

Estudio comparativo de la presión de perfusión y velocidades de flujo sanguíneo ocular de 24 horas en pacientes con glaucoma de tensión normal e individuos sanos[†]

Mayor M. C. Juan Daniel de la Torre Tovar,* Tte. Cor. M. C. Ret. Jorge Rafael Almada Pimentel,**
Tte. Cor. M. C. Dinora Olivares Alvarado,*** Mayor M. C. Patricia Gutiérrez Díaz****

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. El glaucoma de tensión normal todavía no cuenta con fisiopatología que la explique. Aunque la presión intraocular es un claro factor de riesgo, otros factores como alteraciones vasculares pueden jugar papel determinante.

Objetivo. Realizar estudio de velocidades de flujo y de presión de perfusión ocular en pacientes con glaucoma de tensión normal comparado con individuos sanos, determinar correlación entre ambos factores y así encontrar falla en la autorregulación sanguínea ocular.

Pacientes y métodos. Se seleccionaron 10 individuos sanos y 10 pacientes con glaucoma de tensión normal. Ambos grupos eran comparables en edad y sin enfermedades sistémicas. Se estudiaron 20 ojos en cada grupo. A cada uno se le realizó curva de presión intraocular de 24 horas, ultrasonido Doppler color por la tarde y madrugada para determinar velocidades de flujo en arteria central de la retina y en arteria oftálmica.

Resultados. La correlación (R) entre los valores de presión de perfusión ocular y velocidades de flujo ocular fue estadísticamente significativo en grupo de glaucoma de tensión normal para índice de arteria central de la retina a las 15:00 horas con $r = -0.5851$ y $p = 0.006724$, también a las 03:00 horas para velocidad al final de la diástole con $r = 0.7435$ y $p = 0.0063$.

Conclusión. La falla en la autorregulación encontrada en la arteria central de la retina puede explicar daño glaucomatoso en glaucoma de tensión normal.

Palabras clave: glaucoma de tensión normal, presión intraocular, isquemia-glaucoma.

Comparative study of ocular perfusion pressure and ocular blood flow velocities by 24 hours between patients with normal tension glaucoma and healthy subjects

SUMMARY

Introduction. The normal tension glaucoma does not have any physiopathology that can explain it. Even the intraocular tension is a clear risk factor, there are other situations such as vascular alterations that can have a determinate role.

Objective. Practice a studio of the blood flow velocities and the pressure of ocular perfusion on normal tension glaucoma patients comparing with healthy patients, to determinate and correlate among these factors in order to find fails in the auto regulation ocular blood flow.

Patients and methods. Working with two groups: ten healthy patients and ten normal tension glaucoma patients. These groups were similar age and without sistematic illnesses. We study twenty eyes in each group. Each one had an intraocular pressure curve by 24 hours, a color Doppler ultrasound by the evening and early morning to find out the blood flow velocities on the central retinal and in the ophthalmic arteries.

Results. The correlation (R) among the pressure ocular perfusion values and the flow velocities were statistical significance on the normal tension glaucoma patients group for the resistance index in the central retinal artery at 15:00 hours with $r = -0.5851$ and $p = 0.006724$ also at 03:00 hours for the end diastolic velocity with $r = 0.7435$ and $r = 0.0063$.

Conclusion. The fail found on the auto regulation at the central retinal artery can explain the glaucomatose damage on the normal tension glaucoma.

Key words: Normal tension glaucoma, intraocular pressure, glaucoma-ischemia.

[†] Mención honorífica en el examen del Curso de Especialización y Residencia en Oftalmología de la EMGS.

