

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

**Heidelberg Edge Perimeter: Reproducibilidad del programa 24.2 Asta-Standard, utilidad diagnóstica y correlación con otras pruebas estructurales y funcionales en controles y pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Almudena Asorey García**

DIRECTORES

**Julián García Feijóo**

**Carmen Méndez Hernández**

Madrid





## AGRADECIMIENTOS

Como no podía ser de otra manera, dedico de manera especial este capítulo de agradecimientos a mis padres, por su insistencia y persistencia para que llegara a ser “doctora de verdad”. Sin ellos probablemente esta tesis nunca habría llegado a ver la luz.

De la misma forma, agradezco a mi tutora, directora y amiga Carmen Méndez su apoyo, paciencia y confianza en este proyecto.

A Julián García Feijoo por su disponibilidad y su inestimable ayuda.

A Cristina, Toño y Carmen por sus ánimos y su cariño.

A Pedro, por ayudarme a sacar el tiempo y la motivación para alcanzar mis metas, y por apoyarme siempre en todo lo que hago.

Y, por supuesto, a Santi, por todos los ratitos que te he robado para poder finalizar esta tesis.



# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
Introducción.....	1
Objetivos .....	5
Material y métodos.....	6
Resultados .....	7
Conclusiones .....	38
<b>SUMMARY .....</b>	<b>42</b>
Introduction .....	42
Study goals .....	46
Materials and methods .....	47
Results .....	48
Conclusions.....	80
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>84</b>
<b>ORGANIZACIÓN GENERAL .....</b>	<b>87</b>
<b>HALLAZGOS ORIGINALES .....</b>	<b>90</b>

<b>COMUNICACIONES A CONGRESOS:</b> .....	<b>92</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>96</b>
<b>1. GLAUCOMA</b> .....	<b>96</b>
1.1. Definición de glaucoma .....	96
1.2. Clasificación .....	96
1.3. Epidemiología.....	101
1.4. Factores de riesgo .....	102
1.5. Historia natural y progresión .....	104
<b>2. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN GLAUCOMA</b> .....	<b>106</b>
2.1. Medición de presión intraocular .....	106
2.2. Análisis de la papila y capa de fibras nerviosas peripapilar .....	110
2.3. Angiografía por OCT.....	116
2.4. Estudio de las células ganglionares maculares .....	118
2.5. Perimetría.....	120
<b>OBJETIVOS, JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b> .....	<b>135</b>
1. Justificación.....	135
2. Hipótesis de trabajo y objetivos .....	135
3. Objetivo .....	135

<b>SUJETOS, MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>138</b>
1. Sujetos.....	138
2. Exploración oftalmológica.....	140
3. SAP-III ASTA-Standard 24.2 .....	141
4. Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral Spectralis® ...	147
5. OCTOPUS 1-2-3 TOP G1.....	148
6. Análisis estadístico .....	150
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>153</b>
1. Estudio I.....	153
2. Estudio II .....	159
3. Estudio III.....	191
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>211</b>
1. Estudio I.....	211
2. Estudio II .....	217
3. Estudio III.....	227
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>235</b>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>238</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>241</b>

RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES .....	243
--	-----

ANEXO. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	245
---------------------------------------	-----

Introducción.....	245
Título del estudio.....	245
Antecedentes y objetivo .....	246
Descripción del procedimiento de estudio .....	246
Efectos secundarios/riesgos .....	246
Riesgos imprevistos .....	247
Confidencialidad .....	247
Participación voluntaria.....	248
Terminación precoz .....	248
Nuevos hallazgos .....	248
Formulario.....	249

BIBLIOGRAFÍA.....	252
-------------------	-----



# RESUMEN

## Introducción

El glaucoma se define como un conjunto de neuropatías ópticas crónicas y progresivas que tienen en común cambios morfológicos característicos en la papila óptica y en la capa de fibras nerviosas de la retina, asociados a la muerte progresiva de células ganglionares de la retina y a la aparición de alteraciones en el campo visual.

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en Europa y en el mundo, siendo la causa más frecuente de ceguera irreversible.

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el tipo de glaucoma más frecuente, con unas tasas de prevalencia notificadas muy variables en función del estudio y el lugar del mundo, que oscilan entre 0,5-8,8%.<sup>1,2,3,4</sup>

Se calcula que entre el 50% – 78%<sup>5</sup> de los enfermos de glaucoma no están diagnosticados, existiendo una prevalencia de glaucoma sin diagnosticar del 2,9% en la población general, que aumenta al 6,6% en los mayores de 70 años.

El diagnóstico y manejo del glaucoma depende de pruebas para cuantificar estas anomalías funcionales o estructurales. Para detectar y evaluar la progresión de las alteraciones del campo visual que surgen en el glaucoma, la prueba de elección es la exploración del mismo mediante perimetría.<sup>6</sup>

La perimetría mide la sensibilidad diferencial a la luz, o la capacidad de un individuo de detectar un estímulo luminoso sobre un fondo iluminado, mediante la detección del umbral en cada punto del campo visual, y se mide en decibelios (dB).

En las últimas décadas, la perimetría estática automática se ha convertido en la prueba estándar para medir la función visual en el glaucoma, denominándose a menudo Standard Automated Perimetry o SAP.<sup>7</sup>

El perímetro Heidelberg Edge Perimeter (HEP) fue presentado por primera vez en el Congreso Mundial de Glaucoma de Singapur en 2007. Este equipo puede emplearse individualmente o como complemento para HRT (Heidelberg Retina Tomograph) 3. Ofrece un conjunto de análisis estándar para el campo visual central de 10°, 24° y 30°, así como también una extensión a la periferia de hasta 60° (100 puntos), y combina un estímulo denominado FDF (Flicker-Defined-Form) para el diagnóstico precoz del glaucoma con la tecnología tradicional SAP (Standard Automated Perimetry), más adecuada para la evaluación y seguimiento de glaucomas moderados y avanzados y pacientes con enfermedades retinianas y déficits neurológicos o alteraciones del nervio óptico.<sup>8,9</sup>

En particular, HEP ofrece una perimetría SAP blanco sobre blanco única que emplea un estímulo de tamaño III de Goldmann en el rango de 40 a 16 dB, mientras que entre 15 y 0 dB el tamaño del estímulo se incrementa.

El perímetro Octopus 1-2-3 se desarrolló en 1989. Frente a la perimetría estándar de umbral completo (Full Threshold FT) la perimetría orientada por tendencias (Tendency Oriented Perimetry TOP) relaciona las sensibilidades umbral de las diferentes localizaciones del campo visual, de manera que utiliza estas relaciones para estimar el umbral de los puntos vecinos, disminuyendo en gran medida el tiempo de exploración.<sup>10</sup>

El test comienza con la premisa de que el umbral del paciente es la mitad del valor normal, y a medida que progresa se va acercando a la verdadera sensibilidad umbral del sujeto. Cada punto del campo visual es explorado una sola vez, y el resultado se aplica a ese mismo punto y a los adyacentes.

La estrategia ha sido adaptada para las mallas 32 (regular) y G1 (irregular) del perímetro Octopus, de manera que la separación no es igual para todos los puntos. Las mallas son divididas en 4 sub-matrices con puntos repartidos de manera regular en el caso de 32 y simétrica en el caso de G1.<sup>11,12</sup>

Por otra parte, los importantes avances que se han producido en los últimos años han propiciado la aparición de técnicas para la medición cuantitativa y objetiva de parámetros esenciales en el diagnóstico del glaucoma, como la tomografía de coherencia óptica (OCT).

La OCT permite captar imágenes de forma no invasiva, transpupilar y sin contacto; y se emplean fundamentalmente para hacer mediciones de la cabeza del nervio óptico y del grosor de la CFNR peripapilar, que se relaciona de

forma directa con la pérdida de células ganglionares y con la aparición de defectos correspondientes en el campo visual. También permiten detectar el glaucoma de forma precoz, ya que puede detectarse una disminución del grosor de CFNR previa a la aparición de alteraciones en el campo visual.<sup>13</sup>

La OCT utiliza interferometría y luz de baja coherencia para obtener secciones en alta resolución de las estructuras, con una alta correlación entre las mediciones in vivo y las mediciones histológicas del mismo tejido.

La moderna OCT de dominio espectral (OCT-SD), la más utilizada actualmente, permite obtener imágenes de muy alta resolución de manera muy rápida. La medición del grosor de la CFNR peripapilar es, hasta la fecha, uno de los parámetros con mayor sensibilidad y especificidad en lo que se refiere a técnicas de imagen en el diagnóstico del glaucoma.<sup>14,15,16,17,18</sup>

## Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar la reproducibilidad, capacidad diagnóstica y correlación con otras pruebas funcionales y estructurales en el diagnóstico del glaucoma del programa 24.2 Asta-Standard de HEP.

### Estudio 1

Evaluar la fiabilidad de la prueba determinando la reproducibilidad inter e intraobservador del programa 24.2 Asta-Standard de HEP, de los parámetros globales (MD, PSD) y los índices de fiabilidad (FL, FP, FN)

### Estudio 2

Evaluar la correlación de la sensibilidad retiniana por sectores medida con HEP con el grosor de la capa de fibras nerviosas (CFNR) peripapilar medido con OCT de dominio espectral. Determinar y comparar la rentabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad y áreas bajo la curva ROC) de los distintos índices diagnósticos proporcionados por HEP (MD, PSD, GHT, sensibilidad retiniana por sectores) y OCT (grosor de CFNR peripapilar por sectores, grosor medio de CFNR, clasificador global)

### Estudio 3

Evaluar la correlación y comparar la rentabilidad diagnóstica de los parámetros perimétricos MD y PSD de HEP con sus análogos DM y LV/sLV de Octopus.

## Material y métodos

Se reclutaron un total de 196 ojos de 196 sujetos. 123 fueron clasificados como sanos, y 73 como glaucomatosos.

### Estudio I

21 ojos glaucomatosos y 32 sanos fueron evaluados utilizando el programa SAP-III ASTA-Standard 24.2 del HEP en dos sesiones (S1 y S2) realizadas por el mismo examinador, y con una separación entre sesiones siempre inferior a un mes. Así mismo, se determinó la reproducibilidad interobservador e intrasesión en el grupo control constituido por los 32 voluntarios sanos. Para ello, dos evaluadores diferentes (EX1 y EX2) realizaron cada uno dos sesiones de perimetría a este grupo control.

### Estudio II

63 ojos glaucomatosos y 115 sanos fueron evaluados utilizando el mismo programa del HEP y mediante OCT-SD con Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). En la mayoría de los casos ambas pruebas fueron realizadas el mismo día, y siempre con un intervalo máximo de un mes entre una y otra.

### Estudio III

64 ojos sanos y 73 con glaucoma realizaron además una campimetría TOP G1 con Octopus 1-2-3, siempre en un intervalo de menos de un mes desde la campimetría HEP.

## Resultados

Los resultados de los diferentes estudios se resumen en las siguientes tablas.

### Estudio I

Tabla 1. % de FL, FN y FP en sesión 1 y 2 grupo control y glaucoma.

	FL1%	FP1%	FN1%
Control	3,17±8,55	0,37±0,49	2,63±7,19
Glaucoma	5±5,10	0,57±0,92	17,67±18,62
p	0,871	0,099	<0,0001
	FL2%	FP2%	FN2%
Control	4,17±10,37	0,34±0,48	0,06±0,24
Glaucoma	4,62±5,13	0,62±0,50	11±11,18
p	0,679	0,589	<0,001

Tabla 2.1. *Comparación de errores entre la S1 y S2 en el grupo control.*

% errores (control)	Media $\pm$ DS	p
FL1%	3,17 $\pm$ 8,56	0,449
FL2%	4,17 $\pm$ 10,37	
FP1%	0,37 $\pm$ 0,49	0,812
FP2%	0,34 $\pm$ 0,48	
FN1%	2,63 $\pm$ 7,19	0,039
FN2%	0,60 $\pm$ 0,24	

Tabla 2.2. *Comparación de errores entre la S1 y S2 en el grupo glaucoma.*

% errores (glaucoma)	Media $\pm$ DS	p
FL1%	5 $\pm$ 5,10	0,564
FL2%	4,62 $\pm$ 5,13	
FP1%	0,57 $\pm$ 0,93	0,803
FP2%	0,62 $\pm$ 0,50	
FN1%	17,67 $\pm$ 18,62	0,054
FN2%	11 $\pm$ 11,18	

Tabla 3. *Reproducibilidad interobservador en el grupo control.*

	ICC S1 EX1/EX2	ICC S2 EX1/EX2
MD control (IC <sub>95%</sub> )	0,634 (0,368-0,804)	0,765 (0,574-0,878)
PSD control (IC <sub>95%</sub> )	0,022 (-0,335-0,368)	0,480 (0,167-0,706)

Coefficientes de Correlación Intraclase con sus Intervalos de Confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>) del MD y PSD en controles en las sesiones 1 y 2 (S1 y S2) entre los examinadores 1 y 2 (EX1 y 2).

Tabla 4. *Reproducibilidad intersesión en ambos grupos.*

	ICC MD (IC <sub>95%</sub> )	ICC PSD (IC <sub>95%</sub> )
Control S1/S2	0,690 (0,458-0,835)	0,257 (-0,092-0,551)
Glaucoma S1/S2	0,972 (0,934-0,989)	0,958 (0,900-0,989)

Coefficientes de Correlación Intraclase con sus Intervalos de Confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>) del MD y PSD en controles y glaucomas entre la sesión 1 y la sesión 2.

## Estudio II:

Tabla 5.1. *Valores medios de MD y OCT-G con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p.*

	Variable	Media (DS)	r (Pearson)	Significación
Global	MD	-3,1 (4,56)	0,656	<0,001
	OCT-G	86,41 (17,41)		
Control	MD	-1,04 (1,14)	0,130	0,164
	OCT-G	95,26 (11,59)		
Glaucoma	MD	-6,85 (5,9)	0,594	<0,001
	OCT-G	69,98 (14,19)		

Tabla 5.2. *Valores medios de PSD y OCT-G con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p.*

	Variable	Media (DS)	r (Pearson)	Significación
Global	PSD	2,83 (4,15)	-0,478	<0,001
	OCT-G	86,41 (17,41)		
Control	PSD	1,42 (0,538)	-0,157	0,094
	OCT-G	95,26 (11,59)		
Glaucoma	PSD	5,4 (6,19)	-0,352	0,005
	OCT-G	69,98 (14,19)		

Figura 1. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre MD y OCT-G en el grupo global.

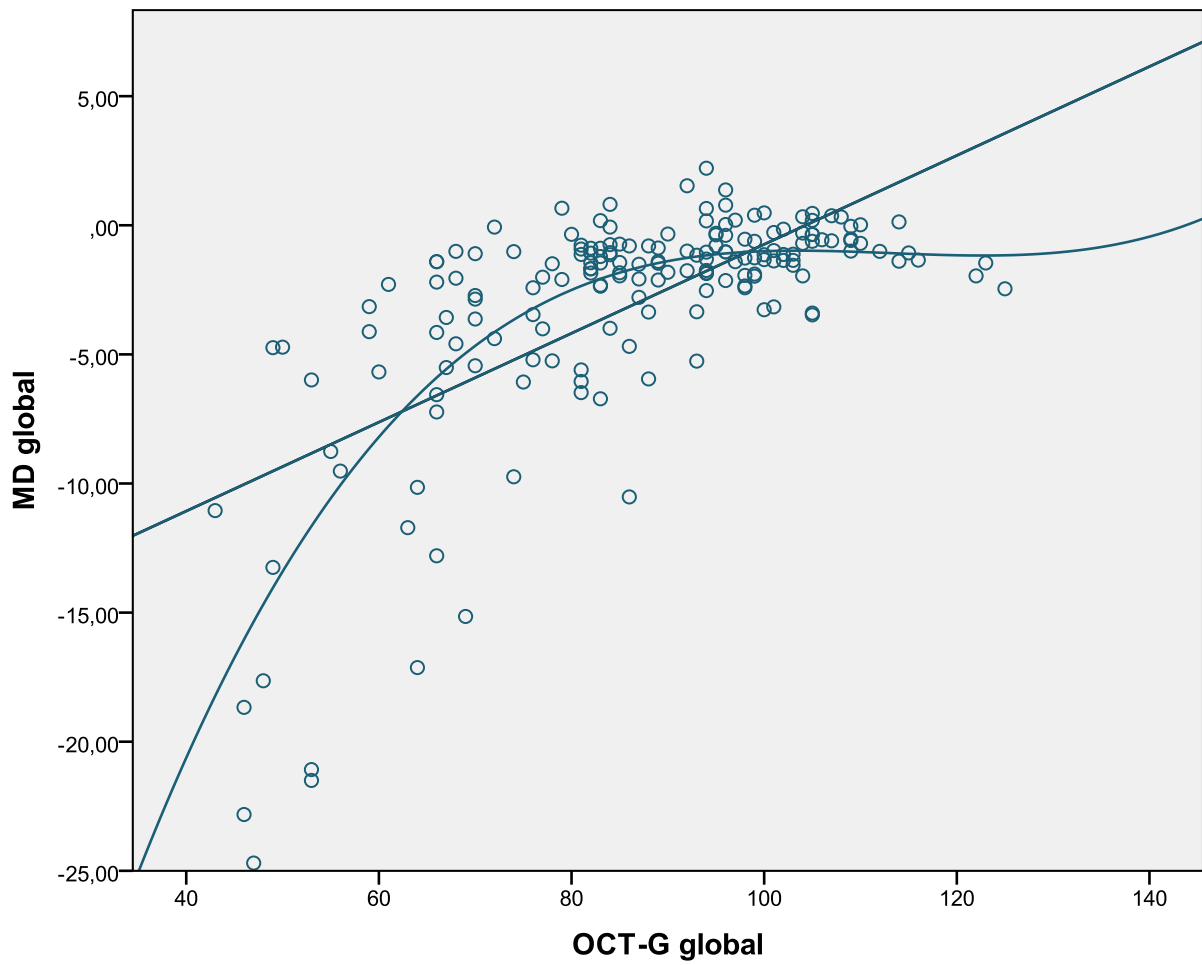


Figura 2. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre MD y OCT-G en el grupo control.

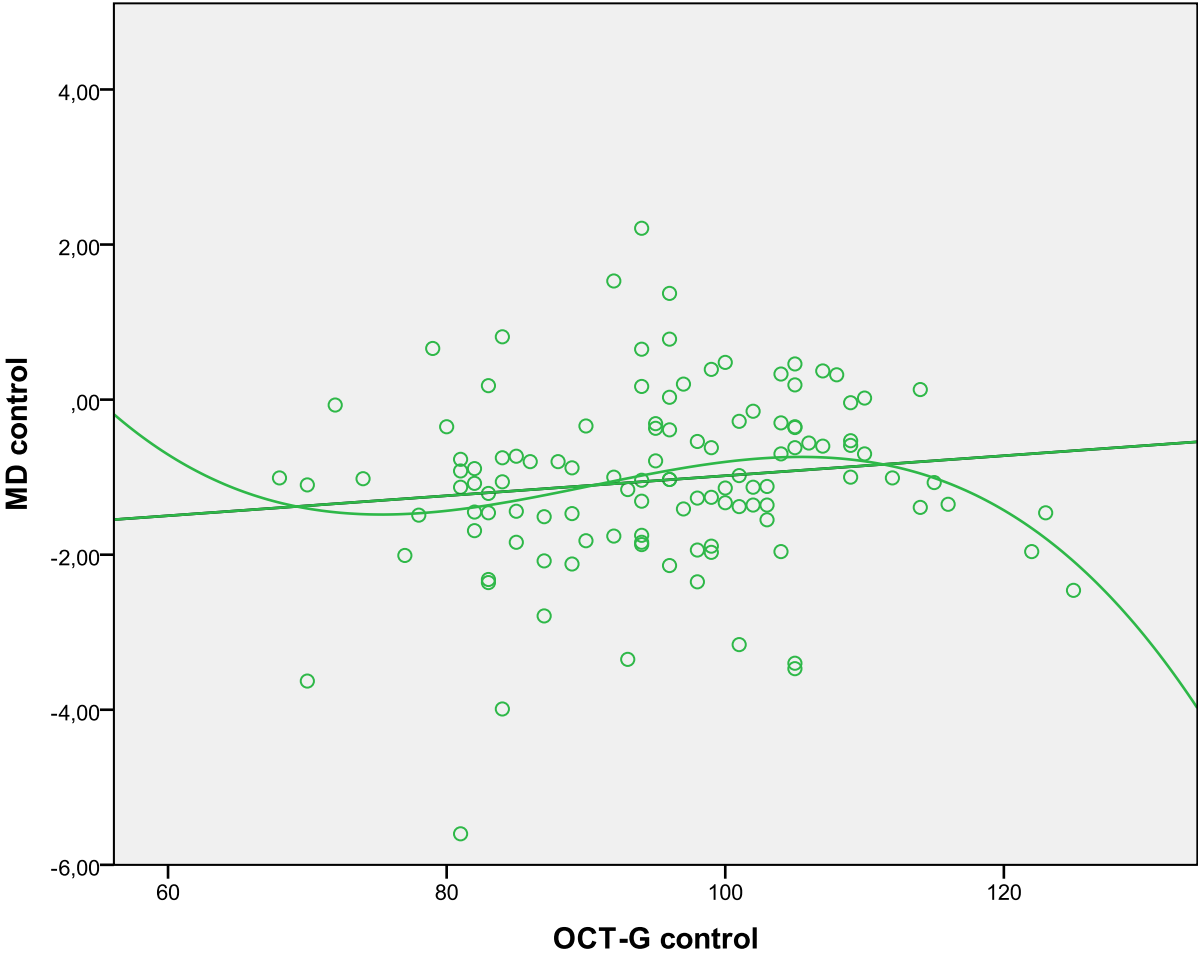


Figura 3. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre MD y OCT-G en el grupo glaucoma.

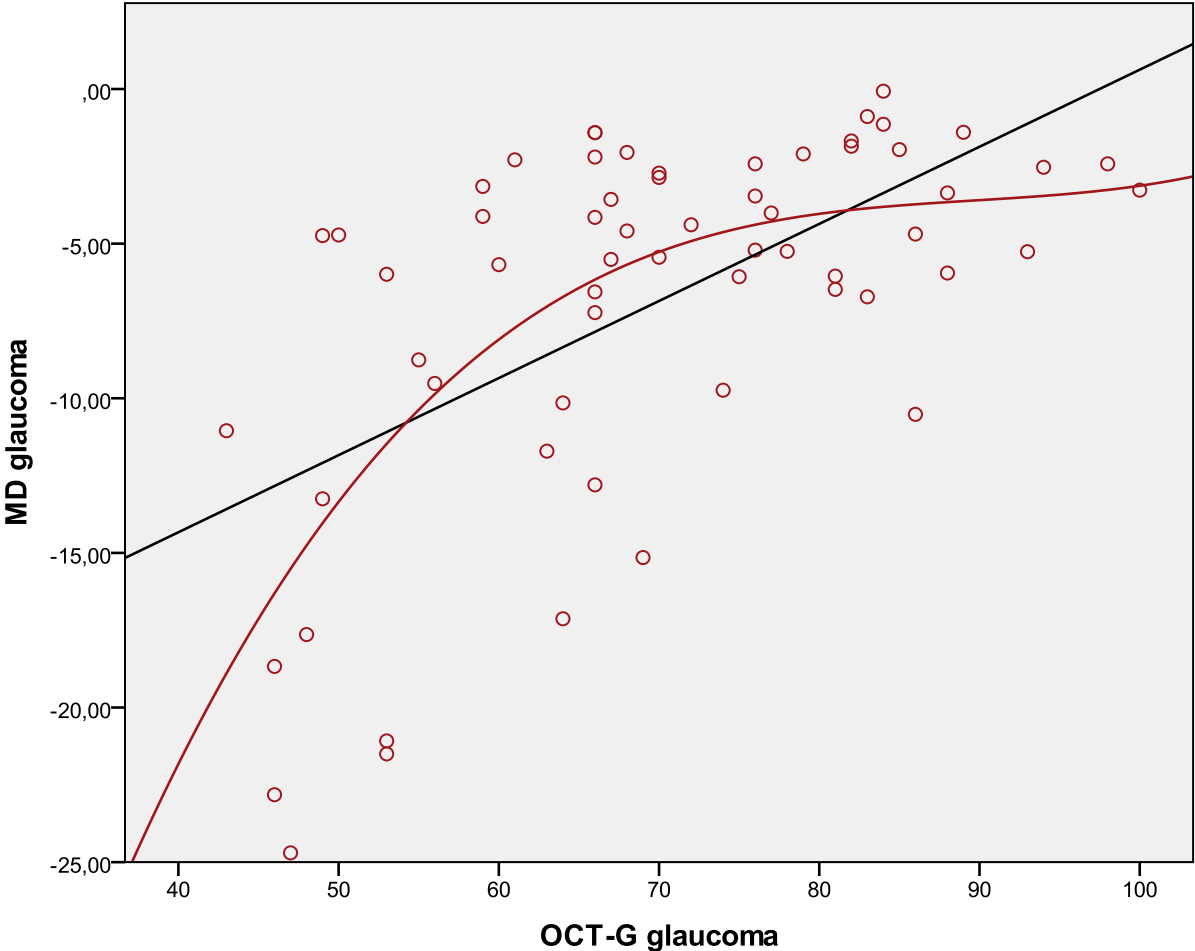


Figura 4. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre PSD y OCT-G en el grupo global.

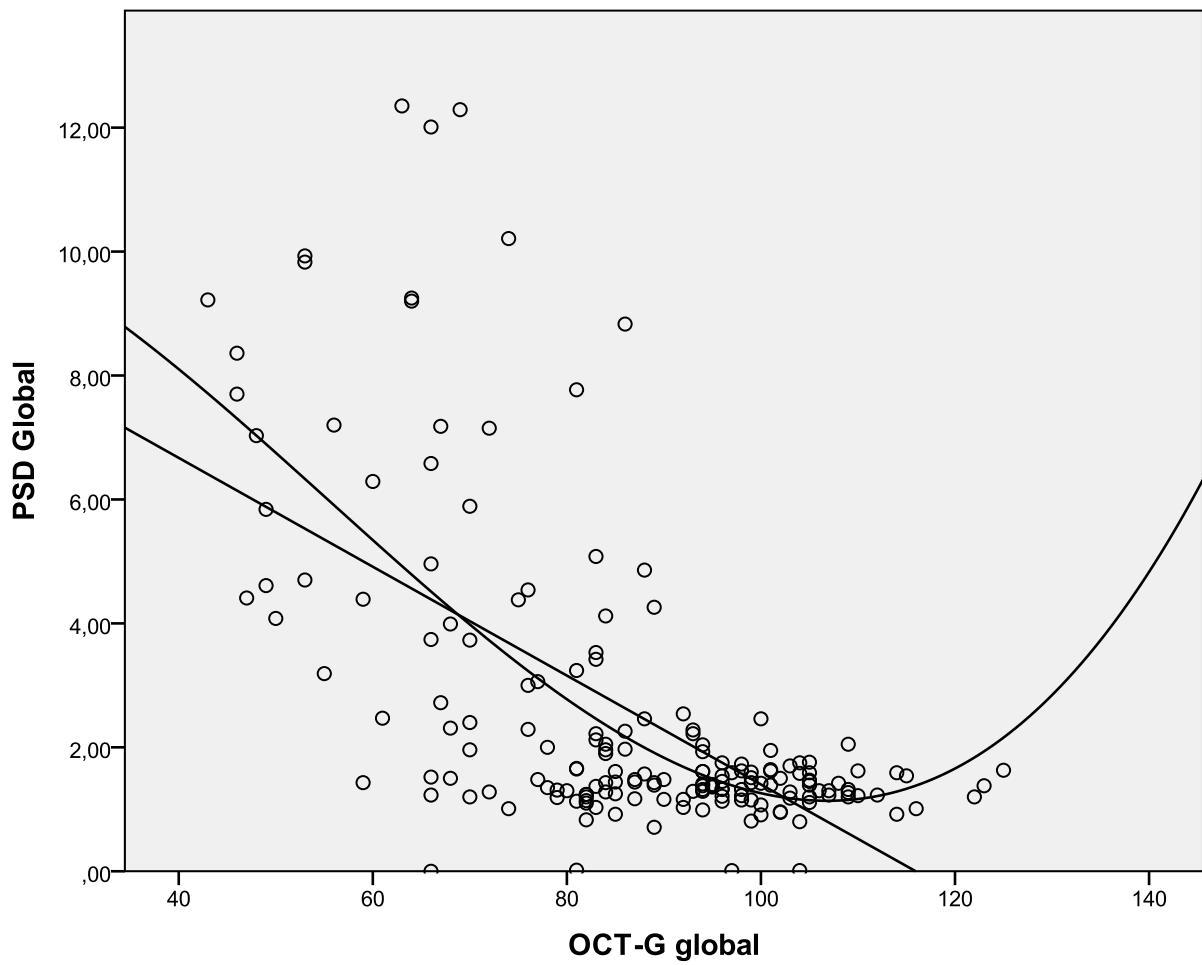


Figura 5. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre PSD y OCT-G en el grupo control.

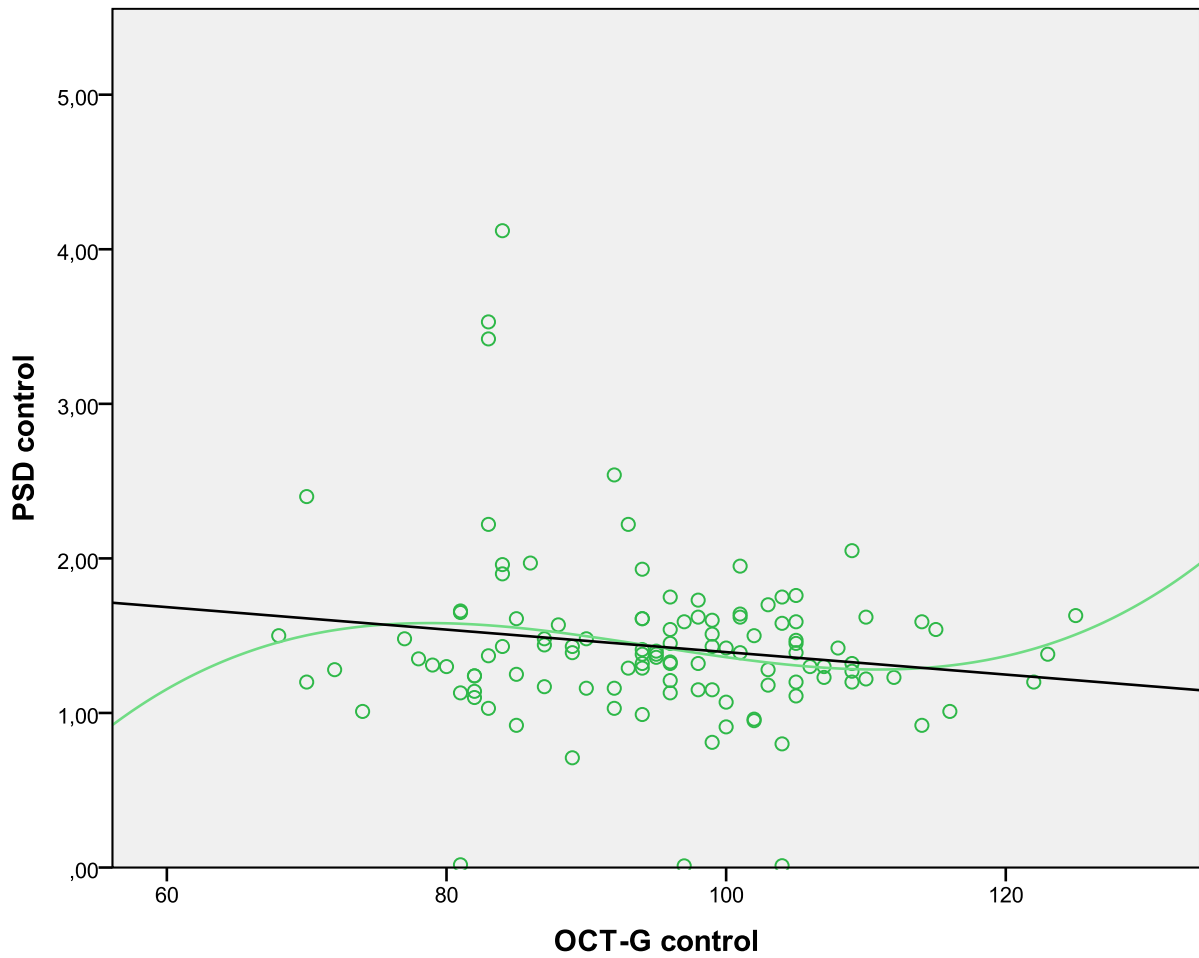


Figura 6. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre PSD y OCT-G en el grupo glaucoma.

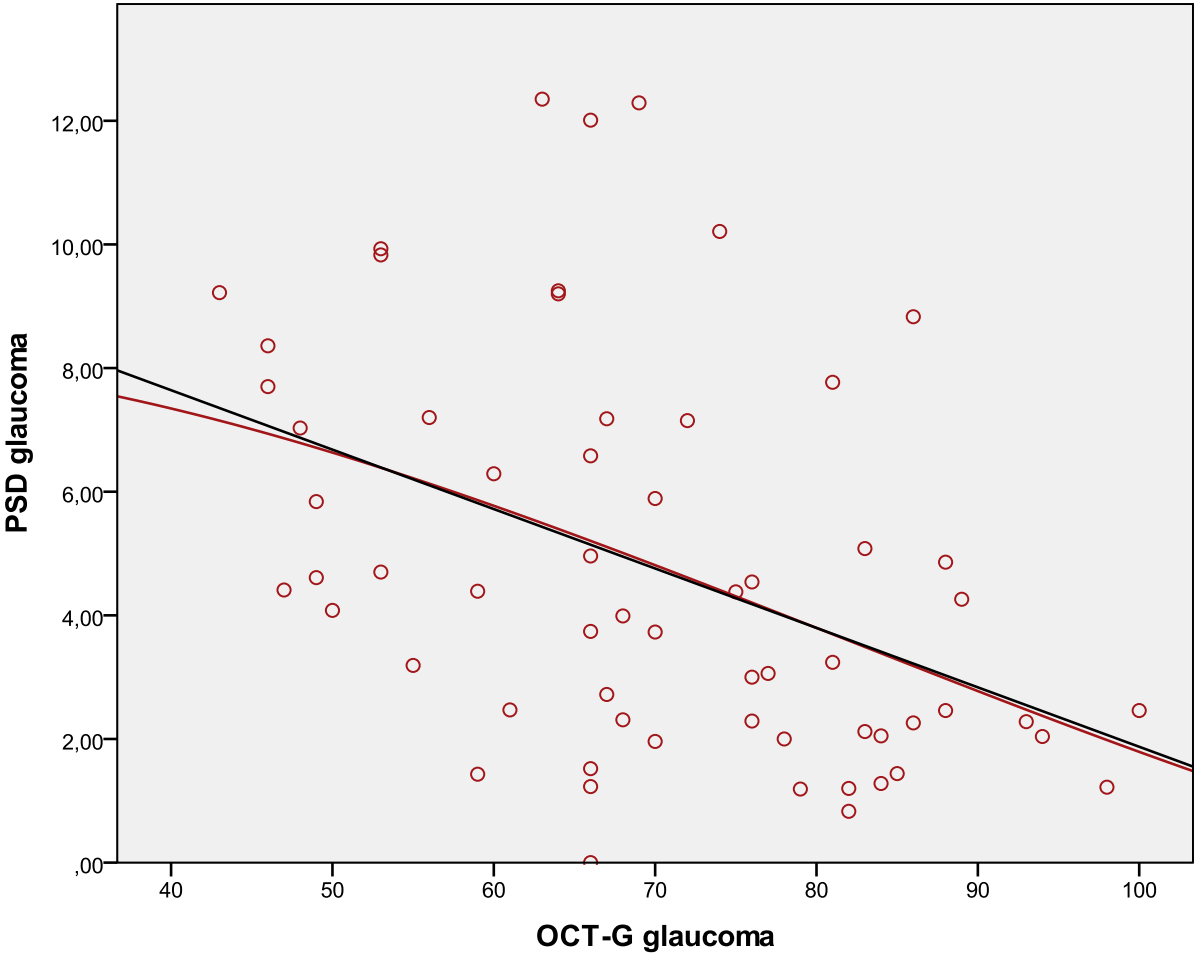


Tabla 6. *Coefficientes de Correlación de Pearson entre la sensibilidad retiniana y el grosor de la CFNR en el análisis global y en cada uno de los grupos por separado.*

Sector	Global (n178)	Control (n115)	Glaucoma (n63)
N	0,499**	0,270*	0,455**
NS	0,503**	0,108	0,558**
TS	0,617**	0,179*	0,552**
T	0,188**	-0,012	-0,082
TI	0,749**	0,158*	0,686**
NI	0,533**	0,143	0,562**

\*\*Correlación significativa con  $p \leq 0,01$

\*Correlación significativa con  $p \leq 0,05$

Figura 7. *Curvas ROC de cada uno de los sectores de sensibilidad retiniana medida con HEP y de grosor de CFN peripapilar medido con OCT.*

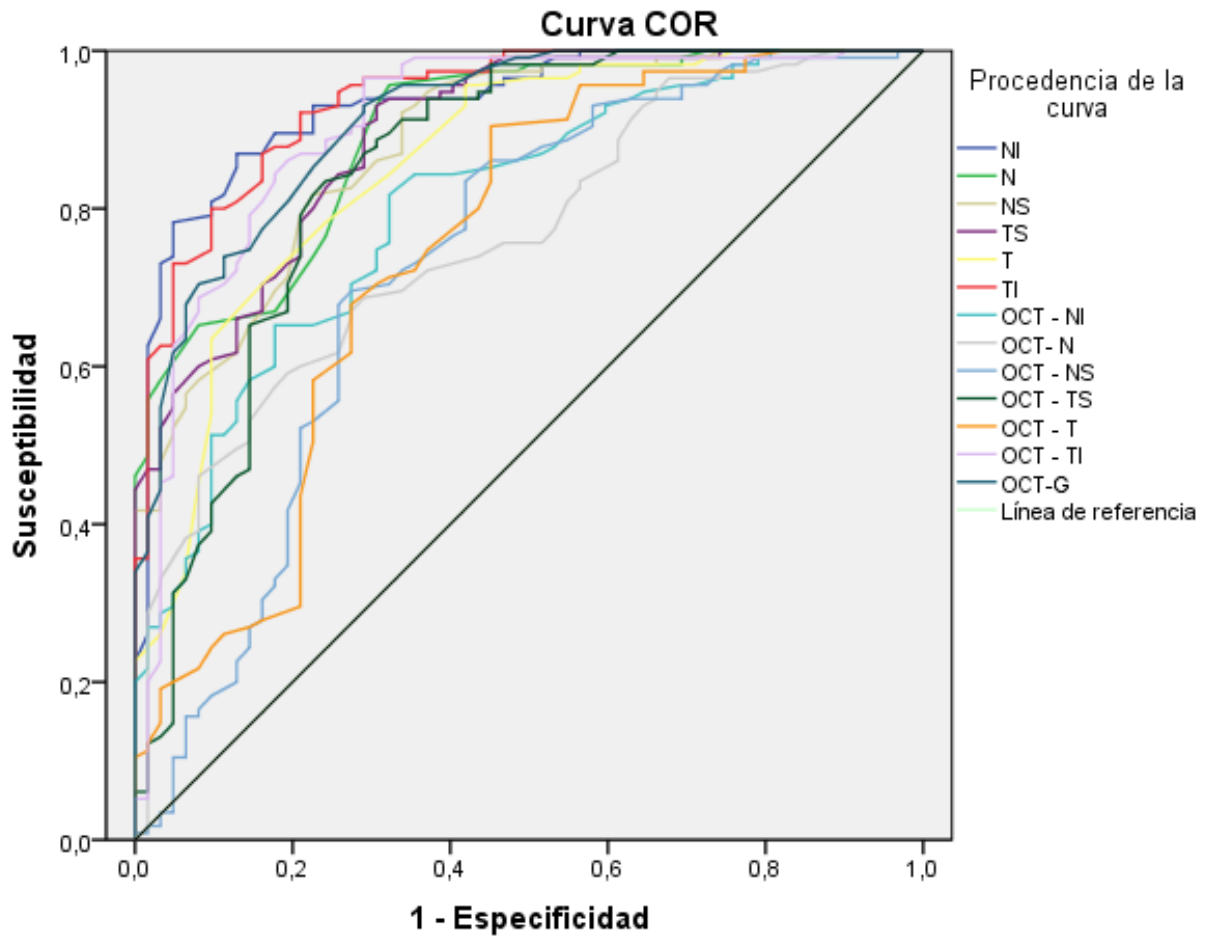


Tabla 7. *El área bajo la curva (ABC) de cada sector de sensibilidad retiniana con su intervalo de confianza del 95%, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma.*

Sector	ABC	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad
NI	0,934	0,897-0,971	89,6%	82,3%
N	0,895	0,849-0,941	67%	82,3%
NS	0,883	0,833-0,933	69,6%	82,3%
TS	0,893	0,846-0,940	71,3%	82,3%
T	0,859	0,800-0,917	70,4%	83,9%
TI	0,936	0,901-0,972	87,8%	82,3%

Tabla 8. *El área bajo la curva (ABC) de cada sector de grosor de CFN con su intervalo de confianza del 95%, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma.*

Sector	ABC	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad
OCT-NI	0,805	0,739-0,871	65,2%	82,3%
OCT-N	0,763	0,691-0,834	41,7%	80,6%
OCT-NS	0,731	0,647-0,815	41,7%	80,6%
OCT-TS	0,849	0,783-0,915	70,4%	80,6%
OCT-T	0,748	0,667-0,829	27,8%	83,9%
OCT-TI	0,907	0,856-0,957	86,1%	80,6%
OCT-G	0,914	0,872-0,956	80,9%	80,6%

Tabla 9. *Comparación de curvas ROC de cada sector de HEP y OCT con su significación estadística.*

Sector	HEP ABC	OCT ABC	Valor p
NI	0,934	0,805	0,0002
N	0,895	0,763	0,0005
NS	0,883	0,731	0,0006
TS	0,893	0,849	0,21
T	0,859	0,748	0,028
TI	0,936	0,907	0,25

Tabla 10. *El área bajo la curva (ABC) de OCT clasificador y HEP GHT con su intervalo de confianza del 95%, y su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma.*

	ABC	IC 95%	<i>p</i>	Límite*	Sensibilidad	Especificidad
OCT clasificador	0,891	0,831-0,951	0,5	1	0,871	0,73
				2	0,839	0,948
GHT	0,864	0,797-0,930	0,5	1	0,774	0,957
				2	0,694	0,957

\*Límite 1: Los casos dudosos se consideran como positivos (glaucoma)

Límite 2: Los casos dudosos se clasifican como negativos (sanos)

### Estudio III

Tabla 11.1. *Valores medios de DM de TOP y MD de HEP con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p.*

	Variable	Media (DS)	r (Pearson)	Significación
Global	DM TOP	3,95 (5,32)	0,773	<0,01
	MD HEP	-4,45 (5,28)		
Control	DM TOP	0,53 (1,53)	0,45	<0,01
	MD HEP	-1,41 (1,12)		
Glaucoma	DM TOP	6,96 (5,65)	0,678	<0,01
	MD HEP	-7,11 (6,02)		

Tabla 11.2 *Valores medios de LV de TOP y PSD de HEP con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p.*

	Variable	Media (DS)	r (Pearson)	p
Global	LV TOP	12,7 (22,55)	0,662	<0,01
	PSD HEP	3,57 (4,65)		
Control	LV TOP	2,8 (2,35)	0,144	0,256
	PSD HEP	1,59 (0,52)		
Glaucoma	LV TOP	21,38 (28,15)	0,577	<0,01
	PSD HEP	5,32 (5,85)		

Tabla 11.3. *Valores medios de sLV de TOP y PSD de HEP con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p de la correlación.*

	Variable	Media (DS)	r (Pearson)	p
Global	sLV TOP	2,8 (2,22)	0,709	<0,01
	PSD HEP	3,57 (4,65)		
Control	sLV TOP	1,58 (0,54)	0,218	0,084
	PSD HEP	1,59 (0,52)		
Glaucoma	sLV TOP	21,38 (28,15)	0,604	<0,01
	PSD HEP	5,32 (5,85)		

Figura 8. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación global entre TOP MD y HEP MD.

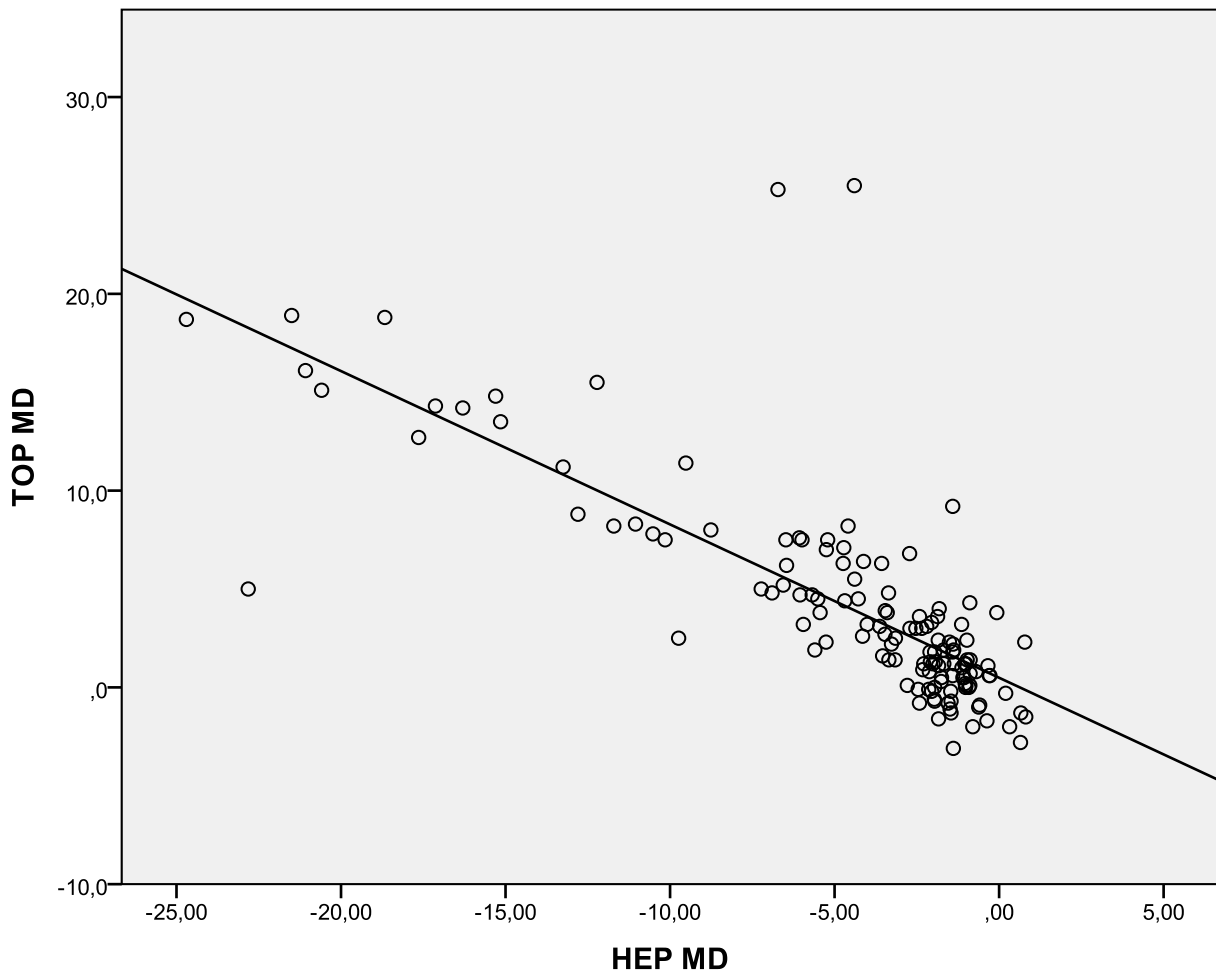


Figura 9. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP DM y HEP MD en el grupo control.

