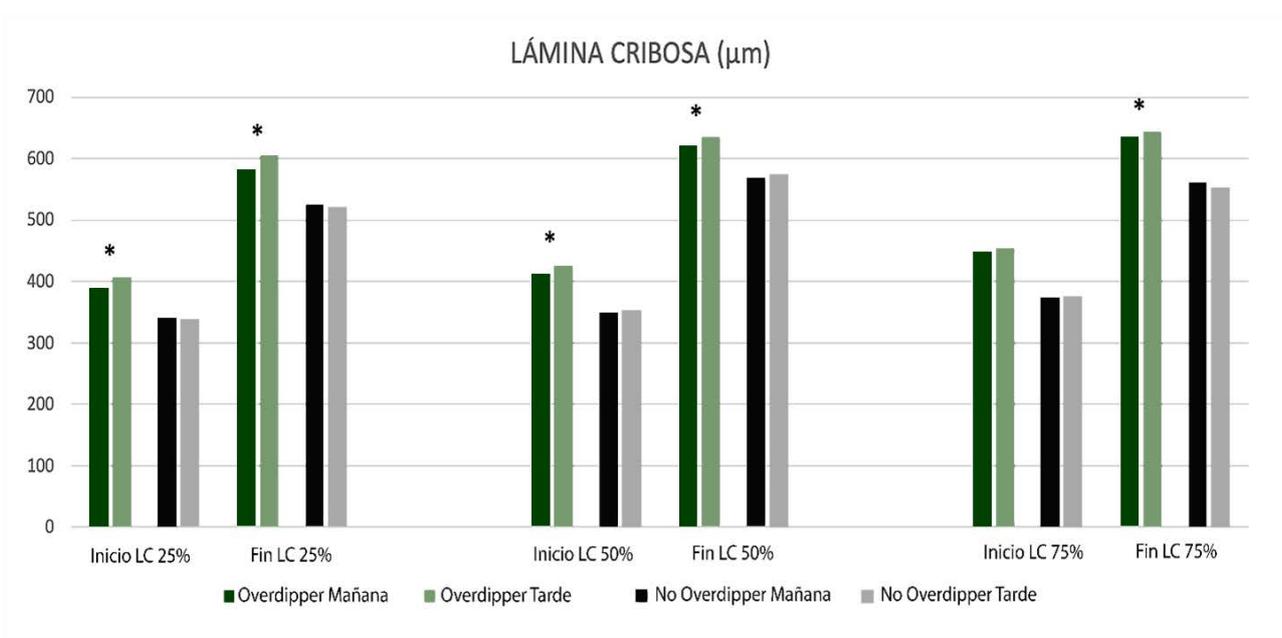


Figura 24. Análisis de la posición del inicio y final de la LC en sujetos overdipper y no overdipper, considerando mediciones matutinas y vespertinas.

En esta figura, se ilustra gráficamente la posición de inicio y final de la LC en ambos grupos de sujetos, diferenciando entre mediciones realizadas en la mañana y en la tarde. Se observa que en los sujetos con un patrón overdipper, la LC tiende a ubicarse en una posición más profunda durante las mediciones

vespertinas en comparación con las mediciones matutinas. Por otro lado, en los sujetos no overdipper, no se evidencian cambios significativos en la posición de la LC entre las mediciones realizadas en la mañana y en la tarde. Los asteriscos (*) indican la significancia estadística, donde la presencia de * ($P < 0,05$) señala diferencias estadísticamente significativas en las mediciones entre los grupos y los períodos del día.

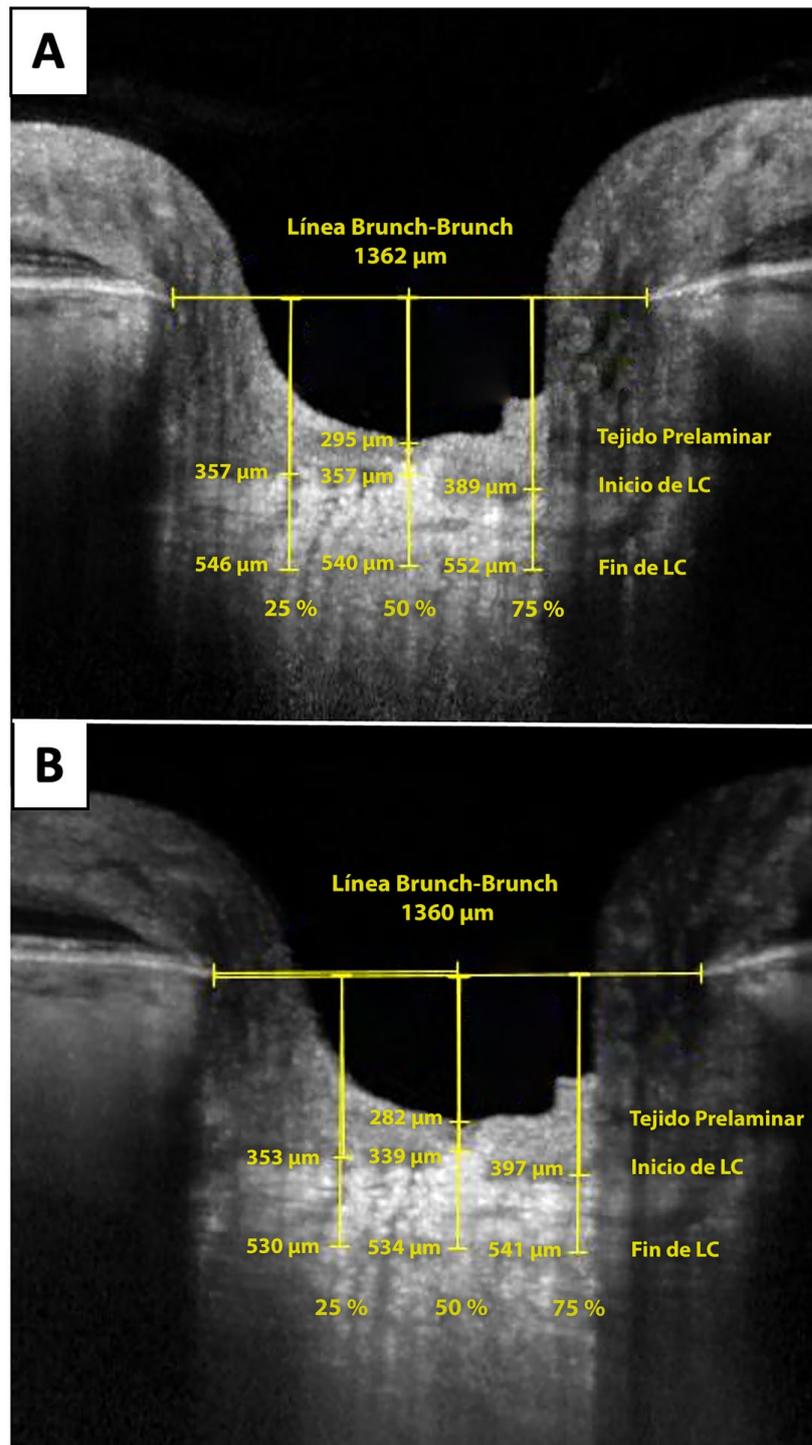


Figura 25. Posición de la LC en sujeto overdipper.

En esta figura se muestran las mediciones de la LC tomadas en un sujeto con un patrón overdipper. Las imágenes A y B representan las mediciones realizadas al 25%, 50% y 75% de la distancia Bruch-Bruch por la tarde y por la mañana, respectivamente. Se puede observar un acortamiento de las medidas de la mañana con respecto a las de la tarde, lo que supone que la LC se encuentra en una posición más anterior por la mañana que por la tarde.

5.5 Estudio ecográfico

En el estudio ecográfico se analizaron 20 sujetos con patrón *overdipper*, evaluándose un total de 40 carótidas y 40 arterias oftálmicas. Asimismo, se incluyeron 18 sujetos con patrón no *overdipper*, con un total de 36 carótidas y 36 arterias oftálmicas (Tabla 8).

Se observó una disminución en el grosor de la íntima-media carotídea en los sujetos con patrón *overdipper* en las tres medidas realizadas, así como en la media promedio de dichas tres medidas. Sin embargo, este adelgazamiento solo resultó ser estadísticamente significativo en la segunda medida de la íntima-media carotídea. La figura 26 representa las medidas del GIM en un sujeto *overdipper* y un sujeto no *overdipper*.

Por otro lado, al analizar los parámetros hemodinámicos de la arteria oftálmica, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos *overdipper* y no *overdipper*. En particular, no hubo variaciones relevantes en la velocidad del PS, la velocidad al ED ni en el RI de las arterias evaluadas.

		<i>Overdipper</i>	<i>No overdipper</i>	<i>p</i>
		(n=40)	(n=36)	
ARTERIA CARÓTIDA	Grosor intima-media carotideo 1	0,79	0,84	0,171
	Grosor intima-media carotideo 2	0,76	0,84	0,037*
	Grosor intima-media carotideo 3	0,78	0,85	0,075
	Promedio grosor intima-media carotideo	0,78	0,84	0,052
ARTERIA OFTÁLMICA	Pico sistólico	68,67	69,44	0,913
	Velocidad diastólica final	21,03	19,67	0,425
	Índice de resistencia	0,69	0,71	0,330

Tabla 8. Estudio ecográfico de la íntima-media carotídea y del flujo de la arteria oftálmica.

Se encontró un adelgazamiento de la íntima-media carotídea en todas las medidas analizadas, aunque solo fue estadísticamente significativo en la segunda medida. No se observaron diferencias significativas en las mediciones del flujo de la arteria oftálmica, incluyendo la velocidad del PS, la velocidad al ED y el índice de resistencia.

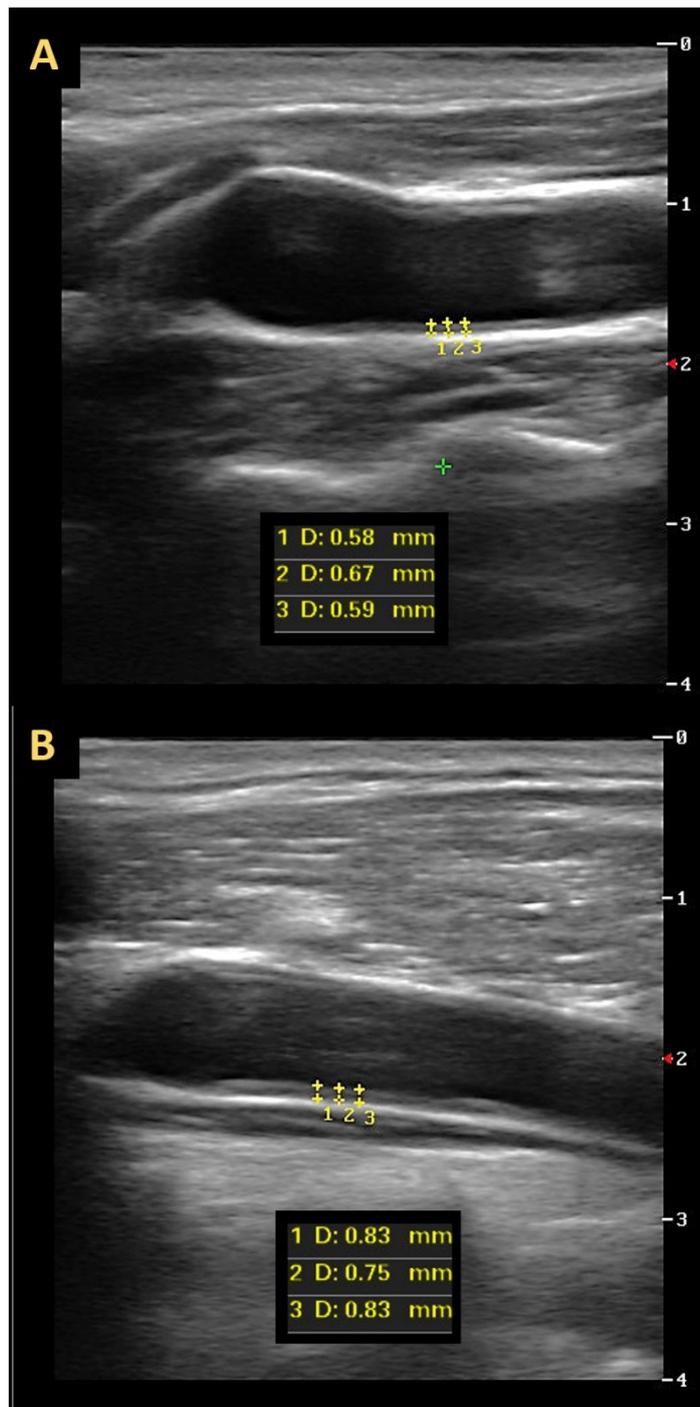


Figura 26. Medidas de la íntima-media carotídea.

La imagen muestra las tres medidas realizadas en la íntima-media de la pared posterior de la carótida común. La imagen A corresponde a un sujeto con patrón overdipper, mientras que la imagen B corresponde a un sujeto con patrón no overdipper.

En la clasificación del GIM en percentiles para su edad y sexo, según las tablas de referencia españolas (89), observamos que la mayoría de las medidas, tanto del valor de GIM medio como del valor de GIM máximo, se encontraban entre los percentiles 50-75 y >75, como se puede apreciar en las figuras 27 y 28.

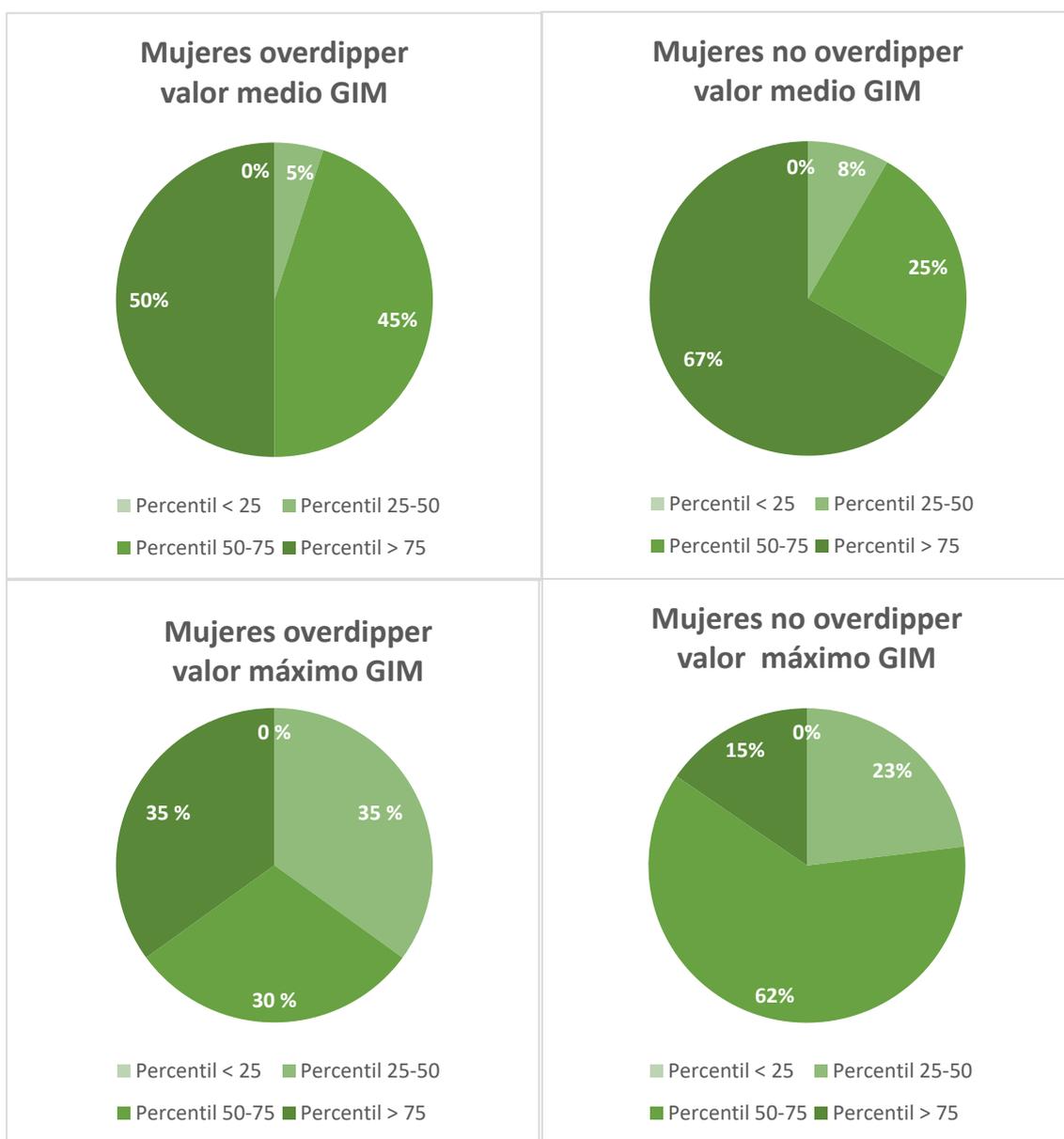


Figura 27. Porcentaje de registros del GIM dentro de los diferentes percentiles, determinados por edad y sexo, tanto para mujeres con patrón overdipper como para las que tenían patrón no overdipper.

En el análisis de la media de las medidas de mujeres overdipper se obtuvo un único registro en el percentil 25-50, 9 registros en el percentil 50-75 y 10 registros en el percentil >75, mientras que en mujeres no overdipper se constató 1 registro en el percentil 25-50, 3 registros en el percentil 50-75 y 8 registros en el percentil >75. En cuanto a la medida máxima del grupo de las mujeres overdipper se obtuvieron 7 registros en el percentil 25-50, 6 registros en el percentil 50-75 y 7 registros en el percentil >75, mientras que en el grupo de las mujeres no overdipper se identificaron 3 registros en el percentil 25-50, 8 registros en el percentil 50-75 y 2 registros en el percentil >75.

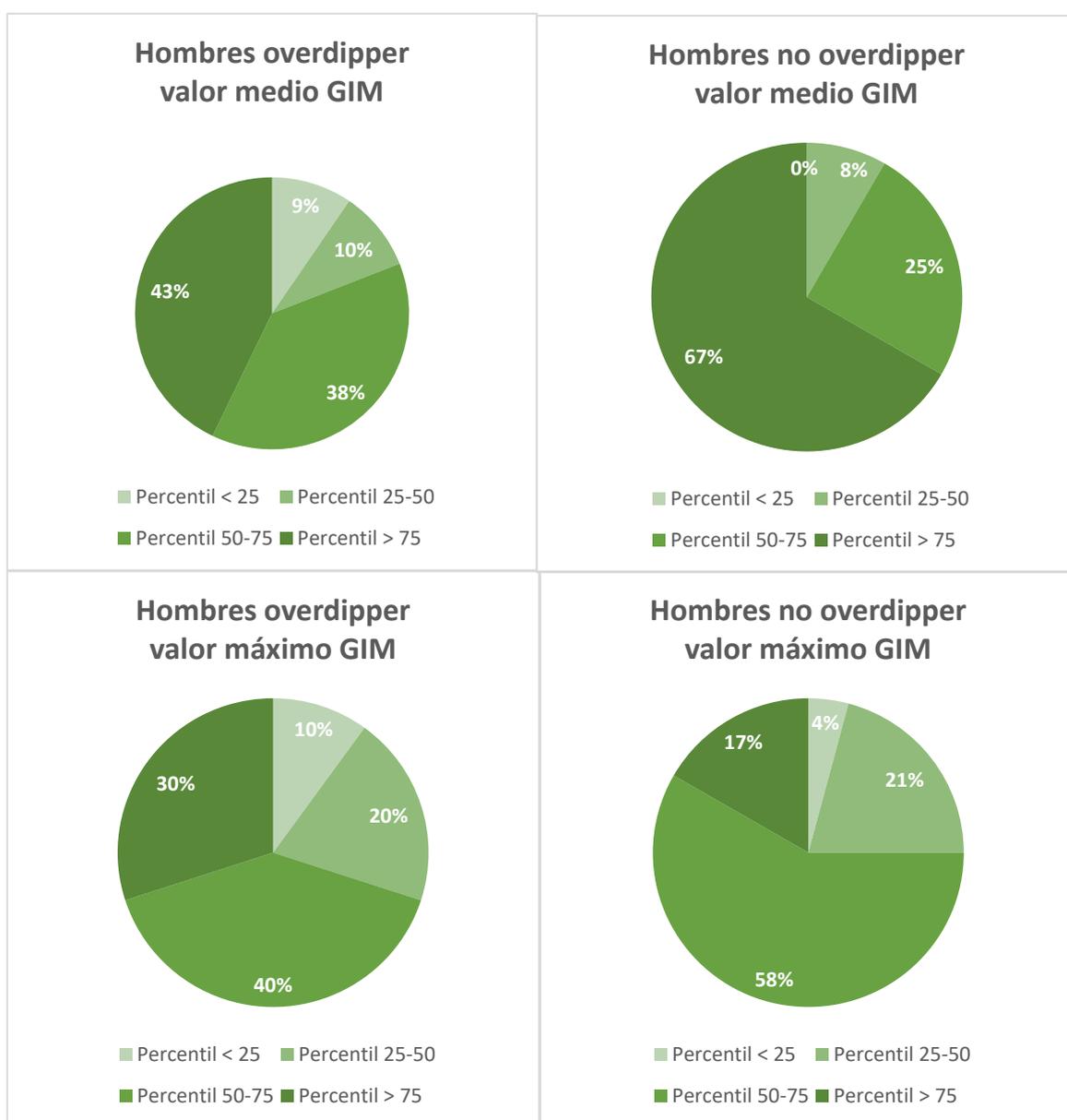


Figura 28. Porcentaje de registros del GIM dentro de los diferentes percentiles, determinados por edad y sexo, tanto para varones con patrón overdipper como para los que tenían patrón no overdipper.

En el análisis de la media de las medidas de hombres overdipper se encontraron 2 registros en el percentil <25, 2 registros en el percentil 25-50, 7 registros en el percentil 50-75 y 9 registros en el percentil >75, mientras que en hombres no overdipper se constató 2 registros en el percentil 25-50, 6 registros en el percentil 50-75 y 16 registros en el percentil >75. En cuanto a la medida máxima del grupo de los hombres overdipper se obtuvieron 2 registros en el percentil <25, 4 registros en el percentil 25-50, 8 registros en el percentil 50-75 y 6 registros en el percentil >75, mientras que en el grupo de los hombres no overdipper se identificó 1 registro en el percentil <25, 5 registros en el percentil 25-50, 14 registros en el percentil 50-75 y 4 registros en el percentil >75.

5.6 Análisis de sensibilidad

Para llevar a cabo el análisis de sensibilidad, se repitieron los mismos procedimientos de análisis de datos aplicados anteriormente, pero esta vez se realizaron de manera individualizada para cada grupo de ojos, tanto derechos como izquierdos. Esta aproximación permitió obtener resultados específicos para cada grupo de ojos, lo que facilita una evaluación detallada de cualquier variabilidad o discrepancia entre ellos.

Los análisis se centraron en el grosor de CFNR, el BMO-MRW, la CCG, el GC y la LC.

Los resultados de este análisis revelaron una notable similitud entre los datos obtenidos de los grupos de ojos derechos y los ojos izquierdos, así como con el conjunto global, lo que respalda la consistencia de los resultados previamente obtenidos y aumenta la confianza en su validez. Los resultados detallados de estos análisis se presentan a continuación.

5.6.1 Resultado análisis ojos izquierdos

En este análisis, solo se examinó el ojo izquierdo de cada participante. Se analizaron un total de 40 ojos, que incluyen 21 ojos de sujetos *overdipper* y 19 ojos de sujetos no *overdipper* (ver tablas 9,10,11,12,13,14).

Al igual que en el análisis global, en el estudio de los distintos parámetros del nervio óptico y de los sectores de la CCG no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 9).

	<i>Overdipper</i> (μm) (n=21)	<i>No overdipper</i> (μm) (n=19)	<i>P</i>
pCFNR promedio (μm)	95,95	94,84	0,735
pCFNR Temporal superior (μm)	126,19	125,68	0,725
pCFNR Temporal (μm)	67,52	67,74	0,999
pCFNR Temporal inferior (μm)	137,95	147,21	0,250
pCFNR Nasal inferior (μm)	110,05	112,53	0,684
pCFNR Nasal (μm)	81,05	75,89	0,371
pCFNR Nasal superior (μm)	113,38	106,89	0,336
BMO-MRW promedio (μm)	313,33	335,89	0,126
BMO-MRW Temporal superior (μm)	299,48	322,00	0,159

BMO-MRW Temporal (μm)	220,43	236,00	0,329
BMO-MRW Temporal inferior (μm)	330,24	341,00	0,432
BMO-MRW Nasal inferior (μm)	381,90	411,37	0,155
BMO-MRW Nasal (μm)	350,81	376,11	0,244
BMO-MRW Nasal superior (μm)	346,48	374,16	0,180
BMO (μm)	1,94	2,03	0,424
CCG Temporal superior 1 (μm)	42,52	42,74	0,423
CCG Temporal superior 2 (μm)	51,00	50,00	0,978
CCG Nasal superior 2 (μm)	49,62	50,00	0,578
CCG Nasal superior 1 (μm)	42,43	43,21	0,322
CCG Temporal superior 3 (μm)	46,24	45,16	0,587
CCG Temporal superior 4 (μm)	36,38	34,00	0,349
CCG Nasal superior 4 (μm)	37,86	35,95	0,363
CCG Nasal superior 3 (μm)	52,62	52,68	0,999
CCG Temporal inferior 3 (μm)	50,90	49,74	0,849
CCG Temporal inferior 4 (μm)	40,38	37,68	0,249
CCG Nasal inferior 4 (μm)	38,33	36,42	0,471
CCG Nasal inferior 3 (μm)	53,48	53,32	0,957
CCG Temporal inferior 1 (μm)	41,67	41,84	0,363
CCG Temporal inferior 2 (μm)	49,14	49,26	0,370
CCG Nasal inferior 2 (μm)	49,00	49,47	0,430
CCG Nasal inferior 1 (μm)	42,19	43,32	0,315

Tabla 9. Análisis del grosor de la pCFNR, BMO-MRW y de la CCG entre los ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper.

El análisis de pCFNR, BMO-MRW y CCG entre sujetos overdipper y no overdipper, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas.