* Tercer año Residencia en Oftalmología de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Expresidente de la Asociación Mexicana de Glaucoma. Profesor de la materia de Oftalmología de la Escuela Médico Militar y profesor de posgrado de la Residencia de Oftalmología en la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. *** Jefe de Gabinete de Glaucoma. Departamento de Oftalmología del Hospital Central Militar. **** Jefe del Gabinete de Ultrasonido Ocular. Departamento de Oftalmología del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Dr. Juan Daniel de la Torre Tovar

Hospital Central Militar. Av. Ávila Camacho s/n esquina Av. Ejército Nacional, Col. Lomas de Sotelo, Miguel Hidalgo, C.P. 11200 México, D.F.
Teléfono: 55-57-31-00 ext. 1516. Correo electrónico: jddemian@hotmail.com

Recibido: Noviembre 11, 2003.

Aceptado: Noviembre 21, 2003.

Introducción

Existe poca duda de que el glaucoma representa un problema de salud pública en todas partes del mundo. A nivel individual, representa una forma particularmente de ceguera que, a diferencia de la catarata, es irreversible. Aunque el entendimiento de la patogénesis del glaucoma no está entendida totalmente, la terapéutica ayuda a detener la progresión en algunos casos, sin embargo, existe un alto porcentaje de casos los cuales responden poco al tratamiento de reducir la presión intraocular.¹

Aunque el incremento de la presión intraocular (PIO) es un claro factor de riesgo, la lesión glaucomatosa del nervio óptico puede desarrollarse virtualmente con cualquier nivel de la presión intraocular.² Otros factores pueden jugar un papel en el desarrollo de esta enfermedad y principalmente en el subgrupo de glaucoma denominado de tensión normal (GTN).

Una teoría vascular del glaucoma ha sido por mucho tiempo considerada.^{2,3} Su tesis central se basa en que el vasoespasmo o una inapropiada vasoconstricción causa inadecuada perfusión a los tejidos neurales críticos, ocasionando muerte en el tejido de la cabeza del nervio óptico y la pérdida del campo visual característica.^{4,5}

El aumento de la PIO se ha relacionado con el progreso del glaucoma y se considera la disminución de la misma como la piedra angular del tratamiento. Sin embargo, existen pacientes con GTN (aproximadamente 50%), donde a pesar de una PIO considerada normal, presentan progresión en las alteraciones glaucomatosas, así como existen pacientes con una PIO elevada sin que jamás presenten glaucoma. Una explicación de esta paradoja sería que los pacientes con glaucoma presentan déficit en el flujo sanguíneo intraocular, que son independientes de la PIO, así que una mejoría de su flujo sanguíneo se podría considerar como la nueva meta a alcanzar en este tipo de pacientes.

Métodos

Pacientes

Fueron incluidos 10 pacientes de edad mayor de 40 años con PIO menor de 21 mm Hg con tonómetro Goldman, papilas con excavaciones sospechosas de glaucoma y que en tres campimetrías computarizadas estáticas central 24-2 presentaran pérdida del campo visual glaucomatoso característico, agudeza visual corregida de 20/40 o mejor y gonioscopia de III o IV (ángulo trabecular abierto). Se excluyeron a los pacientes con afecciones corneales que impidieran adecuada toma de PIO, antecedente de trauma ocular, antecedente de cualquier cirugía ocular, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiocirculatorias, cualquier afección a nivel de arteria carótida.

En el grupo control se incluyó a 10 personas sanas con edad mayor de 40 años y PIO menor de 21 mm Hg con tonómetro Goldman.

Métodos

Los pacientes fueron reclutados de la Consulta Externa del gabinete de glaucoma del Hospital Central Militar. Cada paciente firmó un documento de consentimiento informado antes de entrar al estudio. Todos los procedimientos estuvieron conforme a los enunciados de la Declaración de Helsinki.

Aquellos pacientes con diagnóstico previo de glaucoma de tensión normal que reunieran los criterios de inclusión, se les pidió que suspendieran todos sus medicamentos oculares durante dos semanas al menos previas a la realización de su estudio.