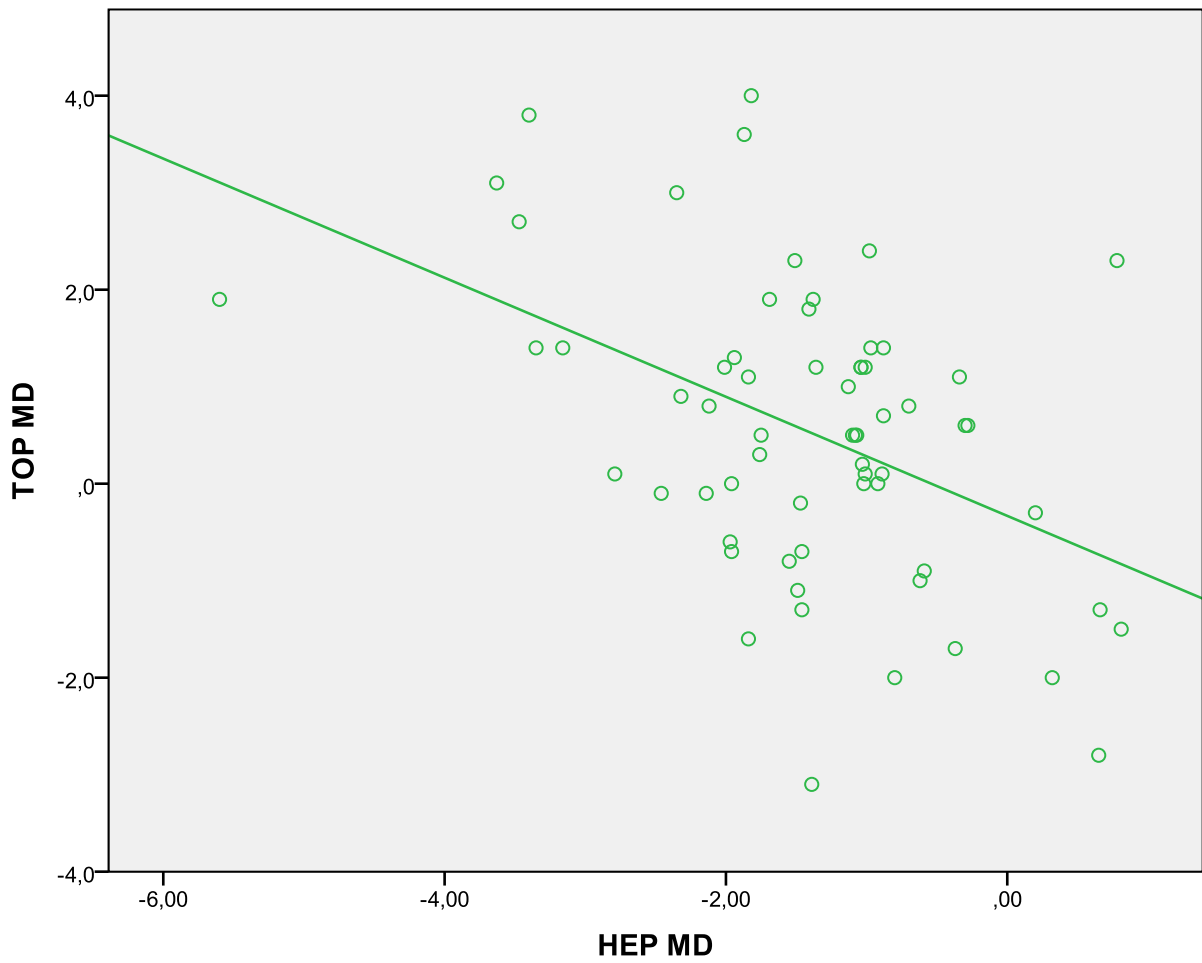


Figura 10. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP DM y HEP MD en el grupo glaucoma.*

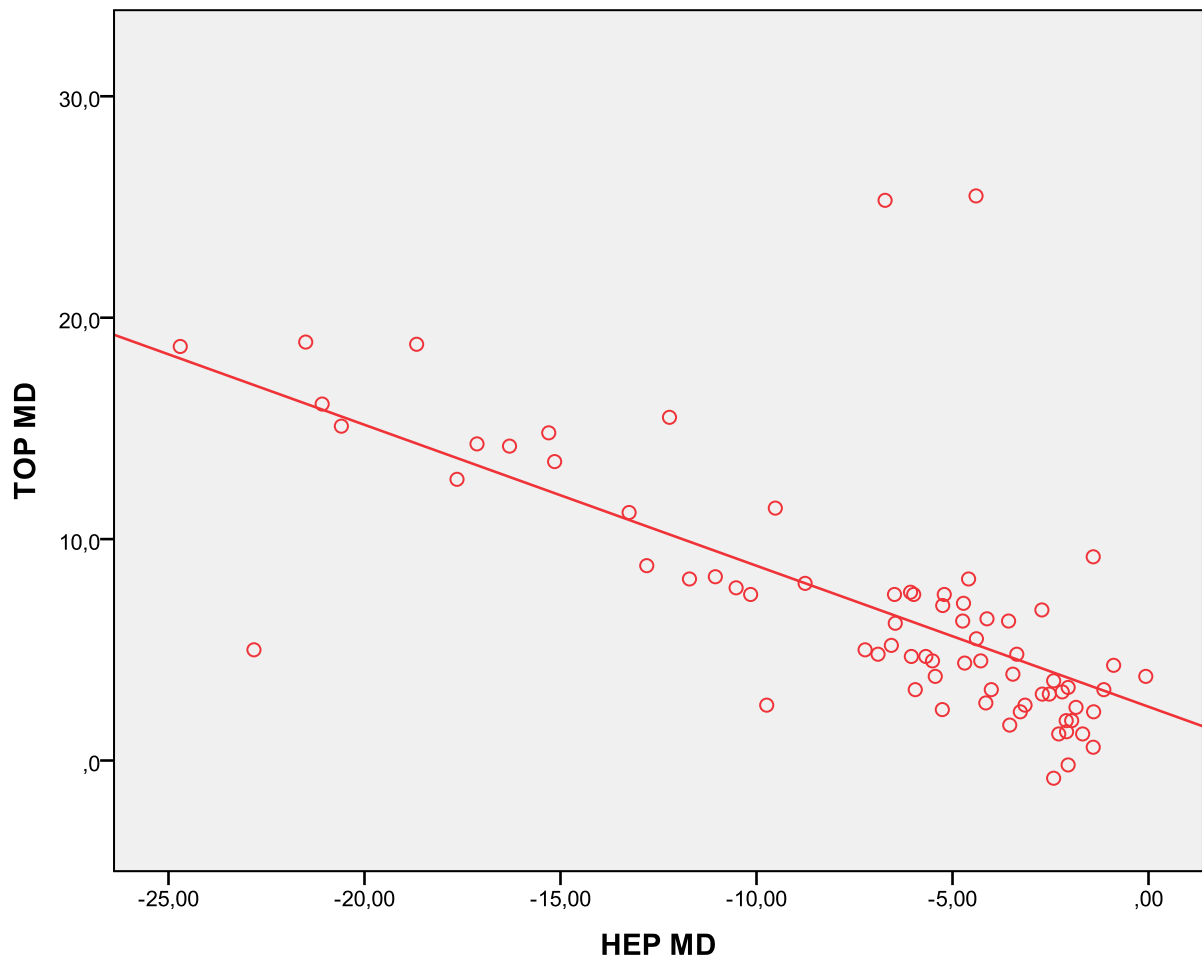


Figura 11. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación global entre TOP LV y HEP PSD.*

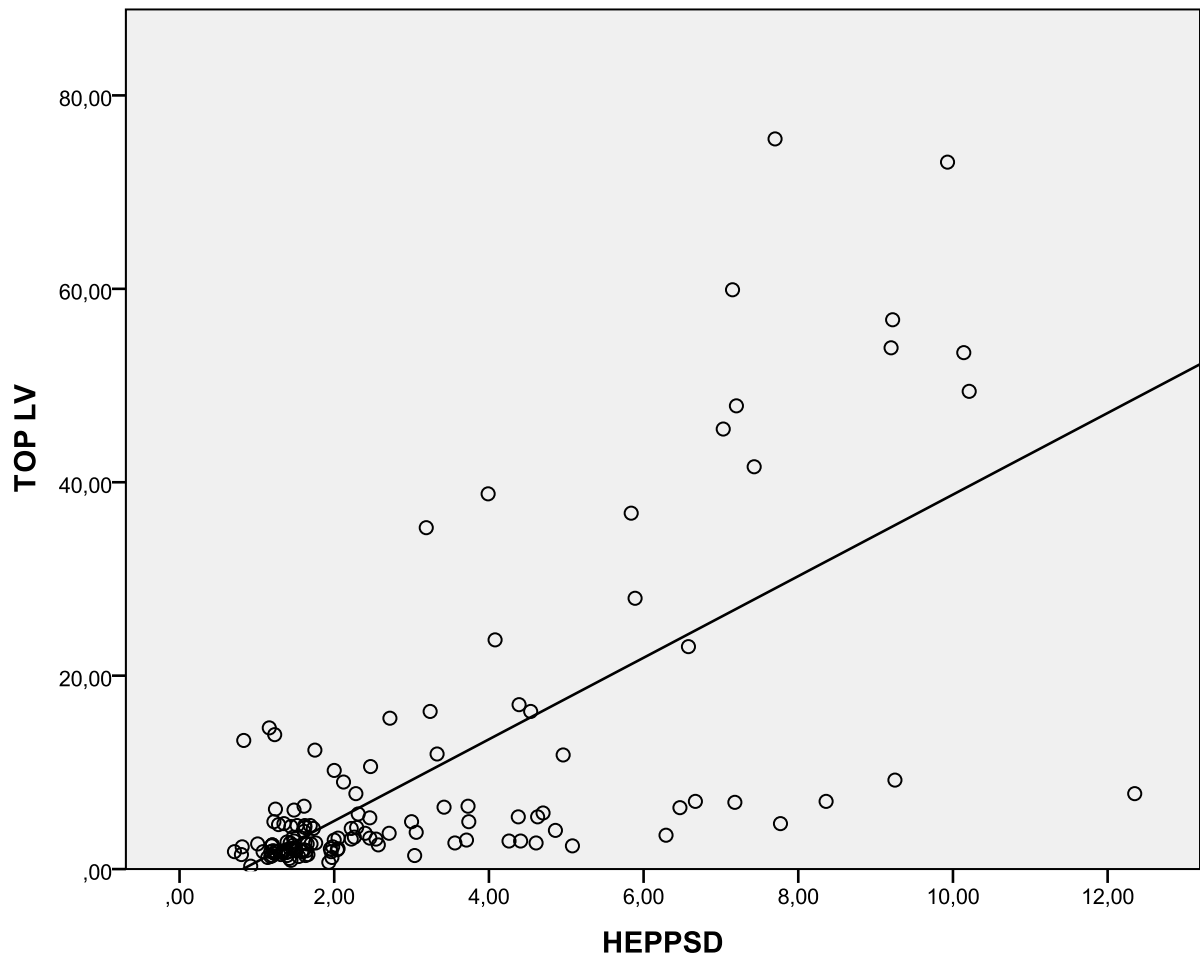


Figura 12. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP LV y HEP PSD en el grupo control.

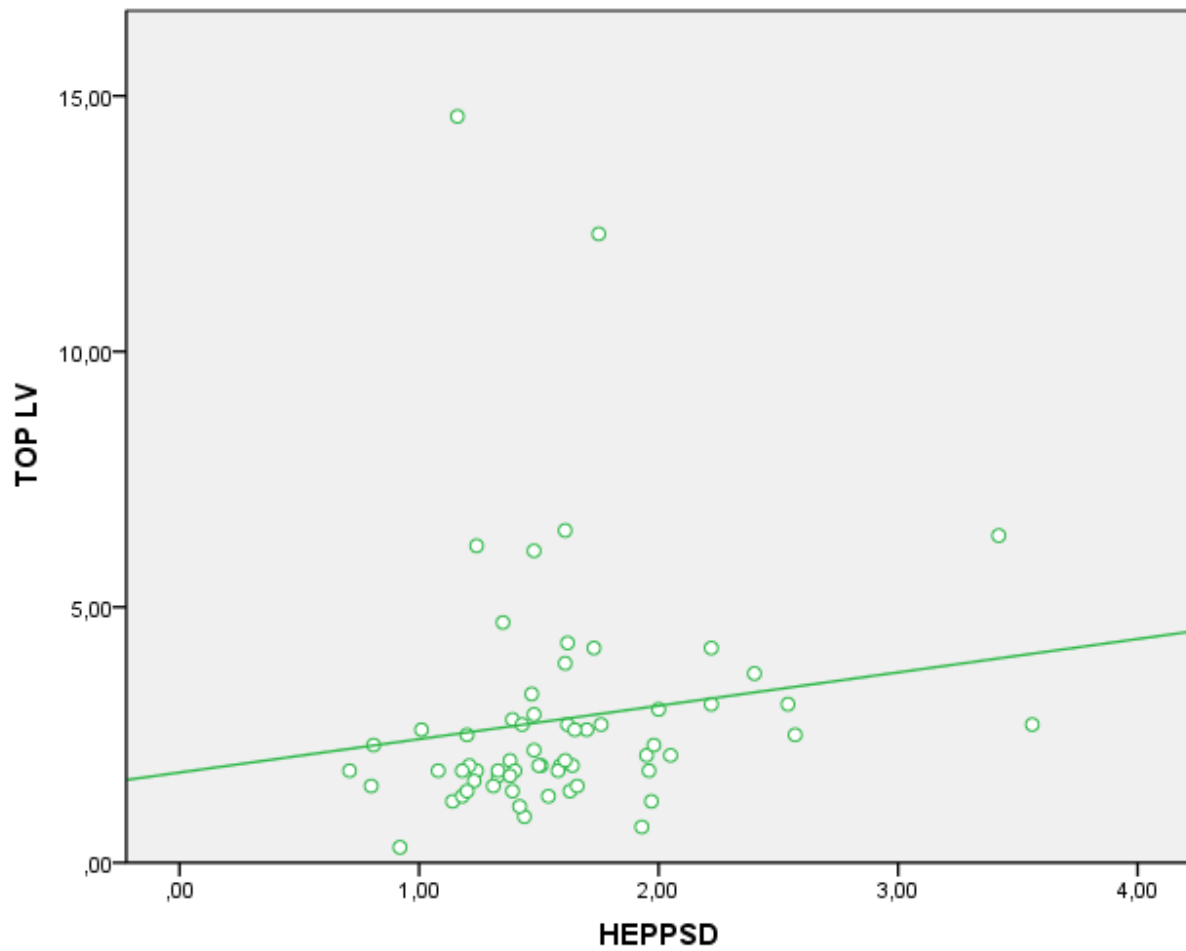


Figura 13. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP LV y HEP PSD en el grupo glaucoma.*

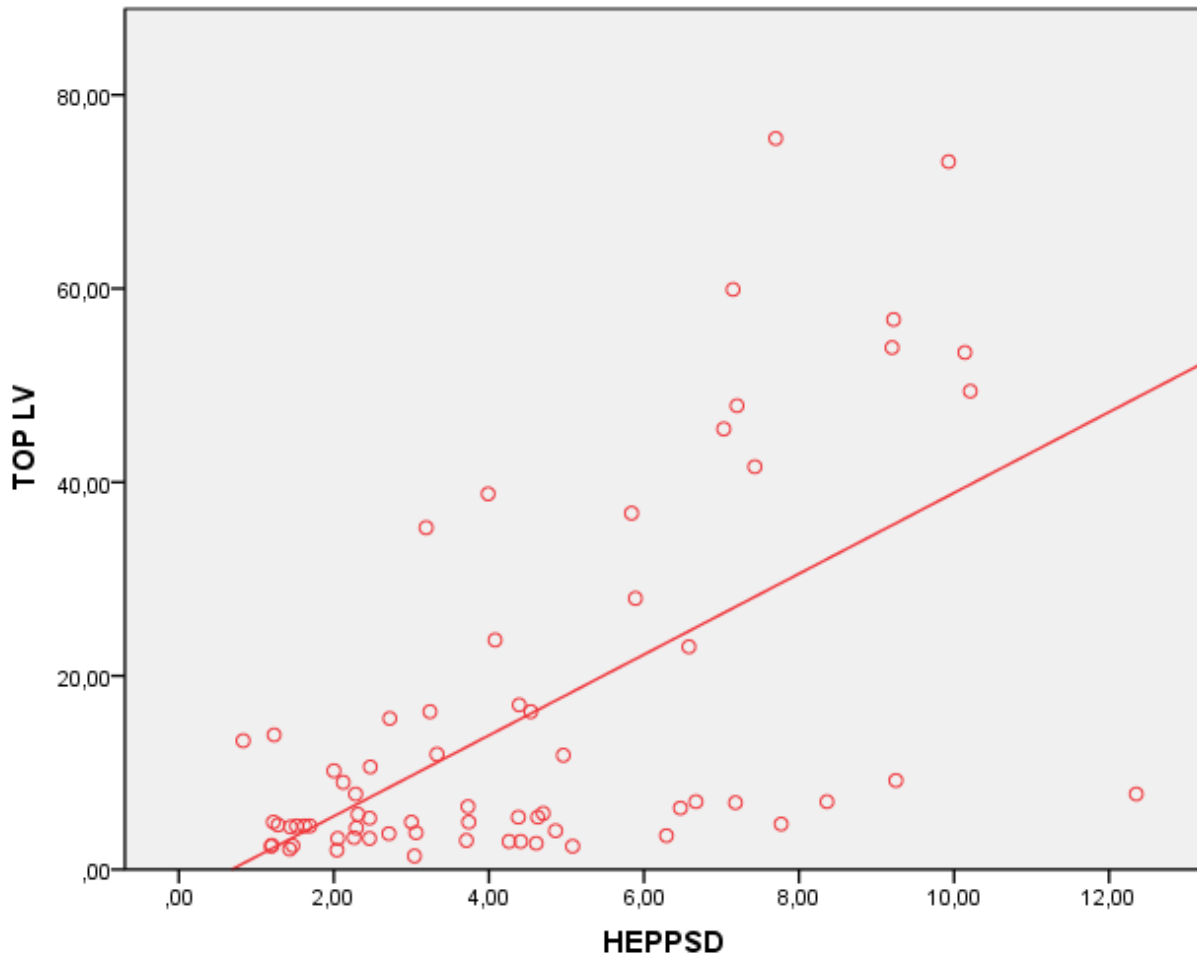


Figura 14. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP sLV y HEP PSD en el análisis global.*

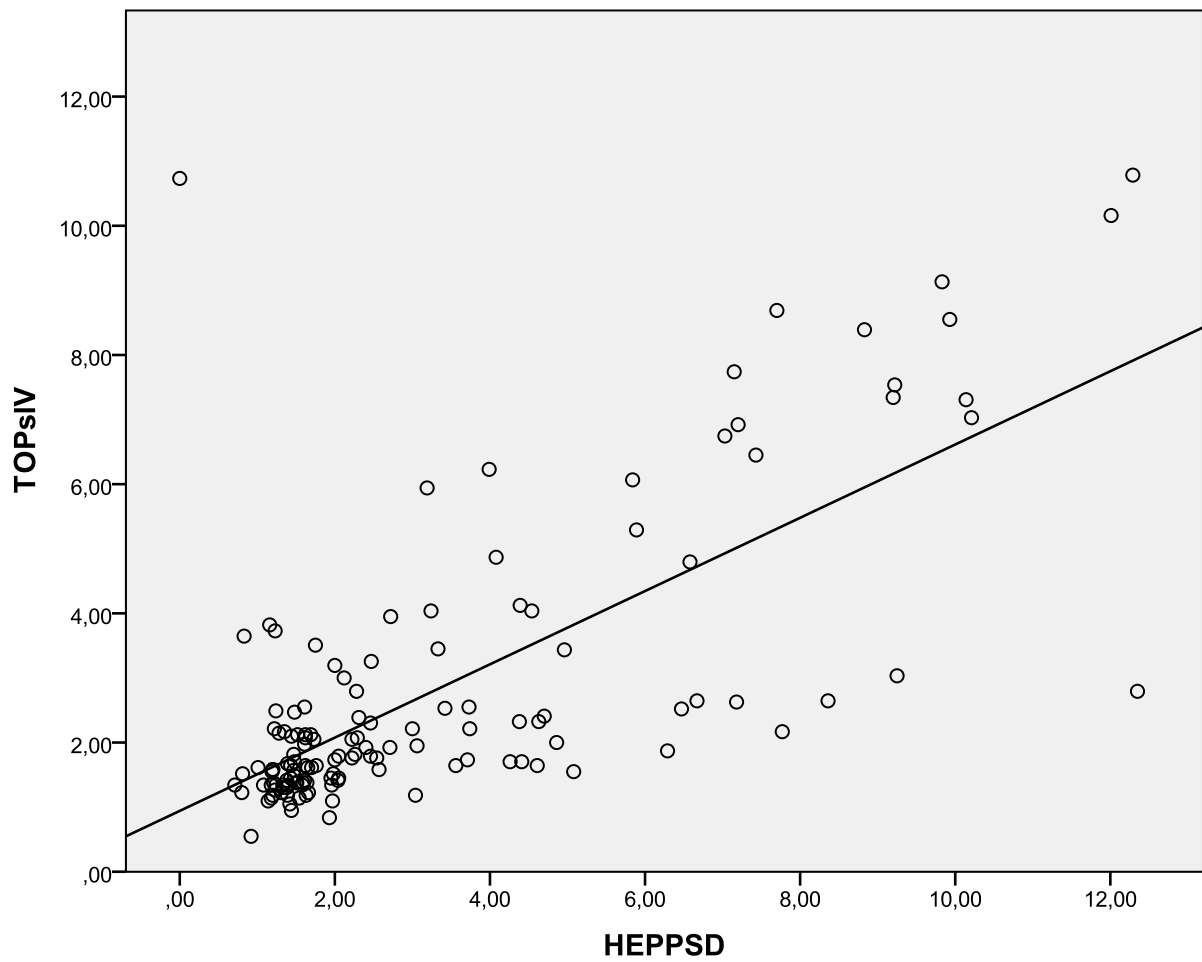


Figura 15. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP sLV y HEP PSD en el grupo control.*

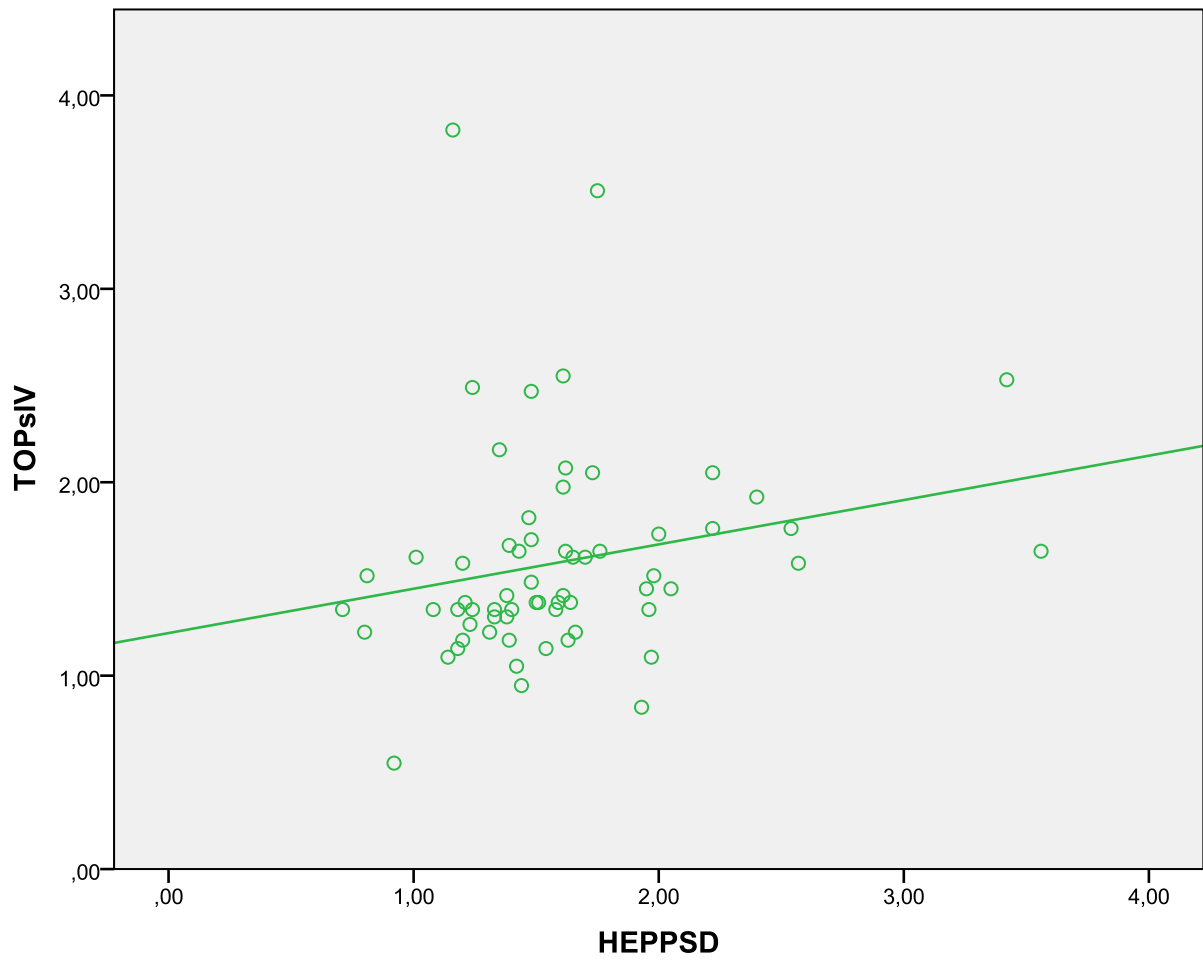


Figura 16. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP sLV y HEP PSD en el grupo glaucoma.*

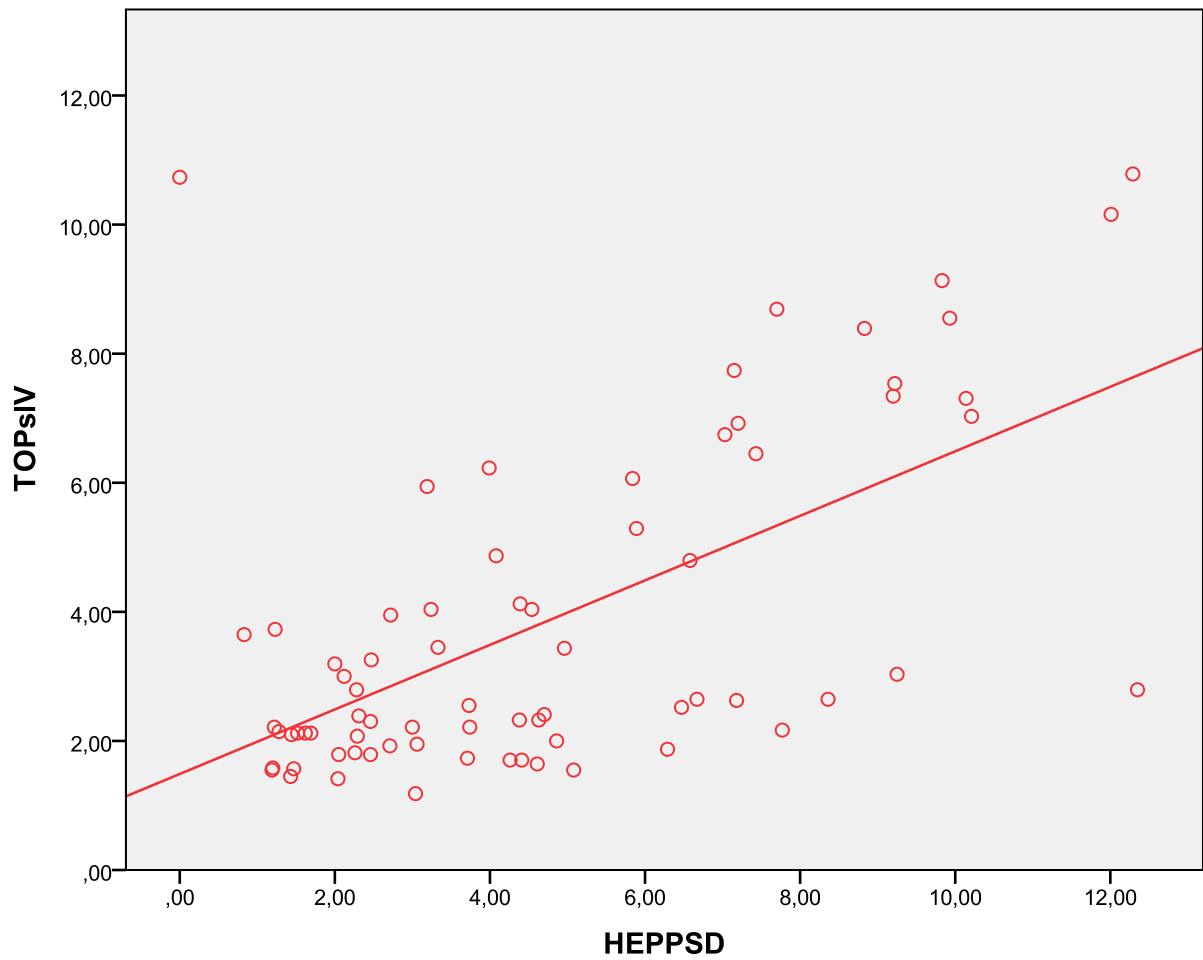


Figura 17. Curva ROC de MD y LV de TOP, y MD y PSD de HEP.

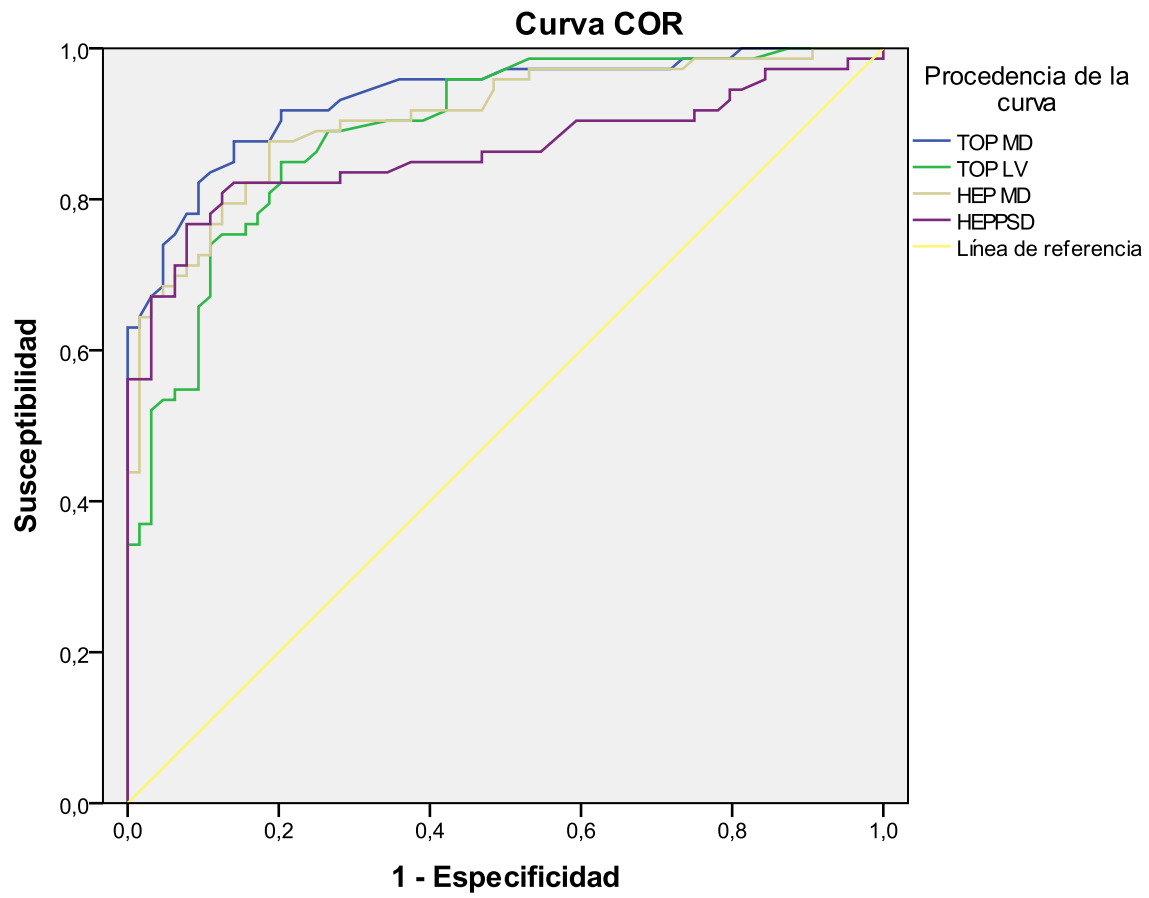


Tabla 12. *El área bajo la curva (ABC) de OCT MD y LV (TOP) y de MD y PSD (HEP) con su intervalo de confianza del 95%, y su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma, junto con los valores de p correspondientes a la comparación de curvas ROC.*

Parámetro	ABC	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad	p
TOP DM	0,934	0,894-0,975	87,7%	81,2%	0,27
HEP MD	0,908	0,859-0,957	87,7%	81,2%	
TOP LV	0,892	0,839-0,945	80,8%	81,2%	0,44
HEP PSD	0,863	0,797-0,928	82,2%	81,2%	

# Conclusiones

## Estudio I

El programa 24.2 Asta-Standard del perímetro HEP presenta una buena reproducibilidad interobservador e intersesión, destacando especialmente la reproducibilidad intersesión en pacientes con glaucoma, siendo esta menor en el grupo control.

En cuanto a los parámetros de fiabilidad de la prueba, solo se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de falsos negativos, lo cual puede atribuirse a la enfermedad y no a errores de realización.

## Estudio II

Hemos hallado una buena correlación entre los parámetros de HEP (MD, PSD y sectores de sensibilidad retiniana) con los correspondientes de OCT (grosor medio de CFNR y sectores de CFNR peripapilar) en el grupo de glaucoma y en el análisis global de todos los individuos, pero no en el grupo control por separado, indicando una correlación estructura-función que aumenta al avanzar la enfermedad.

Estas correlaciones son en general más fuertes en los sectores donde el daño glaucomatoso es mayor.

En congruencia con lo anterior, las ABC y sensibilidades son mayores en los sectores inferiores, y en caso de OCT en el sector TS. Las ABC por sectores fueron mayores para HEP que para OCT, hallándose diferencias estadísticamente significativas en tres de los sectores (NI, N y NS).

Ambos clasificadores automáticos (GHT y el clasificador de OCT) obtuvieron buenas ABC y porcentajes de sensibilidad y especificidad, sin diferencias significativas entre ellos.

### Estudio III

Los parámetros de desviación de la media y desviación del patrón de HEP y TOP se correlacionan de forma significativa, siendo esta correlación más fuerte en pacientes con glaucoma, encontrándose correlación significativa en el MD en el grupo control pero no entre LV o sLV o PSD.

En todos los grupos la correlación fue más fuerte entre sLV y PSD que entre LV y PSD.

Tanto los índices perimétricos de HEP como los de TOP presentan una elevada rentabilidad diagnóstica, sin diferencias estadísticamente significativas entre sus curvas ROC.

Dada la elevada reproducibilidad y fiabilidad, la significativa correlación estructura-función, junto con a la demostrada utilidad diagnóstica de los distintos

índices, podemos concluir que el programa SAP III 24.2 Asta-Standard de HEP es comparable con otras técnicas diagnósticas ya establecidas y por lo tanto una herramienta útil para el diagnóstico del glaucoma.



# SUMMARY

## Introduction

We can describe glaucoma as a group of chronic and progressive optic neuropathies that share a series of typical morphologic changes in the optic disc and in the retinal nerve fiber layer, associated with the progressive degeneration of the retinal ganglion cells and the onset of alterations in the visual field.

Glaucoma is the second cause of blindness in Europe and worldwide, as well as the most frequent cause of irreversible blindness.

Primary open angle glaucoma (POAG) is the most frequent type of glaucoma, with prevalence rates that vary widely depending on the study and the location, ranging between 0.5-8,8%.<sup>1,2,3,4</sup>

It is estimated that between 50% and 78%<sup>5</sup> of patients with glaucoma haven't been diagnosed yet, the prevalence of not-diagnosed glaucoma being 2.9% in the general population, increasing to a 6.6% in the population older than 70 years old.

Diagnosing and handling glaucoma rely in tests that quantify the aforementioned functional or structural anomalies. In order to detect and evaluate the progression of the visual field alterations that appear in glaucoma, the chosen test to explore it is the perimetry.<sup>6</sup>

Perimetry measures the differential sensitivity to light, or the ability of a person to detect a luminous stimulus over an illuminated background, through the detection of the threshold in each point of the visual field; this is measured in decibels (dB).

In the last decades, automated static perimetry has become the standard test used to measure the visual function in glaucoma and it is frequently referred to as Standard Automated Perimetry (SAP).<sup>7</sup>

The Heidelberg Edge Perimeter (HEP) was first introduced in the World Glaucoma Congress in Singapore, 2007. This equipment may be used individually or as a complement for the Heidelberg Retina Tomograph (HRT) 3. It offers a set of standard analysis for the study of the central visual field of 10°, 24° and 30°, as well as an extension for the periphery up to 60° (100 points), and combines a stimulus called Flicker Defined Form (FDF) for the early diagnosis of glaucoma with the traditional SAP technology, which is more appropriate for the assessment and monitoring of moderated and advanced glaucoma and for patients with retinal conditions and neurological deficits or optic nerve alterations.<sup>8,9</sup>

Particularly, the HEP offers a unique white-on-white perimetry that uses a stimulus size III on the Goldmann scale for the 40 to 16 dB range, while between 15 and 0 dB the size of the stimulus increases.

The Octopus 1-2-3 perimeter was developed in 1989. Compared to the Full Threshold (FT) standard perimetry, the Tendency Oriented Perimetry (TOP) connects the threshold sensitivities in the different locations of the visual field, using these relations to estimate the threshold of the adjacent spots, and therefore considerably reducing exploration time.<sup>10</sup>

The test begins under the premise that the patient's threshold is half of the normal value, and as it progresses it gets closer to the real threshold sensitivity of the patient. Each spot in the visual field is explored only once, and the result is applied to that spot and the adjacent ones.

This strategy has been adapted to grids 32 (regular) and G1 (irregular) of the Octopus perimeter, in a way that separation is not the same for every point. The grids are divided in four sub-matrixes with points divided regularly in grid 32 and symmetrically in grid G1.<sup>11,12</sup>

Additionally, the important developments that have taken place recently have allowed for the development of new techniques for the quantitative and objective measuring of essential parameters for the diagnosis of glaucoma, such as the Optical Coherence Tomography (OCT).

OCT allows for non-invasive imaging, through the pupil and without contact; it is fundamentally used to measure the optic nerve's head and the thickness of the peripapillary RNFL, which has a direct relation with the degeneration of ganglion cells and with the subsequent defects in the visual field. It is also useful

for an early detection of glaucoma, because a reduction in RNFL thickness can be detected before any alterations in the visual field appear.<sup>13</sup>

OCT uses interferometry and low-coherence light to obtain high-resolution sections of the main structures, with a high correlation between the in vivo measures and the histological measures of the same tissue.

The more modern spectral domain OCT (SD-OCT), currently the most frequently used, generates images of a very high resolution fast. The measure of RNFL thickness is, to this date, one of the parameters with the highest sensitivity and specificity in relation to the image techniques for the diagnosis of glaucoma.<sup>14,15,16,17,18</sup>

## Study goals

The goals of this study are to evaluate the reproducibility, the diagnostic capability and the correlation with other functional and structural tests in the diagnosis of glaucoma of the 24,2 Asta-Standard program of the HEP.

### Study 1

To evaluate the reliability of the test by determining the inter and intraobserver reproducibility of the 24.2 Asta-Standard HEP, global parameters (MD, PSD) and reliability indexes (FL, FP, FN)

### Study 2

To evaluate the correlation between the retinal sensitivity by sectors measured with HEP with the thickness of the RNFL measured with spectral domain OCT. To determine and compare the diagnostic capability (sensitivity, specificity, areas under the curve ROC) of the different diagnostic indexes provided by HEP (MD; PSD, GHT, retinal sensitivity by sectors) and OCT (thickness of the RNFL by sectors, average thickness of the RNFL, global classification)

### Study 3

To evaluate the correlation and to compare the diagnostic capability of the perimetry parameters MD and PSD of HEP with their analogous MD and LV/sLV of Octopus.

## Materials and methods

A total of 196 eyes belonging to 196 patients were recruited for the studies. 123 were classified as healthy and 73 as with glaucoma.

### Study I

21 eyes with glaucoma and 32 healthy ones were evaluated using the SAP-III 24.2 ASTA-Standard program from the HEP in two sessions (S1 and S2) carried out by the same examiner, and with a separation between sessions always shorter than a month. Additionally, we determined the interobserver and intrasession reproducibility in the control group that was constituted with 32 healthy volunteers. In order to do this, two different examiners (EX1 and EX2) carried out two perimetry sessions each for this control group.

### Study II

63 eyes with glaucoma and 115 healthy ones were evaluated using the same HEP program as well as with SD-OCT using Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). In most cases both tests were performed on the same day, and the time between sessions was never longer than a month.

### Study III

64 healthy eyes and 73 with glaucoma also performed a TOP G1 campimetry with the Octopus 1-2-3, always within a month after the HEP was carried out.

## Results

The results for each study are summed up in the following tables.

### Study I

Table 1. % of FN, FL and FP in sessions 1 and 2 of the control and glaucoma groups.

	FL1%	FP1%	FN1%
Control	3.17±8.55	0.37±0.49	2.63±7.19
Glaucoma	5±5.10	0.57±0.92	17.67±18.62
p	0.871	0.099	<0.0001
	FL2%	FP2%	FN2%
Control	4.17±10.37	0.34±0.48	0.06±0.24
Glaucoma	4.62±5.13	0.62±0.50	11±11.18
p	0.679	0.589	<0.001

Table 2.1. *Comparison of errors between S1 and S2 in the control group*

% errores (control)	Mean $\pm$ SD	p
FL1%	3.17 $\pm$ 8.56	0.449
FL2%	4.17 $\pm$ 10.37	
FP1%	0.37 $\pm$ 0.49	0.812
FP2%	0.34 $\pm$ 0.48	
FN1%	2.63 $\pm$ 7.19	0.039
FN2%	0.60 $\pm$ 0.24	

Table 2.2. *Comparison of errors between S1 and S2 in the glaucoma group*

% errors (glaucoma)	Mean $\pm$ SD	p
FL1%	5 $\pm$ 5.10	0.564
FL2%	4.62 $\pm$ 5.13	
FP1%	0.57 $\pm$ 0.93	0,803
FP2%	0.62 $\pm$ 0.50	
FN1%	17.67 $\pm$ 18.62	0.054
FN2%	11 $\pm$ 11.18	

Table 3. *Interobserver reproducibility in the control group.*

	ICC S1 EX1/EX2	ICC S2 EX1/EX2
MD control (CI <sub>95%</sub> )	0.634 (0.368-0.804)	0.765 (0.574-0.878)
PSD control (CI <sub>95%</sub> )	0.022 (-0.335-0.368)	0.480 (0.167-0.706)

Intraclass Correlation Coefficients with their 95% Confidence Interval (CI<sub>95%</sub>) of the MD and PSD in the control groups for sessions 1 and 2 (S1 and S2) between examiners 1 and 2 (EX1 and EX2).

Table 4. *Intersession reproducibility in both groups.*

---

	ICC MD (IC <sub>95%</sub> )	ICC PSD (IC <sub>95%</sub> )
Control S1/S2	0.690 (0.458-0.835)	0.257 (-0.092-0.551)
Glaucoma S1/S2	0.972 (0.934–0.989)	0,958 (0.900–0.989)

---

Intraclass Correlation Coefficients with their 95% Confidence Interval (CI<sub>95%</sub>) of the MD and PSD in the control and glaucoma groups for sessions 1 and 2 (S1 and S2).

## Study II

Table 5.1. *Mean values of MD and OCT-G with their Standard Deviation in the global analysis and for each subgroup, with their Pearson Correlation Coefficient and p value.*

	Variable	Mean (SD)	r (Pearson)	p value
Global	MD	-3.1 (4.56)	0.656	<0.001
	OCT-G	86.41 (17.41)		
Control	MD	-1.04 (1.14)	0.130	0.164
	OCT-G	95.26 (11.59)		
Glaucoma	MD	-6.85 (5.9)	0.594	<0.001
	OCT-G	69.98 (14.19)		

Table 5.2. Mean values of PSD and OCT-G with their Standard Deviation in the global analysis and for each subgroup, with their Pearson Correlation Coefficient and p value.

	Variable	Mean (SD)	r (Pearson)	Significance
Global	PSD	2.83 (4.15)	-0.478	<0.001
	OCT-G	86.41 (17.41)		
Control	PSD	1.42 (0.538)	-0.157	0.094
	OCT-G	95.26 (11.59)		
Glaucoma	PSD	5.4 (6.19)	-0.352	0.005
	OCT-G	69.98 (14.19)		

Figure 1. *Scatter plot that shows the global correlation between MD and OCT-G.*

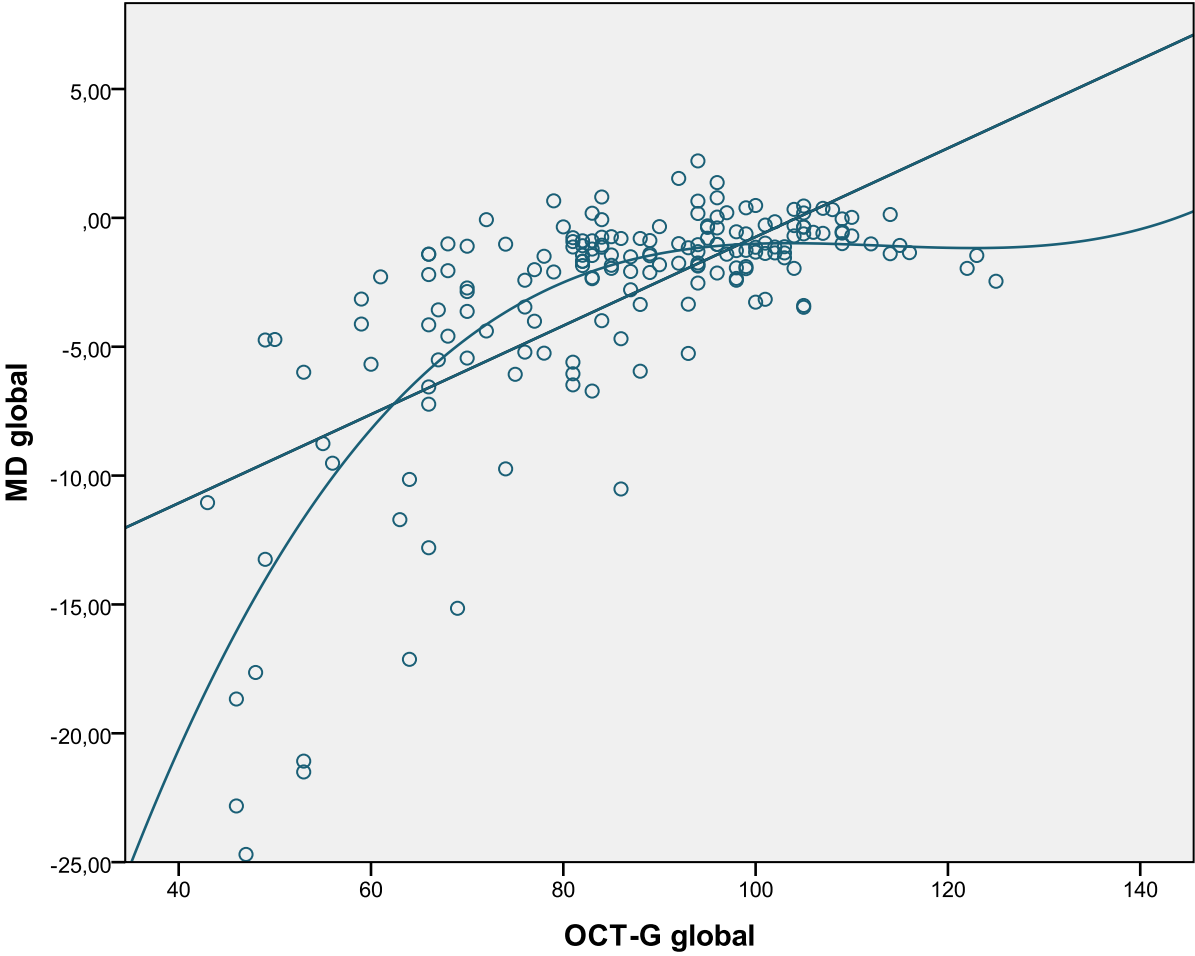


Figure 2. Scatter plot that shows the correlation between MD and OCT-G in the control group.

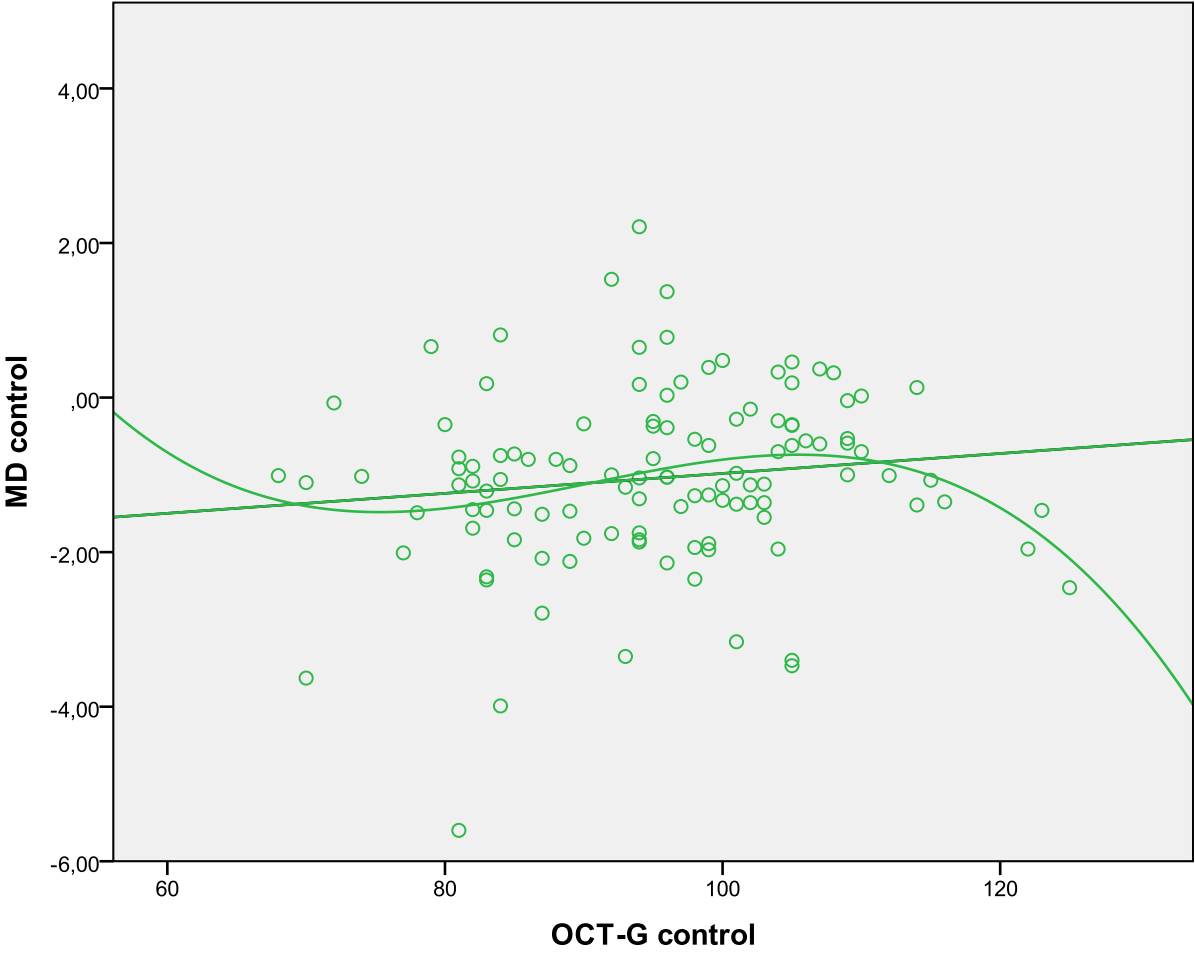


Figure 3. Scatter plot that shows the correlation between MD and OCT-G in the glaucoma group.

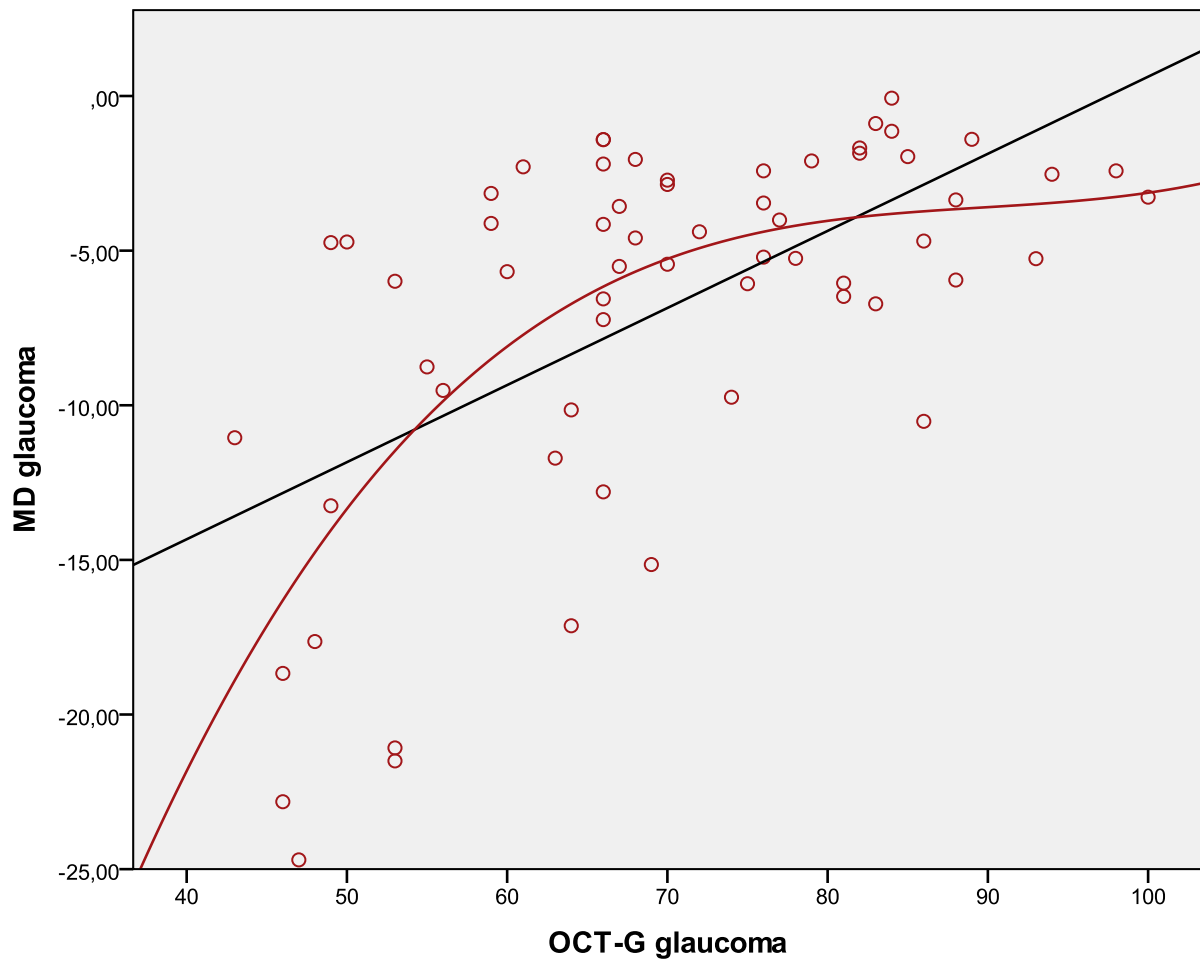


Figure 4. Scatter plot that shows the global correlation between PSD and OCT-G.

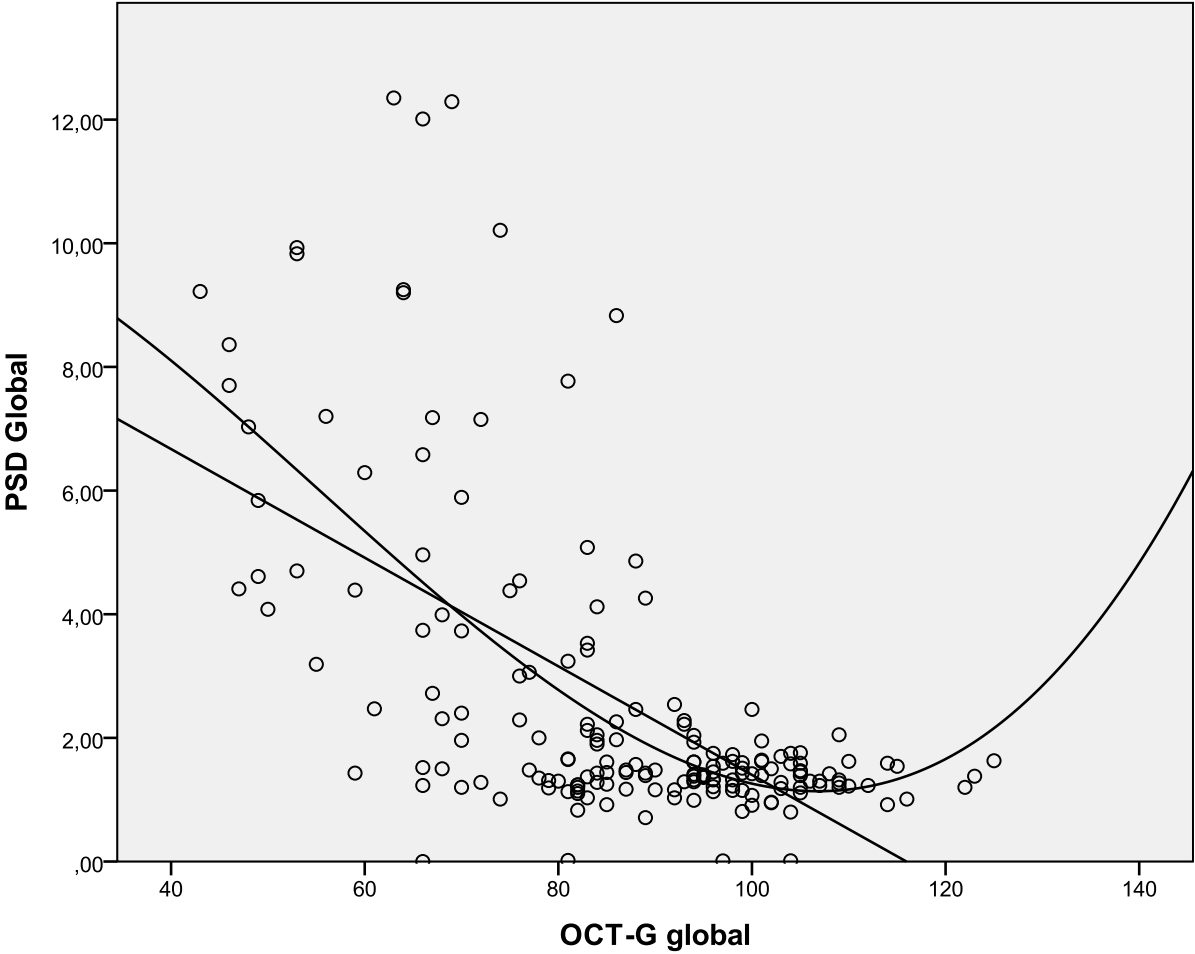


Figure 5. Scatter plot that shows the correlation between PSD and OCT-G in the control group.

