

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA CAPA DE
FIBRAS NERVIOSAS PERIPAPILAR Y MACULAR Y
EL CAMPO VISUAL EN PACIENTES CON
GLAUCOMA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Marisa Sánchez Pulgarín

Bajo la dirección de los doctores

Julián García Feijoó
José María Martínez de la Casa

Madrid, 2013

**ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA CAPA DE
FIBRAS NERVIOSAS PERIPAPILAR Y MACULAR Y EL
CAMPO VISUAL EN PACIENTES CON GLAUCOMA**



Tesis Doctoral

Marisa Sánchez Pulgarín

Hospital Clínico San Carlos

Universidad Complutense de Madrid

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

**ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA CAPA DE FIBRAS
NERVIOSAS PERIPAPILAR Y MACULAR Y EL CAMPO VISUAL EN
PACIENTES CON GLAUCOMA**

Director: Julián García Feijó

Codirector: José María Martínez de la Casa

Tesis doctoral

Madrid 2012

Trabajo de Investigación para optar al grado de Doctor en Medicina

AGRADECIMIENTOS

Al director de la presente Tesis Doctoral, el Profesor Julián García Feijoó, por la formación recibida y la oportunidad de realizar este trabajo.

Al codirector, el Dr. José María Martínez de la Casa, por su amistad, por sus consejos y absoluta disponibilidad.

Al Dr. Rayward, por guiarme en este trabajo, por su infinita paciencia, por ayudarme a entender la estadística, por su apoyo incondicional.

A los Dres. Luis Pablo Júlvez y Antonio Ferreras, por su entera disponibilidad e inestimable ayuda.

Al Dr Sáenz-Francés por su agradecida colaboración y el tiempo dedicado.

A Raquel Martínez por el trabajo compartido.

A todos los compañeros con los que he compartido mi período de residencia y al departamento de Glaucoma, por su ayuda y comprensión.

A mis padres, Francisco, que estaría orgulloso de verme recorrer todo este camino, y Marisa por ser un motor constante en mi vida, por su fuerza, por sus ánimos y porque todo lo que soy se lo debo a ella.

A mis hermanos, Antonio y Juanfra, por su protección, cariño y confianza en todo lo que hago.

A Braun, por su fiel compañía durante la redacción de este trabajo.

A ti, Juan, por el tiempo que te roba la oftalmología, por estar siempre a mi lado, por tus consejos, por ver la botella siempre medio llena y porque juntos todo resulta más fácil.

ABREVIATURAS

AGIS – Advanced Glaucoma Intervention Study.

Asb – Apostilbios.

CFNR – Capa de fibras nerviosas de la retina.

CV – Campo Visual.

D – Dioptrías.

dB – Decibelio.

DM – Defecto Medio.

DS – Desviación Estándar.

E – Especificidad.

EMGT – Early Manifest Glaucoma Trial.

GDx – Analizador de la Capa de Fibras Nerviosas.

GCS – Glaucoma Crónico Simple.

GPAA – Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.

HRT – Tomógrafo Retiniano de Heidelberg.

HTA – Hipertensión Arterial.

HTO – Hipertensión Ocular o hipertenso ocular.

IC- Intervalo de Confianza.

LV – Varianza de pérdida.

MD – Defecto Medio.

MS – Sensibilidad Media.

NFL – Capa de fibras nerviosas de la retina o Analizador de la CFN.

OCT – Tomógrafo de Coherencia Óptica.

OHTS – Ocular Hypertension Treatment Study.

ONCE – Organización Nacional de Ciegos Españoles.

OR- Odds Ratio.

PIO – Presión intraocular.

PSD – Patrón de Desviación Estándar.

ROC – Curvas de rendimiento diagnóstico.

RNR – Rodete neuroretiniano.

S – Sensibilidad.

SEO – Sociedad Española de Oftalmología.

SITA – Swedish Interactive Thresholding Algorithm.

sLV – Raíz cuadrada de la Varianza de pérdida.

SM – Sensibilidad Media.

src – Unidades de Resolución Espacial y Contraste.

SWAP – Perimetría de longitud de onda corta.

TOP – Perimetría Orientada por Tendencias.

VPN – Valor Predictivo Negativo.

VPP- Valor Predictivo Positivo.

INDICE

1.	RESUMEN	7
2.	PRINCIPALES APORTACIONES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	21
3.	INTRODUCCIÓN	24
3.1.	DEFINICIÓN	25
3.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	26
3.3.	FACTORES DE RIESGO.....	28
3.4.	FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA	30
3.5.	LAS CÉLULAS GANGLIONARES	33
3.6.	CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE GLAUCOMA	34
3.7.	DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA	37
3.7.1.	EXAMEN DEL NO Y CFNR	37
3.7.2.	TONOMETRÍA	39
3.7.3.	PERIMETRÍA.....	40
3.7.4.	GONIOSCOPIA.....	41
3.8.	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL	42
3.8.1.	POLARIMETRÍA LÁSER (GDX)	43
3.8.2.	TOMÓGRAFO RETINIANO DE HEIDELBERG (HRT)	48
3.8.3.	TOMOGRFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).....	56
3.9.	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO FUNCIONAL: CAMPO VISUAL	64
3.9.1.	PERIMETRÍA CINÉTICA	64
3.9.2.	PERIMETRÍA ESTÁTICA.....	65
3.9.2.1.	Perimetría automática convencional	65
3.9.2.2.	Perimetría Flicker o de "parpadeo" y de Modulación Temporal.....	77
3.9.2.3.	"Motion and Displacement Threshold Perimetry" (Perimetría de movimiento)	78
3.9.2.4.	"High-Pass Resolution Perimetry" (Perimetría de anillos).....	79
3.9.2.5.	"Pattern Discrimination Perimetry" (Perimetría de discriminación de coherencia)	79
3.9.2.6.	"Frequency Doubling Technology" (FDT)	79
3.9.2.7.	Perimetría de Longitud de Onda Corta o azul-amarillo	80
3.9.2.8.	Perimetría Pulsar	81
4.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	83
5.	JUSTIFICACIÓN	86
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	88
6.1.	MATERIAL.....	89
6.1.1.	CIRRUS HD-OCT	89
6.1.2.	PERÍMETRO OCTOPUS.....	102
6.1.3.	SPECTRALIS SD-OCT.....	104
6.2.	CRITERIOS DE CALIDAD EN LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS	109
6.2.1.	PERÍMETRO OCTOPUS.....	109
6.2.2.	CIRRUS HD-OCT	110
6.2.3.	SPECTRALIS SD-OCT.....	111
6.3.	MÉTODOS.....	112
6.3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	112
6.3.2.	CONSENTIMIENTO INFORMADO	114

6.3.3.	<i>PROTOCOLO DE EXAMEN</i>	116
6.3.3.1.	FASE 1: Estudio de reproducibilidad: Cirrus-Spectralis.....	116
	Protocolo de exploración.....	119
6.3.3.2.	FASE 2: Estudio de correlación: Perimetría, CFNR peripapilar y macular	123
	Protocolo de exploración.....	132
6.3.4.	<i>OBTENCIÓN DE DATOS</i>	137
7.	ESTADÍSTICA	138
7.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	139
7.2.	ESTADÍSTICA ANALÍTICA	139
8.	RESULTADOS	143
8.1.	FASE 1: ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD.....	144
8.2.	FASE 2: ESTUDIO DE CORRELACIÓN: PERIMETRÍA, CFNR PERIPAPILAR Y MACULAR	148
8.2.1.	<i>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</i>	148
8.2.1.1.	Datos demográficos	148
8.2.1.2.	Puntos en la perimetría automatizada para el total de casos de GPAA	156
8.2.1.3.	Descriptivo del espesor de la CFNR peripapilar medidos mediante Cirrus-HD	161
8.2.1.4.	Descriptivo del espesor macular medido mediante Cirrus-HD	166
8.2.2.	<i>ESTADÍSTICA ANALÍTICA</i>	171
8.2.2.1.	Capacidad diagnóstica de Cirrus-HD	171
8.2.2.2.	Análisis factorial en la perimetría automatizada	175
8.2.2.3.	Correlación Perimetría-CFNR peripapilar	181
8.2.2.4.	Correlación CFNR peripapilar-Mácula	195
9.	DISCUSIÓN	200
9.1.	FASE 1: ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD: CIRRUS-SPECTRALIS	201
9.2.	FASE 2: ESTUDIO DE CORRELACIÓN: PERIMETRÍA, CFNR PERIPAPILAR Y MACULAR.....	204
9.2.1.	<i>METODOLOGÍA DEL ESTUDIO</i>	210
9.2.2.	<i>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA</i>	212
9.2.3.	<i>ANÁLISIS FACTORIAL EN LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA</i>	214
9.2.4.	<i>PARÁMETROS OBTENIDOS CON OCT</i>	219
9.2.5.	<i>CAPACIDAD DIAGNÓSTICA CIRRUS-HD: PARÁMETROS MACULARES Y PERIPAPILARES</i> .222	
9.2.6.	<i>CORRELACIÓN PERIMETRÍA-CFNR PERIPAPILAR</i>	231
9.2.7.	<i>CORRELACIÓN CFNR PERIPAPILAR-MÁCULA</i>	237
10.	CONCLUSIONES	241
11.	BIBLIOGRAFÍA	244
12.	ANEXO	260

1. RESUMEN

Justificación

El glaucoma es una enfermedad crónica y progresiva que cursa con una pérdida irreversible y permanente de las células ganglionares de la retina que, sin el diagnóstico y tratamientos adecuados, puede conducir a la ceguera. Se estima que el glaucoma, actualmente, afecta a más de 66 millones de personas en el mundo y, debido a la repercusión socioeconómica que ello acarrea, las mejoras en el conocimiento del comportamiento de esta enfermedad conllevarían una disminución del número de pacientes con ceguera legal y de los gastos derivados del manejo de la patología.

Para el diagnóstico de Glaucoma Primario de Angulo Abierto (GPAA) es necesario la existencia de alteraciones estructurales a nivel del nervio óptico, detectado con pruebas estructurales como la tomografía de coherencia óptica (OCT), o la presencia de daño funcional detectado mediante perimetría.

Es por ello importante conocer la correlación entre los cambios estructurales y funcionales en el glaucoma, es decir cómo se correlaciona la pérdida de fibras nerviosas con los defectos del campo visual. El estudio de la pérdida de fibras nerviosas casi siempre se realiza a nivel peripapilar pero, puesto que la mayor densidad de células ganglionares de la retina se encuentra en el área macular, un estudio comparativo entre la pérdida de fibras nerviosas en ambas regiones, peripapilar y macular, junto a los defectos funcionales en distintos estadios del glaucoma aportarían nuevos datos sobre la enfermedad y su progresión, ya que en etapas iniciales, a menudo, el daño en las fibras nerviosas no es detectado por la perimetría convencional. Analizando estos datos, se podría mejorar el algoritmo diagnóstico y terapéutico de la patología.

En este estudio analizamos la correlación entre estructura (OCT) y función (Perimetría automatizada Octopus estrategia TOP G1) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en distintos estadios de la enfermedad así como la relación estructura y estructura entre espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilar y en la región macular.

Objetivos

Los objetivos principales de este estudio han sido:

1. Calcular la capacidad diagnóstica de Cirrus-HD en los parámetros peripapilares y maculares en el GPAA.
2. Estudiar y representar las diferentes áreas en las que se puede dividir cada uno de los hemisferios de la perimetría automatizada Octopus, obtenido con la estrategia TOP G1.
3. Evaluar la relación estructura-función en el glaucoma entre OCT y perimetría en distintos estadios de la enfermedad.
4. Evaluar la relación estructura-estructura en el glaucoma entre CFNR peripapilar y región macular en distintos estadios de la enfermedad.
5. Desarrollar un mapa que relacione el daño estructural y funcional en el glaucoma.

Material y Métodos

Estudio transversal de 120 sujetos, 30 de ellos controles sanos, 30 con GPAA en estadio incipiente, 30 en estadio moderado y 30 en estadio avanzado. A todos los pacientes se les realizó una perimetría Octopus estrategia TOP G1 y análisis de capa de fibras nerviosas retiniana (CFNR) peripapilar y de la región macular mediante OCT Cirrus-HD.

En primer lugar, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar que los datos de la muestra seguían una distribución normal.

Posteriormente, se analizó la capacidad diagnóstica de Cirrus-HD para los parámetros peripapilares y maculares.

La adecuación del muestreo para el análisis factorial se llevó a cabo mediante el estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que predice si los datos se relacionan adecuadamente con el factor. Para proseguir con el proceso de análisis factorial, es recomendable que el KMO sea superior a 0,60.

Para continuar, se realizaron dos análisis factoriales, uno por hemicampo, para obtener grupos de puntos del campo visual relacionados entre sí, y de esta manera representar un nuevo mapa perimétrico con diferentes agrupaciones de puntos.

Una vez obtenidos los sectores derivados del análisis factorial de la perimetría, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson entre éstos con los doce sectores de CFNR peripapilar determinados por la OCT con Cirrus-HD. Posteriormente, se correlacionaron dichos sectores de la CFNR peripapilar con los nueve sectores

maculares obtenidos con el análisis sobre la región macular que realiza el mismo tomógrafo.

De la correlación encontrada entre los diferentes sectores de la perimetría hallados mediante análisis factorial y los sectores de OCT, se representó un mapa que correlaciona estructura-función. Así como un mapa estructura-estructura entre la CFNR peripapilar y macular.

Resultados

El test de Kolmogorov-Smirnov confirmó que todas las variables analizadas en este estudio se ajustaron a una distribución normal.

Al analizar la capacidad diagnóstica de Cirrus-HD mediante curvas ROC, el mejor parámetro peripapilar para discriminar glaucoma fue el sector de la CFNR inferior 6, con un área bajo la curva de 0,959 (IC 95%: 0,906-0,986); en el caso de los parámetros maculares, el sector inferior interno fue el que obtuvo la mayor capacidad diagnóstica, con un área bajo la curva de 0,881 (IC 95%: 0,809-0,933). A continuación, se realizó un modelo de regresión logística ordinal para conocer cómo influía cada una de las distintas variables (sectores de la CFNR peripapilar y espesor macular) en el glaucoma y conocer la probabilidad en la que se incrementa el riesgo de pasar de un estadio al inmediatamente superior de la enfermedad. De cada parámetro, se obtuvo un índice de impacto, en este caso Odds Ratio (OR), y su intervalo de confianza. Posteriormente, se realizó un test de líneas paralelas para valorar si el modelo establecido era fiable y, consecuentemente, si la misma probabilidad de pasar de un determinado estadio al inmediatamente superior era proporcional para todos los estadios

de la enfermedad. El valor de p que permite establecer que el modelo es fiable en el test de líneas paralelas, debe ser $>0,05$.

El estadístico KMO aplicado a los valores en escala lineal de la perimetría dio un resultado de 0,857 para el análisis factorial de los puntos del hemicampo superior y un valor de 0,74 para el análisis factorial de los puntos del hemicampo inferior.

El análisis factorial determinó cuatro factores o regiones del campo visual para el hemicampo inferior y cinco factores o regiones para el hemicampo superior (figura 1).

La varianza total acumulada que fue explicada con los 5 factores procedentes del análisis factorial fue de 85,8% para el hemicampo superior y la varianza total acumulada que fue explicada con los 4 factores del hemicampo inferior fue 84,6%.

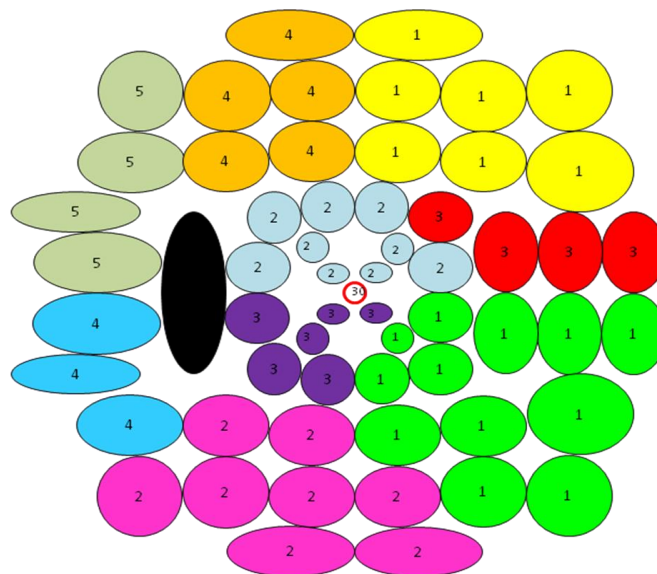


Figura 1: Regiones de puntos en los que el análisis factorial dividió el campo visual. 5 regiones para el hemicampo superior (definidas por los factores 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente) y 4 regiones para el hemicampo inferior (definidas por los factores 1, 2, 3 y 4 respectivamente).

Posteriormente, se determinó, por un lado, el coeficiente de correlación de Pearson entre las áreas del hemicampo inferior y los sectores superiores de la CFNR y, por otro lado, se determinó el coeficiente de correlación entre las áreas del hemicampo superior y los sectores inferiores de la CFNR. Este procedimiento se realizó para el total de los 90 GPAA y también en función del estadio de la enfermedad. Así, se obtuvieron los mapas que relacionan los sectores del espesor de la CFNR peripapilar con las regiones del campo visual obtenidas mediante análisis factorial en los distintos estadios de la enfermedad y en el grupo total de GPAA.

En el grupo total de los 90 GPAA, al analizar el hemisferio superior, el espesor del sector inferior 6 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,591$) con la región superior 1 del campo visual del hemisferio superior. En el hemisferio inferior, el espesor del sector 11 superior fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,473$) con la región inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior (figura 2).

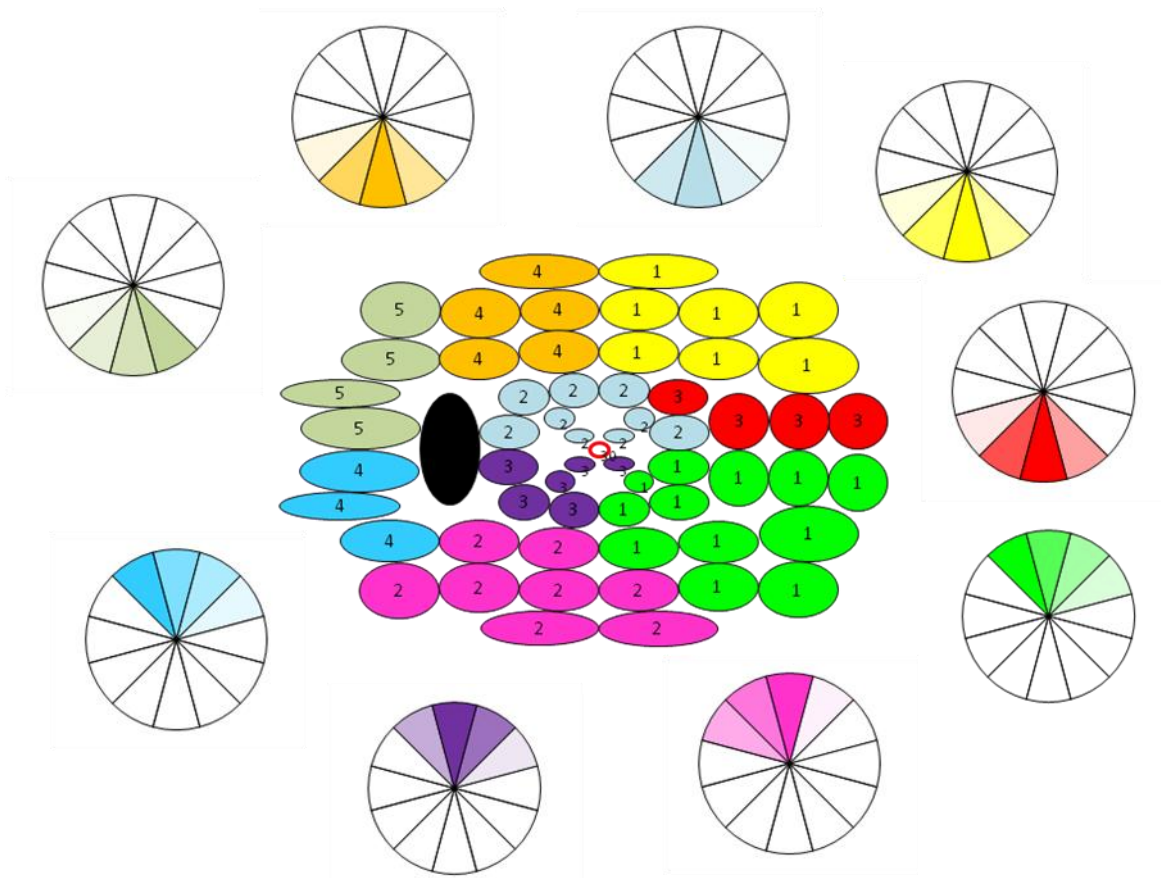


Figura 2: Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR de los diferentes sectores obtenidos con OCT Cirrus-HD en el grupo de los 90 GPAA. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

En el grupo de GPAA en estadio incipiente, al analizar el hemisferio superior, el espesor del sector inferior 7 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,461$) con la región superior 2 del campo visual del hemisferio superior. En el hemisferio inferior, el espesor del sector 11 superior fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,577$) con la región inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior (figura 3).