Todos los pacientes fueron encamados en el Hospital Central Militar para su estudio. Se les tomó la presión arterial sistémica cada dos horas con monitoreo ambulatorio automático de la presión arterial con un aparato para monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) automático marca Welch Allyn versión Qtrak98 1.4.2 con versión de software 01.00 modelo 20020052.

Se les realizó una curva de presión intraocular de 24 horas con tonómetro portátil de Perkins de la siguiente manera: con el paciente en decúbito dorsal se le aplicó clorhidrato de tetracaína en ambos ojos, se tiñe la capa lagrimal con tira de fluoresceína y se toma la PIO con el paciente en decúbito dorsal y con posición primaria de la mirada de los ojos. Se realizan ocho tomas de PIO cada tres horas (15:00, 18:00, 21:00, 24:00, 03:00, 06:00, 09:00 y 12:00 horas) hasta completar 24 horas.

Las lecturas para la presión arterial sistémica de las 15:00 y 03:00 horas fueron obtenidas justo antes de realizar el estudio de imagen Doppler, y fueron usadas para calcular la presión arterial media de acuerdo con la siguiente fórmula: presión arterial media = $\frac{2}{3}$ presión arterial diastólica + $\frac{1}{3}$ presión arterial sistólica. La presión de perfusión ocular fue calculada de la manera siguiente: presión de perfusión ocular = $\frac{2}{3}$ presión arterial media – presión intraocular.

Asimismo, durante su encame se realizan dos estudios con ultrasonido Doppler a color para determinar las velocidades de flujo sanguíneo de la arteria oftálmica (AO) y arteria central de la retina (ACR). Estas tomas se realizaron a las 15:00 horas y a las 03:00 horas. Se utilizó un aparato de ultrasonido Doppler marca Acuson modelo Aspen de última generación con sistema Native Tissue Harmonic Imagin (NTHI), con video-cine, software para análisis y reporte de cálculos vasculares y transductor de 7.5 mHz, con emisión lineal de la sonografía. Para su realización se coloca al paciente en decúbito supino, se le pide que tenga la mirada en posición primaria y cierre los ojos, se aplica gel transductor sobre los párpados y se posiciona el transductor gentilmente sobre el ojo con la mínima presión. Se tomaron tres mediciones en cada ocasión para cada arteria, sacando un valor promedio de las mismas.

Para examinar la arteria oftálmica, el transductor se orienta nasal y superior al nervio óptico, justamente lateral y al borde de la banda hiporreflectiva que representa el nervio óptico. La muestra de volumen se tomó a una distancia de entre 15 y 20 mm posterior al globo ocular. Fuertes señales pudieron encontrarse rutinariamente en este sitio.

Cuadro 1. Valores de la media (π) de parámetros hemodinámicos en los grupos de estudio.

	Grupo sanos (20 ojos)	Grupo GTN (20 ojos)	Valor de p
PP media (mm Hg)	46.12	47.69	0.3545 ns
PIO (mm Hg)	14.81	15.49	0.2445 ns
VPS AO todas tomas (cm/seg)	39.25	29.57	< 0.0001
VPS AO 15 horas (cm/seg)	39.15	30.15	< 0.001
VPS AO 3 horas (cm/seg)	39.35	29.00	< 0.001
VFD AO todas tomas (cm/seg)	10.37	7.02	0.0010
VFD AO 15 horas (cm/seg)	10.20	7.45	0.004
VFD AO 3 horas (cm/seg)	10.55	6.60	0.001
IR AO todas tomas	0.7377	0.7617	0.2601 ns
IR AO 15 horas	0.7420	0.7475	0.807 ns
IR AO 3 horas	0.7335	0.7475	0.099 ns
VPS ACR todas tomas (cm/seg)	12.65	10.62	0.0011
VPS ACR 15 horas (cm/seg)	12.80	10.95	0.016
VPS ACR 3 horas (cm/seg)	12.50	10.30	< 0.001
VFD ACR todas tomas (cm/seg)	3.77	2.50	0.0011
VFD ACR 15 horas (cm/seg)	4.05	2.85	< 0.001
VFD ACR 3 horas (cm/seg)	3.50	2.15	< 0.001
IR ACR todas tomas	0.7067	0.7768	0.0105
IR ACR 15 horas (cm/seg)	0.6865	0.7520	0.028
IR ACR 3 horas (cm/seg)	0.7270	0.8015	0.010