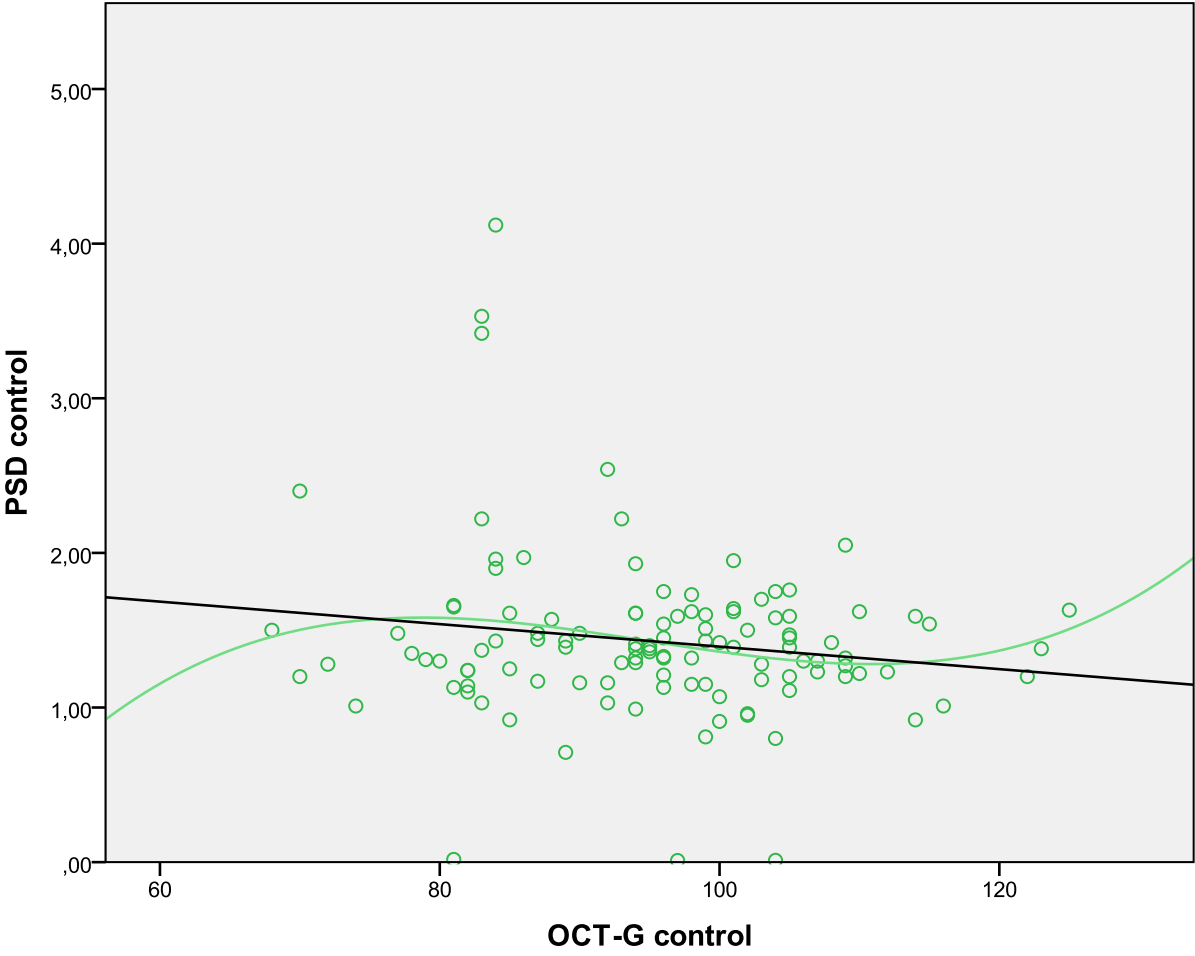


Figure 6. Scatter plot that shows the correlation between PSD and OCT-G in the glaucoma group.

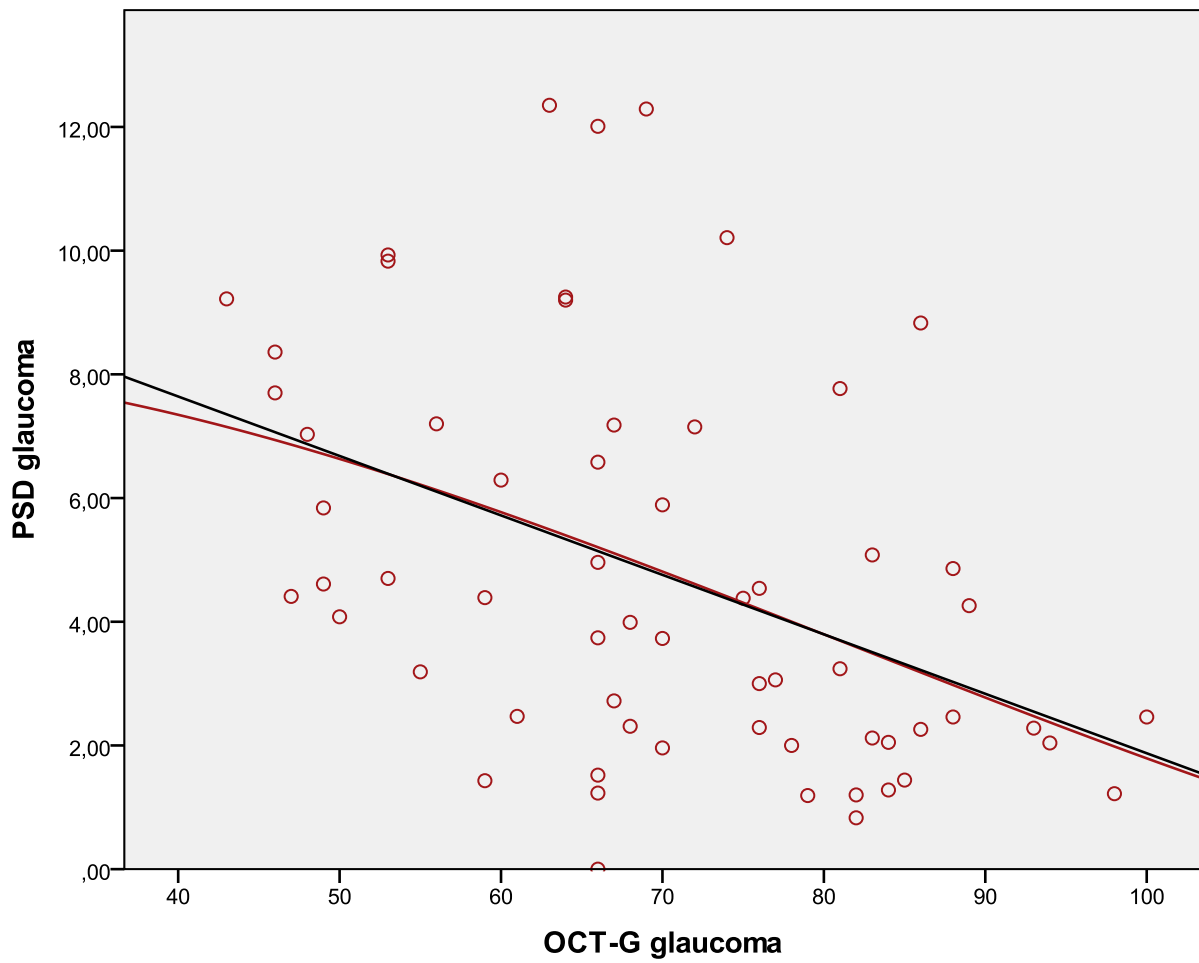


Table 6. *Pearson Correlation Coefficients between retinal sensitivity and thickness of RNFL in the global analysis and in each group.*

Sector	Global (n178)	Control (n115)	Glaucoma (n63)
N	0.499**	0.270*	0.455**
NS	0.503**	0.108	0.558**
TS	0.617**	0.179*	0.552**
T	0.188**	-0.012	-0.082
TI	0.749**	0.158*	0.686**
NI	0.533**	0.143	0.562**

\*\*Significant correlation with  $p \leq 0.01$

\*Significant correlation with  $p \leq 0.05$

Figure 7. ROC curves for each of the retinal sensitivity sectors measured with HEP and thickness of RNFL measured with OCT.

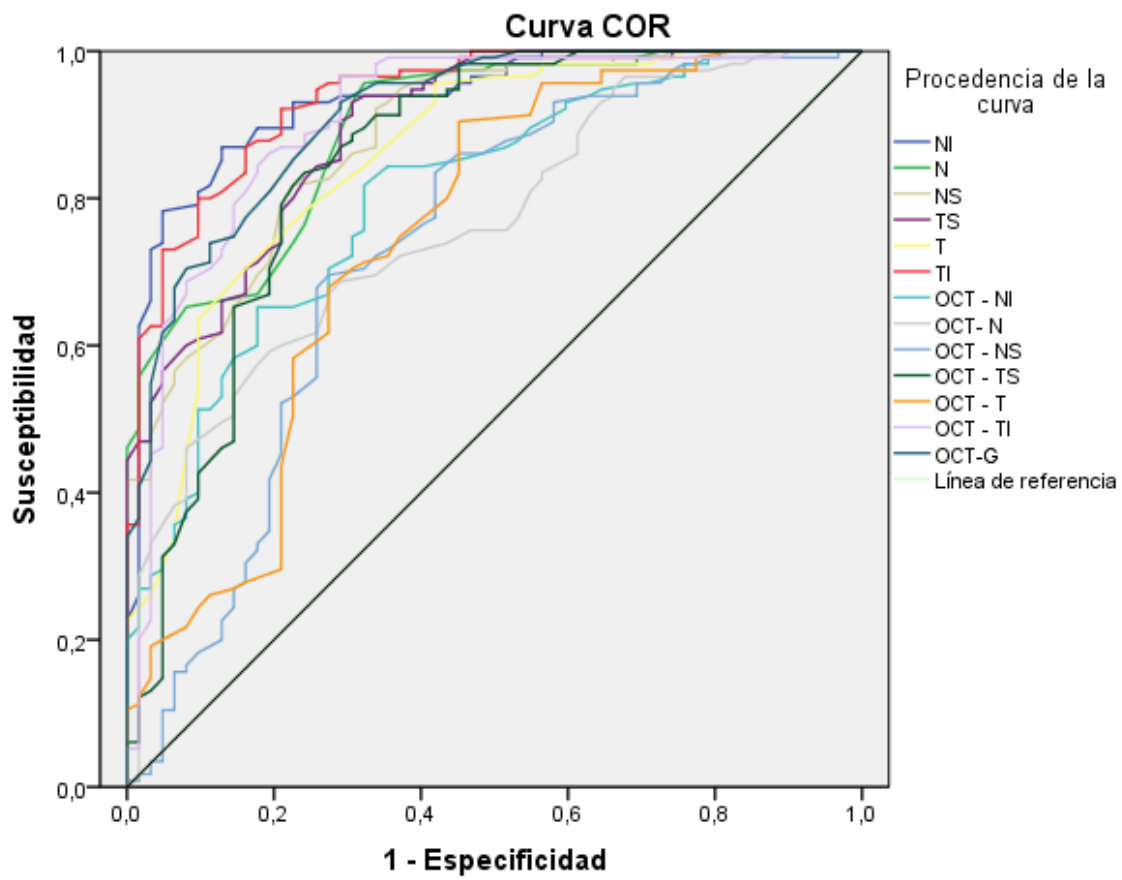


Table 7. *Area Under the Curve (AUC) of each retinal sensitivity sector with its 95% Confidence Interval, its sensitivity and specificity for diagnosing glaucoma.*

Sector	AUC	CI 95%	Sensitivity	Specificity
NI	0.934	0.897-0.971	89.6%	82.3%
N	0.895	0.849-0.941	67%	82.3%
NS	0.883	0.833-0.933	69.6%	82.3%
TS	0.893	0.846-0.940	71.3%	82.3%
T	0.859	0.800-0.917	70.4%	83.9%
TI	0.936	0.901-0.972	87.8%	82.3%

Table 8. Area Under the Curve (AUC) of each RNFL thickness with its 95% Confidence Interval, its sensitivity and specificity for diagnosing glaucoma.

Sector	AUC	IC 95%	Sensitivity	Specificity
OCT-NI	0.805	0.739-0.871	65.2%	82.3%
OCT-N	0.763	0.691-0.834	41.7%	80.6%
OCT-NS	0.731	0.647-0.815	41.7%	80.6%
OCT-TS	0.849	0.783-0.915	70.4%	80.6%
OCT-T	0.748	0.667-0.829	27.8%	83.9%
OCT-TI	0.907	0.856-0.957	86.1%	80.6%
OCT-G	0.914	0.872-0.956	80.9%	80.6%

Table 9. *Comparison between ROC curves of each sector with HEP and OCT and its statistical significance.*

Sector	HEP AUC	OCT AUC	p value
NI	0.934	0.805	0.0002
N	0.895	0.763	0.0005
NS	0.883	0.731	0.0006
TS	0.893	0.849	0.21
T	0.859	0.748	0.028
TI	0.936	0.907	0.25

Table 10. *Area Under the Curve (AUC) of the OCT classifier and the HEP GHT with their 95% Confidence Interval and their sensitivity and specificity for diagnosing glaucoma.*

	AUC	CI 95%	<i>p</i>	Limit	Sensitivity	Specificity
OCT classifier	0.891	0.831-0.951	0.5	1	0.871	0.73
				2	0.839	0.948
GHT	0.864	0.797-0.930	0.5	1	0.774	0.957
				2	0.694	0.957

\*Limit 1: doubtful cases are considered positive (glaucoma).

Limit 2: doubtful cases are classified as negative (healthy).

### Study III

Table 11.1. *Mean values of MD in TOP and MD in HEP with their Standard Deviation in the global analysis and for each subgroup, with their Pearson Correlation Coefficient and p value.*

	Variable	Mean (SD)	r (Pearson)	Significance
Global	DM TOP	3.95 (5.32)	0.773	<0.01
	MD HEP	-4.45 (5.28)		
Control	DM TOP	0.53 (1.53)	0.45	<0.01
	MD HEP	-1.41 (1.12)		
Glaucoma	DM TOP	6.96 (5.65)	0.678	<0.01
	MD HEP	-7.11 (6.02)		

Table 11.2. Mean values of LV in TOP and PSD in HEP with their Standard Deviation in the global analysis and for each subgroup, with their Pearson Correlation Coefficient and p value.

	Variable	Mean (SD)	r (Pearson)	p
Global	LV TOP	12.7 (22.55)	0.662	<0.01
	PSD HEP	3.57 (4.65)		
Control	LV TOP	2.8 (2.35)	0.144	0.256
	PSD HEP	1.59 (0.52)		
Glaucoma	LV TOP	21.38 (28.15)	0.577	<0.01
	PSD HEP	5.32 (5.85)		

Table 11.3. Mean values of sLV in TOP and PSD in HEP with their Standard Deviation in the global analysis and for each subgroup, with their Pearson Correlation Coefficient and p value.

	Variable	Mean (SD)	r (Pearson)	p
Global	sLV TOP	2.8 (2.22)	0.709	<0.01
	PSD HEP	3.57 (4.65)		
Control	sLV TOP	1.58 (0.54)	0.218	0.084
	PSD HEP	1.59 (0.52)		
Glaucoma	sLV TOP	21.38 (28.15)	0.604	<0.01
	PSD HEP	5.32 (5.85)		

Figure 8. Scatter plot that shows the global correlation between TOP MD and HEP MD.

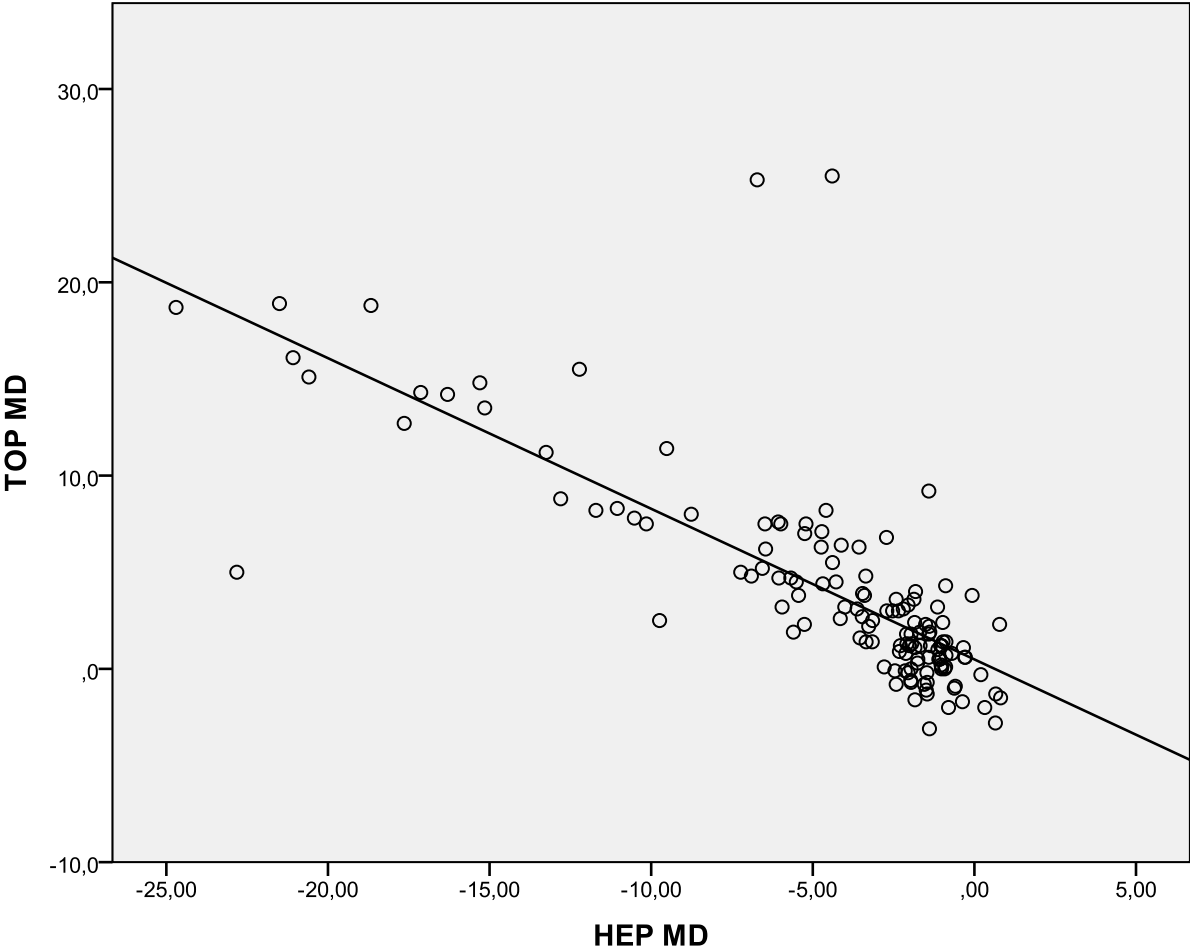


Figure 9. Scatter plot that shows the correlation between TOP MD and HEP MD in the control group.

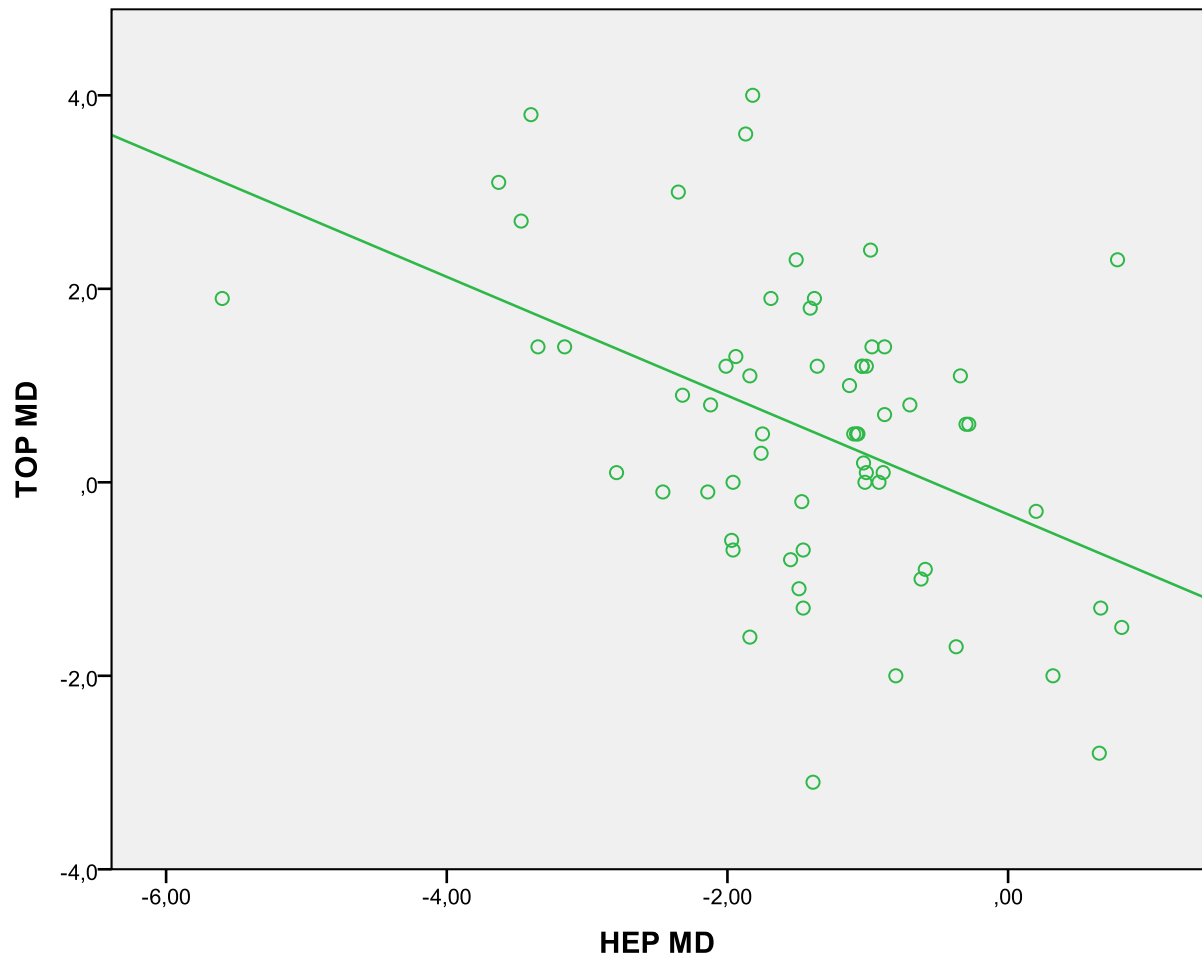


Figure 10. *Scatter plot that shows the correlation between TOP MD and HEP MD in the glaucoma group.*

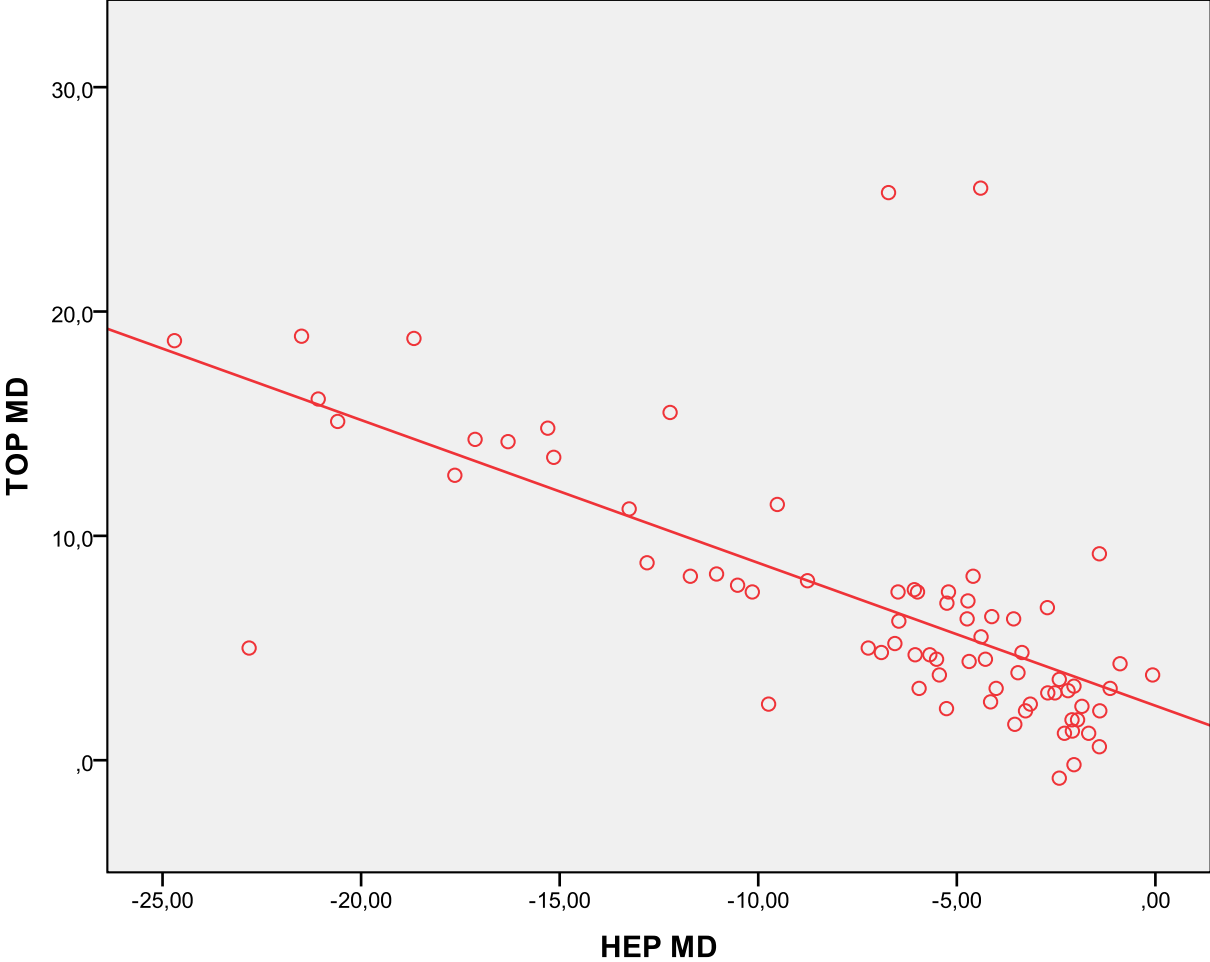


Figure 11. *Scatter plot that shows the global correlation between TOPLV and HEP PSD.*

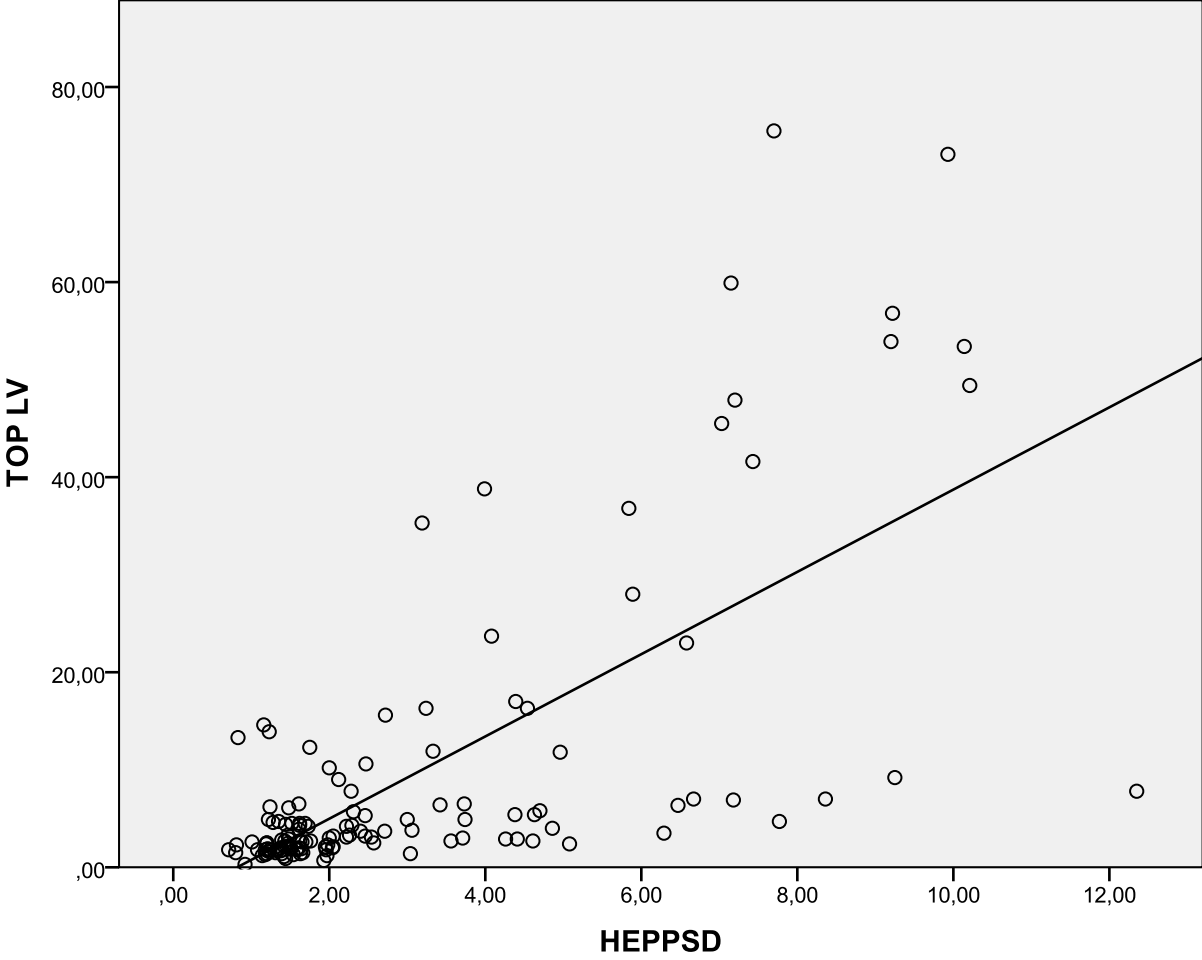


Figure 12. *Scatter plot that shows the correlation between TOP LV and HEP PSD in the control group.*

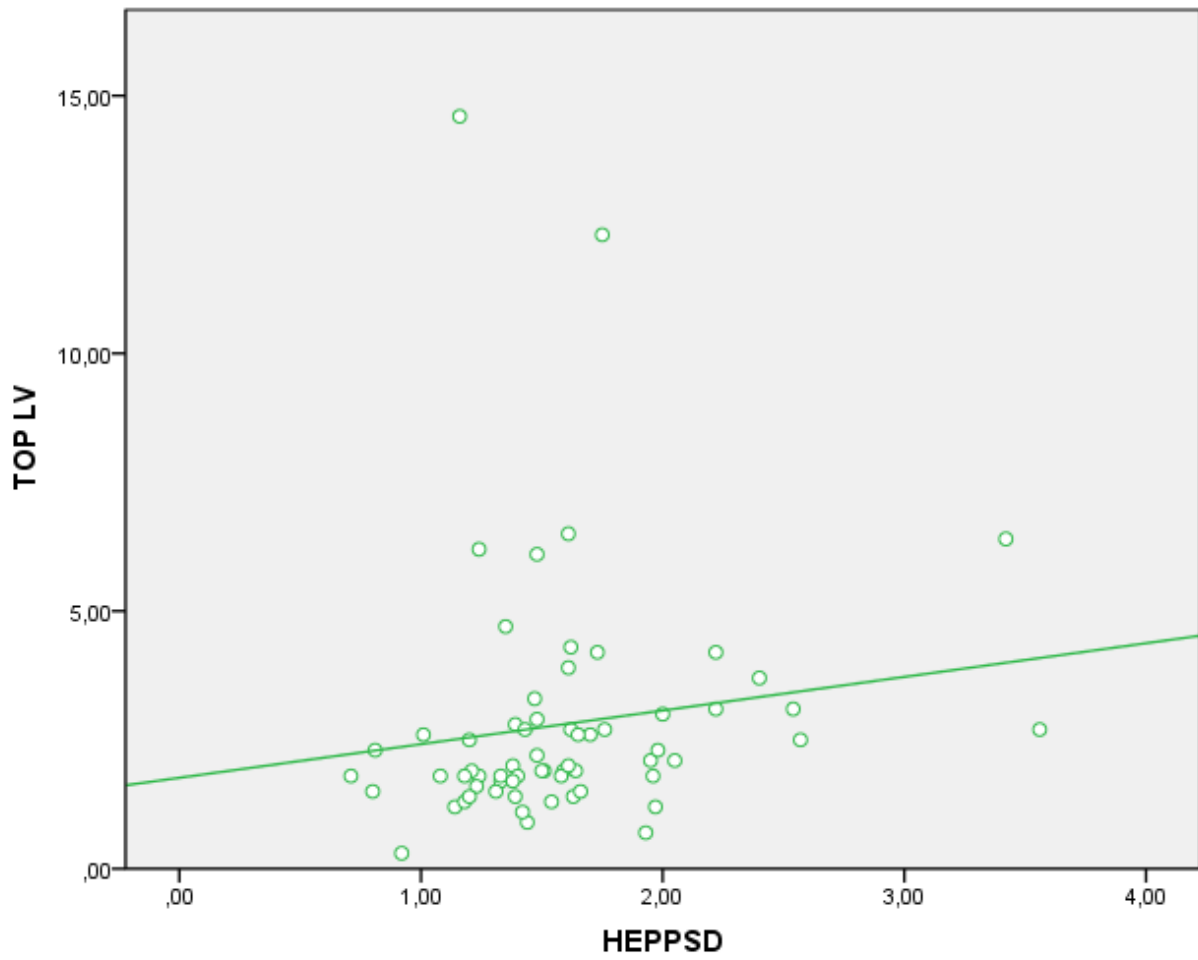




Figure 14. *Scatter plot that shows the global correlation between TOP sLV and HEP PSD.*

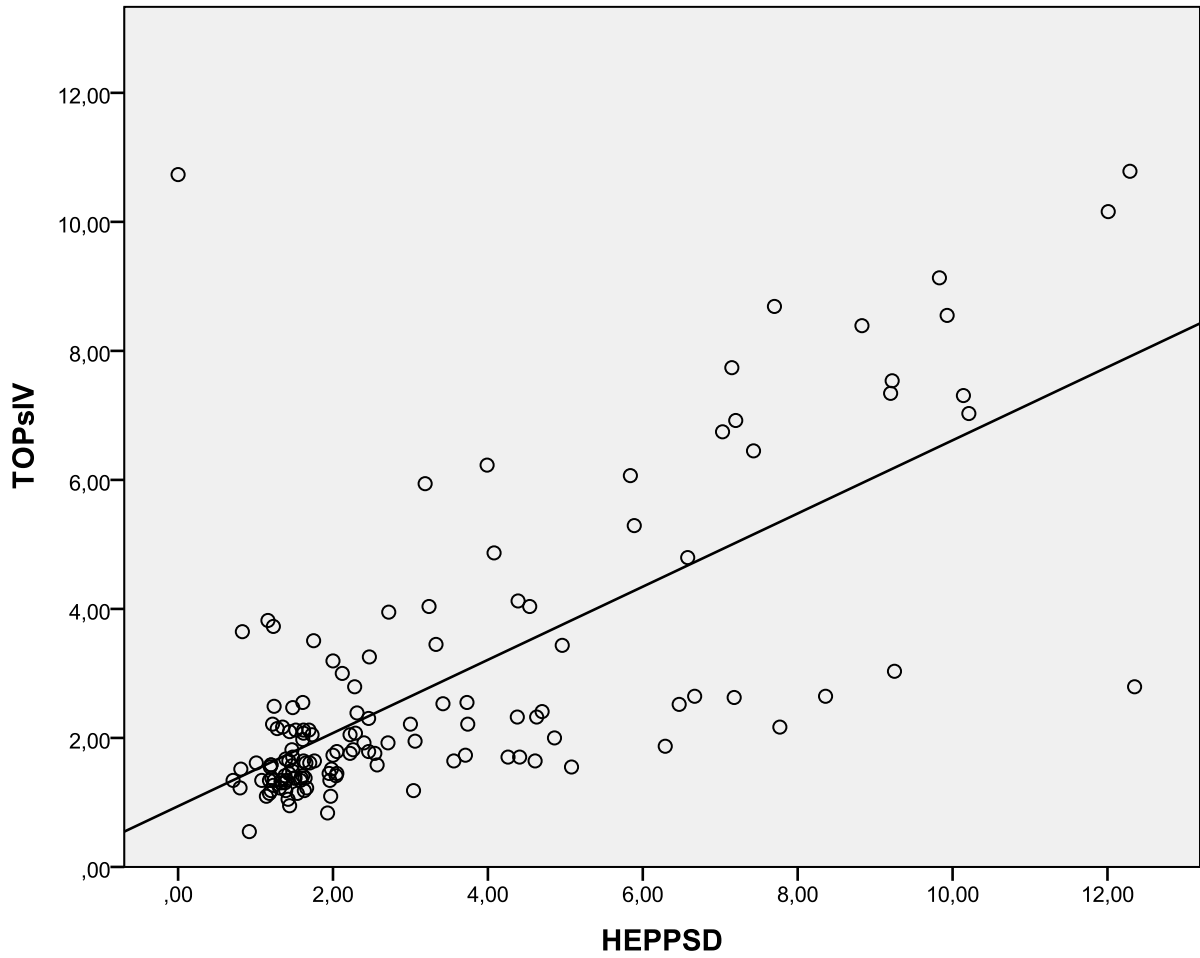


Figure 15. *Scatter plot that shows the correlation between TOP sLV and HEP PSD in the control group.*

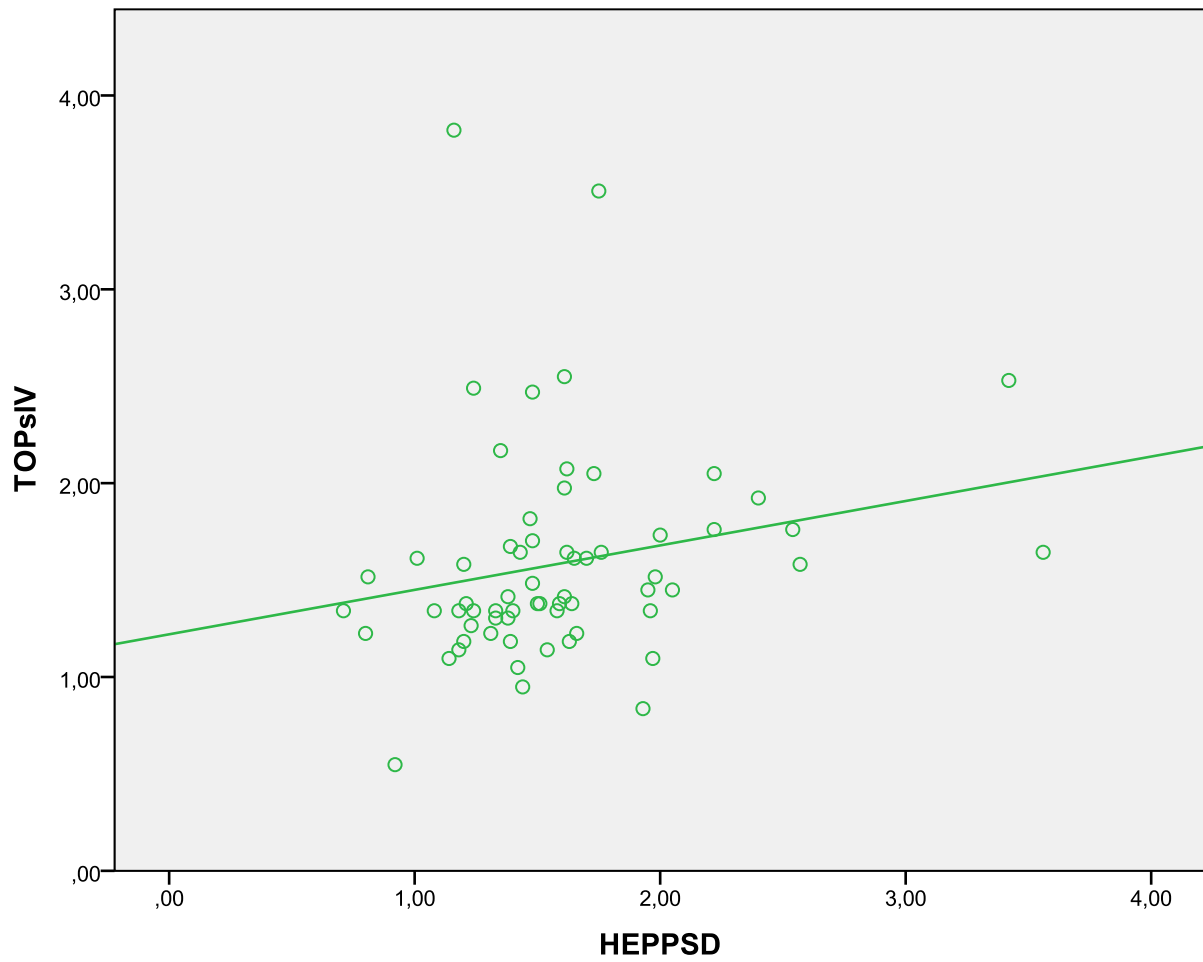


Figure 16. *Scatter plot that shows the correlation between TOP sLV and HEP PSD in the glaucoma group.*

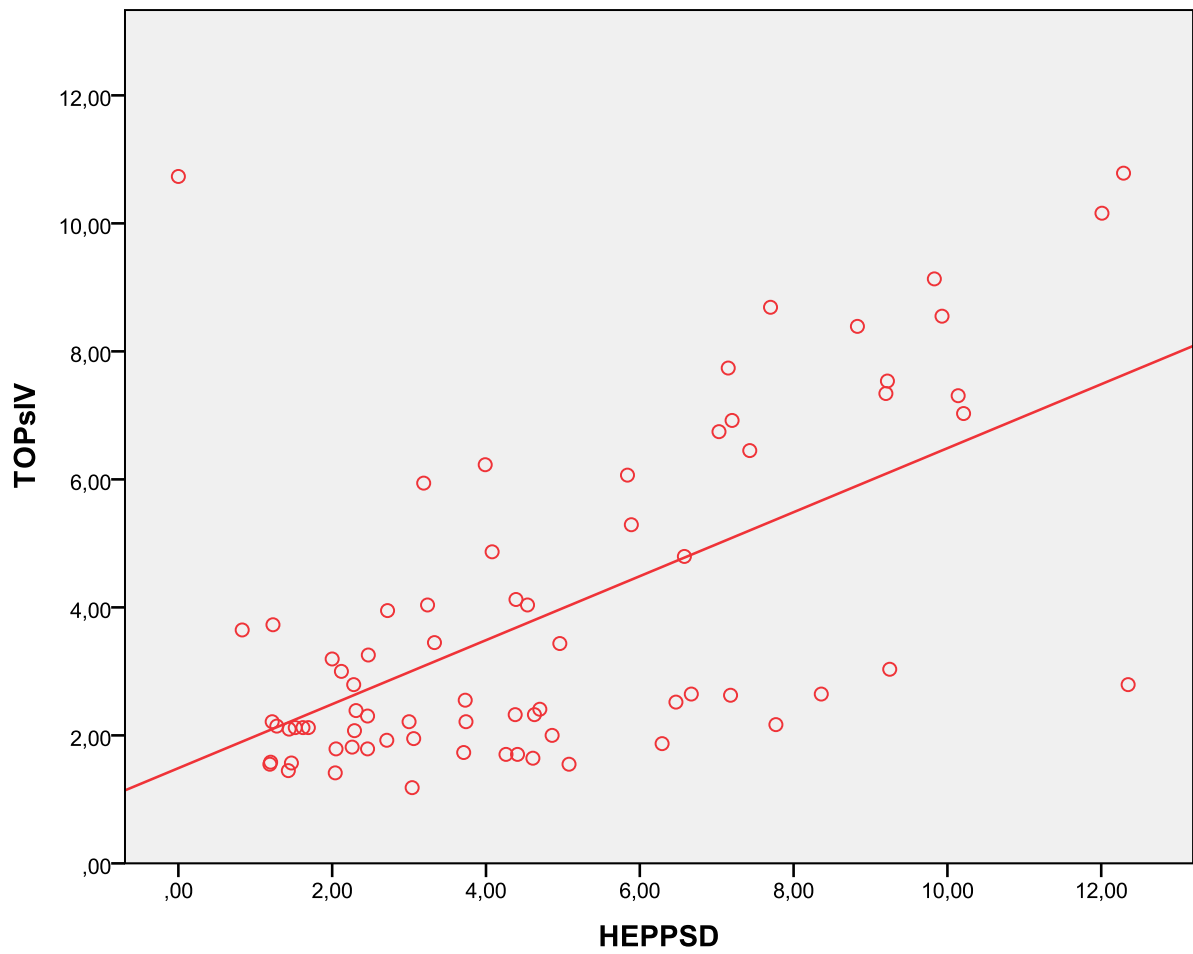


Figure 17. ROC curve for MD and LV of TOP; and MD and PSD of HEP.

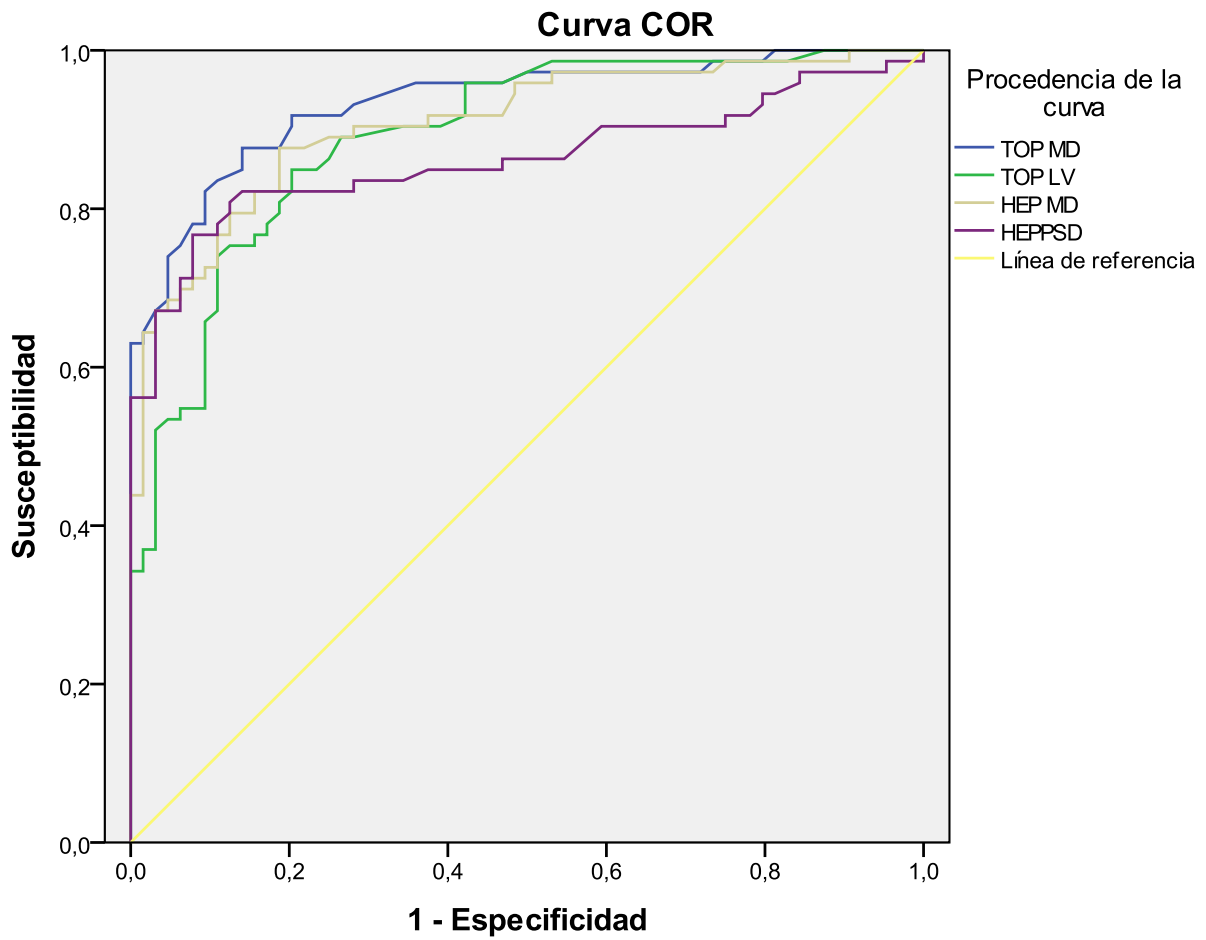


Table 12. *Area Under the Curve (AUC) of OCT MD and LV (TOP); and MD and PSD (HEP) with their 95% Confidence Interval, and their sensitivity and specificity for the diagnosis of glaucoma, with their corresponding p values to the ROC curves comparison.*

Parameter	AUC	CI 95%	Sensitivity	Specificity	p
TOP DM	0.934	0.894-0.975	87.7%	81.2%	0.27
HEP MD	0.908	0.859-0.957	87.7%	81.2%	
TOP LV	0.892	0.839-0.945	80.8%	81.2%	0.44
HEP PSD	0.863	0.797-0.928	82.2%	81.2%	

## Conclusions

### Study I

The 24.2 Asta-Standard program for the HEP perimeter presents a good interobserver and intersession reproducibility, especially the intersession reproducibility in patients with glaucoma, which is lower in the control group.

Regarding the reliability parameters of the tests, we only found significant differences between the percentage of false negatives, which could be attributed to the disease rather than mistakes in the performance of the test.

### Study II

We have found a good correlation between the HEP parameters (MD, PSD and retinal sensitivity sectors) and the OCT ones (RNFL average thickness and peripapillar RNFL sectors) in the glaucoma group and in the global analysis of all the patients studied, but not in the control group when analysed separately, which indicates to a correlation between structure and function that increases as the disease progresses.

These correlations are, in general, stronger in the sectors where the damage caused by the glaucoma is greater.

In accordance with the previous data, the AUC and sensitivities are higher in the inferior sector, and in the OCT, in the TS sector. The AUC by sectors were higher for the HEP than for the OCT, with a statistical significance in three of the sectors (NI, N and NS).

Both automatic classifiers (GHT and OCT's classifier) obtained good AUC and sensitivity and specificity percentages, with no significant differences between them.

### Study III

The parameters of mean deviation and pattern deviation in the HEP and the TOP have significant correlation, the latter being stronger in patients with glaucoma; there is also a significant correlation of MD in the control group, but not of LV, sLV or PSD.

In all groups, the correlation was stronger between sLV and PSD than between LV and PSD.

Both the HEP and TOP perimetry indexes presented a high diagnostic profitability, with no significant statistical differences in their ROC curves.

Given the high reproducibility and reliability, the significant correlation between structure and function, as well as the proven diagnostic usefulness of all indexes, we may conclude that the SAP III 24.2 Asta-Standard program for HEP is

similar to other diagnostic technics already firmly established and therefore it is a useful tool for the diagnosis of glaucoma.



# LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Trabeculoplastia con láser argón
CCI	Coefficiente de Correlación Intraclase
CCT	Grosor corneal central
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
DM	Desviación media
FDF	<i>Flicker-defined-form</i>
FDT	<i>Frequency-Doubling-Technology</i>
GAT	Tonometría de aplanación Goldmann
GHT	Glaucoma Hemifield Test
GNT	Glaucoma normotensivo
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto

GPAC	Glaucoma primario por cierre angular
HEP	Heidelberg Edge Perimeter
HSF	Humphrey SITA Fast
HTO	Hipertensión ocular
LV	Varianza de pérdida
MD	Desviación media
OCT	Tomografía de coherencia óptica
PIO	Presión intraocular
PSD	Desviación estándar del patrón
SAP	Perimetría estándar automática
sLV	Raíz cuadrada de la varianza de pérdida
SWAP	<i>Short- wavelength automated perimetry</i>
TOP	Tendency Oriented Perimetry



# ORGANIZACIÓN GENERAL

La tesis que se expone está estructurada en ocho apartados: introducción, objetivos, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones, anexos y bibliografía.

En la introducción se aporta el contexto de esta tesis, exponiendo la definición y clasificación del glaucoma, así como datos demográficos y factores de riesgo e historia natural de la enfermedad.

En el segundo apartado se recoge la justificación de la tesis y sus objetivos, que pueden resumirse en evaluar la fiabilidad y reproducibilidad del programa Asta Standard 24.2 de HEP y comparar la utilidad diagnóstica de sus distintos índices con otros ya utilizados en la práctica clínica habitual.