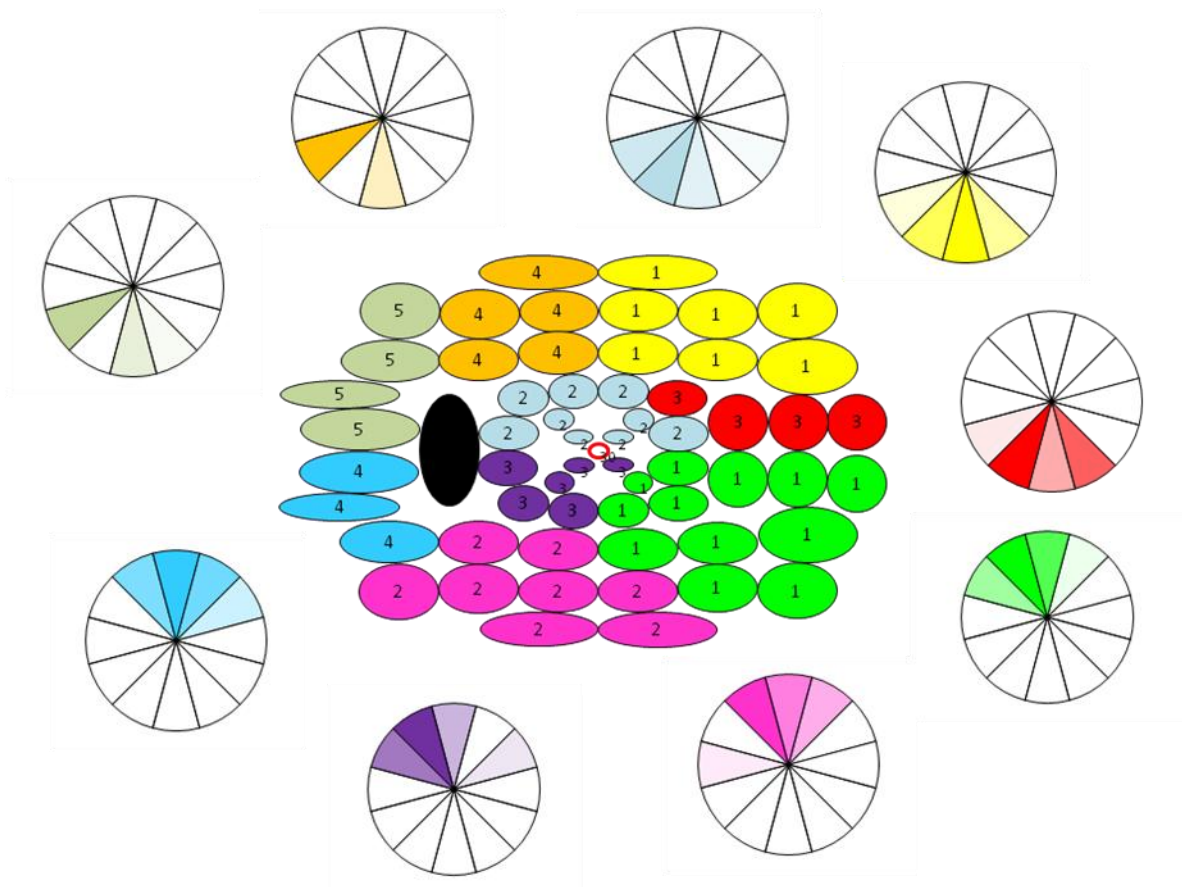


Figura 3: Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR de los diferentes sectores obtenidos con OCT Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio incipiente. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

En el grupo de GPAA en estadio moderado, al analizar el hemisferio superior, el espesor del sector inferior 5 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,402$) con la región superior 1 del campo visual del hemisferio superior. En el hemisferio inferior, el espesor del sector 2 nasal superior fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,562$) con la región inferior 4 del campo visual del hemisferio inferior (figura 4).

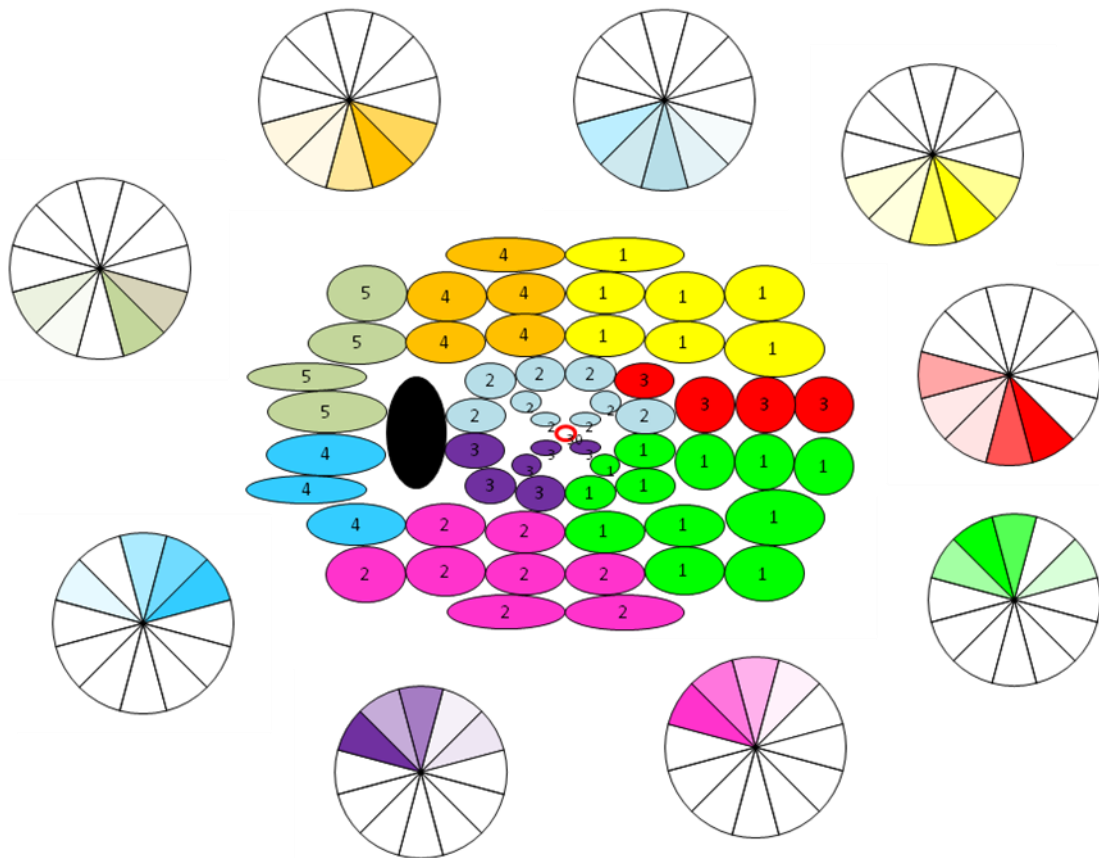


Figura 4: Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR de los diferentes sectores obtenidos con OCT Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio moderado. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

En el grupo de GPAA en estadio avanzado, al analizar el hemisferio superior, el espesor del sector inferior 6 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,626$) con la región superior 3 del campo visual del hemisferio superior. En el hemisferio inferior, el espesor del sector 12 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,501$) con la región inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior (figura 6).

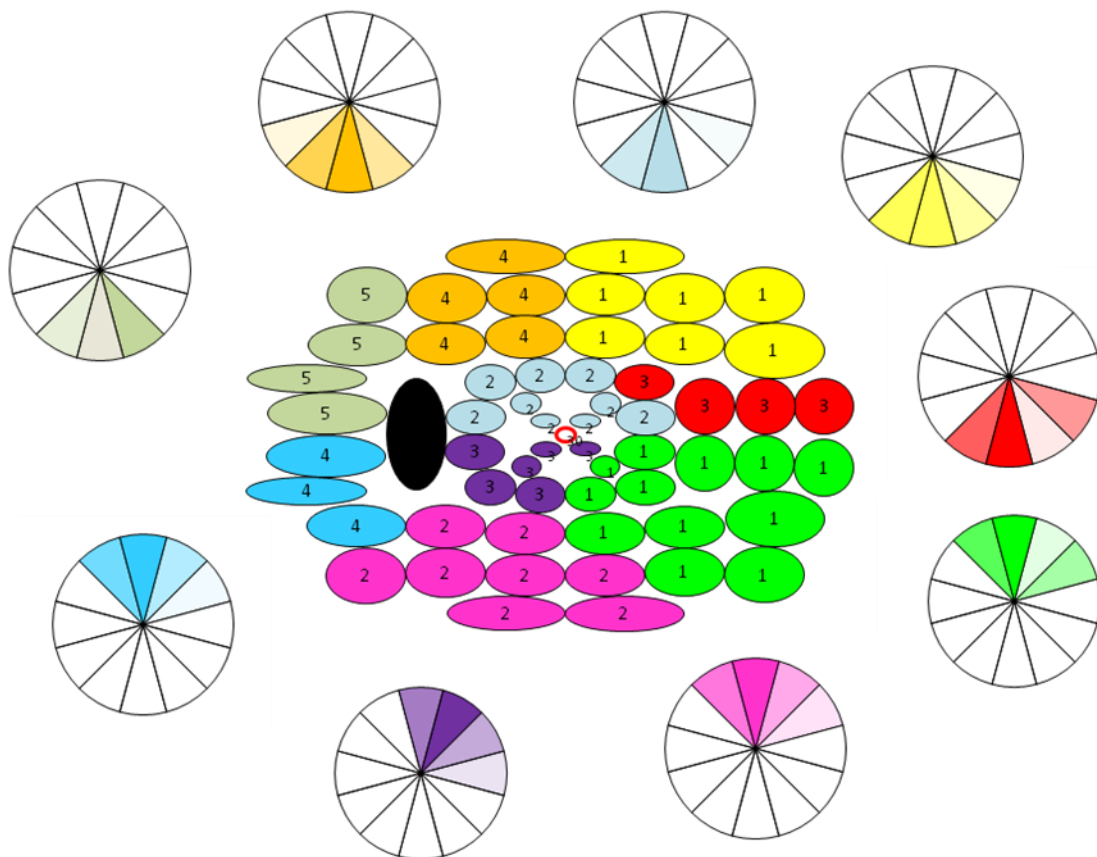


Figura 5: Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR de los diferentes sectores obtenidos con OCT Cirrus-HD en estadio avanzado. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

Posteriormente, se correlacionaron los sectores de la CFNR peripapilar con las diferentes regiones maculares analizadas con Cirrus-HD.

En el grupo de los 90 GPAA, la mayor correlación se obtuvo entre el sector 7 inferior de la CFNR peripapilar y la región macular inferior interna ($r=0,632$) (figura 6).

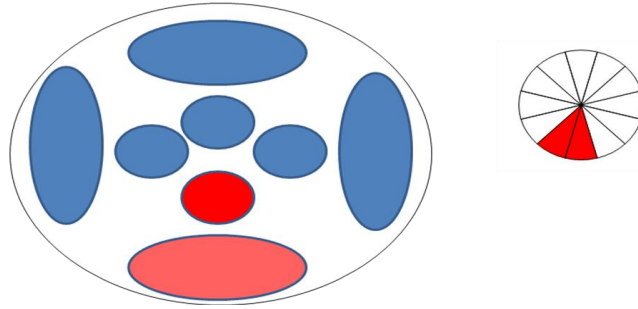


Figura 6: Relación entre el espesor en la región macular y el espesor de la CFNR peripapilar de los diferentes sectores medidos mediante Cirrus-HD en el grupo de los 90 GPAA. Cuanto más potente es la relación, más marcado es el color.

En el grupo de los GPAA en estadio incipiente, la mayor correlación encontrada fue entre el sector 8 temporal inferior con la región macular inferior interna ($r=0,702$) (figura7).

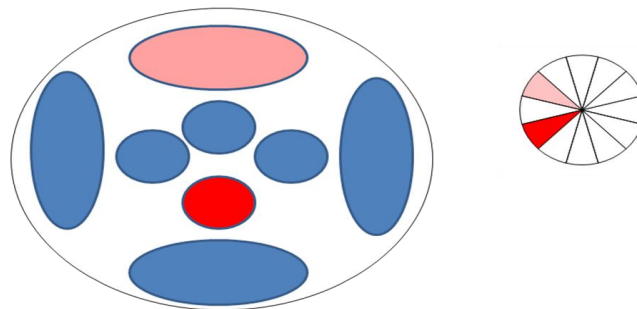


Figura 7: Relación entre el espesor en la región macular y el espesor de la CFNR peripapilar de los diferentes sectores medidos mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio incipiente. Cuanto más potente es la relación, más marcado es el color.

En los grupos en estadio moderado y avanzado, la correlación encontrada fue menor; en el caso de los GPAA en estadio moderado (figura 8), la correlación más fuerte, se halló entre el sector temporal 10 con la región superior interna macular ($r=0,580$) y, en el estadio avanzado (figura 9), la mejor correlación se encontró entre el sector 4 de la CFNR peripapilar con la región superior externa de la mácula ($r=0,575$).

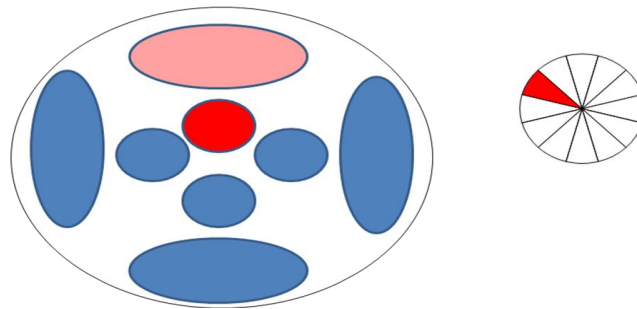


Figura 8: Relación entre el espesor en la región macular y el espesor de la CFNR peripapilar de los diferentes sectores medidos mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio moderado. Cuanto más potente es la relación, más marcado es el color.

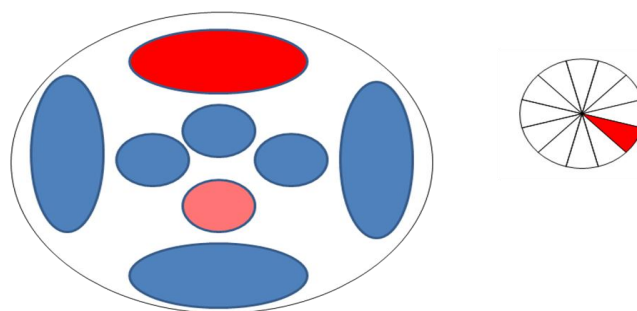


Figura 9: Relación entre el espesor en la región macular y el espesor de la CFNR peripapilar de los diferentes sectores medidos mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio avanzado. Cuanto más potente es la relación, más marcado es el color.

Conclusiones

1. Los parámetros con mayor capacidad diagnóstica son, en el caso de los parámetros peripapilares, el sector inferior 6 de la CFNR y, en el caso de los parámetros maculares, el sector inferior interno de la mácula.
2. Cada hemicampo de la perimetría automatizada Octopus, obtenido con la estrategia TOP G1, se puede dividir en diferentes áreas de puntos funcionalmente relacionados entre sí. El hemicampo superior se dividió en cinco regiones y el hemicampo inferior en cuatro regiones. Los puntos relacionados entre sí presentaron una distribución asimétrica entre hemicampos.
3. La mayor correlación, en el caso del total de GPAA y en el estadio avanzado, se encontró entre las áreas de puntos del hemicampo superior y los sectores inferiores de la CFNR. En el caso de GPAA en estadio incipiente y moderado, la mayor correlación se obtuvo entre las áreas de puntos del hemicampo inferior y los sectores superiores de la CFNR.
4. La correlación entre los sectores inferiores de la CFNR peripapilar y el sector macular inferior interno, es mayor en el caso del total de GPAA y en el estadio incipiente. La correlación entre los sectores superior-temporal y nasal de la CFNR peripapilar y el sector macular superior interno y externo, es mayor en el caso de GPAA en estadio moderado y avanzado, respectivamente.
5. Es posible la creación de un mapa que relaciona el daño estructural y el daño funcional en el glaucoma, donde cada área de puntos relacionados del campo visual obtenidos por el análisis factorial se correlaciona con uno o varias áreas de la CFNR peripapilar obtenidos con el Cirrus-HD OCT.

2. PRINCIPALES APORTACIONES DE LA PRESENTE

TESIS DOCTORAL

La agrupación de los puntos de la perimetría en diferentes regiones mediante el análisis factorial, ya se ha realizado en dos ocasiones previas; una de ellas con la estrategia SITA 24-2 del perímetro Humphrey, y otra, al igual que en la presente Tesis Doctoral, con el programa TOP G1 del perímetro Octopus. La principal aportación del presente estudio, y, por lo tanto, diferente a los previos, es el análisis de correlación realizado, entre el mapa obtenido mediante el análisis factorial con la CFNR obtenida con el tomógrafo Cirrus-HD, en distintos estadios de la enfermedad glaucomatosa, ya que en los otros estudios la correlación fue realizada en un grupo total de pacientes con glaucoma.

Al comparar nuestros resultados del análisis factorial con los otros estudios, observamos que, igualmente, existe asimetría en la distribución de las diferentes áreas. Sin embargo, en el estudio realizado con Humphrey, se observa el respeto de la línea media de la mayoría de los sectores derivados del análisis factorial, en contraposición a los resultados obtenidos en los estudios con Octopus. Dicha diferencia podría ser explicada por el tipo de estrategia perimétrica utilizada, ya que para determinar los valores umbrales de los puntos de la perimetría, la estrategia SITA 24-2 realiza interpolaciones intra-cuadrante y la estrategia TOP realiza interpolaciones inter-cuadrante en los puntos que se encuentran colindantes con la línea media.

Otra de las aportaciones del presente trabajo, es el análisis de correlación realizado entre los doce sectores de la CFNR peripapilar con los distintos sectores de espesor macular obtenidos, ambos, con el tomógrafo Cirrus-HD, también, en distintos estadios de la enfermedad.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. DEFINICIÓN

“Glaucoma” (del griego γλαυκομα, glaukos) es un término genérico, empleado clásicamente para designar aumentos de la presión intraocular (PIO), de etiología muy diversa¹.

Históricamente existió un halo de tinieblas que ensombreció la detección, la fisiopatología y el tratamiento, tanto médico como quirúrgico, de esta enfermedad, pero en los últimos 150 años se han logrado avances que han hecho posible tener una mejor comprensión y manejo de esta patología. En la actualidad, el término glaucoma incluye un amplio espectro de enfermedades. Según la escuela de donde provenga su definición, se pondrá mayor énfasis en el nervio óptico y la pérdida de campo visual (escuela anglosajona) o en el control de la presión intraocular elevada (escuela de Europa continental y América Latina).

Por consiguiente, se deduce que esta patología es muy difícil de catalogar, ya desde su primer término, hace más de dos mil años, hasta el día de hoy en que no hay un consenso que sea aceptado universalmente.

Actualmente la definición más aceptada de dicho término, corresponde al tipo de glaucoma más frecuente y es la de “una neuropatía óptica, crónica, que evoluciona con una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina y, que presenta unos cambios característicos y específicos a nivel de la papila del nervio óptico, detectables mediante oftalmoscopia simple y/o pruebas estructurales (polarimetría láser, tomografía de coherencia óptica u oftalmoscopia confocal con láser de barrido), así como alteraciones del campo visual con unos patrones definidos². El factor principal de riesgo para desarrollar la enfermedad es el aumento de la presión

intraocular, aunque no el único, lo que explicaría la aparición de lesiones a largo plazo en individuos normotensivos.

3.2. EPIDEMIOLOGÍA

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en los países desarrollados, estimándose una prevalencia de la enfermedad en un 2% de la población normal, pudiendo alcanzar un 3% en los pacientes mayores de 70 años. En la actualidad se considera que un 50% de los pacientes afectados de glaucoma se encuentran sin diagnosticar.

Se estima que, en los próximos años, el glaucoma afectará a más de 60,5 millones de personas, y que el número de afectados aumentará hasta los 79,6 millones en el 2020³. De ellos, el 74% sufren glaucoma de ángulo abierto³ y los distintos estudios epidemiológicos han demostrado que su distribución por razas y género no es homogénea.

En España, no existen datos de estadísticas globales exactas pero parece que debe oscilar entre el 0,2 y 2,7 % en edades comprendidas entre los 50 y 60 años, pudiendo alcanzar hasta un 3–4% en pacientes mayores de 70 años y llegar hasta el 1,6–12,8 % en la población mayor de 80 años⁴.