Para examinar la arteria central de la retina, se localiza la imagen del nervio óptico anterior. La muestra de volumen se tomó aproximadamente a 3 mm por detrás de la superficie del disco con el transductor prácticamente paralelo al nervio óptico.

La velocidad pico de la sístole (VPS), definida como la velocidad más alta del flujo sanguíneo durante la fase sistólica del ciclo cardíaco; la velocidad al final de la diástole (VFD), definida como la velocidad del flujo sanguíneo al final de la fase diastólica del ciclo cardíaco y el índice de resistencia ($IR = VPS - VFD / VPS$) fue registrado para todos los participantes en el estudio.

A las personas del grupo control se les realizó el mismo procedimiento y estudio que a los pacientes con glaucoma.

Las diferencias en los parámetros hemodinámicos oculares y sistémicos (presión de perfusión ocular, presión intraocular, velocidad pico de la sístole, velocidad final de la diástole e índice de resistencia) fueron evaluados estadísticamente por medio del análisis de varianza (ANOVA) y la t-Student. La correlación entre la presión de perfusión y las velocidades del flujo sanguíneo fueron evaluadas por medio de la regresión lineal múltiple de Pearson. Un valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

En total fueron 40 ojos estudiados, divididos en 20 ojos sanos y 20 ojos con GTN.

Los valores de la media (π) y su valor estadístico (p) obtenidos en la presión de perfusión ocular, presión intraocular y los parámetros hemodinámicos medidos en la arteria oftálmica y en la arteria central de la retina de ambos grupos se muestran enlistados en forma comparativa en el *cuadro 1*.

El análisis estadístico ANOVA no mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con respecto a su

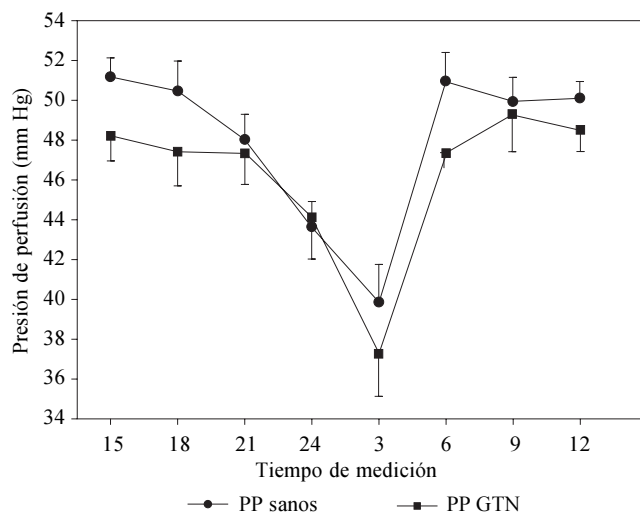


Figura 1. La presión de perfusión disminuye significativamente en las horas de la madrugada en ambos grupos (sanos y GTN), sin existir diferencias estadísticas entre ambos. Sin embargo, al comparar la diferencia entre el horario de las 15:00 y de las 03:00 se encuentra $p < 0.0001$.

condición (sanos o con GTN) para la presión de perfusión ($p = 0.3545$), pero sí hubo diferencia con respecto a los horarios en las tomas ($p < 0.0001$), principalmente entre los horarios de las 03:00 horas cuando se comparan con los horarios de las 15:00, 09:00 y 12:00 horas, todos ellos con una diferencia de $p < 0.0001$ (Figura 1), mostrando un descenso pronunciado en ambos grupos a las 03:00 horas.