A continuación, en el capítulo de sujetos, materiales y métodos se recoge el diseño de los estudios, los criterios de inclusión y exclusión y la descripción de las distintas pruebas realizadas a los sujetos, y las técnicas estadísticas utilizadas para analizar los resultados.

En el cuarto capítulo se exponen detalladamente los resultados de los estudios y se acompañan de tablas y figuras que los recogen e ilustran; y en la discusión se analizan estos resultados, comparándolos con estudios previamente publicados,

además de exponer las limitaciones del estudio y posibles futuras líneas de investigación.

El sexto capítulo corresponde a las conclusiones a las que se ha llegado con esta tesis, y en último lugar el séptimo y octavo capítulo recogen respectivamente los anexos relevantes y la bibliografía consultada durante la elaboración de esta tesis.



# HALLAZGOS ORIGINALES

## **Estudio I**

Hasta la fecha, es el estudio de reproducibilidad y fiabilidad más completo que se ha realizado con el programa SAP de HEP, incluyendo reproducibilidad intersesión e interobservador e índices perimétricos de fiabilidad.

## **Estudio II**

Es el primer estudio realizado para evaluar la correlación de la sensibilidad retiniana medida con el programa SAP de HEP con el grosor de CFNR peripapilar medida con OCT-SD, además de evaluar y comparar la utilidad diagnóstica de sus diferentes parámetros.

## **Estudio III**

Este es el estudio con mayor tamaño muestral realizado para evaluar la correlación y comparar la utilidad diagnóstica del programa SAP de HEP y el programa TOP G1 de Octopus, añadiendo evidencia a otro trabajo recientemente publicado.



## COMUNICACIONES A CONGRESOS:

- I. *“Intra and interobserver reproducibility of Heidelberg Edge Perimeter (HEP).”* Almudena Asorey García, Lucía Perucho González, Carmen Méndez Hernández, Julián García Feijoo. Presentación en panel. European Glaucoma Society Congress, 7-11 de junio de 2014. Niza, Francia.
- II. *“Correlation between Heidelberg Edge Perimeter parameters and Spectralis Optical Coherence Tomography in normal eyes, ocular hypertension and glaucoma.”* Almudena Asorey García, Carmen Méndez Hernández, Julián García Feijoo. Presentación en panel. World Glaucoma Congress, 6-9 de junio de 2015. Hong Kong, China.
- III. *“Reproducibility of visual field parameters using Heidelberg Edge Perimeter (HEP) in normal eyes and glaucoma patients.”* Almudena Asorey García, Lucía Perucho González, Carmen Méndez Hernández, Julián García Feijoo. Presentación en panel. World Glaucoma Congress, 6-9 de junio de 2015. Hong Kong, China.
- IV. *“Reproducibilidad del programa SAP-II ASTA-Standard 24.2 de Heidelberg Edge Perimeter (HEP) en sujetos sanos y pacientes glaucomatosos.”* Almudena Asorey García, Carmen Méndez Hernández,

Julián García Feijoo. Presentación en panel. 10 congreso de la Sociedad Española de Glaucoma, 5-7 marzo 2015. Madrid.

- V. *“Correlación estructura-función entre sensibilidad retiniana medida con Heidelberg Edge Perimeter (HEP) y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD) en ojos sanos, hipertensos oculares Y glaucomatosos”*. Almudena Asorey García, Claudia Sanz Pozo, Lucia Perucho González. Comunicación oral. Jornadas de residentes de oftalmología, 12 y 13 de junio 2015. Madrid.
- VI. *“Rentabilidad diagnóstica de Glaucoma Hemifield Test del perímetro de Heidelberg Edge Perimeter frente al espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar de la Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral OCT-Spectralis.”* Almudena Asorey García, Carmen Méndez Hernández, Julián García Feijoo. Comunicación oral. Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma, 2016. Toledo.
- VII. *“Evaluación de rentabilidad diagnóstica del programa ASTA Standard de perimetría Heidelberg Edge Perimeter en pacientes con glaucoma. Estudio comparativo con el programa TOP G1 de Octopus.”* Almudena Asorey García, Carmen Méndez Hernández, Julián García Feijoo. Presentación en panel. Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma, 2016. Toledo.

- VIII. *“Diagnostic performance of Heidelberg Edge Perimeter Glaucoma Hemifield Test versus retinal nerve fibre layer thickness measurements with Spectralis Optical Coherence Tomography”*. Almudena Asorey García, Carmen Méndez Hernández, Julián García Feijoo. Presentación en panel. Congreso de la Sociedad Europea de Glaucoma, 2016. Praga.
- IX. *“Evaluation of diagnostic performance of the program ASTA-Standard from Heidelberg Edge Perimeter (HEP) in glaucoma patients. Comparative study with program TOP G1 from OCTOPUS.”* Soledad Aguilar Munoa, Almudena Asorey García, Carmen Méndez Hernández, Julián García Feijoo. Presentación en panel. Congreso de la Sociedad Europea de Glaucoma, 2016. Praga.
- X. *“Correlación estructura-función entre sensibilidad retiniana medida con Heidelberg Edge Perimeter (HEP) y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD) en ojos sanos y glaucomatosos.”* Almudena Asorey García, Carmen Méndez Hernández, Julián García Feijoo. Presentación en panel. Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma 2017. Valencia.



# INTRODUCCIÓN

## 1. GLAUCOMA

### 1.1. Definición de glaucoma

El glaucoma se define como un conjunto de enfermedades que se caracterizan por ser neuropatías ópticas crónicas y progresivas que tienen en común cambios morfológicos característicos en la papila óptica y en la capa de fibras nerviosas de la retina, asociados a la muerte progresiva de células ganglionares de la retina y a la aparición de alteraciones en el campo visual.<sup>19</sup>

### 1.2. Clasificación

#### A. Glaucoma de la infancia:

##### A.1. Glaucoma congénito primario:

Aquel que se presenta desde el nacimiento hasta los dos años de edad.<sup>20</sup>

##### A.2. Glaucoma de ángulo abierto tardío de la infancia/Glaucoma juvenil precoz:

De los dos años a la pubertad.

##### A.3. Glaucoma secundario de la infancia:

###### A.3.1. *Glaucoma asociado con anomalías oftalmológicas no adquiridas:*

Se incluyen en este grupo las anomalías de Axenfeld-Rieger y Peters, hipoplasia congénita de iris, aniridia, ectropion uveal congénito,

afaquia primaria y otras alteraciones que dan lugar a goniodisgenesia por malformaciones del segmento anterior.<sup>19,20</sup>

A.3.2. Glaucoma asociado con enfermedades o síndromes sistémicos no adquiridos:

Algunos ejemplos son la trisomía 21, el síndrome de Marfan, el síndrome de Stickler y las facomatosis.

A.3.3. Glaucoma asociado con condiciones adquiridas:

Debido a uveítis, traumatismos, tumores, retinopatía de la prematuridad, glaucoma esteroideo, y secundario a la cirugía de la catarata congénita.<sup>21</sup>

B. Glaucoma primario de ángulo abierto

B.1. De presión intraocular elevada

B.2. Normotensivo

C. Glaucomas secundarios:

C.1. Por enfermedad oftalmológica:

C.1.1. Pseudoexfoliación

C.1.2. Glaucoma pigmentario

C.1.3. Glaucoma cristalino:

C.1.3.1. Facolítico

C.1.3.2. Por traumatismo cristalino

C.1.3.3. Facoanafiláctico

C.1.3.4. Oftalmía simpática

C.1.4. Por hemorragia intraocular

C.1.5. Uveítico

C.1.6. Neovascular

C.1.7. Por tumor intraocular

C.1.8. Asociado a desprendimiento de retina

C.1.9. Traumatismo ocular

C.2. Iatrogénicos

C.2.1. Esteroideo

C.2.2. Por cirugía ocular y láser

C.3. Por enfermedad extrabulbar

C.3.1. Aumento de la presión venosa episcleral

D. Cierre angular primario

D.1. Por bloqueo pupilar

D.2. Anomalías en iris y/o cuerpo ciliar (iris plateau)

D.3. Anomalías cristalinas

D.4. Alteraciones retrocristalinianas (aqueous misdirection)

E. Cierra angular secundario:

E.1. Con bloqueo pupilar

E.2. Sin bloqueo pupilar (“pulling”):

E.2.1. Glaucoma neovascular

E.2.2. Síndrome iridocorneal endotelial (ICE)

E.2.3. Distrofia polimorfa posterior

E.2.4. Crecimiento epitelial y fibroso tras trauma o cirugía

E.2.5. Membrana inflamatoria

E.2.6. Alteraciones post trabeculoplastia láser argón (ALT)

E.2.7. Aniridia

E.3. Sin bloqueo pupilar (“pushing”):

E.3.1. Misdirection/Glaucoma maligno

E.3.2. Tumores intraoculares

E.3.3. Efusión uveal

E.3.4. Retinopatía del prematuro (estadio V)

E.3.5. Anomalías congénitas que se pueden asociar con glaucoma secundario

Glaucoma de la infancia	GPAA	Glaucomas secundarios	Cierre angular
Glaucoma congénito primario	Glaucoma de tensión alta	De causa oftalmológica: <i>Pseudoexfoliación Pigmentario</i> <i>Cristaliniano</i> <i>Uveítico</i>	Primario Secundario
Glaucoma de ángulo abierto tardío de la infancia /Glaucoma juvenil precoz	Glaucoma normotensivo	Iatrogénicos	Pulling: <i>Glaucoma neovasclular</i> <i>Síndrome ICE</i>
Glaucoma secundario de la infancia	Glaucoma juvenil primario	Enfermedad extrabulbar (aumento de presión venosa episcleral)	Pushing: <i>Glaucoma maligno</i> <i>Tumores</i>
	Otros: Incluye en esta categoría sospecha de GPAA e HTO	Anomalías retrocristalinianas	<i>Efusión uveal</i>

### 1.3. Epidemiología

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en Europa y en el mundo, siendo la causa más frecuente de ceguera irreversible. Se calcula que 66,8 millones de personas en el mundo padecen glaucoma, de las cuales 6,7 millones son ciegas.<sup>22</sup>

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el tipo de glaucoma más frecuente, con unas tasas de prevalencia notificadas muy variables en función del estudio y el lugar del mundo, que oscilan entre 0,5-8,8%.<sup>19-22</sup>

En España se estima una prevalencia de GPAA entre el 1,7-2,1%, siendo esta prevalencia mucho menor en el grupo entre 40-49 años (0,01%) y llegando hasta el 3,7% en mayores de 70 años.<sup>23</sup>

En cuanto al glaucoma congénito primario, la incidencia de diagnóstico de glaucoma congénito durante el primer año de vida en un estudio realizado en Reino Unido e Irlanda del norte se estimó de 5,41 y 3,31/100000 nacidos vivos respectivamente, con mayor incidencia entre los grupos étnicos con mayor consanguinidad.<sup>24</sup>

Se calcula que entre el 50% – 78%<sup>23,25</sup> de los enfermos de glaucoma no están diagnosticados, existiendo una prevalencia de glaucoma sin diagnosticar del 2,9% en la población general, que aumenta al 6,6% en los mayores de 70 años. Un estudio apunta a que cerca de 2,4 millones de americanos podrían tener glaucoma no detectado.

#### 1.4. Factores de riesgo

Diversos estudios han identificado factores de riesgo para el desarrollo de GPAA, siendo el más importante la presión intraocular en relación directa.

El estudio OHTS, realizado en hipertensos oculares sin ningún signo de daño glaucomatoso cuantifican una probabilidad acumulada del 9,5% de desarrollar GPAA tras 60 meses de seguimiento, que disminuye al 4,4% al utilizar tratamiento hipotensor tópico.<sup>25,26</sup>

En el estudio EGPS, los hipertensos oculares asignados a tratamiento con placebo demostraron una probabilidad acumulada de desarrollar cambios en el campo visual, nervio óptico o ambos a lo largo de 60 meses de un 14,1%; pero al contrario que en el primero, no hubo diferencias significativas en la probabilidad de desarrollar glaucoma entre el grupo asignado a placebo y el grupo que empleó tratamiento hipotensor tópico. Asimismo, se detectó una reducción significativa de la PIO en ambos grupos en un seguimiento de 5 años (19 y 22% respectivamente)<sup>27</sup>

En cuanto a la edad, la prevalencia de GPAA llega a ser hasta 10 veces superior en el grupo de pacientes mayores de 80 años que en los pacientes de entre 40 y 50 años.<sup>25,26,28</sup>

La mayoría de los estudios señalan que la prevalencia de GPAA también es mayor en la población negra que en la blanca en todos los sectores de edad<sup>3</sup>,

aunque en el estudio OHTS la etnia resultó no ser un factor significativo tras ajustarse por otros parámetros como el grosor corneal o el cociente copa/disco.

En la población asiática se encuentra aumentada la prevalencia del GPCA, en algunos estudios situándose por delante del GPAA como tipo de glaucoma más importante, y encontrándose también con más frecuencia el GPAA de tipo normotensivo (GNT), sin haberse encontrado una diferencia significativa en las PIOs medias de los asiáticos frente a blancos o africanos que pudiese explicar esta peculiaridad. Si que podría contribuir la mayor prevalencia de miopía elevada (>5 dp) que se encuentra en asiáticos<sup>22</sup>, y que es también un importante factor de riesgo de desarrollar glaucoma.

Otros factores identificados son los antecedentes familiares de glaucoma, la presencia de pseudoexfoliación, el grosor corneal en relación inversa y también en relación inversa la presión de perfusión ocular.

Algunos estudios describen otros factores de manera menos consistente, como son la relación del glaucoma con la migraña, la enfermedad de Raynaud, la diabetes, la hipertensión arterial y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño.<sup>19,26</sup>

## 1.5. Historia natural y progresión

El glaucoma es una enfermedad de inicio silente y característicamente progresiva, con un aumento paulatino del daño estructural acompañado de una reducción del campo visual.

Aunque la definición de progresión y las formas de medirla son variables, en el estudio EMGT con un tamaño muestral de 250, en torno al 60% de los pacientes con glaucoma incipiente sufrieron un empeoramiento en su estado a lo largo de 6 años de seguimiento, bien por un aumento reproducible del defecto en el campo visual o bien por un aumento en la excavación papilar. Los autores calcularon que el riesgo de progresión disminuía a la mitad en pacientes tratados precozmente, y estimaron que se producía una reducción de un 10% en este riesgo por cada mmHg de reducción de PIO basal.<sup>26,28</sup>

Los factores asociados a mayor riesgo de progresión fueron la PIO basal más elevada, peor MD basal en el campo visual, la presencia de glaucoma bilateral, la presencia sucesiva de hemorragias papilares, la edad y la pseudoexfoliación.

Cabe destacar que, a excepción de la edad, todos los factores de riesgo hallados son puramente oculares. Ni la hipertensión arterial sistólica ni diastólica ni hipotensión arterial, ni el síndrome de Raynaud, ni la historia familiar de glaucoma ni el estatus de fumador se encontraron significativamente asociados con el riesgo de progresión.<sup>26</sup>

En función del tipo de glaucoma, el de mayor riesgo de progresión y de empeoramiento más rápido es el pseudoexfoliativo (93% de progresión sin tratamiento en 6 años), seguido del hipertensivo (74%)<sup>29</sup>, quedando el normotensivo (50-56%) en el tercer lugar, con una pérdida de campo visual característicamente leve y lenta.<sup>28,30</sup>

La capacidad de detectar y cuantificar la progresión es esencial para decidir la conducta terapéutica en pacientes con glaucoma.

## 2. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN GLAUCOMA

### 2.1. Medición de presión intraocular

Siendo el principal factor de riesgo identificado para el desarrollo de glaucoma y el único modificable<sup>31</sup>, la medición correcta de la presión intraocular en una parte esencial de la exploración oftalmológica. Se estima que la PIO media en el adulto es de 15-16 mmHg con una desviación media de 3 mmHg.

Tradicionalmente se considera PIO elevada cuando esta se encuentra por encima de 2 DS (21 mmHg).<sup>1,32</sup>

La medición de la PIO se puede realizar mediante distintos métodos de tonometría:

#### *2.1.1. Tonometría de aplanación de Goldmann (GAT)*

El tonómetro de Goldman es actualmente el Gold Standard para la medición de la PIO. Para este método se requiere la iluminación con luz azul del cono biprismático del tonómetro, que aplanan la córnea anestesiada y teñida con fluoresceína. La GAT presenta una elevada variabilidad inter e intraobservador<sup>33,34</sup>, y es susceptible de errores debidos a la anatomía ocular u orbitaria, en particular al grosor corneal central (CCT)<sup>35</sup>, proporcionando lecturas falsamente altas en los pacientes con córneas gruesas y falsamente bajas en las córneas finas.

El efecto del edema corneal en las estimaciones de la PIO con GAT es controvertido, con estudios que apuntan a que a pesar de que el edema provoca

un aumento en la CCT los resultados de GAT disminuyen<sup>36</sup>, otros que notifican lo contrario<sup>37</sup> y otros en los que no se demuestran diferencias significativas entre las lecturas de GAT sin o con edema corneal<sup>38</sup>. Otros factores que pueden falsear la lectura de la medida de la PIO con GAT son una técnica incorrecta del evaluador o determinadas conductas del paciente como realizar maniobras de Valsalva, apretar los párpados o aguantar la respiración.

### *2.1.2. Tonometría de contorno dinámico (DCT)*

La DCT incorpora un sensor digital en un cono con superficie cóncava que permite a la córnea asumir su forma natural cuando la presión intra y extraocular se iguala, produciendo una mínima distorsión de la superficie corneal, y teóricamente midiendo la PIO sin errores sistemáticos producidos por el CCT. Según estudios realizados a este respecto, los parámetros corneales no afectan de manera significativa a las mediciones de PIO con DCT, aunque este ofrece resultados consistentemente más altos que GAT, y presenta menor variabilidad inter e intraobservador.<sup>32,33</sup>

Esta técnica mide también la amplitud del pulso ocular, que es una medición indirecta del flujo sanguíneo ocular.

### *2.1.3. Tonometría de rebote*

El tonómetro de rebote contiene una ligera sonda metálica con la punta de plástico que se hace rebotar sobre la región central de la córnea del paciente. Este rebote genera una corriente de un voltaje proporcional a la velocidad de la sonda al retornar, lo cual permite calcular la PIO.<sup>31</sup>

La influencia del grosor corneal central es mayor que en otros tipos de tonometría de contacto<sup>39</sup>, pero es reproducible y muestra una elevada concordancia con GAT.<sup>40</sup>

Además, no requiere la aplicación de anestesia tópica ni fluoresceína y requiere menos cooperación por parte del paciente para tomar medidas fiables. Estas características lo convierten en una herramienta útil para medir la PIO en niños,<sup>41</sup> e incluso permiten a los pacientes tomar su propia PIO de manera segura y reproducible.<sup>31, 42</sup>

### *2.1.4. Tonometría sin contacto*

Este tipo de tonometría se basa en dos conceptos relacionados con la deformabilidad corneal: la histéresis y la resistencia corneal.

El tonómetro emite un pulso de aire que produce una primera aplanación corneal seguida de una ligera concavidad. Al cesar el pulso, la córnea recupera su forma pasando por una segunda fase de aplanación.

La diferencia entre las presiones de estas dos fases de aplanación se denomina histéresis corneal, y permite proporcionar una PIO corregida teóricamente menos afectada por las propiedades corneales.<sup>31</sup>

Hay evidencias que sugieren que la tonometría sin contacto con dispositivos como el Ocular Response Analyser® puede proporcionar mediciones de la PIO reproducibles intersesión e interobservador, más precisas y potencialmente más útiles en comparación con GAT, y además presenta ventajas inherentes a ser una técnica sin contacto, como evitar las infecciones cruzadas.<sup>43,44,45</sup>

Otros dispositivos de tonometría sin contacto como el Corvis ST® también proporcionan lecturas de PIO corregidas por las propiedades biomecánicas corneales y la paquimetría, y han demostrado una elevada concordancia con GAT.<sup>46</sup>

## 2.2. Análisis de la papila y capa de fibras nerviosas peripapilar

### *2.2.1. Exploración clínica y técnicas de imagen cualitativas*

Para diagnosticar el glaucoma y su progresión es esencial estudiar el aspecto y los cambios que se producen en la cabeza del nervio óptico y capa de fibras nerviosas de la retina, tales como la disminución del grosor del anillo neuroretiniano, el cociente copa/disco, la presencia de atrofia peripapilar y la alteración de los vasos sanguíneos papilares, la presencia de muescas o de hemorragias en astilla, y la aparición de defectos focales o difusos en la CFNR peripapilar, de tal manera que se recomienda observar periódicamente la papila y a ser posible realizar un registro mediante fotografía o un analizador de imágenes.

Los signos iniciales más frecuentes del glaucoma son el adelgazamiento difuso del borde papilar y de la capa de fibras nerviosas.<sup>47</sup>

La evaluación del aspecto de la papila óptica por un especialista en glaucoma se considera de forma mayoritaria como prueba Gold Standard en el diagnóstico del glaucoma, a pesar de su elevado componente subjetivo.

Se han llevado a cabo numerosos estudios para determinar la concordancia entre especialistas en la evaluación de la papila óptica, encontrándose resultados muy dispares, desde concordancias escasas (Índice kappa 0,20) en la detección de cambios a través de fotografía hasta concordancias más relevantes (0,78)<sup>48,49,50,51</sup>

La concordancia intraobservador en especialistas, lógicamente mayor, se ha estimado entre 0,55-1.

Estos resultados permiten concluir que existe una importante variabilidad en la evaluación del aspecto de la cabeza del nervio óptico, incluso entre expertos. Es importante destacar que en la evaluación mediante comparación de fotografías pueden darse artefactos de tipo técnico como diferente luminosidad, profundidad de foco, encuadre o magnificación que afecten a la clasificación de la imagen.

Todo esto dificulta el uso de las técnicas de imagen cualitativas como método en el diagnóstico del glaucoma.

### *2.2.2. Técnicas de imagen cuantitativas del nervio óptico*

Los importantes avances que se han producido en los últimos años permiten la medición cuantitativa y objetiva de parámetros esenciales en el diagnóstico del glaucoma. Estas imágenes se captan de forma no invasiva, transpupilar y sin contacto; y se emplean fundamentalmente para hacer mediciones de la cabeza del nervio óptico y del grosor de la CFNR peripapilar, que se relaciona de forma directa con la pérdida de células ganglionares y con la aparición de defectos correspondientes en el campo visual. También permiten detectar el glaucoma de forma precoz, ya que puede detectarse una disminución del grosor de CFNR previa a la aparición de alteraciones en el campo visual.<sup>13</sup>

A continuación, se describen algunas de las técnicas más utilizadas.

#### *2.2.2.1. Tomógrafo de escaneo láser confocal (HRT):*

El láser confocal se basa en la utilización de agujeros estenopeicos ópticamente conjugados, de tal manera que, al iluminar un punto de la retina, el agujero estenopeico permite pasar únicamente la luz reflejada por ese punto, dando lugar a un gran contraste y resolución.

Esta tecnología realiza secciones secuenciales cada vez más profundas de la estructura analizada mediante un barrido que permite reconstruir una imagen tridimensional y analizar determinados parámetros: Área de la excavación papilar, volumen del anillo, ratio copa-disco y grosor de capa de fibras peripapilar.<sup>52</sup>

#### *2.2.2.2. Polarimetría de escaneo láser con compensación corneal mejorada (GDx-ECC)*

La polarimetría se basa en la asunción de las propiedades polarizantes de las fibras nerviosas de la retina (birrefringencia). Al atravesar la CFNR un haz luminoso, este sufre un cambio proporcional al grosor de la misma, que es detectado por el aparato y traducido en un grosor del tejido en micras.<sup>53,54</sup> La compensación corneal mejorada (Enhanced Corneal Compensation ECC) permite atenuar los artefactos de polarización causados principalmente por la córnea.<sup>55</sup>

GDx combina un polarímetro con un láser confocal que permite obtener una imagen en tiempo real de la retina. Además, incluye una base de datos

de ojos normales con la que compara los resultados obtenidos para proporcionar una probabilidad de patología.

Como inconveniente, con GDx es necesario realizar manualmente el centrado de la papila mediante un anillo de diámetro estándar, lo cual puede alterar los resultados.

Yaghoubi M *et al* en un metaanálisis que incluye 28 estudios y más de 9000 ojos, notifican una mayor capacidad diagnóstica de GDx sobre HRT<sup>56</sup>, aunque otros estudios coinciden en que los valores de sensibilidad y especificidad son similares para los parámetros diagnósticos de HRT, GDx y OCT.<sup>57,58</sup>

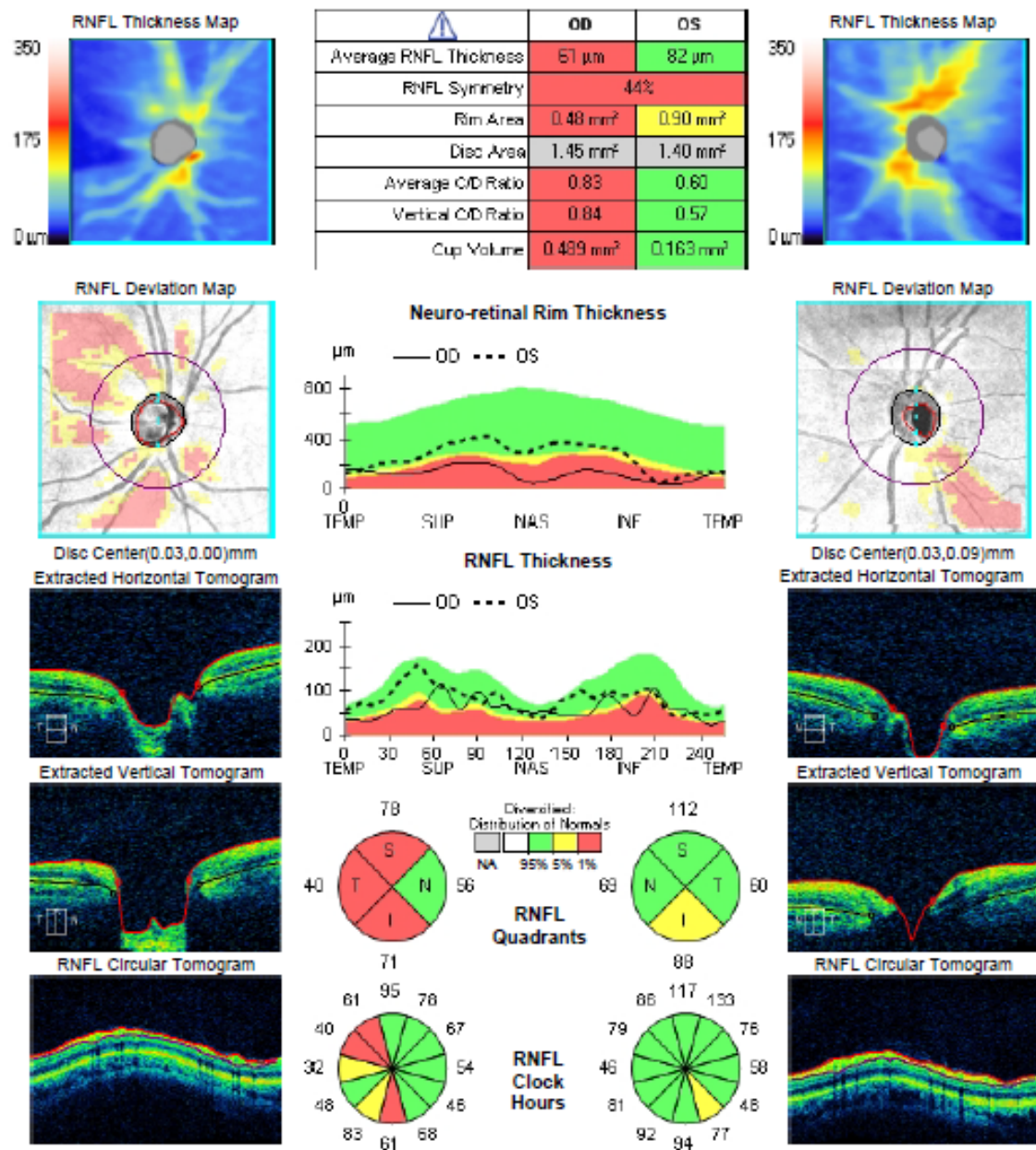
#### *2.2.2.3. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):*

Utiliza interferometría y luz de baja coherencia para obtener secciones en alta resolución de las estructuras, con una alta correlación entre las mediciones in vivo y las mediciones histológicas del mismo tejido. La OCT de dominio temporal (TD-OCT), con una resolución axial de 10 micras y una velocidad de escaneo de 400 líneas-A por segundo, se encuentra cada vez más en desuso.<sup>59</sup> La moderna OCT de dominio espectral (OCT-SD), más utilizada actualmente, permite obtener imágenes de muy alta resolución de manera muy rápida. La medición del grosor de la CFNR peripapilar es, hasta la fecha, uno de los parámetros con mayor sensibilidad y especificidad en lo que se refiere a técnicas de imagen en el diagnóstico del glaucoma, con unas áreas bajo la curva ROC de 0,74-0,952,

sensibilidad de 67,2-98,4% y especificidad de 57-100%, resultados variables en función de los criterios estándar empleados en cada estudio para la clasificación de los sujetos y de los parámetros de grosor de CFNR utilizados.<sup>14,15,16,17,18</sup>

La capacidad diagnóstica de SD-OCT es, en suma, buena para glaucomas incipientes en cuanto a defectos campimétricos, y excelente para glaucomas moderados y avanzados.<sup>60,61</sup>

**ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200**    OD ●    ● OS



*Impresión de OCT de CFNR peripapilar*

### 2.3. Angiografía por OCT

En los últimos años se ha introducido una aplicación de OCT que analiza de forma no invasiva la perfusión de la retina basándose en la detección del movimiento de los glóbulos rojos y proporciona cuantificaciones objetivas de la misma: La angiografía por OCT (OCT-A).<sup>62</sup>

Esta tecnología mejora la visualización de los capilares peripapilares con respecto a la angiografía fluoresceínica clásica, permitiendo investigar el papel que juega esta red de capilares en las enfermedades oftalmológicas.<sup>63</sup>

Varios estudios han demostrado la existencia de correlación entre la densidad de capilares peripapilares y otros parámetros tanto estructurales (grosor de CFNR peripapilar, grosor de CGL) como funcionales (MD, PSD y VFI del campo visual)<sup>64,65,66</sup>

Aunque todavía existen pocos estudios y el recorrido del uso de esta técnica es escaso, la OCT-A tiene el potencial de resultar útil en el diagnóstico del glaucoma, dado que en los pacientes con glaucoma ocurre una atenuación generalizada en la red microvascular peripapilar y macular, pudiendo encontrarse también defectos focales de perfusión en relación con adelgazamientos localizados en la CFNR peripapilar.<sup>67,68</sup>

Los parámetros de densidad vascular, al contrario que el grosor de CFNR, no se afectan por la edad, sexo o diámetro de la papila y carecen de efecto suelo; y

presentan áreas bajo la curva ROC elevadas en el diagnóstico del glaucoma (0,74-0,958)

También se ha demostrado mediante OCT-A una mejoría en la perfusión retiniana tras intervenciones que disminuyen la PIO, como trabeculectomía o uso de tratamiento hipotensor tópico, aunque estos resultados no son consistentes en todos los estudios.<sup>69,70</sup>

## 2.4. Estudio de las células ganglionares maculares

Varios estudios han demostrado una disminución del grosor retiniano a nivel macular, donde se encuentra la mayor concentración de células ganglionares, en ojos con glaucoma con respecto a ojos sanos, a expensas principalmente de la pérdida de células ganglionares y de capa de fibras nerviosas.<sup>71,72</sup>

Por esta razón, desde hace tiempo se trató de utilizar la medición de grosor macular mediante OCT para diagnosticar el glaucoma. En los primeros estudios con OCT de dominio temporal se evaluó la capacidad diagnóstica del grosor macular completo, incluyendo por lo tanto las capas externas de la retina, que no se afectan en el glaucoma y poseen una elevada variabilidad interindividual; por lo que este parámetro resultaba significativamente menos útil que la medición del grosor de capa de fibras nerviosas peripapilar.<sup>73</sup>

Desde la aparición de la OCT de dominio espectral (SD), y con el objetivo de aumentar la rentabilidad diagnóstica de la medición del grosor macular en el diagnóstico del glaucoma, se han ido creando algoritmos que permiten la segmentación macular para medir de manera específica en la capa de células ganglionares y otras adyacentes; principalmente las capas plexiforme interna y la de fibras nerviosas: los somas celulares, las dendritas y los axones respectivamente.<sup>74,75</sup>

Los parámetros maculares más empleados actualmente en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma son la suma de estas tres capas, denominado

Complejo de Células Ganglionares (CCG), y la suma de la capa de células ganglionares y plexiforme interna, que frecuentemente aparece en la literatura como capa de células ganglionares + (CGL+). Estos parámetros se correlacionan significativamente con el grosor de CFNR peripapilar y con parámetros funcionales del campo visual, y tienen una rentabilidad diagnóstica similar o ligeramente inferior que el grosor de CFNR peripapilar; siendo en potencia especialmente útiles en glaucomas avanzados en los que se alcanza el efecto suelo en este parámetro. <sup>76,77</sup>

## 2.5. Perimetría

El diagnóstico y manejo del glaucoma depende de pruebas para cuantificar estas anomalías funcionales o estructurales. Para detectar y evaluar la progresión de las alteraciones del campo visual que surgen en el glaucoma, la prueba de elección es la exploración del mismo mediante perimetría.<sup>6</sup>

La perimetría mide la sensibilidad diferencial a la luz, o la capacidad de un individuo de detectar un estímulo luminoso sobre un fondo iluminado, mediante la detección del umbral en cada punto del campo visual, y se mide en decibelios (dB).

El umbral se define como el grado de sensibilidad en la que un estímulo de determinado tamaño y tiempo de presentación es detectado el 50% de las veces, considerándose en la práctica el estímulo más tenue que puede detectarse durante la prueba.

La cuantificación de la sensibilidad del campo visual permite la detección de alteraciones en una comparación con datos normativos.

La realización periódica de pruebas perimétricas permite diferenciar la progresión de la estabilidad.

### *2.5.1. Clasificación*

#### A. Cinética

Método perimétrico en el que el estímulo se desplaza desde una zona en la que no es percibido por el paciente justo hasta que este es percibido. Suele realizarse de forma manual, como es el caso de la perimetría Goldmann, que se consideró estándar hasta la generalización de la perimetría automática<sup>78</sup>.

Esta técnica posee una alta variabilidad incluso realizándola un explorador experimentado, y la capacidad del paciente de producir respuestas fiables únicamente puede ser explorada de manera subjetiva por el examinador.

No se considera útil para detectar defectos incipientes de glaucoma ni defectos de pequeño tamaño pueden perderse entre las isópteras, pero puede considerarse como alternativa en pacientes incapaces de realizar una perimetría automática.

#### B. Estática:

Se presenta en varias localizaciones un estímulo inmóvil blanco sobre un fondo blanco (perimetría blanco-blanco), y suele realizarse de forma automática. Tanto la luminosidad, como el tamaño y el tiempo de presentación del estímulo pueden variarse. En las últimas décadas, la perimetría estática automática se ha convertido en la prueba estándar para

medir la función visual en el glaucoma, denominándose a menudo Standard Automated Perimetry o SAP.<sup>78, 7</sup>

La medición de la sensibilidad en SAP se realiza mediante algoritmos “escalera” (staircase) que emplean una técnica de intervalos (bracketing) para estimar el umbral. Cuanto menor es el intervalo de la “escalera” más precisa será la determinación de la sensibilidad, a costa de un mayor tiempo de exploración. Los algoritmos estándar de los perímetros más utilizados comienzan con escalones de 4 DB, disminuyendo a 2 dB tras sobrepasar el umbral.

Algunos de los algoritmos más empleados en el glaucoma son el SITA Standard y SITA Fast del perímetro Humphrey y los algoritmos de estrategia dinámica y TOP (Tendency Oriented Perimetry o perimetría orientada por tendencias) del perímetro Octopus, siendo esta última algo más rápida que las técnicas habituales de “bracketing” al determinar el valor del umbral tomando el promedio de un número de puntos adyacentes<sup>79</sup>.

En las pruebas perimétricas habitualmente empleadas en glaucoma suele emplearse un estímulo de tamaño III de Goldmann y se exploran los 30° o 24° grados centrales del campo visual (Octopus G1 y 32 o Humphrey 30.2 y 24.2), excepto en pacientes con pérdida avanzada del campo visual, en los que se evalúan los 8-10° centrales y puede considerarse emplear un

estímulo de tamaño V.

### C. Otras:

Se han desarrollado técnicas perimétricas que tienen como objetivo la estimulación de subgrupos de células ganglionares específicas, lo que teóricamente permitiría aumentar la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de glaucoma.

#### C.1. Perimetría de longitud de onda corta o azul-amarillo (*SWAP Short-wavelength automated perimetry*):

Técnica basada en el concepto de que la percepción del color se afecta de forma precoz en el glaucoma, especialmente en el espectro azul-amarillo. Emplea estímulos azules de tamaño V de Goldmann sobre un fondo amarillo, tratando de estimular únicamente las células del sistema koniocelular (los conos azules sensibles a la longitud de onda corta con sus células ganglionares) y suprimiendo la respuesta del resto de células ganglionares fotópicas.

Algunos estudios señalan la utilidad de esta técnica para el diagnóstico precoz, dado que puede detectar daños en el campo visual de pacientes hipertensos oculares y sospechosos de glaucoma que no aparecen inicialmente en la perimetría convencional SAP, pero que se desarrollan años más tarde; y también podría detectar más temprano la progresión.<sup>80,81,82,83,84,85,86,87,88</sup>

C.2. Tecnología de doble frecuencia (*FDT – Frequency-doubling technology*):

Una serie de barras claras y oscuras alternan a alta frecuencia temporal, produciéndose la ilusión de que su ancho se reduce a la mitad (se duplica su frecuencia espacial)<sup>80,89</sup>

El efecto de duplicación de frecuencia se produce por la respuesta no lineal al contraste de un tipo de células del sistema magnocelular, denominadas células M, que se verían afectadas en fases tempranas del glaucoma debido al mayor diámetro de sus axones; por lo que la tecnología de doble frecuencia permitiría teóricamente una detección precoz del glaucoma.<sup>90</sup>

Su capacidad diagnóstica es similar a TOP, posiblemente con una mayor especificidad a costa de menor sensibilidad.<sup>91</sup>

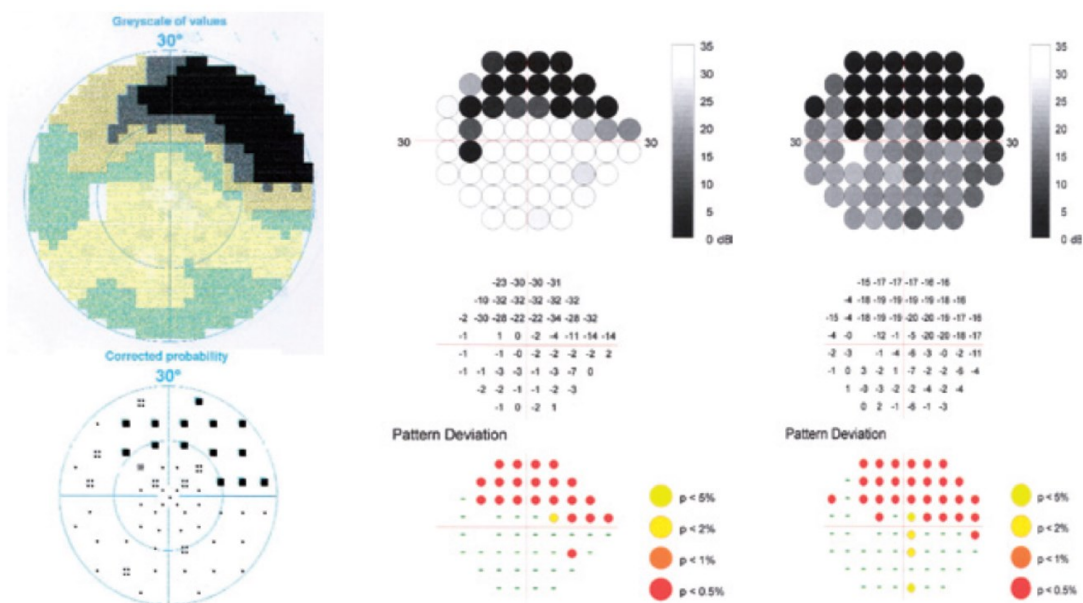
C.3. *FDF - Flicker-defined form.*

La tecnología FDF se basa en el uso de un estímulo de alta frecuencia temporal que produce un contorno ilusorio. Este tipo de estímulos podrían ser especialmente adecuados para el diagnóstico precoz del glaucoma al estimular preferencialmente las células ganglionares magnocelulares, en teoría de una manera más selectiva que el estímulo ilusorio de FDT.

Con la perimetría FDF puede obtenerse en pacientes con glaucoma precoz y preperimétrico un MD mayor que con la perimetría convencional, y el MD de FDF presenta una mayor ABC que el MD de SAP.

Sin embargo, presenta un efecto “techo” que da lugar a un menor rango dinámico, por lo que no es adecuado para monitorizar pacientes con MD>5 dB en perimetría convencional.<sup>92</sup>

Además, la realización de una campimetría con FDF puede aumentar la duración de la prueba con respecto a una campimetría tradicional, llegando en algunos casos hasta los 15 minutos.<sup>93</sup> Esto puede dificultar la realización de la prueba en determinados pacientes con problemas de movilidad o dificultad para mantener la atención, además de disminuir la fiabilidad debido al efecto fatiga.



*Campo visual del mismo ojo explorado con TOP-G1 de Octopus, SAP III 30.2 de HEP y FDF de HEP en ese orden.<sup>93</sup>*

## 2.5.2. Interpretación de los resultados

### 2.5.2.1. Presentación de resultados

Los sistemas Humphrey y Octopus tienen presentaciones similares de los resultados de un campo visual único:

- Mapa numérico de umbral: Proporciona los datos brutos del umbral en cada localización.
- Escala de grises o colores: Se trata de la representación gráfico del mapa numérico.

- Mapa numérico de desviación total: Muestra las diferencias entre el valor de umbral considerado normal para la edad en cada punto y el valor real medido en la prueba.
- Mapa numérico de desviación del patrón: Muestra los mismos datos que el anterior, pero eliminando el defecto difuso, de manera que resalta la pérdida localizada de sensibilidad.

### *2.5.2.2. Parámetros de fiabilidad*

La exploración clínica del campo visual es un procedimiento largo y complicado, y cuyos resultados pueden alterarse en gran medida en función de la capacidad del paciente de realizarlo correctamente.

Por lo tanto, es imprescindible la incorporación a la prueba de parámetros que detecten los errores para discriminar cuándo un campo visual está realmente alterado.<sup>94,95</sup>

#### A. Tasa de Falsos Positivos (FP):

Respuesta del paciente en un momento en el que no se presenta ningún estímulo. Se suele clasificar como no fiable una prueba con una tasa de falsos positivos superior al 33%.

#### B. Tasa de Falsos Negativos (FN):

Cuando un paciente no responde a un estímulo presentado en una posición en la que sí ha respondido previamente a la presentación de

un estímulo más tenue, se denomina falso negativo. Una tasa de FN superior al 33% sugiere falta de fiabilidad de la prueba.

Debe considerarse, sin embargo, que en pacientes con una pérdida significativa de campo visual o con escotomas profundos una alta tasa de FN puede deberse a la presentación de estímulos en los límites del escotoma, donde la fluctuación del umbral es elevada.

C. Pérdidas de fijación (PF):

Una alta tasa de pérdidas de fijación suele ser indicativo de una escasa concentración o una mala comprensión de las instrucciones de la prueba. La mayoría de los perímetros incorporan sistemas de detección automática de las pérdidas de fijación, bien mediante la detección de la mancha ciega o mediante un sistema de rastreo de movimientos oculares.<sup>19</sup> La mala localización de la mancha ciega al inicio de la prueba por parte del dispositivo y pequeños movimientos de la cabeza a lo largo de la prueba pueden provocar un aumento de FL detectadas sin deberse a pérdidas de fijación reales.

*2.5.2.3. Otros factores que pueden afectar a la fiabilidad del campo visual:*

A. Efecto aprendizaje:

Para el seguimiento del glaucoma, es imprescindible obtener un buen campo visual basal. Para ello, deben obtenerse inicialmente al menos dos campos visuales; observándose frecuentemente una

mejoría sustancial del segundo respecto al primero, debido al efecto aprendizaje. Si se encuentran diferencias importantes, debe realizarse un tercero.<sup>96</sup>

B. Diámetro pupilar<sup>94</sup>:

En pupilas de <2,5 mm de diámetro la luz se difracta en el borde pupilar, limitando la resolución. El diámetro pupilar mínimo recomendado para que la prueba sea valorable es 3 mm.

C. Opacidad de medios y defecto refractivo:

En ambos casos producen una disminución de la sensibilidad a la luz de forma uniforme a través del campo visual.

D. Efecto fatiga<sup>97</sup>:

El efecto del tiempo excesivo de duración de la prueba afecta principalmente a las zonas más dañadas del campo visual, dando lugar a la aparición de defectos más profundos.

#### *2.5.2.4. Índices*

A. Defecto Medio o Desviación Media (MD):

Se trata de la diferencia media entre los valores normales de sensibilidad en función de la edad y los valores de umbral

registrados en los distintos puntos del test. Se expresa en dB.<sup>19</sup>

B. Desviación Estándar del Patrón o Pérdida de varianza (PSD/LV):

Miden la presencia de defecto focal.

C. Visual Field Index (VFI) de Humphrey:

Valor similar al MD pero ponderado, de manera que los puntos centrales tienen más valor en el total que los periféricos, y se expresa en tanto por ciento.<sup>19</sup>

D. Glaucoma Hemifield Test (GHT) de Humphrey:

Parámetro basado en que los defectos campimétricos en glaucoma, especialmente los precoces, suelen estar restringidos a uno de los hemicampos verticales; por lo que las diferencias de sensibilidad entre éstos pueden emplearse para distinguir los campos visuales glaucomatosos.

Para ello, este test compara agrupaciones de puntos situados a un lado del meridiano vertical con los puntos especulares del lado opuesto, basándose en la anatomía de la capa de fibras nerviosas en la retina.

GHT tiene una reproducibilidad intersesión elevada, una sensibilidad de 78-100% y una especificidad de 80-100%.<sup>98,99,100</sup>

Proporciona una clasificación de campos visuales de la siguiente manera:

D.1. “Dentro de límites normales”

D.2. “Fuera de límites normales”: Si la sensibilidad en una o más de las 5 zonas de la parte superior del campo visual difieren de las del área inferior con significación  $p < 0,01$ .

D.3. “Caso dudoso” Cuando dicha diferencia tiene una significación  $p < 0,01$  pero no llega a  $0,01$ .

D.4. “Reducción generalizada de sensibilidad” o “Sensibilidad anormalmente alta” Cuando incluso los mejores puntos del test están tan por debajo o por encima que solo se encontrarían en el 5% de los sujetos normales.

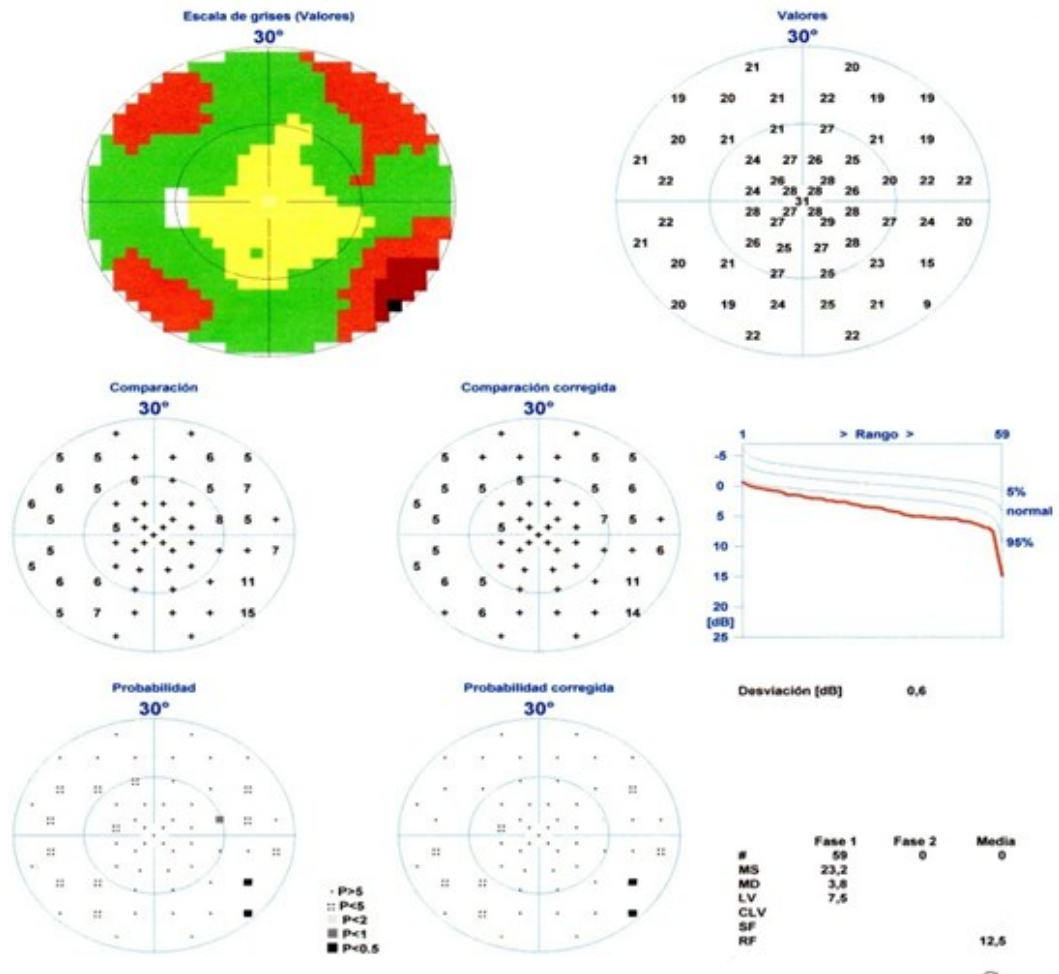
E. Curva de Bebié

Resumen gráfico de la pérdida de sensibilidad difusa y localizada ofrecida por Octopus, de modo que en la pérdida difusa la curva está deprimida pero paralela a la curva de normalidad proporcionada, mientras que en el defecto focal solo parte de la curva está deprimida con respecto a la normalidad.<sup>19</sup>

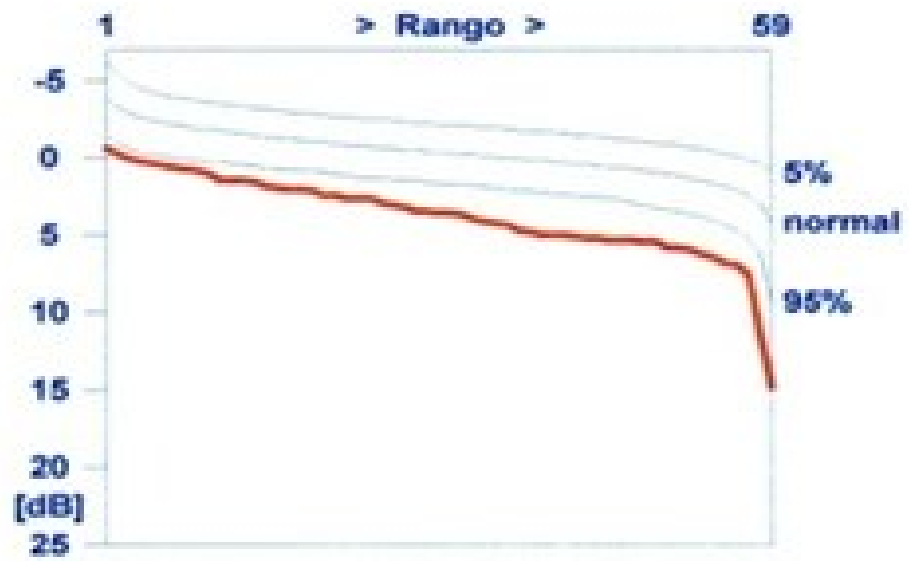
Los puntos estudiados del campo visual se distribuyen en relación a la profundidad de su defecto respecto al nivel normal esperado, de

forma que los puntos con menor defecto se localizarán a la izquierda, y los de mayor defecto progresivamente hacia la derecha.

Así, una caída brusca de la curva hacia la derecha será indicativa de un defecto focal.<sup>101</sup>



*Impresión de perimetría TOP-G1 de Octopus. Muestra la escala de grises, mapa numérico de valores, comparaciones y correcciones y curva de Bébié.*



Desviación [dB] 0,6

*Detalle de la curva de Bebié.*



# OBJETIVOS, JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

## 1. Justificación

En el momento del inicio de esta tesis no existían estudios para evaluar la reproducibilidad, capacidad diagnóstica ni correlación con otras pruebas de diagnóstico del glaucoma con el programa 24.2 Asta-Standard de HEP.

## 2. Hipótesis de trabajo y objetivos

Antes de la aplicación en la clínica diaria de una nueva herramienta de diagnóstico de glaucoma, es necesario evaluar su fiabilidad y reproducibilidad, así como determinar su capacidad diagnóstica en comparación con otras herramientas ya comercializadas. En el caso de perimetrías, se tiende a comparar sus resultados con la perimetría BB convencional.

## 3. Objetivo

El objetivo de este estudio es evaluar la reproducibilidad, capacidad diagnóstica y correlación con otras pruebas funcionales y estructurales en el diagnóstico del glaucoma del programa 24.2 Asta-Standard de HEP.