*Nota: BMO se refiere a la apertura de la membrana de Bruch. * = $p < 0,05$*

Por otra parte,

se objetivó un incremento estadísticamente significativo en el GC en la mayoría de los sectores de los sujetos con patrón *overdipper* (tabla 10), así como un incremento de dicho GC durante la mañana en comparación con la tarde que fue significativo en varios sectores tanto de sujetos *overdipper* como de sujetos no *overdipper* (tabla 11).

	<i>Media del grosor coroideo en overdipper (n=21)</i>	<i>Media del grosor coroideo en no overdipper (n=19)</i>	<i>p</i>
GC Horizontal Temporal 1500 (µm)	290,48	245,89	0,096
GC Horizontal Temporal 1000 (µm)	305,38	249,16	0,027*
GC Horizontal Temporal 500 (µm)	312,19	252,00	0,018*
GC Horizontal Central (µm)	330,05	261,05	0,010*
GC Horizontal Nasal 500 (µm)	313,19	249,32	0,013*
GC Horizontal Nasal 1000 (µm)	302,24	248,79	0,029*
GC Horizontal Nasal 1500 (µm)	282,48	231,89	0,101
GC Vertical Superior 1500 (µm)	353,86	285,21	0,004*
GC Vertical Superior 1000 (µm)	354,52	284,68	0,007*
GC Vertical Superior 500 (µm)	359,95	283,11	0,003*
GC Vertical Central (µm)	355,29	279,26	0,006*
GC Vertical Inferior 500 (µm)	338,43	266,47	0,012*
GC Vertical Inferior 1000 (µm)	331,24	261,74	0,018*
GC Vertical Inferior 1500 (µm)	318,38	255,00	0,018*

Tabla 10. Variaciones en el GC vertical y horizontal en segmentos separados por intervalos de 500 micras entre los ojos izquierdos de sujetos con patrón overdipper y sin patrón overdipper.

*Los resultados indican un incremento estadísticamente significativo en el GC en 12 de los 14 sectores evaluados. CG= grosor coroideo. * = $p < 0,05$.*

	<i>Overdipper</i> (n=21)			<i>No overdipper</i> (n=19)		
	Mañana	Tarde	P	Mañana	Tarde	P
GC horizontal temporal 1500 (µm)	290,48	280,86	0,048*	245,89	226,16	0,018*
GC horizontal temporal 1000 (µm)	305,38	292,52	0,021*	249,16	228,47	0,038*
GC horizontal temporal 500 (µm)	312,19	304,24	0,079	252,00	235,74	0,018*
GC horizontal central (µm)	330,05	319,90	0,073	261,05	245,16	0,015*
GC horizontal nasal 500 (µm)	313,19	308,62	0,825	249,32	236,84	0,073
GC horizontal nasal 1000 (µm)	302,24	291,57	0,154	248,79	234,21	0,041*
GC horizontal nasal 1500 (µm)	282,48	272,14	0,046*	231,89	223,95	0,231
GC vertical superior 1500 (µm)	353,86	343,33	0,341	285,21	280,11	0,702
GC vertical superior 1000 (µm)	354,52	340,38	0,587	284,68	280,42	0,809
GC vertical superior 500 (µm)	359,95	335,76	0,042*	283,11	280,63	0,904
GC vertical central (µm)	355,29	338,10	0,015*	279,26	273,84	0,532
GC vertical inferior 500 (µm)	338,43	327,57	0,212	266,47	261,47	0,387
GC vertical inferior 1000 (µm)	331,24	311,86	0,088	261,74	260,58	0,711
GC vertical inferior 1500 (µm)	318,38	304,52	0,082	255,00	258,42	0,506

Tabla 11. Variaciones en el GC horizontal y vertical entre la mañana y la tarde en los ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper.

Se observa un incremento en el GC durante la mañana en comparación con la tarde en la mayoría de los sectores analizados, siendo este fenómeno estadísticamente significativo en sectores tanto de sujetos overdipper como

no *overdipper*. GC = Grosor corioideo. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.

Además, los resultados del estudio de la LC, revelaron que dicha lámina se ubicaba a mayor profundidad en los sujetos *overdipper* (tabla 12), así como, que se producía un incremento en esta profundidad a lo largo de la tarde en dichos sujetos (tabla 13).

	<i>Overdipper</i> (n=21)	<i>No overdipper</i> (n=19)	<i>p</i>
Distancia al tejido prelaminar (µm)	180,48	90,21	0,129
Distancia al inicio de la Lámina Cribosa (µm)	443,38	371,47	0,040*
Distancia al final de la Lámina Cribosa (µm)	642,90	583,42	0,042*
Tamaño de la Lámina Cribosa (µm)	199,52	211,95	0,193

Tabla 12. Posición y tamaño de la LC en los ojos izquierdos de sujetos *overdipper* y no *overdipper* al 50% de la LC.

La tabla presenta la posición y el tamaño de la LC en sujetos con patrón *overdipper* y no *overdipper*. Se utilizan mediciones realizadas al 50% de la LC. Se observa que la LC se encuentra en una posición más profunda en los sujetos con un patrón *overdipper* en comparación con los no *overdipper*. Sin embargo, no se identificaron diferencias significativas con respecto a su tamaño entre los grupos. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.

	<i>Overdipper</i> (n=21)			<i>No overdipper</i> (n=19)		
	Mañana	Tarde	p	Mañana	Tarde	p
Inicio de LC al 25% (µm)	397,67	403,00	0,486	361,00	357,00	0,222
Final de LC al 25% (µm)	591,14	607,10	0,035*	540,89	541,42	0,856
Inicio de LC al 50% (µm)	424,95	443,38	0,005*	374,00	371,47	0,542
Final de LC al 50% (µm)	633,52	642,90	0,019*	582,26	583,42	0,968
Inicio de LC al 75% (µm)	451,86	449,62	0,889	399,21	401,74	0,601
Final de LC al 75% (µm)	635,67	647,76	0,023*	577,47	576,47	0,546

Tabla 13. Análisis de las mediciones de la distancia al inicio y al final de la LC, así como su tamaño en el 25%, 50% y 75%, tanto en mediciones matutinas como vespertinas, en los ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper.

*Durante el estudio, se evidenció un desplazamiento significativo de la LC en la tarde en la mayoría de los sectores analizados, específicamente en sujetos con un patrón overdipper. Este desplazamiento se caracterizó por una posición más profunda de la LC en la tarde en comparación con las mediciones matutinas. Por el contrario, no se observó este fenómeno en los sujetos no overdipper, manteniendo una ubicación estable de la LC en ambos periodos del día en todos los sectores evaluados. LC: Lámina cribosa. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.*

Por último, se analizaron 20 ojos de sujetos *overdipper* y 18 de sujetos no *overdipper*, y al igual que en el estudio global, no se encontraron diferencias

en los parámetros de flujo de la arteria oftálmica, ni en el promedio del grosor de la íntima-media carotídeo entre ambos grupos (tabla 14).

		<i>Overdipper</i> (n=20)	<i>No overdipper</i> (n=18)	<i>p</i>
ARTERIA CARÓTIDA	Grosor íntima-media carotideo 1	0,79	0,84	0,692
	Grosor íntima-media carotideo 2	0,78	0,85	0,435
	Grosor íntima-media carotideo 3	0,76	0,88	0,032*
	Promedio grosor íntima-media carotideo	0,78	0,85	0,285
ARTERIA OFTÁLMICA	Pico sistólico	66,29	66,45	0,965
	Velocidad diastólica final	20,42	18,81	0,396
	Índice de resistencia	0,69	0,70	0,608

Tabla 14. Estudio ecográfico de la íntima-media carotídea y del flujo de la arteria oftálmica en ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper.

Se encontró un adelgazamiento de la íntima-media carotídea en todas las medidas analizadas, aunque solo fue estadísticamente significativo en la tercera medida. No se observaron diferencias significativas en las mediciones del flujo de la arteria oftálmica, incluyendo la velocidad del PS, la velocidad al ED y el índice de resistencia.

1.6.2 Resultados análisis ojos derechos

En este análisis, solo se examinó el ojo derecho de cada participante. Se analizaron un total de 40 ojos, que incluyen 21 ojos de sujetos *overdipper* y 19 ojos de sujetos no *overdipper* (ver tablas 15,16,17,18,19,20).

Al igual que en el análisis global y en el análisis de ojos izquierdos, tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas los distintos parámetros del nervio óptico y de los sectores de la CCG (tabla 15).

	<i>Overdipper</i> (μm) (n=21)	<i>No overdipper</i> (μm) (n=19)	<i>P</i>
pCFNR promedio (μm)	94,67	98,32	0,272
pCFNR Temporal superior (μm)	122,95	130,42	0,272
pCFNR Temporal (μm)	68,90	69,00	0,946
pCFNR Temporal inferior (μm)	135,10	143,26	0,151
pCFNR Nasal inferior (μm)	107,19	116,53	0,291
pCFNR Nasal (μm)	81,05	81,42	0,616
pCFNR Nasal superior (μm)	109,57	113,84	0,481
BMO-MRW promedio (μm)	323,10	342,63	0,255
BMO-MRW Temporal superior (μm)	310,10	319,42	0,524
BMO-MRW Temporal (μm)	225,14	234,68	0,416
BMO-MRW Temporal inferior (μm)	334,19	350,42	0,316
BMO-MRW Nasal inferior (μm)	389,57	413,53	0,343
BMO-MRW Nasal (μm)	362,90	395,26	0,119
BMO-MRW Nasal superior (μm)	371,19	377,53	0,694
BMO (μm)	1,87	1,96	0,432
CCG Temporal superior 1 (μm)	41,14	43,32	0,158
CCG Temporal superior 2 (μm)	49,81	50,00	0,664
CCG Nasal superior 2 (μm)	50,14	50,00	0,881

CCG Nasal superior 1 (μm)	42,43	43,53	0,523
CCG Temporal superior 3 (μm)	46,33	45,79	0,723
CCG Temporal superior 4 (μm)	36,62	34,84	0,438
CCG Nasal superior 4 (μm)	37,90	34,95	0,132
CCG Nasal superior 3 (μm)	53,14	51,58	0,635
CCG Temporal inferior 3 (μm)	49,71	48,89	0,796
CCG Temporal inferior 4 (μm)	40,24	38,58	0,283
CCG Nasal inferior 4 (μm)	37,90	35,68	0,272
CCG Nasal inferior 3 (μm)	53,71	52,63	0,644
CCG Temporal inferior 1 (μm)	41,00	41,58	0,615
CCG Temporal inferior 2 (μm)	49,29	48,74	0,871
CCG Nasal inferior 2 (μm)	49,05	48,32	0,913
CCG Nasal inferior 1 (μm)	42,19	42,84	0,817

Tabla 15. Análisis del grosor de la pCFNR, del BMO-MRW y de la CCG entre los ojos derechos de sujetos overdipper y no overdipper.

En análisis de pCFNR, BMO-MRW y CCG entre sujetos overdipper y no Overdipper, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas.

*Nota: BMO se refiere a la apertura de la membrana de Bruch. * = $p < 0,05$*

Por otra parte, tal y como revelaron los hallazgos obtenidos en el análisis global y en el análisis de ojo izquierdos, se objetivó un incremento estadísticamente significativo en el GC en varios sectores de los sujetos con patrón *overdipper* (tabla 16), así como un incremento dicho GC durante la mañana en comparación con la tarde que fue significativo en sectores tanto de sujetos *overdipper* como de sujetos no *overdipper* (tabla 17).

	<i>Media del grosor coroideo en overdipper (n=21)</i>	<i>Media del grosor coroideo en No overdipper (n=19)</i>	<i>p</i>
GC Horizontal Temporal 1500 (µm)	304,95	246,68	0,031*
GC Horizontal Temporal 1000 (µm)	314,67	258,00	0,023*
GC Horizontal Temporal 500 (µm)	321,05	267,58	0,046*
GC Horizontal Central (µm)	328,43	280,84	0,184
GC Horizontal Nasal 500 (µm)	323,14	276,32	0,159
GC Horizontal Nasal 1000 (µm)	308,76	258,63	0,104
GC Horizontal Nasal 1500 (µm)	289,29	250,58	0,267
GC Vertical Superior 1500 (µm)	332,29	296,47	0,208
GC Vertical Superior 1000 (µm)	328,19	292,84	0,208
GC Vertical Superior 500 (µm)	334,43	278,11	0,076
GC Vertical Central (µm)	338,24	283,37	0,042*
GC Vertical Inferior 500 (µm)	332,81	273,47	0,024*
GC Vertical Inferior 1000 (µm)	329,05	264,11	0,013*
GC Vertical Inferior 1500 (µm)	317,71	261,26	0,038*

Tabla 16. Variaciones en el GC vertical y horizontal en segmentos separados por intervalos de 500 micras entre los ojos derechos de sujetos con patrón overdipper y sin patrón overdipper en ojos derechos.

*Los resultados indican un incremento estadísticamente significativo en el GC en 7 de los 14 sectores evaluados. * = $p < 0,05$.*

	<i>Overdipper</i> (n=21)			<i>No overdipper</i> (n=19)		
	Mañana	Tarde	P	Mañana	Tarde	P
GC horizontal temporal 1500 (µm)	304,95	290,90	0,013*	246,68	236,21	0,023*
GC horizontal temporal 1000 (µm)	314,67	298,71	0,026*	258,00	245,53	0,056
GC horizontal temporal 500 (µm)	321,05	316,33	0,235	267,58	256,05	0,019*
GC horizontal central (µm)	328,43	320,00	0,432	280,84	275,53	0,121
GC horizontal nasal 500 (µm)	323,14	319,33	0,513	276,32	269,16	0,122
GC horizontal nasal 1000 (µm)	308,76	295,76	0,217	258,63	257,84	0,760
GC horizontal nasal 1500 (µm)	289,29	272,90	0,044*	250,58	247,68	0,983
GC vertical superior 1500 (µm)	332,29	310,76	0,016*	296,47	286,79	0,006*
GC vertical superior 1000 (µm)	328,19	315,86	0,089	292,84	288,68	0,098
GC vertical superior 500 (µm)	334,43	317,81	0,005*	278,11	275,11	0,191
GC vertical central (µm)	338,24	314,24	0,003*	283,37	273,79	0,028*
GC vertical inferior 500 (µm)	332,81	317,00	0,082	273,47	271,63	0,095
GC vertical inferior 1000 (µm)	329,05	315,81	0,092	264,11	264,26	0,777
GC vertical inferior 1500 (µm)	317,71	313,62	0,970	261,26	259,63	0,197

Tabla 17. Variaciones en el GC horizontal y vertical entre la mañana y la tarde en los ojos derechos de sujetos overdipper y no overdipper.

Se observa un incremento en el GC durante la mañana en comparación con la tarde en la mayoría de los sectores analizados, siendo este fenómeno estadísticamente significativo en sectores tanto de sujetos overdipper como

no overdipper. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.

Además, en el estudio de la LC se objetivó que dicha lámina se ubicaba a mayor profundidad en los sujetos *overdipper* (tabla 18), así como, que se producía un incremento de esta profundidad a lo largo de la tarde en dichos sujetos (tabla 19), corroborando los hallazgos previos obtenidos en el análisis global y en el análisis de ojo izquierdos.

	<i>Overdipper</i> (n=21)	<i>No overdipper</i> (n=19)	<i>p</i>
Distancia al tejido prelaminar (µm)	155,62	66,63	0,184
Distancia al inicio de la Lámina Cribosa (µm)	432,43	355,74	0,033*
Distancia al final de la Lámina Cribosa (µm)	638,14	563,79	0,027*
Tamaño de la Lámina Cribosa (µm)	205,71	208,05	0,674

Tabla 18. Posición y tamaño de la LC en los ojos derechos de sujetos overdipper y no overdipper al 50% de la LC en ojos derechos.

*La tabla presenta la posición y el tamaño de la LC en sujetos con patrón overdipper y no overdipper. Se utilizan mediciones realizadas al 50% de la LC. Se observa que la LC se encuentra en una posición más profunda en los sujetos con un patrón overdipper en comparación con los no overdipper. Sin embargo, no se identificaron diferencias significativas con respecto a su tamaño entre los grupos. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.*

	<i>Overdipper</i> (n=21)			<i>No overdipper</i> (n=19)		
	Mañana	Tarde	p	Mañana	Tarde	p
Inicio de LC al 25% (µm)	394,19	414,33	0,001*	354,89	356,84	0,845
Final de LC al 25% (µm)	591,43	602,95	0,024*	538,95	533,68	0,122
Inicio de LC al 50% (µm)	415,10	432,43	0,001*	353,37	355,74	0,351
Final de LC al 50% (µm)	627,05	638,14	0,035*	565,47	563,79	0,481
Inicio de LC al 75% (µm)	445,10	458,71	0,023*	372,89	374,11	0,794
Final de LC al 75% (µm)	634,71	639,52	0,322	564,74	559,16	0,334

Tabla 19. Análisis de las mediciones de la distancia al inicio y al final de la LC, así como su tamaño en el 25%, 50% y 75%, tanto en mediciones matutinas como vespertinas, en los ojos derechos de sujetos overdipper y no overdipper en ojos derechos.

*Durante el estudio, se evidenció un desplazamiento significativo de la LC en la tarde en la mayoría de los sectores analizados, específicamente en sujetos con un patrón overdipper. Este desplazamiento se caracterizó por una posición más profunda de la LC en la tarde en comparación con las mediciones matutinas. Por el contrario, no se observó este fenómeno en los sujetos no overdipper, manteniendo una ubicación estable de la LC en ambos periodos del día en todos los sectores evaluados. LC: lámina cribosa. El símbolo * indica una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.*

Por último, se analizaron 20 ojos derechos de sujetos *overdipper* y 18 de sujetos no *overdipper*, y, al igual que en el estudio global y en el estudio de ojos izquierdos, no se encontraron diferencias en los parámetros de flujo de la arteria oftálmica, ni en el promedio del grosor de la íntima-media carotídeo entre ambos grupos (tabla 20).

		<i>Overdipper</i> (n=20)	<i>No overdipper</i> (n=18)	<i>p</i>
ARTERIA CARÓTIDA	Grosor íntima-media carotideo 1	0,80	0,85	0,134
	Grosor íntima-media carotideo 2	0,75	0,83	0,027*
	Grosor íntima-media carotideo 3	0,79	0,82	0,589
	Promedio grosor íntima-media carotideo	0,78	0,83	0,078
ARTERIA OFTÁLMICA	Pico sistólico	71,05	72,43	0,907
	Velocidad diastólica final	21,65	20,53	0,814
	Índice de resistencia	0,69	0,71	0,334

Tabla 20. Estudio ecográfico de la íntima-media carotídea y del flujo de la arteria oftálmica en los ojos derechos de sujetos con y sin patrón *overdipper*.

Se encontró un adelgazamiento de la íntima-media carotídea en todas las medidas analizadas, aunque solo fue estadísticamente significativo en la segunda medida. No se observaron diferencias significativas en las mediciones del flujo de la arteria oftálmica, incluyendo la velocidad del PS, la velocidad al ED y el índice de resistencia.

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue realizar una evaluación de diversos parámetros oculares en sujetos que presentan el patrón *overdipper* de variabilidad de la PA. Esta evaluación abarcó alteraciones en la retina, coroides, nervio óptico y LC, con el propósito de mejorar la comprensión de los mecanismos potenciales que contribuyen al daño del nervio óptico en este subgrupo específico de pacientes. La relevancia de este análisis radica en la asociación previamente establecida entre el patrón *overdipper* y el GTN.

En este estudio también se propuso determinar la prevalencia del patrón de PA *overdipper* en nuestra región geográfica. La identificación y el análisis de la prevalencia de este patrón en la población local son importantes para contextualizar los hallazgos oftalmológicos y para evaluar el impacto potencial de la variabilidad nocturna extrema de la PA en la salud ocular.

La investigación se centró en comprender cómo los cambios específicos en las estructuras oculares pueden estar relacionados con el patrón *overdipper* y, a su vez, cómo estos cambios pueden predisponer a los individuos a desarrollar daño en el nervio óptico, dado que el patrón *overdipper* se caracteriza por una caída excesiva de la PA durante la noche, lo que puede llevar a una hipoperfusión del nervio óptico y otras estructuras oculares, incrementando el riesgo de daño.

6.1 Análisis de los resultados en las monitorizaciones ambulatorias de la presión arterial

En este estudio, se analizó el MAPA de 492 sujetos residentes en la comunidad de Cantabria, situada en el norte de España. Los resultados revelaron una prevalencia del patrón diastólico *overdipper* de casi el 25%. Esta prevalencia se encuentra dentro del rango reportado en la literatura, que varía entre el 7,7%

y el 39,5%, dependiendo de los criterios de diagnóstico empleados y las características clínicas y demográficas de los sujetos estudiados (271,272).

El mecanismo subyacente a la caída extrema de la PA nocturna en el patrón *overdipper* es probablemente multifactorial. Existe una asociación directa entre la magnitud de la caída nocturna y la disminución de la actividad del sistema nervioso simpático, lo cual conduce a una significativa reducción del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas. Este fenómeno puede potencialmente inducir una hipoperfusión cardíaca y/o cerebral, aumentando así el riesgo de daños en órganos críticos durante la noche (273,274).

La importancia pronóstica del patrón *overdipper* es objeto de controversia en la literatura científica. Algunos estudios sugieren que los individuos con este patrón tienen un riesgo cardiovascular similar a aquellos con el patrón *dipper*, mientras que otros estudios indican un pronóstico peor (273–276). Es bien conocido que los patrones no *dipper* o *riser* están asociados con un mal pronóstico cardiovascular, y, es posible, que la relación entre el descenso nocturno y el pronóstico cardiovascular podría no ser lineal, como sugieren los estudios que asocian patrón *overdipper* con peor pronóstico cardiovascular (277). Esta disparidad en los hallazgos resalta la necesidad de una mayor investigación para clarificar las implicaciones clínicas del patrón *overdipper*.

Se ha descrito que el descenso nocturno de la PA sistólica nocturna se ha asociado positivamente con una edad más joven, sexo femenino, mejor calidad de sueño, así como con mayor PA sistólica en consulta, tabaquismo y mayor colesterol total (85). La edad más joven, una mayor PA sistólica en consulta y el tabaquismo pueden explicarse por una mayor actividad diurna o estrés y/o la respuesta al estrés durante el día, que pueden aliviarse con el sueño o el descanso. En particular, el tabaquismo se ha relacionado con una tendencia positiva con el patrón *overdipper* lo que sugiere la posibilidad de que el tabaquismo aumente el nivel de PA diurna, aumentando así el descenso nocturno de la PA (278). Por lo tanto, estas asociaciones del patrón *overdipper* con factores que se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular

podrían explicar las diferencias sobre el pronóstico cardiovascular de dicho patrón objetivadas en los diferentes estudios.

Por otro lado, se ha objetivado que el descenso de PA es similar en pacientes hipertensos tratados y no tratados, lo que sugiere que la medicación antihipertensiva no mejora el patrón no *dipper* o *riser* (85). Sin embargo, sí se ha reportado que la toma de antihipertensivos se ha asociado con el patrón *overdipper* (85,276). Por lo tanto, puede ser interesante tener en cuenta el tratamiento antihipertensivo a la hora de valorar pacientes con posibles patologías asociadas a dicho patrón.

A nivel oftalmológico, se ha observado una elevada prevalencia del patrón *overdipper*, tanto en las fases sistólica como diastólica, en individuos con GTN en comparación con sujetos sanos. Esta asociación es especialmente pronunciada en individuos con un patrón *overdipper* sistólico (175). En contraste, los otros patrones de variabilidad de la PA, como el *dipper*, *no dipper* y *riser*, no han demostrado un mayor riesgo de GTN (175). Las tasas de prevalencia del patrón *overdipper* en diversas series de GTN oscilan entre el 34,7% y el 50% (167,170,175), lo que subraya la posible relevancia clínica de este patrón en el desarrollo y progresión del GTN. Además, el hecho de que el GTN presente mayor asociación con el patrón *overdipper* que con las propias cifras de PA nocturna (175) sugiere que fenómenos de desregulación vascular pueden estar implicados en la fisiopatología de esta neuropatía.

Estos hallazgos destacan la posible necesidad de un seguimiento de los pacientes con patrón *overdipper*, ya que su variabilidad extrema de la PA nocturna puede tener implicaciones significativas tanto para la salud cardiovascular como oftalmológica. La identificación temprana y la monitorización precisa de estos individuos pueden ser cruciales para implementar estrategias preventivas y terapéuticas adecuadas, con el objetivo de mitigar el riesgo de daño en el nervio óptico y otras complicaciones relacionadas.

6.2 Análisis de resultados en el grosor coroideo

La coroides es una red vascular que suministra la mayoría del oxígeno y nutrientes a la retina. Nuestros hallazgos indican que el GC varía a lo largo del día en todos los sujetos, independientemente de si presentan un patrón *overdipper* o no *overdipper*. Esta observación apoya la idea de que el GC está influenciado por los cambios en la PA y la postura del cuerpo, afectando potencialmente a la regulación del flujo sanguíneo hacia el ojo.

Los cambios en el GC a lo largo del día probablemente estén relacionados con los cambios metabólicos y el aumento de las necesidades de suministro de oxígeno que sufre la retina, ya que esta estructura depende principalmente de la circulación coroidea para su suministro de sangre. Los fotorreceptores, que son las células responsables de detectar la luz, tienen una actividad metabólica extremadamente alta, especialmente en la oscuridad (279). Durante este periodo, los canales iónicos regulados por la luz permanecen abiertos, lo que exige un transporte activo de iones para mantener la homeostasis iónica. Como resultado, más del 90% del oxígeno que llega a la retina es consumido por los fotorreceptores y en los periodos de oscuridad, este oxígeno proviene casi en su totalidad de la circulación coroidea (279,280). Además, estudios realizados en diferentes especies sugieren que la presión de oxígeno en la retina interna es significativamente menor que en los fotorreceptores (281).

Para satisfacer esta alta demanda de oxígeno, se requiere un gradiente de presión de oxígeno pronunciado, lo cual es posible gracias al elevado flujo sanguíneo en la coroides. Este flujo es posiblemente el más alto de cualquier tejido del cuerpo por unidad de peso, siendo aproximadamente diez veces mayor que el del cerebro (282). Debido a este alto flujo sanguíneo, la presión de oxígeno en la coroides permanece elevada, con una diferencia arterial/venosa de solo el 3%, en comparación con el 38% de la circulación retiniana (36).