De igual manera la PIO no mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con respecto a la condición de sanos y con GTN ($p = 0.2450$), pero sí existió también diferencia con respecto al horario de las tomas ($p < 0.0001$), principalmente entre el horario de las 03:00 con respecto a las

12:00, 09:00 ($p < 0.001$), así como entre el horario de las 24:00 horas con respecto a las 12:00 con una $p = 0.0026$ (Figura 2).

La diferencia entre los dos grupos de estudio con respecto a la correlación (r) entre los valores de la presión de perfusión ocular y los valores de los parámetros de la imagen Doppler fue estadísticamente significativo (correlación de Pearson) para el índice de resistencia de la ACR medida a las 15:00 horas en el grupo de GTN al medir la presión de perfusión ocular a las 15:00 horas con un coeficiente de correlación negativo de -0.5851 y un valor de $p = 0.006724$ (Figura 3).

En el grupo de pacientes con GTN al comparar la presión de perfusión ocular de las 03:00 horas con la VFD de la ACR se encontró una correlación positiva de 0.7435 y un valor de $p = 0.0125$ (Figura 4). Con respecto al IR de la

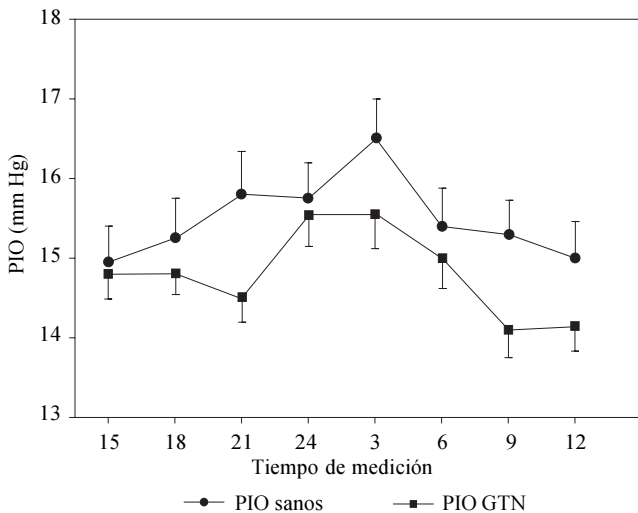


Figura 2. La presión intraocular aumenta ligeramente en las horas de la madrugada en ambos grupos (sanos y GTN), sin existir diferencias estadísticas entre ambos. Sin embargo, al comparar la diferencia entre el horario de las 15:00 y de las 12:00 horas se encuentra $p < 0.0001$.

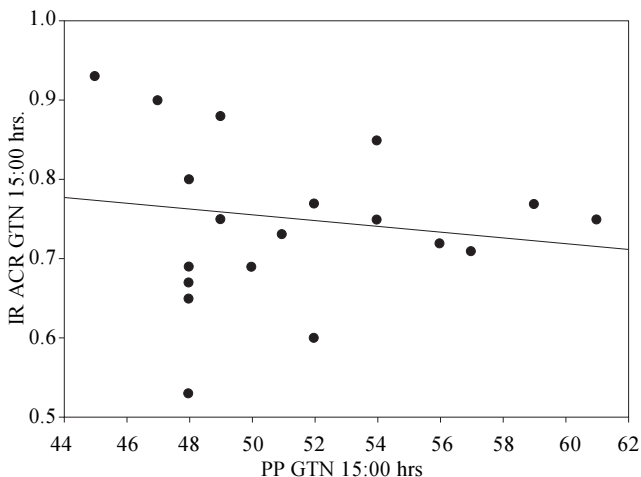


Figura 3. La presión de perfusión ocular correlaciona negativamente ($R = -0.5851$, $P = 0.0067$) con el IR de la ACR (arteria central de la retina) de pacientes con GTN (glaucoma de tensión normal) cuando ambas se miden a las 15:00 horas.