En el estudio realizado en 1987 por la Organización de Ciegos Españoles (ONCE) y la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) se determinó que el glaucoma era la 5ª enfermedad ocular más frecuente y la causa del 12,5 % de las cegueras. Desde entonces, se considera que la prevalencia ha aumentado, y junto con la retinopatía

diabética y los traumatismos, constituye una de las principales causas de ceguera permanente. En los países en los que existe un registro oficial de ceguera, el glaucoma representa entre el 6,7 y el 21 % de las causas de la misma⁵.

El estudio de prevalencia del glaucoma primario de ángulo abierto (el tipo de glaucoma más prevalente en España), realizado en la población de Segovia por Antón, ha encontrado que la prevalencia de este tipo de glaucoma es del 2,1 % (intervalo de confianza 95 %: 1,9 – 2,3 %) de la población para edades comprendidas entre los 40 y los 79 años y que es ligeramente mayor en hombres⁶. Esta cifra, es muy similar al 2,2% del Framingham Eye Study (USA)⁷ el 2,1% de Beaver Dam (USA)⁸ o el 1,9% del Roscommon Study (Ireland)⁹. Sin embargo, es más elevada que la prevalencia del 1,3% estimada en Baltimore¹⁰ o el 1,1% encontrado en Rotterdam¹¹, y es menor que la prevalencia del 3,1% calculada en el Blue Mountains Study (Australia)¹².

La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad y por las estimaciones poblacionales, va a aumentar notablemente a lo largo de los próximos veinte años. Por ello, junto con otras patologías oftalmológicas de alta prevalencia asociadas directamente con el envejecimiento como la DMAE y la retinopatía diabética, se convertirá previsiblemente en un importante problema sanitario¹². De hecho Friedman¹³ ha estimado que, por el envejecimiento poblacional, en el año 2020 el glaucoma primario de ángulo abierto afectará a 3,36 millones de estadounidenses, superando en unas 400.000 personas a los afectados de degeneración macular asociada a la edad¹⁴. El número de ciegos bilaterales sería de unos 8,4 millones en 2010 alcanzando los 11,2 millones en 2020.

Existen muchos estudios que han evaluado la incidencia del GPAA. Ésta, varía en 5 años entre el 0,5% observado en Melbourne¹⁵, el 0,6% en Rotterdam⁴ y el 2,2% (a

4 años en población negra) del Barbados Eye Study¹⁶. En todos los estudios, la incidencia aumenta con la edad.

3.3. FACTORES DE RIESGO

Como hemos comentado previamente, la elevación de la presión intraocular (PIO) es, sin duda, el principal factor de riesgo para la aparición y para la progresión del glaucoma primario de ángulo abierto¹⁷⁻²³.

Los grandes estudios multicéntricos (OHTS, EMTG, CIGTS, AGIS) coinciden en afirmar que la incidencia de GPAA aumenta según se incrementan las cifras de presión intraocular, al mismo tiempo que han señalado el efecto beneficioso de la reducción de la PIO para disminuir la aparición de nuevos casos o para enlentecer o detener la progresión de los ya existentes.

Existen, además, otra serie de factores implicados en la patogenia del GPAA. Las fluctuaciones de PIO tanto en el ciclo de 24 horas como las existentes a medio y largo plazo han sido ampliamente estudiadas y se ha establecido su papel como factor de riesgo independiente para la progresión del GPAA. Los pacientes con glaucoma presentan mayores fluctuaciones de PIO que los sujetos sanos y se ha demostrado que cuanto mayor es el rango de fluctuaciones mayor es el riesgo de progresión de la enfermedad^{23, 24}.

La edad es otro de los factores de riesgo sobre los que existe un consenso casi total. El estudio sobre la hipertensión ocular (OHTS), mostró que la edad es uno de los factores a tener en cuenta en la conversión de hipertensión ocular a glaucoma^{19,24,25}. Del

mismo modo, los estudios de progresión han señalado su influencia en la evolución de la enfermedad con mayores tasas de progresión entre los pacientes de mayor edad^{21,24,25}. Se ha observado una frecuencia 4 veces mayor en sujetos por encima de los 70 años comparado con sujetos de entre 40 y 50 años²⁶, con un aumento de la frecuencia en sujetos por encima de los 55 años²⁷, así como un riesgo del 1% anual en edades tardías de la vida¹⁶.

La raza es otro de los elementos diferenciadores a la hora de valorar el riesgo de padecer glaucoma. Así, la prevalencia de GPAA es mayor entre los pacientes de raza negra, como lo ponen de manifiesto la mayoría de los estudios epidemiológicos¹⁰. En los pacientes de raza negra, además, coexisten una serie de condicionantes que podrían en parte justificar este hecho como es el hecho de que estadísticamente presentan presiones intraoculares más elevadas, córneas más finas y mayores excavaciones que podrían condicionar una mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso²⁸.

La pseudoexfoliación constituye un factor de riesgo en sí mismo, independientemente de las cifras de PIO. El riesgo de conversión de hipertensión ocular a glaucoma se multiplica por dos entre los pacientes con pseudoexfoliación²⁹.

El grosor corneal ha adquirido en los últimos años una gran significación dentro de los estudios y del manejo del paciente glaucomatoso. En el estudio del OHTS¹⁹ se confiere a la paquimetría el mayor peso a la hora de determinar la conversión del hipertenso ocular.

Los antecedentes familiares tradicionalmente se han considerado como un factor de riesgo para desarrollar GPAA. Según el estudio Rotterdam, la existencia de antecedentes familiares multiplica por nueve el riesgo de desarrollar la enfermedad³⁰.

Dentro de los defectos refractivos, la miopía parece incrementar el riesgo de padecer glaucoma^{31,32}.

Se han propuesto otros factores de riesgo para el desarrollo de GPAA como son las alteraciones de la presión arterial, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, el tabaquismo y algunos trastornos respiratorios, pero por el momento no existe una relación causal establecida.

3.4. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por cambios morfológicos específicos (excavación del disco óptico) que conllevan una pérdida de las células ganglionares de la retina y sus axones. Las células ganglionares mueren por apoptosis. Aunque el principal factor de riesgo es la presión intraocular, también existe daño estructural a nivel de la malla trabecular y del trabéculo yuxtacanalicular, y posiblemente un factor isquémico del nervio óptico.

Los procesos ciliares producen el humor acuoso, que pasa desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior y sale a través de la malla trabecular, entra al canal de Schlemm y sale del ojo a través del sistema venoso por el plexo de canales colectores. El coeficiente de salida normal es de $0,28 \pm 0,5$ mL/min y se encuentra disminuida con la edad y en el glaucoma.

El trabéculo yuxtacanalicular funciona como el principal punto de resistencia al flujo del humor acuoso, y es el que principalmente dará como resultado final la presión intraocular. Se cree que una de las causas del glaucoma primario de ángulo abierto es una incapacidad del trabéculo yuxtacanalicular para permitir el paso de sustancias desde la cámara anterior hacia el canal de Schlemm. Algunos efectos trabeculares del

envejecimiento como la pérdida de las células trabeculares, la compactación de las lamelas trabeculares uveales y corneoesclerales con engrosamiento de las membranas basales y engrosamiento de las placas de material de desecho, cierre de los espacios trabeculares, así como cambios de la matriz extracelular, pueden también ser los causantes del defecto de filtración en el glaucoma.

Tradicionalmente, se han estudiado dos teorías de daño al nervio óptico: mecánica y vascular:

- El factor mecánico sostiene que el daño principal de los axones que pasan por la lámina cribosa del nervio óptico es por una deflexión mecánica en forma de un estrangulamiento parcial, ya que al aumentar la presión intraocular, hay un abombamiento posterior de la lámina cribosa. Los forámenes de la lámina cribosa ofrecen resistencia a las fibras que pasan por su interior y los delicados haces de fibras nerviosas se comprimen justamente en su flexión al pasar por la lámina. Al flexionarse estos haces de células ganglionares, impide el libre movimiento de sustancias que van del cuerpo celular a las dendritas. Este movimiento se llama flujo axoplásmico, y tiene dos direcciones: uno rápido que va en dirección de la retina hacia el cuerpo geniculado externo, y uno lento, que va en sentido opuesto. Este último es muy importante puesto que a través de este mecanismo llegan las neurotrofinas desde el cuerpo geniculado lateral y sistema nervioso central hasta las células ganglionares de la retina, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento básico fibroblástico (BFGF), neurotrofina 3 (NT-3) y neurotrofinas 4 y 5 (NT 4/5) y que al interrumpirse producen muerte de las células ganglionares.

- El factor isquémico sugiere que la pérdida axonal en el glaucoma es predominantemente resultado de la isquemia. Se piensa que la presión intraocular elevada compromete la perfusión de la cabeza del nervio óptico, causando daño isquémico, con la subsecuente activación de la muerte celular programada (apoptosis).

Otra hipótesis plantea que la perfusión reducida puede conducir a acumulación de excitotoxinas, como el glutamato causando toxicidad y muerte celular. Una fase de isquemia seguida de restauración del suplemento sanguíneo normal (como ocurre en la hipoperfusión nocturna o postural) puede causar daño de repercusión de las células ganglionares retinianas con producción de radicales libres.

El flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico depende de los siguientes factores: resistencia al flujo, presión sanguínea, presión intraocular y viscosidad de la sangre. Una disminución de la presión arterial o un incremento de la presión intraocular reducen la presión de perfusión de la cabeza del nervio óptico. La resistencia vascular puede estar incrementada por defecto de autorregulación, disfunción autonómica o disfunción endotelial. Defectos de autorregulación o disregulación vascular o una circulación vasoespástica han sido descritos en pacientes con glaucoma. El vasoespasmo producido intermitentemente por el frío, estrés y hábito de fumar puede interferir con la autorregulación de la retina y circulación del nervio óptico³³.

3.5. LAS CÉLULAS GANGLIONARES

La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) constituye la capa más interna de la retina. De cada célula ganglionar retiniana subyacente, se extiende un solo axón en dirección al vítreo para entrar a formar parte de la CFNR. Estos axones convergen en la papila con un patrón organizado^{34,35}. Los axones procedentes de la retina nasal, superior e inferior siguen un curso relativamente recto hacia la papila, mientras que los axones procedentes de las regiones temporales describen un curso arqueado alrededor de la región macular que resulta en un rafe horizontal temporal a la mácula³⁶. La topografía del grosor de la CFNR refleja la configuración de la anchura del anillo neuroretiniano, más estrecho en el sector temporal de la cabeza del nervio óptico y progresivamente más ancho nasal, superior e inferiormente³⁷.

Existen dos grandes grupos de células ganglionares retinianas: el mayoritario, constituido por las células P, proyecta hacia las capas parvocelulares del núcleo geniculado y se caracterizan por tener axones de diámetro más pequeño y una menor velocidad de conducción nerviosa. Responden a frecuencias espaciales altas y frecuencias temporales bajas, por lo que detectan objetos de pequeño tamaño y baja frecuencia de movimiento. El otro grupo celular, constituido por las células M, proyecta hacia las capas magnocelulares del núcleo geniculado y se caracterizan por tener axones de mayor diámetro y velocidad de conducción. Responden a frecuencias espaciales bajas y frecuencias temporales altas³⁸⁻⁴¹. A su vez, existen distintas subpoblaciones de células ganglionares dentro de estos dos grandes grupos, como es el sistema *koniocelular*, que parece formar parte del magnocelular. Parece que las células ganglionares magnocelulares se afectan precozmente en el glaucoma⁴²⁻⁴⁴. Estas células se encuentran ubicadas en una mayor proporción en los polos inferior y superior de la

papila óptica, que son precisamente las localizaciones más rápida y precozmente dañadas en pacientes con glaucoma (conduciendo a la verticalización de la excavación)³⁸⁻⁴¹.

3.6. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE GLAUCOMA

Todo glaucoma debe clasificarse en primario o secundario, basándose en los resultados de los exámenes efectuados. Como señala la Sociedad Europea de Glaucoma, éste puede clasificarse como sigue^{45,46}:

- Formas congénitas primarias
- Glaucomas primarios de ángulo abierto
- Glaucomas secundarios de ángulo abierto
- Glaucomas primarios de ángulo cerrado
- Glaucomas secundarios de ángulo cerrado

1. Formas congénitas primarias, que pueden estar presentes desde el nacimiento:
 - Glaucoma congénito primario / glaucoma infantil
 - Glaucoma asociado a malformaciones congénitas

2. Glaucomas primarios de ángulo abierto: neuropatías crónicas progresivas que se asocian a cambios característicos del NO y de la CFNR:

- Glaucoma primario juvenil
- Glaucoma primario de ángulo abierto / glaucoma hiperbárico
- Glaucoma primario de ángulo abierto / glaucoma de presión normal
- Sospecha de glaucoma primario de ángulo abierto
- Hipertensión intraocular

3. Glaucomas secundarios de ángulo abierto, en los que la elevación de la PIO se debe a patologías oftalmológicas o extraoculares, fármacos o tratamientos:

- Glaucoma pseudoexfoliativo
- Glaucoma pigmentario
- Glaucoma facolítico
- Glaucoma asociado a hemorragias intraoculares
- Glaucoma uveítico
- Glaucoma secundario a tumores intraoculares
- Glaucoma secundario a desprendimiento de retina
- Glaucoma de ángulo abierto postraumático
- Glaucoma cortisónico
- Glaucoma de ángulo abierto secundario a cirugía intraocular o láser
- Glaucoma por aumento de la presión venosa episcleral

4. Glaucomas primarios de ángulo cerrado, que se definen por la presencia de contacto iridotrabecular y por el cierre del ángulo iridocorneal:

- Glaucoma primario de ángulo cerrado

- Cierre angular agudo
- Cierre angular intermitente
- Glaucoma crónico de ángulo cerrado
- Estado tras una crisis de cierre angular agudo
- Riesgo de cierre angular

5. Glaucomas de ángulo cerrado secundarios:

- Glaucoma de ángulo cerrado secundario con bloqueo pupilar
- Glaucoma de ángulo cerrado secundario sin bloqueo pupilar con mecanismo de “empuje” anterior
- Glaucoma de ángulo cerrado secundario sin bloqueo pupilar y mecanismo de “empuje” posterior

De esta clasificación, el tipo de glaucoma más frecuente es el glaucoma primario de ángulo abierto, que representa al menos la mitad de todos los glaucomas. Afecta aproximadamente al 2-5% de la población en países occidentales. En la etiopatogenia de este tipo de glaucoma es probable que juegue un papel importante el incremento progresivo de la resistencia en las estructuras de drenaje al flujo del humor acuoso con la edad y un aumento de la vulnerabilidad de la cabeza del nervio óptico a una determinada PIO⁴⁷.

3.7. DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA

La exactitud diagnóstica en el glaucoma requiere la combinación de varios factores:

1. Examen del NO y CFNR
2. Perimetría
3. Medición de la PIO
4. Gonioscopia

3.7.1. EXAMEN DEL NO Y CFNR:

La evaluación de la papila óptica, idealmente con magnificación y una visión estereoscópica con lente indirecta, es el método más valioso de diagnóstico precoz del glaucoma debido a los cambios en apariencia del nervio óptico antes de que se produzca pérdida del campo visual. El examen del contorno, tamaño, forma y coloración del RNR, así como las relaciones copa-disco 360°, constituyen la base del diagnóstico.



Figura 10: Fotografía del nervio óptico

Al estudiar el NO y la CFNR deben evaluarse determinadas características cualitativas y cuantitativas. La forma y el tamaño del anillo neuroretiniano, la CFNR y las hemorragias papilares se valoran cualitativamente, mientras que el tamaño de la papila, el grosor del anillo neuroretiniano y el espesor de la CFNR se exploran de forma cuantitativa.

El glaucoma se caracteriza por el adelgazamiento progresivo del anillo neuroretiniano. El patrón de pérdida del anillo es variable, pudiendo manifestarse en forma de adelgazamiento difuso o de muescas localizadas. En los ojos con lesiones iniciales, la pérdida del anillo se ve predominantemente en las zonas inferotemporal y superotemporal de la papila, aunque puede aparecer en todos los sectores del disco óptico.

La CFNR debe examinarse en la región peripapilar y alrededor de los arcos vasculares mediante luz aneritra (verde). En los ojos sanos los vasos están incluidos en el espesor de la CFNR. Los haces de fibras tienen un aspecto de estriaciones plateadas y sus defectos se observan mejor dentro de un área correspondiente a dos diámetros papilares. Los defectos focales (cuña / astilla) se ven como bandas oscuras que se extienden partiendo de la papila, más anchas que los vasos retinianos. El adelgazamiento generalizado de la CFNR se manifiesta como una reducción del brillo y la densidad.

La presencia de hemorragias papilares puede ser indicativa de progresión del glaucoma. Su prevalencia en la población sana es muy baja (0%-0,21%), en comparación con un alto porcentaje en los pacientes con glaucoma.

Las imágenes estereoscópicas son el método de documentación preferible, pero si no se dispone de ellas pueden usarse dibujos detallados con notas como

documentación, que al mismo tiempo favorecen la realización de una exploración clínica exhaustiva.

También se disponen de otras técnicas para valorar la CFNR, la topografía de superficie y el área de anillo neuroretiniano como son la oftalmoscopia de barrido láser confocal, comercializada como Topógrafo Retiniano de Heidelberg (HRT), la polarimetría por barrido laser (SLP), comercializada como GDx de compensación corneal variable (VCC) y la tomografía de coherencia óptica (OCT), las cuales comentaremos con detalle posteriormente. Hay que destacar que todas las tecnologías disponibles tienen una precisión similar (moderadamente alta), comparable con el dictámen de un profesional experimentado en el examen del nervio óptico.

3.7.2. TONOMETRÍA:

El fundamento de la tonometría se basa en la relación existente entre la presión intraocular y la fuerza necesaria para deformar la forma natural de la córnea hasta un punto determinado. La presión intraocular elevada es el principal factor de riesgo en el glaucoma y es, además, el único factor de riesgo modificable de todos los implicados en la patogenia del glaucoma⁴⁸. Diversos ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que la reducción de la presión intraocular disminuye el riesgo de aparición y enlentece la progresión del glaucoma⁴⁹. De ahí la importancia de su cuantificación tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Se considera que los pacientes cuyas PIO superan repetidamente los 21 mmHg son hipertensos oculares, con mayor riesgo que el resto de la población de desarrollar glaucoma (figura 11). Ello no quiere decir que aquellas personas con PIO por debajo de dicho valor no puedan desarrollar una neuropatía óptica

glaucomatosa. Por tanto, no puede ser éste el único parámetro en el que basarse para realizar el diagnóstico de enfermedad.



Figura 11: Distribución de la PIO en población normal y glaucomatosa. La Presión Intraocular (PIO) media en adultos normales (entre 40 y 60 años) es de 15 mm de Hg, con una variación estándar de 3 mm de Hg. Los valores de PIO situados dentro de los límites de 2 desviaciones son denominados valores de tensión normal, mientras que los sujetos con presiones situadas por encima de 21 mm de Hg son considerados “hipertensos oculares”.

3.7.3. PERIMETRÍA:

La perimetría es un método para valorar el campo visual: aquella porción del espacio en la que los objetos son visibles simultáneamente por un ojo con fijación estable. Su función es determinar el estado de la vía óptica. Se trata de un método útil tanto para el diagnóstico de glaucoma como para el seguimiento del paciente. Los tipos de perimetría se comentarán detalladamente en el apartado correspondiente a los métodos de diagnóstico funcional.

3.7.4. GONIOSCOPIA:

Dado que el ángulo iridocorneal de un ojo normal no se ve directamente, la gonioscopia es esencial en todos los pacientes con glaucoma para el diagnóstico y manejo del mismo. Se emplea para valorar la topografía del ángulo de la cámara anterior e identificar las estructuras del mismo. La realización de una gonioscopia permite considerar los siguientes aspectos:

- Nivel de la inserción del iris (verdadera y aparente)
- Forma y contorno del iris periférico
- Amplitud estimada del ángulo
- Grado de pigmentación trabecular
- Areas de aposición iridotrabecular o sinequias

La lente de Goldman (que es una lente de gonioscopia indirecta puesto que emplea una serie de espejos para superar la reflexión interna) es la más extensamente empleada. El estudio anatómico de la malla trabecular es importante tanto para el diagnóstico de glaucoma como para su clasificación etiológica y morfológica y para valorar el mejor modo de tratamiento (figura 12).