Los objetivos concretos de esta tesis doctoral son los siguientes:

- 1.- Evaluar la fiabilidad de la prueba determinando la reproducibilidad inter e intraobservador del programa 24.2 Asta-Standard de HEP, de los parámetros globales (MD, PSD) y los índices de fiabilidad (FL, FP, FN)

- 2.- Evaluar la correlación de la sensibilidad retiniana medida con HEP con el grosor de la capa de fibras nerviosas (CFNR) peripapilar medido con OCT de dominio espectral.
- 3.- Evaluar la correlación de los parámetros perimétricos MD y PSD de HEP con sus análogos MD y LV/sLV de Octopus.
- 4.- Determinar la rentabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad y áreas bajo la curva ROC) de los distintos índices perimétricos diagnósticos proporcionados por HEP: MD, PSD, GHT, sensibilidad retiniana por sectores.
- 5.- Comparar la rentabilidad diagnóstica del MD y PSD de HEP con sus análogos DM LV de Octopus.
- 6.- Comparar la rentabilidad diagnóstica del parámetro de clasificación automático GHT con el clasificador automático de CFNR peripapilar de OCT Spectralis.
- 7.- Comparar la rentabilidad diagnóstica de la sensibilidad retiniana por sectores determinada con HEP con el grosor de CFNR peripapilar por sectores determinada con OCT Spectralis.



# SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

## 1. Sujetos

Se ha estudiado un grupo de sujetos constituido por pacientes con glaucoma y controles sanos, a los que se ha realizado perimetría HEP 24.2 Asta-Standard, perimetría Octopus TOP G1 y/u OCT de CFNR peripapilar.

El protocolo del estudio fue remitido y aceptado por el Comité de Ética de nuestro centro, y se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Durante el reclutamiento se excluyó a los sujetos sin experiencia perimétrica previa, definida como al menos 3 campos visuales consecutivos reproducibles (Programa G1 de Octopus; Haag-Streit AG, Bern, Switzerland), a aquellos pacientes glaucomatosos con evidencia o sospecha de progresión, con presión intraocular (PIO) por encima de 21 mmHg y a sujetos con otras enfermedades oculares o sistémicas que pudiesen interferir en la realización de las pruebas. También se excluyó a los sujetos con defectos refractivos superiores a 6 dioptrías de esfera y/o 3 de cilindro. En el grupo de sujetos con glaucoma, se incluyeron solo pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, con tratamiento médico hipotensor o cirugías antiglaucomatosas previas.

Se reclutaron 196 ojos de 196 sujetos. 123 eran sujetos sanos y 73 estaban diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto.

Se entregó una hoja de información y se obtuvo un consentimiento informado de cada sujeto.

*Consentimiento informado (Anexo 1)*

## 2. Exploración oftalmológica

Se realizó una exploración oftalmológica completa a todos los participantes, incluyendo determinación de mejor agudeza visual corregida, examen en lámpara de hendidura, medición de presión intraocular con tonometría de Goldmann y exploración del fondo de ojo, y se seleccionó uno de los dos ojos de cada participante de manera aleatoria.

De todos los voluntarios reclutados para este estudio, 115 sanos y 63 glaucomatosos completaron todas las pruebas necesarias para el estudio de correlación y rentabilidad diagnóstica de índices perimétricos con el espesor de la CFNR con OCT.

De forma paralela se analizó la reproducibilidad de la perimetría HEP, realizando la prueba perimétrica a 21 pacientes glaucomatosos y 32 controles sanos, que formaron parte del estudio de reproducibilidad intraobservador. Además, se evaluó la reproducibilidad interobservador en los 32 voluntarios sanos.

A todos los sujetos seleccionados se les realizó un primer examen de campo visual con el HEP que no fue tenido en cuenta en ninguno de los análisis, con el fin de minimizar el efecto aprendizaje.

Los pacientes incluidos en los estudios de reproducibilidad (21 glaucomatosos y 32 sanos) fueron evaluados prospectivamente y de forma consecutiva utilizando el programa SAP-III ASTA-Standard 24.2 del HEP en dos sesiones (S1 y S2)

realizadas por el mismo examinador, y con una separación entre sesiones siempre inferior a un mes. Así mismo, se determinó la reproducibilidad interobservador e intrasesión en el grupo control Constituido por los 32 voluntarios sanos. Para ello, dos evaluadores diferentes (EX1 y EX2) realizaron cada uno dos sesiones de perimetría a este grupo control.

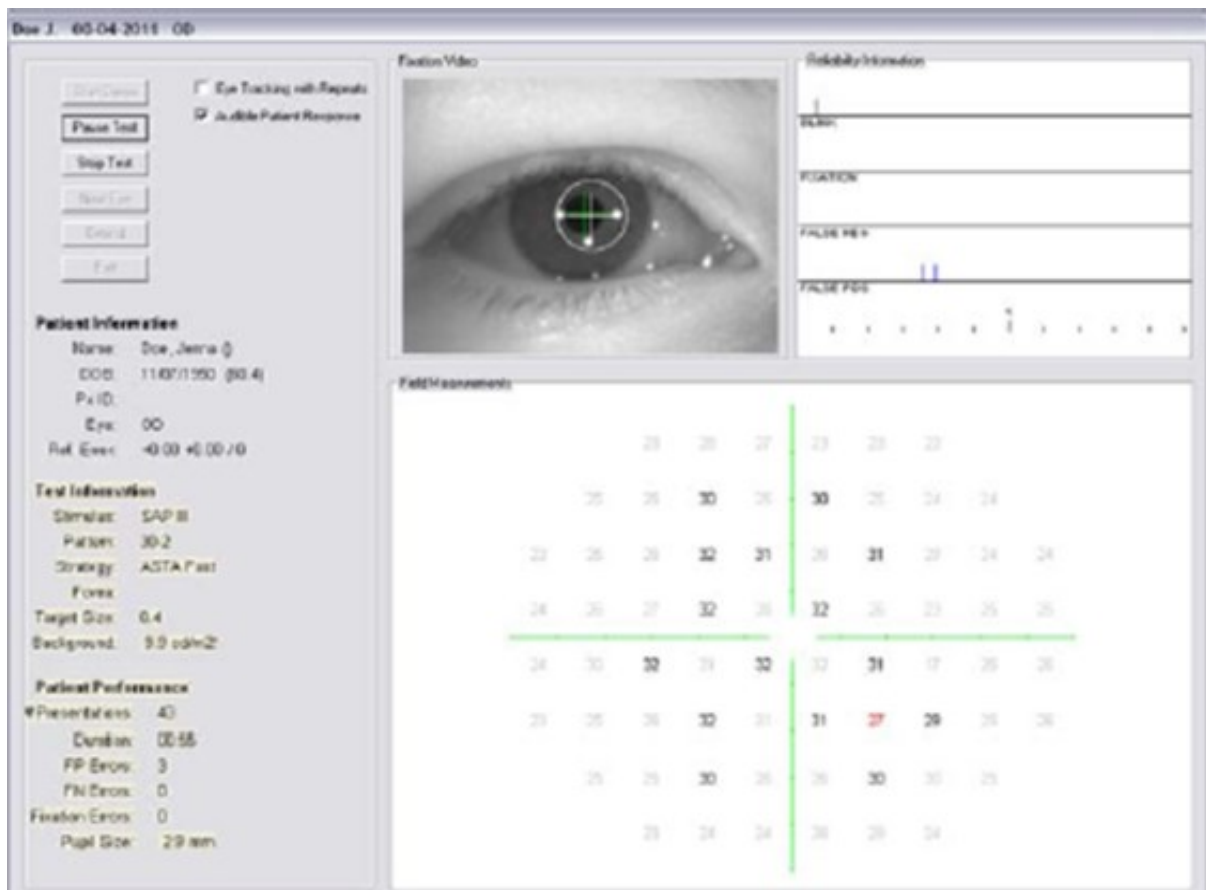
Los ojos incluidos en el estudio de correlación con el espesor de CFNR determinado con OCT de dominio espectral, así como para la evaluación y comparación de la rentabilidad diagnóstica de los índices de HEP y OCT (63 glaucomatosos y 115 sanos) fueron evaluados prospectivamente y de forma consecutiva utilizando el mismo programa del HEP y mediante OCT-SD con Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). En la mayoría de los casos ambas pruebas fueron realizadas el mismo día, y siempre con un intervalo máximo de un mes entre una y otra.

Los ojos incluidos en el estudio de correlación, evaluación y comparación de rentabilidad diagnóstica de los índices de HEP y TOP (64 ojos sanos y 73 con glaucoma) realizaron además una campimetría TOP G1 con Octopus 1-2-3, siempre en un intervalo de menos de un mes desde la campimetría HEP.

### **3. SAP-III ASTA-Standard 24.2**

Se realizó con el Heidelberg Edge Perimeter (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

El perímetro Heidelberg Edge Perimeter (HEP) fue presentado por primera vez en el Congreso Mundial de Glaucoma de Singapur en 2007. Este equipo puede emplearse individualmente o como complemento para HRT III (Heidelberg Retina Tomograph). Ofrece un conjunto de análisis estándar para el campo visual central de 10º, 24º y 30º, así como también una extensión a la periferia de hasta 60º (100 puntos), y combina en un mismo aparato la posibilidad de emplear un estímulo denominado FDF (Flicker-Defined-Form) para el diagnóstico precoz del glaucoma<sup>9</sup> o la tecnología tradicional SAP (Standard Automated Perimetry), más adecuada para la evaluación y seguimiento de glaucomas moderados y avanzados y pacientes con enfermedades retinianas y déficits neurológicos o alteraciones del nervio óptico.<sup>8,9</sup>



*Monitor de HEP durante la realización de la prueba. Permite al examinador controlar la posición y movimientos oculares, y muestra qué punto del campo visual se está explorando en tiempo real.*

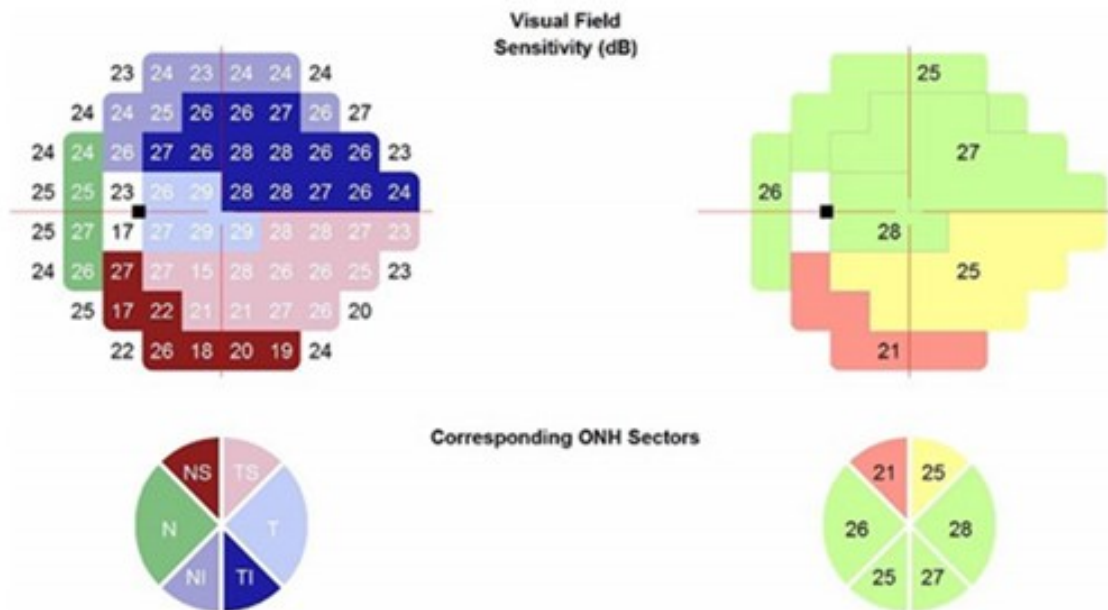
En particular, HEP ofrece una perimetría SAP blanco sobre blanco única que emplea un estímulo de tamaño III de Goldmann en el rango de 40 a 16 dB, mientras que entre 15 y 0 dB el tamaño del estímulo se incrementa a tamaño V de Goldmann. Este incremento del tamaño del estímulo podría mejorar la reproducibilidad en campos visuales con regiones de sensibilidad disminuída.<sup>102</sup>

La tecnología SAP emplea un estímulo de contraste diferencial que consiste en una luz blanca presentada sobre un fondo blanco (blanco sobre blanco)<sup>6,7</sup>. Se realizó una prueba de umbral completo (24.2), con un tamaño de estímulo de III en la escala de Goldmann (diámetro de 0,43º) en el rango de 40 a 16 dB y de V entre 15 y 0dB, y se determinó el umbral de contraste con el algoritmo ASTA (Adaptative Staircase Thresholding Algorithm)- Standard, en el cual se determina la sensibilidad en un punto clave en la posición 9ºx9º en cada cuadrante mediante una escala de 4-2-2 dB, y la sensibilidad estimada se toma como punto de inicio para las localizaciones vecinas con una escala de 2-2 dB, con una rápida finalización cuando la determinación está dentro de lo esperado para la edad.

Los puntos se comprueban si parecen ser significativamente distintos de las localizaciones vecinas o muestran una reducción notable de la sensibilidad.

Solo se consideran puntos vecinos dentro del mismo hemisferio, sin cruzar la línea horizontal.

Tanto la sensibilidad retiniana como los valores Desviación Media (MD) y Desviación Estándar del Patrón (PSD) son cuantificados en decibelios (dB). Para el estudio de correlación los puntos explorados fueron divididos automáticamente en 6 sectores concordantes con los cuadrantes de la CFNR de OCT.



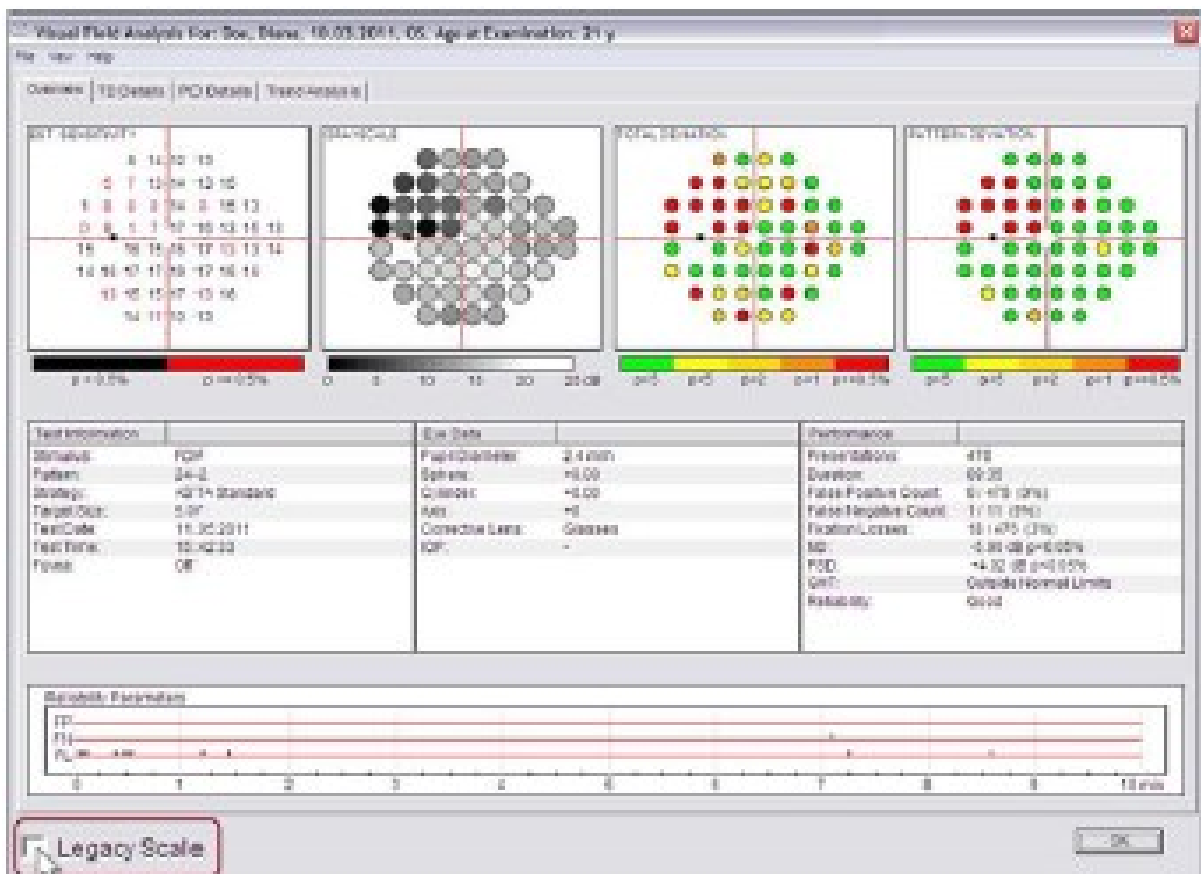
*Informe de campo visual que muestra la sensibilidad retiniana media en cada área y los sectores correspondientes de la capa de fibras nerviosas.<sup>105</sup>*

La fiabilidad de la prueba se midió detectando el número de Pérdidas de Fijación (FL), Falsos Positivos (FP) y Falsos Negativos (FN), denominándose FP a la respuesta del paciente en ausencia de estímulo y FN a la ausencia de respuesta del paciente a un estímulo por encima de su umbral previamente detectado.

Esta prueba produce un análisis denominado Glaucoma Hemifield Test (GHT) o test de glaucoma por hemicampos que compara los defectos locales en zonas del hemicampo superior con las zonas simétricas del hemicampo inferior, y puede dar lugar a distintos resultados:

- “Dentro de límites normales”

- “Fuera de límites normales” Si la sensibilidad en una o más de las 5 zonas de la parte superior del campo visual difieren de las del área inferior con significación  $p < 0,01$ .
- “Caso dudoso” Cuando dicha diferencia tiene una significación  $p < 0,01$  pero no llega a 0,01
- “Reducción generalizada de sensibilidad” o “Sensibilidad anormalmente alta” Cuando incluso la sensibilidad de los mejores puntos del test está tan por debajo o por encima que solo se encontrarían en el 5% de los sujetos normales.



*Pantalla de visualización de resultados de HEP.*

## 4. Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral Spectralis®

La OCT es una técnica de imagen no invasiva análoga a los ultrasonidos, excepto porque emplea luz reflejada en vez de sonido.<sup>60</sup> Permite obtener detalladas imágenes transversales de un tejido, en este caso la capa de fibras nerviosas de la retina, y determinar su grosor.

El Dominio Espectral (o Fourier) representa una mejora frente a la anterior versión de esta tecnología (el Dominio Temporal-TD), midiendo simultáneamente múltiples longitudes de onda de luz reflejada, obteniendo imágenes 100 veces más rápido que el TD (40000 imágenes por segundo).

El OCT *Spectralis*® incluye un sistema de seguimiento ocular que permite la captura de imágenes en tiempo real mientras se siguen los movimientos oculares, hipotéticamente reduciendo la variabilidad en las mediciones secundaria a artefactos por movimiento.<sup>103</sup>

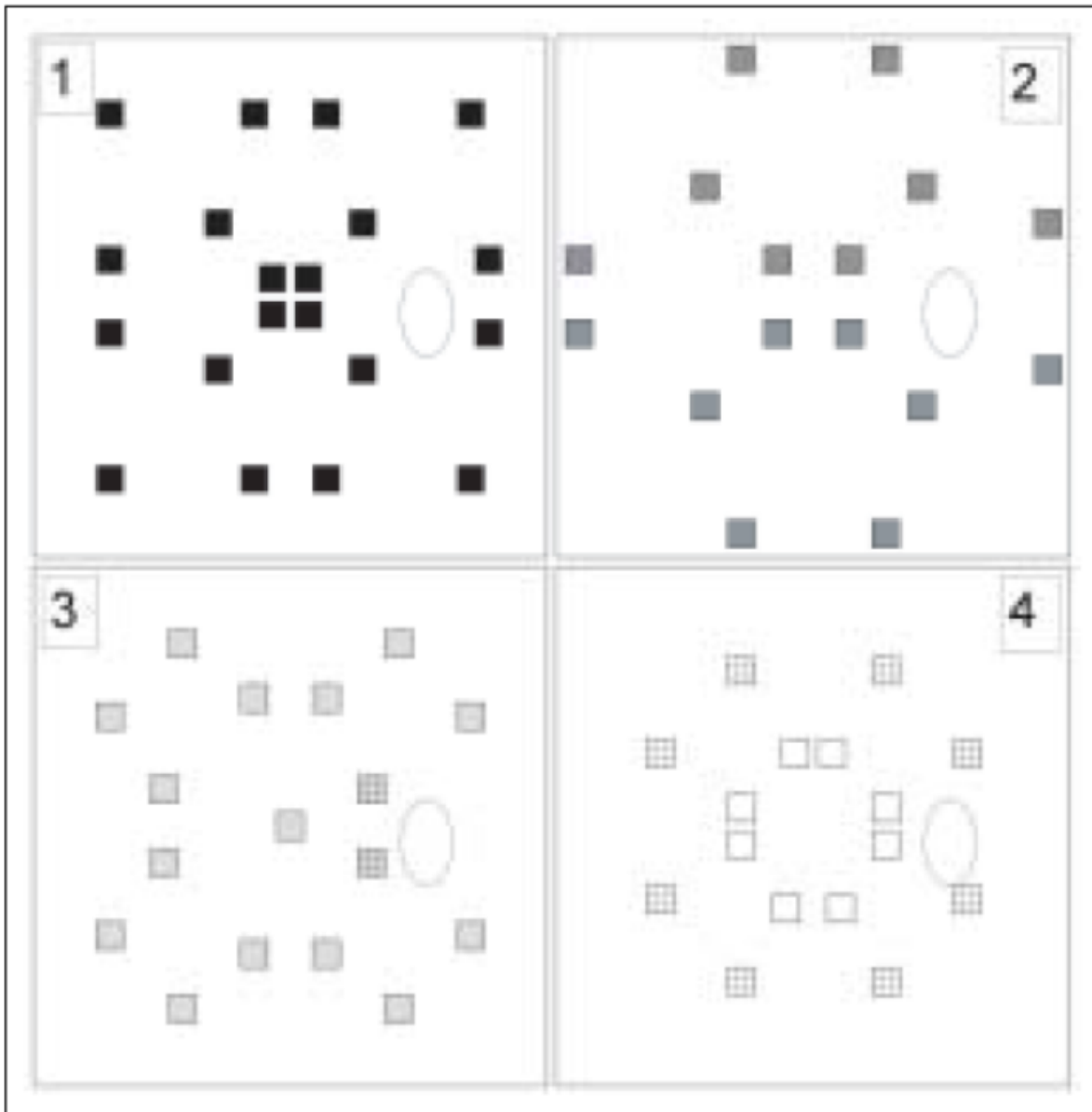
El grosor de la capa de fibras peripapilar se expresa en micras ( $\mu\text{m}$ ), y se divide en seis sectores: Nasal (N), superonasal (SN), superotemporal (ST), temporal (T), inferotemporal (IT) e inferonasal (IN); además de un parámetro global.

## 5. OCTOPUS 1-2-3 TOP G1

Frente a la perimetría estándar de umbral completo (Full Threshold FT) la perimetría orientada por tendencias (Tendency Oriented Perimetry TOP) relaciona las sensibilidades umbral de las diferentes localizaciones del campo visual, de manera que utiliza estas relaciones para estimar el umbral de los puntos vecinos, disminuyendo en gran medida el tiempo de exploración.<sup>10</sup>

El test comienza con la premisa de que el umbral del paciente es la mitad del valor normal, y a medida que progresa se va acercando a la verdadera sensibilidad umbral del sujeto. Cada punto del campo visual es explorado una sola vez, y el resultado se aplica a ese mismo punto y a los adyacentes.

La estrategia ha sido adaptada para las mallas 32 (regular) y G1 (irregular) del perímetro Octopus, de manera que la separación no es igual para todos los puntos. Las mallas son divididas en 4 sub-matrices con puntos repartidos de manera regular en el caso de 32 y simétrica en el caso de G1.<sup>11,12</sup>



*Puntos examinados en cada una de las cuatro fases del programa G1-TOP<sup>10</sup>*

Esta estrategia también detecta los FP y FN, pero no incluye un contador de FL. De todas formas, la fijación puede ser controlada por el examinador mediante el monitor incorporado. Además, un sistema de infrarrojos impide la presentación del estímulo cuando detecta movimientos del ojo.

## 6. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el programa de análisis estadístico IBM SPSS (versión 17.0; IBM Corp., Somers, NY) y Medcalc (versión 18; Medcalc Software, Ostend, Bélgica).

Para determinar la fiabilidad se analizaron los índices perimétricos MD, PSD y los parámetros de fiabilidad Pérdidas de Fijación, Falsos Positivos y Falsos Negativos, y se determinó la reproducibilidad interobservador en la S1 y S2 para el grupo control e intraobservador para el grupo control y el grupo glaucoma en S1 y S2 mediante análisis de concordancia determinando los Índices de Correlación Intraclase.

Se empleó la prueba *t de Student* para muestras independientes para evaluar las diferencias en cuanto a parámetros de fiabilidad de la perimetría del grupo control y del grupo glaucoma, y la prueba *t de Student* para muestras apareadas para hacer la comparación de los errores intersesión en cada uno de los grupos por separado.

La correlación entre los índices perimétricos y del espesor de CFNR se evaluó determinando los Coeficientes de correlación de Pearson ( $r$ ) entre los valores de grosor de CFNR peripapilar medidos con OCT y los valores de sensibilidad retiniana correspondientes en SAP. HEP realiza un análisis del campo visual dividiendo la sensibilidad retiniana en sectores y calculando un valor medio de

sensibilidad para cada uno. Se analizó a correlación correspondiente a cada sector. Se tomó el valor de  $p < 0,05$  como resultado estadísticamente significativo.

Para comparar las curvas ROC se empleó el test de Hanley&McNeil.



# RESULTADOS

## 1. Estudio I

Los datos demográficos de los grupos del estudio de reproducibilidad se muestran en la Tabla 1. La edad media del grupo de glaucoma fue de 61,81 (DS 12,956) y en el grupo control de 28,375 (DS 10,463). 14 pacientes del grupo de glaucoma (66,7%) y 24 del grupo control (75%) eran mujeres.

Los valores medios del MD y PSD con sus desviaciones típicas fueron (Tabla 2): MD media de los controles de  $-0,537 \pm 0,990$  en la S1 y  $-0,561 \pm 0,761$  en la S2, y PSD media de  $1,321 \pm 0,223$  en la S1 y  $1,306 \pm 0,243$  en la S2. En el grupo de glaucoma, La MD media fue de  $-6,515 \pm 6,228$  y  $-6,342 \pm 6,354$  respectivamente en las S1 y 2, y la PSD media de  $4,80 \pm 3,519$  en la S1 y de  $4,408 \pm 3,321$  en la S2.

En cuanto a la fiabilidad, en la Tabla 3.1 se recogen los porcentajes de pérdidas de fijación (FL), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) en los grupos control y glaucoma en ambas sesiones, con sus desviaciones estándar. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio en el porcentaje de falsos negativos, tanto en la S1 como en la S2. No se hallaron diferencias en el porcentaje de FP ni de FL.

Al comparar la S1 con la S2 por separado en el grupo control (Tabla 3.2) y grupo glaucoma (Tabla 3.3), no se hallaron diferencias significativas en los porcentajes de FL ni FP cometidos en ninguno de los dos grupos de estudio,

con valores de p respectivamente de 0,449 y 0,812 en el grupo control y de 0,564 y 0,803 en el grupo glaucoma. En el grupo control, se encontraron diferencias significativas entre los FN de la S1 y de la S2 (valor de  $p=0,039$ ), aunque no se encontró esta diferencia en el grupo glaucoma ( $p=0,054$ ).

En el estudio interobservador en el grupo control, los valores para el EX2 fueron MD media S1  $-0,519\pm 0,830$  y S2  $-0,456\pm 0,839$ , y PSD media S1  $1,289\pm 0,273$  y S2  $1,264\pm 0,202$ .

En la Tabla 4 se pueden ver los valores de reproducibilidad interobservador en S1 y S2 en el grupo control. El ICC de la MD entre EX1 y EX2 fue de 0.634 (IC95% 0,368-0,804) en S1 y de 0.765 (IC95% 0,574-0,878) en S2; y los ICC de la PSD entre EX1 y EX2 fueron respectivamente 0.022 (IC95% -0,335-0,368) y 0.480 (IC95% 0,167-0,706).

Los Coeficientes de Correlación Intraclase (ICC) entre sesión 1 y 2 encontrados se muestran en la Tabla 5. El ICC para MD fue de 0,690 (IC95% 0,458-0,835) y 0,972 (CI95% 0,934–0,989) para los controles y para los pacientes glaucomatosos respectivamente, y en cuanto al PSD los ICC fueron de 0,257 (IC95% -0,092-0,551) para los controles y 0,958 (CI95% 0,900–0,989) en el grupo de glaucoma.

Tabla 1. *Datos demográficos de los grupos de estudio I: Edad media con su desviación estándar y distribución en función del sexo.*

	Glaucoma (n=21)	Controles (n=32)
Edad media (DS)	61,81 (12,956)	28,375 (10,463)
Mujeres (%)	14 (66,7%)	24 (75%)

Tabla 2. *MD, PSD medios con sus desviaciones estándar en controles y glaucomas en la sesión 1 y la sesión 2.*

	MD (DS)	PSD (DS)
Control SES1	-0,54 (0,99)	1,32 (0,22)
Control SES2	-0,56 (0,76)	1,31 (0,24)
Glaucoma SES1	-6,51 (6,23)	4,80 (3,52)
Glaucoma SES2	-6,34 (6,35)	4,41 (3,32)

Tabla 3.1 % de FL, FN y FP en sesión 1 y 2 grupo control y glaucoma.

	FL1%	FP1%	FN1%
Control	3,17±8,55	0,37±0,49	2,63±7,19
Glaucoma	5±5,10	0,57±0,92	17,67±18,62
p	0,871	0,099	<0,0001
	FL2%	FP2%	FN2%
Control	4,17±10,37	0,34±0,48	0,06±0,24
Glaucoma	4,62±5,13	0,62±0,50	11±11,18
p	0,679	0,589	<0,001

Tabla 3.2. *Comparación de errores entre la S1 y S2 en el grupo control*

% errores (control)	Media $\pm$ DS	p
FL1%	3,17 $\pm$ 8,56	0,449
FL2%	4,17 $\pm$ 10,37	
FP1%	0,37 $\pm$ 0,49	0,812
FP2%	0,34 $\pm$ 0,48	
FN1%	2,63 $\pm$ 7,19	0,039
FN2%	0,60 $\pm$ 0,24	

Tabla 3.3. *Comparación de errores entre la S1 y S2 en el grupo glaucoma*

% errores (glaucoma)	Media $\pm$ DS	p
FL1%	5 $\pm$ 5,10	0,564
FL2%	4,62 $\pm$ 5,13	
FP1%	0,57 $\pm$ 0,93	0,803
FP2%	0,62 $\pm$ 0,50	
FN1%	17,67 $\pm$ 18,62	0,054
FN2%	11 $\pm$ 11,18	

Tabla 4. *Reproducibilidad interobservador en el grupo control.*

	ICC S1 EX1/EX2	ICC S2 EX1/EX2
MD control (IC <sub>95%</sub> )	0,634 (0,368-0,804)	0,765 (0,574-0,878)
PSD control (IC <sub>95%</sub> )	0,022 (-0,335-0,368)	0,480 (0,167-0,706)

Coefficientes de Correlación Intraclase con sus Intervalos de Confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>) del MD y PSD en controles en las sesiones 1 y 2 (S1 y S2) entre los examinadores 1 y 2 (EX1 y 2).

Tabla 5. *Reproducibilidad intersesión.*

	ICC MD (IC <sub>95%</sub> )	ICC PSD (IC <sub>95%</sub> )
Control S1/S2	0,690 (0,458-0,835)	0,257 (-0,092-0,551)
Glaucoma S1/S2	0,972 (0,934-0,989)	0,958 (0,900-0,989)

Coefficientes de Correlación Intraclase con sus Intervalos de Confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>) del MD y PSD en controles y glaucomas entre la sesión 1 y la sesión 2.

## 2. Estudio II

Los datos demográficos del estudio de correlación se muestran en la (Tabla 6). La edad media en el grupo control fue de 65,88 años con una desviación estándar de 10,3 años, y en el grupo glaucoma 70,09 con desviación estándar de 11,25. La comparación de medias de ambos grupos mediante la *t de Student* demostró la ausencia de diferencias con una significación de 0,531.

En cuanto a la distribución por sexos de los sujetos, eran mujeres 71 en el grupo control (61,7%) y 41 en el de glaucoma (65,1%), y tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de *Chi cuadrado* (p 0,746).

Se determinó el valor medio de MD y PSD y el valor medio de OCT-G en todos los sujetos, y se realizó la prueba de *t de Student* de comparación de medias entre el grupo control y el grupo glaucoma, encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p<0,001) tanto para MD como para PSD y OCT-G (Tabla 7).

En la tabla 8.1 se muestran los valores medios con su desviación estándar de MD y OCT-G en el análisis global, en el grupo control y el grupo glaucoma, junto con sus coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y el valor de p, y en la tabla 8.2 los mismos parámetros con respecto a la correlación PSD/OCT-G.

En el análisis global el valor medio de MD fue de -3,1 (DS 4,56) y de OCT-G 86,41 (DS 17,41). El coeficiente de correlación de Pearson entre ambos fue de

0,656, con un valor de  $p < 0,001$ . El valor medio de PSD fue de 2,83 (DS 4,153) y su coeficiente de correlación con OCT-G de -0,478 ( $p < 0,001$ ).

En cuanto al grupo control, los valores medios de MD y OCT-G fueron respectivamente de -1,04 (DS 1,14) y 95,26 (DS 11,59), con un coeficiente de correlación de 0,130 y valor de  $p=0,164$ . El valor medio de PSD en el grupo control fue de 1,42 (0,538) y su coeficiente de correlación con OCT-G fue de -0,157 ( $p=0,094$ ).

Por último, en el grupo glaucoma los valores medios fueron de -6,85 (DS 5,9) para MD y 69,98 (DS 14,19) para OCT-G, hallándose un coeficiente de correlación de Pearson entre ambos de 0,594 y un nivel de significación  $p < 0,001$ . En cuanto a PSD, su valor medio fue de 5,4 (SD 6,19), su coeficiente de Pearson con OCT-G de -0,352 y la significación estadística de la correlación fue de 0,005.

Las Figuras 1.1, 1.2 y 1.3 ilustran la correlación entre MD y OCT-G en cada uno de los grupos de estudio mediante gráficas de dispersión.

Las figuras 2.1, 2.2 y 2.3 ilustran la correlación de PSD con OCT-G.

Además, realizamos el análisis de correlación por sectores.

La tabla 9 recoge los valores de sensibilidad retiniana media medida con HEP en cada uno de los distintos sectores, con sus respectivas desviaciones estándar, tanto en el grupo control como en el de pacientes con glaucoma. En todos los

sectores se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la sensibilidad media de ambos grupos de estudio.

En la Tabla 10 se encuentran los valores medios de grosor de CFNR peripapilar medidas con OCT y sus desviaciones estándar en cada sector. Para este parámetro también se encontraron diferencias significativas en todos los sectores.

Las tablas 9 y 10 se ilustran, respectivamente, con las figuras 3.1 y 3.2.

Por último, en la tabla 11 se recogen los coeficientes de correlación de Pearson resultantes de comparar los valores de sensibilidad retiniana con los de grosor de CFNR en cada uno de los sectores, habiéndose analizado tanto el conjunto de los sujetos, como cada grupo de estudio por separado.

En el análisis global de los 178 participantes, las correlaciones más altas se encontraron en los sectores TI (0,749) y TS (0,617), siendo la menor la del sector T (0,188), si bien los coeficientes de Pearson de todos los sectores fueron positivos y estadísticamente significativos (valor de  $p \leq 0,001$ ).

En el grupo control, sin embargo, se hallaron correlaciones mucho más débiles, siendo la mayor la del sector N (0,270) y nuevamente la menor la del sector T (-0,012), que muestra incluso una correlación ligeramente negativa. Solo se pudo determinar la significación estadística de las correlaciones en los sectores N, TS y TI ( $p \leq 0,05$ ).

En el grupo glaucoma se hallaron correlaciones positivas y estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) en todos los sectores excepto el T, siendo las más fuertes la del sector TI (0,686) y NI (0,562).

Estas correlaciones se ilustran en la figura 4.

Tabla 6. *Datos demográficos estudio II*

	Control (n 115)	Glaucoma (n 63)	p
Edad media (DS)	65,88 (10,30)	70,09 (11,25)	0,531
Total mujeres (%)	71 (61,7%)	41 (65,1%)	0,746

Tabla 7. *Comparación de medias tanto de MD y PSD como de OCT-G entre el grupo control y el grupo glaucoma, con su nivel de significación.*

	Control	Glaucoma	Significación
MD medio (DS)	-1,04 (1,14)	-6,85 (5,9)	<0,001
PSD medio (DS)	1,42 (0,538)	5,4 (6,19)	<0,001
OCT-G medio (DS)	95,26 (11,59)	69,98 (14,19)	<0,001

Tabla 8.1. *Valores medios de MD y OCT-G con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p.*

	Variable	Media (DS)	r (Pearson)	Significación
Global	MD	-3,1 (4,56)	0,656	<0,001
	OCT-G	86,41 (17,41)		
Control	MD	-1,04 (1,14)	0,130	0,164
	OCT-G	95,26 (11,59)		
Glaucoma	MD	-6,85 (5,9)	0,594	<0,001
	OCT-G	69,98 (14,19)		

Tabla 8.2. *Valores medios de PSD y OCT-G con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p.*

	Variable	Media (DS)	r (Pearson)	Significación
Global	PSD	2,83 (4,15)	-0,478	<0,001
	OCT-G	86,41 (17,41)		
Control	PSD	1,42 (0,538)	-0,157	0,094
	OCT-G	95,26 (11,59)		
Glaucoma	PSD	5,4 (6,19)	-0,352	0,005
	OCT-G	69,98 (14,19)		

Figura 1.1. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre MD y OCT-G en el grupo global.*

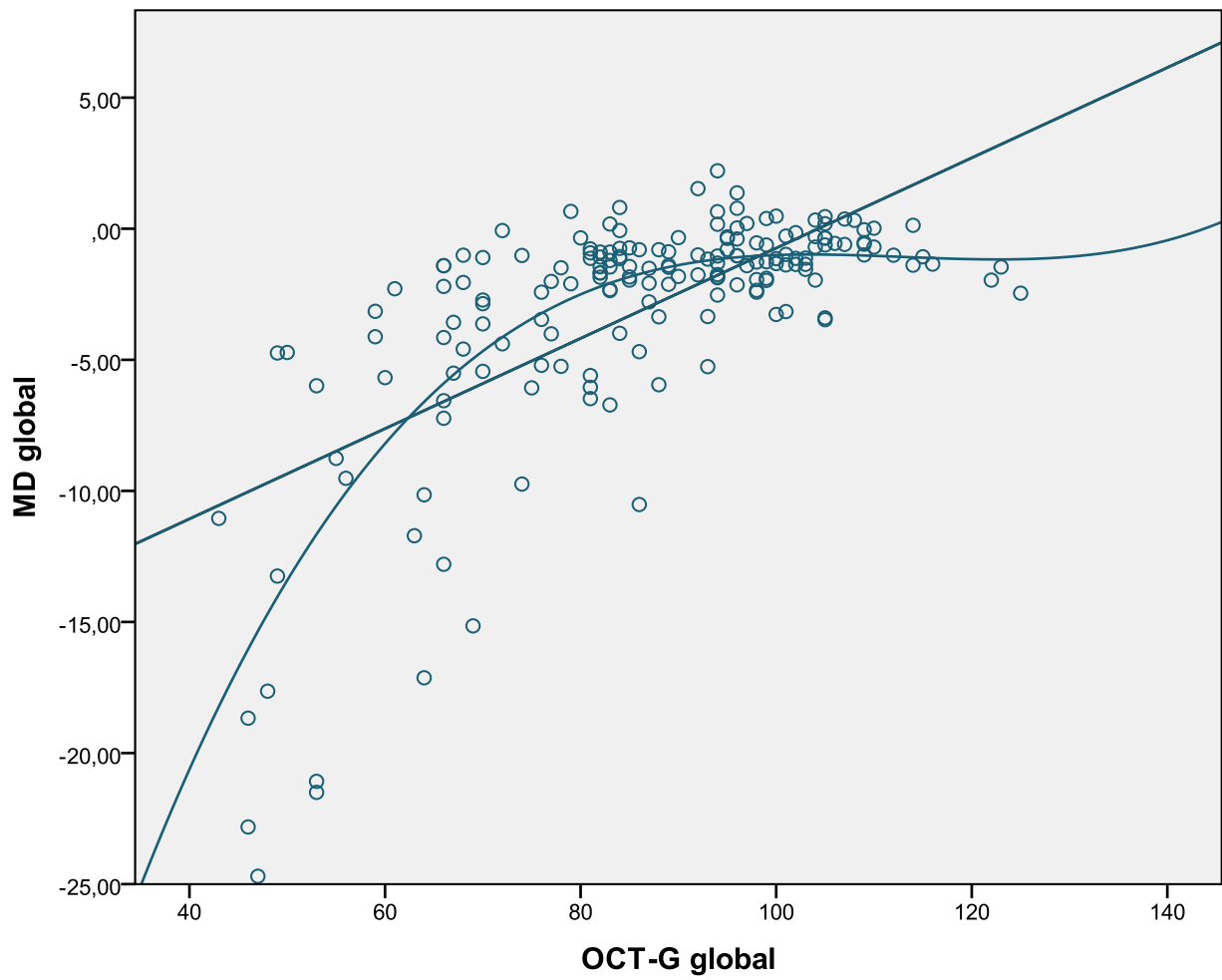


Figura 1.2. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre MD y OCT-G en el grupo control.*

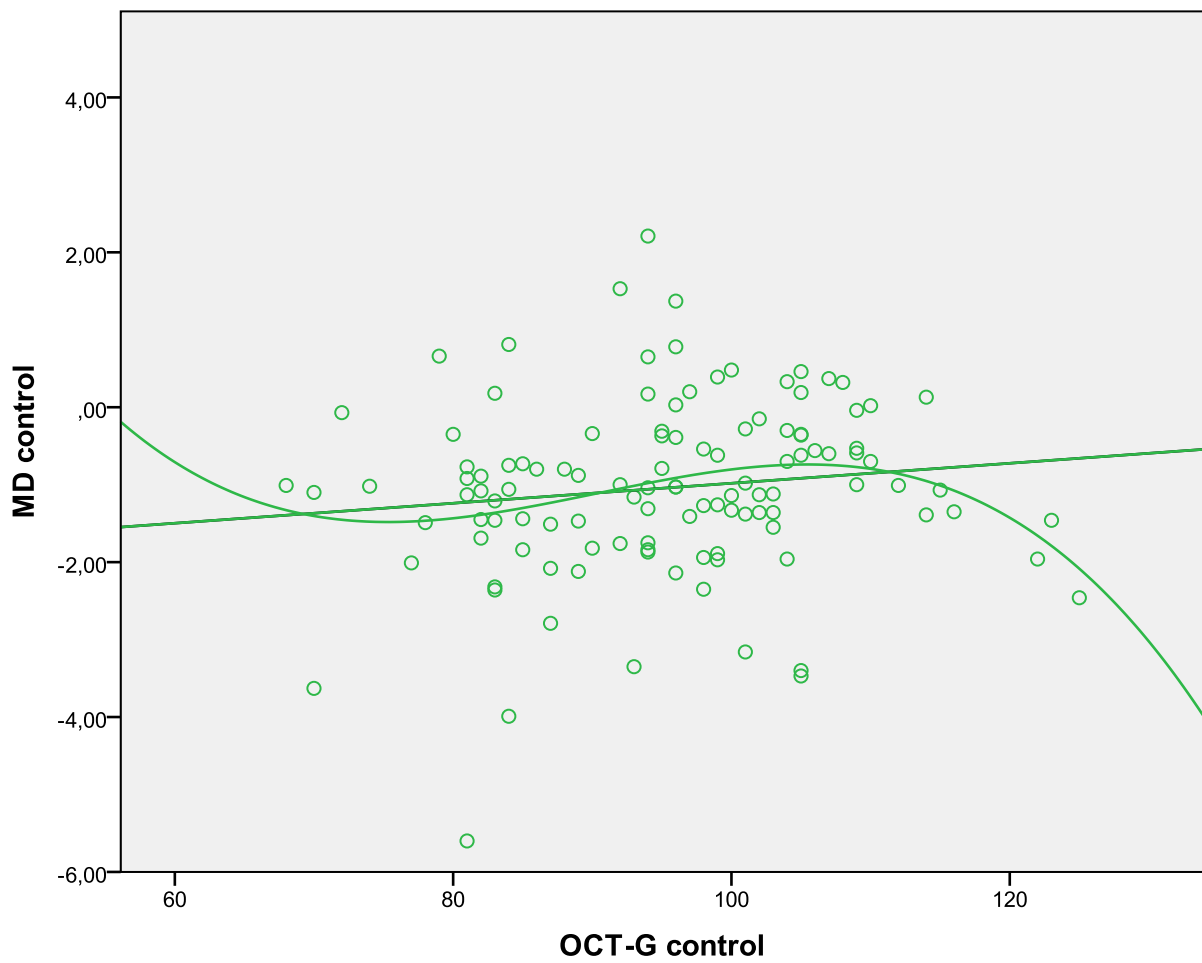


Figura 1.3. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre MD y OCT-G en el grupo glaucoma.

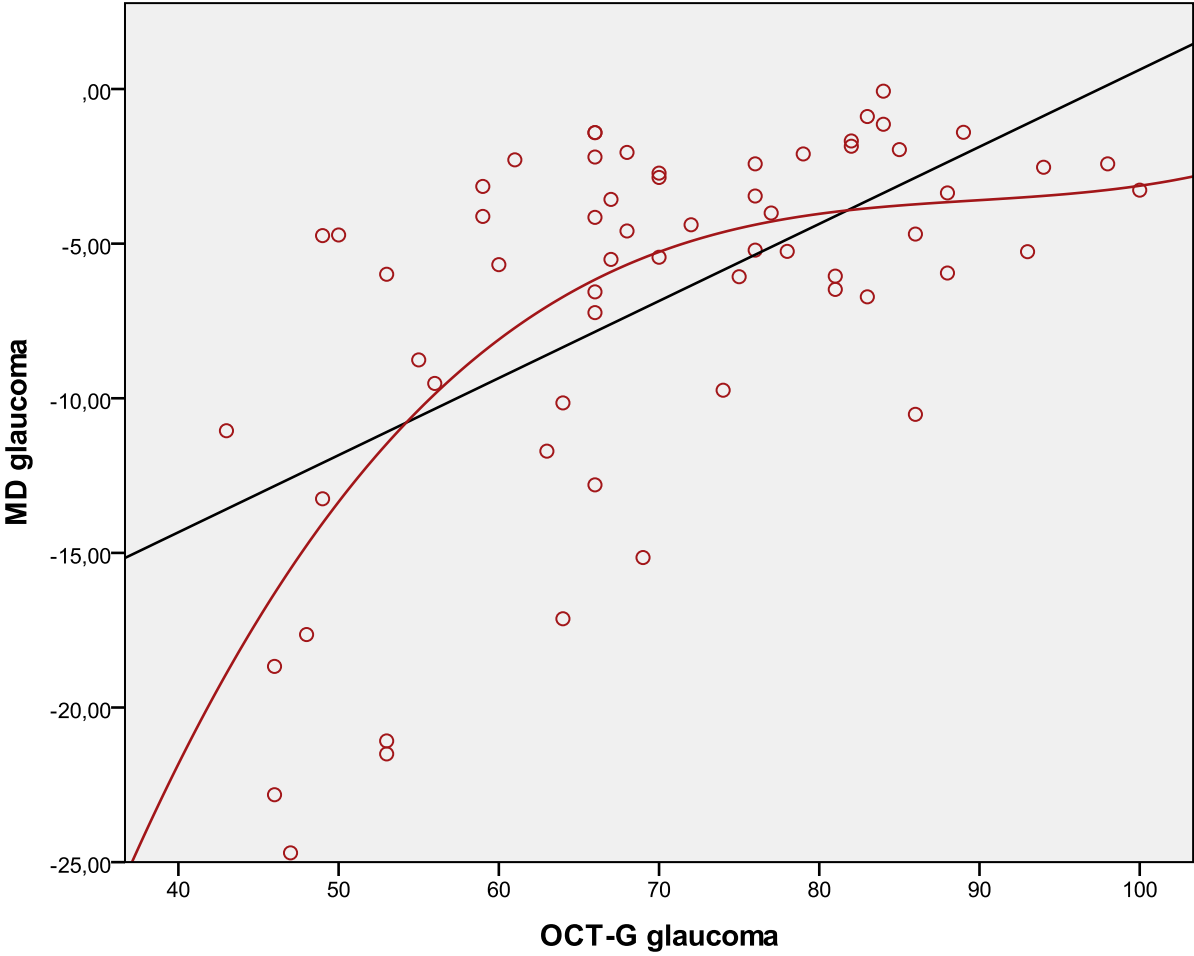


Figura 2.1. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre PSD y OCT-G en el grupo global.*

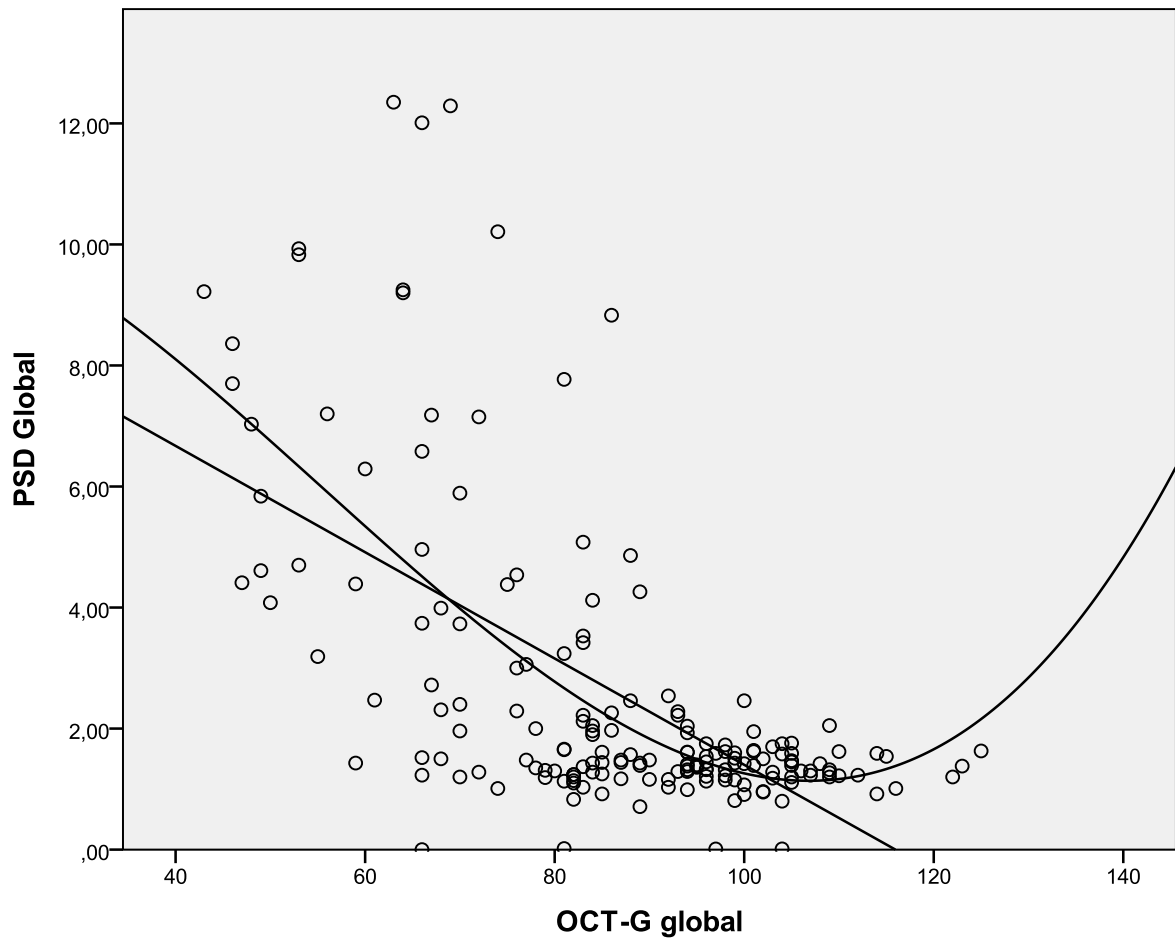


Figura 2.2. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre PSD y OCT-G en el grupo control.