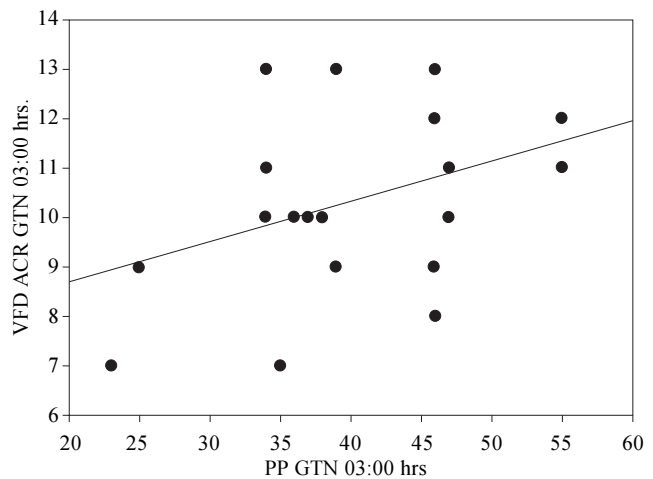


Figura 4. La presión de perfusión (PP) ocular correlaciona positivamente ($R = 0.7435$, $P = 0.0125$) con la VFD (velocidad al final de la diástole) de la ACR (arteria central de la retina) de pacientes con GTN (glaucoma de tensión normal) cuando ambas se miden a las 03:00 horas.

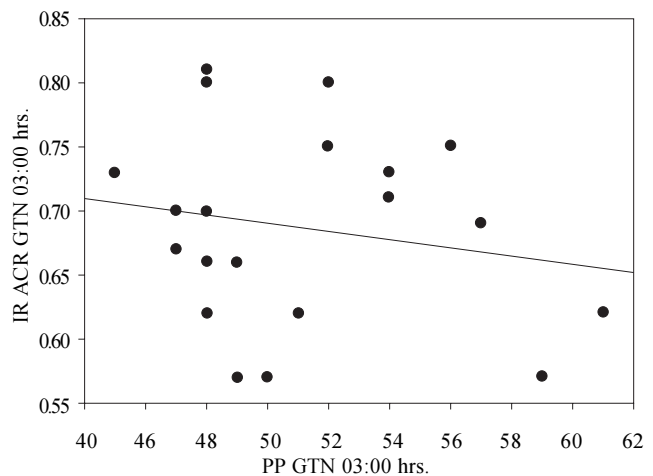


Figura 5. La presión de perfusión correlaciona negativamente ($r = -0.6613$, $p = 0.0063$) con el IR (índice de resistencia) de la ACR (arteria central de la retina) de pacientes con GTN (glaucoma de tensión normal) cuando ambas se miden a las 03:00 horas.

ACR medida a la misma hora el índice de correlación fue negativa con valor de -0.6613 siendo estadísticamente significativo con una $p = 0.0063$ (Figura 5).

Discusión

El análisis estadístico de la regresión lineal múltiple reveló una baja velocidad al final de la diástole de la ACR en el grupo de ojos con GTN en la medición que se realizó a las 15:00 horas, asimismo, una correlación negativa entre la presión de perfusión ocular con respecto al índice de resistencia de la ACR en el mismo grupo a la misma hora. Correlaciones similares no ocurrieron con la AO en ningún horario ni con la ACR en el horario de la madrugada.

Diferencias con respecto a los valores hemodinámicos de parámetros Doppler (VPS, VFD e IR) se encontraron siempre, excepto para los valores del IR de la AO donde no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de sanos y el grupo de GTN.

Estas observaciones sugieren que la circulación retrobulbar de los pacientes con GTN presenta una velocidad de flujo disminuida a pesar de tener una PIO menor de 21 mm Hg. Con respecto a la ACR se encontró una presión de perfusión baja con un índice de resistencia elevado.