La importancia del flujo coroideo radica en que sus capilares están fenestrados, mientras que los capilares de la retina son de tipo continuo, lo que significa que sus paredes no tienen fenestraciones. Los capilares de la retina forman parte de lo que se conoce como barrera hematoocular. Esta barrera es impermeable incluso a moléculas pequeñas como la glucosa y los aminoácidos, que necesitan sistemas de transporte especializados para atravesar el endotelio. En contraste, los capilares de la coroides están fenestrados, con poros grandes que permiten una alta permeabilidad a la glucosa y otras sustancias de bajo peso molecular como la albúmina. Se estima que más del 50% de las moléculas del tamaño de la glucosa o los aminoácidos pueden pasar a través de estas fenestraciones hacia el tejido extracelular, creando una alta concentración de glucosa que facilita su transporte a través del epitelio pigmentario retiniano hacia la retina (34). Además, la alta permeabilidad a proteínas de los capilares coroideos contribuye a establecer una alta presión oncótica, lo que ayuda a la movilización de líquidos fuera de la retina (283).

Otra teoría para explicar los cambios en el GC sugiere que, durante la noche, la reducción del flujo sanguíneo hacia el ojo debido a la disminución del gasto cardíaco puede llevar a la acumulación de líquido en el tejido coroideo, aumentando consecuentemente el GC (284).

Por lo tanto, es posible que este aumento del flujo nocturno en la coroides conduzca a un engrosamiento nocturno del GC en todos los individuos, tanto *overdipper* como no *overdipper*, provocando los cambios circadianos del GC que hemos objetivado en nuestro estudio.

Actualmente se han propuesto 5 mecanismos para explicar los cambios del grosor coroideo, estando la mayoría de ellos basados en la hipótesis de la redistribución de fluidos. Primero, es posible que el aumento en el grosor se deba a una mayor síntesis de proteoglicanos grandes y osmóticamente activos, que atraerían agua a la coroides. Segundo, podría ser el resultado de un aumento de la permeabilidad vascular, por un aumento en el tamaño o número

de fenestraciones en la *coriocapilaris*, lo que podría aumentar de manera similar la cantidad de moléculas osmóticamente activas en la matriz coroidea. Tercero, el fluido podría entrar a la coroides como parte del drenaje de la cámara anterior. Cuarto, el fluido podría ser el resultado de un transporte alterado de fluidos desde la retina a través del EPR. Quinto, los cambios se pueden deber a variaciones en el tono del músculo liso no vascular que se encuentra en la coroides (16,20,284,285). Aunque la fisiopatología sigue siendo desconocida, es probable que más de uno de estos mecanismos esté involucrado.

Por otro lado, hemos objetivado que el GC es mayor en los sujetos *overdipper*. Siguiendo con la teoría anterior, es posible que ese aumento del GC nocturno, sea más notorio en los sujetos *overdipper* debido a los cambios vasculares ocasionados con las hipotensiones nocturnas extremas. Estas hipotensiones podrían producir una disminución de presión de perfusión ocular ocasionado una disminución de flujo sanguíneo ocular y por tanto la disminución del suministro de sangre a la retina, que, como hemos comentado, en condiciones de oscuridad tiene aumentado su metabolismo, y, por tanto, se produce un aumento del GC aun mayor, con la intención de aumentar el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno en el tejido retiniano y la CFNR.

Sin embargo, los fenómenos de autorregulación de la coroides han sido objeto de debate. Mientras que en la mayoría de los tejidos del cuerpo el flujo sanguíneo se autorregula, permitiendo que las fluctuaciones en la presión de perfusión no resulten en cambios proporcionales en el flujo sanguíneo debido a la dilatación o constricción compensatoria de los vasos sanguíneos, este mecanismo ha sido históricamente considerado ausente en la coroides (48). Esta idea se basa en que el alto flujo sanguíneo coroideo y la baja extracción de oxígeno hacen innecesaria la autorregulación. En cambio, tanto la circulación retiniana como la de la úvea anterior exhiben autorregulación en respuesta a cambios en los niveles sistémicos de oxígeno, de PIO o de PA, manteniendo constante la presión de oxígeno.

A pesar de esto, algunos estudios sí que han evidenciado cierto grado de autorregulación coroidea. En estudios con conejos, cuando se disminuyó la PA media mediante la oclusión parcial de la vena cava torácica, el flujo sanguíneo coroideo se mantuvo en niveles normales, lo que sugiere una posible respuesta miogénica o vasomotora que permite la autorregulación (286). De manera similar, en las palomas, se observó una autorregulación del flujo sanguíneo coroideo cuando se redujo la PA mediante la extracción de sangre (287). Por otro lado, investigaciones recientes en humanos también sugieren la existencia de grados variables de autorregulación en la coroides. Por ejemplo, se ha demostrado que los cambios en el flujo sanguíneo, inducidos por disminuciones en la presión de perfusión provocadas por incrementos en la PIO, o por aumentos en la presión de perfusión inducidos por ejercicios isométricos, no se correlacionan linealmente con los cambios en la presión de perfusión, indicando así algún grado de autorregulación. Además, los aumentos en la presión de dióxido de carbono arterial también resultaron en incrementos en el flujo sanguíneo coroideo, aproximadamente 1,5% por mm Hg PCO₂ (288). E incluso, se ha propuesto que el flujo coroideo contribuye a la termorregulación de la retina protegiendo a la retina de daños en temperaturas extremadamente altas o bajas, o del calor generado durante la exposición a luces brillantes (36,289).

Por lo tanto, es posible que por fenómenos de autorregulación se produzca un mayor aumento del GC en sujetos *overdipper*. Y, además, que este aumento más notorio del GC de los sujetos *overdipper*, provoque que el GC se mantenga elevado en estos individuos a lo largo de todo el día.

En lo referente al GC en los sujetos con glaucoma existen controversias en la literatura. Numerosos estudios han investigado el papel del GC en el glaucoma de ángulo abierto. Sin embargo, meta-análisis recientes han concluido que no existen diferencias estadísticamente significativas en el GC de estos pacientes, tanto debajo de la fovea como alrededor de la cabeza del nervio óptico (290,291).

Históricamente, se pensaba que el glaucoma estaba asociado con una coroides más delgada (292). Sin embargo, se han encontrado evidencias de que el GC del área peripapilar es significativamente mayor en sujetos con glaucoma en comparación con los controles (293). Asimismo, otros estudios han determinado un incremento del diámetro vertical y del área luminal de los vasos coroideos, en sujetos con glaucoma, lo que conduce a un aumento del GC en estos pacientes (294). Sin embargo, otros estudios, por su parte, han reportado un adelgazamiento coroideo en regiones específicas entre pacientes con miopía alta y GTN (295). Pero, es importante destacar que la coroides es generalmente más delgada en pacientes miopes (296). Debido a esto, la miopía alta (mayor de 6 dioptrías) fue un criterio de exclusión en nuestro estudio, con el objetivo de evitar que los cambios retinianos y coroideos de los altos miopes pudieran suponer un factor de confusión.

Especulativamente, si ocurren cambios en el GC macular, modificaciones similares pueden manifestarse en estructuras adyacentes, potencialmente llevando a alteraciones en el GC peripapilar. De hecho, se ha reportado que ocurren alteraciones en el GC peripapilar en pacientes con glaucoma, y se ha encontrado una correlación entre el GC peripapilar y el GC macular en estos pacientes (293,297). Estos cambios en el GC podrían contribuir a una disrupción del flujo sanguíneo en el área, y si se sostienen en el tiempo, podrían resultar en isquemia.

Además, las alteraciones en el GC peripapilar pueden impactar en la LC influyendo en los axones del nervio óptico y alterando su arquitectura o función normal. De hecho, los vasos más grandes de la coroides peripapilar pueden contribuir con pequeñas arteriolas tanto en la región prelaminar como laminar de la LC (41,42), por lo que alteraciones en el flujo coroideo podrían ocasionar cambios en la perfusión de la LC y de los axones del nervio óptico. Por lo tanto, alteraciones en el GC podrían justificar una mayor prevalencia de GTN en estos pacientes. La comprensión de estos mecanismos es crucial para desarrollar estrategias de tratamiento y manejo más efectivas para pacientes con glaucoma y patrones de PA *overdipper*.

Por lo tanto, nuestros resultados subrayan la importancia de considerar el GC y sus variaciones diurnas y nocturnas al evaluar y tratar a pacientes con diferentes patrones de variabilidad de la PA. Estos hallazgos proporcionan una base para futuras investigaciones y potenciales intervenciones clínicas que podrían mejorar significativamente la gestión del glaucoma y otras afecciones oculares relacionadas.

6.3 Análisis de los resultados en la lámina cribosa

La LC es una estructura que proporciona soporte estructural y nutricional a las fibras nerviosas que la atraviesan (298). Nuestro estudio ha revelado que la LC está posicionada en una ubicación más profunda en sujetos con el patrón *overdipper*, sin diferencias significativas en el tamaño de la LC. Este hallazgo sugiere una posible implicación de la LC en la producción de daño ocular en estos sujetos.

Además, este resultado es consistente con estudios previos que han informado un desplazamiento hacia atrás de la LC en pacientes con glaucoma en comparación con aquellos sin glaucoma (299). Una posición más profunda de la LC podría contribuir a un aumento de la constricción en las fibras nerviosas y capilares laminares, lo cual podría llevar a un daño del nervio óptico. De hecho, en pacientes con glaucoma, los cambios en la profundidad de la LC se detectan con la misma frecuencia que los cambios en los parámetros neuroretinales, sin embargo, no está claro si del desplazamiento posterior de la LC podría representar cambios glaucomatosos que ocurren previamente a los reflejados en los parámetros neuroretinales (126).

Curiosamente, la extensión del desplazamiento de la LC parece estar correlacionada con la severidad del glaucoma (127,300,301). Además, se ha observado un desplazamiento anterior de la LC tras la reducción de la PIO en pacientes con glaucoma, lo que podría servir como un factor pronóstico favorable al reducir el estrés mecánico en esta región, subrayando aún más la posible implicación de la LC en la patogénesis del glaucoma (302).

Por todo ello, la ubicación a mayor profundidad de la LC en los sujetos *overdipper*, similar a lo que ocurre en los pacientes con glaucoma, supone un nexo de unión entre este patrón de PA y la patogénesis del glaucoma, indicando que la LC influye en el mecanismo fisiopatológico de la producción del daño en el nervio óptico de estos sujetos. Este hallazgo podría suponer una explicación a la apariencia similar de la cabeza del nervio óptico en el glaucoma de alta tensión y en el GTN.

Nuestro estudio también observó un desplazamiento de la LC a lo largo del día en sujetos con el patrón *overdipper*, con una localización más profunda en la madrugada. Este movimiento reiterado de la LC a lo largo del tiempo podría constituir un mecanismo fisiopatológico de daño mecánico a los axones del nervio óptico que la atraviesan, ya sea por el propio desplazamiento de la LC o por isquemia producida por la compresión mecánica de los capilares que vascularizan las fibras del nervio óptico. Además, este mecanismo de daño podría explicar la afectación característica del daño del nervio óptico observado en el GTN (296).

El movimiento de la LC podría estar influido por varios factores. En primer lugar, el desplazamiento de la lámina podría estar influenciado por los cambios objetivados en el GC de los sujetos *overdipper*. Esto es debido a que la coroides se encuentra entre la esclerótica y la membrana de Bruch y por tanto los cambios en el GC peripapilar podrían afectar directamente la distancia entre la membrana de Bruch y la LC (126). Además, mecanismos similares a los inducidos por cambios en la PIO también podrían estar implicados. Un aumento en la PIO provoca que la LC se desplace hacia adentro, lo que podría

resultar en la compresión de los vasos sanguíneos y del nervio óptico, conduciendo a isquemia y daño ocular (303). Por otro lado, la posición del cuerpo y la cabeza también puede contribuir al movimiento de la LC. Los cambios en la posición corporal pueden influir en la PIC, la PIO y la tensión en los músculos extraoculares, lo que podría inducir movimientos sutiles de la LC. Esta migración puede ser inducida por alteraciones en el gradiente de presión translaminar. De hecho, se ha reportado una relación entre la posición preferida para dormir y una pérdida asimétrica del CV en pacientes con GTN. Específicamente, el peor ojo suele coincidir con la posición lateral preferida al dormir (189). Esto podría estar influenciado por un efecto compresivo sobre el globo ocular durante el sueño, lo que podría causar un aumento de la PIO que provoque un desplazamiento de la LC o una reducción en la perfusión del nervio óptico.

El daño axonal del nervio óptico en GTN parece ocurrir en la cabeza del nervio óptico, lo cual se alinea con nuestros hallazgos en sujetos con el patrón *overdipper*. La nutrición de los axones dentro de la LC depende del oxígeno y los capilares dentro de esta estructura. Se cree que el daño a los axones, capilares y astrocitos en el paradigma biomecánico es causado por la deformación de la LC y el estrés que se produce sobre ella (171). Cabría pensar que, al igual que la PIO elevada puede producir estrés sobre la LC, el desplazamiento a lo largo del día objetivado en los sujetos *overdipper* también podría generar estrés y deformación de la LC que, continuado en el tiempo, pueda conducir al daño axonal.

De hecho, que el daño se produzca a nivel de la cabeza del nervio óptico podría explicar el patrón de pérdida del CV típico del glaucoma, ya que estudios en animales han mostrado que el adelgazamiento del tejido del borde de la cabeza del nervio óptico excede el adelgazamiento de la fibra nerviosa retiniana peripapilar (148).

Por otro lado, otros fenómenos adyacentes a la cabeza del nervio óptico se han encontrado en sujetos con glaucoma y especialmente en sujetos con GTN.

Estos individuos exhiben características como la presencia de hemorragias en la cabeza del nervio óptico, un factor de riesgo reconocido para el inicio del GTN y la progresión de defectos del CV, el cual implicaría la participación vascular y la consecuente isquemia (179,180). Estas hemorragias discales se han asociado con otros factores como la migraña y el uso de beta-bloqueantes sistémicos, proporcionando más apoyo a la teoría de la disfunción vascular (180). Es posible que la aparición de estas hemorragias peripapilares de los pacientes con GTN se deban a compresión vascular por cambios mecánicos de la LC a lo largo del día en estos pacientes.

Por otro lado, aunque no observamos diferencias en el tamaño de la LC entre sujetos con patrón *overdipper* y no *overdipper*, estudios previos han sugerido que los individuos con GTN pueden tener una LC más delgada. Sin embargo, la repetición a largo plazo del desplazamiento diario de la LC objetivado en nuestro estudio, teóricamente podría ser el factor que contribuye al adelgazamiento progresivo de la LC observado en pacientes con GTN. Por otra parte, este adelgazamiento patológico de la LC se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragia en el disco (242), lo cual implica la relación entre ambos parámetros.

Asimismo, otras neuropatías como la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, producida por alteraciones vasculares como disminución del flujo sanguíneo e hipoperfusión de la cabeza del nervio óptico también se ha asociado a hipotensiones nocturnas y hemorragias peripapilares (304). La pérdida de visión aguda en la presentación de esta neuropatía se nota al despertar en más del 70% de los casos, lo cual podría estar relacionado con los cambios de la LC y la isquemia asociada que se producen en los sujetos con patrón *overdipper* durante la noche. De hecho, al igual que en el GTN, esta entidad se ha asociado con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, migrañas y SAHS (305). Todo ello hace suponer que ambas entidades podrían tener un origen común. Dado que, típicamente, la neuropatía óptica isquémica no arterítica se produce en papilas con excavación pequeña, mientras que el glaucoma se asocia a excavaciones grandes, una hipótesis que

podríamos plantear es que el patrón *overdipper* produce fenómenos de isquemia e hipoperfusión así como cambios en la LC, y dependiendo de las características de la cabeza del nervio óptico, así como, de la flexibilidad o rigidez de la LC, se acaba desarrollando una neuropatía isquémica anterior aguda o un GTN crónico.

Los hallazgos de nuestro estudio destacan la relevancia que podría tener la LC en el desarrollo de neuropatías como el GTN asociadas al patrón *overdipper*. Dado que la LC representa una zona maleable de debilidad dentro de una cubierta escleral rígida (299), podría considerarse una estructura dinámica cuyos movimientos juegan un papel clave en la patogénesis del glaucoma. Dicho movimiento diario de la LC en sujetos *overdipper*, podría dar lugar a otros cambios en la LC como un desplazamiento posterior, un adelgazamiento, el aumento del tamaño de los poros o incluso desinserciones de dicha lámina. Estos cambios en la biomecánica de la cabeza del nervio óptico podrían contribuir al desarrollo de una neuropatía. Además, otros factores podrían también influir en el posterior desarrollo del daño axonal, como la presencia de una lámina más flexible o más rígida, la alteración del gradiente de presión translaminar influido por la PIC o por cambios en la PIO, así como la coexistencia de otras alteraciones vasculares que favorecieran la isquemia de las fibras del nervio óptico, dando lugar a la naturaleza multifactorial del GTN. Así, cobra sentido que la LC esté implicada en el mecanismo fisiopatológico del daño neuronal del GTN, ya que puede estar influenciada por múltiples mecanismos y, de hecho, constituye un posible nexo de unión de las múltiples teorías que actualmente se conocen para explicar dicha neuropatía (171). De tal forma, el desplazamiento de la LC en sujetos *overdipper* podría explicar la interacción entre la teoría mecánica de compresión de los axones del nervio óptico y la teoría vascular asociada a cambios de PA. Asimismo, la implicación de un factor mecánico podría explicar por qué los pacientes con GTN asocian hemorragias peripapilares, pero no otros signos de isquemia como exudados algodonosos en la cabeza del nervio óptico, que podrían estar presentes si el único factor fisiopatológico implicado fueran alteraciones en el flujo sanguíneo y el desarrollo de

isquemia. Sumado a estos factores, también debemos considerar el hecho de que por la noche, además de los cambios en el GC y en la LC objetivados, se producen también picos de PIO durante el sueño y en las primeras horas de la mañana (26), los cuales podrían alterar el gradiente de presión translaminar. Estos picos coincidirían con el momento en el que se puede producir hipoperfusión e isquemia crónica debido a la caída de la PA, agravando el daño de los axones del nervio óptico, y explicando el porqué de la eficacia del tratamiento hipotensor hallada en los diferentes estudios de pacientes con GTN (260,306).

Sumado a esto, los hallazgos en la LC podrían explicar las diferencias objetivadas entre el GTN y el GPAA de alta presión. El movimiento de la LC podría justificar la presencia de excavaciones más grandes y profundas típicamente observadas en GTN en comparación con otros GPAA de alta tensión (230). Asimismo, los defectos del CV en GTN difieren de los del glaucoma de alta tensión, ya que mientras los pacientes con GTN típicamente desarrollan escotomas parafoveales, los glaucomas con PIO en rango alto generalmente comienzan con el desarrollo de déficits periféricos nasales (307). De hecho, la literatura reciente también ha vinculado estas diferencias en el CV con cambios morfológicos en la LC (308).

En conjunto, estos hallazgos sugieren una asociación directa potencial entre la LC y el mecanismo etiológico del GTN, subrayando la importancia de continuar investigando estos factores para mejorar el manejo y tratamiento de esta enfermedad.

6.4 Análisis de los resultados de la capa de células ganglionares y del nervio óptico

En nuestro estudio, al analizar los sectores de la capa de CG y los parámetros del nervio óptico mediante análisis de la CFNR y de BMO-MRW, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de sujetos con patrón *overdipper* y no *overdipper*. No obstante, se observó una tendencia decreciente no significativa en el grosor de todos los sectores analizados por BMO-MRW, así como en el valor medio central en los sujetos con patrón *overdipper*.

Se ha objetivado que la detección de un grosor BMO-MRW más bajo para el mismo grado de adelgazamiento del CFNR, es un marcador específico de glaucoma (309). Esto se apoya en que esta prueba permite detectar los cambios en la arquitectura neuroglial dentro de la cabeza del nervio óptico, que se corresponde con el lugar donde se producen los cambios típicos de la neuropatía óptica glaucomatosa. Por ello, aunque el adelgazamiento encontrado en el análisis BMO-MRW de los sujetos *overdipper* no haya sido estadísticamente significativo, se puede suponer que esos sujetos podrían estar iniciando un daño en el nervio óptico.

La ausencia de significación estadística puede atribuirse, en parte, al tamaño de muestra relativamente pequeño y la baja incidencia de GTN en nuestra muestra. Esta ausencia de diferencias significativas sugiere que podría ser necesario un tamaño de muestra más grande para identificar con mayor precisión y confianza diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

Por otra parte, las tecnologías de imagen, incluyendo la OCT, son generalmente menos efectivas para detectar glaucoma en estadios tempranos en comparación con estadios moderados o avanzados. Esto se debe a que las anomalías estructurales iniciales pueden ser sutiles y no detectables por la OCT hasta que se produzcan cambios más significativos. La OCT mide el grosor de la CFNR y otros parámetros estructurales, pero en las etapas iniciales del glaucoma, los cambios estructurales pueden no ser suficientemente pronunciados para ser detectados con precisión, lo que reduce la sensibilidad de la OCT en estos casos. En nuestro estudio, se seleccionaron sujetos con patrón *overdipper*, y es posible que en la mayoría de los sujetos aún no se hubiera desarrollado el GTN. La prevalencia del glaucoma aumenta con la edad y es posible que se necesiten varios años de patrón *overdipper* con hipoperfusión nocturna asociada para iniciar el deterioro objetivable del nervio óptico.

Además, la naturaleza multifactorial del GTN probablemente implica la coexistencia de diversos mecanismos etiopatogénicos que contribuyen a la exacerbación de la isquemia y al daño subsiguiente al nervio óptico, por lo que es posible que sea necesaria la suma de otros factores, además del patrón *overdipper*, para que se inicie la neuropatía.

Por ello, aunque no se encontraron diferencias significativas en los parámetros del nervio óptico ni de la CCG entre los grupos estudiados, la tendencia observada sugiere la necesidad de investigaciones adicionales con muestras más grandes y un diseño prospectivo que permita seguir a los pacientes a lo largo del tiempo. Además, estos estudios deberían tener en cuenta la naturaleza multifactorial del glaucoma para en un futuro poder optimizar las estrategias de manejo clínico.

6.5 Análisis de los resultados del grosor de la íntima-media carotídeo

En lo referente al análisis del GIM carotídeo, se observó una disminución del grosor en todas las medidas analizadas de los sujetos *overdipper*, incluyendo el promedio, aunque este adelgazamiento solo fue estadísticamente significativo en una de las mediciones realizadas. Estos resultados podrían sugerir que el grosor del GIM no está relacionado con el patrón *overdipper* y, que, por tanto, la aterosclerosis no sería la principal causa de las reducciones del flujo que se han asociado con la neuropatía glaucomatosa, sino, que más bien, se podrían deber a una disfunción vascular, que llevaría a una baja presión de perfusión y a una autorregulación insuficiente. Esto estaría apoyado en el hecho de que, en nuestra muestra, no sólo no se ha encontrado un aumento del GIM en los individuos *overdipper*, si no que la tendencia parece en todo caso a una disminución del GIM en estos sujetos. De hecho, debemos considerar que la medida promedio se encuentra cerca del umbral de significación estadística y que los resultados del análisis de sensibilidad de los ojos por separado también muestran significación estadística en una de las medidas.

De hecho, existe controversia sobre la asociación entre las variaciones del GIM y el glaucoma. La presencia de enfermedades cardiovasculares y cambios estructurales en la pared vascular se ha vinculado de manera variable con la presencia de neuropatía óptica glaucomatosa, con algunos estudios mostrando un aumento del GIM en pacientes con GPAA y GTN (94,310), mientras que otros no encontraron tales asociaciones (311,312). Estas inconsistencias podrían deberse a que el patrón *dipper* de hipotensión nocturna se ha relacionado con un menor riesgo cardiovascular, lo que sugiere que el patrón *overdipper* podría asociarse con una disminución del GIM, al menos en sus etapas iniciales. Por otro lado, es importante tener en cuenta que, en nuestra muestra, los sujetos no estaban diagnosticados con GTN y no se reportó un mayor daño del nervio óptico o de la CCG en los sujetos con patrón

overdipper. Por lo tanto, es posible que estemos observando un estadio previo al desarrollo del GTN, lo que podría explicar la falta de un claro engrosamiento del GIM en esta etapa.

El aumento del GIM se considera una medida indirecta de aterosclerosis generalizada y riesgo cardiovascular. Dada la naturaleza multifactorial del glaucoma, es posible que la presencia de otros factores también sea necesaria para el desarrollo de la neuropatía. Por lo tanto, los cambios en la pared vascular sistémica podrían contribuir o señalar un mayor o menor riesgo de desarrollar la neuropatía óptica glaucomatosa en las etapas iniciales de la enfermedad.

Nuestros hallazgos abren la posibilidad de una relación entre el GIM y el patrón *overdipper*. Sería beneficioso realizar estudios enfocados en los diferentes factores etiopatogénicos del glaucoma para comprender mejor estas relaciones. Investigaciones futuras podrían centrarse en explorar cómo la combinación de factores vasculares y otros elementos contribuye al desarrollo del glaucoma, proporcionando una visión más completa y precisa de la enfermedad y sus mecanismos subyacentes.

6.6 Análisis de los resultados del flujo sanguíneo de la arteria oftálmica

En contraste con otros estudios recientes que apuntan a una disminución del flujo sanguíneo ocular en pacientes con glaucoma, no hemos encontrado diferencias en los parámetros de flujo de la arteria oftálmica entre sujetos *overdipper* y no *overdipper*.

La disfunción vascular se relaciona con el glaucoma, así como con otras enfermedades oftálmicas relevantes. Existen diferentes técnicas que proporcionan datos sobre la circulación ocular, siendo en general bastante complejas y por lo tanto no se utilizan comúnmente en la práctica clínica. Algunas de esas técnicas incluyen: la ecografía Doppler a color, la angiografía con láser de escaneo confocal, la flujometría con láser Canon, la flujometría Doppler con láser de escaneo y la oximetría fotográfica retiniana (59).

Hay que tener en cuenta que en el estudio se ha utilizado la ecografía Doppler para la determinación del flujo sanguíneo y que, ya que esta técnica no permite la detección de cambios en el calibre de los vasos (53), la extrapolación de las velocidades sanguíneas al flujo sanguíneo debe interpretarse con precaución.