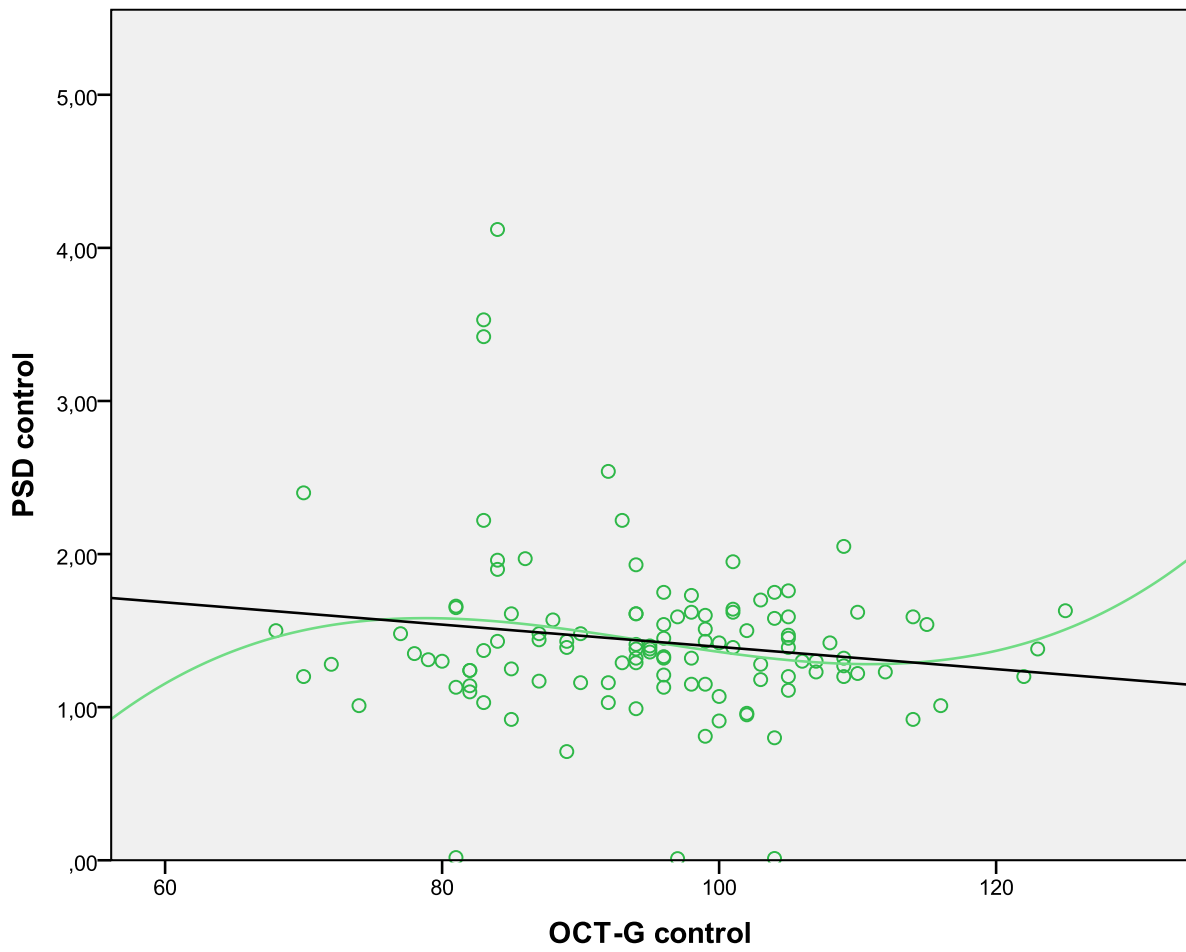


Figura 2.3. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre PSD y OCT-G en el grupo glaucoma.

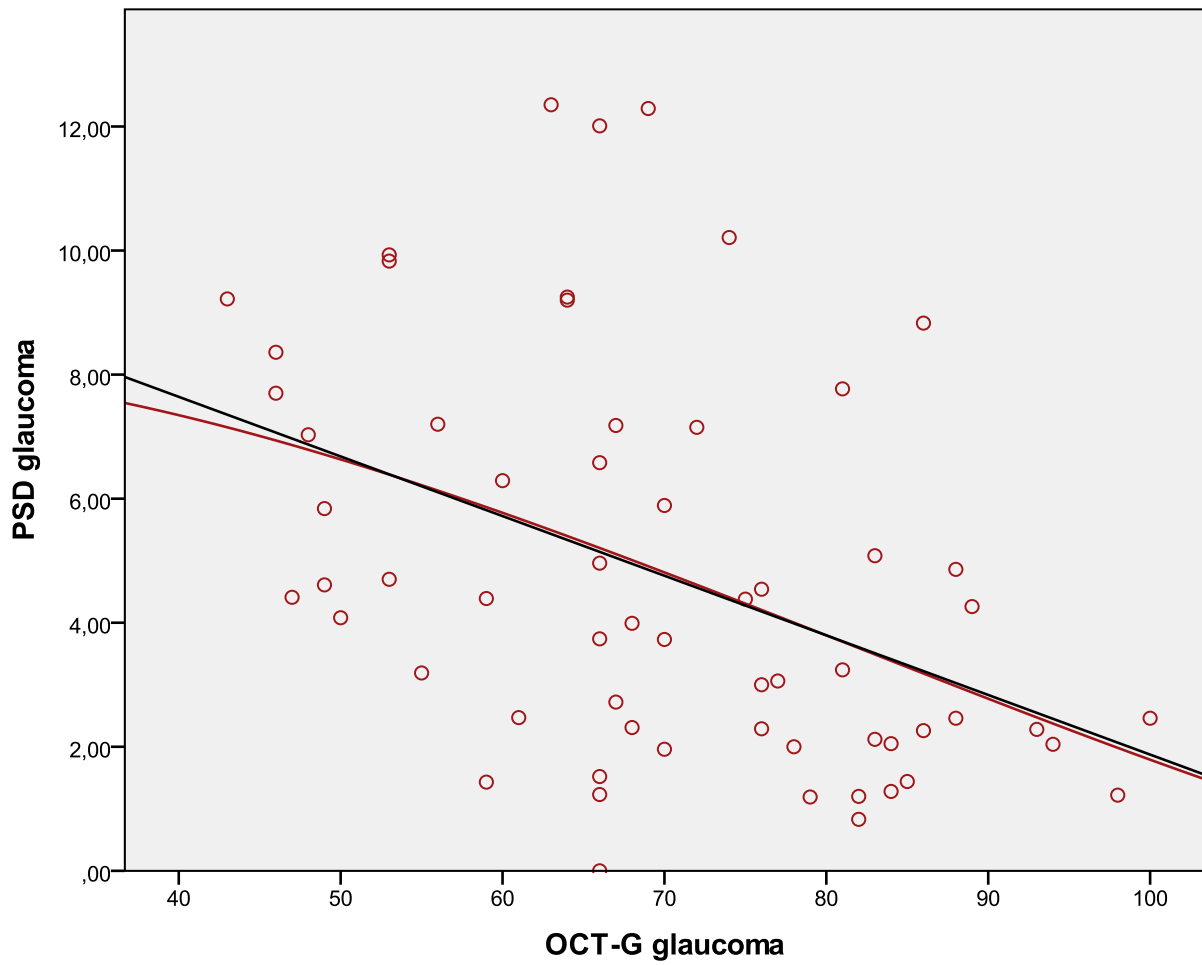


Tabla 9. *Valores medios de sensibilidad retiniana (dB) medida con HEP con sus desviaciones estándar en cada grupo y en cada uno de los sectores.*

Sector	Control (n115)	Glaucoma (n63)	p
NI	26,95±2,21	18,27±7,8	≤0,001
N	26,97±1,83	21,53±5,84	≤0,001
NS	27,98±1,89	22,36±6,24	≤0,001
TS	28,8±1,68	22,9±6,85	≤0,001
T	28,89±1,2	25,33±4,13	≤0,001
TI	28,72±1,77	19,25±8,64	≤0,001

Tabla 10. *Valores medios de grosor de CFN peripapilar medida con OCT con sus desviaciones estándar en cada grupo y en cada uno de los sectores.*

Sector	Control (n115)	Glaucoma (n63)	p
OCT-NI	108,87±26,4	78,10±23,89	≤0,001
OCT-N	73,94±16,99	56,45±17,69	≤0,001
OCT-NS	98,69±21,29	78,84±27,07	≤0,001
OCT-TS	128,63±18,36	93,23±28,12	≤0,001
OCT-T	69,26±11,81	57,45±13,88	≤0,001
OCT-TI	139,5±21,93	80,60±36,92	≤0,001

Figura 3.1. Representación de la sensibilidad retiniana media en los distintos sectores en cada uno de los grupos de estudio.

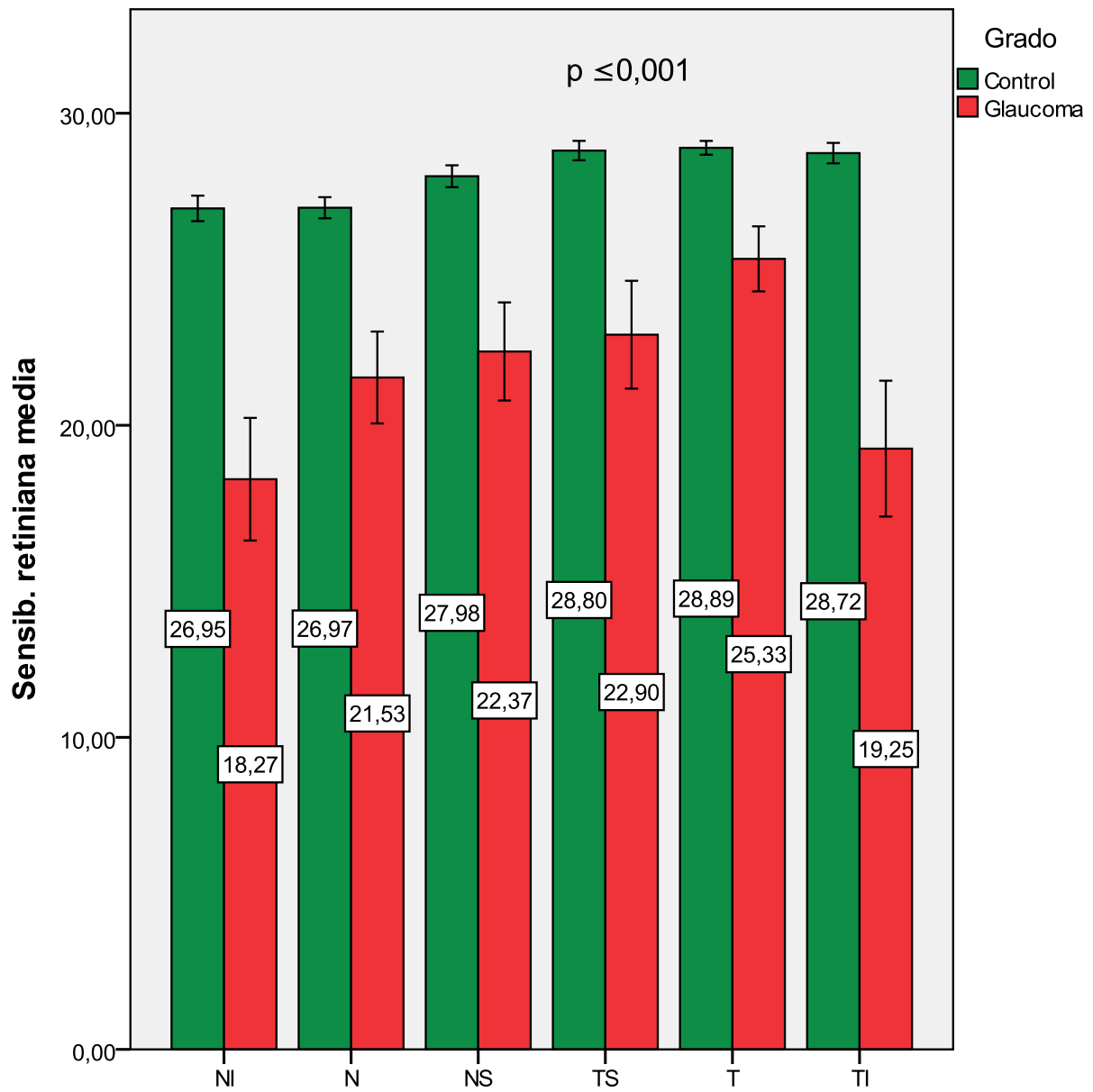


Figura 3.2. Representación del grosor de CFNR medio en los distintos sectores en cada uno de los grupos de estudio.

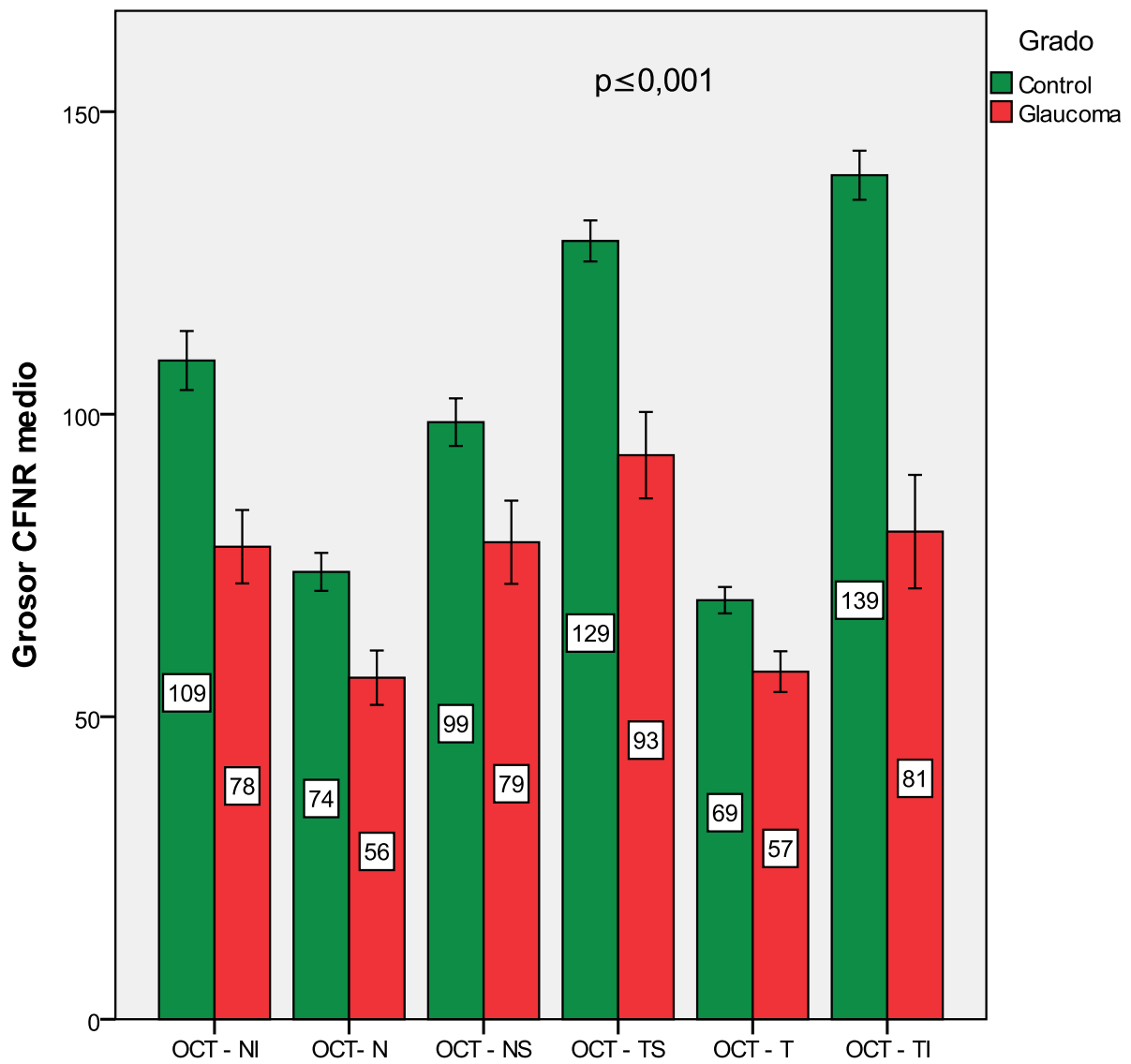


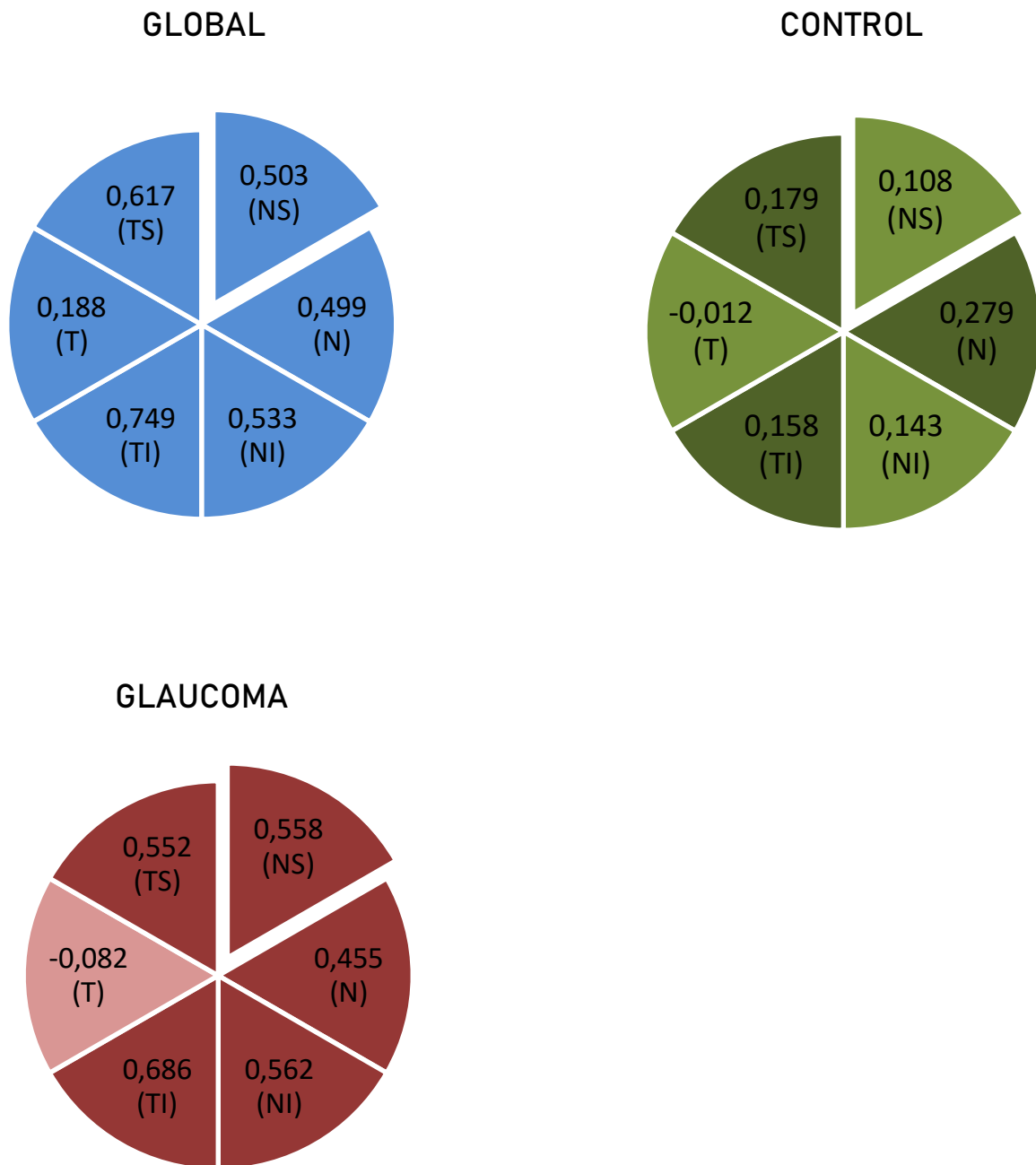
Tabla 11. *Coefficientes de Correlación de Pearson entre la sensibilidad retiniana y el grosor de la CFNR en el análisis global y en cada uno de los grupos por separado.*

Sector	Global (n178)	Control (n115)	Glaucoma (n63)
N	0,499**	0,270*	0,455**
NS	0,503**	0,108	0,558**
TS	0,617**	0,179*	0,552**
T	0,188**	-0,012	-0,082
TI	0,749**	0,158*	0,686**
NI	0,533**	0,143	0,562**

\*\*Correlación significativa con  $p \leq 0,01$

\*Correlación significativa con  $p \leq 0,05$

Figura 4. Coeficientes de correlacion de Pearson representados en cada uno de los sectores de estudio, por separado en el análisis global (Azul), grupo control (verde) y glaucoma (rojo).



Las correlaciones estadísticamente significativas aparecen en color más oscuro.

Con los datos procedentes del estudio de correlación por sectores entre sensibilidad retiniana y grosor de CFNR peripapilar se analizó la rentabilidad diagnóstica de cada uno de los sectores mediante la elaboración de curvas ROC (Figura 5).

El área bajo la curva de cada parámetro con su intervalo de confianza del 95%, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma se presentan en las tablas 12 y 13.

Ordenadas de mayor a menor, las áreas bajo la curva de los sectores de sensibilidad retiniana fueron: TI (0,936), NI (0,934), N (0,895), TS (0,893), NS (0,883) y T (0,859).

En cuanto a los sectores de grosor de capa de fibras, las áreas bajo la curva fueron de mayor a menor: TI (0,907), TS (0,849), NI (0,805), N (0,763), T (0,748) y NS (0,731). El grosor medio de CFNR (OCT-G) obtuvo un área bajo la curva de 0,914.

Al comparar las curvas ROC de los sectores de OCT con las de los sectores de HEP (Figuras 6.1-6.6), se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 14) entre los sectores NI, N y NS, con valores de p respectivamente de 0,0002, 0,0005 y 0,0006. No se detectaron diferencias entre las ABC de los sectores TS ( $p=0,21$ ), T (0,028) ni TI ( $p=0,25$ ).

También se analizó mediante curva ROC la rentabilidad diagnóstica e los clasificadores globales: El clasificador global de OCT y el GHT de HEP.

La figura 7 muestra la curva ROC de ambos parámetros, y en la Tabla 15 se recogen los valores de sensibilidad y especificidad estableciendo dos puntos de corte distintos: Considerando a los casos clasificados como “en el límite” bien como enfermos o bien como sanos.

El clasificador de OCT obtuvo un ABC de 0,891. Al considerar los casos dudosos como glaucomas, la sensibilidad y especificidad fueron respectivamente de 0,871 y 0,73. Al considerarlos como sanos, la sensibilidad descendió a 0,839 y la especificidad aumentó a 0,948.

El ABC de GHT de HEP fue de 0,864. Al considerar los casos dudosos como glaucomas, la sensibilidad y especificidad fueron respectivamente de 0,774 y 0,957. Al considerarlos como sanos, la sensibilidad descendió a 0,694 y la especificidad no se alteró.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el ABC de GHT y de clasificador de OCT ( $p=0,5$ ).

Figura 5. *Curvas ROC de cada uno de los sectores de sensibilidad retiniana medida con HEP y de grosor de CFN peripapilar medido con OCT.*

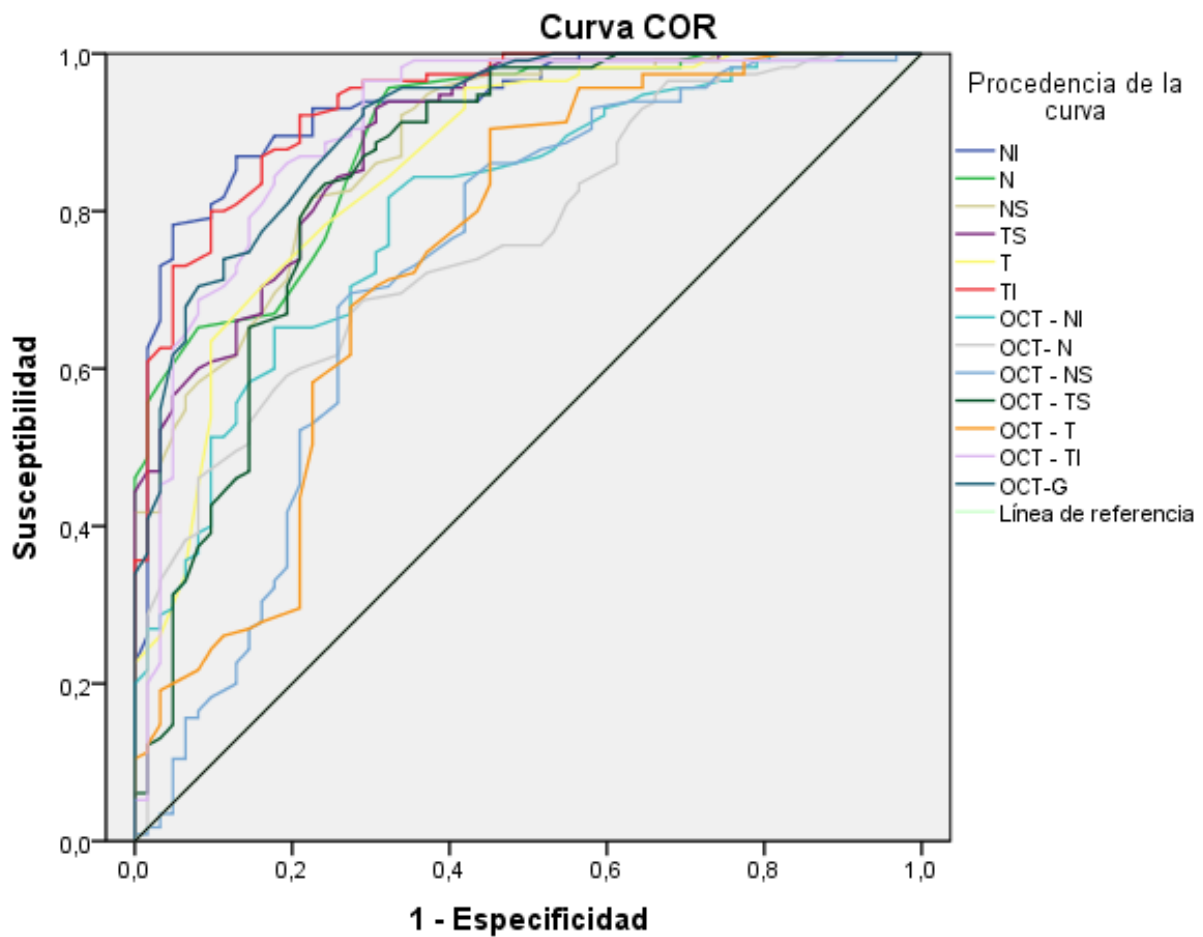


Tabla 12. *El área bajo la curva (ABC) de cada sector de sensibilidad retiniana con su intervalo de confianza del 95%, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma*

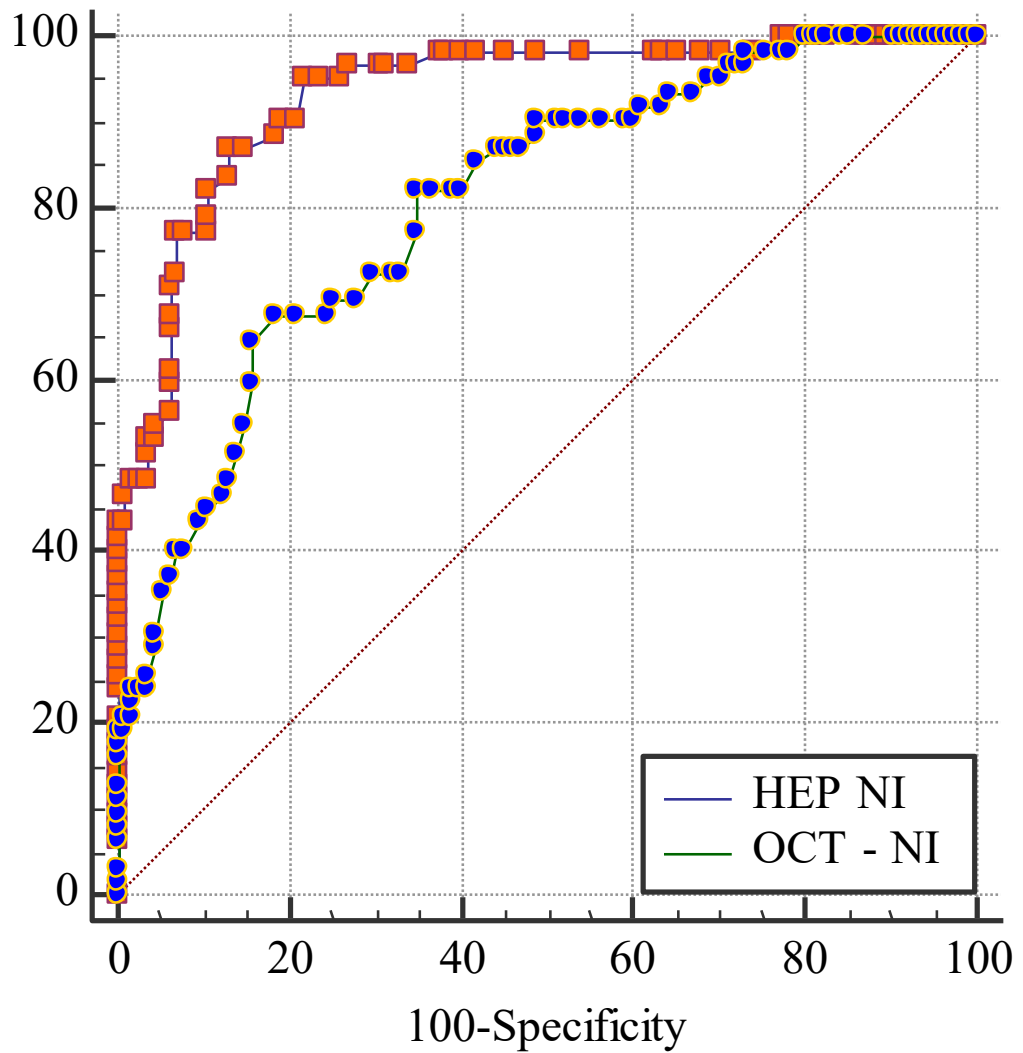
Sector	ABC	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad	Punto de corte (dB)
NI	0,934	0,897-0,971	89,6%	82,3%	24,44
N	0,895	0,849-0,941	67%	82,3%	25,87
NS	0,883	0,833-0,933	69,6%	82,3%	26,64
TS	0,893	0,846-0,940	71,3%	82,3%	27,6
T	0,859	0,800-0,917	70,4%	83,9%	28,3
TI	0,936	0,901-0,972	87,8%	82,3%	26,75

Tabla 13. *El área bajo la curva (ABC) de cada sector de grosor de CFN con su intervalo de confianza del 95%, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma.*

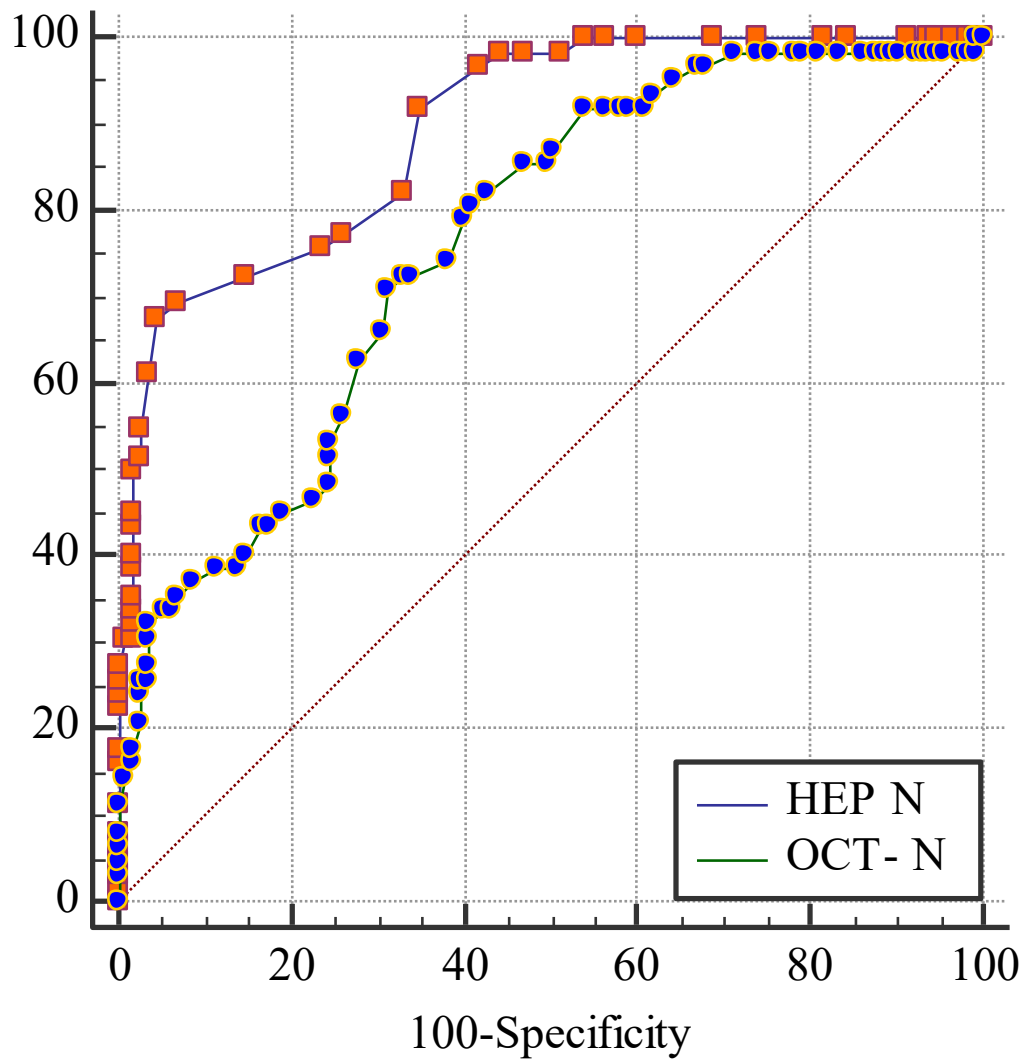
Sector	ABC	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad	Punto de corte (µm)
OCT-NI	0,805	0,739-0,871	65,2%	82,3%	97
OCT-N	0,763	0,691-0,834	41,7%	80,6%	70,5
OCT-NS	0,731	0,647-0,815	41,7%	80,6%	102,5
OCT-TS	0,849	0,783-0,915	70,4%	80,6%	118,5
OCT-T	0,748	0,667-0,829	27,8%	83,9%	72,5
OCT-TI	0,907	0,856-0,957	86,1%	80,6%	119,5
OCT-G	0,914	0,872-0,956	80,9%	80,6%	83,5

Figura 6. Comparación de curvas ROC de los distintos sectores de HEP y OCT. Los sectores de HEP están representados como cuadrados naranjas sobre línea azul, y los de OCT como círculos azules sobre línea verde.

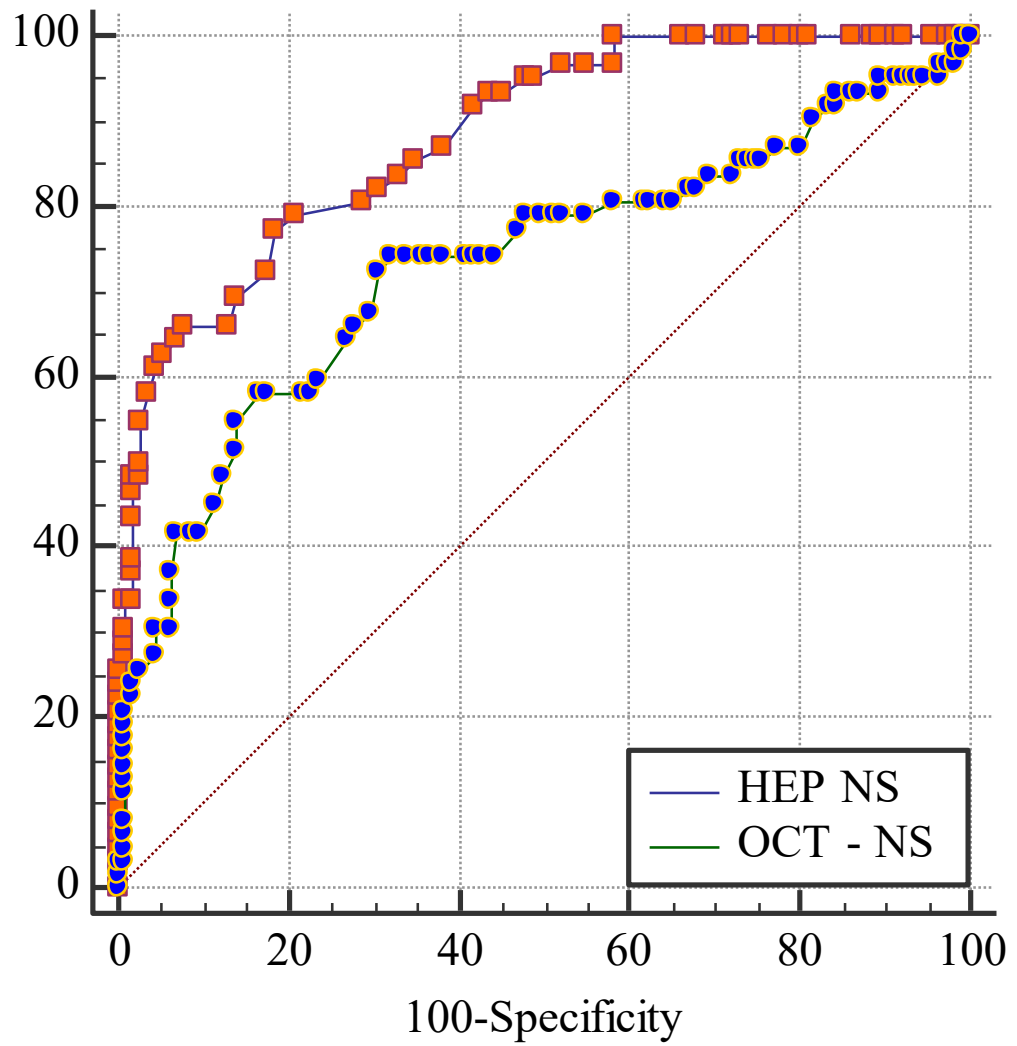
### 6.1. Sector NI



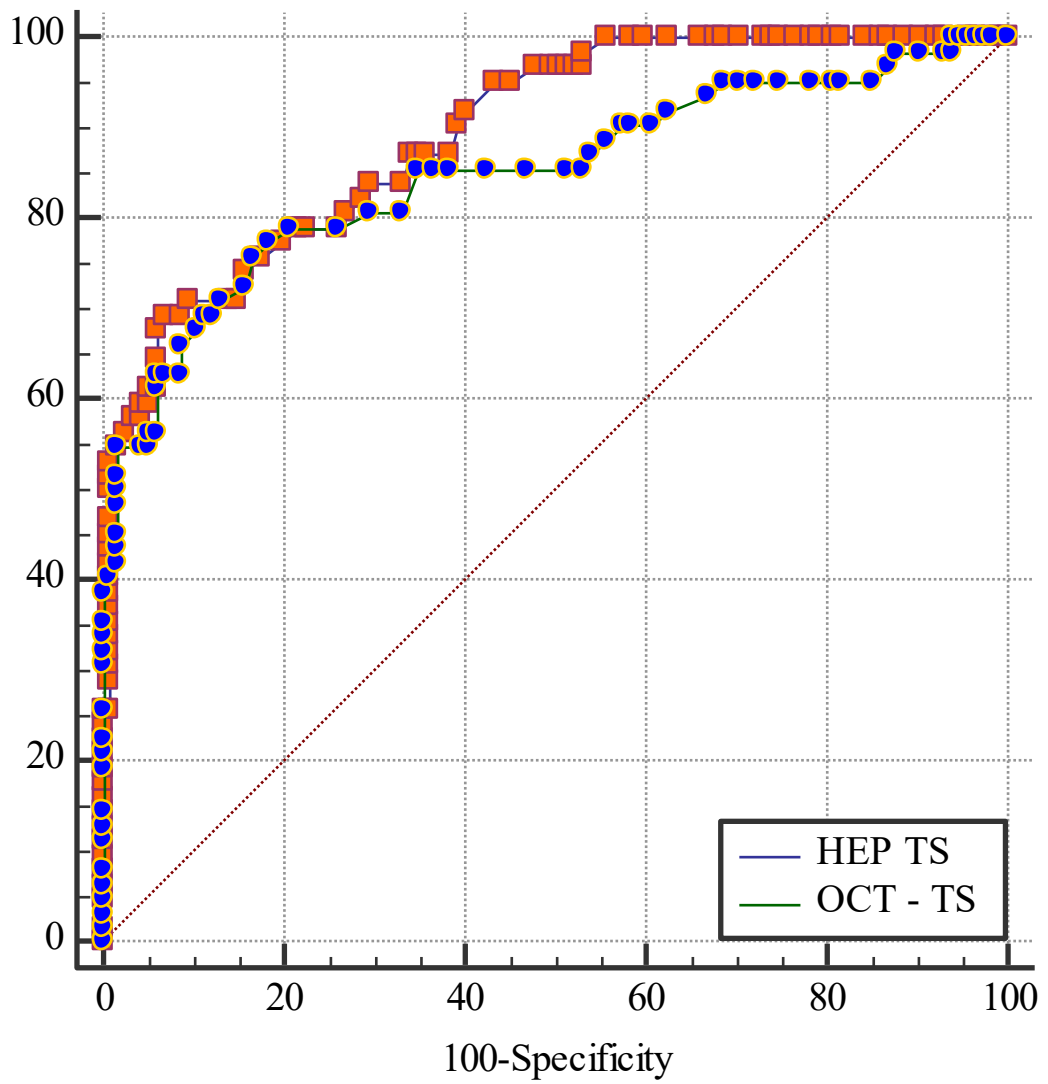
6.2. Sector N



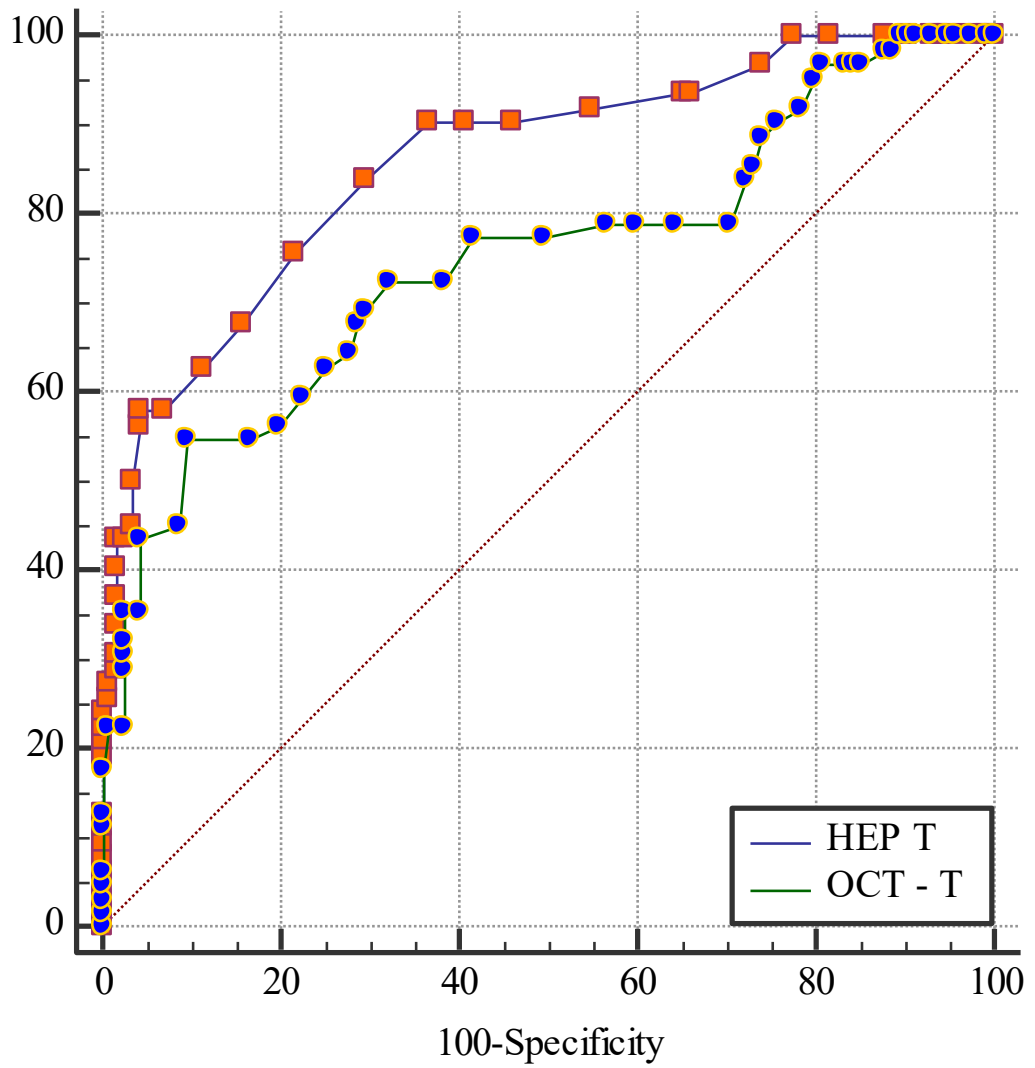
### 6.3. Sector NS



6.4. Sector TS



6.5. Sector T



6.6. Sector TI

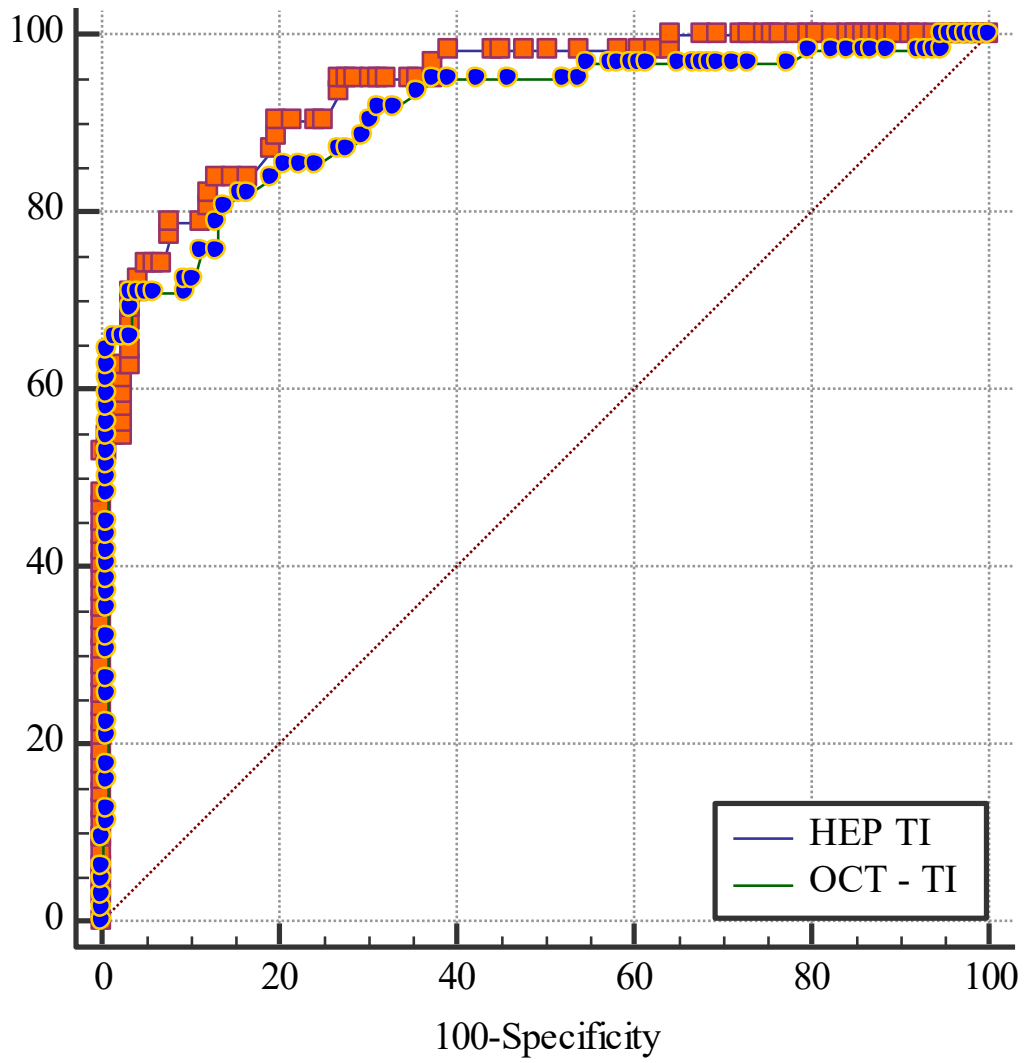


Tabla 14. *Comparación de curvas ROC de cada sector de HEP y OCT con su significación estadística.*

Sector	HEP ABC	OCT ABC	Valor p
NI	0,934	0,805	0,0002
N	0,895	0,763	0,0005
NS	0,883	0,731	0,0006
TS	0,893	0,849	0,21
T	0,859	0,748	0,028
TI	0,936	0,907	0,25

Figura 7. Curvas ROC de OCT clasificador y GHT.

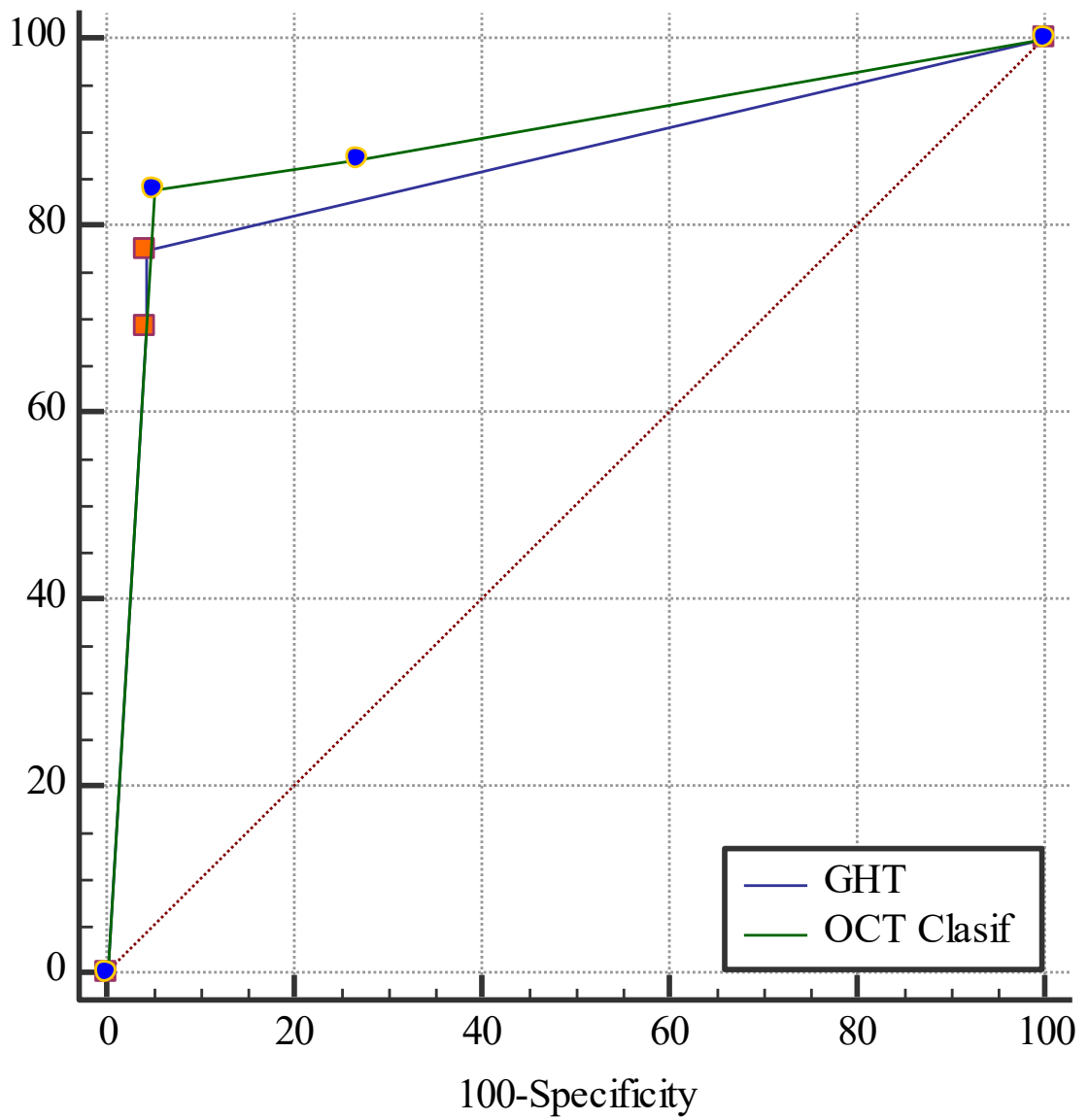


Tabla 15. *El área bajo la curva (ABC) de OCT clasificador y HEP GHT con su intervalo de confianza del 95%, y su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma.*

	ABC	IC 95%	<i>p</i>	Límite*	Sensibilidad	Especificidad
OCT clasificador	0,891	0,831-0,951	0,5	1	0,871	0,73
				2	0,839	0,948
GHT	0,864	0,797-0,930	0,5	1	0,774	0,957
				2	0,694	0,957

\*Límite 1. Los casos dudosos se consideran como positivos (glaucoma).

Límite 2: Los casos dudosos se clasifican como negativos (sanos).

### 3. Estudio III

Con los pacientes reclutados que efectuaron tanto perimetría HEP como TOP (73 ojos con glaucoma, 64 sanos), estudiamos la correlación y analizamos la rentabilidad diagnóstica de los parámetros de desviación media y desviación del patrón de ambos aparatos.

Los datos demográficos del estudio III se muestran en la Tabla 16. La edad media en el grupo control fue de 67,23 (DS 9,54) años, y en el grupo glaucoma 70,1 (DS 12,31). La comparación de medias de ambos grupos mediante la *t de Student* demostró la ausencia de diferencias con una significación de 0,143.