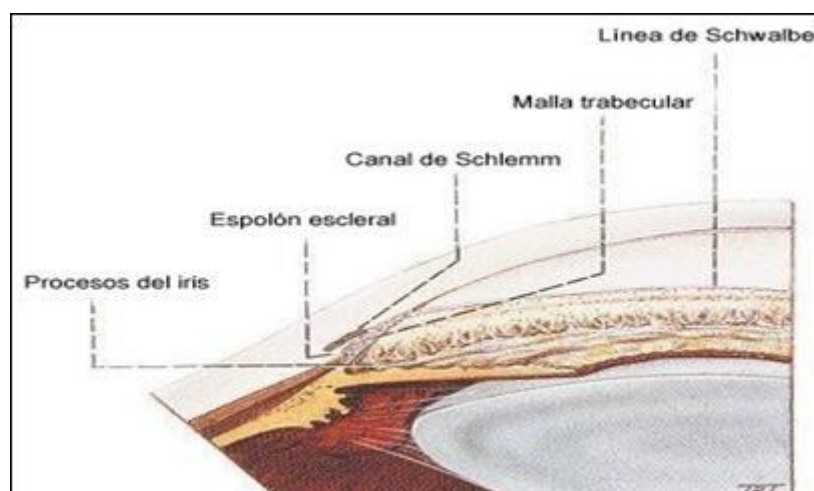


Figura 12: Gonioscopia

3.8. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL

Según recomienda la Asociación de Sociedades Internacionales del Glaucoma (AIGS), como parte del manejo clínico habitual del mismo, debe figurar un método para detectar las alteraciones y documentar la estructura del nervio óptico ⁵⁰. Asimismo, se recomienda el tratamiento digital de la imagen como herramienta clínica para mejorar y facilitar la evaluación del nervio óptico y la CFNR en el manejo del glaucoma.

El análisis automatizado de los resultados mediante bases de datos apropiadas es útil para detectar alteraciones compatibles con glaucoma. Las distintas tecnologías de análisis de la imagen pueden ser complementarias y detectar características patológicas en los mismos pacientes.

Actualmente disponemos de tres grandes instrumentos para la evaluación estructural de la papila y la CFNR:

- Polarimetría láser (GDx)
- El Tomógrafo Retiniano Heidelberg (HRT)
- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

En cualquier caso, es importante recordar que los datos obtenidos con dichos instrumentos de análisis estructural, deben ser interpretados en el contexto clínico del paciente junto con el resto de la exploración y que, de acuerdo con evidencias limitadas, la sensibilidad y especificidad de los instrumentos de análisis de la imagen disponibles actualmente son comparables a la interpretación de las fotografías estéreo en color por un profesional experimentado, debiéndose considerar dichos instrumentos cuando no se dispone de una opinión experta.

3.8.1. POLARIMETRÍA LÁSER (GDx):

La polarimetría con láser de barrido (SLP, Scanning laser polarimetry), disponible comercialmente como GDx (Carl Zeiss Meditec Inc; Dublín, CA, USA), es uno de los instrumentos disponibles para el análisis de la CFNR (figura 13). Permite la obtención de imágenes de forma rápida, reproducible y sin necesidad de midriasis. Además, calcula una serie de parámetros que permiten hacer una valoración cuantitativa del grosor y objetiva del estado de la CFNR de la región peripapilar basándose en el retardo de la luz polarizada que la ilumina.



Figura 13: Polarímetro láser: GDx-VCC

El instrumento consiste en un oftalmoscopio escáner confocal asociado a un polarímetro. Consta de una fuente emisora, un polarizador y un modulador de la polarización que crean un rayo láser diodo de 780 nm polarizado linealmente, el cual se proyecta sobre la retina en un patrón en trama. Las fibras de la retina, están dispuestas paralelamente, lo que le confiere una importante birrefringencia, es decir, la propiedad de desdoblar un rayo de luz incidente en dos rayos perpendiculares entre sí que viajan a diferente velocidad, creando un desfase relativo denominado retardo, como si el

material tuviera dos índices de refracción diferentes. El retraso entre los dos componentes de luz reflejada será proporcional al grosor de la retina. Se asume que 0,67 nm de retardo equivalen a una micra de espesor. La zona estudiada abarca unos 40° en sentido horizontal y 20° en el vertical e incluye el área peripapilar y la región macular. La luz que regresa del ojo con esos dos componentes diferenciados es recogida por un detector que lleva incorporado un compensador variable de la polarización corneal. El sistema de compensación corneal variable (VCC) permite individualizar la polarización corneal de cada paciente, mejorando el rendimiento del aparato. El VCC tiene un rango de compensación de 0 a 120 nm, que parece ser suficiente para cubrir la variación media de la población ^{51,52}. Además, el VCC también compensa las propiedades polarizantes del cristalino. El sistema de compensación variable también tiene una mayor capacidad de discriminación entre ojos con glaucoma y ojos normales y se correlaciona mejor con las pérdidas en el campo visual ^{53,54}.

Aún así, se observó que en algunos pacientes persistían otras anomalías, no relacionadas con la compensación corneal ⁵⁵, conocidas como patrones atípicos de retraso (ARP, atypical retardation patterns). Dichas anomalías, se creen que pueden deberse a alteraciones del EPR o a degeneraciones relacionadas con la edad que hacen que se obtengan unas imágenes que son difícilmente interpretables.

Actualmente, se está evaluando un nuevo software para la obtención de imágenes de GDx denominado compensador corneal mejorado (ECC, enhanced corneal compensation), que mejora la señal de áreas con baja intensidad, reduciendo así el número y la gravedad de ARP ⁵⁶.

Para conocer el eje y la birrefringencia del polo anterior, el aparato toma una primera imagen del ojo, sin compensación corneal, que representa el retraso total producido por la córnea, el cristalino y la CFNR. En la mácula, la birrefringencia

debería ser uniforme y simétrica por la disposición especial de las fibras de la capa de Henle. En cambio, en esta primera imagen sin compensar el patrón de birrefringencia del área macular tiene distinto valor en unas zonas y en otras, formando una imagen en pajarita con mayor birrefringencia en las zonas rojizas verticales. El eje del segmento anterior se deduce de la orientación de dicha pajarita, y la magnitud de su birrefringencia del análisis de dicha área según las ecuaciones descritas por Zhou y Weinrib⁵³. Una vez que el aparato aplica la compensación de la polarización corneal, la imagen presenta una polarización uniforme, representando sólo la birrefringencia de la CFNR.

Para interpretar los resultados de la imagen obtenida con el polarímetro láser, primero debe comprobarse si el registro es correcto y para ello la imagen debe estar bien enfocada, con iluminación homogénea, la mácula centrada en el anillo para el cálculo de la compensación de la birrefringencia corneal y la calificación debe ser superior a 8 en la validación de resultados. Un centrado incorrecto de la mácula en el anillo puede llevar a errores en la compensación del polo anterior y dar valores incorrectos del espesor de la CFNR.

La hoja de resultados muestra en la parte superior la imagen funduscópica, que permite comprobar la calidad de la imagen, que representa la reflectancia de la retina, mayor en las zonas más claras. La imagen del centro es el mapa del retraso entre los dos componentes de la luz polarizada, traducidos a un mapa de grosor de la CFNR: en azul y verde las regiones más delgadas, y en amarillo y rojo las más gruesas. La imagen pixelada sobre fondo gris es el mapa de desviación y representa la localización y gravedad de la pérdida de la CFNR, donde en rojo se representa la zona con mayor probabilidad de ser anormal.

lo cual puede deberse a que las zonas que tienen mayor índice de birrefringencia atípica son las que menos influyen en el valor del NFI.

Respecto a la reproducibilidad y capacidad diagnóstica del GDx, diversos autores han obtenido buenos resultados de correlación entre los distintos parámetros del mismo y el campo visual. El mejor parámetro para distinguir ojos glaucomatosos de normales es el NFI, con un área bajo la curva de 0,94 para los ojos con lesiones glaucomatosas en el campo visual y de 0,89 para los glaucomas pre-perimétricos^{53,54,57}. La sensibilidad y especificidad general de la prueba oscila en torno al 72-89% y 56-95,9%, respectivamente^{58,59}. El instrumento dispone de escasa variabilidad interobservador, siendo sus medidas muy reproducibles^{60,61,62}. En los estudios a largo plazo, los resultados también muestran reproducibilidad⁶³.

Respecto a la progresión, el informe de análisis seriado de progresión de GDx, permite cuantificar y monitorizar los cambios locales en el grosor de la CFNR fácilmente. Para establecer una línea basal, son necesarias dos imágenes próximas en el tiempo y fiables, y así, las imágenes sucesivas se irán comparando con esa referencia. La aproximación para valorar la progresión se realiza bien mediante la comparación del mapa de imagen de progresión, bien mediante el seguimiento de los valores de TSNIT Average, Superior Average e Inferior Average, o bien por las gráficas TSNIT. Los tres métodos están diseñados para una especificidad del 95%. Según el defecto en la CFNR, se detectará mejor con una u otra estrategia; así, para defectos superficiales, anchos y focales, los datos de la tabla TSNIT son el mejor método para valorar progresión; para defectos difusos la tabla de parámetros; y, en caso de defectos profundos, estrechos y focales, el mapa de imagen de progresión.

Para asumir que un defecto tiene un riesgo de progresión posible, es preciso disponer de al menos tres exámenes (dos basales y el tercero con cambio), y para que

exista un riesgo de progresión probable se debe disponer de al menos cuatro exámenes (dos basales, un tercero con cambio y un cuarto que lo confirme).

3.8.2. TOMÓGRAFO RETINIANO DE HEIDELBERG (*HRT*):

El Heidelberg Retina Tomograph (*HRT*, Heidelberg Engineering, Germany) es un láser confocal de barrido, diseñado para obtener y analizar imágenes tridimensionales del segmento posterior del ojo ^{64,65}. Las principales aplicaciones clínicas de este instrumento son el análisis cuantitativo de la cabeza del nervio óptico (*ONH*), y el análisis del grosor retiniano para cuantificar el edema macular diabético (figura 15).

Se trata de un sistema de láser confocal de barrido, un haz de láser enfocado en el fondo de ojo realiza un rastreo, midiéndose la luz reflejada en cada uno de los puntos analizados. Un diafragma situado en frente del detector luminoso, el estenopeico confocal, daría lugar a que la luz originada mayoritariamente en el plano focal correspondiente llegara al detector y formara parte de la imagen. La luz reflejada desde el exterior del plano focal es ocultada. La imagen resultante es una sección óptica de un objeto tridimensional. A partir de una secuencia de secciones ópticas obtenidas a diferentes profundidades se generan las distintas capas de una imagen tridimensional. Este procedimiento de obtención de imágenes se denomina tomografía láser de barrido (*SLT*).

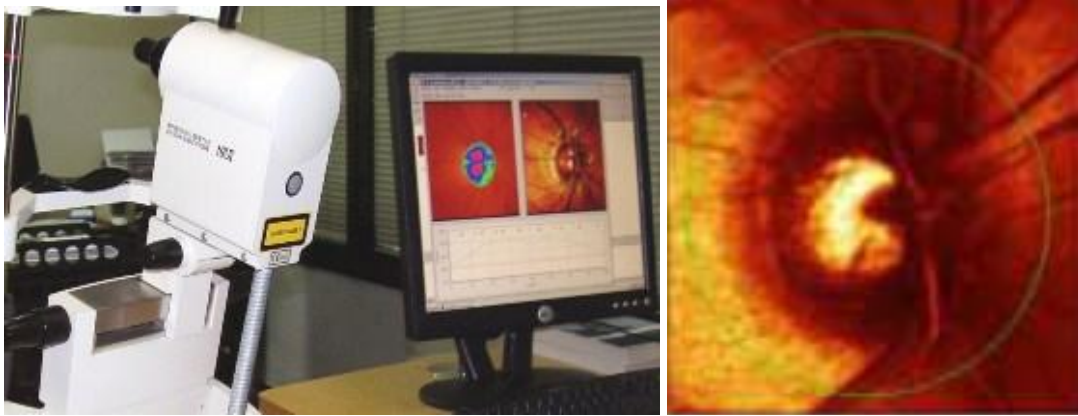


Figura 15: Tomógrafo retiniano Heidelberg HRT III

La fuente de luz es un diodo láser de 670 nm. Se rastrean 32 planos equidistantes justo delante y detrás de la estructura de interés, cuyo resultado es una serie secuencial de secciones de imágenes ópticas. La separación total de los planos rastreados puede ser alterada para optimizar su distribución con respecto a la profundidad de la estructura anatómica que se quiere medir. Las imágenes ópticas obtenidas se emplean para crear una representación topográfica tridimensional. Por basarse en el principio de la imagen confocal (por el que la retina se ilumina a través de agujeros estenopeicos conjugados y se obtienen secciones ópticas formadas por puntos que se encuentran en la misma focal) permite medidas semicuantitativas de la CFNR además de obtener imágenes cualitativas similares a las de una fotografía, en menos de 2 segundos. Puede verse, además, la secuencia de imágenes obtenidas tras al barrido a las distintas profundidades de la retina de las que luego se extraerá la imagen tridimensional, lo que permite evaluar la existencia de mínimos movimientos oculares que pudieran alterar las medidas obtenidas.

El HRT permite medir el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas en el área peripapilar. Produce una imagen digital tridimensional de todo el disco óptico y de

sus alrededores. Esta imagen puede ser manipulada gracias a la gran variedad de técnicas digitales que permiten rotarla, inclinarla, adelgazarla etc. Esto facilita una comparación precisa entre imágenes de archivo tomadas hace tiempo con la registrada el mismo día. Pequeñas alteraciones en la forma de la excavación se hacen de esta manera más notorias y facilitan la detección de progresión en la enfermedad ⁶⁶. Además, cabe recurrir a una base de datos de ojos normales y glaucomatosos que posibilite la clasificación de cada caso como normal o patológico.

El HRT tiene una desventaja en común con el instrumento de Rodenstock y es la necesidad de un plano de referencia y de medios ópticos libres de opacidades para poder obtener buenos resultados ⁶⁷.

El plano de referencia es un plano imaginario, en el interior de una imagen topográfica de HRT, situado por debajo y paralelo a la superficie de la retina. En el interior del anillo escleral, el espacio sobre este plano se define como “anillo neuroretiniano” y el presente por debajo de él como “excavación”. En la figura 16 se muestra la posición del plano de referencia en relación con la ONH. El plano de referencia estándar es el plano empleado por defecto por el sistema operativo del HRT, Eye Explorer. Se sitúa 50µm por debajo de la línea de contorno del borde temporal del disco, entre -10 y -4°. Esta localización fue seleccionada en base al ángulo medio de inclinación superficial del ONH y porque coincide con el haz papilomacular ⁶⁴. Se asume que el grosor del haz papilomacular se mantendría relativamente estable, dado que la agudeza visual central no se afecta hasta las fases más tardías de la enfermedad; sin embargo, las medidas del grosor retiniano obtenidas mediante OCT no lo han confirmado, ya que muestran una reducción del grosor de dicho haz en sujetos

glaucomatosos a pesar de mantener una buena agudeza visual ⁶⁵. Por lo tanto, podrían darse cambios en la altura del plano de referencia a medida que la enfermedad progresa.

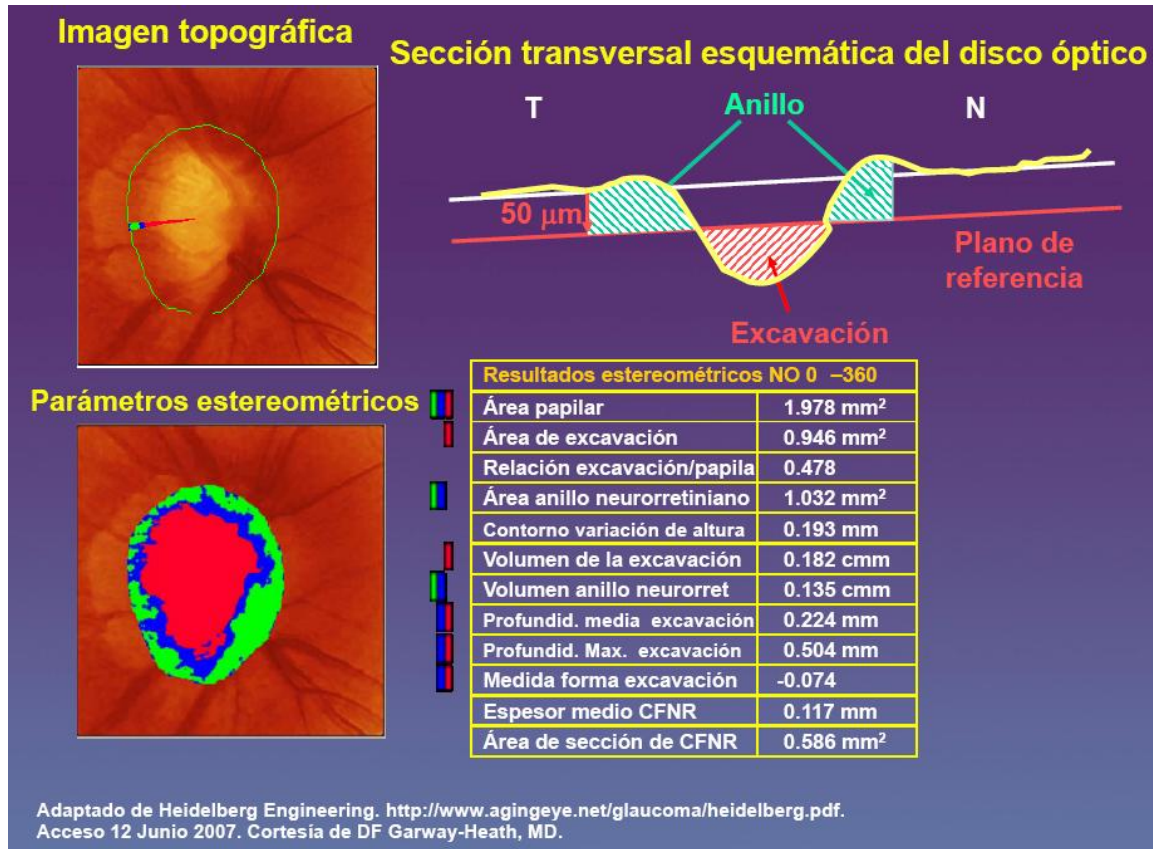


Figura 16: Plano de referencia y parámetros estereométricos del HRT III.

Para detectar progresión, sería necesario distinguir correctamente los cambios debidos a la enfermedad de aquellos secundarios a la variabilidad de la medida, por lo que sería deseable usar un plano de referencia que resultara en la menor variabilidad de los parámetros estereométricos. Hay evidencia de que empleando planos alternativos de referencia exista menos variabilidad de las medidas respecto al plano de referencia estándar. Uno de estos planos alternativos es el “plano de referencia de 320µm” (también disponible en el software); dicho plano tiene una compensación fija situada a 320µm posteriormente al anillo de referencia (un anillo localizado en la periferia de la

imagen). Este plano de referencia presenta la ventaja de una mayor estabilidad, lo cual se refleja en la reducción de la variabilidad entre imágenes de área de anillo, en comparación con el plano de referencia estándar, sin embargo, no es apropiado para discos con inserción oblicua, donde la diferencia entre la altura retiniana y el nivel de la excavación podría exceder las 320 μ m, además, las mediciones podrían verse influenciadas por patologías presentes por fuera del margen del disco, tales como la atrofia peripapilar.

La información que proporciona el HRT III está diseñada para proporcionar un análisis comprensivo en un formato sencillo de usar para simplificar la información clínica. Todos los valores de los parámetros se ajustan automáticamente por edad y se corrigen en relación al tamaño del disco; también se podrían utilizar bases de datos específicas según la raza, lo cual aumentaría la sensibilidad en la detección de anomalías, clasificando los valores en normales, borderline o anormales.

El informe impreso se divide en cuatro secciones: la parte superior incluye información del paciente, la graduación e información sobre la calidad de la imagen obtenida (0-10 excelente, 11-20 muy buena, 21-30 buena, 31-40 aceptable, 41-50 deficiente y valores mayores de 50 muy deficiente). El resto de la impresión está dividida en tres secciones que se centran en el análisis de la excavación del disco óptico, el anillo neuroretiniano y la capa de fibras nerviosas. Por lo que respecta a la excavación, muestra la imagen topográfica en el examen basal y los cambios en exámenes posteriores. La imagen topográfica proporciona el tamaño, la forma y la localización de la excavación en rojo. Clasifica el tamaño del disco en pequeño, mediano o grande. Esta sección también proporciona dos parámetros relacionados con la excavación: cup/disc area ratio y cup share measure. Además, proporciona una medida de la simetría entre ambos ojos. Utiliza una clasificación de símbolos junto a

cada parámetro: normal (verde), borderline (amarillo) y fuera de los valores normales (rojo). La parte media de la impresión proporciona información sobre el anillo neuroretiniano. Utiliza el análisis de regresión de Moorfields para los parámetros del anillo: área y volumen. También se presenta una medida de simetría entre ambos ojos. Utiliza los mismos valores de p y la misma clasificación de símbolos que los parámetros de la excavación. La parte inferior presenta información de la CFNR. El gráfico del contorno de altura se presenta en verde para los valores dentro de la normalidad, la franja amarilla marca valores borderline y en rojo los valores fuera de los límites normales (figura 17).