Varios estudios apoyan la teoría que anomalías en la circulación retrobulbar representan un factor de riesgo para el glaucoma.^{2,5-9} Con el uso de ultrasonido Doppler de la órbita es posible la examinación no invasiva de la circulación retrobulbar. Varios estudios usando imagen a color Doppler orbitario han revelado alteraciones hemodinámicas en pacientes con glaucoma.^{3,10-12} Sin embargo, permanece a discusión si tales alteraciones representan un mecanismo primario de la enfermedad si ocurren de forma secundaria. Es interesante que en nuestro estudio, a diferencia de algunos similares, las alteraciones hemodinámicas se relacionaron con la presión de perfusión solamente con los parámetros de la VFD y el IR de la ACR tomados a las 15:00 horas, encontrando una correlación positiva con la VFD y una correlación inversa con el IR; esto quiere decir que a una menor PP la VFD disminuye y el IR aumenta en estos pacientes.

Esta diferencia de nuestros hallazgos puede ser debido a que algunos de estos reportes realizan los estudios con GPAA. Algunos autores como Harris³ lo realizaron comparando pacientes con GTN y sanos no encontrando diferencias basales en la VPS de la AO, a diferencia de nuestro estudio donde no hallamos diferencia en el IR de la AO, pero sí se encontraron diferencias con la ACR con una disminución de la VPS, VFD y un incremento en el IR en los pacientes con GTN.

Los presentes hallazgos encontrados no pueden ser explicados por diferencias en la presión de perfusión ocular. La presión de perfusión en ambos grupos fue estadísticamente comparable y ambos presentaron una caída importante de la misma por la noche, a las 03:00 horas cuando el sueño del individuo se supone es más profundo.^{2,13}

Sin embargo, debido a que se encontró un alto índice de resistencia en la circulación ocular de los pacientes con GTN y velocidades del flujo arterial consistentemente disminuidas, el presente estudio sugiere una falta de regulación vascular a pesar que la PIO se mantuvo por debajo de 21 mm Hg.

En el presente estudio la presión de perfusión ocular parece afectarse más a nivel de la ACR, ya que en los pacientes con GTN se afectó directamente proporcional con las VFD e inversamente proporcional con el IR, que explicaría una falta en la autorregulación a nivel de las arterias retrobulbares más pequeñas. Esta observación está de acuerdo con los hallazgos encontrados anteriormente que demuestran una fuerte predisposición al vasoespismo periférico en pacientes con glaucoma, principalmente con GTN.^{9,11,14}

La falla en la autorregulación que encontramos en la ACR puede explicar la lesión campimétrica glaucomatosa en pacientes con presiones intraoculares dentro de límites normales (GTN).

Referencias

1. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 10 "Glaucoma"; 2002-2003.
2. Bechettille A, Presson-Dumont H. Diurnal and nocturnal blood pressure drops in patients with focal ischemic glaucoma. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 232: 675-9.
3. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker BJA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular blood velocity in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 642-9.
4. Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(Suppl. 1): S17-S26.
5. Hayreh SS. The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(Suppl. 1): S27-S42.
6. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucomas and edema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1989; 53: 721-3.
7. Anderson DR. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(Suppl. 1): S5-S9.
8. Chung HS, Harris A, Evans DW, Kageman L, Grazzi HJ, Martin B. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv of Ophthalmol* 1999; 43(Suppl. 1): S43-S50.
9. Drance SM. Vascular risk factors and neuroprotection in glaucoma update 1996. Kugler publications bv/Amsterdam/New York.
10. Harris A, Williamson TH, Martin B, et al. Test/retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma* 1995; 4: 281-6.
11. Harris A, Spaeth G, Wilson R, Moster M, Sergott R, Martin B. Nocturnal ophthalmic arterial hemodynamics in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6: 170-4.
12. Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 685-93.
13. Graham SL, Fraco MS, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(Suppl. 1): S10-S16.
14. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 862-70.