Dada la importancia reciente de la teoría vascular en la etiopatogenia del glaucoma, varios estudios han analizado los parámetros de flujo ocular con diferentes métodos objetivándose que la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias retrobulbares, evaluada mediante ecografía, se ha encontrado reducida en pacientes con GPAA (313,314). Además, se ha observado una correlación anormal entre las velocidades del flujo sanguíneo y la PA media en estos pacientes, sugiriendo una disfunción vascular subyacente. Asimismo, también se ha objetivado que la disminución del flujo sanguíneo ocular es un factor implicado en la progresión del glaucoma (313) y que el flujo sanguíneo puede reducirse en otras partes del cuerpo en pacientes con glaucoma (153). Estos hallazgos apoyan la teoría de que la reducción del flujo sanguíneo ocular no es solo una consecuencia del glaucoma, sino que también puede estar implicada en su patogénesis.

Por otro lado, otras técnicas como la flujografía por moteado láser y la OCT-A han permitido monitorizar cambios en la microcirculación de la cabeza del nervio óptico de manera no invasiva, identificando parámetros como la tasa media de desenfoque y el índice de vasos. Las disminuciones en estos parámetros se asocian con la severidad del daño glaucomatoso y pueden detectarse incluso en etapas tempranas y preperimétricas del glaucoma (315).

Además, otros estudios demuestran que los pacientes con glaucoma y bajo flujo sanguíneo ocular presentan una mayor relación copa/disco y una mayor susceptibilidad al daño en el disco temporal y en el área macular (316).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la determinación del flujo ocular en glaucoma debe interpretarse con cautela, ya que muchos de estos pacientes están en tratamiento con betabloqueantes, que pueden interferir en dichas medidas (153). También se ha reportado que después del tratamiento mediante trabeculectomía, se han detectado aumentos en las velocidades sanguíneas, así como, una resistencia periférica reducida al flujo en la arteria central de la retina y las arterias ciliares posteriores mediante imágenes Doppler en color (317). Es probable que estos cambios en el flujo sanguíneo se deban a la disminución de la PIO como resultado de la operación, pero las mediciones también pueden haber sido influenciadas por el hecho de que la mayoría de los pacientes estaban en medicamentos tópicos como bloqueadores beta preoperatoriamente, pero no postoperatoriamente.

En el caso de pacientes con GTN, se encontró un aumento en la resistencia vascular en las arterias oftálmicas en comparación con sujetos sanos. La resistencia aumentada se normalizó cuando las presiones parciales de dióxido de carbono se elevaron en los pacientes, lo que sugiere la presencia de un vasoespasmo reversible en estos pacientes con GTN (318,319). Además, otros estudios recientes también han encontrado una autorregulación vascular deteriorada en estos pacientes asociada a estrés oxidativo, vasoespasmo y disfunción endotelial (160).

Por lo tanto, dada la relación establecida entre la disminución del flujo sanguíneo y el glaucoma presente en la literatura, se puede sugerir que, esas alteraciones de la perfusión ocular no se encuentran aún presentes en nuestros sujetos ya que aún no tienen una neuropatía glaucomatosa establecida. Así, puede que la reducción del flujo sanguíneo no sea la causa primaria del daño en el nervio óptico en estos pacientes y que sea necesaria la presencia de otros

factores desencadenantes o de la afectación continuada en el tiempo de las hipotensiones nocturnas para el desarrollo de la neuropatía.

De hecho, se han propuesto teorías que se fundamentan en la sucesión de diferentes factores implicados en la fisiopatología del glaucoma. Un factor primario podría ocurrir en la cabeza del nervio óptico. El aumento de la PIO y la isquemia en la cabeza del nervio óptico postlaminar afectan a los axones de las CG de la retina. Dicha zona crítica también se encuentra influenciada por las propiedades biomecánicas de los tejidos y la presión del LCR. Después de esta alteración, las CG de la retina funcionan a un nivel de energía reducido y son sensibles a otros factores. Por ejemplo, se puede producir un daño adicional si la presión de perfusión ocular cae por debajo del límite inferior de la autorregulación o si falla el acoplamiento neurovascular (320).

6.7 Limitaciones del estudio

El presente estudio se ve sujeto a diversas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar sus resultados. En primer lugar, cabe destacar la imposibilidad de evaluar las estructuras oculares durante el periodo nocturno, momento en el cual se registra la mayor caída de la PA. Aunque se han empleado mediciones tempranas en la mañana como sustituto, existe la limitación inherente de asumir que estas mediciones son representativas de las nocturnas. Es importante señalar que, dado que se han documentado disparidades entre las mediciones matutinas y vespertinas, es razonable inferir que dichas discrepancias podrían ser aún más pronunciadas durante la noche.

En segundo lugar, se debe considerar que los sujetos incluidos en este estudio no presentaban datos específicos de GTN. En ausencia de dicha información, se puede especular que los factores identificados, como el desplazamiento del LC, podrían ser indicativos de contribuyentes potenciales al daño del nervio óptico, y, por lo tanto, eventualmente conducir al desarrollo de GTN. Sin

embargo, para corroborar esta suposición, sería necesario llevar a cabo estudios adicionales que incluyan el seguimiento longitudinal de los pacientes a lo largo del tiempo, permitiendo así la evaluación de la evolución y posible aparición de GTN.

Es importante también mencionar que la posición del LC se ha determinado usando como plano de referencia la membrana de Bruch, el cual se considera el plano habitual para realizar esta medida, pero implica que los cambios observados en el LC podrían estar influenciados por variaciones en el GC. Esta consideración añade una capa adicional de complejidad a la interpretación de los resultados, ya que se desconoce cuál es la magnitud de la influencia de los cambios en el GC sobre la posición de la LC ya que la membrana de Bruch podría no ser un punto de referencia estable para las mediciones de LC. No obstante, cabe destacar que las variaciones del GC a lo largo del día se han objetivado tanto en sujetos *overdipper* como no *overdipper*, sin embargo, el movimiento de la LC sólo se ha encontrado en sujetos *overdipper*, lo que nos hace suponer que la LC sí que puede tener un papel en la fisiopatología del daño en el nervio óptico.

Además, es relevante señalar que no se llevó a cabo una evaluación del CV para detectar posibles deterioros funcionales en los sujetos participantes. En ausencia de esta información complementaria, se ha presupuesto que la ausencia de patologías detectables mediante OCT se correlaciona con la ausencia de déficits visuales funcionales, ya que según estudios recientes se ha objetivado que el daño en la OCT puede incluso preceder al daño observable en el CV. No obstante, esta suposición no puede descartar la posibilidad de la presencia de déficits funcionales no detectados mediante OCT.

Por último, se debe tener en cuenta que el desarrollo del presente estudio se ha visto afectado por la pandemia de COVID-19 y por las medidas de confinamiento que se implementaron a nivel nacional, las cuales dificultaron la realización de las visitas programadas tanto a los centros de salud como a la consulta de oftalmología dentro del plazo establecido para el estudio. Dicha situación ha ocasionado que el tamaño de muestra utilizado en este estudio

haya sido limitado, lo cual representa una restricción en términos de generalización de los resultados. Sin embargo, se ha realizado un análisis de sensibilidad con resultados que concuerdan con los datos obtenidos en la investigación principal, lo que aporta una mayor fiabilidad a los datos presentados. No obstante, para establecer conclusiones más robustas y generalizables, sería necesario llevar a cabo estudios adicionales que incluyan una mayor cantidad de participantes, lo que permitiría una validación más rigurosa de los hallazgos presentados en este trabajo.

6.8 Perspectivas de Futuro. Líneas de investigación

Aunque los mecanismos implicados en la fisiopatología del glaucoma son múltiples y complejos, los hallazgos de este estudio constituyen un avance para la comprensión de los factores implicados en el desarrollo de la neuropatía. Sin embargo, nuevos estudios serán necesarios para acabar de comprender la interacción de los diferentes factores entre sí.

Por un lado, debido a la evidencia de cambios en el GC macular, sería interesante analizar posibles variaciones del GC peripapilar, así como el uso de tecnología de OCT-A para una mejor caracterización de la vasculatura alrededor del nervio óptico.

Por otro lado, sería interesante realizar un análisis de la posición de la LC durante el día y la noche usando un plano de referencia diferente al de la membrana de Bruch, como por ejemplo el plano de la esclerótica anterior. Dicho análisis sería de utilidad para confirmar cual es la magnitud de la influencia de los cambios en el GC durante el día y la noche presentes en los sujetos overdipper sobre el desplazamiento objetivado en la LC.

Además, sería importante realizar un estudio prospectivo de sujetos *overdipper*, para comprobar si con el paso del tiempo se produce un deterioro del nervio óptico o de otros parámetros como el flujo sanguíneo ocular.

Debido a la reciente evidencia de la implicación de factores vasculares en patologías del nervio óptico, cada vez se hace más relevante la necesidad de comprender la relación entre los patrones de PA y las alteraciones en la estructura del nervio óptico, lo cual, en un futuro, podría ser útil la prevención de patologías como el glaucoma, así como para desarrollar estrategias de tratamiento más eficaces que no estén basadas sólo en la disminución de la PIO. La identificación de sujetos con un patrón *overdipper* y su seguimiento estrecho podría ayudar a prevenir la progresión del daño del nervio óptico mediante intervenciones tempranas y personalizadas. De hecho, en un futuro, gracias a los hallazgos de este estudio, el GC y la LC podrían ser utilizados como biomarcadores para conocer el riesgo de desarrollo de diversas patologías oculares como el glaucoma y otras neuropatías ópticas.

6.9 Consideraciones finales

Las hipotensiones nocturnas, especialmente el patrón *overdipper*, que se relaciona con hipotensiones marcadas durante la noche, se han vinculado a diversas patologías del globo ocular, incluido el glaucoma. La fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha esclarecido completamente, habiéndose sugerido una naturaleza multifactorial. En muchos subtipos de glaucoma, como el GPAA, el principal factor asociado es el aumento de la PIO. Sin embargo, en otros subtipos, como el GTN, en los que los valores de PIO se encuentran dentro del rango normal, parece que otros factores implicados cobran más importancia.

Se han propuesto diversas teorías sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos que intervienen en esta patología, siendo las dos principales la teoría mecánica y la teoría vascular. La teoría mecánica propone que el aumento de la PIO causa un estiramiento de las láminas a nivel de la LC, produciendo daño a los axones de las CG de la retina. Por otro lado, la teoría vascular considera que esta neuropatía es consecuencia de un suministro sanguíneo insuficiente debido al aumento de la PIO u otros factores que reducen el flujo ocular. Dentro de la teoría vascular, se han asociado factores como las hipotensiones nocturnas, los fenómenos de desregulación vascular, la disminución del flujo sanguíneo y la consecuente isquemia.

Nuestros hallazgos sugieren que, al coincidir las intensas hipotensiones que ocurren durante el período nocturno en los sujetos *overdipper* con el aumento del metabolismo retiniano y las mayores necesidades de flujo ocular debido a la alta demanda de oxígeno asociada a la oscuridad, se provocan diversas alteraciones en las estructuras oculares.

Por un lado, se produce un incremento nocturno más intenso de lo habitual del GC, en un posible intento de mejorar la perfusión, lo que sugiere que en la coroides sí ocurren fenómenos de autorregulación, al contrario de lo que se suponía históricamente. Además, este mayor incremento durante la noche parece mantenerse a lo largo del día, ya que los sujetos *overdipper* presentan un GC mayor que los sujetos no *overdipper*, tanto por la mañana como por la tarde.

Por otro lado, las grandes variaciones de la tensión arterial producen cambios a nivel de la LC. En estos sujetos, la LC se encuentra en una posición más profunda que en los sujetos no *overdipper*. Además, en los sujetos *overdipper* se observa un desplazamiento de la LC a lo largo del día, situándose en una posición más anterior por la mañana que por la tarde. Se puede suponer que el desplazamiento de la LC, impulsado por los cambios de PA, puede provocar daño mecánico en los axones del nervio óptico o isquemia en los vasos sanguíneos circundantes que irrigan esa región. Por lo tanto, estas

observaciones podrían ser el nexo de unión entre la teoría mecánica y la teoría vascular en la fisiopatología del glaucoma. De hecho, estos hallazgos podrían explicar por qué se produce una neuropatía con un aspecto del nervio óptico de características similares en el GPAA y en el GTN, si en este último caso, en principio, la PIO no produce el efecto de compresión mecánica sobre la LC.

Además, nuestros resultados en las medidas del GIM hacen suponer que las alteraciones vasculares asociadas a la etiopatogenia del GTN inducido por hipotensiones nocturnas, no tienen su origen en alteraciones de dicha estructura ni con fenómenos de aterosclerosis.

Por último, es posible que las alteraciones del flujo ocular asociadas al glaucoma no se produzcan como alteración primaria en la etiopatogenia de la enfermedad, si no que se requieran la superposición de diferentes factores para iniciar la neuropatía glaucomatosa. De hecho, es posible que una vez se inicie el deterioro del nervio óptico, la suma de los diferentes factores sea la que influya y determine la progresión de la patología. Esto explicaría por qué niveles de PIO que inicialmente no se consideran en el rango alto, pueden contribuir al deterioro de un nervio óptico que ya presenta signos de hipoperfusión e isquemia y por tanto su reducción puede ser beneficiosa en el tratamiento de la neuropatía.

Como conclusión, en este trabajo hemos demostrado que las variaciones de la PA, principalmente asociadas al patrón overdipper, pueden provocar cambios en las estructuras del nervio óptico y de la coroides. Estas alteraciones podrían constituir el mecanismo fisiopatológico subyacente en diversas patologías oculares, incluido el glaucoma. Nuestros hallazgos no solo mejoran la comprensión de los mecanismos patogénicos de estas enfermedades, sino que también emergen como posibles biomarcadores futuros para su diagnóstico y seguimiento.

7. CONCLUSIONES

- Mediante el análisis de las monitorizaciones ambulatorias de la PA se estimó que el patrón más prevalente en nuestra población es el *dipper*, que representó un 48%, seguido de patrón *overdipper* que supuso un 24% de los casos, el patrón no *dipper* con el 22,8% de los casos, y finalmente, el patrón menos frecuente es el *riser*, que se observó en el 5,3% de los casos.
- El GC presenta un ritmo circadiano, aumentado su grosor durante la noche en todos los individuos.
- En los sujetos con patrón *overdipper*, el GC es mayor que en los sujetos no *overdipper*, y este aumento se mantiene tanto durante el día como en la noche.
- La LC se sitúa en una posición más profunda en sujetos con patrón *overdipper*.
- En los sujetos con patrón *overdipper*, se produce un desplazamiento de la LC a lo largo del día, situándose en una posición más anterior por las mañanas que por las tardes. Dicho desplazamiento no se objetiva en sujetos con patrón no *overdipper*.
- La presencia de patrón *overdipper*, por sí sola, no produce deterioro del nervio óptico ni de la CCG.
- El grosor de la íntima media carotídeo es similar o menor en sujetos *overdipper* con respecto a los sujetos no *overdipper*.
- La presencia de patrón *overdipper*, en ausencia de otras patologías concomitantes como el glaucoma, no se asocia a alteraciones del flujo sanguíneo de la arteria oftálmica.
- Una vez validados en cohortes independientes, los cambios objetivados en el GC y en la LC emergen como posibles biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de patologías asociadas a hipotensiones nocturnas con patrón *overdipper* como el glaucoma.

8. REFERENCIAS

1. Chiaradía Pablo. *Córnea y superficie ocular*. 1º Edición. Argentina: Ediciones Journal; 2018. 408 p.
2. Castillo Gómez, Alfredo. *Métodos diagnósticos del segmento anterior*. 1º Edición. Madrid: Mac Line; 2011. 558 p.
3. Kaplan HJ. Anatomy and function of the eye. *Chem Immunol Allergy*. 2007;92:4–10.
4. Brad Bowling, Kanski, *Oftalmología Clínica: un enfoque sistemático*. 8ª Edición. Australia: Elsevier; 2016.
5. Rapuano CJ, J. Timothy Stout, Colin A. McCannel,. *Basic and Clinical Science Course*. 12. Retina and Vitreous. San Francisco: European Board of Ophthalmology; 2023.
6. Nguyen-Ba-Charvet KT, Chédotal A. Development of retinal layers. *C R Biol*. 2014 Mar;337(3):153–9.
7. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med*. 2001 Apr;7(4):502–7.
8. Cerveró A, Casado A, Riancho J. Retinal changes in amyotrophic lateral sclerosis: looking at the disease through a new window. *J Neurol*. 2019 Dec 2;
9. Brar,V; Law,S;Lindsey, J; MAckey, D, Schultze, R; Silverstein, E; Singh, R. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. Basic and Clinica Science Course. Maastricht, Netherlands: American Academy of Ophthalmology, European Board of Ophthalmology; 2022.
10. Selhorst JB, Chen Y. The optic nerve. *Semin Neurol*. 2009 Feb;29(1):29–35.
11. Downs JC. Optic nerve head biomechanics in aging and disease. *Exp Eye Res*. 2015 Apr;133:19–29.
12. Levitzky M, Henkind P. Angioarchitecture of the optic nerve. II. Lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol*. 1969 Dec;68(6):986–96.
13. Prousalis E, Dastiridou A, Ziakas N, Androudi S, Mataftsi A. Choroidal thickness and ocular growth in childhood. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(2):261–75.
14. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144–68.
15. Zhang W, Kaser-Eichberger A, Fan W, Platzl C, Schrödl F, Heindl LM. The structure and function of the human choroid. *Ann Anat*. 2024 Jun;254:152239.
16. Pendrak K, Papastergiou GI, Lin T, Laties AM, Stone RA. Choroidal vascular permeability in visually regulated eye growth. *Exp Eye Res*. 2000 May;70(5):629–37.

17. Flügel C, Tamm ER, Mayer B, Lütjen-Drecoll E. Species differences in choroidal vasodilative innervation: evidence for specific intrinsic nitrergic and VIP-positive neurons in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Feb;35(2):592–9.
18. Schroedl F, De Stefano ME, Reese S, Brehmer A, Neuhuber WL. Comparative anatomy of nitrergic intrinsic choroidal neurons (ICN) in various avian species. *Exp Eye Res.* 2004 Feb;78(2):187–96.
19. Schrödl F, Tines R, Brehmer A, Neuhuber WL. Intrinsic choroidal neurons in the duck eye receive sympathetic input: anatomical evidence for adrenergic modulation of nitrergic functions in the choroid. *Cell Tissue Res.* 2001 May;304(2):175–84.
20. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* 1995 Jan;35(1):37–50.
21. Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron.* 2004 Aug 19;43(4):447–68.
22. Johnson M. ‘What controls aqueous humour outflow resistance?’ *Exp Eye Res.* 2006 Apr;82(4):545–57.
23. Crowston JG, Weinreb RN. Glaucoma medication and aqueous humor dynamics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005 Apr;16(2):94–100.
24. Christopher J. Rapuano, J. Timothy Stout, Colin A. McCannel. Basic and Clinical Science Course. 10 Glaucoma. San Francisco: European Board of Ophthalmology; 2023. (10).
25. Roy Chowdhury U, Hann CR, Stamer WD, Fautsch MP. Aqueous humor outflow: dynamics and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 May;56(5):2993–3003.
26. Nau CB, Malihi M, McLaren JW, Hodge DO, Sit AJ. Circadian Variation of Aqueous Humor Dynamics in Older Healthy Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Nov;54(12):7623–9.
27. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014 May 14;311(18):1901–11.
28. Costagliola C, dell’Omo R, Agnifili L, Bartollino S, Fea AM, Uva MG, et al. How many aqueous humor outflow pathways are there? *Surv Ophthalmol.* 2020;65(2):144–70.
29. Buffault J, Labbé A, Hamard P, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *J Fr Ophtalmol.* 2020 Sep;43(7):e217–30.
30. Lee JY, Akiyama G, Saraswathy S, Xie X, Pan X, Hong YK, et al. Aqueous humour outflow imaging: seeing is believing. *Eye (Lond).* 2021 Jan;35(1):202–15.
31. Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humor outflow: A review. *Exp Eye Res.* 2017 May;158:94–111.

32. Orth DH, Fine BS, Fagman W, Quirk TC. Clarification of foveomacular nomenclature and grid for quantitation of macular disorders. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1977;83(3 Pt 1):OP506-514.
33. Xi L. Pigment Epithelium-Derived Factor as a Possible Treatment Agent for Choroidal Neovascularization. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8941057.
34. Bill A, Törnquist P, Alm A. Permeability of the intraocular blood vessels. *Trans Ophthalmol Soc U K (1962).* 1980 Sep;100(3):332–6.
35. Zarkada G, Howard JP, Xiao X, Park H, Bizou M, Leclerc S, et al. Specialized endothelial tip cells guide neuroretina vascularization and blood-retina-barrier formation. *Dev Cell.* 2021 Aug 9;56(15):2237-2251.e6.
36. Bill A, Sperber G, Ujiie K. Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol.* 1983 Feb;6(2):101–7.
37. Singh RB, Perepelkina T, Testi I, Young BK, Mirza T, Invernizzi A, et al. Imaging-based Assessment of Choriocapillaris: A Comprehensive Review. *Semin Ophthalmol.* 2023 Jul;38(5):405–26.
38. Venkataraman ST, Flanagan JG, Hudson C. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma--a review. *Microcirculation.* 2010 Oct;17(7):568–81.
39. Resch H, Schmidl D, Hommer A, Rensch F, Jonas JB, Fuchsjäger-Mayrl G, et al. Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2011 Nov;89(7):e544-549.
40. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res.* 2001 Sep;20(5):563–93.
41. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol.* 2008 Jun;43(3):308–12.
42. Lu Y, Hua Y, Wang B, Zhong F, Theophanous A, Tahir S, et al. The Robust Lamina Cribrosa Vasculature: Perfusion and Oxygenation Under Elevated Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024 May 1;65(5):1.
43. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001 Sep;20(5):595–624.
44. Williamson TH, Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br J Ophthalmol.* 1994 Dec;78(12):939–45.
45. Williamson TH, Barr DB, Baxter GM. Understanding of the retinal circulation provided by an anomalous retinal vein. *Br J Ophthalmol.* 1994 Oct;78(10):798–9.
46. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl (1985).* 1989;191:9–13.

47. Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 2):319–25.
48. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*. 2000;32(6):249–56.
49. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986 May;27(5):722–6.
50. Best M, Blumenthal M, Futterman HA, Galin MA. Critical Closure of Intraocular Blood Vessels. *Archives of Ophthalmology*. 1969 Sep 1;82(3):385–92.
51. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Reactivity of the human retinal circulation to darkness: a laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983 Jun;24(6):737–40.
52. Grunwald JE, Delehanty J. Effect of topical carteolol on the normal human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 May;33(6):1853–6.
53. Dimitrova G, Kato S. Color Doppler imaging of retinal diseases. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):193–214.
54. Garzosi HJ, Shoham N, Chung HS, Kagemann L, Harris A. Ocular blood flow measurements and their importance in glaucoma and age-related macular degeneration. *Isr Med Assoc J*. 2001 Jun;3(6):443–8.
55. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol*. 1991 Apr;109(4):527–31.
56. Baxter GM, Williamson TH, McKillop G, Dutton GN. Color Doppler ultrasound of orbital and optic nerve blood flow: effects of posture and timolol 0.5%. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Mar;33(3):604–10.
57. Mohindroo C, Ichhpujani P, Kumar S. Current Imaging Modalities for assessing Ocular Blood Flow in Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2016;10(3):104–12.
58. Pechauer AD, Huang D, Jia Y. Detecting Blood Flow Response to Stimulation of the Human Eye. *Biomed Res Int*. 2015;2015:121973.
59. Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, Rospigliosi C, Moore D, Siesky B. Measuring and interpreting ocular blood flow and metabolism in glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008 Jun;43(3):328–36.
60. Maram J, Srinivas S, Sadda SR. Evaluating ocular blood flow. *Indian J Ophthalmol*. 2017 May;65(5):337–46.
61. García-Orellana M, Valero R, Fàbregas N, de Riva N. Is ‘normal’ arterial blood pressure ‘optimal’ in all patients? *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020 Feb;67(2):53–4.

62. James GD, Gerber LM. Measuring arterial blood pressure in humans: Auscultatory and automatic measurement techniques for human biological field studies. *Am J Hum Biol.* 2018 Jan;30(1).
63. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. [2022 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the Spanish Society of Hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2022;39(4):174–94.
64. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2007 Aug 31;59(9):904–22.
65. Hinderliter AL, Voora RA, Viera AJ. Implementing ABPM into Clinical Practice. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 5;20(1):5.
66. Banegas JR, Gijón-Conde T. [Epidemiology of hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2017;34 Suppl 2:2–4.
67. Bouhanick B, Chamontin B. Should pulse pressure and day/night variations in blood pressure be seen as independent risk factors requiring correction or simply as markers to be taken into account when evaluating overall vascular risk? *Diabetes Metab.* 2007 Nov;33(5):321–30.
68. Drugescu A, Roca M, Zota IM, Costache AD, Leon-Constantin MM, Gavril OI, et al. Relationships between Easily Available Biomarkers and Non-Dipper Blood Pressure Pattern in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Life (Basel).* 2023 Feb 25;13(3):640.
69. Wierzbowska J, Wierzbowski R, Stankiewicz A, Siesky B, Harris A. Cardiac autonomic dysfunction in patients with normal tension glaucoma: 24-h heart rate and blood pressure variability analysis. *Br J Ophthalmol.* 2012 May;96(5):624–8.
70. Cortés-Ríos J, Rodríguez-Fernández M. Circadian Rhythm of Blood Pressure of Dipper and Non-dipper Patients With Essential Hypertension: A Mathematical Modeling Approach. *Front Physiol.* 2020;11:536146.
71. Liu X, Zhou H, Li G, Li F, Dong L, Wang S, et al. Nocturnal heart rate rising is a risk factor for poor renal outcomes in patients with chronic kidney disease and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022 Feb 7;24(3):292–9.
72. Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke.* 1991 May;22(5):603–8.
73. Tominaga M, Tsuchihashi T, Kinoshita H, Abe I, Fujishima M. Disparate circadian variations of blood pressure and body temperature in bedridden elderly patients with cerebral atrophy. *Am J Hypertens.* 1995 Aug;8(8):773–81.
74. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens.* 1992 Aug;10(8):875–8.