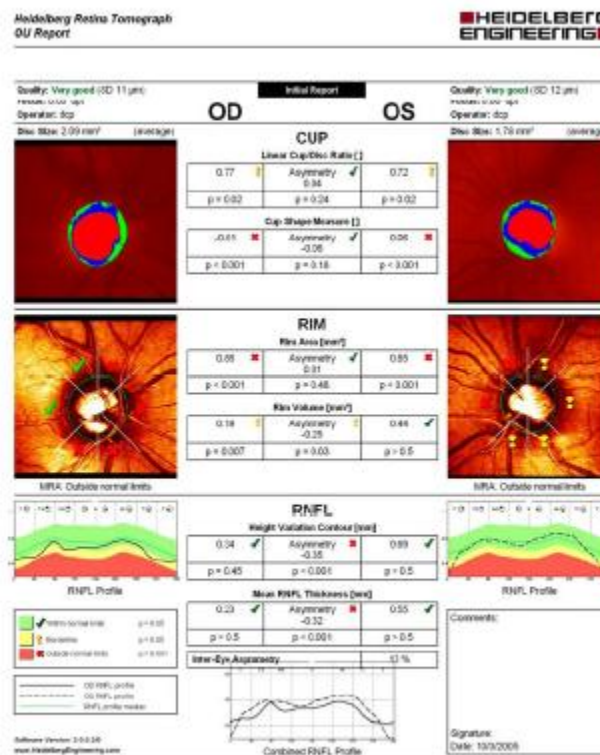


Figura 17: Registro impreso del HRT III

El tomógrafo retiniano de Heidelberg dispone de clasificaciones diagnósticas, como la regresión de Moorfields (MRA) o el Glaucoma Probability Score (GPS) (figura 18):

- El Moorfields Regression Analysis (MRA) es un criterio diagnóstico del HRT III que permite realizar una valoración de la papila comparando los valores del área de anillo neuroretiniano de un sujeto con los valores de normalidad incluidos en la base normativa, corregida para la edad y tamaño papilar. De esta manera, clasifica las papilas analizadas en normales, sospechosas o patológicas en función de que los valores de anillo neuroretiniano del sujeto evaluado se encuentren dentro del intervalo de confianza del 95%, por debajo del intervalo de confianza del 95% o por debajo del intervalo de confianza del 99,9% de la distribución de normalidad y los representa con un símbolo de color verde, amarillo o rojo respectivamente. Este análisis lo lleva a cabo de modo global y para cada uno de los seis sectores (temporal, temporal superior, nasal superior, nasal, nasal inferior y temporal inferior).
- El Glaucoma Probability Score (GPS) proporciona un valor de probabilidad de que una papila se ajuste a un modelo de glaucoma en función de su morfología papilar (profundidad y verticalidad de las paredes de la excavación) y de la retina peripapilar (perfil de la retina peripapilar horizontal y vertical). La principal ventaja del GPS respecto al MRA es que no necesita el trazado de una línea de contorno.

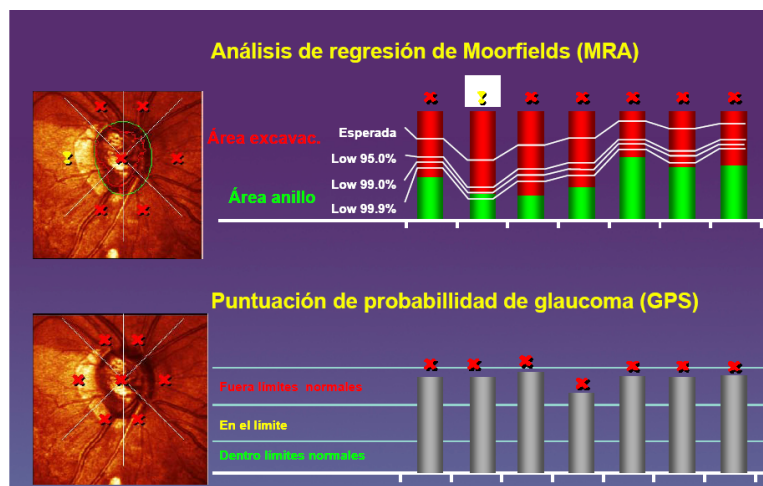


Figura 18: Clasificaciones diagnósticas del HRT III: MRA y GPS.

El análisis de cambios topográficos (TCA) es un método estadístico para comparar valores de altitud en áreas concretas de la imagen, denominadas superpíxeles (grupo de 4x4 píxel), en dos puntos simultáneamente. El TCA ha mostrado ser capaz de detectar pequeños cambios en la topografía de la cabeza del nervio óptico y en la retina peripapilar. Sin embargo, no hay reglas para considerar un cambio clínicamente significativo. Cada imagen obtenida en el seguimiento se alinea con la basal realizándose una comparación. Sobre el mapa de reflectividad se disponen símbolos rojos y verdes que indican cambios significativos a lo largo de tres exámenes consecutivos, disminuyendo así la frecuencia de falsos positivos: los rojos reflejan depresión y los verdes elevación.

Una de las ventajas de este instrumento es que no requiere de la dilatación de la pupila para la obtención de buenas imágenes, aunque se ha visto que la reproducibilidad de las medidas mejora cuando se realiza el estudio en midriasis⁶⁸. Y teniendo en cuenta que la utilidad del aparato radica en su capacidad para detectar progresión de enfermedad, se necesita que la reproducibilidad del instrumento sea estable. Los estudios publicados acerca de la reproducibilidad del HRT muestran resultados

esperanzadores al respecto ⁶⁹. Los datos de sensibilidad y especificidad para el HRT oscilan en torno al 84% y 90% respectivamente ⁷⁰, y sí que es capaz de discriminar papilas patológicas de aquellas que son normales.

Además de discriminar entre papilas patológicas y normales, permite identificar papilas con daño glaucomatoso en pacientes con campo visual normal ⁷¹. Según diferentes estudios ⁷²⁻⁷⁵, los parámetros más sensibles y específicos son Cup shape, el Área de la excavación papilar, Cociente excavación / área papilar, Área del anillo, Volumen de la excavación papilar y Volumen del anillo. Wollstein ⁷¹, encuentra una sensibilidad del 27,3% y una especificidad del 15,3%. Los parámetros que mejor distinguen entre hipertensión ocular y glaucoma con o sin afectación del campo visual son el Volumen del anillo, Cup shape y la Media de la altura del contorno ⁷¹. Cup shape parece ser el parámetro de más utilidad a la hora de identificar pacientes con glaucoma. El HRT junto con otros procedimientos computarizados de análisis de la topografía papilar ha representado una de las grandes expectativas respecto al diagnóstico del glaucoma. En diferentes estudios realizados las cifras de sensibilidad y especificidad alcanzan cifras en torno al 85% ⁷⁶⁻⁷⁸.

3.8.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT):

La OCT (Optical coherence tomography) fue descrita por Huang en 1991 como un sistema de imagen de gran resolución para el estudio de la CFNR ⁷⁹.

Esta tecnología se basa en el principio óptico de la interferometría, descrita por Michelson, que utiliza una fuente de luz infrarroja de baja coherencia (820-850 nm) que penetra en los tejidos oculares y se divide en varios haces de luz menores. Uno de ellos penetra en la retina y otro es captado por un espejo de referencia situado a una distancia

conocida. En su trayectoria de regreso, ambos haces chocan entre sí generando unas “interferencias” que se traducen en una imagen captada por un fotodetector que la interpreta según una escala de pseudocolores que representa la magnitud de retrodispersión de la luz desde tejidos que se encuentran a distintas profundidades en la retina e indica los diferentes grosores de los tejidos estudiados (figura 19). Los colores fríos, como el azul o el negro, se correlacionan con tejidos de menor grosor y los colores cálidos, como el rojo o blanco, con tejidos más gruesos aportando una muy buena correlación histológico-tomográfica.

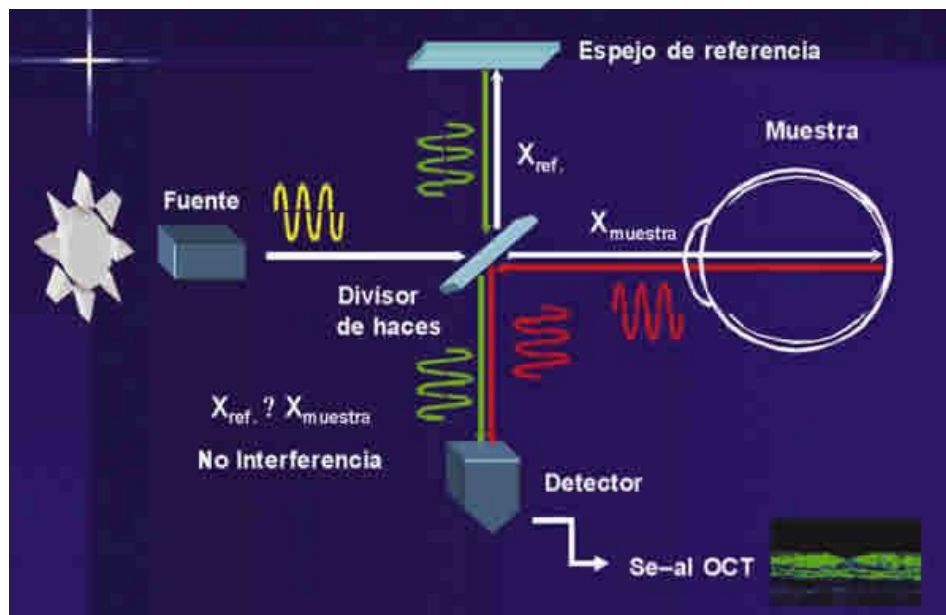


Figura 19: Tecnología de la tomografía de coherencia óptica.

La OCT calcula el grosor retiniano como la distancia entre la interfase vitreorretiniana y la unión entre el segmento interior y exterior de los fotorreceptores, justo por encima del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Así, considera el grosor retiniano y el de la CFNR como la distancia entre el límite posterior de CFNR y la interfase vitreorretiniana.

El análisis de la cabeza del nervio óptico se fundamenta en detectar la superficie anterior de la CFNR, a partir de la cual y en sentido posterior, se busca encontrar la máxima tasa de cambio de reflectividad que permite establecer la superficie del EPR en cada uno de los barridos lineales incluidos en el protocolo de adquisición. Una vez determinadas ambas estructuras, (superficie anterior de la CFNR y EPR), se localiza el punto en el que termina el EPR considerándose los puntos de referencia a partir de los cuales el algoritmo detecta y mide todas las estructuras anatómicas del disco óptico. La línea recta trazada entre los dos puntos de referencia de cada barrido radial representa el diámetro del disco. A partir de esta línea de referencia la OCT establece una línea paralela, desplazada 150 micras hacia delante y denominada línea de excavación, que permite establecer el diámetro de la excavación. En la determinación y cálculo del área de ANR se emplea la línea de excavación como límite posterior y como límites laterales las líneas que se extienden perpendicularmente desde los puntos de referencia, anteriormente, hasta la superficie anterior del nervio óptico.

Actualmente, existen dos tipos de tecnología de OCT: de dominio temporal, la primera en aparecer, y de dominio espectral, más reciente⁸⁰⁻⁸³ (figuras 20 y 21):

- La OCT tipo *time-domain* (TD-TCO Stratus; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, EE.UU.) utiliza un láser de 800 nm para explorar un solo punto en un tiempo (400 escáneres axiales por segundo) con una resolución de 10 μm , por lo que tarda cierto tiempo en obtener la imagen seccional del tejido que atraviesa; es prácticamente imposible obtener una imagen tridimensional.
- En la OCT tipo *spectral-domain* (SD-TCO) en cambio, los haces luminosos que regresan desde el tejido y desde el espejo de referencia se

combinan en el detector, un espectrómetro resuelve las interferencias de las diferentes profundidades simultáneamente, usando una transformación de Fourier. Esta tecnología permite al SD-TCO obtener imágenes de la retina unas 50 veces más rápido que el TD-TCO (18.000-27.000 escáneres axiales por segundo). Esta mayor rapidez del SD-TCO permite obtener imágenes tridimensionales con una superficie mayor de escaneo, asegurando que el área problema queda incluida. Tanto SD-TCO Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, EE.UU.), como SD-Spectralis (Heidelberg Engineering, Vista, California, USA) y 3D TCO-1000 (Topcon, Inc., Tokio, Japón) utilizan la tecnología *spectral-domain*. Esta nueva generación de OCTs tiene la ventaja de poder medir ecos luminosos con diferentes retrasos de modo simultáneo lo que aumenta la velocidad de adquisición de la imagen y proporciona imágenes de mayor resolución y más reproducibles. El aumento de la velocidad de adquisición de la imagen reduce los artefactos producidos por el movimiento ocular y mejora la delimitación de las distintas capas de la retina. La tomografía de dominio espectral proporciona unas imágenes de una calidad que permite diferenciar las distintas capas neuronales de la retina, incluyendo la capa de células ganglionares, los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina (EPR).



Figura 20: (a) Spectralis- OCT, (b) Cirrus-OCT, ambas de dominio spectral y (c) Stratus-OCT de dominio tiempo.

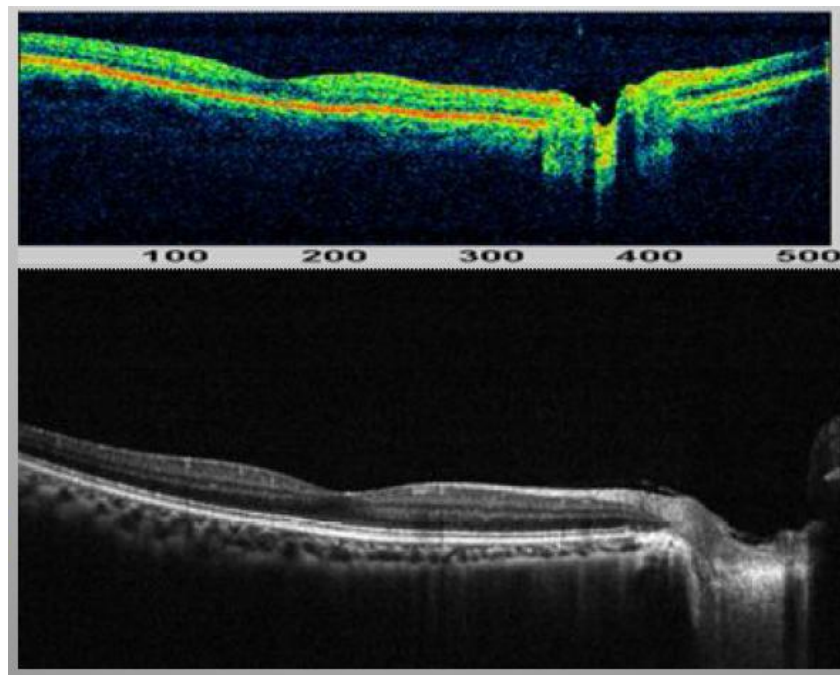


Figura 21: OCT Dominio Tiempo (superior) y Dominio Fourier (inferior).

De las mediciones efectuadas, las que han demostrado mayor validez en el estudio del glaucoma son el índice copa/disco o proporción entre el área de la copa y el área del disco ⁸⁴, y el índice vertical copa/disco. Posible fuente de error es la localización errónea de los márgenes del disco, que puede estar influenciado por la progresiva atrofia peripapilar en el glaucoma.

Sin embargo, aunque el análisis de la cabeza del nervio óptico es útil en la valoración del paciente glaucomatoso, la principal aplicación de la OCT es el análisis del espesor de la CFNR ⁸⁵. Con la OCT, ésta se visualiza fácilmente y las medidas se derivan del análisis directo de la imagen obtenida, habiéndose demostrado gran correlación con medidas estructurales (es estudios histológicos) y con los resultados funcionales (correlación con los hallazgos en el campo visual) ^{86,87}.

Un dato a tener en consideración es el tamaño de la papila, ya que existe una gran variabilidad interpersonal (hasta 7 veces) y puede falsear los datos, ya que el espesor de la CFNR disminuye según nos alejamos del disco óptico. De esta manera, se ha visto que el espesor de la CFNR se incrementa con el tamaño del disco óptico, como demuestran Savini et al., posiblemente porque la medición es realizada más cerca del borde de la papila ⁸⁸⁻⁹².

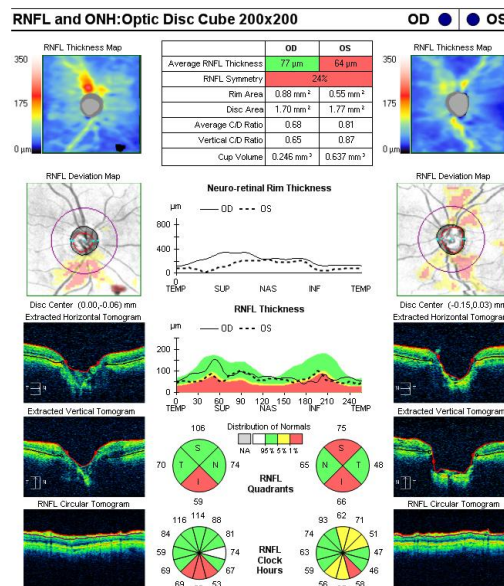


Figura 22: Registro impreso Cirrus-OCT

Las determinaciones obtenidas mediante la OCT han mostrado buena correlación con los índices perimétricos ⁹³⁻⁹⁶ observándose mayor relación con la PALOC que con la perimetría automatizada convencional. Este hecho ha sido relacionado con la capacidad de la OCT para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Así, parece que puede ofrecer ventajas a la hora de detectar precozmente alteraciones en pacientes con daño incipiente: en un estudio realizado por Bowd ⁹⁶ en el que comparaba diversos métodos estructurales de análisis de la papila y retina con FDT y perimetría convencional encontró que el método más sensible para la detección precoz de daño glaucomatoso con una mayor área bajo la curva ROC era el OCT.

Numerosos estudios han probado la gran capacidad del análisis del espesor de la CFNR peripapilares mediante OCT en discriminar entre ojos normales y glaucomatosos con alteraciones campimétricas. Posee menor poder discriminativo para diferenciar ojos normales de aquellos sospechosos de glaucoma, definido como disco óptico sospechoso con campo visual normal con moderada sensibilidad y alta especificidad para detectar glaucomas preperimétricos ⁹⁸⁻¹⁰³.

Se ha observado que los valores más sensibles en el estudio mediante OCT de la CFNR peripapilar son la media del espesor, así como los valores correspondientes al sector temporal inferior, lo cual confirma la evidencia conocida de que las fibras arciformes temporales inferiores son las más precozmente afectadas en el glaucoma. Los valores correspondientes al sector nasal son los menos sensibles, ya que éste se afecta tardíamente en el glaucoma ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Según Pieroth y col. ⁹¹, la OCT permite discriminar entre sujetos normales y pacientes con glaucomas incipientes con una sensibilidad del 76% al 79% y una especificidad entre el 68% y el 81%. Nouri-Mahdavi y col ⁹⁷ determinaron que el

parámetro que mejor distingue entre sujetos normales y glaucomatosos es el espesor de la capa de fibras en los cuadrantes superior e inferior.

La OCT presenta una elevada reproducibilidad, se ha comprobado que ésta es muy buena tanto en sujetos normales como glaucomatosos, aunque existe mayor variabilidad en estos últimos. Los cuadrantes nasal y temporal han demostrado ser los menos reproducibles, mientras que el más reproducible suele ser el inferior. El espesor medio también ha demostrado buena reproducibilidad ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

El OCT presenta una serie de ventajas, ya que se trata de una técnica rápida, no invasiva, cómoda para el paciente, no requiere plano de referencia, no afecta la birrefringencia de los medios y posee buena reproducibilidad. Entre sus inconvenientes, destaca la necesidad de medios transparentes, la colaboración por parte del paciente y la importancia de la posición del barrido, ya que las variaciones en éste pueden producir diferencias en el espesor medido.

También se ha estudiado el papel del grosor macular en el diagnóstico del glaucoma, ya que la pérdida de células ganglionares en el glaucoma también se produce en el polo posterior donde esas células constituyen el 30-35% del grosor retiniano a nivel macular. Diversos estudios han demostrado que, si bien las medidas obtenidas en la mácula pueden ser útiles, se demuestra que los parámetros obtenidos con OCT a nivel de la cabeza del nervio óptico y de la CFNR peripapilar aportan mejor discriminación entre ojos normales y glaucomatosos ⁸⁸⁻⁹¹.

Una aplicación muy útil de la OCT en el glaucoma es la posibilidad de valorar la progresión de la enfermedad mediante estudios periódicos con los programas de análisis de cambio entre exploraciones.

3.9. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO FUNCIONAL: CAMPO VISUAL

La perimetría clínica nace en 1856¹⁰⁹ y, desde entonces, su metodología y tecnología han evolucionado hasta llegar a ocupar un importante lugar en diagnóstico y control evolutivo del glaucoma.