En cuanto a la distribución por sexos de los sujetos, eran mujeres 39 (60,9%) en el grupo control y 47 (64,4%) en el de glaucoma, y tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de *Chi cuadrado* ( $p$  0,725).

Para hacer los parámetros de pérdida de sensibilidad localizada más comparables, calculamos la raíz cuadrada de LV (sLV), que es equivalente al PSD.

Se determinó el valor medio de DM, sLV y LV de TOP y MD y PSD de HEP en todos los sujetos, y se realizó la prueba de *t de Student* de comparación de medias entre los índices del grupo control y el grupo glaucoma (Tabla 17). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones ( $<0,001$ ).

En la tabla 18.1 se muestran los valores medios con su desviación estándar de DM de TOP y MD de HEP en el análisis global, en el grupo control y el grupo glaucoma, junto con sus coeficientes de correlación de Pearson ( $r$ ) y el valor de  $p$ , en la tabla 18.2 los mismos parámetros con respecto a la correlación LV de TOP y PSD de HEP, y en la 18.3 los resultados sustituyendo LV por sLV.

En el análisis global el valor medio de DM TOP fue de 3,95 (DS 5,32) y de MD HEP -4,45 (DS 5,28). El coeficiente de correlación de Pearson entre ambos fue de -0,773, con un valor de  $p < 0,01$ .

El valor medio de LV TOP fue de 12,7 (DS 22,55), el de PSD HEP 3,27 (DS 2,77) y su coeficiente de correlación de 0,662 ( $p < 0,01$ ). El valor medio de sLV TOP en el grupo global fue de 2,8 (DS 2,22) y su correlación con PSD 0,709 ( $p < 0,01$ ).

En cuanto al grupo control, los valores medios de DM TOP y MD HEP fueron respectivamente de 0,53 (DS 1,53) y -1,41 (DS 1,12), con un coeficiente de correlación de -0,45 y valor de  $p < 0,01$ .

El valor medio de LV TOP en el grupo control fue de 2,8 (DS 2,35), el de PSD HEP de 1,59 (DS 0,52) y su coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,144 ( $p = 0,256$ ). En cuanto a sLV TOP, su valor medio en el grupo control fue de 1,58 (DS 0,54) y su correlación con PSD HEP de 0,218 ( $p = 0,084$ ).

Por último, en el grupo glaucoma los valores medios fueron de 6,96 (DS 5,65) para DM TOP y -7,11 (DS 6,02) para MD HEP, hallándose un coeficiente de correlación de Pearson entre ambos de -0,678 y un nivel de significación  $p < 0,01$ .

En cuanto a TOP LV, en el grupo glaucoma su valor medio fue de 21,38 (DS 28,15), el de HEP PSD fue 4,74 (DS 3,1) y su coeficiente de Pearson de 0,577 ( $p < 0,01$ ). El valor medio de sLV TOP en el grupo glaucoma fue de 3,85 (DS 2,56) y su correlación con PSD HEP de 0,604 ( $p < 0,01$ ).

Las correlaciones de DM TOP y MD HEP se ilustran en las figuras 8.1-8.3, las de LV TOP y PSD HEP en las figuras 9.1-9.3 y las de sLV y TOP en las figuras 10.1-10.3.

Tabla 16. *Datos demográficos estudio correlación TOP/HEP.*

	Control (n 64)	Glaucoma (n 73)	p
Edad media (DS)	67,23 (9,54)	70,1 (12,31)	0,143
Total mujeres (%)	39 (60,9%)	47 (64,4%)	0,725

Tabla 17. *Comparación de medias de DM y LV de TOP y MD y PSD de HEP entre el grupo control y el grupo glaucoma, con su nivel de significación.*

	Control	Glaucoma	p
DM TOP (DS)	0,53 (1,53)	6,96 (5,65)	<0,001
MD HEP (DS)	-1,41 (1,12)	-7,11 (6,02)	<0,001
LV TOP (DS)	2,8 (2,35)	21,38 (28,15)	<0,001
sLV TOP (DS)	1,58 (0,54)	3,85 (2,56)	<0,001
PSD HEP (DS)	1,59 (0,52)	4,74 (3,1)	<0,001

Tabla 18.1. *Valores medios de DM de TOP y MD de HEP con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p.*

	Variable	Media (DS)	<i>r</i> (Pearson)	p
Global	DM TOP	3,95 (5,32)	-0,773	<0,01
	MD HEP	-4,45 (5,28)		
Control	DM TOP	0,53 (1,53)	-0,45	<0,01
	MD HEP	-1,41 (1,12)		
Glaucoma	DM TOP	6,96 (5,65)	-0,678	<0,01
	MD HEP	-7,11 (6,02)		

Tabla 18.2. *Valores medios de LV de TOP y PSD de HEP con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p de la correlación.*

	Variable	Media (DS)	<i>r</i> (Pearson)	p
Global	LV TOP	12,7 (22,55)	0,662	<0,01
	PSD HEP	3,57 (4,65)		
Control	LV TOP	2,8 (2,35)	0,144	0,256
	PSD HEP	1,59 (0,52)		
Glaucoma	LV TOP	21,38 (28,15)	0,577	<0,01
	PSD HEP	5,32 (5,85)		

Tabla 18.3. *Valores medios de sLV de TOP y PSD de HEP con sus desviaciones estándar en el análisis global y en cada uno de los subgrupos, con sus coeficientes de correlación de Pearson y el valor de p de la correlación.*

	Variable	Media (DS)	<i>r</i> (Pearson)	p
Global	sLV TOP	2,8 (2,22)	0,709	<0,01
	PSD HEP	3,57 (4,65)		
Control	sLV TOP	1,58 (0,54)	0,218	0,084
	PSD HEP	1,59 (0,52)		
Glaucoma	sLV TOP	21,38 (28,15)	0,604	<0,01
	PSD HEP	5,32 (5,85)		

Figura 8.1. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación global entre TOP DM y HEP MD.*

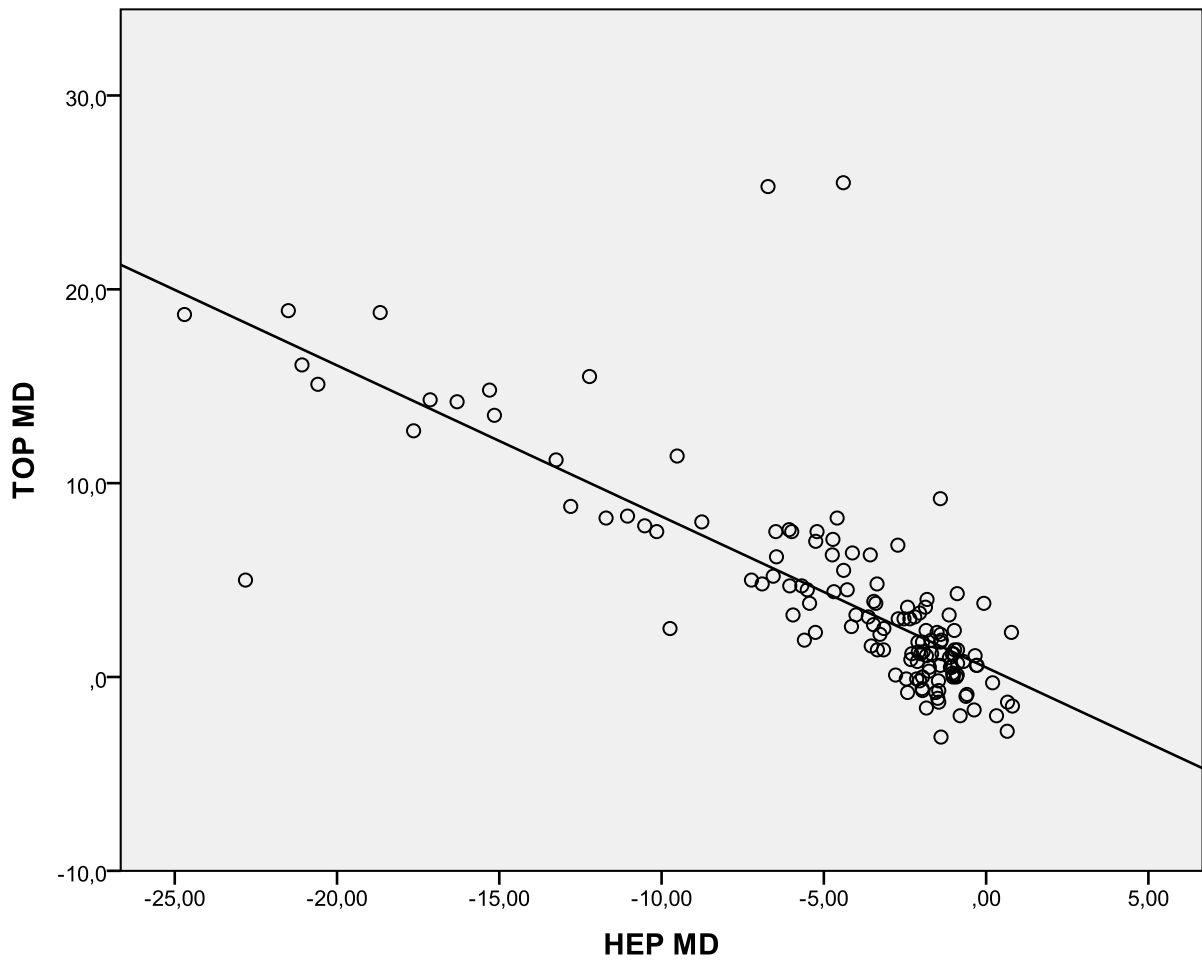


Figura 8.2. Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP MD y HEP MD en el grupo control.

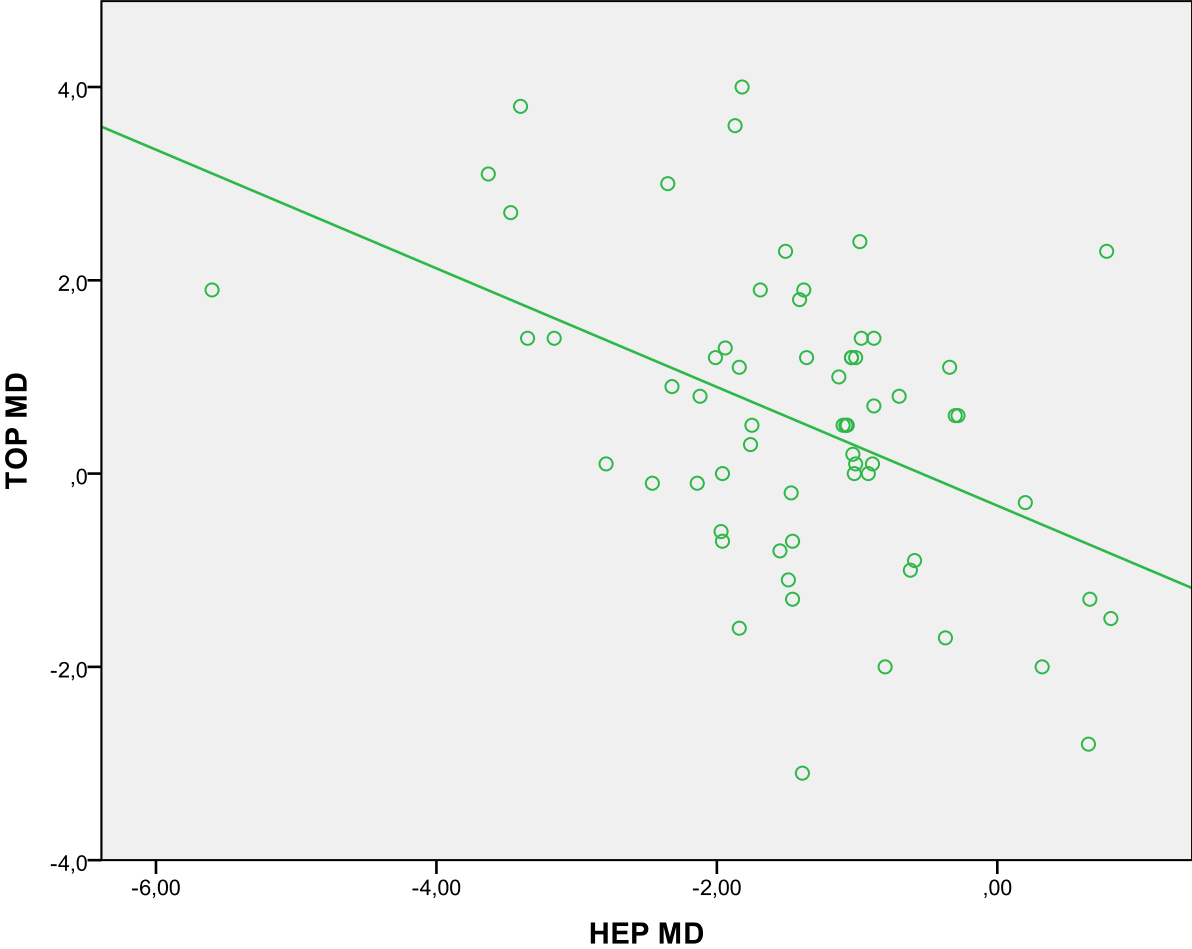


Figura 8.3. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP MD y HEP MD en el grupo glaucoma.*

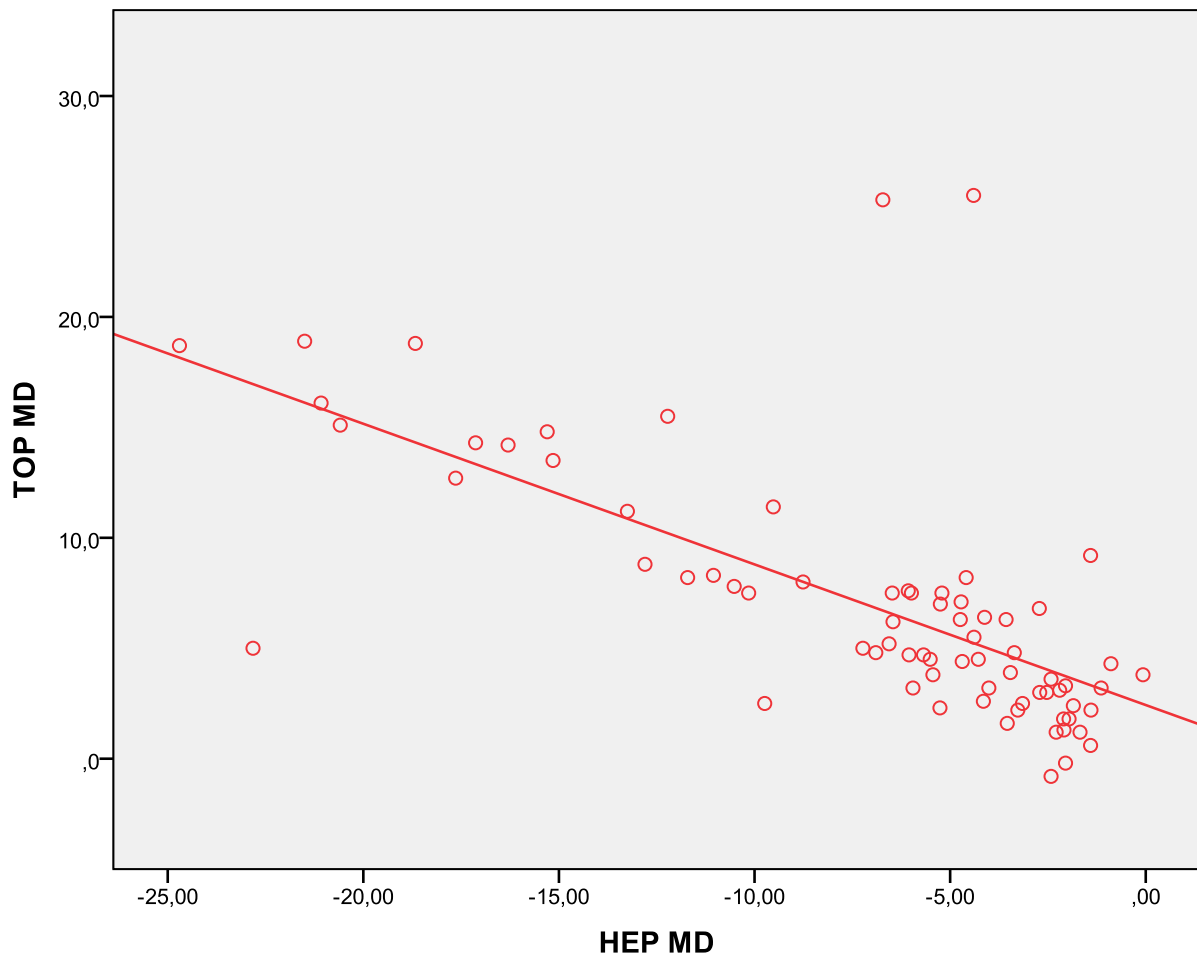


Figura 9.1. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación global entre TOP LV y HEP PSD.*

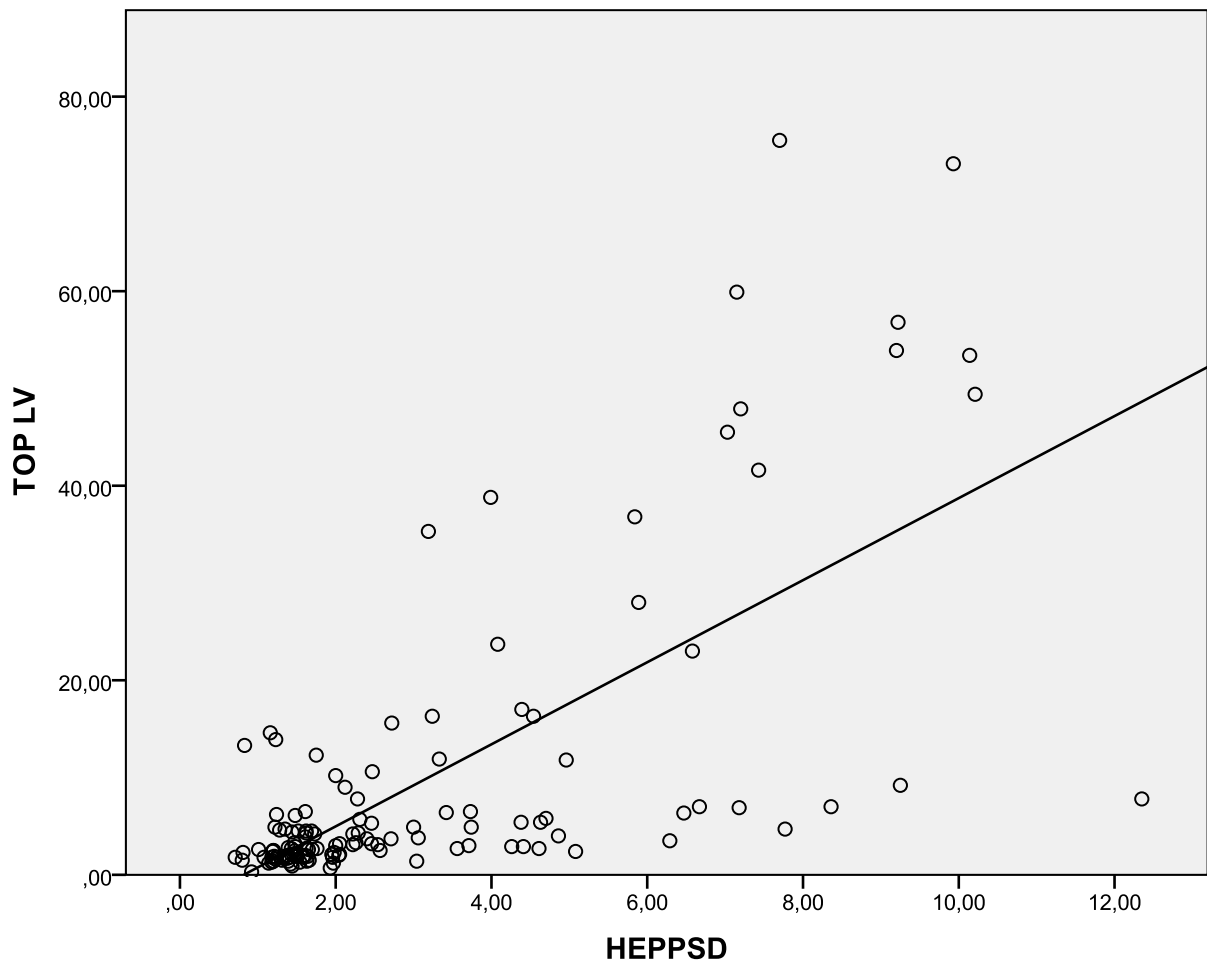


Figura 9.2. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP LV y HEP PSD en el grupo control.*

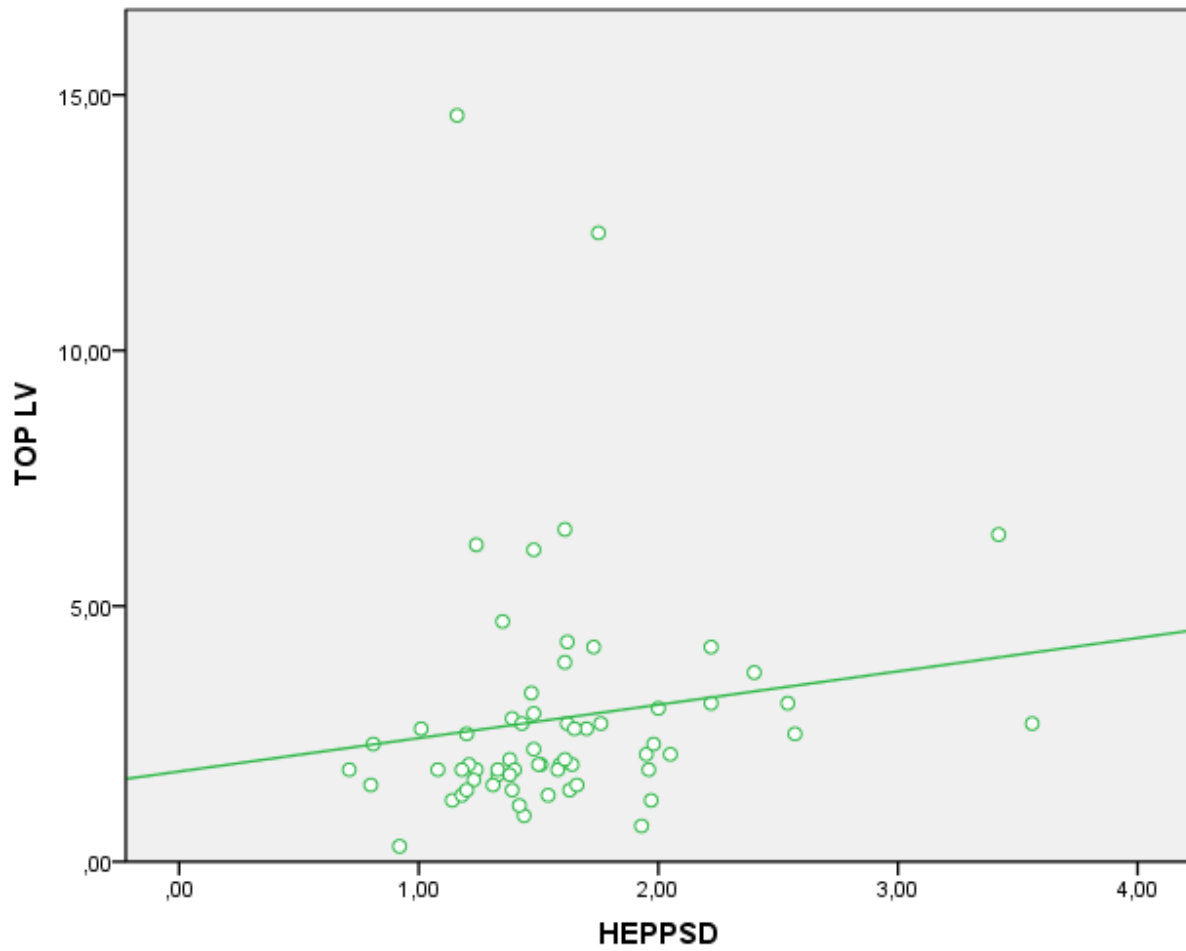


Figura 9.3. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP LV y HEP PSD en el grupo glaucoma.*

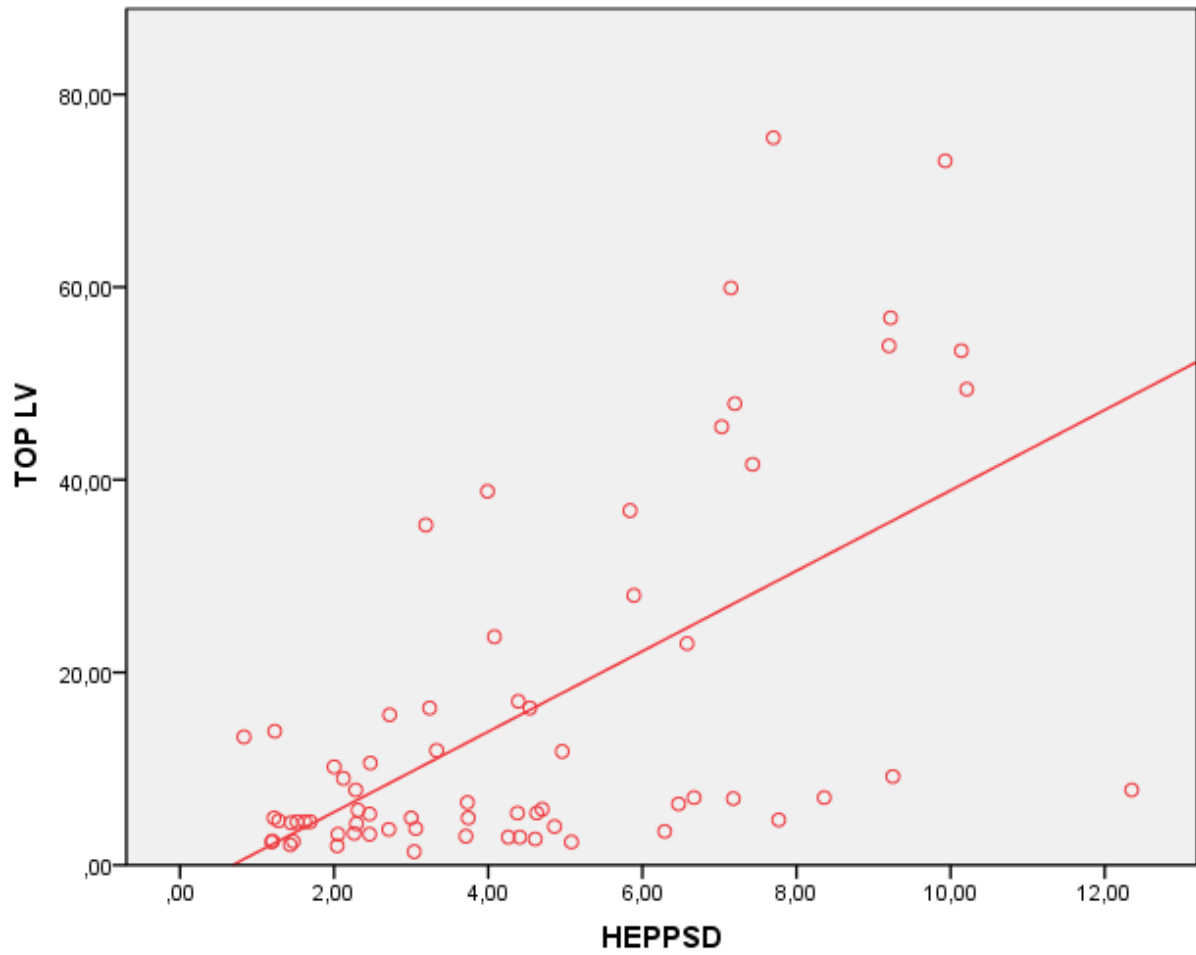


Figura 10.1. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP sLV y HEP PSD en el grupo global.*

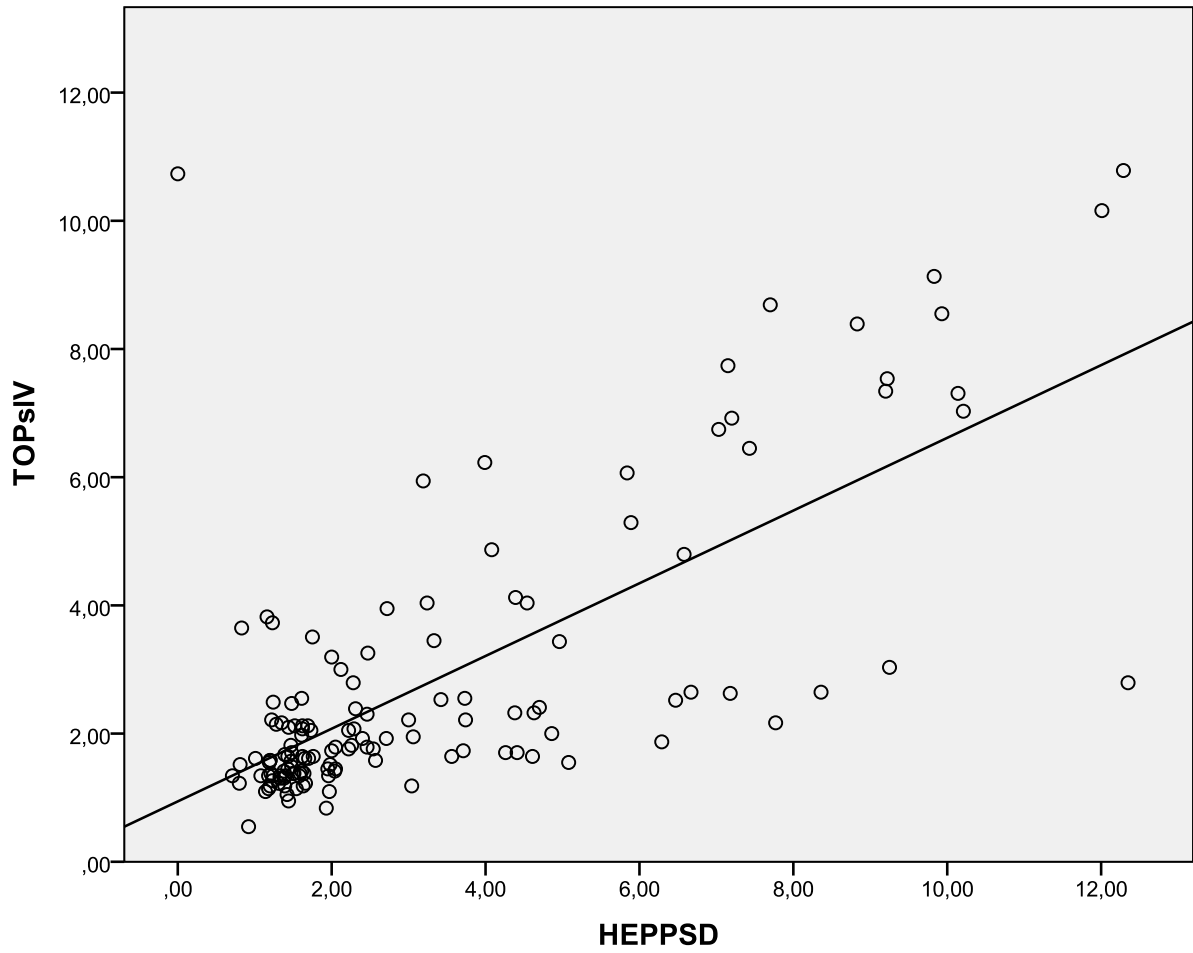


Figura 10.2. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP sLV y HEP PSD en el grupo control.*

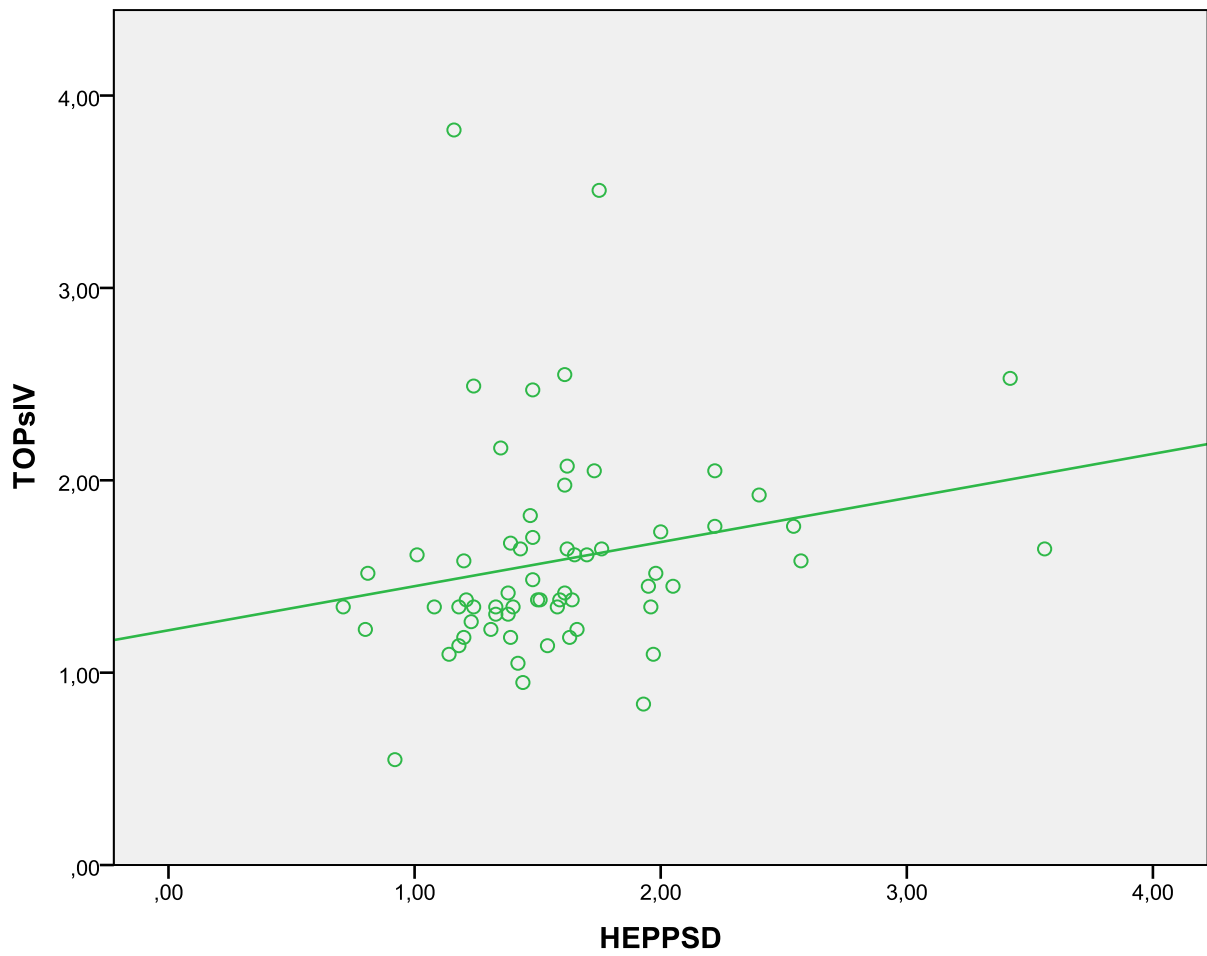
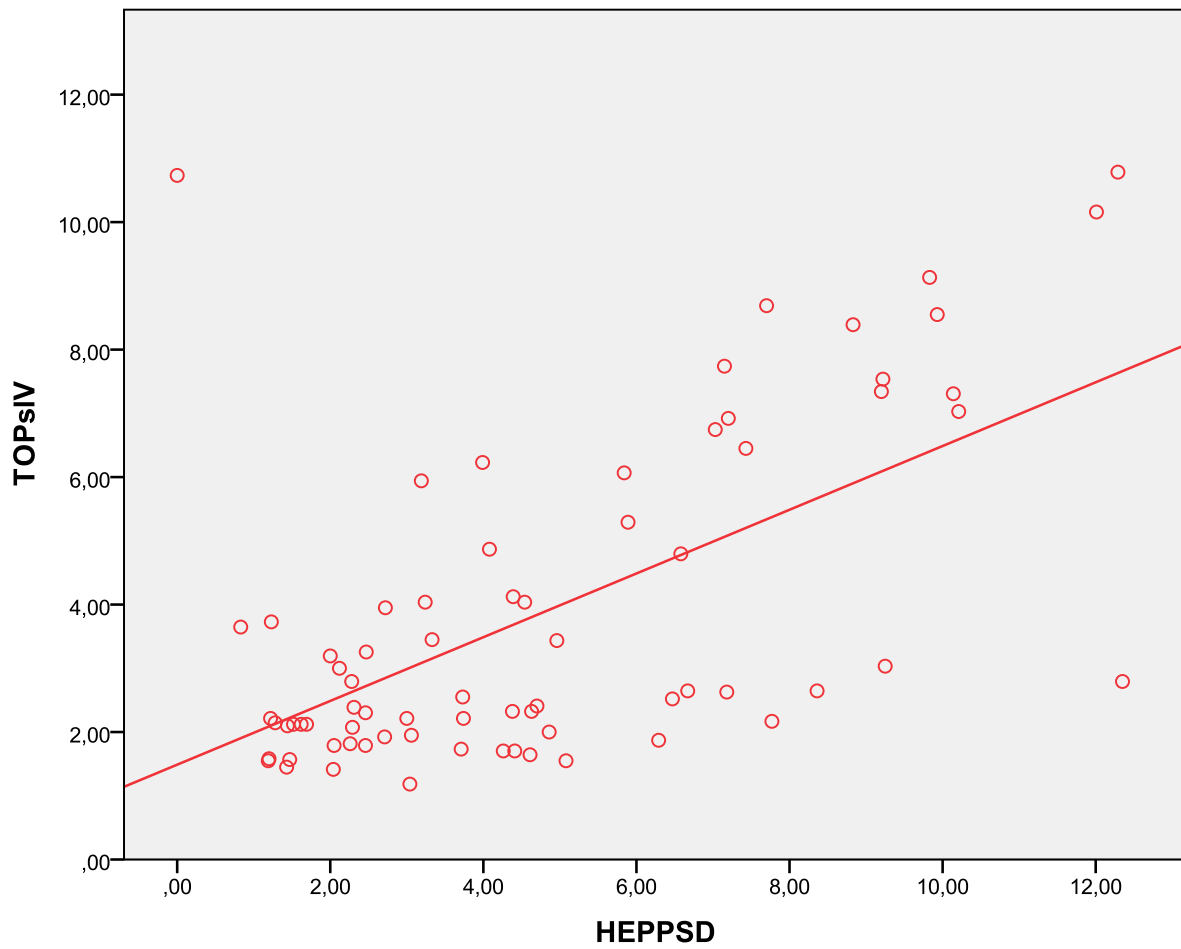


Figura 10.3. *Gráfica de dispersión que ilustra la correlación entre TOP sLV y HEP PSD en el grupo glaucoma.*



La figura 10 muestra el área bajo la curva de DM y LV (TOP) y de MD y PSD (HEP), y la tabla 16 recoge las ABC con sus intervalos de confianza, y la sensibilidad y especificidad de cada parámetro.

DM de TOP y MD HEP obtuvieron respectivamente un ABC de 0,934 y 0,908, sensibilidades de 87,7% y especificidades de 81,2% en ambos casos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas ( $p=0,27$ ).

El ABC de LV DE TOP y PSD de HEP fue respectivamente de 0,892 y 0,863, sensibilidades de 80,8% y 82,2% y especificidad de 81,2% para ambos parámetros. La comparación de las curvas no mostró diferencias significativas ( $p=0,44$ ).

Figura 10. Curva ROC de MD y LV de TOP, y MD y PSD de HEP.

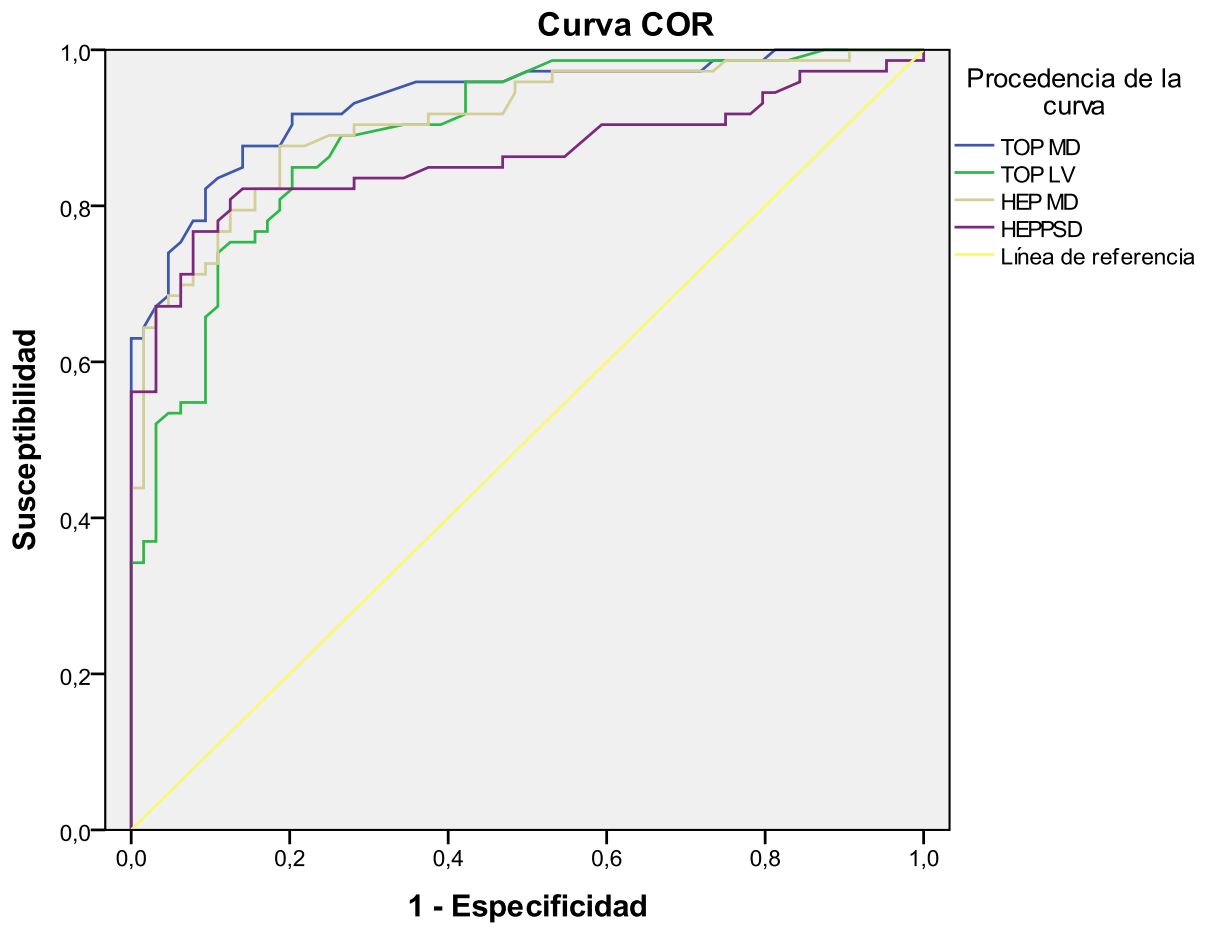


Tabla 19. El área bajo la curva (ABC) de OCT MD y LV (TOP) y de MD y PSD (HEP) con su intervalo de confianza del 95%, y su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del glaucoma, junto con los valores de  $p$  correspondientes a la comparación de curvas ROC.

Índice	ABC	IC 95%	Sensibilidad
TOP MD	0,934	0,894-0,975	87,7%
HEP MD	0,908	0,859-0,957	87,7%
TOP LV	0,892	0,839-0,945	80,8%
HEP PSD	0,863	0,797-0,928	82,2%

Índice	Especificidad	Punto de corte	$p$
TOP MD	81,2%	1,85	0,27
HEP MD	81,2%	2,03	
TOP LV	81,2%	3,4	0,44
HEP PSD	81,2%	1,95	



# DISCUSIÓN

## 1. Estudio I

La fiabilidad de cualquier herramienta de diagnóstico viene determinada por la reproducibilidad de sus resultados. Además, la perimetría automática incluye índices de fiabilidad que se calculan en función de la detección de los errores cometidos durante la realización de la prueba.<sup>96</sup>

En nuestro estudio hemos encontrado una excelente reproducibilidad en el grupo de pacientes con glaucoma tanto en MD como PSD, con unos resultados llamativamente distintos en el grupo control.

Uno de los factores que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico de glaucoma mediante perimetría es la existencia del “efecto aprendizaje”, por el cual los primeros tests de un individuo pueden presentar mayor variabilidad y su MD es menor, aumentándose progresivamente su valor en las sucesivas pruebas<sup>104</sup>, y por lo tanto alterando la reproducibilidad de los resultados. En este estudio, se tuvo en cuenta el efecto aprendizaje, eliminando del análisis un primer campo visual que realizaron todos los participantes tanto en el grupo control como en el de glaucoma. Además, hemos intentado minimizar las alteraciones en la reproducibilidad que produce el efecto aprendizaje seleccionando exclusivamente sujetos con experiencia perimétrica previa. Sin embargo, el “efecto aprendizaje” de SAP se prolonga a lo largo de varios campos visuales<sup>105</sup>, por lo que es posible que los resultados de los pacientes del grupo control se

encuentren influenciados por dicho efecto; que ha afectado más a PSD, parámetro que refleja defectos focales en el campo visual que no estarían presentes en sujetos sanos, que a MD, cuya reproducibilidad fue mayor, justificando así la diferencia en los Coeficientes de Correlación Intraclase entre ambos grupos de estudio.

La perimetría HEP presenta una excelente reproducibilidad intraobservador intersesión en los pacientes con glaucoma para los parámetros MD y PSD, con unos Coeficientes de Correlación Intraclase superiores a 0,9, incluso con los límites inferiores del intervalo de confianza del 95% por encima de este valor.

En consonancia con nuestros resultados, un estudio realizado con HEP SAP III 30-2 Asta Standard evaluó la reproducibilidad intersesión en 35 sujetos con glaucoma<sup>106</sup>, y obtuvo un índice de correlación intraclase de 0,96 para MD y 0,95 para PSD.

En el Estudio I de esta tesis, la reproducibilidad interobservador intrasesión fue buena para el MD, con unos ICC entre EX1 y EX2 de 0.634 y 0.765 en S1 y S2 respectivamente, mostrando nuevamente el índice PSD una mayor variabilidad especialmente en S1 (ICC 0,022). Es bien conocida la importancia de contar con examinadores entrenados e implicados en la correcta realización de la prueba para poder considerar valorables los resultados del campo visual.<sup>107,108</sup>

En cuanto a los parámetros de fiabilidad de la prueba o errores, al comparar los FL, FP y FN cometidos por los sujetos del estudio durante la realización de la

campimetría, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los FL y FP del grupo control y los del grupo glaucoma.

Estos errores se atribuyen generalmente a la falta de atención o experiencia en la realización de la prueba, a una insuficiente explicación de la mecánica de la misma, o a factores ajenos como patología coexistente que pueda dificultar la comprensión de las instrucciones o la realización técnica de la prueba.

Al igual que hemos comentado con los resultados de MD y PSD, la experiencia perimétrica previa de todos los sujetos favorece esta ausencia de diferencias, así como el haber excluido del estudio a pacientes que pudieran presentar dificultades no corregibles para su realización.

Por otra parte, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los FN del grupo control y de glaucoma. Dado que los sujetos con glaucoma cometen más FN durante la realización de la campimetría debido a la elevada fluctuación del umbral en los límites del escotoma, y que no hay diferencias significativas en el resto de los parámetros de fiabilidad, podría concluirse que esta diferencia se debe intrínsecamente al glaucoma, y no a una peor realización por parte de alguno de los grupos.

De manera similar, tampoco hemos hallado diferencias estadísticamente significativas al comparar los errores intersesión cometidos por cada uno de los grupos de estudio por separado en lo que respecta a FL y FP; pero sí las hubo al comparar los FN de la S1 y S2 en el grupo control, y aunque no se alcanzó la

significación estadística en el grupo glaucoma ( $p 0,054$ ), el valor de  $p$  hallado indica que aumentando el tamaño muestral podría llegarse a alcanzar.

Una vez más, en los pacientes con glaucoma, puede existir una fluctuación en el porcentaje de FN atribuible a la propia enfermedad, que sería suficiente para explicar esta diferencia intersesión.

Este aumento de la tasa de FN ha sido notificado en numerosas ocasiones en la literatura.

*Katz J y Sommers A*<sup>107</sup> realizaron uno de los primeros estudios con los algoritmos de fiabilidad incluidos en la perimetría automática, analizando la frecuencia de los mismos en pacientes tanto sanos como glaucomatosos sin experiencia previa con SAP. De forma similar a nuestro trabajo, encontraron una distribución de FL y FP similar en controles y en pacientes con glaucoma, hallándose una mayor tasa de FN en el grupo glaucoma.

Basándose en los criterios del fabricante ( $\leq 20\%$  FL y  $\leq 33\%$  FN/FP), el 30% de los campos visuales del grupo control y el 45% del grupo glaucoma resultaron no fiables; en la mayoría de los casos a expensas de un porcentaje elevado de FL, lo cual los autores atribuyen no solo a la incorrecta realización de la prueba por parte del sujeto, si no a la detección errónea de la mancha ciega por parte del aparato y a que los sujetos con escasa experiencia tienden a responder con movimientos oculares ante los sonidos producidos por el motor del campímetro.

En nuestro estudio, realizado en sujetos con experiencia perimétrica previa y con un examinador entrenado, la tasa de errores fue muy baja con la única excepción de los FN del grupo glaucoma. En el grupo control en la sesión 1 se dieron unos porcentajes medios de FL, FP y FN de 3,17%, 0,37% y 2,63%, y en el grupo control de 5%, 0,57% y 17,67%.

*Bengtsson et al*<sup>109</sup> realizaron una investigación para analizar el papel de los índices de fiabilidad perimétrica tradicionales y compararlos con la reproducibilidad del umbral, y llegaron a la conclusión de que cuanto más avanzado estaba el daño en el campo visual, con peor MD, menor era la reproducibilidad del umbral y mayor era la proporción de FN.

*Gardiner SK et al*<sup>110</sup> realizaron un estudio sobre el umbral de la sensibilidad retiniana en pacientes que presentaban defectos glaucomatosos en el campo visual. Según este trabajo, utilizando un estímulo estándar tamaño III de Goldmann, cuando la sensibilidad de una localización cae por debajo de 15-19 dB aumenta considerablemente la fluctuación del umbral. Esto podría deberse a que en las localizaciones más dañadas, el número reducido de células ganglionares retinianas puede ser insuficiente para que la señal emitida sea detectada a nivel cortical, por lo que una vez llegados a este nivel de daño, la determinación de la sensibilidad real estará más influenciada por errores de respuesta, pequeños movimientos oculares y la dispersión de la luz a áreas receptoras de otras células ganglionares vecinas; por lo que no aportaría información sobre la capacidad funcional restante, y los cambios observados

con el paso del tiempo en una localización de estas características podría no deberse a una verdadera progresión de la enfermedad.

Otro estudio llevado a cabo por *Wall M<sup>III</sup> et al* llega a conclusiones similares, estableciendo el límite por debajo del cual la determinación de la sensibilidad retiniana deja de ser valorable en los 18-20 dB para un estímulo de tamaño III de Goldmann. Según este autor, la exploración con un estímulo V parece ofrecer un rango dinámico efectivo mayor, lo que podría mejorar la detección de la progresión del glaucoma.

## 2. Estudio II

En este estudio, se evaluó la correlación entre los resultados de la perimetría HEP y los del espesor de CFN con OCT. En la actualidad existen muchas técnicas para la evaluación funcional y estructural del glaucoma; pero sus resultados no siempre son consistentes. Esta disparidad puede llevar a confusión, y en muchos casos retrasar el diagnóstico y por tanto el tratamiento.<sup>112</sup>

Para evaluar la correlación estructura-función en nuestro estudio comparamos en primer lugar los parámetros globales del campo visual (MD y PSD) y OCT (OCT-G), seguido de un análisis por sectores del campo visual y del espesor de CFN.

Como era de esperar, y en concordancia con otros estudios,<sup>113,114</sup> se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el glaucoma en los valores medios de MD de HEP y de OCT-G (valor  $p < 0,001$  en ambos casos).

Al estudiar la correlación entre MD y OCT-G, tanto en el grupo global como en el grupo glaucoma se obtuvo una correlación moderada y positiva ( $r=0,656$  y  $r=0,594$  respectivamente) estadísticamente significativa, mientras que en el grupo control se halló una correlación positiva débil ( $r=0,13$ ) que no alcanzó la significación estadística.

Entre PSD y OCT-G se encontraron correlaciones negativas y estadísticamente significativas de -0,478 en el grupo global ( $p < 0,001$ ) y de -0,352 en el grupo glaucoma ( $p = 0,005$ ); hallándose en el grupo control una correlación negativa débil ( $r = 0,157$ ) no significativa.

La correlación global parece ajustarse a un modelo logarítmico según el cual puede existir una disminución considerable de grosor medio de CFNR antes de que empiecen a manifestarse cambios en el MD del campo visual. Al estudiar de forma independiente a los pacientes sanos, no hay evidencia de que la relación sea logarítmica.