75. Cerasola G, Vecchi M, Mulè G, Cottone S, Mangano MT, Andronico G, et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol*. 1998;18(5):391–8.
76. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Fontao MJ, et al. Effects of Time of Day of Treatment on Ambulatory Blood Pressure Pattern of Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4):1053–9.
77. White WB, Malchoff C. Diurnal blood pressure variability in mineralocorticoid excess syndrome. *Am J Hypertens*. 1992 Jun;5(6 Pt 1):414–8.
78. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1992 May;123(5):1307–11.
79. Brickman AS, Stern N, Sowers JR. Circadian variations of catecholamines and blood pressure in patients with pseudohypoparathyroidism and hypertension. *Chronobiologia*. 1990;17(1):37–44.
80. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea*. *American Journal of Hypertension*. 2001 Sep 1;14(9):887–92.
81. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Köhler U, Kohl FV, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997 Nov 5;112(5):1253–8.
82. Che X, Mou S, Zhang W, Zhang M, Gu L, Yan Y, et al. The impact of non-dipper circadian rhythm of blood pressure on left ventricular hypertrophy in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Acta Cardiol*. 2017 Apr;72(2):149–55.
83. Çalış Karanfil F, Karanfil M, Toklu Y. Association of nocturnal subconjunctival hemorrhage and non-dipper blood pressure pattern: A benign clue for serious diseases. *European Journal of Ophthalmology*. 2022 Sep 1;32(5):3043–9.
84. Gherghel D, Orgül S, Gugleta K, Flammer J. Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. *Am J Ophthalmol*. 2001 Nov;132(5):641–7.
85. Kim BS, Kim JH, Kim W, Kim WS, Park S, Lee SJ, et al. Clinical and life style factors related to the nighttime blood pressure, nighttime dipping and their phenotypes in Korean hypertensive patients. *Clin Hypertens*. 2023 Aug 1;29(1):21.
86. Marrugat J, Elosua R, Martí H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Apr;55(4):337–46.
87. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14–22.

88. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93–111; quiz 189–90.
89. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, et al. [Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort]. *Med Clin (Barc)*. 2005 Dec 3;125(20):770–4.
90. Shiba T, Takahashi M, Hori Y, Maeno T. Pulse-wave analysis of optic nerve head circulation is significantly correlated with brachial-ankle pulse-wave velocity, carotid intima-media thickness, and age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Sep;250(9):1275–81.
91. Dropiński J, Dziedzic R, Kubicka-Trzaska A, Romanowska-Dixon B, Iwaniec T, Zaręba L, et al. Central Retinal Artery Occlusion Is Related to Vascular Endothelial Injury and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Clin Med*. 2022 Apr 18;11(8):2263.
92. Ichinohasama K, Kunikata H, Ito A, Yasuda M, Sawada S, Kondo K, et al. The Relationship between Carotid Intima-Media Thickness and Ocular Circulation in Type-2 Diabetes. *J Ophthalmol*. 2019;2019:3421305.
93. Mroczkowska S, Benavente-Perez A, Negi A, Sung V, Patel SR, Gherghel D. Primary open-angle glaucoma vs normal-tension glaucoma: the vascular perspective. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jan;131(1):36–43.
94. Güngör IU, Güngör L, Ozarslan Y, Aritürk N, Beden U, Erkan D, et al. Is symptomatic atherosclerotic cerebrovascular disease a risk factor for normal-tension glaucoma? *Med Princ Pract*. 2011;20(3):220–4.
95. Müller M, Kessler C, Wessel K, Mehdorn E, Kömpf D. Low-tension glaucoma: a comparative study with retinal ischemic syndromes and anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmic Surg*. 1993 Dec;24(12):835–8.
96. Esporcatte BLB, Tavares IM. Normal-tension glaucoma: an update. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(4):270–6.
97. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1367–77.
98. Shi NN, Li J, Liu GH, Cao MF. Artificial intelligence for the detection of glaucoma with SD-OCT images: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2024;17(3):408–19.
99. Wagner IV, Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the Diagnosis and Management of Glaucoma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022 Nov 16;6(6):618–35.
100. Bourne RRA, Taylor HR, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990 - 2010: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162229.

101. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–90.
102. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991 Jul 17;266(3):369–74.
103. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994 Nov;101(11):1851–5.
104. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1641–8.
105. Leske MC, Connell AMS, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, et al. Incidence of Open-Angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Archives of Ophthalmology*. 2001 Jan 1;119(1):89–95.
106. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BBT, Deneen J, Wilson MR, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004 Aug 1;111(8):1439–48.
107. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2007 Sep;114(9):1779–87.
108. Ha A, Kim CY, Shim SR, Chang IB, Kim YK. Degree of Myopia and Glaucoma Risk: A Dose-Response Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2022 Apr;236:107–19.
109. Gharahkhani P, Jorgenson E, Hysi P, Khawaja AP, Pendergrass S, Han X, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. *Nat Commun*. 2021 Feb 24;12(1):1258.
110. Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and Geographic Features of Exfoliation Glaucoma in 2 United States-Based Prospective Cohorts. *Ophthalmology*. 2012 Jan 1;119(1):27–35.
111. Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, Kim DS, Reed DM, Nan B, et al. Geographic and Climatic Factors Associated With Exfoliation Syndrome. *Archives of Ophthalmology*. 2011 Aug 1;129(8):1053–60.
112. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol*. 1980;25(3):123–9.
113. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1090–5.

114. Liu JHK, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Apr;44(4):1586–90.
115. Gillmann K, Hornbeak DM. Rates of visual field change and functional progression in glaucoma following trabecular microbypass implantation of iStent technologies: a meta-analysis. *BMJ Open Ophthalmol*. 2024 Feb 15;9(1):e001575.
116. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Lichter PR, Varma R, CIGTS Study Group. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1766–73.
117. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1123-1129.e3.
118. Machado LF, Furlanetto RL, Gracitelli CPB. Anatomy and evaluation of the optic nerve head. *Arq Bras Oftalmol*. 2022;85(6):636–43.
119. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(4):293–320.
120. Lee EJ, Kee HJ, Han JC, Kee C. Evidence-based understanding of disc hemorrhage in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(3):412–22.
121. O'Neill EC, Danesh-Meyer HV, Connell PP, Trounce IA, Coote MA, Mackey DA, et al. The optic nerve head in acquired optic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2010 Apr;6(4):221–36.
122. Bussell II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul;98 Suppl 2(Suppl 2):ii15-19.
123. La Bruna S, Tsamis E, Zemborain ZZ, Wu Z, De Moraes CG, Ritch R, et al. A Topographic Comparison of OCT Minimum Rim Width (BMO-MRW) and Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer (cRNFL) Thickness Measures in Eyes With or Suspected Glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2020 Aug;29(8):671.
124. Kuang TM, Zhang C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Estimating Lead Time Gained by Optical Coherence Tomography in Detecting Glaucoma before Development of Visual Field Defects. *Ophthalmology*. 2015 Oct;122(10):2002–9.
125. Casado A, Cerveró A, López-de-Eguileta A, Fernández R, Fonseca S, González JC, et al. Topographic correlation and asymmetry analysis of ganglion cell layer thinning and the retinal nerve fiber layer with localized visual field defects. *PLoS ONE*. 2019;14(9):e0222347.
126. Vianna JR, Lanoe VR, Quach J, Sharpe GP, Hutchison DM, Belliveau AC, et al. Serial Changes in Lamina Cribrosa Depth and Neuroretinal Parameters in Glaucoma: Impact of Choroidal Thickness. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1392–402.

127. Sawada Y, Hangai M, Murata K, Ishikawa M, Yoshitomi T. Lamina Cribrosa Depth Variation Measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Within and Between Four Glaucomatous Optic Disc Phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Sep;56(10):5777–84.
128. Renard JP, Fénolland JR, Giraud JM. Glaucoma progression analysis by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *J Fr Ophtalmol*. 2019 May;42(5):499–516.
129. Tatham AJ, Medeiros FA. Detecting Structural Progression in Glaucoma with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2017 Dec 1;124(12):S57–65.
130. Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, Tafreshi A, Weinreb RN, Medeiros FA. Diagnosing Preperimetric Glaucoma with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2012 Nov 1;119(11):2261–9.
131. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1322–32.
132. Sakata LM, DeLeón-Ortega J, Girkin CA. Selective perimetry in glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Mar;18(2):115–21.
133. Yuen NSY. Analysis of visual fields: history, advances and importance in the management of glaucoma. *Hong Kong Med J*. 2023 Apr;29(2):187–8.
134. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mansouri K, Weinreb RN. The Structure and Function Relationship in Glaucoma: Implications for Detection of Progression and Measurement of Rates of Change. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Oct;53(11):6939–46.
135. Chen RI, Gedde SJ. Assessment of visual field progression in glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2023 Mar;34(2):103.
136. Anderson DR. Normal-tension glaucoma (Low-tension glaucoma). *Indian J Ophthalmol*. 2011 Jan;59 Suppl(Suppl1):S97-101.
137. Lešták J, Pitrová Š, Marešová K. HIGHLIGHTS OF HYPERTENSIVE AND NORMOTENSIVE GLAUCOMA. *Cesk Slov Oftalmol*. 2020;76(5):222–5.
138. Tavares IM, Mello PA de A. [Normal tension glaucoma]. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(4):565–75.
139. Potop V, Dumitrache M, Ciocalteu A. [Normal tension glaucoma]. *Oftalmologia*. 2010;54(2):11–4.
140. Fan N, Tan J, Liu X. Is ‘normal tension glaucoma’ glaucoma? *Med Hypotheses*. 2019 Dec;133:109405.
141. Cho HK, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(4):434–47.

142. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol*. 2002 Apr;120(4):471–8.
143. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):209–15.
144. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992 Oct;99(10):1499–504.
145. Chen Y, Hughes G, Chen X, Qian S, Cao W, Wang L, et al. Genetic Variants Associated With Different Risks for High Tension Glaucoma and Normal Tension Glaucoma in a Chinese Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Apr;56(4):2595–600.
146. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011 Aug;93(2):120–32.
147. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JKF, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Jan;24(1):39–73.
148. Fortune B, Reynaud J, Hardin C, Wang L, Sigal IA, Burgoyne CF. Experimental Glaucoma Causes Optic Nerve Head Neural Rim Tissue Compression: A Potentially Important Mechanism of Axon Injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Aug 1;57(10):4403–11.
149. Belovay GW, Goldberg I. The thick and thin of the central corneal thickness in glaucoma. *Eye (Lond)*. 2018 May;32(5):915–23.
150. Potop V, Corbu C, Coviltir V, Schmitzer S, Constantin M, Burcel M, et al. The importance of corneal assessment in a glaucoma suspect – a review. *Rom J Ophthalmol*. 2019;63(4):321–6.
151. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998 Oct;126(4):498–505.
152. Leung DY, Tham CC. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches-A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Mar;50(2):247–59.
153. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002 Jul;21(4):359–93.
154. Pache M, Dubler B, Flammer J. Peripheral vasospasm and nocturnal blood pressure dipping--two distinct risk factors for glaucomatous damage? *Eur J Ophthalmol*. 2003 Apr;13(3):260–5.
155. Buckley C, Hadoke PWF, Henry E, O'Brien C. Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):227–32.

156. Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997 Sep;124(3):287–95.
157. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994 May;38 Suppl:S3-6.
158. Wu X, Konieczka K, Liu X, Chen M, Yao K, Wang K, et al. Role of ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Adv Ophthalmol Pract Res*. 2022;2(1):100036.
159. Krzyżanowska-Berkowska P, Czajor K, Iskander DR. Associating the biomarkers of ocular blood flow with lamina cribrosa parameters in normotensive glaucoma suspects. Comparison to glaucoma patients and healthy controls. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248851.
160. Fan N, Wang P, Tang L, Liu X. Ocular Blood Flow and Normal Tension Glaucoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:308505.
161. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*. 2007 Nov;52 Suppl 2:S162-173.
162. Yoshioka T, Song Y, Kawai M, Tani T, Takahashi K, Ishiko S, et al. Retinal blood flow reduction in normal-tension glaucoma with single-hemifield damage by Doppler optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jan;105(1):124–30.
163. Shiga Y, Aizawa N, Tsuda S, Yokoyama Y, Omodaka K, Kunikata H, et al. Preperimetric Glaucoma Prospective Study (PPGPS): Predicting Visual Field Progression With Basal Optic Nerve Head Blood Flow in Normotensive PPG Eyes. *Transl Vis Sci Technol*. 2018 Jan;7(1):11.
164. Liu C, Umapathi RM, Atalay E, Schmetterer L, Husain R, Boey PY, et al. The Effect of Medical Lowering of Intraocular Pressure on Peripapillary and Macular Blood Flow as Measured by Optical Coherence Tomography Angiography in Treatment-naive Eyes. *J Glaucoma*. 2021 Jun 1;30(6):465–72.
165. Tan BH, Young A, Bianchi E, Brown L, Tatham AJ. Fluctuation in Blood Pressure and Intraocular Pressure in Normal Tension Glaucoma Using Ambulatory Monitoring. *J Glaucoma*. 2021 Apr 1;30(4):304–11.
166. Lee SU, Park HS, Kim BJ, Kim HS, Heo JH, Im SI. Association of dipping status of blood pressure, visual field defects, and retinal nerve fiber layer thickness in patients with normotensive glaucoma. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 11;99(50):e23565.
167. Joe SG, Choi J, Sung KR, Park SB, Kook MS. Twenty-four hour blood pressure pattern in patients with normal tension glaucoma in the habitual position. *Korean J Ophthalmol*. 2009 Mar;23(1):32–9.
168. Lee J, Choi J, Jeong D, Kim S, Kook MS. Relationship between daytime variability of blood pressure or ocular perfusion pressure and glaucomatous visual field progression. *Am J Ophthalmol*. 2015 Sep;160(3):522-537.e1.

169. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, Wells MT, Harmon G, Peterson JC, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):2004–12.
170. Choi J, Jeong J, Cho HS, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Mar;47(3):831–6.
171. Killer HE, Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):924–30.
172. Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho H soo, Lee CH, Kook MS. Circadian Fluctuation of Mean Ocular Perfusion Pressure Is a Consistent Risk Factor for Normal-Tension Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007 Jan 1;48(1):104–11.
173. Okumura Y, Yuki K, Tsubota K. Low diastolic blood pressure is associated with the progression of normal-tension glaucoma. *Ophthalmologica*. 2012;228(1):36–41.
174. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol*. 1999 Jun;43 Suppl 1:S10-16.
175. Melgarejo JD, Lee JH, Petitto M, Yépez JB, Murati FA, Jin Z, et al. Glaucomatous Optic Neuropathy Associated with Nocturnal Dip in Blood Pressure: Findings from the Maracaibo Aging Study. *Ophthalmology*. 2018;125(6):807–14.
176. Melgarejo JD, Maestre GE, Mena LJ, Lee JH, Petitto M, Chávez CA, et al. Normal-tension glaucomatous optic neuropathy is related to blood pressure variability in the Maracaibo Aging Study. *Hypertens Res*. 2021 Sep;44(9):1105–12.
177. Melgarejo JD, Eijgen JV, Wei D, Maestre GE, Al-Aswad LA, Liao CT, et al. Progression of functional and structural glaucomatous damage in relation to diurnal and nocturnal dips in mean arterial pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1024044.
178. Baek MS, Song WK, Kim KE, Lee A, Lee JY, Shin JW, et al. Morning Blood Pressure Surge and Glaucomatous Visual Field Progression in Normal-Tension Glaucoma Patients With Systemic Hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2023 Oct;254:161–76.
179. Kwon J, Lee J, Choi J, Jeong D, Kook MS. Association Between Nocturnal Blood Pressure Dips and Optic Disc Hemorrhage in Patients With Normal-Tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017 Apr;176:87–101.
180. Furlanetto RL, De Moraes CG, Teng CC, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, et al. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2014 May;157(5):945–52.
181. De Moraes CGV, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna R, et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2011 May;129(5):562–8.

182. Drance S, Anderson DR, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jun;131(6):699–708.
183. Mastropasqua R, Fasanella V, Agnifili L, Fresina M, Di Staso S, Di Gregorio A, et al. Advance in the pathogenesis and treatment of normal-tension glaucoma. *Prog Brain Res*. 2015;221:213–32.
184. Bilgin G. Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *BMC Ophthalmol*. 2014 Mar 10;14:27.
185. Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Dec;78(6):638–41.
186. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999 May;106(5):1009–12.
187. Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Wilson M, Lin MC. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma*. 2011 Dec;20(9):553–8.
188. Chuang LH, Koh YY, Chen HSL, Lo YL, Yu CC, Yeung L, et al. Normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome: A structural and functional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(13):e19468.
189. Kim KN, Jeung JW, Park KH, Kim DM, Ritch R. Relationship Between Preferred Sleeping Position and Asymmetric Visual Field Loss in Open-Angle Glaucoma Patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2014 Mar 1;157(3):739–45.
190. Su WW, Cheng ST, Hsu TS, Ho WJ. Abnormal flow-mediated vasodilation in normal-tension glaucoma using a noninvasive determination for peripheral endothelial dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug;47(8):3390–4.
191. Sugiyama T, Moriya S, Oku H, Azuma I. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies. *Surv Ophthalmol*. 1995 May;39 Suppl 1:S49-56.
192. SHIN DH. Influence of Cerebrospinal Fluid Pressure on the Lamina Cribrosa Tissue Pressure Gradient. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1995 Oct 1;36(11):2163.
193. Gallina P, Savastano A, Buzzi M, Angelini L, Miele A, Rizzo S, et al. Normal tension glaucoma in CSF-shunted normal pressure hydrocephalus patients. An extended follow-up. *Eye (Lond)*. 2023 Jan;37(1):183–4.
194. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):259–66.

195. Pircher A, Remonda L, Weinreb RN, Killer HE. Translaminar pressure in Caucasian normal tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2017 Nov;95(7):e524–31.
196. Lindén C, Qvarlander S, Jóhannesson G, Johansson E, Östlund F, Malm J, et al. Normal-Tension Glaucoma Has Normal Intracranial Pressure: A Prospective Study of Intracranial Pressure and Intraocular Pressure in Different Body Positions. *Ophthalmology.* 2018 Mar;125(3):361–8.
197. Rojas-Murillo T, Olvera-González N. Relación entre la medición por tomografía y ecografía del diámetro de la vaina del nervio óptico como estimador no invasivo de la presión intracraneal. *Cir Cir.* 2022;90(2):236–41.
198. Abegão Pinto L, Vandewalle E, Pronk A, Stalmans I. Intraocular pressure correlates with optic nerve sheath diameter in patients with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Jul;250(7):1075–80.
199. Lee SH, Kim TW, Lee EJ, Kil H. Association between Optic Nerve Sheath Diameter and Lamina Cribrosa Morphology in Normal-Tension Glaucoma. *J Clin Med.* 2023 Jan 2;12(1):360.
200. Willekens K, Abegão Pinto L, Vandewalle E, Marques-Neves C, Stalmans I. Higher optic nerve sheath diameters are associated with lower ocular blood flow velocities in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Mar;252(3):477–83.
201. Pang R, Feng S, Cao K, Sun Y, Guo Y, Ma D, et al. Association of serum retinol concentration with normal-tension glaucoma. *Eye (Lond).* 2022 Sep;36(9):1820–5.
202. Jonas JB, Wang N, Yang D. Translaminar Cribrosa Pressure Difference as Potential Element in the Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(1):5–10.
203. Killer HE. Is stagnant cerebrospinal fluid involved in the pathophysiology of normal tension glaucoma. *Prog Brain Res.* 2020;256(1):209–20.
204. Mullany S, Xiao L, Qassim A, Marshall H, Gharahkhani P, MacGregor S, et al. Normal-tension glaucoma is associated with cognitive impairment. *Br J Ophthalmol.* 2022 Jul;106(7):952–6.
205. Wostyn P, Groot VD, Dam DV, Audenaert K, Deyn PPD. Senescent Changes in Cerebrospinal Fluid Circulatory Physiology and Their Role in the Pathogenesis of Normal-tension Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology.* 2013 Jul 1;156(1):5-14.e2.
206. Wostyn P, De Groot V, Van Dam D, Audenaert K, Killer HE, De Deyn PP. Glaucoma considered as an imbalance between production and clearance of neurotoxins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Aug 26;55(8):5351–2.
207. Mi XS, Yuan TF, So KF. The current research status of normal tension glaucoma. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1563–71.

208. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2015 Aug;11(8):457–70.
209. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer’s disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol*. 2003 Aug;2(8):506–11.
210. Killer HE, Miller NR, Flammer J, Meyer P, Weinreb RN, Remonda L, et al. Cerebrospinal fluid exchange in the optic nerve in normal-tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2012 Apr 1;96(4):544–8.
211. Pircher A, Montali M, Berberat J, Remonda L, Killer HE. The Optic Canal: A Bottleneck for Cerebrospinal Fluid Dynamics in Normal-Tension Glaucoma? *Front Neurol*. 2017 Feb 23;8:47.
212. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Glaucoma may be a non-memory manifestation of Alzheimer’s disease in older people. *Int Psychogeriatr*. 2017 May 29;1–7.
213. Ramirez AI, de Hoz R, Salobrar-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, et al. The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer’s Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2017 Jul 6;9:214.
214. Petrov SY. [Modern view on normal-tension glaucoma]. *Vestn Oftalmol*. 2020;136(6):57–64.
215. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, et al. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson’s disease. *BMC Ophthalmology*. 2012 Oct 2;12(1):54.
216. Cerveró A, Sánchez-Rodríguez A, Rivera-Sánchez M, Martínez-Rodríguez I, Sierra M, González-Aramburu I, et al. Analysis of retinal nerve layers in idiopathic, LRRK2-associated Parkinson’s disease and unaffected carriers of G2019S mutation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023 Jan;106:105246.
217. Fingert JH, Robin AL, Stone JL, Roos BR, Davis LK, Scheetz TE, et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2011 Jun 15;20(12):2482–94.
218. Tucker BA, Solivan-Timpe F, Roos BR, Anfinson KR, Robin AL, Wiley LA, et al. Duplication of TBK1 Stimulates Autophagy in iPSC-derived Retinal Cells from a Patient with Normal Tension Glaucoma. *J Stem Cell Res Ther*. 2014 Jan 25;3(5):161.
219. Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol*. 2010 Apr;22(2):124–31.
220. Fox AR, Fingert JH. Familial normal tension glaucoma genetics. *Prog Retin Eye Res*. 2023 Sep;96:101191.
221. Park YJ, Shin HY, Kim JI. Exploring the role of apolipoprotein E gene promoter polymorphisms in susceptibility to normal-tension glaucoma in a Korean population. *Sci Rep*. 2024 Apr 18;14(1):8972.

222. Sommer A. Ocular Hypertension and Normal-Tension Glaucoma: Time for Banishment and Burial. *Archives of Ophthalmology*. 2011 Jun 13;129(6):785–7.
223. Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of Asymmetric Damage With Asymmetric Intraocular Pressure in Normal-Tension Glaucoma (Low-Tension Glaucoma). *Archives of Ophthalmology*. 1988 Jul 1;106(7):898–900.
224. Prokosch V, Zwingelberg SB, Mercieca K. [Normal Tension Glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2022 Mar 4;
225. Raman P, Suliman NB, Zahari M, Mohamad NF, Kook MS, Ramli N. Baseline Central Visual Field Defect as a Risk Factor For NTG Progression: A 5-Year Prospective Study. *J Glaucoma*. 2019 Nov;28(11):952–7.
226. Yum HR, Park HYL, Park CK. Characteristics of Normal-tension Glaucoma Patients with Temporal Retinal Nerve Fibre Defects. *Sci Rep*. 2020 Apr 14;10(1):6362.
227. Song BJ, Caprioli J. New directions in the treatment of normal tension glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2014 May;62(5):529–37.
228. Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburger JJ. Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997 Dec;124(6):805–13.
229. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high- and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1985 Aug;103(8):1145–9.
230. Adlina AR, Alisa-Victoria K, Shatriah I, Liza-Sharmini AT, Ahmad MS. Optic disc topography in Malay patients with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2533–9.
231. Kiriya N, Ando A, Fukui C, Nambu H, Nishikawa M, Terauchi H, et al. A comparison of optic disc topographic parameters in patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Jul;241(7):541–5.
232. De Moraes CGV, Prata TS, Liebmann CA, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Spatially consistent, localized visual field loss before and after disc hemorrhage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4727–33.
233. Kim SH, Park KH. The relationship between recurrent optic disc hemorrhage and glaucoma progression. *Ophthalmology*. 2006 Apr;113(4):598–602.
234. Nitta K, Sugiyama K, Higashide T, Ohkubo S, Tanahashi T, Kitazawa Y. Does the enlargement of retinal nerve fiber layer defects relate to disc hemorrhage or progressive visual field loss in normal-tension glaucoma? *J Glaucoma*. 2011 Mar;20(3):189–95.
235. Lee EJ, Kim TW, Kim M, Girard MJA, Mari JM, Weinreb RN. Recent structural alteration of the peripheral lamina cribrosa near the location of disc hemorrhage in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 28;55(4):2805–15.

236. Kim NR, Hong S, Kim JH, Rho SS, Seong GJ, Kim CY. Comparison of macular ganglion cell complex thickness by Fourier-domain OCT in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2013 Feb;22(2):133–9.
237. Seong M, Sung KR, Choi EH, Kang SY, Cho JW, Um TW, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Mar;51(3):1446–52.
238. Betzler BK, Siat DJY, Agrawal R, Dorairaj S, Ang BCH. Comparison of Peripapillary Choroidal Thickness Between Primary Open-angle Glaucoma, Normal Tension Glaucoma, and Normal Eyes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmol Glaucoma*. 2024 Feb 23;S2589-4196(24)00035-8.
239. Park HYL, Lee NY, Shin HY, Park CK. Analysis of macular and peripapillary choroidal thickness in glaucoma patients by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2014;23(4):225–31.
240. Kojima H, Hirooka K, Nitta E, Sonoda S, Sakamoto T. Peripapillary and macular choroidal area in patients with normal-tension glaucoma. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204183.
241. Jung YH, Park HYL, Jung KI, Park CK. Comparison of prelaminar thickness between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma patients. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120634.
242. Park HYL, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):10–20.
243. Kwun Y, Han JC, Kee C. Comparison of lamina cribrosa thickness in normal tension glaucoma patients with unilateral visual field defect. *Am J Ophthalmol*. 2015 Mar;159(3):512-518.e1.
244. Omodaka K, Horii T, Takahashi S, Kikawa T, Matsumoto A, Shiga Y, et al. 3D evaluation of the lamina cribrosa with swept-source optical coherence tomography in normal tension glaucoma. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122347.
245. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. *Am J Ophthalmol*. 1984 Jun;97(6):730–7.
246. Cho HK, Kee C. Comparison of the progression rates of the superior, inferior, and both hemifield defects in normal-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2012 Dec;154(6):958-968.e1.
247. Cho HK, Lee J, Lee M, Kee C. Initial central scotomas vs peripheral scotomas in normal-tension glaucoma: clinical characteristics and progression rates. *Eye (Lond)*. 2014 Mar;28(3):303–11.
248. Emara BY, Tingey DP, Probst LE, Motolko MA. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 1999 Oct;34(6):319–24.

249. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology*. 1999 Nov;106(11):2154–60.
250. Lee JWY, Wong RLM, Chan JCH, Wong IYH, Lai JSM. Differences in corneal parameters between normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2015 Feb;35(1):67–72.
251. Chen HC, Ho JD, Chang SHL, Chen YHS, Wu SC. Central corneal thickness of normal-tension glaucoma and non-glaucoma populations in ethnic Chinese. *Chang Gung Med J*. 2004 Jan;27(1):50–5.
252. Wu LL, Suzuki Y, Ideta R, Araie M. Central corneal thickness of normal tension glaucoma patients in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(6):643–7.
253. Kim KE, Park KH. Update on the Prevalence, Etiology, Diagnosis, and Monitoring of Normal-Tension Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):23–31.
254. Mudumbai RC. Clinical update on normal tension glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2013 May;28(3):173–9.
255. Mallick J, Devi L, Malik PK, Mallick J. Update on Normal Tension Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(2):204–8.
256. De Moraes CG. Natural History of Normal-Tension Glaucoma with (Very) Low Intraocular Pressure. *Ophthalmology*. 2019 Aug;126(8):1117–8.
257. Hsueh CM, Yeh JS, Ho JD. Effect of myopia on the progression of normal tension glaucoma. *PLoS One*. 2023;18(6):e0287661.
258. Han YS, Ha A, Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Normal-tension Glaucoma Management: A Survey of Glaucoma Sub-specialists in Korea. *Korean J Ophthalmol*. 2020 Dec;34(6):425–31.
259. Symes RJ, Mikelberg FS. Normal tension glaucoma management: a survey of contemporary practice. *Can J Ophthalmol*. 2017 Aug;52(4):361–5.
260. Razeghinejad MR, Lee D. Managing normal tension glaucoma by lowering the intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(1):111–6.
261. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 Jul;116(7):1243–9.
262. Kim TW, Kim M, Lee EJ, Jeoung JW, Park KH. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2014;23(5):329–32.
263. Kim JM, Kim TW, Kim CY, Kim HK, Park KH. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of brimonidine/timolol fixed combination and 0.5% timolol in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2016 Jan;60(1):20–6.

264. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S, Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011 Apr;151(4):671–81.
265. Bhandari A, Crabb DP, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA, Noureddin BN. Effect of Surgery on Visual Field Progression in Normal-tension Glaucoma. *Ophthalmology*. 1997 Jul 1;104(7):1131–7.
266. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *American Journal of Ophthalmology*. 1998 Oct 1;126(4):487–97.
267. Adegate J, Rahmatnejad K, Waisbourd M, Katz LJ. Intraocular pressure-independent management of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(1):101–10.
268. Michalk F, Michelson G, Harazny J, Werner U, Daniel WG, Werner D. Single-dose nimodipine normalizes impaired retinal circulation in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2004 Apr;13(2):158–62.
269. Luksch A, Rainer G, Koyuncu D, Ehrlich P, Maca T, Gschwandtner ME, et al. Effect of nimodipine on ocular blood flow and colour contrast sensitivity in patients with normal tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2005 Jan 1;89(1):21–5.
270. Casado A, López-de-Eguileta A, Fonseca S, Muñoz P, Demetrio R, Gordo-Vega MA, et al. Outer Nuclear Layer Damage for Detection of Early Retinal Toxicity of Hydroxychloroquine. *Biomedicines*. 2020 Mar 4;8(3).
271. Cuspidi C, Tadic M, Grassi G. Extreme dipping: More complex than it looks. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Sep;21(9):1284–5.
272. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*. 1995 Dec;13(12 Pt 1):1377–90.
273. Cuspidi C, Facchetti R, Quarti-Trevano F, Dell’Oro R, Tadic M, Gherbesi E, et al. Clinical correlates and subclinical cardiac organ damage in different extreme dipping patterns. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):858–63.
274. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Extreme dipping: is the cardiovascular risk increased? An unsolved issue. *J Hypertens*. 2019 Oct;37(10):1917–26.
275. Habas E, Akbar RA, Alfitori G, Farfar KL, Habas E, Errayes N, et al. Effects of Nondipping Blood Pressure Changes: A Nephrologist Prospect. *Cureus*. 15(7):e42681.
276. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016 Apr;67(4):693–700.

277. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):852–7.
278. Ohta Y, Kawano Y, Hayashi S, Iwashima Y, Yoshihara F, Nakamura S. Effects of cigarette smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(6):510–3.
279. Linsenmeier RA, Goldstick TK, Blum RS, Enroth-Cugell C. Estimation of retinal oxygen transients from measurements made in the vitreous humor. *Exp Eye Res*. 1981 Apr;32(4):369–79.
280. Linsenmeier RA, Braun RD. Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. *J Gen Physiol*. 1992 Feb;99(2):177–97.
281. Yu DY, Cringle SJ. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2001 Mar;20(2):175–208.
282. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*. 1973 Jan 1;15(1):15–29.
283. Marmor MF, Abdul-Rahim AS, Cohen DS. The effect of metabolic inhibitors on retinal adhesion and subretinal fluid resorption. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 Aug;19(8):893–903.
284. Nickla DL, Wallman J. THE MULTIFUNCTIONAL CHOROID. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144–68.
285. Rada JAS, Palmer L. Choroidal regulation of scleral glycosaminoglycan synthesis during recovery from induced myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jul;48(7):2957–66.
286. Kiel JW, Shepherd AP. Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Jul;33(8):2399–410.
287. Reiner A, Zagvazdin Y, Fitzgerald MEC. Choroidal blood flow in pigeons compensates for decreases in arterial blood pressure. *Exp Eye Res*. 2003 Mar;76(3):273–82.
288. Geiser MH, Riva CE, Dorner GT, Diermann U, Luksch A, Schmetterer L. Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia. *Curr Eye Res*. 2000 Aug;21(2):669–76.
289. Parver LM, Auker CR, Carpenter DO, Doyle T. Choroidal blood flow II. Reflexive control in the monkey. *Arch Ophthalmol*. 1982 Aug;100(8):1327–30.
290. Verticchio Vercellin A, Harris A, Stoner AM, Oddone F, Mendoza KA, Siesky B. Choroidal Thickness and Primary Open-Angle Glaucoma-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022 Feb 23;11(5):1209.

291. Zhang Z, Yu M, Wang F, Dai Y, Wu Z. Choroidal Thickness and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Glaucoma*. 2016 May;25(5):e446-454.
292. Lin Z, Huang S, Xie B, Zhong Y. Peripapillary Choroidal Thickness and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2016;2016:5484568.
293. Komma S, Chhablani J, Ali MH, Garudadri CS, Senthil S. Comparison of peripapillary and subfoveal choroidal thickness in normal versus primary open-angle glaucoma (POAG) subjects using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and swept source optical coherence tomography (SS-OCT). *BMJ Open Ophthalmol*. 2019;4(1):e000258.
294. Cennamo G, Finelli M, Iaccarino G, de Crecchio G, Cennamo G. Choroidal thickness in open-angle glaucoma measured by spectral-domain scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography. *Ophthalmologica*. 2012;228(1):47–52.
295. Usui S, Ikuno Y, Miki A, Matsushita K, Yasuno Y, Nishida K. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jan;153(1):10-16.e1.
296. Meng QY, Miao ZQ, Liang ST, Wu X, Wang LJ, Zhao MW, et al. Choroidal thickness, myopia, and myopia control interventions in children: a Meta-analysis and systemic review. *Int J Ophthalmol*. 2023;16(3):453–64.
297. Marengo M, Rissotto F, Palamini A, Cutolo CA, Agosto G, Ferreras A, et al. Macular Choroidal Thickness: Evaluation of Variability among Measurements and Assessment of Predictive Value of Glaucomatous Visual Field Damage. *Ophthalmic Research*. 2021 Nov 22;65(4):417–24.
298. Pérez Bartolomé F, Martínez de la Casa JM, Camacho Bosca I, Sáenz-Francés F, Aguilar Munoa S, Martín Juan A, et al. Correlating Corneal Biomechanics and Ocular Biometric Properties with Lamina Cribrosa Measurements in Healthy Subjects. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(2):223–30.
299. Claudel H, Bastelica P, Hamard P, Labbé A, Baudouin C. [Biomechanics of the lamina cribrosa: A determining factor in glaucomatous neuropathy. A review of the literature]. *J Fr Ophtalmol*. 2023 Oct 10;S0181-5512(23)00448-5.
300. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, Sieminski SF, Kung Y, Siegal N, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jul 18;54(7):4836–42.
301. Ren R, Yang H, Gardiner SK, Fortune B, Hardin C, Demirel S, et al. Anterior lamina cribrosa surface depth, age, and visual field sensitivity in the Portland Progression Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Mar 13;55(3):1531–9.
302. Czerpak CA, Quigley HA, Nguyen TD. Long-term Remodeling Response in the Lamina Cribrosa Years after Intraocular Pressure Lowering by Suturelysis after Trabeculectomy. *Ophthalmol Glaucoma*. 2024 Jan 24;S2589-4196(24)00011-5.

303. Rebolleda G, de Juan V, Muñoz-Negrete FJ, Díez-Álvarez L. Simultaneous evaluation of the lamina cribosa position and choroidal thickness changes following deep sclerectomy. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Nov;28(6):662–9.
304. Salvetat ML, Pellegrini F, Spadea L, Salati C, Zeppieri M. Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NA-AION): A Comprehensive Overview. *Vision (Basel)*. 2023 Nov 9;7(4):72.
305. Morrow MJ. Ischemic Optic Neuropathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Oct;25(5):1215–35.
306. Sommer A. Collaborative normal-tension glaucoma study. *Am J Ophthalmol*. 1999 Dec;128(6):776–7.
307. Jiang J, Ye C, Zhang C, Lin Z, Tang Y, Ye W, et al. The Patterns of Visual Field Defects in Primary Angle-Closure Glaucoma Compared to High-Tension Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2023 Apr 14;
308. Kang YS, Haowei Z, Sung MS, Park SW. Lamina Cribrosa Morphology in Normal-tension Glaucoma According to the Location of Visual Field Defects. *J Glaucoma*. 2023 Mar 6;
309. Boussion F, Guindolet D, Deschamps R, Lamirel C, Vignal-Clermont C. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness/Minimum Rim Width Ratio Differentiates Glaucoma From Other Optic Neuropathies. *J Glaucoma*. 2023 May 1;32(5):435–41.
310. Siasos G, Tousoulis D, Siasou G, Moschos MM, Oikonomou E, Zaromitidou M, et al. The association between glaucoma, vascular function and inflammatory process. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 7;146(1):113–5.
311. Chiba T, Chiba N, Kashiwagi K. Systemic arterial stiffness in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17(1):15–8.
312. Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, de Jong PTVM, Vingerling JR, Jansonius NM. Lifestyle and risk of developing open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jun;129(6):767–72.
313. Garhöfer G, Fuchsjäger-Mayrl G, Vass C, Pemp B, Hommer A, Schmetterer L. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6652–7.
314. Abegão Pinto L, Willekens K, Van Keer K, Shibesh A, Molenberghs G, Vandewalle E, et al. Ocular blood flow in glaucoma – the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(6):592–8.
315. Nakazawa T. Ocular Blood Flow and Influencing Factors for Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):38–44.
316. Omodaka K, Fujioka S, An G, Udagawa T, Tsuda S, Shiga Y, et al. Structural Characterization of Glaucoma Patients with Low Ocular Blood Flow. *Curr Eye Res*. 2020 Oct;45(10):1302–8.

317. James CB. Effect of trabeculectomy on pulsatile ocular blood flow. *Br J Ophthalmol.* 1994 Nov;78(11):818–22.
318. Niwa Y, Yamamoto T, Harris A, Kagemann L, Kawakami H, Kitazawa Y. Relationship between the effect of carbon dioxide inhalation or nilvadipine on orbital blood flow in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2000 Jun;9(3):262–7.
319. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfig D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997 Mar;123(3):320–7.
320. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Feb;13(1):36–42.

9. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Tablas de percentiles de grosor íntima-media carotídea.	50
Tabla 2. Comparación de parámetros entre sujetos con patrones overdipper y no overdipper.....	137
Tabla 3. Análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares (pCFNR), del BMO-MRW y de la CCG entre sujetos overdipper y no overdipper.	144
Tabla 4. Variaciones en el GC vertical y horizontal en segmentos separados por intervalos de 500 micras entre sujetos con patrón overdipper y sin patrón overdipper.	146
Tabla 5. Variaciones en el GC horizontal y vertical entre la mañana y la tarde en sujetos overdipper y no overdipper.....	150
Tabla 6. Posición y tamaño de la LC en sujetos overdipper y no overdipper, incluyendo mediciones matutinas y vespertinas al 50% de la LC.	151
Tabla 7. Análisis de las mediciones de la distancia al inicio y al final de la LC, así como su tamaño en el 25%, 50% y 75%, tanto en mediciones matutinas como vespertinas, en sujetos overdipper y no overdipper.....	153
Tabla 8. Estudio ecográfico de la íntima-media carotídea y del flujo de la arteria oftálmica.....	156
Tabla 9. Análisis del grosor de la pCFNR, BMO-MRW y de la CCG entre los ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper.....	162
Tabla 10. Variaciones en el GC vertical y horizontal en segmentos separados por intervalos de 500 micras entre los ojos izquierdos de sujetos con patrón overdipper y sin patrón overdipper.	163
Tabla 11. Variaciones en el GC horizontal y vertical entre la mañana y la tarde en los ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper.....	164

Tabla 12. Posición y tamaño de la LC en los ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper al 50% de la LC.	165
Tabla 13. Análisis de las mediciones de la distancia al inicio y al final de la LC, así como su tamaño en el 25%, 50% y 75%, tanto en mediciones matutinas como vespertinas, en los ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper.	166
Tabla 14. Estudio ecográfico de la íntima-media carotidea y del flujo de la arteria oftálmica en ojos izquierdos de sujetos overdipper y no overdipper.	167
Tabla 15. Análisis del grosor de la pCFNR, del BMO-MRW y de la CCG entre los ojos derechos de sujetos overdipper y no overdipper.	169
Tabla 16. Variaciones en el GC vertical y horizontal en segmentos separados por intervalos de 500 micras entre los ojos derechos de sujetos con patrón overdipper y sin patrón overdipper en ojos derechos.	170
Tabla 17. Variaciones en el GC horizontal y vertical entre la mañana y la tarde en los ojos derechos de sujetos overdipper y no overdipper.	171
Tabla 18. Posición y tamaño de la LC en los ojos derechos de sujetos overdipper y no overdipper al 50% de la LC en ojos derechos.	172
Tabla 19. Análisis de las mediciones de la distancia al inicio y al final de la LC, así como su tamaño en el 25%, 50% y 75%, tanto en mediciones matutinas como vespertinas, en los ojos derechos de sujetos overdipper y no overdipper en ojos derechos.	173
Tabla 20. Estudio ecográfico de la íntima-media carotidea y del flujo de la arteria oftálmica en los ojos derechos de sujetos con y sin patrón overdipper.	174

10. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Capas de la retina	13
Figura 2. Capas y células de la retina.	14
Figura 3. Anatomía de la cabeza del nervio óptico.....	15
Figura 4. Fibras nerviosas de la retina.	17
Figura 5. Lámina cribosa.	19
Figura 6. Histología de la coroides.	20
Figura 7. Representación esquemática del suministro de sangre: (a) al nervio óptico (b) a la cabeza del nervio óptico.	32
Figura 8. Imagen de OCT la posición de la LC.	72
Figura 9. Afectación de la OCT y del CV en un paciente con GNT.	93
Figura 10. Medición de las Células Ganglionares.....	119
Figura 11. Evaluación de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.....	120
Figura 12. Protocolo de Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width (BMO-MRW).....	122
Figura 13. Medición del grosor coroideo.	123
Figura 14. Medición de la LC.....	124
Figura 15. Medidas del grosor de la íntima-media carotídeo.	126
Figura 16. Medición del flujo en la arteria oftálmica.	128
Figura 17. Sujetos analizados en el estudio.....	136
Figura 18. Patrón dipper.	139
Figura 19. Patrón overdipper.	140

Figura 20. Patrón no dipper.....	141
Figura 21. Patrón riser.....	142
Figura 22. Grosor coroideo.	147
Figura 23. Evaluación del grosor coroideo.....	148
Figura 24. Análisis de la posición del inicio y final de la LC en sujetos overdipper y no overdipper, considerando mediciones matutinas y vespertinas.	153
Figura 25. Posición de la LC en sujeto overdipper.....	155
Figura 26. Medidas de la íntima-media carotídea.	157
Figura 27. Porcentaje de registros del GIM dentro de los diferentes percentiles, determinados por edad y sexo, tanto para mujeres con patrón overdipper como para las que tenían patrón no overdipper.	158
Figura 28. Porcentaje de registros del GIM dentro de los diferentes percentiles, determinados por edad y sexo, tanto para varones con patrón overdipper como para los que tenían patrón no overdipper.	160

11. ANEXOS

Changes in choroidal thickness and lamina cribrosa position in subjects with overdipper pattern of arterial pressure

A. Cerveró¹ , B. Gutiérrez², C. Cerveró³, S. Crespo⁴,
A. Casado^{1,†} and J. Riancho^{5,6,7,†}

European Journal of Ophthalmology
1–14

© The Author(s) 2024

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/11206721241298126

journals.sagepub.com/home/ejo



Abstract

Introduction: The purpose is to analyze the changes produced in subjects with an overdipper pattern of ambulatory blood pressure monitoring with the aim of understanding the pathophysiology of normal tension glaucoma.

Methods: A cross sectional study was performed in patients exhibiting overdipper and non-overdipper blood pressure patterns, respectively. Different optic parameters were assessed including the analysis of ganglion cell layer (GCL), peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW), as well as changes produced in choroidal thickness (CT) and lamina cribrosa (LC) position at two different periods of the day (early morning and evening).

Results: A total of 80 eyes (42 overdipper and 38 non-overdipper) were analyzed. A shortening of the distance at the beginning and end of the LC was objectified in the overdipper subjects ($p < 0.003$) as well as a statistically significant shift of the LC between morning and evening measurements in the overdipper subjects ($p < 0.023$). In addition, a significant thickening was found in 13 measurements of the horizontal and vertical plane CT ($p < 0.029$) of the overdipper subjects and a thickening of the CT in both groups in the morning. No significant differences in pRNFL, BMO-MRW and GCL measures were objectified.

Conclusions: Morning assessment in overdipper subjects showed a deeper LC and a LC shift in comparison to evening values. In addition, an increase in CT was found in these subjects. Altogether, these findings could illustrate an etiopathogenic mechanism of the damage produced in normal tension glaucoma associated to the overdipper pattern.

Keywords

Normal tension glaucoma, overdipper pattern, nocturnal blood pressure, lamina cribrosa, choroidal thickness

Date received: 2 November 2023; accepted: 21 October 2024

Introduction

Glaucoma is a progressive optic neuropathy that constitutes one of the leading causes of irreversible vision loss in the world. Therefore, early diagnosis and treatment are essential in order to prevent visual deterioration. High intraocular pressure (IOP) is the only modifiable risk factor that has been shown to prevent and control glaucoma progression.¹ However, glaucoma neuropathy can develop and progress in eyes with normal values of IOP, a condition referred to as normal tension glaucoma (NTG).^{2,3}

It is estimated that two-thirds of Asian patients and 30% of Caucasian patients with glaucoma have IOP in the

¹Department of Ophthalmology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain

²Isabel II Primary Health Care Center, Servicio Cantabro de Salud, Cantabria, Spain

³La Montaña Primary Health Care Center, Servicio Cantabro de Salud, Cantabria, Spain

⁴Nursing department, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain

⁵Department of Neurology, Hospital Sierrallana-IDIVAL, Cantabria, Spain

⁶Department of Medicine and Psychiatry, University of Cantabria, Santander, Spain

⁷CIBERNED, Madrid, Spain

[†]Alfonso Casado and Javier Riancho equally contributed

Corresponding author:

A. Cerveró, Ophthalmology Department, Hospital Marqués de Valdecilla, Av. Valdecilla, 25, 39008 Santander, Cantabria.

Email: andreacervero27@gmail.com

normal range on initial scans.^{2,4,5} As with other types of glaucoma, the diagnosis of NTG should be as early as possible to avoid progression to further irreversible optic nerve damage. Currently, no specific etiologic factors to NTG have been conclusively identified, nor there is an effective treatment to prevent progression of optic nerve and retinal damage.³

Although patients with NTG do not have increased IOP values, lowering IOP from baseline is the only therapeutic measure currently used to reduce progressive visual field loss. In this regard, it is recommended to decrease IOP by, at least, 30% from baseline. However, very often neuropathy continues progressing,⁶ thus suggesting that other mechanisms may be involved in the pathogenesis of the disease.

NTG has been related to vascular dysregulation, decreased ocular perfusion pressure, systemic diseases associated with vascular risk, such as diabetes, carotid insufficiency, hypertension or arterial hypotension, hypercoagulability states, as well as sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS).⁷ In addition, recent studies have related the presence of nocturnal hypotension of blood pressure (BP) with damage to the optic nerve.^{8–12}

On the other hand, there are other possible etiopathogenic mechanisms such as an alteration of the translaminar pressure gradient between IOP and intracranial pressure at the level of the lamina cribrosa (LC). In particular, the pressure and composition of cerebrospinal fluid within the subarachnoid space of the optic nerve are suggested to be key factors in optic disc disease, with some studies reporting lower intracranial pressures in patients with NTG.^{3,13–15} In fact, displacement of the cribriform plate has been observed related to IOP variations (the higher the IOP, the greater the depth of the LC) which suggests a relationship between this structure and the damage to the optic nerve axons.¹²

The role of BP in the pathogenesis and progression of NTG has become more important in recent years. The drop in BP that occurs during the night constitutes a risk factor for the development of this pathology.^{10,16–18} Currently, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) allows to evaluate the variations in BP during the day and night, permitting to calculate the mean values of both, daytime and nighttime systolic and diastolic blood pressures. On this basis, patients can be classified into 4 different patterns: i) non-dipper (decrease in nocturnal BP compared to daytime BP by less than 10%), ii) dipper (decrease in nocturnal BP between 10% and 20%), iii) overdipper (decrease in nocturnal BP greater than 20%) and, iv) riser (increase in BP values during the night).¹⁰ Some recent studies recommend the performance of ABPM in patients with NTG since the overdipper pattern appears to be more related to glaucoma progression than isolated nocturnal pressure values^{19,20} but the etiopathogenic mechanism by which variations in BP

induced both optic nerve and retinal neurons damage has not been elucidated yet.

In this context, the main objective of the present study was to investigate changes in the retina, choroid, optic nerve and LC in overdipper subjects to improve understanding of the pathophysiology of NTG.

Methods

This cross-sectional study was conducted at the ophthalmology department of the Hospital Universitario Marques de Valdecilla (HUMV), Participants were recruited at two health centers (Isabel II and La Montaña Primary Health Care Center). Written informed consent was obtained from all the participants before their inclusion in the study. The study protocol was approved by regional Ethics Committee (Comite de Ética e Investigación de los medicamentos de Cantabria, CEIM-Cantabria, reference number 2020.129).

Patient selection. Inclusion and exclusion criteria

For patient recruitment, ABPMs performed between 2019 and 2020 at two health centers were assessed and classified according to their pattern (non-dipper, dipper, overdipper and raiser). An ophthalmologic study was performed within less than one year of obtaining the ABPM.

In order to be included in the study, participants had to have a refractive error of less than -6.0 spherical diopters or 3 cylindrical diopters. Patients with previous glaucoma or IOP greater than 21 mmHg, as well as patients with other retinal pathologies (e.g., optic neuritis, diabetic retinopathy, macular degeneration) were excluded, as retinal layer thickness is related to glaucoma and other different retinal pathologies. In addition, subjects with clinically relevant opacities of the optical media and low-quality images due to unstable fixation, or severe cataracts were also excluded. Patients with mild to moderate cataracts were invited to participate in the study, but only high-quality images were included for analysis.

Clinical assessment

All subjects underwent a complete ophthalmologic examination including best-corrected visual acuity, intraocular pressure (IOP) measurement with goldmann applanation tonometry, refraction, slit lamp examination and fundus examination.

Refractive error was recorded with a Canon RK-F1 autorefractometer (Canon USA Inc., Lake Success, NY, USA).

Optical coherence tomography procedure

Optical coherence tomography (OCT) was performed at two different times in the same day. All participants included in the study were evaluated in the early morning (8–9 am) and in the evening (6–7 pm). All Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) examinations were performed by a single well-trained ophthalmologist (AC).

Assessment of the ganglion cell layer (GCL):

The ganglion cell layer (GCL) was measured using the images obtained by posterior pole analysis. In this protocol, after delineating a line joining the center of the optic disc and the center of the fovea as a reference line, 61 line scans (1024 A/line scans) are recorded parallel to this line. Finally, the software analyzes the average measurement of the retinal layers of each 8×8 ($3^\circ \times 3^\circ$) that made up the 64 sectors, and, in this study, the central 16 sectors (4×4) were analyzed, as previously reported,^{21,22} due to glaucomatous damage is initially located in the center of the macula. These 16 sectors were numbered as shown in Figure 1. All of the images were examined by a masked investigator (BG) to determine if there were any segmentation or centering error in them.