3.9.1. PERIMETRÍA CINÉTICA

La *perimetría cinética* consiste en la presentación de un estímulo móvil de intensidad y tamaño conocidos que se desplazan desde un área de no visión hacia un área de visión a una velocidad de 2° por segundo hacia el punto de fijación, hasta que el paciente comunique la percepción del estímulo (figura 23). Esta maniobra se repite en los diferentes meridianos separados 15° aproximadamente hasta completar los 360° del campo visual, en este momento el examinador define una serie de puntos que pueden ser conectados entre sí, describiendo así un isóptero que se corresponde al estímulo utilizado. El problema de este tipo de perimetrías reside en que no existen procedimientos estandarizados, y requieren perimetristas altamente entrenados para su realización. Además, no proporciona datos numéricos, por lo que no permite comparaciones. Sin embargo, al haber un intermediario humano, generalmente es más sencillo para las edades extremas.

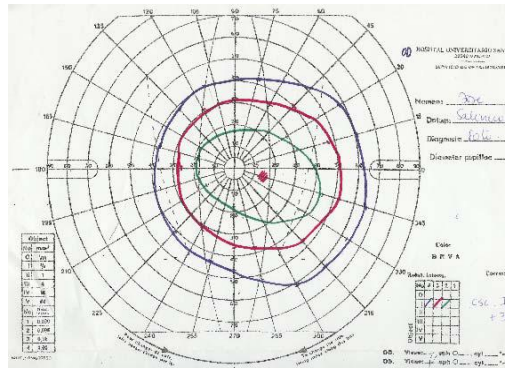


Figura 23: Ejemplo de perimetría cinética en sujeto normal

3.9.2. PERIMETRÍA ESTÁTICA.

La *perimetría estática* consiste en la presentación de estímulos de luminancia variable en la misma posición para obtener la sensibilidad umbral en cada punto del campo visual del paciente. Es la forma más frecuentemente utilizada, y existen diversos procedimientos estandarizados y automatizados para su realización. Proporcionan datos numéricos, lo que permite realizar comparaciones y análisis estadísticos.

3.9.2.1. *Perimetría automática convencional*

La perimetría automática convencional, también llamada perimetría blanco-blanco (PBB), emplea estímulos luminosos estáticos, con un tiempo de proyección entre 100 y 200ms, habitualmente de tamaño III de Goldman ($0,43^\circ$), de intensidad variable, la cual se extiende en un rango entre 0,1 y 1000 ó 10000 apostilb (asb), dependiendo de la luminancia del fondo, entre 4 y 31,5 asb, según el instrumento.

Se expresa en unidades de atenuación (décimos de belio), desde un máximo de 50 hasta un mínimo de 0 dB, configurando así el denominado rango dinámico del

instrumento. Como su nombre indica, el color utilizado en la PBB es el blanco, proyectado también sobre un fondo blanco, de luminancia constante. Por todo ello, se mide sensibilidad luminosa diferencial o de contraste, no sensibilidad absoluta.

La distancia entre las localizaciones exploradas en la malla o conjunto de puntos examinados es de 6 grados en las mallas que cubren los 30 grados centrales. Cuando se examina el área más central, la densidad de la malla aumenta y las localizaciones se separan tan sólo 2 grados. Así, cuando se utilizan programas de baja densidad, no es infrecuente observar que la mancha ciega no se detecta (en términos generales mide aproximadamente 5 grados) o que lo que parece una abolición del área macular en un glaucoma con pérdida total de un hemisferio, y que, sin embargo, cursa con una agudeza visual de la unidad, permita apreciar una preservación de la fijación al emplear resoluciones de 2 grados, en lugar de 6 grados.

Las estrategias de umbral completo analizan todos los puntos del campo visual. Son técnicas de larga duración (aproximadamente 15 minutos) que requieren gran colaboración por parte del paciente para detectar el umbral en 76 posiciones mediante la llamada estrategia “bracketing” o “stair case”. Es por ello, por lo que surgieron las estrategias rápidas con el fin de reducir la duración de las pruebas y minimizar así la variabilidad de respuestas emitidas por el paciente eliminando la influencia de la fatiga. Emplean diferentes estrategias de reducción como son:

- Mayor espacio entre los puntos explorados y reducción del número de puntos (programa G1 de Octopus).
- Estudio de áreas específicas (principalmente del área de Bjerrum), como el programa “Redux”.

- Modificación del “bracketing”: La estrategia “Fastpac” de Humphrey utiliza una reducción de los pasos de la estrategia escalonada de 4 a 3 dB, y la “Dinamic” de Octopus reduce el número de estímulos de la prueba variando la magnitud de los pasos para la búsqueda del umbral adaptándose a la precisión que puede esperarse de la zona.
- Deducción probabilística: Las estrategias Delphi y TOP (“Tendency Oriented Perimetry”) ¹¹⁰, desarrolladas por el Prof. González de la Rosa, así como SITA (swedish interactive thresholding algorithm) ¹¹¹ y SITA fast extrapolan mediante fórmulas matemáticas las sensibilidades de ciertos puntos a partir de los resultados obtenidos en los puntos circundantes. Estos dos algoritmos han desplazado a los algoritmos antiguos de umbral completo y de “Fastpac”. Con el algoritmo rápido TOP, tan sólo se muestra un estímulo en cada punto estudiado del campo visual. Los umbrales de cada punto se ven influenciados por los de los puntos vecinos, por lo tanto, este test puede hacer que los escotomas de pequeño tamaño aparezcan ligeramente más extensos pero menos profundos que cuando se utilizan los algoritmos de tipo umbral tradicionales.

En la clínica diaria se emplean diferentes algoritmos, o procesos de aproximación lógica, para estimar la sensibilidad luminosa diferencial de cada localización del campo visual. Los algoritmos de exploración rápidos, como el SITA ¹¹⁰ (swedish interactive thresholding algorithm) o el TOP ¹¹¹ (tendency oriented perimetry), que investigan solamente el campo visual central (30^a) y permiten obtener determinaciones fiables en un tiempo significativamente inferior al de los algoritmos de enmarcación convencionales, son actualmente los más empleados en el entorno de sus sistemas, HFA (Humphrey field analyzer) y Octopus, respectivamente.

Para aceptar una PBB como fiable, se establecen unos criterios basados en pruebas trampas. Los porcentajes considerados como límite para aceptar como fiable una exploración perimétrica son variables, según la literatura. En general, se considera el 33% para las pérdidas de fijación (sistema Humphrey) y/o falsos negativos y/o falsos positivos ¹¹². Sin embargo, en el caso de estrategias rápidas como SITA y TOP es controvertido decidir si estos porcentajes son aplicables. En términos generales, el valor para invalidar la fiabilidad, de mayor a menor, sería: falsos positivos, falsos negativos y pérdidas de fijación.

La fiabilidad es condición indispensable de partida para considerar el análisis de un campo visual. Debe descartarse para la realización de la prueba a aquellos individuos en los que no se obtenga una exploración fiable tras repetidos intentos. En el Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS), sólo un 2,4% de los campos visuales con PBB fueron catalogados como no fiables, y un 0,23% presentaban parámetros de exploración incorrectos ¹¹³.

Además, la especificidad de la primera exploración a umbral en PBB suele ser baja, aproximadamente de un 60% mediante un algoritmo rápido; por ello, es preciso realizar un segundo o tercer examen que permitirán obtener valores más reales de especificidad, en torno al 85% ¹¹⁴.

La perimetría es un test psicofísico, lo cual implica la participación de mecanismos cognitivos para llevar a cabo la exploración. El efecto aprendizaje ha sido descrito y evaluado en la literatura científica ¹¹⁵, reconociéndose que el campo visual de referencia, a la hora de establecer unas condiciones basales para su posterior comparación en el tiempo, debe ser el segundo o incluso el tercero en orden cronológico ¹¹².

Cuando un punto del campo visual muestra una desviación de la normalidad, su variabilidad aumenta, de modo que los campos visuales patológicos presentan mayor variabilidad que los normales, a excepción de aquellos muy patológicos, con pérdidas muy profundas, donde la variabilidad se reduce de nuevo. Así, en un campo visual normal, las variabilidades son reducidas y, por lo tanto, suele ser reproducible; según aumenta el daño, la reproducibilidad disminuye. Dicha reproducibilidad, dependerá también de la estrategia empleada para estimar el umbral.

Con cierta frecuencia, el daño perimétrico incipiente en el glaucoma no es fácilmente identificable. En el estudio OHTS se observó que más del 80% de pacientes que mostraron daño compatible con glaucoma, las alteraciones observadas no eran reproducibles ¹¹².

Para que un escotoma sea aceptado como tal, debe ser en primer lugar reproducible, es decir, la presencia de esa pérdida en el campo visual debe persistir en el tiempo.

Los defectos perimétricos en glaucoma, aparecen con mayor frecuencia en el hemicampo superior que en el inferior, y en el 70% de los casos como escotomas paracentrales o escalones nasales ¹¹⁶. Habitualmente, se detectan en un único hemicampo, lo que explica el desarrollo de algoritmos basados en la prueba del hemicampo ¹¹⁷. Según avanza el glaucoma, la pérdida afecta a todos los axones de un grupo de fibras, lo que desde un punto de vista funcional aparece como un escotoma de Bjerrum completo típico.

La presentación más frecuente del glaucoma es en forma de patrones mixtos, con pérdidas del anillo temporal inferior y también superior. No obstante, se han descrito

cuatro patrones o tipos papilares diferentes de glaucoma que se relacionan con patrones perimétricos bastante específicos ¹¹⁸:

- Tipo 1 o focal: presencia de daño muy localizado en una zona del anillo neuroretiniano con preservación del resto del anillo. En el campo visual se muestra daño profundo, próximo a la fijación con relativo respeto del resto del campo visual.
- Tipo 2 o miópico: presencia de excavación típica miópica, con un patrón característico que se asemeja al focal, con daño central y que con frecuencia afecta a la fijación.
- Tipo 3 o esclerótico senil: presencia de papilas difíciles de delimitar con atrofia peripapilar. Presenta menor alteración funcional de la esperable. Parece ser el tipo de daño glaucomatoso con menor riesgo de progresión ¹¹⁹.
- Tipo 4 o concéntrico: presencia de reducción global de los 360° del anillo con patrones de pérdida funcional concéntrica.

Una vez diagnosticado el glaucoma perimétrico, se debe clasificar el daño basal de partida, que será peor cuanto más central sea la afectación. La clasificación más empleada para distinguir el tipo de daño es la de Hodddap, Parrish y Anderson ¹²⁰ en inicial, moderado y grave. El daño basal se establece habitualmente sobre el segundo o tercer campo visual, una vez descartado el efecto aprendizaje.

La identificación de cambios compatibles con empeoramiento o progresión es difícil ¹²¹. Existen dos formas de estimar el empeoramiento midiendo cambios. El análisis de tendencias y el análisis de eventos, ambas independientes del juicio clínico subjetivo del examinador.

- El análisis de eventos: permite aceptar como cambio la desviación en una o más localizaciones del campo visual, más allá del valor basal y su variabilidad, calculada en dos exploraciones consideradas como basales. Para definir progresión, el evento debe ser reproducible, aceptándose como criterio suficiente la observación de cambios significativos en al menos tres localizaciones agrupadas, en tres exploraciones consecutivas. El sistema Humphrey utiliza el programa Glaucoma Change Probability (GCP) para la estrategia umbral completo y el Glaucoma Probability Analysis (GPA) para SITA Standard, ambos basados en este principio. La diferencia básica entre ambos es que el GCP se basa en los cambios sobre el mapa de desviación total, sensible por tanto a cualquier pérdida inespecífica, y el GPA en el mapa de desviación patrón, más dependientes de cambios focales.
- El análisis de tendencias: realiza estimaciones de cambio basadas en un análisis de regresión lineal de una variable determinada, que por sus características lineales, puede ser la sensibilidad media, la sensibilidad de localizaciones individuales o agrupadas o el defecto medio.

La velocidad de empeoramiento o ratio de progresión del campo visual (RP) es un parámetro importante en el seguimiento del paciente con glaucoma. El Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) ¹²² observó que aproximadamente un 10% de los glaucomas en tratamiento y un 20% sin tratamiento mostraron un evento de progresión reproducible en los primeros dos años de seguimiento; por el contrario, otros muchos glaucomas evolucionaron más lentamente. Pero para juzgar la velocidad de empeoramiento, no es suficiente detectar un evento de progresión reproducible, sino que

es preciso establecer un ritmo de pérdida funcional en el tiempo. Los análisis de tendencias son más adecuados para calcular el RP. De entre todas las variables, el defecto medio, DM, es el índice más universal y fácil de analizar. Según estudios, para un control adecuado del glaucoma mediante perimetría se precisan de dos exploraciones por año, aconsejándose tres por año los dos primeros años para detectar a tiempo velocidades de empeoramiento catastróficas ¹²³.

Criterios Perímetro Octopus:

La peimetría estática blanco-blanco de Octopus utiliza la estrategia rápida TOP (Tendency Oriented Perimetry), basada en el supuesto de que cada punto explorado está relacionado con los puntos próximos ¹²⁴. Así, permite reducir en un 80% el tiempo que emplea la estrategia de umbral completo, lo cual supone menos de tres minutos por ojo, mejorando así la sensibilidad de la exploración al reducir el efecto fatiga.

Para valorar la fiabilidad de la prueba, Octopus ofrece el denominado factor de fiabilidad, cuyo resultado final depende del número de falsos positivos (número de respuestas positivas tras la falta de estímulo expresado en porcentaje) y negativos (número de faltas de respuesta con el estímulo lumínico más intenso en un punto donde el paciente había demostrado tener sensibilidad en un momento anterior) de la prueba que el paciente realice durante la prueba. Así, se considera fiable un campo visual con un factor de fiabilidad inferior al 15%.

Los índices perimétricos fueron propuestos por primera vez por Flammer para los perímetros Octopus ¹²⁵.

La *sensibilidad media (SM)* o media de la sensibilidad no tiene un valor referente de la normalidad ya que depende de la edad del sujeto evaluado.

El *defecto medio (DM)*, diferencia media entre la sensibilidad normal, corregida por la edad, y la sensibilidad retiniana del paciente explorado, no es un índice específico de glaucoma, aumenta cuando disminuye la sensibilidad y está asociado a alteraciones de la transparencia de los medios y defectos refractivos mal corregidos entre otras causas. Se considera normal un valor de ± 2 dB.

La *pérdida de la varianza (LV)* es un índice que nos informa sobre la irregularidad del campo visual y aumenta cuando el defecto se profundiza. Es un índice más específico de glaucoma. Se considera normal un valor de ± 6 dB.

Pérdida de varianza corregida (cLV): cuando la SF está elevada el valor de LV aumenta de manera acorde con la elevación de SF. cLV corrige el valor de la varianza restando el cuadrado de SF a LV, resultando en un valor más sensible que LV para la detección de defectos focales. El 90% de la población sin patología ocular presenta un cLV de menos de 2,5 dB.

Las estrategias rápidas no proporcionan la fluctuación a corto plazo ni la varianza de la pérdida corregida. Existe una buena reproducibilidad entre los índices de la estrategia TOP y los de la estrategia de umbral completo, principalmente en los casos de glaucomas incipientes ¹²⁶.

Octopus ofrece también la *Curva de Bebie* o curva del defecto acumulativo ¹²⁷, que proporciona en una visión rápida el patrón del campo visual en estudio (difuso, focal o mixto) y proporciona también los decibelios debidos al quinto punto de máxima intensidad, cuyo valor se utiliza para filtrar el posible efecto difuso asociado al defecto glaucomatoso del campo visual. La evolución de las curvas de Bebie es útil también para la valoración de la progresión.

En la representación gráfica de Octopus (figura 24), la comparación muestra la diferencia entre los valores que debería tener en cada punto un sujeto normal de la misma edad que el paciente examinado y la que en realidad tiene y la comparación corregida es la obtenida tras restar el valor de los decibelios que proporciona la curva de Bebie a los valores de la gráfica de la comparación. En ambas gráficas, los defectos inferiores a 5 dB de pérdida de representan con un símbolo +, por los que solo aquellos con una pérdida superior a 5 dB tienen una representación numérica. Así se proporciona una visión más evidente de la zona afectada del campo visual.

Nº ID:		Tiempo transcurrido:	1:58
Fecha nac.:	10/01/1951	Programa / Código:	tG1 / 0
Edad:	59	Nº de Etapas / Fases:	/ 1
Sexo:	masculino	Estrategia / Método:	TOP / Normal
Refr. E / C / E:	+ .75 / /	Tamaño estímulo / Duración:	III / 100 ms
Agudeza:		Luminosidad del fondo:	31.4 asb
PIO:		Nº Preguntas / Repeticiones:	69 / 0
Diagnóstico:		Nº de Trampas:	pos 0 / 3, neg 1 / 4
Archivo de pacientes:		C:\Archivos de programa\Octopus\ExDat\r.PVD	

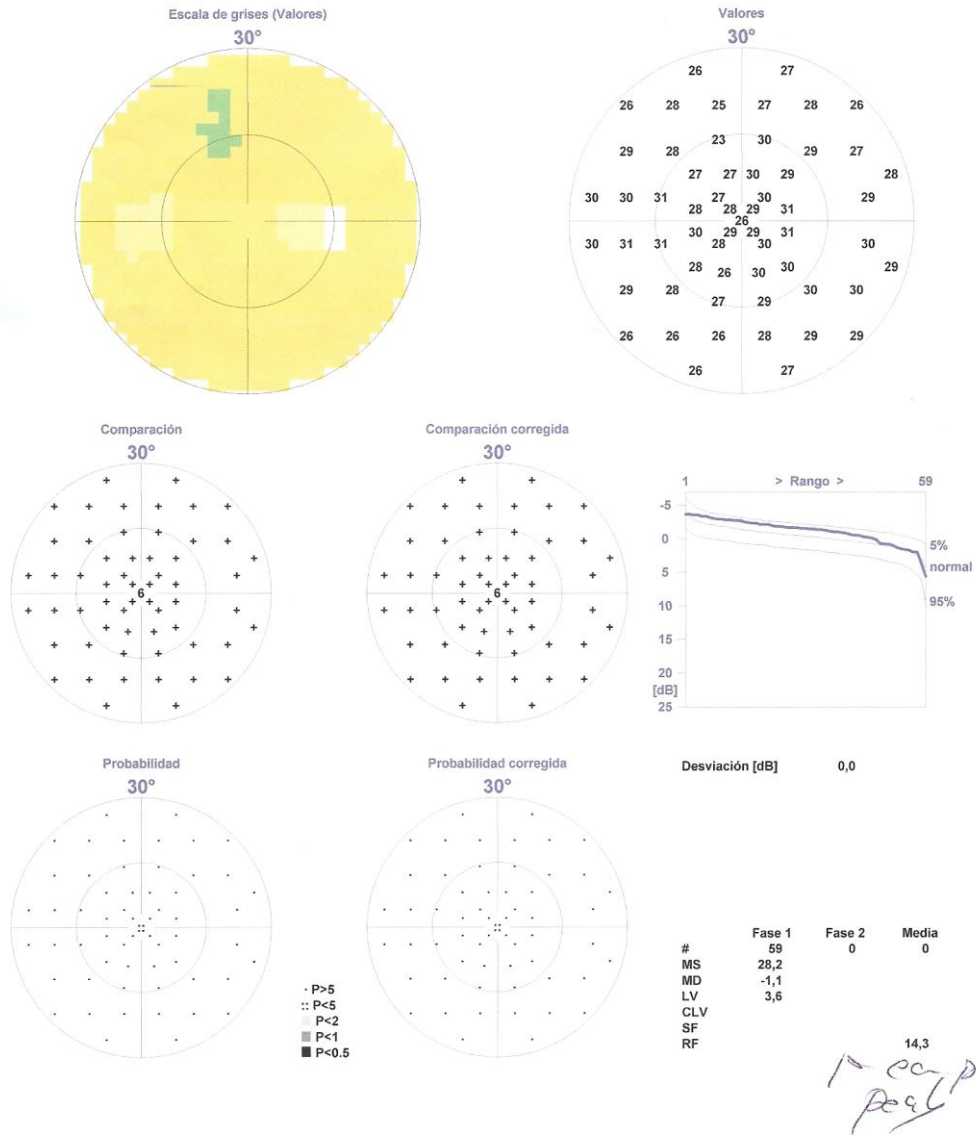


Figura 24: Representación gráfica Octopus en sujeto normal.

El criterio diagnóstico del daño glaucomatoso del campo visual basado en la valoración de tres puntos que se confirmen en dos exploraciones sucesivas que tengan una probabilidad $p < 5\%$ de ser normales o dos puntos, uno de ellos con una probabilidad $p < 1\%$ y ninguno de ellos contiguos a la mancha ciega, está en controversia, ya que la agrupación de escotomas tendrá un valor pronóstico distinto dependiendo del lugar topográfico que ocupe en el campo visual.