Otros estudios<sup>115,116</sup> realizados en sujetos sanos y con distintos grados de glaucoma, han llegado a conclusiones parecidas, notificando que en pacientes sanos o con glaucoma incipiente, grandes variaciones anatómicas producen mínimos cambios funcionales, dando lugar a una gran variabilidad interindividual en cuanto al grosor de CFNR en estos pacientes, y dificultando el establecimiento de correlaciones estructura-función.

*Kanamori et al*<sup>113</sup> estudiaron la correlación de MD determinado con Octopus con el grosor medio de CFNR y el grosor por sectores medido con OCT en un grupo de 160 ojos procedentes de 120 sujetos voluntarios sanos, hipertensos oculares, sospechosos de glaucoma y pacientes diagnosticados de glaucoma. La correlación más alta se obtuvo entre el MD y el grosor medio de CFNR, con  $r = 0,729$  ( $p < 0,001$ ).

*Soliman et al*<sup>114</sup> notificaron un  $r=0,557$  (p 0,001) entre grosor medio CFNR de OCT y MD de Humphrey, y  $r= -0,566$  (p 0,001) entre grosor medio de CFNR y PSD al analizar globalmente un grupo de 123 ojos también compuesto por sanos, hipertensos, sospechosos de glaucoma y glaucomatosos.

En la misma línea, *Zangwill*<sup>117</sup> *et al* compararon el grosor medio de CFNR medido con OCT con la evaluación de la capa de fibras mediante fotografía y con los resultados de la campimetría SAP en un grupo similar a los previos, y encontraron un Coeficiente de Determinación ( $R^2$ ) entre MD y grosor medio de CFNR de 35-43%, lo cual equivale a  $r \approx 0,59-0,65$ .

En un grupo de 311 sujetos normales, ojos con glaucoma preperimétrico y glaucoma manifiesto, *Ajtony et al*<sup>118</sup> encontraron unas correlaciones de  $r=0,718$  y  $r=-0,674$  respectivamente entre el grosor medio de CFNR y MD y PSD en el grupo de glaucoma, siendo estas correlaciones más fuertes en el subgrupo de ojos con  $PSD > 1,9\text{dB}$  y grosor medio  $< 70 \mu\text{m}$ , no habiéndose encontrado correlación estadísticamente significativa ni en el grupo control ni en glaucoma preperimétrico.

En el análisis por sectores hallamos diferencias estadísticamente significativas tanto en el grosor de CFNR como en la sensibilidad retiniana entre sujetos normales y con glaucoma en todos los sectores estudiados.

Al correlacionar estos datos en cada sector, apenas se hallaron correlaciones estadísticamente significativas en el grupo control, que se dieron en el sector N,

TS y TI, respectivamente con unos coeficientes de Pearson de 0,270, 0,179 y 0,158, siendo estas por lo tanto correlaciones positivas y débiles.

En el grupo glaucoma, sin embargo, se hallaron correlaciones positivas de tipo moderado en todos los sectores excepto el T, destacando el sector TI con un coeficiente de Pearson de 0,686, seguido de NI con un coeficiente de 0,562.

Al realizar el análisis de correlación por sectores agrupando a todos los sujetos, obtuvimos correlaciones estadísticamente significativas en todos los sectores, con una correlación fuerte en el sector TI ( $r=0,749$ ) y en segundo lugar una correlación moderada en el sector TS ( $r=0,617$ ), La correlación del sector T, aunque estadísticamente significativa, fue débil ( $r=0,188$ ).

Los resultados encontrados en la correlación estructura-función entre el SAP realizado con el perímetro HEP y el OCT-SD son congruentes con otros estudios realizados.

*Monsalve B et al*<sup>119</sup> diseñaron un estudio de correlación mediante el programa TOP G1 del perímetro Octopus y OCT-SD, con el objetivo de crear un mapa de estructura-función con dichos dispositivos. Para ello, estudiaron el campo visual y el grosor de CFNR en un grupo de 249 individuos formado por controles sanos y pacientes con glaucoma. Las correlaciones más fuertes se dieron entre los sectores inferiores de OCT y las regiones superiores del campo visual, sin hallarse prácticamente correlaciones significativas entre los cuadrantes nasal y temporal de OCT (3 y 9h) y las áreas del campo visual. Esto se explica

porque existen sectores de CFNR peripapilar que son más susceptibles al daño glaucomatoso que otras, siendo habitual que el daño glaucomatoso comience en las regiones inferior y superior.

*Pinto LM* y su grupo<sup>120</sup> encontraron unas correlaciones de entre 0,3 y 0,75 entre OCT-SD y SAP-III 24.2 empleando el perímetro Humphrey Visual Field Analyzer (Zeiss Humphrey Systems, Dublín, CA) en un grupo de pacientes sanos y glaucomatosos, siendo estas correlaciones más fuertes en los sectores inferotemporal y superotemporal.

*Abadia B*<sup>121</sup> et al estudiaron la correlación entre la sensibilidad retiniana evaluada con SAP y con el perímetro Humphrey y el grosor de CFNR peripapilar medido con Cirrus OCT en sujetos sanos y glaucomatosos. En el grupo control no hallaron correlación significativa, mientras que en el grupo de glaucoma los coeficientes de correlación de Pearson mostraron correlaciones de leves a moderadas, siendo las más fuertes las correspondientes a los cuadrantes inferiores de la CFNR peripapilar con los puntos superiores del campo visual (r más alta de 0,534;  $p < 0,001$ ).

*De Moraes et al*<sup>112</sup> compararon los resultados de SAP con el perímetro Humphrey, potenciales evocados visuales multifocales y OCT Stratus (Carl Zeiss Meditec, Inc) en pacientes con glaucoma, y determinaron que los casos con peor Desviación Media (MD) en la campimetría (glaucoma más avanzado) presentaban una mayor concordancia entre las distintas pruebas; lo cual

concuerta con nuestra ausencia de correlación en grupo control (MD normales) y buena correlación en glaucomas (MD bajos).

Al estudiar la rentabilidad diagnóstica de los resultados de HEP y OCT, aunque todos los índices presentaron un área bajo la curva ROC elevada, hallamos que los parámetros con mayor ABC fueron, por este orden, los sectores TI y NI de HEP (0,936 y 0,934 respectivamente), el grosor medio de CFNR de OCT (0,914), y el sector TI de OCT (0,907).

Al comparar las curvas ROC entre sí, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los sectores NI, N y NS, en los que el ABC de HEP fue mayor al de OCT.

En cuanto a la sensibilidad, con una especificidad fijada en  $\geq 80\%$ , los parámetros con mayor sensibilidad fueron los sectores NI y TI de HEP (89,6% y 87,8% respectivamente), seguidos de los sectores TI y TS de OCT (86,1% y 70,4%). Los menos sensibles fueron el sector T (27,8%), N y NS de OCT (ambos 41,7%).

*Virgili et al*<sup>122</sup> estudiaron la capacidad diagnóstica para el glaucoma del grosor de CFNR como parte de los análisis secundarios del estudio GATE, empleando datos de 899 de los pacientes participantes, y determinaron la sensibilidad y especificidad del grosor medio de CFNR peripapilar y el sector inferior de la capa de fibras, utilizando como referencia la exploración por un glaucomatólogo experto.

Determinaron un área bajo la curva ROC de 0,83 tanto para el grosor medio como para el sector inferior de CFNR peripapilar. Al fijar la sensibilidad en un 95%, la especificidad fue de 36% para el grosor medio y 58% para el sector inferior; mientras que al fijar la especificidad en 95% se determinó una sensibilidad del grosor medio de 38% y de 55% en el caso del sector inferior.

*Yang et al*<sup>123</sup> estudiaron mediante OCT *Swept source* (SS-OCT) y SD-OCT 144 ojos con glaucoma y 42 ojos sanos para evaluar la precisión diagnóstico de dichas técnicas de imagen. El grosor medio de CFNR medido con SS-OCT obtuvo un ABC para el diagnóstico de glaucoma de  $0,89\pm 0,04$ , con una sensibilidad de 80,3% al fijar la especificidad en 80%; y con SD-OCT resultó un ABC de  $0,9\pm 0,04$  con una sensibilidad de 82% al fijar la especificidad en 90%.

Al estudiar los distintos cuadrantes, en el caso de SS-OCT el mejor ABC lo mostró el sector inferior (0,9), seguido del superior (0,83), temporal (0,73) y nasal (0,66). En cuanto a SD-OCT, el mejor ABC se halló en el sector superior (0,93), seguido del inferior (0,88), nasal (0,71) y temporal (0,69).

En el *Multicenter Italian Glaucoma Imaging Group*<sup>124</sup>, Michelessi *et al* estudiaron 197 ojos con glaucoma y 83 controles, con el fin de analizar y comparar la capacidad diagnóstica de varias mediciones de SD-OCT (anchura mínima del anillo, grosor medio de CFNR peripapilar y análisis macular multicapa). El área bajo la curva ROC del grosor medio de CFNR fue de 0,939 y la sensibilidad con especificidad fija >95% fue de 84,77. En cuanto a los

sectores, las mayores ABC y sensibilidades fueron las de TI (0,922 y 83,7%) y NI (0,897 y 67,5%), y la menor la de T (0,82 y 48,2%).

Tanto OCT Spectralis como HEP ofrecen clasificadores automáticos como herramienta auxiliar para el diagnóstico de glaucoma; estos clasificadores catalogan el resultado de una prueba como “dentro de límites normales”, “caso dudoso/borderline” o “fuera de límites normales”, en función de los valores de la población de la base de datos de dichos aparatos.

Realizamos un análisis para determinar la capacidad diagnóstica de estos clasificadores, obteniendo en el caso del clasificador de OCT un ABC de 0,891 (0,831-0,951) y en el caso de GHT de 0,864 (0,797-0,930).

Al considerar como glaucomatosos solo los ojos clasificados como “fuera de límites normales”, los valores de sensibilidad y especificidad del clasificador de OCT fueron respectivamente de 0,871 y 0,73, mientras que los de GHT fueron de 0,774 y 0,957.

Las diferencias entre las curvas ROC de ambos índices no resultaron estadísticamente significativas.

Al incluir como glaucomatosos tanto a los ojos clasificados como “fuera de límites normales” como a los clasificados como “caso dudoso/borderline”, obtuvimos con el clasificador de OCT una sensibilidad de 0,839 y una especificidad de 0,948, y con GHT una sensibilidad de 0,694 y una especificidad de 0,957.

Otros estudios muestran resultados similares a los nuestros.

En el estudio multicéntrico GATE<sup>125</sup> para la evaluación de técnicas de imagen automáticas en el diagnóstico del glaucoma, en el que participaron 955 pacientes remitidos por sus optometristas o médicos de atención primaria a los servicios de glaucoma de varios hospitales, el clasificador automático de OCT demostró una sensibilidad del 76,9% y especificidad de 78,5% en el análisis inicial.

Al considerar como patológicos a los pacientes incluidos como “borderline”, la sensibilidad aumentó a 87,8% y la especificidad disminuyó a 57,9%.

Lauande-Pimentel et al<sup>126</sup> determinaron la sensibilidad y especificidad de 12 parámetros de CFNR medidos con GDx, GHT y los índices globales del CV en 91 ojos sanos y 94 glaucomatosos. En este caso, el grosor medio de CFNR obtuvo una sensibilidad de 12,8% y una especificidad de 98,9%, y GHT una sensibilidad y especificidad de 72,3% y 97,8%.

*Wadood AC*<sup>127</sup> y su grupo realizaron un estudio para evaluar las ABC, sensibilidad y especificidad de diferentes parámetros diagnósticos de FDT, TOP G1 y Humphrey SITA Fast 24.2. Analizaron los campos visuales de 70 ojos con glaucoma y 28 sanos emparejados por edad, y obtuvieron un ABC de GHT de 83,2, con sensibilidad de 98,5% y especificidad de 67,8% al considerar como glaucoma tanto a los que se encontraban “fuera de límites normales” como a los “caso dudoso/borderline”.



### 3. Estudio III

En el estudio III evaluamos con HEP Y TOP a 73 pacientes con glaucoma y 64 sanos.

Al comparar los resultados del grupo control y del grupo glaucoma, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas tanto entre MD TOP y MD HEP como entre LV TOP y PSD HEP.

Tanto en el análisis global de los 137 ojos como en el estudio por separado del grupo glaucoma se encontró una correlación elevada y estadísticamente significativa entre MD TOP y MD HEP (Con  $r$  respectivamente de  $-0,773$  y  $-0,678$ ). La correlación en el grupo control fue menor ( $r -0,45$ ), pero también estadísticamente significativa.

En cuanto a LV TOP y PSD HEP, se encontraron correlaciones moderadas estadísticamente significativas en el análisis global y el grupo glaucoma ( $r 0,662$  y  $0,577$  respectivamente), pero la correlación no fue significativa en el grupo control ( $r 0,144$ ).

Las correlaciones entre sLV TOP y PSD HEP resultaron algo más fuertes en los tres grupos ( $r 0,709$  en el global,  $0,604$  en el glaucoma y  $0,218$  en el control), pero la correlación en el grupo control tampoco alcanzó la significación estadística.

Tanto MD TOP como MD HEP mostraron unas ABC elevadas (0,934 y 0,908 respectivamente), sin haberse encontrado diferencias significativas entre ambas. Las ABCs de LV TOP y PSD HEP fueron algo menores (0,892 y 0,863) y tampoco se hallaron diferencias significativas.

A igualdad de especificidad, los índices MD TOP y MD HEP mostraron más sensibilidad que LV TOP Y PSD HEP.

En un estudio mencionado anteriormente *Cui QN et al*<sup>106</sup> estudiaron a 79 sujetos con glaucoma y 36 controles con HEP (SAP III 30-2 Asta Standard) y Octopus (G-TOP) para estudiar la correlación entre ambas pruebas y comparar su utilidad diagnóstica. En el grupo global obtuvieron unos coeficientes de correlación de Pearson entre MD de HEP y Octopus de -0,84, y entre PSD de HEP y sLV de Octopus de 0,79. En el grupo glaucoma, estas correlaciones aumentaron ligeramente a -0,86 y 0,83 respectivamente.

Al comparar las ABCs de los índices diagnósticos de cada perímetro, no hallaron diferencias significativas entre ellas ni para MD (ABCs de 0,74 y 0,79 respectivamente para HEP y Octopus) ni para PSD/sLV (ABCs 0,74 y 0,82).

*Rajalakshmi* y su grupo<sup>128</sup> evaluaron la correlación entre TOP y Humphrey en 50 pacientes con glaucoma, estudiaron por separado los ojos derechos y los izquierdos y obtuvieron unos coeficientes de correlación de Pearson de -0,520 a -0,581 entre MD de TOP y de Humphrey, y de 0,312 a 0,544 entre LV y PSD, siendo en todos los casos la correlación estadísticamente significativa.

*King AJ* y su grupo<sup>129</sup> realizaron un estudio para comparar la estrategia TOP de Octopus y SITA Fast de Humphrey en 76 pacientes con glaucoma, hipertensos oculares y sanos. Se utilizó una fórmula correctora para convertir los dB de Humphrey a dB de Octopus.

Encontraron unas correlaciones elevadas tanto entre MD de TOP y SITA Fast como entre TOP LV y PSD Humphrey (-0,89 y 0,88 respectivamente).

Además, utilizando diferentes criterios, obtuvieron en el caso de TOP una sensibilidad para el diagnóstico de glaucoma de 84,7-85,2% y una especificidad de 76,5-86,7%; mientras que para Humphrey SITA Fast se determinó una sensibilidad de 86,4-89,2% y una especificidad de 80-93,8%.

En un artículo mencionado anteriormente, Wadood y su grupo<sup>127</sup> aplicaron distintos criterios diagnósticos para diferenciar el glaucoma en campos visuales realizados con FDT, TOP G1 y HSF.

Al considerar como patológico un campo visual TOP G1 con un MD >2dB y/o LV>6dB, obtuvieron un ABC de 82,5, con sensibilidad de 97,1% y especificidad de 67,8%.

En cuanto a HSF, con los distintos parámetros empleados obtuvo unas ABCs de 83,2-88,2, con sensibilidad 94,2-98,5% y especificidad 67,8-82,1%.

González de la Rosa y su grupo<sup>12</sup> realizaron un gran estudio para evaluar la utilidad diagnóstica de TOP, contando con 295 pacientes sanos y 414 con

glaucoma. En el análisis global de todo el grupo, sLV (la raíz cuadrada de LV) demostró un ABC de 0,971 con una sensibilidad de 89,9 y especificidad de 96,3% al establecer el punto de corte en 2,66. En el mismo análisis, MD mostró un ABC DE 0,921 con sensibilidad de 76,6 y especificidad de 92,5 con el punto de corte en 3,85 dB.

La rentabilidad diagnóstica para la detección de glaucoma incipiente ( $MD < 6dB$ ) fue mayor para sLV que para MD.

En un estudio multicéntrico, González de la Rosa y su grupo<sup>10</sup> evaluaron a un grupo de pacientes compuesto por 284 pacientes con glaucoma, 55 sospechosos de glaucoma, 31 con alteraciones neurológicas, 20 con lesiones coriorretinianas y 16 sujetos normales, con la finalidad de comparar las estrategias TOP-G1 y G1-Standard Bracketing de Octopus 1-2-3.

Entre otras determinaciones, calcularon los coeficientes de correlación de Pearson entre los índices perimétricos MD y sLV de ambas estrategias.

Para el MD, obtuvieron los siguientes resultados: análisis global  $r=0,95$ , grupo glaucoma 0,96, sospechosos de glaucoma 0,66 y sanos 0,61.

En el caso de sLV, obtuvieron un  $r=0,89$  en el análisis global, 0,82 en glaucoma, 0,55 en sospechosos y 0,47 en sanos.

Esto concuerda con nuestros resultados, en los que se aprecia que la correlación aumenta a medida que aumenta la severidad de la enfermedad.

En este mismo estudio, se determinó una sensibilidad del 77,1% de la estrategia TOP-G1 para el diagnóstico del glaucoma, mientras que la estrategia estándar presentó una sensibilidad de 78,5%.

En resumen, a raíz de los tres estudios desarrollados en esta tesis, podemos considerar las siguientes afirmaciones:

### **Estudio I**

El programa 24.2 Asta-Standard del perímetro HEP presenta una buena reproducibilidad interobservador e intersesión, destacando especialmente la reproducibilidad intersesión en pacientes con glaucoma, siendo esta menor en el grupo control.

En cuanto a los parámetros de fiabilidad de la prueba, solo se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de falsos negativos, lo cual puede atribuirse a la enfermedad y no a errores de realización.

### **Estudio II**

Hemos hallado una buena correlación entre los parámetros de HEP (MD, PSD y sectores de sensibilidad retiniana) con los correspondientes de OCT (grosor medio de CFNR y sectores de CFNR peripapilar) en el grupo de glaucoma y en

el análisis global de todos los individuos, pero no en el grupo control por separado, indicando una correlación estructura-función que aumenta al avanzar la enfermedad.

Estas correlaciones son en general más fuertes en los sectores donde el daño glaucomatoso es mayor.

En congruencia con lo anterior, las ABC y sensibilidades son mayores en los sectores inferiores, y en caso de OCT en el sector TS. Las ABC por sectores fueron mayores para HEP que para OCT, hallándose diferencias estadísticamente significativas en tres de los sectores (NI, N y NS).

Ambos clasificadores automáticos (GHT y el clasificador de OCT) obtuvieron buenas ABC y porcentajes de sensibilidad y especificidad, sin diferencias significativas entre ellos.

### **Estudio III**

Los de HEP y TOP se correlacionan de forma significativa, siendo esta correlación más fuerte en pacientes con glaucoma, encontrándose correlación significativa en el MD en el grupo control pero no entre LV o sLV o PSD.

En todos los grupos la correlación fue más fuerte entre sLV y PSD que entre LV y PSD.

Tanto los índices perimétricos de HEP como los de TOP presentan una elevada rentabilidad diagnóstica, sin diferencias estadísticamente significativas entre sus curvas ROC.

Dada la elevada reproducibilidad y fiabilidad, la significativa correlación estructura-función, junto a la demostrada utilidad diagnóstica de los distintos índices perimétricos, podemos concluir que el programa SAP III 24.2 Asta-Standard de HEP es comparable con otras técnicas diagnósticas de uso habitual en la clínica diaria como Octopus TOP G1 y OCT de dominio espectral y por lo tanto una herramienta útil para el diagnóstico del glaucoma.



# CONCLUSIONES

- 1.- El programa 24.2 Asta-Standard del perímetro HEP presenta una buena reproducibilidad interobservador e intersesión. La reproducibilidad intersesión es mayor en pacientes con glaucoma.
- 2.- La correlación de la sensibilidad retiniana medida con HEP (MD, PSD y sectores de sensibilidad retiniana) con el grosor de la capa de fibras nerviosas (CFNR) peripapilar medido con OCT de dominio espectral (grosor medio de CFNR y sectores de CFNR peripapilar) es buena en el grupo de glaucoma y en el análisis global de todos los individuos, pero no en el grupo control por separado, indicando una correlación estructura-función que aumenta al avanzar la enfermedad. Estas correlaciones son en general mayores en los sectores donde el daño glaucomatoso es mayor.
- 3.- Los índices perimétricos de HEP y TOP se correlacionan de forma significativa, siendo esta correlación mayor en pacientes con glaucoma, encontrándose correlación significativa en el MD en el grupo control, pero no entre LV o sLV o PSD. En todos los grupos la correlación fue más fuerte entre sLV y PSD que entre LV y PSD.
- 4.- Los distintos índices proporcionados por HEP (MD, PSD, GHT y sensibilidad retiniana por sectores) presentaron una elevada rentabilidad diagnóstica.
- 5.- La rentabilidad diagnóstica de los índices perimétricos de TOP es elevada, y no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre curvas ROC de los índices de HEP y TOP.

- 6.- El parámetro de clasificación automático GHT y el clasificador automático de CFNR peripapilar de OCT Spectralis obtuvieron buenas áreas bajo la curva y porcentajes de sensibilidad y especificidad, sin diferencias significativas entre ellos.
- 7.- La rentabilidad diagnóstica de los sectores de sensibilidad retiniana medidos con HEP y la de los sectores de grosor de CFNR de SD-OCT es elevada, siendo algo superior la de HEP de forma estadísticamente significativa en tres de los sectores (NI, N y NS).



# CONCLUSIONS

- 1.- The 24.2 Asta-Standard program for the HEP perimeter presents a good interobserver and intersession reproducibility, especially the intersession reproducibility in patients with glaucoma.
- 2.- We have found a good correlation between the HEP parameters (MD, PSD and retinal sensitivity sectors) and the OCT ones (RNFL average thickness and peripapillar RNFL sectors) in the glaucoma group and in the global analysis of all the patients studied, but not in the control group when analysed separately, which indicates to a correlation between structure and function that increases as the disease progresses. These correlations are, in general, stronger in the sectors where the damage caused by the glaucoma is greater.
- 3.- The parameters of mean deviation and pattern deviation in the HEP and the TOP have significant correlation, the latter being stronger in patients with glaucoma; there is also a significant correlation of MD in the control group, but not of LV, sLV or PSD. In all groups, the correlation was stronger between sLV and PSD than between LV and PSD.
- 4.- The different indexes provided by HEP (MD, PSD, GHT and retinal sensitivity) showed a high diagnostic performance.
- 5.- The perimetric indexes provided by TOP show a high diagnostic performance, and no statistically significant differences have been found between ROC curves of the indexes from HEP and those from TOP.

- 6.- Both automatic classifiers (GHT and OCT's classifier) obtained good AUC and sensitivity and specificity percentages, with no significant differences between them.
- 7.- Both the retinal sensitivity by sectors measured with HEP and the RNFL thickness of SD-OCT showed high diagnostic performance. HEP performance was statistically better in three of the sectors (NI, N and NS).



## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La presente tesis cuenta con algunas limitaciones.

En primer lugar, los estudios de utilidad diagnóstica se basan en la asunción de que el diagnóstico inicial de los sujetos como “glaucoma” es correcta, cuando tanto la definición de la enfermedad como la interpretación de las pruebas diagnósticas puede variar entre observadores.

En segundo lugar, el tamaño muestral de pacientes con glaucoma es insuficiente para realizar subgrupos en función de la gravedad, lo cual habría permitido realizar análisis más precisos de correlación estructura-función.

Además, al no incluir pacientes sospechosos de glaucoma o hipertensos oculares y al estudiar una población con una elevada proporción de glaucoma, se ha podido producir una sobreestimación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas. Por otra parte, aunque una población con esta prevalencia de glaucoma no es representativa de la población general, sí podría considerarse representativa de los pacientes de un centro terciario especializado en glaucoma.



## RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Para determinar con más precisión la utilidad diagnóstica del programa 24.2 Asta-Standard de HEP sería deseable reunir un tamaño muestral de sujetos con glaucoma suficiente para permitir el análisis de resultados en pacientes con diversos estadios de la enfermedad, así como incluir sujetos con hipertensión ocular y sospechosos de glaucoma para obtener valores de especificidad y sensibilidad más fiables.

La comparación de la perimetría 24.2 Asta-Standard de HEP con otras técnicas perimétricas o de diagnóstico estructural del glaucoma diferentes a las incluidas en nuestro estudio permitirían completar la información disponible sobre la utilidad de este programa.



# ANEXO. CONSENTIMIENTO INFORMADO

## Introducción

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar su deseo de participar en el estudio. Si su médico cree que es mejor para usted, podrá retirarlo del estudio con o sin su consentimiento.

## Título del estudio

Correlación morfofuncional entre tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de la capa de fibras nerviosas, concentración de hemoglobina papilar y perimetría HEP en hipertensión ocular y glaucoma.

*Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.*

## **Antecedentes y objetivo**

Pretendemos determinar la correlación que existe entre tres técnicas utilizadas para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma: La OCT de dominio espectral de capa de fibras, la perimetría HEP y el análisis de la concentración de hemoglobina.

## **Descripción del procedimiento de estudio**

Si tiene interés en participar en el estudio, durante la primera visita se recogerá información sobre su historia clínica / oftalmológica, medicación que utiliza, e información personal, para asegurar que cumple unos criterios específicos.

Si cumple los requisitos del estudio, las pruebas se realizarán en dos visitas. Para realizarlas es necesaria una buena agudeza visual a distancias cortas y tener menos de una determinada graduación en los ojos. Consiste en la realización de tres pruebas para determinar el estado de su nervio óptico.

No se trata de pruebas invasivas. No se han descrito complicaciones ni efecto secundario alguno tras la realización de esta prueba. Los instrumentos de medida se emplean de manera habitual en la práctica clínica para el estudio de pacientes con patología del nervio óptico como el glaucoma.

## **Efectos secundarios/riesgos**

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar.

No existen problemas descritos en la realización de estas pruebas que forman parte de las pruebas habituales de seguimiento realizadas en pacientes con glaucoma.

## **Riesgos imprevistos**

En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

## **Confidencialidad**

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse, pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

## Participación voluntaria

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

## Terminación precoz

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

## Nuevos hallazgos

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

## Formulario

TÍTULO DEL ESTUDIO:

“Correlación morfofuncional entre tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de la capa de fibras nerviosas, concentración de hemoglobina papilar y perimetría HEP en hipertensión ocular y glaucoma”

YO:

*(Poner nombre y apellidos)*

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

HE HABLADO CON:

*(Nombre del investigador)*

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha



# BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Cho HK, Kee C. *Population-based glaucoma prevalence studies in Asians*. *Surv Ophthalmol*. 2014; 59(4):434-47.
- <sup>2</sup> Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. *Ophthalmology. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study*. 1992;99(10):1499-504.
- <sup>3</sup> Kini MM, Leibowitz HM, Colton DT, Nickerson RJ, Ganley AJ, Dawber TR. *Prevalence of Senile Cataract, Diabetic Retinopathy, Senile Macular Degeneration, and Open-Angle Glaucoma in The Framingham Eye Study*. *Am J Ophthalmol*. 1978 Jan;85(1):28-34.
- <sup>4</sup> 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;266(3):369-74.
- <sup>5</sup> Shaikh Y, Yu F, Coleman AL. *Burden of undetected and untreated glaucoma in the United States*. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(6):1121-1129.
- <sup>6</sup> Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR. *Linking structure and function in glaucoma*. *Retin Eye Res*. 2010; 29(4): 249–271.

- 
- <sup>7</sup> Marvasti AH, Tatham AJ, Weinreb RN, Medeiros FA. *Heidelberg Edge Perimetry for the Detection of Early Glaucomatous Damage: A Case Report.*
- <sup>8</sup> Alencar LM, Medeiros FA. *The role of standard automated perimetry and newer functional methods for glaucoma diagnosis and follow-up.* Indian J Ophthalmol. 2011; 59: S53–S58.
- <sup>9</sup> Reznicek L, Lamparter J, Vogel M, Kampik A, Hirneiß C. *Flicker Defined Form Perimetry in Glaucoma Suspects with Normal Achromatic Visual Fields.* Curr Eye Res. 2014 Sep 10:1-7.
- <sup>10</sup> González de la Rosa M, Morales J, Dannheim F, Papst E, Papst N, Seiler T. *Multicenter evaluation of tendency-Oriented perimetry (TOP) using the G1 grid.* Eur J Ophthalmol 2003;13:32-41.
- <sup>11</sup> González de la Rosa M, Losada MJ, Serrano M, Morales J. *Perimetry update 1998/1999*, pp. 43-49. Kugler Publications, 1999. The Hague, the Netherlands.
- <sup>12</sup> González de la Rosa M, González Hernández M, García Feijoo J, Morales J, Azuara-Blanco A. *Diagnostic accuracy and reproducibility of Tendency Oriented Perimetry in glaucoma.* Eur J Ophthalmol. 2006 Mar-Apr;16(2):259-67.
- <sup>13</sup> Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. *Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy.* Arch Ophthalmol. 1982; 100(1):135–46.

---

<sup>14</sup> Rao HL, Yadav RK, Addepalli UK, Begum VU, Senthil S, Choudhari NS, Garudadri CS. *Reference Standard Test and the Diagnostic Ability of Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Glaucoma*. J Glaucoma. 2015 Aug;24(6): e151-6.

<sup>15</sup> Rao HL, Yadav RK, Addepalli UK, Begum VU, Senthil S, Choudhari NS, Garudadri CS. *Comparing spectral-domain optical coherence tomography and standard automated perimetry to diagnose optic neuropathy*. J Glaucoma. 2015 Jun-Jul;24(5): e69-74.

<sup>16</sup> Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. *Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study*. Ophthalmology. 2009; 116(7):1257–63. 1263, e1–2.

<sup>17</sup> Park SB, Sung KR, Kang SY, Kim KR, Kook MS. *Comparison of glaucoma diagnostic Capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol. 2009; 27(12):1603–9.

<sup>18</sup> Yoo YC, Park Kh. *Comparison of optical coherence tomography and scanning laser polarimetry for detection of localized retinal nerve fiber layer defects*. J Glaucoma. 2010 Apr-May;19(4):229-36.

<sup>19</sup> European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 4<sup>th</sup> ed. Publicomm srl;2014.

- 
- <sup>20</sup> Ganesh A, Mai DT, Levin AV. *Pediatric glaucoma terminology*. Am J Med Genet A. 2013;161A(12):3205-15.
- <sup>21</sup> Swamy BN, Billson F, Martin F, Donaldson C, Hing S, Smith JEH, Jamieson R, Grigg J. *Secondary glaucoma after cataract surgery*. Br J Ophthalmol. 2007; 91(12): 1627–1630.
- <sup>22</sup> Quigley HA. *Number of people with glaucoma worldwide*. Br J Ophthalmol 1996;80:389–393.
- <sup>23</sup> Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. *Prevalence of primary Open-Angle Glaucoma in a Spanish Population: The Segovia Study*.
- <sup>24</sup> Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT; BIG Eye Study Investigators. *The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(9):4100-6.
- <sup>25</sup> Kass MA, Heuer DK, MD, Higginbotham EJ, et al. *The Ocular Hypertension Treatment Study*. Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701-713.
- <sup>26</sup> Higginbotham EJ. *The ocular Hypertension Treatment Study*. Arch Ophthalmol. 2007; 127(2):213-215.
- <sup>27</sup> Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N et al. *Results of the European Glaucoma Prevention Study*. Ophthalmology 2005;112(3):366-75.

---

<sup>28</sup> Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. *Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial*. Arch Ophthalmol. 2003;121(1):48-56.

<sup>29</sup> Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC; Early Manifest Glaucoma Trial Group. *Natural history of open-angle glaucoma*. Ophthalmology. 2009;116(12):2271-6.

<sup>30</sup> Anderson DR, Drance SM, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Natural history of normal-tension glaucoma*. Ophthalmology. 2001;108(2):247-53.

<sup>31</sup> Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Morales-Fernandez L, Saenz Frances F, Santos-Bueso E, Garcia-Saenz S, Mendez-Hernandez C. *New technologies for measuring intraocular pressure*. Prog Brain Res.

<sup>32</sup> Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. *Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Sep;45(9):3118-21.

<sup>33</sup> Sudesh S, Moseley MJ, Thompson JR. *Accuracy of Goldmann tonometry in clinical practice*. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993;71(2):185-8.

<sup>34</sup> Cook JA, Botello AP, Elders A, Fathi Ali A, Azuara-Blanco A, Fraser C, McCormack K, Margaret Burr J; Surveillance of Ocular Hypertension Study

---

Group. *Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann applanation tonometry*. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1552-7.

<sup>35</sup> Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. *Applanation tonometry and central corneal thickness*. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975 Mar;53(1):34-43.

<sup>36</sup> Oh JH, Yoo C, Kim YY, Kim HM, Song JS. *The effect of contact lens-induced corneal edema on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(3):371-5.

<sup>37</sup> Hamilton KE, Pye DC, Kao L, Pham N, Tran AQ. *The effect of corneal edema on dynamic contour and goldmann tonometry*. *Optom Vis Sci*. 2008;85(6):451-6.

<sup>38</sup> Herr A, Remky A, Hirsch T, Rennings C, Plange N. *Tonometry in corneal edema after cataract surgery: dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry*. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:815-9.

<sup>39</sup> Brusini P, Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Parisi L. *Comparison of ICare tonometer with Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients*. *J Glaucoma*. 2006 Jun;15(3):213-7.

<sup>40</sup> Borrego Sanz L, Morales-Fernandez L, Martínez de-la-Casa JM, Sáenz-Francés F, Fuentes M, García-Feijóo J. *The Icare-Pro Rebound Tonometer Versus the Hand-held Applanation Tonometer in Congenital Glaucoma*. *J Glaucoma*. 2016 Feb;25(2):149-54.

---

<sup>41</sup> Weng J, Tsai IL, Kuo LL, Tsai CY, Woung LC, Hsiao YC. *Intraocular pressure monitoring by rebound tonometry in children with myopia*. Taiwan J Ophthalmol. 2017 Jul-Sep;7(3):149-154.

<sup>42</sup> Tan S, Yu M, Baig N, Hansapinyo L, Tham CC. *Agreement of patient-measured intraocular pressure using rebound tonometry with Goldmann applanation tonometry (GAT) in glaucoma patients*. Sci Rep. 2017 Feb 6;7:42067.

<sup>43</sup> Tonnu PA, Ho T, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D. *A comparison of four methods of tonometry: agreement and interobserver variability*. Br J Ophthalmol 2005;89:847–850.

<sup>44</sup> Sullivan-Mee M, Lewis SE, Pensyl D, Gerhardt D, Halverson KD, Qualls C. *Factors Influencing Intermethod Agreement Between Goldmann Applanation, Pascal Dynamic Contour and Ocular Response Analyzer Tonometry*. J Glaucoma 2013;22:487–495.

<sup>45</sup> Sullivan-Mee M, Gerhardt G, Halverson KD, Qualls C. *Repeatability and Reproducibility for Intraocular Pressure Measurement by Dynamic Contour, Ocular Response Analyzer, and Goldmann Applanation Tonometry*. J Glaucoma 2009;18:666–673)

<sup>46</sup> Bañeros-Rojas P, Martínez de la Casa JM, Arribas-Pardo P, Berrozpe-Villabona C, Toro-Utrera P, García-Feijóo J. *Comparison between Goldmann,*

---

*Icare Pro and Corvis ST tonometry.* Arch Soc Esp Oftalmol. 2014 Jul;89(7):260-4.

<sup>47</sup> Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. Am J Ophthalmol 1991 Apr 15;111(4):485-90.

<sup>48</sup> Jampel HD, Friedman D, Quigley H, Vitale S, Miller R, Knezevich F, Ding Y. *Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients.* Am J Ophthalmol. 2009;147(1):39-44.

<sup>49</sup> Azuara-Blanco A, Katz LJ, Spaeth GL, Vernon SA, Spencer F, Lanzl I. *Clinical agreement among glaucoma experts in the detection of glaucomatous changes of the optic disk using simultaneous stereoscopic photographs.* Am J Ophthalmol. 2003;136(5):949-50.

<sup>50</sup> The European Glaucoma Prevention Study Group (EGPS). *Reproducibility of evaluation of optic disc change for glaucoma with stereo optic disc photographs.* Ophthalmology 2003;110:340–344.

<sup>51</sup> Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL, Quigley HA, Varma R. *Agreement among optometrists, ophthalmologists, and residents in evaluating the optic disc for glaucoma.* 1994; 101(10):1662-7.

- 
- <sup>52</sup> Weinreb RN, Dreher AW, Bille JF. *Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner*. Int Ophthalmol. 1989 Jan;13(1-2):25-9.
- <sup>53</sup> Maw R, Hoh ST, Greenfield DS, Ishikawa H, Liebmann JM, Chew SJ, Ritch R. *Factors affecting image acquisition during scanning laser polarimetry*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997; 38: S838.
- <sup>54</sup> Kook MS, Sung K, Park RH, Kim KR, Kim ST, Kang W. *Reproducibility of scanning laser polarimetry (GDx) of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in normal subjects*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001; 239 (2): 118-121.
- <sup>55</sup> Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. *Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation*. Arch Ophthalmol. 2003 Feb;121(2):218-24.
- <sup>56</sup> Yaghoubi M, Moradi-Lakeh M, Mokhtari-Payam M, Fakhraie G, Shokraneh F. *Confocal scan laser ophthalmoscope for diagnosing glaucoma: a systematic review and meta-analysis*. Asia Pac J Ophthalmol (Philla). 2015;4(1):32-39.
- <sup>57</sup> Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. *Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma*. Arch Ophthalmol. 2004 Jun;122(6):827-37.

---

<sup>58</sup> Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sánchez-Galeana CA, Vasile C, Weinreb RN. *Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph*. Arch Ophthalmol. 2001 Jul;119(7):985-93.

<sup>59</sup> Wu H, de Boer JF, Chen TC. *Diagnostic capability of spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma*. Am J Ophthalmol. 2012 May;153(5):815-826.

<sup>60</sup> Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinsky ME. *Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy*. Neoplasia. 2000; 2(1-2):9-25.

<sup>61</sup> Abadia B, Ferreras A, Calvo P, Ara M, Ferrandez B, Otin S, Frezzoti P, Pablo LE, Figus M. *Relationship between Spectral-Domian Optical Coherence Tomography and Standard Automated Perimetry in Healthy and Glaucoma Patients*. Biomed Res Int. 2014;2014:514948.

<sup>62</sup> Holló G. *Optical Coherence Tomography Angiography to Better understand Glaucoma*. Journal of Current Glaucoma Practice, May-August 2017;11(2):35-37.

<sup>63</sup> Spaide RF et al. *Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography*. JAMA Ophthalmol. 2015;133(1):45-50.

---

<sup>64</sup> Jia Y, Simonett JM, Wang J, et al. *Wide-field OCT angiography investigation of the relationship between radial peripapillary capillary plexus density and nerve fiber layer thickness*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:5188–5194.

<sup>65</sup> Sakaguchi K, Higashide T, Udagawa S, Ohkubo S, Sugiyama K. *Comparison of sectoral structurefunction relationships in glaucoma: vessel density versus thickness in the peripapillary retinal nerve fiber layer*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:5251–5262.

<sup>66</sup> Chung JK. *Glaucoma Diagnostic Ability of the Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Parameters*. Current Eye Research.

<sup>67</sup> Holó G. *Comparison of peripapillary OCT angiography vessel density and retinal nerve fiber layer thickness measurements for their ability to detect progression in glaucoma*. J Glaucoma. 2018 Mar;27(3):302-305.

<sup>68</sup> Alnawaiseh M et al. *Correlation of flow density, as measured using optical coherence tomography angiography, with structural and functional parameters in glaucoma patients*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.

<sup>69</sup> Holló G. *Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes*. J Glaucoma 2017 Jan;26(1):e7-e10.

---

<sup>70</sup> Shin JW. *Peripapillary Microvascular Improvement and Lamina Cribrosa Depth Reduction After Trabeculectomy in Primary Open-Angle Glaucoma*. IOVS. 2017;58(13): 5993-5999.

<sup>71</sup> Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. *Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study*. Ophthalmology. 1998 Feb;105(2):224-31.

<sup>72</sup> Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. *Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol 2003;135:838–843.

<sup>73</sup> Oddone F, Lucenteforte E, Michelessi M, Rizzo S, Donati S, Parravano M, Virgili G. *Macular Versus Retinal Nerve Fiber Layer Parameters for Diagnosing Manifest Glaucoma: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy Studies*. Ophthalmology. 2016 May;123(5):939-49.

<sup>74</sup> Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. *Macular segmentation with optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46(6):2012-7.

<sup>75</sup> Le PV, Tan O, Chopra V, Francis BA, Ragab O, Varma R, Huang D. *Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer, and visual field loss in glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(6):4287-95.

- 
- <sup>76</sup> Tatham AJ, Medeiros FA. *Detecting Structural Progression in Glaucoma with Optical Coherence*. Ophthalmology. 2017 Dec;124(12S):S57-S65. doi: 10.1016/j.opthta.2017.07.015.
- <sup>77</sup> Firat PG, Doganay S, Demirel EE, Colak C. *Comparison of ganglion cell and retinal nerve fiber layer thickness in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma with spectral-domain OCT*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Mar;251(3):831-8.
- <sup>78</sup> Trope GE, Britton R. *A comparison of Goldmann and Humphrey automated perimetry in patients with glaucoma*. Br J Ophthalmol. 1987 Jul;71(7):489-93.
- <sup>79</sup> Morales J, Weitzman ML, González de la Rosa M. *Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and octopus threshold perimetry*. Ophthalmology 2000; 107(1):134-142.
- <sup>80</sup> Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. *Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss*. Arch Ophthalmol. 1993;111(5):645-50.
- <sup>81</sup> Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. *Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry*. Arch Ophthalmol. 1993;111(5):651-6.
- <sup>82</sup> Zhong YS, Chen LP, Cheng Y. *Blue-on-yellow perimetry and corneal thickness in patients with ocular hypertension*. Int J Ophthalmol. 2011;4(6):623-6.

---

<sup>83</sup> Başkan C, Köz ÖG, Duman R, Gökçe SE, Yarangümelı AA, Kural G. *The Relation of White-on-White Standard Automated Perimetry, Short Wavelength Perimetry, and Optic Coherence Tomography Parameters in Ocular Hypertension.* J Glaucoma. 2016 Dec;25(12):939-945.

<sup>84</sup> Kwon YH, Park HJ, Jap A, Ugurlu S, Caprioli J. *Test-retest variability of blue-on-yellow perimetry is greater than white-on-white perimetry in normal subjects.* Am J Ophthalmol. 1998 Jul;126(1):29-36.

<sup>85</sup> Hu R, Wang C, Gu Y, Racette L. *Comparison of Standard Automated Perimetry, Short-Wavelength Automated Perimetry, and Frequency Doubling Technology Perimetry to Monitor Glaucoma Progression.* Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(7):e2618.

<sup>86</sup> Racette L, Sample PA. *Short-wavelength automated perimetry.* Ophthalmol Clin North Am. 2003 Jun;16(2):227-36, vi-vii.

<sup>87</sup> Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Gonzalvo F, Ferreras A, Honrubia FM. *Glaucomatous damage patterns by short-wavelength automated perimetry (SWAP) in glaucoma suspects.* Eur J Ophthalmol. 2002 Jan-Feb;12(1):49-54.

<sup>88</sup> Zaky AG, Yassin AT, El Sayid SH. *Short wave-automated perimetry (SWAP) versus optical coherence tomography in early detection of glaucoma.* Clin Ophthalmol. 2016 Sep 19;10:1819-1824.

---

<sup>89</sup> González de la Rosa MA. *Update on glaucoma diagnosis and follow-up*. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2003 Jun;78(6):299-314.

<sup>90</sup> Maddess T, Goldberg I, Dobinson J, Wine S, Welsh AH, James AC. *Testing for glaucoma with the spatial frequency doubling illusion*. Vision Res. 1999;39(25):4258-73.

<sup>91</sup> Fabré K, Michiels I, Zeyen T. *The sensitivity and specificity of TOP, FDP and GDX in screening for early glaucoma*. Bull Soc Belge Ophtalmol. 2000;275:17-23.

<sup>92</sup> Folkert K. Horn & Jan Kremers & Christian Y. Mardin & Anselm G. Jünemann & Werner Adler & Ralf P. Tornow. *Flicker-defined form perimetry in glaucoma patients*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2015) 253:447–455

<sup>93</sup> Mulak M, Szumny D, Sieja-Bujewska A, Kubrak M. *Heidelberg edge perimeter employment in glaucoma diagnosis—preliminary report*. Adv Clin Exp Med. 2012 Sep-Oct;21(5):665-70.

<sup>94</sup> Norden LC. *Reliability in perimetry*. J Am Optom Assoc. 1989 Dec;60(12):880-90.

<sup>95</sup> Boswarth CF, Sample PA, Johnson CA, Weinreb RN. *Current practice with standard automated perimetry*. Semin Ophthalmol. 2000 Dec;15(4):172-181.

---

<sup>96</sup> Glaucoma. American Academy of Ophthalmology. The eye MD association. 2011-2012, 61-83.

<sup>97</sup> Hudson C, Wild JM, O'Neill EC. *Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 Jan;35(1):268-80.

<sup>98</sup> Susanna R Jr, Nicolela MT, Soriano DS, Carvalho C. *Automated perimetry: a study of the glaucoma hemifield test for the detection of early glaucomatous visual field loss*. J Glaucoma. 1994; 3(1):12-16.

<sup>99</sup> Asman P, Heijl A. *Evaluation of methods for automated hemifield analysis in perimetry*. Arch ophthalmol. 1992;110:820-826.

<sup>100</sup> Ghazali N, Aslam T, Henson DB. *New superior-inferior visual field asymmetry indices for detecting POAG and their agreement with the glaucoma hemifield test*. Eye (Lond). 2015; 29(10):1375-1382.

<sup>101</sup> García Feijoo J, Méndez Hernández C. *Capítulo 8.2. Perimetría Octopus*. Garcia Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijoo J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento de glaucoma de ángulo abierto. SEO. 2013; 193-212.

<sup>102</sup> Wall M, Kutzko KE, Chauhan BC. *Variability in patients with glaucomatous visual field damage is reduced using sine V stimuli*. Ophthalmol Vis Sci. 1997 Feb;38(2):426-35.

---

<sup>103</sup> Wu H, de Boer JF, Chen TC. *Diagnostic capability of spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma*. Am J Ophthalmol. 2012 May;153(5):815-826.

<sup>104</sup> Gardiner SK, Demirel S, Johnson CA. *Is There Evidence for Continued Learning Over Multiple Years in Perimetry?*. Optom Vis Sci. 2008 Nov; 85(11):1043–1048.

<sup>105</sup> Gardiner SK, Demirel S, Johnson CA. *Is there evidence for continued learning over multiple years in perimetry?*. Optom Vis Sci. 2008;85(11):1043–1048.

<sup>106</sup> Cui QN, Gogt P, Lam JM, Siraj S, Hark LA, Myers JS, Katz LJ, Waisbourd MInt J Ophthalmol. *Validation and reproducibility of the Heidelberg Edge Perimeter in the detection of glaucomatous visual field defects*. Int J Ophthalmol. 2019 Apr 18;12(4):577-581.

<sup>107</sup> Katz J, Sommer A. *Reliability indexes of automated perimetric tests*. Arch Ophthalmol. 1988;106:1252-1254.

<sup>108</sup> Nelson-Quigg J, Twelker J, Johnson CA. *Response properties of normal observers and patients during automated perimetry*. Arch Ophthalmol. 1989;107:1612-1615.

<sup>109</sup> Bengtsson B. *Reliability of computerized perimetric threshold tests as assessed by reliability indices and threshold reproducibility in patients with suspect and manifest glaucoma*. Acta Ophthalmol. Scand. 2000;78:519-522.

- 
- <sup>110</sup> Gardiner SK, Swanson WH, Goren D, Mansberger SL, Demirel S. *Assessment of the reliability of standard automated perimetry in regions of glaucomatous damage*. Ophthalmology. 2014 Jul;121(7):1359-69.
- <sup>111</sup> Wall M, Zamba GKD, Artes PH. The effective dynamic ranges for glaucomatous visual field progression with standard automated perimetry and stimulus sizes III and V. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Jan 1;59(1):439-445.
- <sup>112</sup> De Moraes CG, Liebman JM, Ritch R, Hood DC. *Understanding disparities among diagnostic technologies in glaucoma*. Arch Ophthalmol. 2012; 130(7):833-840.
- <sup>113</sup> Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. *Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol. 2003 Apr;135(4):513-20.
- <sup>114</sup> Soliman MA, Van Den Berg TJ, Ismaeli AA, De Jong LA, De Smet MD. *Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography*. Am J Ophthalmol. 2002 Feb;133(2):187-95.
- <sup>115</sup> Gonzalez-Hernandez M, Pablo LE, Armas-Dominguez K, de la Vega RR, Ferreras A, de la Rosa MG. *Structure-function relationship depends on glaucoma severity*. Br J Ophthalmol. 2009 Sep;93(9):1195-9.

- 
- <sup>116</sup> Jonas JB, Bergua A, Schmitz-Valckenberg P, Papastathopoulos KI, Budde WM. *Ranking of optic disc variables for detection of glaucomatous optic nerve damage*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Jun;41(7):1764-73.
- <sup>117</sup> Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. *A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma*. Ophthalmology. 2000 Jul;107(7):1309-15.
- <sup>118</sup> Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, Kovacs B. *Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Jan;48(1):258-63.
- <sup>119</sup> Monsalve B, Ferreras A, Khawaja AP, Calvo P, Ara M, Fogagnolo P, Iester M. *The relationship between structure and function as measured by OCT and octopus perimetry*. Br J Ophthalmol. 2015 Sep;99(9):1230-5.
- <sup>120</sup> Pinto LM, Costa EF, Melo LA Jr, Gross PB, Sato ET, Almeida AP, Maia A, Paranhos A Jr. *Structure-function correlations in glaucoma using matrix and standard automated perimetry versus time-domain and spectral-domain OCT devices*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55(5):3074-3080.
- <sup>121</sup> Abadia B, Ferreras A, Calvo P, Ara M, Ferrandez B, Otin S, Frezzoti P, Pablo LE, Figus M. *Relationship between Spectral-Domian Optical Coherence Tomography and Standard Automated Perimetry in Healthy and Glaucoma Patients*. Biomed Res Int. 2014;2014:514948.

---

<sup>122</sup> Virgili G, Michelessi M, Cook J, Boachie C, Burr J, Banister K, Garway-Heath DF, Bourne RRA, Asorey Garcia A, Ramsay CR, Azuara-Blanco A. *Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for diagnosing glaucoma: secondary analyses of the GATE study*. Br J Ophthalmol. 2018 May;102(5):604-610.

<sup>123</sup> Yang Z, Tatham AJ, Zangwill LM, Weinreb RN, Zhang C, Medeiros FA. *Diagnostic ability of retinal nerve fiber layer imaging by swept-source optical coherence tomography in glaucoma*. Am J Ophthalmol. 2015 Jan;159(1):193-201. doi: 10.1016/j.ajo.2014.10.019. Epub 2014 Oct 22.

<sup>124</sup> Michelessi M, Riva I, Martini E, Figus M, Frezzotti P, Agnifili L, Manni G, Quaranta L, Miglior S, Posarelli C, Fazio S, Oddone F. *Macular versus nerve fibre layer versus optic nerve head imaging for diagnosing glaucoma at different stages of the disease: Multicenter Italian Glaucoma Imaging Study*. Acta Ophthalmol. 2019 Mar;97(2):e207-e215. doi: 10.1111/aos.13930. Epub 2018 Oct 18.

<sup>125</sup> Azuara-Blanco A et al. *Automated imaging technologies for the diagnosis of glaucoma: a comparative diagnostic study for the evaluation of the diagnostic accuracy, performance as triage tests and cost-effectiveness*.

<sup>126</sup> Lauande-Pimentel R, Carvalho RA, Oliveira HC, Gonçalves DC, Silva LM, Costa VP. *Discrimination between normal and glaucomatous eyes with visual*

---

*field and scanning laser polarimetry measurements.* Br J Ophthalmol. 2001 May;85(5):586-91.

<sup>127</sup> Wadood AC, Azuara-Blanco A, Aspinall P, Taguri A, King AJ. *Sensitivity and Specificity of Frequency-doubling Technology, Tendency-oriented Perimetry, and Humphrey Swedish Interactive Threshold Algorithm-fast Perimetry in a Glaucoma Practice.* Am J Ophthalmol. 2002 Mar;133(3):327-32.

<sup>128</sup> Rajalakshmi AR, Suma E, Prabhu DR. *Comparative analysis of visual field plotting by Octopus Interzeag 1-2-3, Humphrey Field Analyser II and Frequency Doubling Perimetry in glaucoma patients in South India population.* J Clin Diagn Res. 2015 Jul;9(7):NC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/13001.6204. Epub 2015 Jul 1.

<sup>129</sup> King AJ, Taguri A, Wadood AC, Azuara-Blanco A. *Comparison of two fast strategies, SITA Fast and TOP, for the assessment of visual fields in glaucoma patients.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002 Jun;240(6):481-7. Epub 2002 May 15.