Assessment of the optic nerve:

The optic nerve was analyzed by peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) assessment consisting in a cross-sectional image of the peripapillary area (a 3,45 mm circle centered on the optic disc) obtaining 6 sectors

(superior temporal, temporal, inferior temporal, inferior nasal, nasal and superior nasal) in addition to the average value.

The optic nerve was also investigated using the Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) protocol, which measures the minimum distance between Bruch's membrane opening and the inner limiting membrane. The result of this measurement is also provided by the mean thickness of the 6 sectors and the central average (Figure 2).

Assessment of the Choroidal thickness (CT) and the lamina cribrosa (LC)

Choroidal thickness (CT) was measured using the Enhanced Depth Imaging (EDI) application in an image of a horizontal and a vertical section of the macula. It was manually measured by analyzing 7 sections separated 500 microns from each other, as shown in Figure 3. Finally, the position of the lamina cribrosa (LC) was analyzed in a central vertical image of the optic nerve with the EDI application. A manual measurement of the bruch-bruch distance was performed and LC measurements were taken at 25%, 50% and 75% of the Bruch-Bruch distance. In these regions, the position of the prelaminar tissue was measured, as well as the distance to the beginning and end of the LC (Figure 4). The size of the LC was determined by subtracting the value of the distance at the beginning of the LC from the value of the distance at the end of the LC. All measurements were performed with the manual caliper tool of the Spectralis software by a masked researcher (AC).

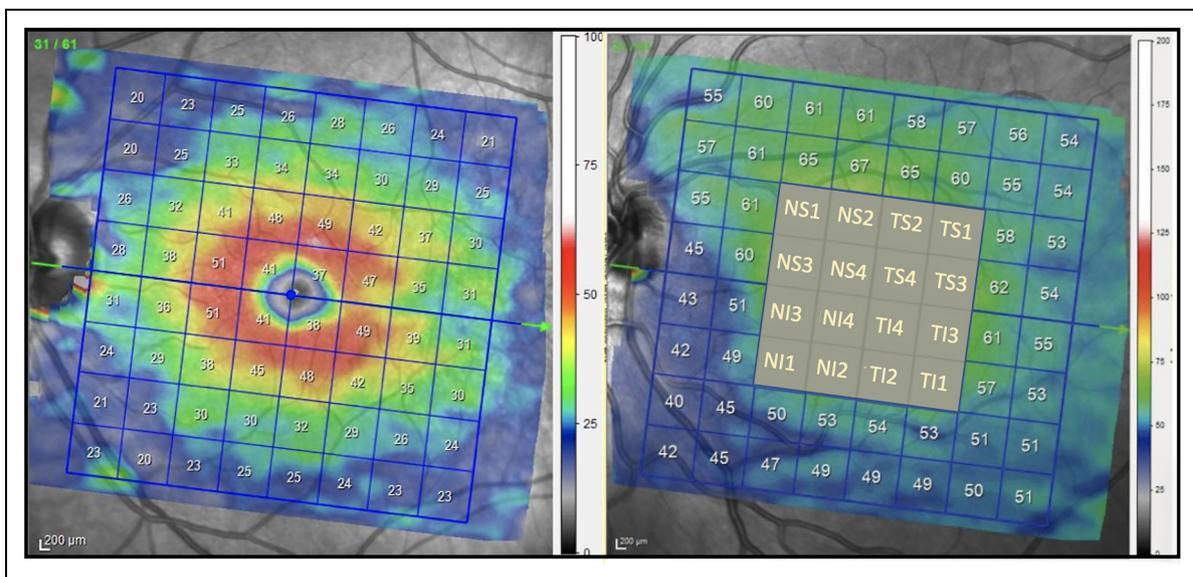


Figure 1. Ganglion cells. Measurements of the 16 central sectors of the ganglion cell layer using posterior pole protocol. NS: superior nasal, TS: superior temporal, NI: inferior nasal, TI: inferior temporal.

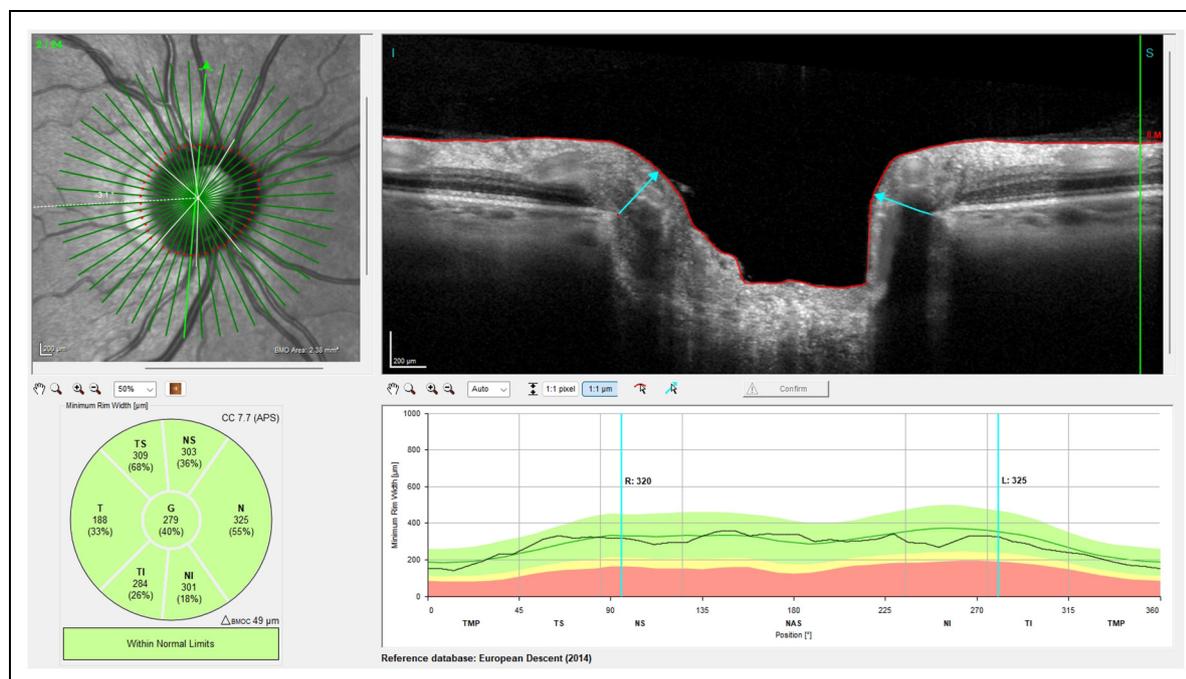


Figure 2. Minimum rim width protocol. Optic nerve analysis using the OCT spectralis Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) protocol in a subject with an overdipper pattern. In this protocol the minimum distance between Bruch's membrane opening and the inner limiting membrane is measured.

Statistical analysis

A 1-sample Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normality distribution of the data in order to use parametric or non-parametric tests. The Mann-Whitney U test was used to compare the means of GCL, pRNFL, BMO-MRW, CT and LC. On the other hand, the Wilcoxon test was used for assessing differences depending on daytime period (early morning vs evening) in CT and LC values.

All statistical analysis were performed using IBM SPSS Statistics V.20.0 (International Business Machine Corporation, Armonk, NY, USA). The statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Overall, 492 ABPM were analyzed in the study. According to the diastolic blood pressure values, the dipper pattern was the most prevalent one (48 percent of cases, 236 subjects), followed by the overdipper pattern (24 percent of cases, 118 subjects) and the non-dipper pattern (22.8 percent of cases, 112 subjects) and the riser pattern (5.3 percent of cases, 26 subjects) (Figure 5). Regarding the systolic blood pressure mean values, 24 (4.9%) subjects had an overdipper pattern, 212 (43.1%) were dipper, 198 (40.2%) presented a non-dipper pattern and 58 participants (11.8%) corresponded to a riser pattern. Of note, all subjects with a systolic overdipper pattern also had an overdipper pattern in diastolic blood pressure measurements,

leading to the latter being utilized for the study of ophthalmologic variables.

The number of patients undergoing ophthalmologic examination was reduced due to the coinciding Covid-19 pandemic, as the examination was to be performed within a period of no more than one year after obtaining the ABPM. For the final analysis, a total of 80 eyes were included (42 eyes with a diastolic overdipper pattern and 38 eyes of subjects with a non-overdipper pattern), as indicated in Table 1 and Figure 5. Among the selected subjects with a diastolic overdipper pattern who underwent ophthalmologic examination, two also presented an overdipper pattern in systolic measurements. None of the patients were under antihypertensive medication treatment.

Optic nerve and ganglion cell layer analysis

Optic nerve analysis, including both pRNFL measurement and BMO-MRW analysis, revealed no significant differences in any of the sectors between morning and evening measurements or between both groups (overdipper and non-overdipper), as shown in Table 2. Additionally, no statistically significant differences were observed in the 16 GCL sectors analyzed.

Choroidal thickness

In the analysis of the CT, a statistically significant thickening was found in the comparison of 13 out of the 14 CT

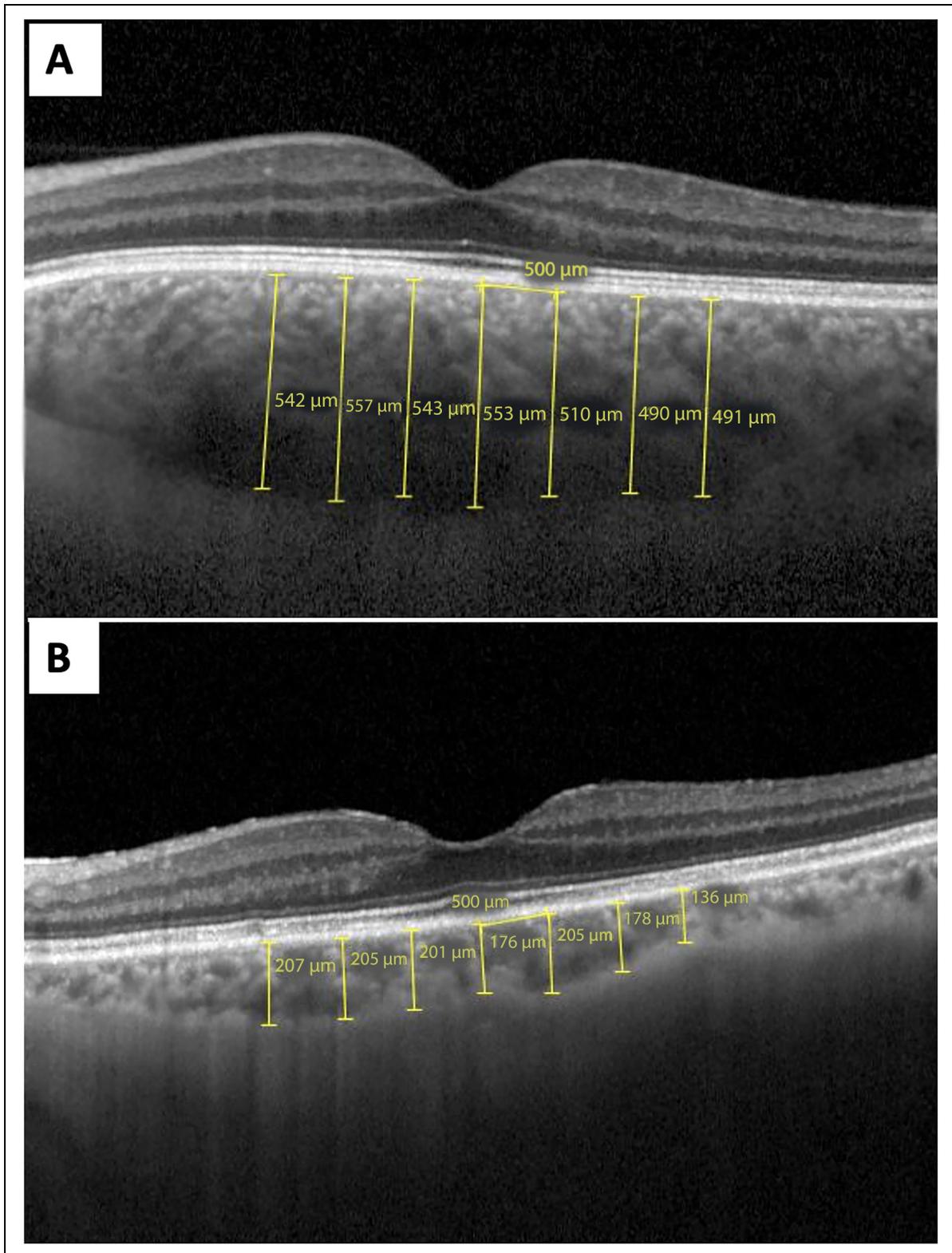


Figure 3. Choroidal thickness. Images A and B show the horizontal choroidal thickness measured in 7 sectors at a distance of 500 microns each in an overdipper and a non-overdipper subject respectively.

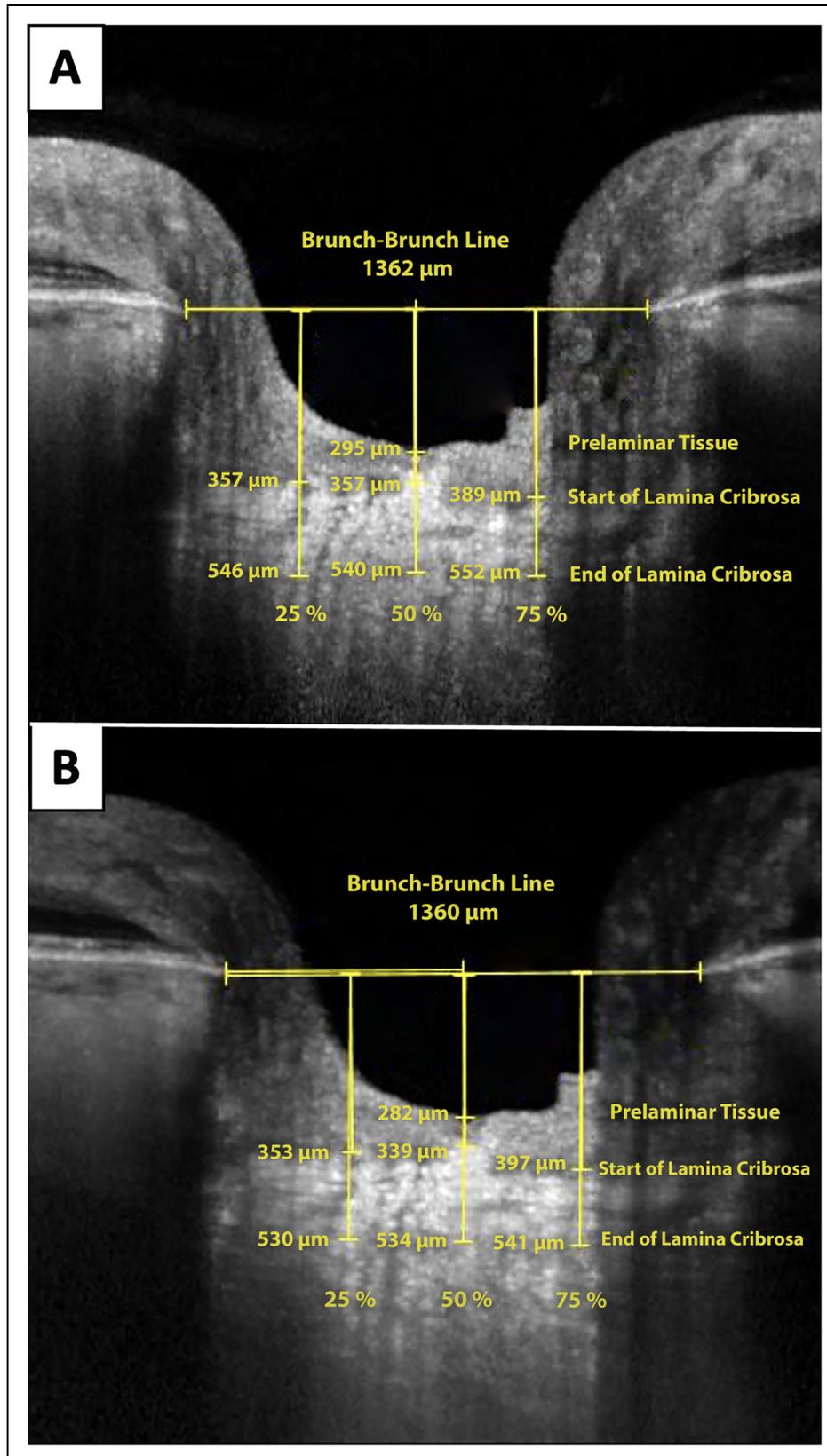


Figure 4. Lamina cribrosa position. Images A and B depict Lamina Cribrosa measurements taken at 25%, 50%, and 75% of the Bruch-Bruch distance in the evening and morning, respectively, in a subject with an overdipper pattern.

sections ($p < 0.029$) in over-dipper subjects during evening measurements. Moreover, during morning measurements, thickening was observed in all 14 analyzed sectors ($p < 0.039$), as presented in Table 3 and Figure 6. Furthermore, Table 4 shows an increase in CT in most of the morning sections analyzed, which was statistically significant in 9 sectors of the overdipper subjects and 7 sectors of the non-overdipper subjects.

Lamina cribrosa

Regarding the assessment of 50% LC, a statistically significant increase was observed in the overdipper subjects

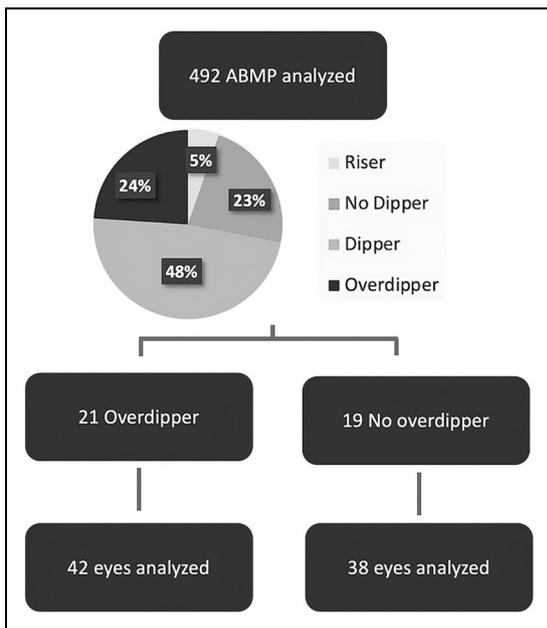


Figure 5. Subjects analyzed in the study. Ambulatory blood pressure measurements (ABPM) analyzed and classified according to their pattern type and subjects included in the ophthalmologic examination.

in the distance at the beginning of the LC ($p = 0.003$), at the end of the LC ($p = 0.003$) and to the prelaminar tissue ($p = 0.045$) during evening measurements. Furthermore, during morning measurements, we observed a statistically significant increase in the distance at the beginning and at the end of the LC ($p = 0.023$ and $p = 0.013$ respectively). Conversely, no differences were found in the size of the LC (Table 5).

Similarly, an increase in the distance to prelaminar tissue at 50% LC ($p = 0.008$) and an increase in the distance at the beginning ($p = 0.001$) and at the end ($p = 0.002$) of 50% LC in the evening compared to the morning measurement were observed in overdipper subjects. This increase in thickness in the evening was also observed in other measurements at both 25% and 75% of LC, as shown in Table 6 and Figure 7. However, no significant differences were observed in this analysis in the non-overdipper subjects.

Discussion

The primary objective of this study is to evaluate diverse ocular parameters, encompassing alterations in the retina, choroid, optic nerve, and LC, in subjects exhibiting an overdipper pattern. This aims to enhance the comprehension of potential mechanisms contributing to optic nerve damage within this specific subgroup of patients as this pattern has been previously associated with NTG. Additionally, the study sought to determine the prevalence of the blood-pressure-overdipper pattern in our geographic region.

We analyzed the ABPM of 492 subjects residing in the community of Cantabria, in the north of Spain, revealing a prevalence of the diastolic overdipper pattern of almost 25 percent. Reported prevalence of the overdipper pattern varies between 5% and 39.5%, depending on diagnostic criteria and the clinical and demographic characteristics of subjects.²³ The underlying mechanism of the extreme

Table 1. Differences between overdipper and non-overdipper subjects. No significant differences were observed in the parameters analyzed, except for a lower mean systolic and diastolic pressure at night, as it usually happens in the overdipper pattern. * = $p < 0.05$

	Overdipper (n = 42)	Non-overdipper (n = 38)	p
% Males	20 (48%)	24 (63%)	
Age (years)	57.90 (37–78)	61.63 (46–75)	0.118
Average daytime systolic blood pressure (mmHg)	136.09 (115.1–167.3)	135.26 (111.8–157.3)	0.954
Average nighttime systolic blood pressure (mmHg)	116.31 (96.9–137.5)	126.45 (99.7–155.8)	0.001*
Average daytime diastolic blood pressure (mmHg)	87.28 (64.7–104.0)	82.46 (64.7–102.7)	0.086
Average nighttime diastolic blood pressure (mmHg)	66.17 (49.8–79.6)	73.13 (60.9–93.5)	0.004*
Visual acuity (decimal)	0.96	0.93	0.069
Intraocular pressure (mmHg)	12.93	13.66	0.178
Axial length (mm)	23.93	24.00	0.773
Refraction (diopters)	+ 0.05	+ 0.14	0.862
Central corneal thickness (μm)	549.00	549.97	0.580

Table 2. Thickness analysis of peripapillary retinal nerve fibers layer (pRNFL), Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) and the ganglion cell layer (GCL) between overdipper and non-overdipper subjects. No significant differences were observed in the parameters analyzed, both in the optic nerve and ganglion cells. BMO: Bruch's membrane opening. * = $p < 0.05$

	Overdipper (μm) (n = 42)	Non-overdipper (μm) (n = 38)	P
pRNFL Average (μm)	95.31	96.58	0.560
pRNFL Temporal superior (μm)	124.57	128.05	0.522
pRNFL Temporal (μm)	68.21	68.37	0.919
pRNFL Temporal inferior (μm)	136.52	145.24	0.055
pRNFL Nasal inferior (μm)	108.62	114.53	0.268
pRNFL Nasal (μm)	81.05	78.66	0.758
pRNFL Nasal superior (μm)	111.48	110.37	0.798
BMO-MRW Average (μm)	318.21	339.26	0.065
BMO-MRW Temporal superior (μm)	304.79	320.71	0.135
BMO-MRW Temporal (μm)	222.79	235.34	0.230
BMO-MRW Temporal inferior (μm)	332.21	345.71	0.230
BMO-MRW Nasal inferior (μm)	385.74	412.45	0.070
BMO-MRW Nasal (μm)	356.86	385.68	0.057
BMO-MRW Nasal superior (μm)	358.83	375.84	0.177
BMO (μm)	1.90	1.99	0.234
GCL Temporal superior 1 (μm)	41.83	43.03	0.128
GCL Temporal superior 2 (μm)	50.40	50.00	0.783
GCL Nasal superior 2 (μm)	49.88	50.00	0.706
GCL Nasal superior 1 (μm)	42.43	43.37	0.265
GCL Temporal superior 3 (μm)	46.29	45.47	0.505
GCL Temporal superior 4 (μm)	36.50	34.42	0.222
GCL Nasal superior 4 (μm)	37.88	35.45	0.098
GCL Nasal superior 3 (μm)	52.88	52.13	0.717
GCL Temporal inferior 3 (μm)	50.31	49.32	0.754
GCL Temporal inferior 4 (μm)	40.31	38.13	0.117
GCL Nasal inferior 4 (μm)	38.12	36.05	0.183
GCL Nasal inferior 3 (μm)	53.60	52.97	0.685
GCL Temporal inferior 1 (μm)	41.33	41.71	0.372
GCL Temporal inferior 2 (μm)	49.21	49.00	0.481
GCL Nasal inferior 2 (μm)	49.02	48.89	0.636
GCL Nasal inferior 1 (μm)	42.19	43.08	0.342

nocturnal BP fall is likely multifactorial. There appears to be a direct association between the magnitude of the nocturnal fall and the decrease in sympathetic nervous activity, leading to a marked reduction in both cardiac output and peripheral resistances. This could potentially induce cardiac and/or cerebral hypoperfusion. The prognostic importance of the overdipper pattern is controversial, with some studies indicating similar cardiovascular risk to the dipper pattern, while others suggest a better or worse prognosis.^{23,24}

At the ophthalmological level, an elevated proportion of an overdipper pattern, involving both systolic or diastolic phases, has been observed in individuals with NTG in comparison with healthy subjects. This association is particularly pronounced in individuals with a systolic overdipper pattern.¹⁹ Conversely, the other patterns, including dipper, non-dipper, and riser, did not demonstrate an increased risk of NTG.¹⁹ Prevalence rates of the overdipper pattern in various series of NTG range between 34.7 and 50 percent.^{8,16,19}

The choroid is a vascular network that supplies the majority of oxygen and nutrients to the retina. Numerous studies have explored the role of CT in open-angle glaucoma, however recent meta-analyses have concluded that there are no statistically significant differences in the CT, both under the fovea and around the optic nerve head, in these patients.^{25,26}

Our findings indicate that CT varies throughout the day in all subjects, irrespective of their overdipper or non-overdipper status. This observation supports the notion that CT is influenced by changes in blood pressure and body posture, potentially affecting the regulation of blood flow to the eye. This phenomenon results in increased thickness at night and, notably, in subjects with an overdipper pattern, where this thickness remains elevated throughout the day. In fact, at night there is an increase in retinal metabolism,²⁷ which could justify the observed increase in choroidal thickness. Additionally, in overdipper subjects, this coincides with an extreme drop

Table 3. Differences in vertical and horizontal choroidal thickness in slices 500 microns apart between overdipper and non-overdipper subjects. The table indicates that there was a statistically significant increase in choroidal thickness in 13 out of the 14 sectors analyzed during the evening, and in all 14 sectors measured during the morning. CT: choroidal thickness. H: Horizontal. V: Vertical. * = $p < 0.05$