Recientemente, se ha presentado la estrategia SPARK (por González de la Rosa en el Congreso de la Sociedad Americana de Oftalmología AAO, Chicago, 2010), la cual es una estrategia rápida utilizada actualmente con los perímetros Oculus (Wetzlar, Alemania) cuyo objetivo es disminuir la fluctuación de los valores encontrados en la perimetría. Así, se han detectado combinaciones de 6 puntos que se correlacionan en un grado muy alto con el DM y con el sLV de los campos visuales. A partir de los resultados encontrados en estos 6 puntos y por medio de fórmulas de regresión múltiple se consiguen establecer los valores del campo visual. Esto proporciona una disminución del tiempo de realización de la prueba. La estrategia SPARK consta de 4 fases mediante las cuales se consiguen cuatro estimaciones del umbral de cada punto del campo visual y se toma como valor final su mediana. Con cada una de las 4 fases se puede representar todos los valores de un campo visual por lo que SPARK realiza 4 campos visuales en el tiempo en que otros campímetros realizan un solo campo, disminuyendo así la fluctuación y variabilidad de la prueba. La realización completa de las 4 fases dura aproximadamente 2:30 minutos y necesita de entre 75 y 80 estímulos.

Estudios comparativos entre estrategia de umbral completo y estrategia SPARK en sujetos sanos encuentran una disminución del 43% de la fluctuación umbral y una reducción de 21% de la fluctuación del SM con la estrategia SPARK¹²⁸.

Pese a que la perimetría automatizada convencional sigue siendo la prueba funcional de referencia para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, numerosos estudios han puesto de manifiesto que los defectos en el campo visual no aparecen hasta que la pérdida de células ganglionares supera el 30%.^{129,130} Con el fin de detectar defectos precoces en el campo visual, en las últimas décadas se ha promovido el uso de pruebas funcionales orientadas al estudio de subpoblaciones de células ganglionares. Este uso se ha justificado a partir de tres teorías sobre el daño celular producido en el glaucoma: la primera, considera que en las etapas iniciales de la enfermedad el daño es selectivo para las células ganglionares de axones de mayor diámetro¹³¹ y, por lo tanto, técnicas que exploren la función de las células magnocelulares podrían detectar defectos en el campo visual antes que otras técnicas no selectivas. La segunda, defiende que todas las fibras nerviosas se dañan por igual en el glaucoma, por lo que las perimetrías que son específicas de un tipo determinado celular evitan la habilidad del sistema visual para usar otras vías que compensen el daño celular del tipo de célula ganglionar que se evalúa^{132,133}. Y la tercera, admite que no todos los ojos se comportan de la misma manera y que la función de las células magnocelulares puede verse alterada primero en unos ojos, mientras que las células del eje azul-amarillo (sistema koniocelular) pueden alterarse primero en otros¹³⁴.

3.9.2.2. *Perimetría Flicker o de “parpadeo” y de Modulación Temporal*

Otra de las perimetrías que han demostrado ser útiles en el diagnóstico precoz del glaucoma es la perimetría Flicker¹³⁵⁻¹³⁸, que explora directamente la vía magnocelular, sensible a estímulos de contraste espacial bajo y alto contraste temporal. Se trata de un campímetro que produce estímulos de duración y diámetro constantes con

frecuencia variable, para la determinación automática bien de la frecuencia crítica de fusión (FCF) en el campo visual (capacidad para interpretar como continuo un estímulo intermitente, de frecuencia variable, que es mostrado en los diferentes puntos del campo visual, siendo en general la FCF normal de unos 35 ó 40 ciclos por segundo) para un determinado contraste, o bien del umbral de contraste para frecuencias temporales determinadas (Perimetría de Modulación Temporal). Existen evidencias de que la perimetría Flicker está menos influida que la convencional por la degradación de la imagen retiniana producida por distintos fenómenos¹³⁹. Parece ser que la perimetría de modulación temporal es eficaz a la hora de separar sujetos normales de los que tienen glaucoma¹⁴⁰, y es capaz de predecir la aparición de futuros defectos campimétricos glaucomatosos. La técnica global («full flicker») ha proporcionado cifras de sensibilidad y especificidad en torno al 86%. La afectación es muy precoz pero escasamente graduable, llegando rápidamente a un valor máximo de defecto, por lo que no sirve para estudiar la progresión del daño glaucomatoso. La prueba requiere un alto grado de colaboración, lo que limita su utilidad en cierto tipo de pacientes.

3.9.2.3. *“Motion and Displacement Threshold Perimetry” (Perimetría de movimiento)*

Este tipo de perimetría consiste en la emisión de una serie de estímulos que se presentan de forma continua y uno de los elementos se mueve aleatoriamente hacia la derecha o izquierda para medir los umbrales de detección de movimiento (MDT). Parece ser que el sistema detecta defectos más amplios y profundos que la perimetría convencional en glaucomas incipientes¹⁴¹, y defectos inexistentes con la perimetría convencional en pacientes hipertensos oculares^{142,143}.

3.9.2.4. “*High-Pass Resolution Perimetry*” (*Perimetría de anillos*):

Existen controversias respecto a la superioridad de este tipo de perimetría con respecto a la convencional para el diagnóstico precoz del glaucoma, puesto que parece que explora más el sistema parvocelular (agudeza visual periférica) que el magnocelular. Es un instrumento que mide el umbral, en 50 localizaciones de los 30 grados centrales del campo visual, en aproximadamente 6 minutos. Muestra anillos de tamaño variable y contraste constante. Sus defensores aseguran que los resultados que se obtienen son directamente proporcionales a la concentración de células ganglionares, indicando la magnitud del daño glaucomatoso.¹⁴⁴

3.9.2.5. “*Pattern Discrimination Perimetry*” (*Perimetría de discriminación de coherencia*):

Introducida por Drum¹⁴⁵ en 1987 trata de analizar la capacidad de las células ganglionares para distinguir, de entre un campo de puntos distribuidos al azar, un grupo de ellos con una cierta congruencia en su disposición.¹⁴⁶ Necesita una elevada colaboración por parte del paciente, y resulta un examen largo y fatigoso.¹⁴⁷

3.9.2.6. “*Frequency Doubling Technology*” (*FDT*):

Se basa en el fenómeno de la ilusión de doble frecuencia ¹⁴⁸. Se muestra secuencialmente una imagen compuesta por barras alternantes claras y oscuras, que se alternan con una frecuencia de 25 ciclos por segundo. En determinadas condiciones de contraste, el sujeto percibe las barras con una frecuencia espacial doble, es decir, percibe el doble de barras pero con un ancho igual a la mitad del original. Este

fenómeno depende de las células del sistema magnocelular, y fue aplicado a la clínica por Madess¹⁴⁹. En general, los estudios que se han publicado utilizando FDT muestran una alta especificidad, pero este hecho es el resultado de una elección específica del nivel de corte entre normalidad y patología que favorece a este aspecto. En general, no supera a la perimetría blanco-blanco. Parece resultar una prueba útil para el “screening” de poblaciones por su relativo bajo coste y corta duración (1 minuto) del examen¹⁵⁰.

3.9.2.7. *Perimetría de Longitud de Onda Corta o azul-amarillo:*

Comenzó a desarrollarse en 1987. Para realizarla, se satura la función de los conos que detectan verde, amarillo y rojo con una luz ambiental amarilla, a la que el paciente debe adaptarse durante algún tiempo. Posteriormente, se mide su sensibilidad umbral a estímulos azules para analizar los mecanismos sensibles a colores de longitud de onda corta.¹⁵¹⁻¹⁵⁴ No analiza la retina periférica. Se suponía que este tipo de examen analizaba selectivamente la vía magnocelular, que se afectaría precozmente en el glaucoma, pero hoy se cree que su información transcurre por la vía koniocelular¹⁵⁵. Los trabajos publicados, muy escasos, indican un promedio de sensibilidad y especificidad de aproximadamente un 79%. Las limitaciones de este tipo de perimetría se deben principalmente a la disminución de la transmisión del estímulo por la pérdida de la transparencia de los medios ópticos con la edad. Por ello, su utilidad clínica se ve reducida en pacientes de edad avanzada^{151,156}. Este problema puede superarse en algunos casos, mediante la interpretación del mapa de desviación de patrón corregido y el índice de desviación estándar de la media. Otra limitación viene condicionada porque esta técnica tiene un menor rango dinámico (umbral máximo) que la perimetría

automatizada blanco-blanco, por lo que la hace inadecuada para controlar la progresión de los defectos del campo visual ¹⁵⁷.

3.9.2.8. *Perimetría Pulsar*

Desarrollada por el Profesor González de la Rosa, emplea estímulos que combinan resolución espacial y contraste, bien en movimiento o bien en pulsos ¹⁵⁸. El estímulo de la perimetría pulsar consiste en una onda circular que decrece en contraste hacia la periferia, similar a la que produce una gota al caer sobre el agua (figura 25). La iluminación de fondo es de 100 apostilbios y el estímulo oscila por encima y por debajo del fondo, de manera que en su conjunto es isoluminante, puesto que las partes claras y oscuras de la imagen son equidistantes respecto a él. La duración del estímulo es de 500 milisegundos y el diámetro de 5 grados, y se presentan oscilando en fase y contrafase a razón de 30 ciclos por segundo. Para otros procedimientos pueden presentarse también estímulos en movimiento centrífugo, en color o con otros tipos de frecuencia temporal, ya que la onda del estímulo puede modularse en resolución espacial (desde 0'5 a 6'3 ciclos por grado en una escala de 12 niveles logarítmicos), contraste (32 niveles logarítmicos entre 3% y 100%), color (blanco, rojo, verde y azul), movimiento centrífugo (de 2 a 20 ciclos por segundo en una escala logarítmica de 11 niveles) o frecuencia temporal, oscilando en fase y contrafase (10,15 ó 30 Hz). A partir de diversos estudios se han optimizado las condiciones de examen para esta perimetría ¹⁵⁹. Se ha determinado que las curvas de contraste periféricas son paralelas a la central, de manera que una escala de estímulos que varía simultáneamente en contraste y resolución espacial se adapta perfectamente a la búsqueda de un umbral en cualquier posición del campo visual. Los valores de normalidad de esta técnica han sido bien definidos,

presentando una baja dispersión interindividual y una pendiente suave de pérdida a lo largo de la vida, similar a la que se conoce para la perimetría convencional. También, la mejoría de los umbrales a lo largo de los sucesivos exámenes es ligeramente superior a la de la perimetría convencional, por lo que presenta un efecto aprendizaje y una reproducibilidad similar a ésta. La perimetría púlsar mostró una sensibilidad del 34'5% para detectar defectos en el campo visual de hipertensos oculares ^{160,161}, por lo que se están desarrollando estudios longitudinales para determinar el índice de riesgo de aparición posterior de defectos en la perimetría convencional, ya que a diferencia de la perimetría flicker, esta técnica es capaz de medir la evolución de los defectos. Una de sus limitaciones es su menor rango dinámico periférico. Los valores de sensibilidad normal de púlsar se reducen hacia la periferia con más rapidez que la perimetría convencional. En campos visuales con defecto medio inferior a 9 dB, esta limitación no existe puesto que en estos casos las frecuencias de escotomas absolutos periféricos en púlsar son inferiores al 5%. Para defectos más profundos, el estudio de progresión deberá centrarse en los puntos más centrales, donde no hay limitación de rango dinámico.

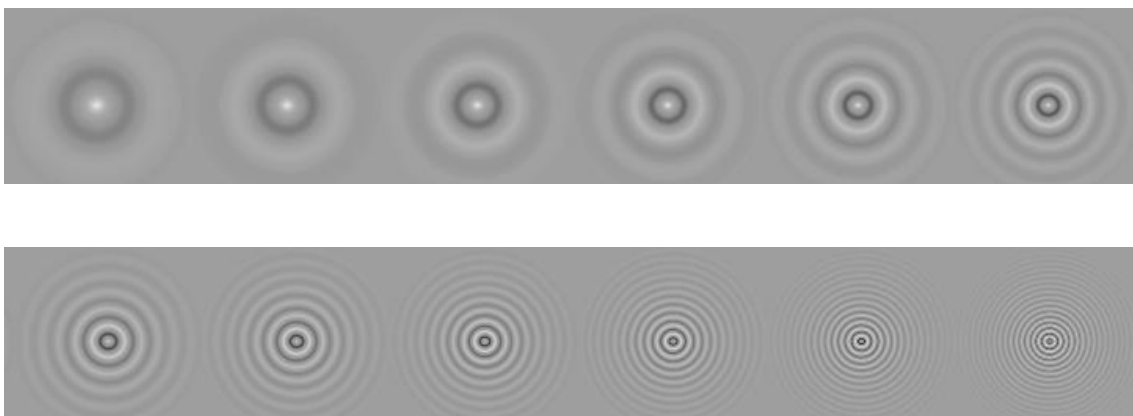


Figura 25: Niveles de resolución presentados en la pantalla de exploración.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

El glaucoma primario de ángulo abierto es una patología multifactorial en el que se producen defectos característicos del campo visual que se pueden evaluar por medio de perimetría convencional automatizada y defectos anatómicos a nivel de la CFNR que pueden ser evaluados mediante OCT. Se puede medir de manera objetiva la relación entre la morfología anatómica del glaucoma (valorado mediante OCT) y las alteraciones de la sensibilidad retiniana evaluada con la perimetría automatizada convencional en el glaucoma. También se puede medir de manera objetiva la relación entre la CFNR en la región peripapilar y en la región macular.

Los objetivos concretos son los siguientes:

1. Estudiar la reproducibilidad de la medida del grosor de la CFNR peripapilar y del grosor macular central con los tomógrafos Cirrus-HD OCT y Spectralis OCT.
2. Calcular la capacidad diagnóstica de Cirrus (parámetros peripapilares y maculares) para el glaucoma primario de ángulo abierto perimétrico.
3. Estudiar y representar las diferentes áreas en las que se puede dividir cada uno de los hemisferios de la perimetría automatizada Octopus, obtenido con la estrategia TOP G1.
4. Evaluar la relación estructura-función en el GPAA entre OCT y perimetría en distintos estadios de la enfermedad.
5. Desarrollar un mapa que relacione el daño estructural y funcional en el glaucoma.

6. Describir qué sectores de la CFNR peripapilar tienen mayor correlación con las diferentes regiones de cada hemisferio del campo visual.
7. Evaluar la correlación entre la CFNR peripapilar y los distintos sectores maculares en la población total y según el nivel de daño funcional.

5. JUSTIFICACIÓN

5. JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es una enfermedad crónica y progresiva que cursa con la pérdida irreversible y permanente de las células ganglionares de la retina que, sin el diagnóstico y tratamientos adecuados, puede conducir a la ceguera.

La principal herramienta en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma crónico simple, actualmente, continúa siendo el campo visual. La perimetría blanco-blanco convencional, la empleada habitualmente en su modalidad Humphrey u Octopus, permite detectar alteraciones en el campo visual cuando ya existe entre un 30% y un 50% de pérdida de células ganglionares. Esto quiere decir, que la enfermedad ya está instaurada cuando se detectan escotomas en la perimetría blanco-blanco.

Es por ello importante conocer la correlación entre los cambios estructurales y funcionales en el glaucoma, es decir cómo se correlaciona la pérdida de fibras nerviosas con los defectos del campo visual. El estudio de la pérdida de fibras nerviosas casi siempre se realiza a nivel peripapilar pero, puesto que la mayor densidad de células ganglionares de la retina se encuentra en el área macular, un estudio comparativo entre la pérdida de fibras nerviosas en ambas regiones, peripapilar y macular, junto a los defectos funcionales en distintos estadios del glaucoma aportarían nuevos datos sobre la enfermedad y su progresión, ya que en etapas iniciales, a menudo, el daño en las fibras nerviosas no es detectado por la perimetría convencional.

Puesto que el glaucoma es la 5ª enfermedad ocular más frecuente y la causa del 12,5% de las cegueras de España, con la repercusión socioeconómica que ello acarrea, las mejoras en el conocimiento del comportamiento de esta enfermedad conllevarán una disminución del número de pacientes con ceguera legal y de los gastos derivados del manejo de la patología.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar se describirán las características técnicas de los aparatos utilizados en la presente Tesis Doctoral, para posteriormente describir el protocolo de examen empleado.

6.1. MATERIAL

6.1.1. CIRRUS HD-OCT



Figura 26: Cirrus HD- OCT

El ZEISS Cirrus™ HD-OCT Modelo 400 y Modelo 4000 (Cirrus HD-OCT o Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) permite examinar la parte posterior y anterior del ojo con una escala espacial extremadamente fina, sin necesidad de realizar una biopsia quirúrgica ni de entrar en contacto con el ojo. El Cirrus HD-OCT (figura 26)

incorpora mejoras y perfecciona la tecnología de imágenes de la retina introducida primero con el ZEISS Stratus OCT™. La sigla HD-OCT significa en inglés “high-definition optical coherence tomography” (tomografía de coherencia óptica de alta definición)

El Cirrus HD-OCT emplea una tecnología de imagen avanzada de tomografía óptica de coherencia con dominio de espectro y adquiere datos de OCT cerca de 70 veces más rápido (27.000 frente a 400 tomografías A por segundo) y con una mejor resolución (resolución axial de 5 μm frente a ~ 10 μm en tejido), en comparación con la tecnología OCT de primera generación. Cirrus adquiere, mediante tecnología OCT, cubos completos de datos de imágenes OCT formados por cientos de tomografías lineales casi en el mismo tiempo en que Stratus adquiere una tomografía de seis líneas. Permite ver estos cubos de datos en tres planos o en tres dimensiones, lo que brinda acceso a una gran cantidad de datos de imágenes de la retina en una tomografía.

El Cirrus HD-OCT con las bases de datos normativas Retinal Nerve Fiber Layer (capa de fibras nerviosas de la retina, RNFL) y de la mácula se encuentra indicado para la visualización en vivo, la generación de imágenes de cortes transversales axiales y en tres dimensiones, y la medición de las estructuras oculares anteriores y posteriores.

El Cirrus HD-OCT es un dispositivo tomográfico y biomicroscópico de obtención de imágenes de alta resolución sin contacto con el ojo. Está indicado para la visualización in vivo y la medición y obtención de imágenes axiales de sección transversal y tridimensional de las estructuras oculares posteriores y anteriores, incluidas la córnea, la retina, la capa de fibras nerviosas de la retina, la mácula y el disco óptico. El Cirrus HD-OCT con la RNFL (capa de fibras nerviosas de la retina) y las bases de datos normativas de la mácula es una herramienta cuantitativa para la

comparación de la capa de fibras nerviosas y la mácula de la retina humana con una base de datos de sujetos normales conocidos. Está diseñado para utilizarse como un dispositivo de diagnóstico para la detección y el control de enfermedades oculares, incluidos, sin limitación, orificios maculares, edema macular cistoide, retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad y glaucoma.

El Cirrus HD-OCT se puede usar con todos los adultos y los niños que necesitan una evaluación ocular de diagnóstico. Esto incluye (entre otros) a los pacientes con las siguientes discapacidades o problemas:

- Personas en sillas de rueda
- Muy poca agudeza visual o que no se puede medir
- Problemas de fijación
- Problemas de postura
- Sordera
- Niños mayores de 6 años
- Cuerpo de gran tamaño, sin incluir a los que pertenecen al 99.º percentil de acuerdo con los datos antropomórficos

Hay un requisito general de que el paciente pueda sentarse derecho y colocar la cara en la mentonera y el reposafrentes del instrumento (con o sin apoyo adicional mecánico o de otra persona).

Tecnología del Cirrus HD-OCT:

El Cirrus HD-OCT es un instrumento computarizado que adquiere y analiza tomografías de cortes transversales y tomografías en tres dimensiones del ojo mediante

una tomografía óptica de coherencia con dominio de espectro (SD-OCT). SD-OCT es una forma de interferometría de baja coherencia no invasiva que produce tomografías de alta resolución sin entrar en contacto con el ojo.

En la interferometría de baja coherencia, la luz se envía por dos rutas ópticas; una es la ruta de muestra (en el ojo) y la otra es la ruta de referencia del interferómetro. La fuente de luz es un diodo de emisión de luz superluminiscente (SLD) de 840 nm. El retorno de luz desde las rutas de muestra y de referencia se combina en el detector, que es un espectrómetro en SD-OCT. Este espectrómetro soluciona las señales de interferencia en la profundidad de cada tomografía A mediante una transformación de Fourier. Esto es posible porque el espectrómetro soluciona las amplitudes relativas y las fases de los componentes espectrales dispersos de todas las profundidades de cada muestra de tejido de tomografía A, sin variar la longitud de la ruta de referencia. Al eliminarse la necesidad de mover un brazo de referencia mecánico, es posible adquirir datos de imágenes de OCT unas 70 veces más rápido que con la tecnología de OCT convencional (dominio de tiempo). El notable aumento de la velocidad de exploración le permite al Cirrus HD-OCT adquirir conjuntos de datos en tres dimensiones o cubos completos de datos aproximadamente en el mismo tiempo (según el tipo de tomografía seleccionado) que el OCT convencional. A pesar de la mayor velocidad de exploración, la detección espectral de la señal de interferencia brinda una resolución superior.