		Mean choroidal thickness in overdipper (n = 42)	Mean choroidal thickness in Non-overdipper (n = 38)	p
EVENING MEASUREMENTS	CT H Temporal 1500 (µm)	285.88	231.18	0.003*
	CT H Temporal 1000 (µm)	295.62	237.00	0.001*
	CT H Temporal 500 (µm)	310.29	245.89	0.001*
	CT H Central (µm)	319.95	260.34	0.005*
	CT H Nasal 500 (µm)	313.98	253.00	0.002*
	CT H Nasal 1000 (µm)	293.67	246.03	0.006*
	CT H Nasal 1500 (µm)	272.52	235.82	0.067
	CT V Superior 1500 (µm)	327.05	283.45	0.022*
	CT V Superior 1000 (µm)	328.12	284.55	0.029*
	CT V Superior 500 (µm)	326.79	277.87	0.029*
	CT V Central (µm)	326.17	273.82	0.015*
	CT V Inferior 500 (µm)	322.29	266.55	0.009*
	CT V Inferior 1000 (µm)	313.83	262.42	0.014*
	CT V Inferior 1500 (µm)	309.07	259.03	0.011*
MORNING MEASUREMENTS	CT H Temporal 1500 (µm)	297.71	246.29	0.005*
	CT H Temporal 1000 (µm)	310.02	253.58	0.001*
	CT H Temporal 500 (µm)	316.62	259.79	0.002*
	CT H Central (µm)	329.24	270.95	0.004*
	CT H Nasal 500 (µm)	318.17	262.82	0.005*
	CT H Nasal 1000 (µm)	305.50	253.29	0.008*
	CT H Nasal 1500 (µm)	285.88	241.24	0.039*
	CT V Superior 1500 (µm)	343.07	290.84	0.003*
	CT V Superior 1000 (µm)	341.36	288.76	0.003*
	CT V Superior 500 (µm)	346.79	280.61	0.001*
	CT V Central (µm)	346.76	281.32	0.001*
	CT V Inferior 500 (µm)	335.62	269.97	0.001*
	CT V Inferior 1000 (µm)	330.14	262.92	0.001*
	CT V Inferior 1500 (µm)	318.05	258.13	0.002*

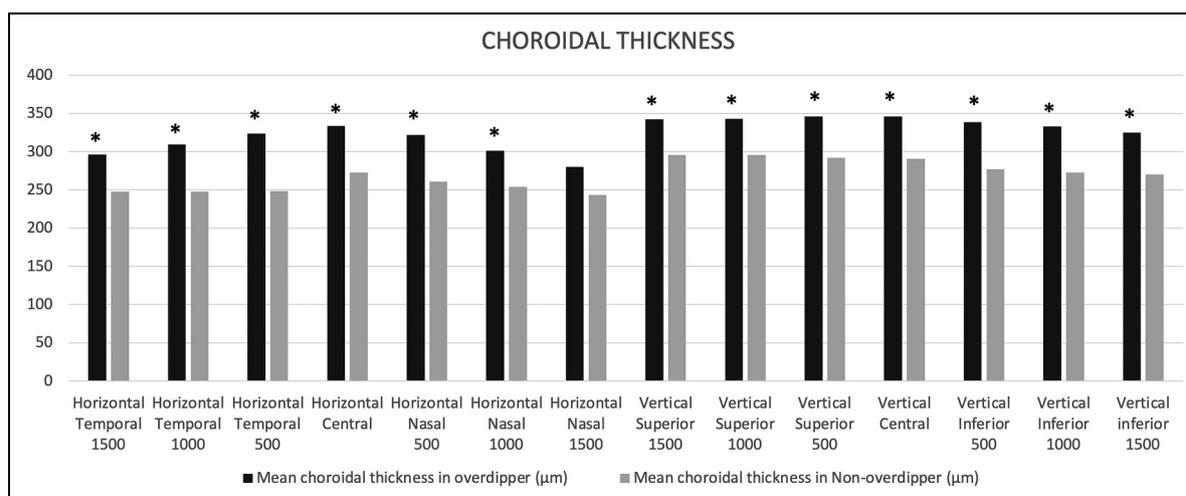


Figure 6. Choroidal thickness. Averages of evening choroidal thickness measurements separated by 500 microns in overdipper and non-overdipper subjects at vertical and horizontal level. * $P < 0.05$.

in blood pressure, leading to an even greater increase in choroidal thickness that may persist throughout the day. One proposed theory to explain CT changes suggests

that during the night, reduced blood flow to the eye due to decreased cardiac output may lead to fluid accumulation in the choroidal tissue, consequently increasing CT.²⁸

Table 4. Differences in morning and evening horizontal and vertical choroidal thickness in overdipper and non-overdipper subjects. The table shows that there was an increase in choroidal thickness in the morning compared to the evening in most of the sectors analyzed, which was statistically significant in sectors of both overdipper and non-overdipper subjects. CT: choroidal thickness. H: Horizontal. V: Vertical. * = $p < 0.05$

	Overdipper (n = 42)			Non-overdipper (n = 38)		
	Morning	Evening	P	Morning	Evening	P
CT H Temporal 1500 (μm)	297.71	285.88	0.002*	246.29	231.18	0.001*
CT H Temporal 1000 (μm)	310.02	295.62	0.001*	253.58	237.00	0.006*
CT H Temporal 500 (μm)	316.62	310.29	0.033*	259.79	245.89	0.001*
CT H Central (μm)	329.24	319.95	0.076	270.95	260.34	0.005*
CT H Nasal 500 (μm)	318.17	313.98	0.426	262.82	253.00	0.013*
CT H Nasal 1000 (μm)	305.50	293.67	0.057	253.71	246.03	0.093
CT H Nasal 1500 (μm)	285.88	272.52	0.003*	241.24	235.82	0.314
CT V Superior 1500 (μm)	343.07	327.05	0.019*	290.84	283.45	0.039*
CT V Superior 1000 (μm)	341.36	328.12	0.171	288.76	284.55	0.330
CT V Superior 500 (μm)	347.19	326.79	0.001*	280.61	277.87	0.455
CT V Central (μm)	346.76	326.17	0.001*	281.32	273.82	0.031*
CT V Inferior 500 (μm)	335.62	322.29	0.032*	269.97	266.55	0.086
CT V Inferior 1000 (μm)	330.14	313.83	0.017*	262.92	262.42	0.615
CT V inferior 1500 (μm)	318.05	309.07	0.276	258.13	259.03	0.783

Table 5. Position and size of the lamina cribrosa in overdipper and non-overdipper subjects, including morning and evening measurements at 50% of the lamina cribrosa. The lamina cribrosa is located in a deeper position in the overdipper subjects, however there are no significant differences with respect to its size. * = $p < 0.05$

		Overdipper (n = 42)	Non-overdipper (n = 38)	p
EVENING	Distance to prelaminar tissue (μm)	168.05	78.42	0.045*
	Distance to start of Lamina cribrosa (μm)	437.90	363.61	0.003*
	Distance to end of Lamina Cribosa (μm)	640.52	573.61	0.003*
	Lamina Cribosa size (μm)	202.62	210.00	0.244
MORNING	Distance to prelaminar tissue (μm)	159,14	74,89	0,077
	Distance to start of Lamina cribrosa (μm)	420,02	363,68	0,023*
	Distance to end of Lamina Cribosa (μm)	630,29	573,87	0,013*
	Lamina Cribosa size (μm)	210,26	210,18	0,544

Table 6. Measurements of distance at beginning and at the end of the lamina cribrosa, as well as its size at 25%, 50% and 75% in the morning and evening in overdipper and non-overdipper subjects. A displacement of the lamina cribrosa, located in a deeper position in the evening, was observed in most of the analyzed sectors of the overdipper subjects, but no such displacement was observed in the non-overdipper subjects in any of the sectors. LC: lamina cribrosa. * = $p < 0.05$

	Overdipper (n = 42)			Non-overdipper (n = 38)		
	Morning	Evening	p	Morning	Evening	p
Start of LC 25% (μm)	395.93	408.67	0.001*	357.95	356.92	0.342
End of LC 25% (μm)	591.29	605.02	0.002*	539.92	537.55	0.202
LC size 25% (μm)	195.36	196.36	0.906	181.97	180.63	0.844
Start of LC 50% (μm)	420.02	437.90	0.001*	363.68	363.61	0.993
End of LC 50% (μm)	630.29	640.52	0.002*	573.87	573.61	0.617
LC size 50% (μm)	210.26	202.62	0.051	210.18	210.00	0.794
Start of LC 75% (μm)	448.48	454.17	0.121	386.05	387.92	0.516
End of LC 75% (μm)	635.19	643.64	0.023*	571.11	567.82	0.234
LC size 75% (μm)	186,71	189.48	0.428	185.05	179.89	0.067

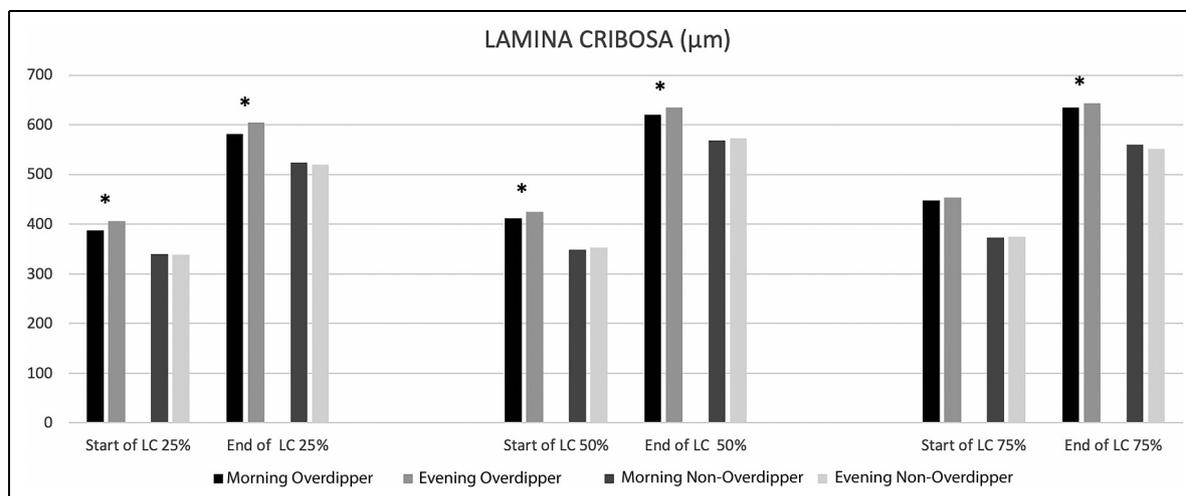


Figure 7. Lamina cribrosa. Position of the beginning and end of the lamina cribrosa in overdipper and non-overdipper subjects, analyzing the measurements both in the morning and in the evening. * $P < 0.05$.

Furthermore, it is possible that these changes in CT observed at the macular level also occur at the peripapillary level, and that the persistence of these choroidal changes associated with the overdipper pattern over time might lead to greater alteration of choroidal thickness and adjacent vascular structures, ultimately causing optic nerve damage. Increases in macular or peripapillary CT have been described in other glaucoma studies^{29,30}; however, the relationship between CT and this condition is controversial,^{26,31} likely due to the multifactorial nature of glaucoma. Other studies have reported choroidal thinning in specific regions among high myopic patients with NTG.³² Nevertheless, it is established that the choroid is generally thinner in myopic patients.³³ Because of this, high myopia (greater than 6 diopters) was an exclusion criterion in our study. Speculatively, if changes occur in macular CT, similar modifications may manifest in adjacent structures, potentially leading to alterations in peripapillary CT. In fact, it has been reported that alterations occur in peripapillary CT in patients with glaucoma, and a correlation has been found between peripapillary CT and macular CT in glaucoma patients.^{29,34} These changes in the CT could contribute to a dysregulation of blood flow in the area, and if sustained over time, may result in ischemia. Moreover, alterations in peripapillary CT may impact the lamina cribrosa (LC), influencing the axons of the optic nerve and disrupting their normal architecture or function. Such alterations could justify an increased prevalence of NTG in these patients.

The LC is a structural component consisting of a series of oval mesh-like openings, traversed by the axons of ganglion cells, providing structural and nutritional support to the nerve fibers passing through it.³⁵ Our study has revealed that the LC is positioned at a deeper location in overdipper subjects, with no differences in the size of the

LC, suggesting its potential involvement in damage production. This finding aligns with prior studies reporting a backward movement of the lamina in patients with glaucoma compared to those without glaucoma. This deeper position might contribute to increased constriction on nerve fibers and laminar capillaries, potentially leading to optic nerve damage.³⁶ Interestingly, the extent of the LC migration appears to be correlated with the severity of glaucoma.^{37–39} Additionally, anterior displacement of the LC has been reported following reduction of IOP in glaucoma patients, which could serve as a favorable prognostic factor by reducing mechanical stress in this region and further emphasizing the potential involvement of the LC in glaucoma pathogenesis.⁴⁰

Moreover, we observed a displacement of the LC throughout the day in overdipper subjects, with a deeper localization in the early morning. This dynamic movement of the LC might contribute to mechanical damage to the optic nerve axons crossing it, thereby contributing to the characteristic damage of the optic nerve and ganglion cells seen in NTG.²⁹

Several factors may impact LC movement. On the one hand, changes in CT could potentially interfere with Bruch's membrane measurement.⁴¹ In fact, alterations in peripapillary choroid thickness may affect the LC's position measurement, given that BMO-MRW analysis relies on a reference plane that may change in response to alterations in peripapillary CT. On the other hand, mechanisms analogous to those induced by changes in intraocular pressure might be implicated. Increased intraocular pressure causes the LC to move inward, potentially resulting in the compression of blood vessels and the optic nerve, leading to ischemia and ocular damage.¹² Furthermore, the positioning of the body and head may also contribute to LC movement. Changes in bodily position can influence

intracranial pressure, intraocular pressure, and tension in the extraocular muscles, potentially inducing subtle LC movements. This migration may be induced by alterations in the translaminar pressure gradient. Moreover, the fact that optic nerve axon damage in NTG may occur in the optic nerve head aligns with other findings in subjects with an overdipper pattern. These individuals exhibit features such as the presence of optic nerve head hemorrhages, a recognized risk factor for NTG onset and the progression of visual field defects, implying vascular involvement and subsequent ischemia.^{42,43} Additionally, these disc hemorrhages have been associated with other factors such as migraine and the use of systemic beta-blockers, providing further support for the theory of vascular dysregulation.⁴³

Although we did not observe differences in the size of the LC between overdipper and non-overdipper subjects, previous studies have suggested that individuals with NTG may have thinner LCs, with this pathological thinning associated with an increased risk of disc hemorrhage.⁴⁴ However, we have documented a daily shift of the LC, which theoretically could also contribute to justifying the progressive thinning of the LC observed in NTG patients. Given that the LC represents a malleable zone of weakness within a rigid corneoscleral shell, it could be considered a dynamic structure whose movements play a key role in the pathogenesis of glaucoma.³⁶ Furthermore, these findings could explain the presence of larger and deeper excavations typically seen in NTG compared to other primary high-tension open-angle glaucomas.⁴⁵ Moreover, visual field defects in NTG differ from high-tension glaucoma, with NTG patients typically developing parafoveal scotomas, while the latter usually starts with nasal peripheral deficits.⁴⁶ In fact, recent literature has also linked these visual field differences to morphological changes in the LC.⁴⁷ Taken together, these findings suggest a potential direct association between the LC and the etiopathogenic mechanism of NTG.

In our analysis of GCL sectors, as well as the parameters of the optic nerve through RNFL and BMO-MRW analyses, we did not find statistically significant differences between overdipper and non-overdipper groups. However, a non-significant decreasing trend in the thickness of all sectors analyzed by BMO-MRW and the central mean value was observed in the overdipper subjects. This may be attributed, in part, to the relatively small sample size and the low incidence of NTG. This suggests that a larger sample size might be necessary to confidently identify significant differences. Additionally, the multifactorial nature of NTG must be considered, implying the possible coexistence of various etiopathogenic mechanisms that contribute to the exacerbation of ischemia and subsequent optic nerve damage.

Of note, the present study has several limitations. Firstly, it has not been possible to evaluate the ocular structures during the night, at the time when the greatest drop in

blood pressure occurs. However, in this study we assumed that the early morning measurements could be representative of the nighttime one. As differences between morning and evening have been observed, it can be assumed that these changes would be similar or even greater at night. Secondly, the subjects studied did not present data of NTG. In this regard, we could assume that if the identified factors, such as the displacement of the LC, persist over the long term, they may serve as potential contributors to optic nerve damage, consequently leading to the development of NTG. In fact, more studies would be necessary, including patient follow-up to check whether NTG develops over the years. On the other hand, the position of the LC has been measured from Bruch's membrane, therefore, the observed changes in the LC might be influenced by changes in choroidal thickness.³⁸ Furthermore, we did not perform a visual field to check possible functional impairments. In this sense we did assume that patients would not have visual functional deficits if they had a non-pathological OCT. Finally, the sample size was limited. Thus, further studies with a greater number of participants are needed in order to validate these results.

Conclusions

In conclusion, our findings help improve the understanding of the pathogenic mechanisms potentially involved in NTG. In particular, we highlight that the displacement of the LC as well as changes in CT could be some of the main factors involved in optic nerve damage in patients with NTG, thus emerging as potential future biomarkers of this condition.

List of abbreviations

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
BMO-MRW	Minimum Rim Width
BP	Blood pressure
CT	Choroidal thickness
EDI	Enhanced Depth Imaging
GCL	Ganglion cell layer
IOP	Intraocular pressure
LC	Lamina cribrosa
NTG	Normal tension glaucoma
OCT	Optical coherence tomography
pRNFL	peripapillary retinal nerve fiber layer
SAHS	sleep apnea-hypopnea syndrome

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

A. Cerveró  <https://orcid.org/0000-0002-1780-8239>

References

- McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom* 2017; 10: 71–78.
- Esporcatte BLB and Tavares IM. Normal-tension glaucoma: an update. *Arq Bras Oftalmol* 2016 Aug; 79: 270–276. doi:10.5935/0004-2749.20160077
- Killer HE and Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye (Lond)* 2018; 32: 924–930.
- Cho HK and Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol* 2014; 59: 434–447.
- Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998 Feb; 105: 209–215. doi:10.1016/S0161-6420(98)92665-3
- Anderson DR. Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol* 2003 Apr; 14: 86–90. doi:10.1097/00055735-200304000-00006
- Zhao XJ, Yang CC, Zhang JC, et al. Obstructive sleep apnea and retinal nerve fiber layer thickness: a meta-analysis. *J Glaucoma* 2016 Apr; 25: e413–e418. doi:10.1097/IJG.0000000000000349
- Choi J, Jeong J, Cho HS, et al. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 Mar; 47: 831–836. doi:10.1167/iovs.05-1053
- Krasińska B, Karolczak-Kulesza M, Krasiński Z, et al. A marked fall in nocturnal blood pressure is associated with the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press* 2011 Jun; 20: 171–181. doi:10.3109/08037051.2010.538964
- Wierzbowska J, Wierzbowski R, Stankiewicz A, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with normal tension glaucoma: 24-h heart rate and blood pressure variability analysis. *Br J Ophthalmol* 2012 May; 96: 624–628. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300945
- Kim YK, Oh WH, Park KH, et al. Circadian blood pressure and intraocular pressure patterns in normal tension glaucoma patients with undisturbed sleep. *Korean J Ophthalmol* 2010 Feb; 24: 23–28. doi:10.3341/kjo.2010.24.1.23
- Rebolleda G, de Juan V, Muñoz-Negrete FJ, et al. Simultaneous evaluation of the lamina cribosa position and choroidal thickness changes following deep sclerectomy. *Eur J Ophthalmol* 2018 Nov; 28: 662–669. doi:10.1177/1120672117753702
- Jóhannesson G, Eklund A and Lindén C. Intracranial and intraocular pressure at the lamina cribrosa: gradient effects. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018 Apr 12; 18: 25. doi:10.1007/s11910-018-0831-9
- Liu KC, Fleischman D, Lee AG, et al. Current concepts of cerebrospinal fluid dynamics and the translaminal cribrosa pressure gradient: a paradigm of optic disk disease. *Surv Ophthalmol* 2020; 65: 48–66.
- Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology* 2010 Feb; 117: 259–266. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.058
- Joe SG, Choi J, Sung KR, et al. Twenty-four hour blood pressure pattern in patients with normal tension glaucoma in the habitual position. *Korean J Ophthalmol* 2009 Mar; 23: 32–39. doi:10.3341/kjo.2009.23.1.32
- Lee J, Choi J, Jeong D, et al. Relationship between daytime variability of blood pressure or ocular perfusion pressure and glaucomatous visual field progression. *Am J Ophthalmol* 2015 Sep; 160: 522–537.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.05.034
- Charlson ME, de Moraes CG, Link A, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2014 Oct; 121: 2004–2012. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.016
- Melgarejo JD, Lee JH, Petitto M, et al. Glaucomatous optic neuropathy associated with nocturnal dip in blood pressure: findings from the maracaibo aging study. *Ophthalmology* 2018; 125: 807–814.
- Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, et al. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004 Aug; 48: 380–385. doi:10.1007/s10384-003-0071-6
- Casado A, Cerveró A, López-de-Eguileta A, et al. Topographic correlation and asymmetry analysis of ganglion cell layer thinning and the retinal nerve fiber layer with localized visual field defects. *PLoS ONE* 2019; 14: e0222347.
- Casado A, López-de-Eguileta A, Fonseca S, et al. Outer Nuclear Layer Damage for Detection of Early Retinal Toxicity of Hydroxychloroquine. *Biomedicines* 2020 Mar 4; 8: 54. doi:10.3390/biomedicines8030054
- Cuspidi C, Tadic M and Grassi G. Extreme dipping: more complex than it looks. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019 Sep; 21: 1284–1285. doi:10.1111/jch.13656
- Cuspidi C, Facchetti R, Quarti-Trevano F, et al. Clinical correlates and subclinical cardiac organ damage in different extreme dipping patterns. *J Hypertens* 2020 May; 38: 858–863. doi:10.1097/HJH.0000000000002351
- Verticchio Vercellin A, Harris A, Stoner AM, et al. Choroidal thickness and primary open-angle glaucoma—a narrative review. *J Clin Med* 2022 Feb 23; 11: 1209.
- Zhang Z, Yu M, Wang F, et al. Choroidal thickness and open-angle glaucoma: a meta-analysis and systematic review. *J Glaucoma* 2016 May; 25: e446–e454. doi:10.1097/IJG.0000000000000275
- Linsenmeier RA, Goldstick TK, Blum RS, et al. Estimation of retinal oxygen transients from measurements made in the vitreous humor. *Exp Eye Res* 1981 Apr; 32: 369–379. doi:10.1016/S0014-4835(81)80016-4
- Nickla DL and Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010 Mar; 29: 144–168. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.12.002
- Komma S, Chhablani J, Ali MH, et al. Comparison of peripapillary and subfoveal choroidal thickness in normal versus primary open-angle glaucoma (POAG) subjects using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and swept source optical coherence tomography (SS-OCT). *BMJ Open Ophthalmol* 2019; 4: e000258.
- Cennamo G, Finelli M, Iaccarino G, et al. Choroidal thickness in open-angle glaucoma measured by spectral-domain scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2012; 228: 47–52.

31. Lin Z, Huang S, Xie B, et al. Peripapillary choroidal thickness and open-angle glaucoma: a meta-analysis. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 5484568.
32. Usui S, Ikuno Y, Miki A, et al. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012 Jan; 153: 10–16.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.037
33. Meng QY, Miao ZQ, Liang ST, et al. Choroidal thickness, myopia, and myopia control interventions in children: a meta-analysis and systemic review. *Int J Ophthalmol* 2023; 16: 453–464.
34. Marengo M, Rissotto F, Palamini A, et al. Macular choroidal thickness: evaluation of variability among measurements and assessment of predictive value of glaucomatous visual field damage. *Ophthalmic Res* 2021 Nov 22; 65: 417–424. doi:10.1159/000520834
35. Pérez Bartolomé F, Martínez de la Casa JM, Camacho Bosca I, et al. Correlating corneal biomechanics and ocular biometric properties with lamina cribrosa measurements in healthy subjects. *Semin Ophthalmol* 2018; 33: 223–230.
36. Claudel H, Bastelica P, Hamard P, et al. Biomechanics of the lamina cribrosa: a determining factor in glaucomatous neuropathy. A review of the literature. *J Fr Ophthalmol* 2023 Oct 10; 46: 1087–1098.
37. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 Jul 18; 54: 4836–4842. doi:10.1167/iops.12-11530
38. Sawada Y, Hangai M, Murata K, et al. Lamina cribrosa depth variation measured by spectral-domain optical coherence tomography within and between four glaucomatous optic disc phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 Sep; 56: 5777–5784. doi:10.1167/iops.14-15942
39. Ren R, Yang H, Gardiner SK, et al. Anterior lamina cribrosa surface depth, age, and visual field sensitivity in the Portland Progression Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 Mar 13; 55: 1531–1539. doi:10.1167/iops.13-13382
40. Czerpak CA, Quigley HA and Nguyen TD. Long-term remodeling response in the lamina cribrosa years after intraocular pressure lowering by suturelysis after trabeculectomy. *Ophthalmol Glaucoma* 2024 May–Jun; 7: 298–307.
41. Vianna JR, Lanoe VR, Quach J, et al. Serial changes in lamina cribrosa depth and neuroretinal parameters in glaucoma: impact of choroidal thickness. *Ophthalmology* 2017 Sep; 124: 1392–1402. doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.048
42. Kwon J, Lee J, Choi J, et al. Association between nocturnal blood pressure dips and optic disc hemorrhage in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2017 Apr; 176: 87–101. doi:10.1016/j.ajo.2017.01.002
43. Furlanetto RL, De Moraes CG, Teng CC, et al. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol* 2014 May; 157: 945–952. doi:10.1016/j.ajo.2014.02.009
44. Park HYL, Jeon SH and Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012 Jan; 119: 10–20. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.033
45. Adlina AR, Alisa-Victoria K, Shatriah I, et al. Optic disc topography in Malay patients with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 2533–2539.
46. Jiang J, Ye C, Zhang C, et al. The patterns of visual field defects in primary angle-closure glaucoma compared to high-tension glaucoma and normal-tension glaucoma. *Ophthalmic Res* 2023 Apr 14; 66: 940–948. doi:10.1159/000530175
47. Kang YS, Haowei Z, Sung MS, et al. Lamina cribrosa morphology in normal-tension glaucoma according to the location of visual field defects. *J Glaucoma* 2023 Mar 6.1; 32: 466–473. doi:10.1097/IJG.0000000000002202