Los dos modelos de Cirrus HD-OCT emplean diferentes tecnologías para brindar una imagen del área retinal dirigida por la tomografía. Los instrumentos del Modelo 4000 incluyen un LSO (oftalmoscopio de exploración de línea). Los instrumentos del Modelo 400 usan el haz OCT para crear la imagen retinal. Ambos

modelos incluyen una cámara de video CCD para supervisar el ojo exterior y ayudar con la alineación de la tomografía..

Hardware del sistema Cirrus HD-OCT:

A excepción del teclado, del ratón y de la impresora, el Cirrus HD-OCT integra todos los componentes del hardware en una unidad, que incluye los dispositivos ópticos de adquisición de tomografías, el interferómetro y el espectrómetro, la computadora del sistema y el monitor de video. Carl Zeiss Meditec ofrece una mesa motorizada accesible desde una silla de ruedas (como se muestra a continuación), que incluye un mecanismo de ajuste de elevación que permite adaptarla a la altura de cada paciente. En la ilustración siguiente se señalan los componentes del hardware (figura 27).

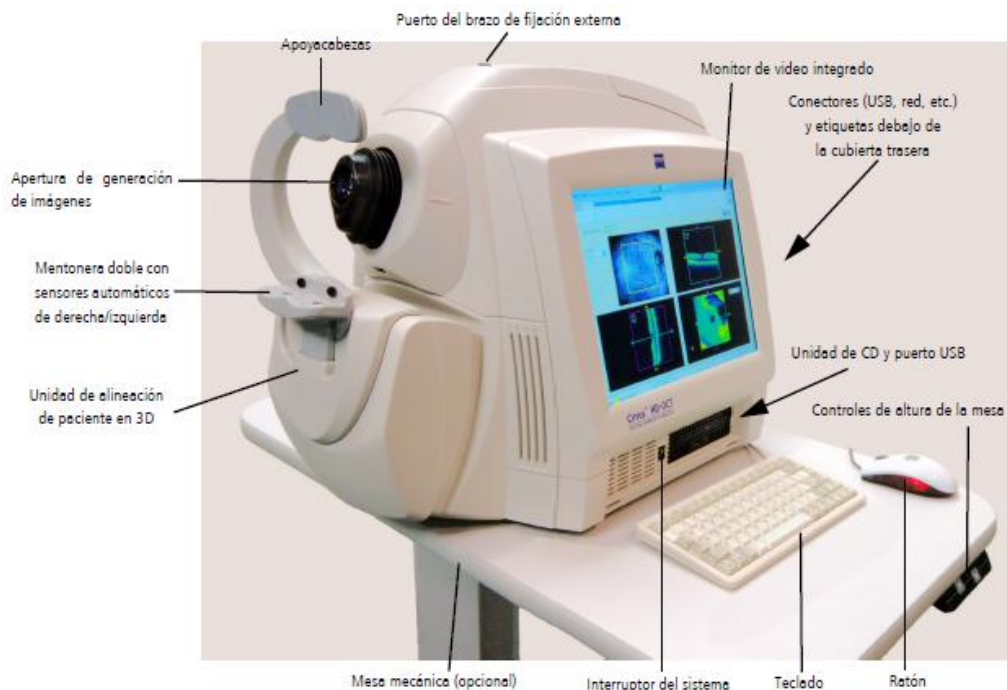


Figura 27: Hardware del sistema Cirrus HD-OCT.

La experiencia del examen con el Cirrus HD-OCT suele ser breve y sin molestias para el paciente. Un técnico experto puede adquirir varias tomografías de cada ojo en un intervalo de 5 a 7 minutos. Generalmente, el examen requiere mirar dentro de la apertura de generación de imágenes entre 1 y 3 minutos para cada ojo, según la cantidad de tomografías que se desee adquirir. El instrumento adquiere la mayoría de las tomografías en aproximadamente 2 segundos. El resto del tiempo se utiliza para alinear al paciente antes de explorar y para optimizar la calidad de la tomografía. No hace falta que el paciente permanezca en el apoyacabezas entre las tomografías, ya que el usuario puede cambiar la posición del apoyacabezas según sea necesario.

Para identificar el paciente a estudio hay que utilizar la pantalla de identificación del paciente y, una vez realizado, se procede a la adquisición para iniciar el examen. A menos que el mentón del paciente se encuentre en la mentonera para el ojo izquierdo, se selecciona el primer tipo de tomografía para el ojo derecho de forma predeterminada. A medida que se adquieren y guardan tomografías, la lista de tomografías indica esta adquisición con una marca de verificación verde a la izquierda y muestra la cantidad de tomografías guardadas de dicho tipo a la derecha.

Los mismos tipos de tomografías para cada ojo se enumeran en el siguiente orden, cerca de la parte superior de la pantalla. Estos son:

- **Cubo macular 512x128:** Genera un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 128 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 512 tomografías A cada una. Además, se adquiere primero una tomografía de retículo objetivo de alta definición. Cada tomografía de alta definición se compone de 1024 tomografías A.

- Cubo macular 200x200: Genera un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 200 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 200 tomografías A cada una. Además, se adquiere primero una tomografía de retículo objetivo de alta definición. Cada tomografía de alta definición se compone de 1000 tomografías A.

El cubo macular 512x128 es la tomografía predeterminada. Comparada con el protocolo 200x200, esta tomografía tiene una mayor resolución en cada línea de izquierda a derecha, pero dichas líneas están más separadas, lo cual ofrece menor resolución de arriba hacia abajo.

- Trama de 5 líneas: Crea 5 tomografías paralelas de igual longitud, y la longitud de la línea, la rotación y la separación pueden ajustarse. Si bien puede seleccionar longitudes de línea de 3, 6 ó 9 mm, cada línea siempre se compone de 4096 tomografías A. De forma predeterminada, las líneas son horizontales, tienen 6 mm de largo y están separadas por 250 μm (0,25 mm) de la siguiente, de modo que las 5 líneas juntas cubren un ancho de 1 mm.
- Trama de 5 líneas de alta definición: El funcionamiento de las tomografías de trama de 5 líneas de alta definición es idéntico al de la tomografía de trama de 5 líneas original. De todos los tipos de tomografías de Cirrus, esta brinda la mayor calidad de imagen. Debajo de la imagen del fondo de ojo, se encuentra el botón para alternar que se emplea para acceder a la tomografía de línea única de alta definición. El botón se puede usar para alternar entre los modos de línea única y de 5 líneas.

- Cubo de disco óptico 200x200: Genera un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 200 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 200 tomografías A cada una. El cubo de disco óptico 200x200 tiene las mismas dimensiones de tomografía que el cubo macular 200x200, excepto que no hay tomografías de alta definición adquiridas con los datos de cubos y el objetivo de fijación se desplaza para que el centro del nervio óptico se mueva al centro del patrón de tomografía. Además, la superposición del patrón de tomografía consiste en anillos concéntricos que colaboran en la alineación del disco óptico.

El tamaño de la pupila mínimo para Cirrus HD-OCT es 2 mm. Generalmente esto se puede lograr sin dilatación. Si se realiza la dilatación en un sujeto para un examen, recomendamos que se use dicha dilatación en visitas posteriores si se harán comparaciones cuantitativas. La dilatación no debe afectar directamente las medidas cuantitativas, pero es posible que las afecte indirectamente al permitir más variabilidad en la forma en que el haz de OCT ingresa al ojo. Si bien dicho efecto debe ser pequeño, se logrará una repetición óptima al generar imágenes del paciente de la misma manera en cada visita.

Cirrus HD-OCT brinda la fijación interna como el método predeterminado (figura 28). Este método es el que se prefiere por su reproducibilidad y facilidad de uso. Sin embargo, si la agudeza visual del paciente en el ojo examinado impide la fijación interna, el usuario tiene la opción de conectar y utilizar el dispositivo de fijación externa, que consiste en un diodo de emisión de luz en un extremo de un brazo ajustable.



Figura 28: Lo que el paciente ve: antes de la adquisición de la tomografía, el paciente mira dentro de la apertura de generación de imágenes y ve un objetivo verde en forma de estrella contra un fondo negro.

Una vez elegido el tipo de examen a realizar se selecciona Acquire (Adquirir) que conduce a la pantalla de adquisición (figura 29).

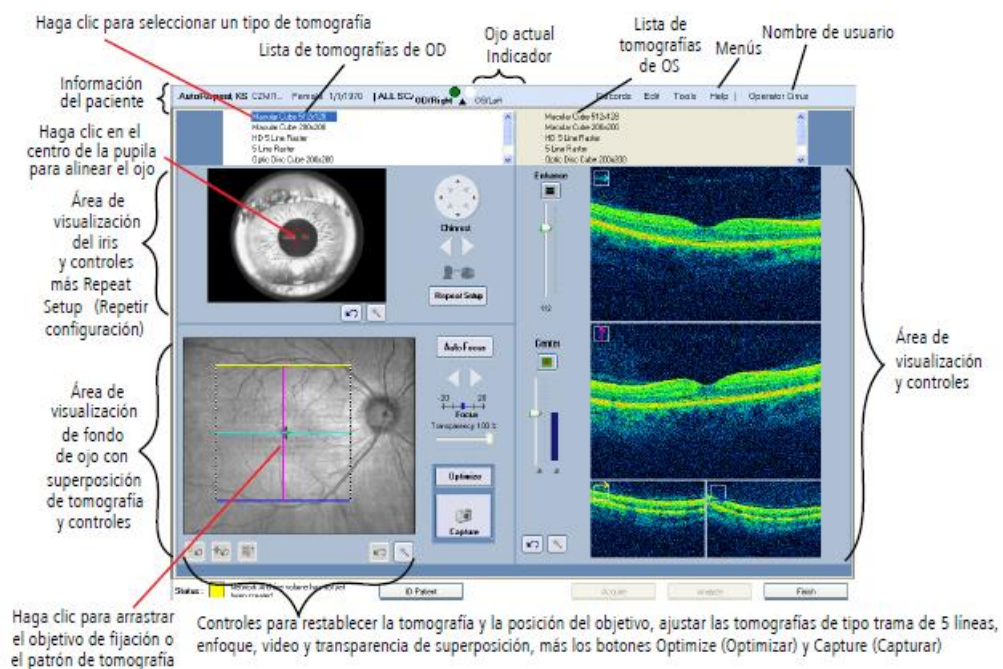


Figura 29: Pantalla de adquisición para el cubo macular 512x128.

Todas las funciones de la pantalla son iguales para todos los tipos de tomografías.

Debajo de la lista de tomografías, la pantalla se divide en tres áreas de trabajo:

- El área de visualización del iris se encuentra en el extremo superior izquierdo, donde puede ver una imagen de video en vivo del iris y la pupila. Se utiliza para centrar el haz de tomografía a través de la pupila, haciendo clic en el centro de la pupila y/o utilizando los controles X-Y y Z que se encuentran a la derecha. La imagen del iris debe estar enfocada para que el botón Auto Focus (Enfoque automático) en el área de visualización del fondo de ojo funcione correctamente.
- El área de visualización del fondo de ojo se encuentra en la parte inferior izquierda. La vista del fondo de ojo se superpone con un cuadro que indica la ubicación del patrón de tomografía en el fondo de ojo y una pequeña cruz verde que indica la ubicación del objetivo de fijación.
- La pantalla de la tomografía se encuentra a la derecha. Tiene cuatro áreas de visualización para los tipos de tomografía de cubos y cinco áreas de visualización para tomografía con trama de 5 líneas. Para las exploraciones de cubos, cada área de visualización incluye un marcador de exploración codificado por color en el extremo superior izquierdo para identificar cada tomografía lineal. El color y la orientación de cada marcador corresponde al color y a la orientación de las líneas que conforman la superposición del patrón de tomografía en el área de visualización del fondo de ojo.

Si la tomografía capturada es de buena calidad, se hace click en Save (Guardar) para guardarla, de lo contrario, se debe hacer click en Try Again (Intentar nuevamente). Cuando se terminan de adquirir las tomografías, se hace click en Finish (Finalizar).

Una vez realizado el examen, se procede a su análisis (botón Analyze) que conduce a la pantalla de análisis, la cual muestra cuatro columnas que incluyen:

- Los exámenes del paciente por fecha (columna izquierda), con la fecha de examen más reciente seleccionada de forma predeterminada.
- Para el examen seleccionado, las tomografías de OD del ojo derecho (columna central) y las tomografías de OS del ojo izquierdo (columna derecha) por tipo de tomografía.
- Una columna a la derecha donde puede seleccionar, entre los análisis disponibles, el tipo de tomografía.

La sección de visualización de imágenes de la pantalla está en blanco hasta que se selecciona una tomografía de la columna OD u OS, y luego se selecciona el análisis deseado.

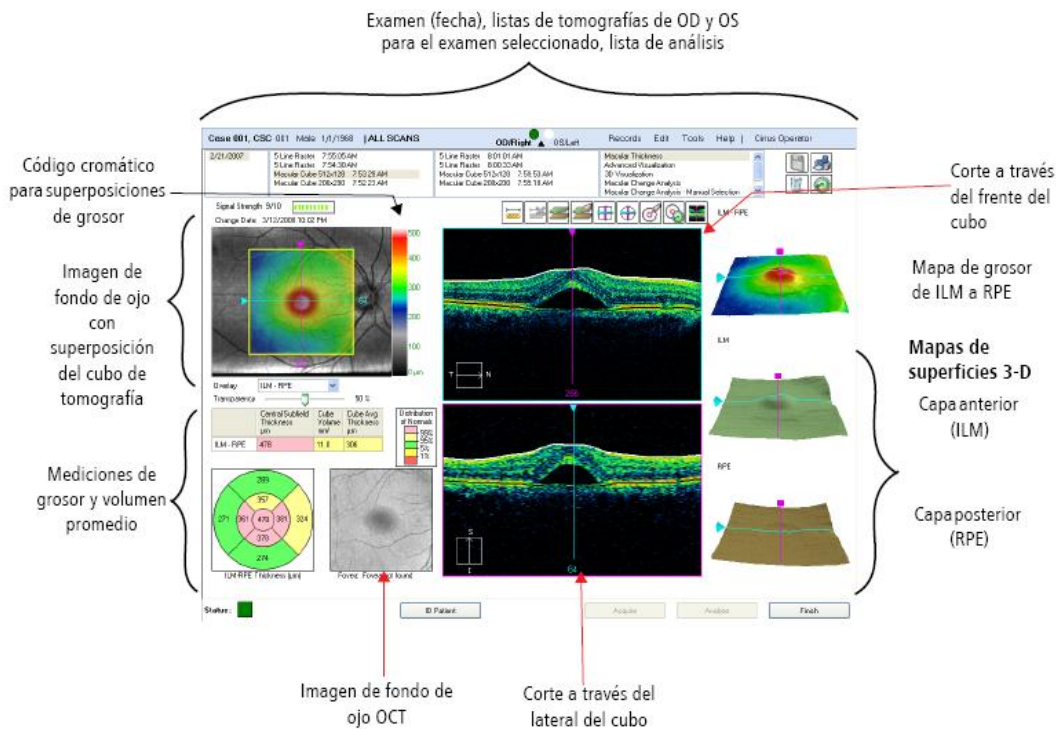


Figura 30: Análisis del grosor macular

La pantalla de análisis de grosor macular permite obtener los siguientes datos (figura 30):

- La ubicación identificada de la fovea.
- La imagen de fondo de ojo con superposición de cubos tomográficos o el mapa de grosor en colores.
- El mapa de la cuadrícula ETDRS con datos normativos.
- Una tabla que contiene mediciones de volumen y grosor promedio.
- Un mapa de grosor en 3-D y en colores.
- Mapas de superficie en 3-D de membrana limitante interna y epitelio pigmentario de la retina.

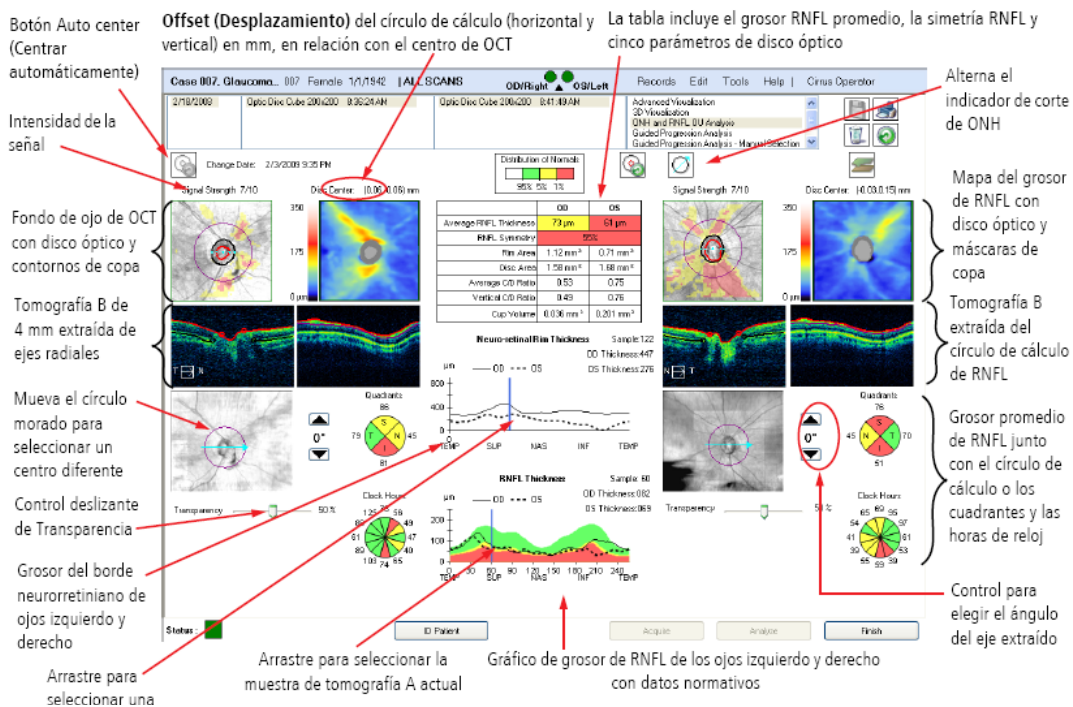


Figura 31: Análisis de ONH y CFNR

El análisis en ambos ojos de ONH y RNFL permite identificar áreas de RNFL que pueden ser de interés clínico comparando el grosor de RNFL medido con los datos asociados a la edad en la RNFL Normative Database (figura 31). Los datos normativos asociados a la edad del paciente aparecen al realizar el análisis en ambos ojos de ONH y RNFL en pacientes de 19 años como mínimo.

La función RNFL Normative Database utiliza un código cromático verde, amarillo y rojo para indicar los percentiles de distribución normal. El código cromático se aplica a cada posición particular de tomografías A en los gráficos de grosor TSNIT, hacia los promedios por cuadrante, hora del reloj y círculo completo, y hacia las columnas de OD y OS de la tabla de datos. Entre las personas de la misma edad en la población normal, los percentiles se aplican a cada medición de grosor RNFL particular junto con el círculo de cálculo de la siguiente manera:

- El 1% de las mediciones de menor grosor se incluyen en el área roja. Las mediciones en rojo se consideran fuera de los límites normales (rojo < 1%, fuera de los límites normales).
- El 5% de las mediciones de menor grosor se incluyen en el área amarilla o debajo ($1\% \leq \text{amarillo} < 5\%$, sospechosa).
- El 90% de las mediciones se incluyen en el área verde ($5\% \leq \text{verde} \leq 95\%$).
- El 5% de las mediciones de mayor grosor se incluyen en el área blanca (blanco > 95%).

6.1.2. PERÍMETRO OCTOPUS

El perímetro Octopus (Haag-Streit AG, Berna), permite la proyección de los estímulos luminosos directamente en la retina del paciente (figura 32). Es de un tamaño pequeño y ligero. La óptica del instrumento crea el estímulo como si fuese proyectado desde el infinito, por lo que la prueba se realiza con la corrección para lejos del paciente. Teóricamente, la iluminación ambiental no influye tanto en los resultados como los perímetros tradicionales de cúpula, por el sistema que utiliza para la proyección de estímulos.



Figura 32: Perímetro Octopus 1-2-3 conectado a ordenador para el almacenamiento de la base de datos.

Desde el monitor del aparato se controlan tanto los menús para la selección de los programas como los movimientos y centrado del ojo a estudiar. Consta de un joystick que permite regular la altura del aparato para alinearlo con el ojo del paciente.

Los resultados son presentados en escalas de grises, así como en tablas numéricas. Proporciona los valores estadísticos habituales en este tipo de instrumentos, tales como comparación con valores normales, sensibilidad media, defecto medio, varianza de pérdida, falsos positivos, falsos negativos, etc. El campímetro debe estar conectado a un ordenador que permita el almacenamiento de la base de datos, y a una impresora para imprimir los resultados de la prueba.

El Octopus utiliza una iluminación de fondo de 31.4 asb, y una escala de estímulos de proyección directa sobre el globo ocular con 41 niveles logarítmicos (de 0 a 40 dB, correspondientes a 4000 y 0.4 asb.), lo que permite al paciente ser explorado bajo condiciones de iluminación habituales sin necesidad de adaptaciones.

El estímulo presentado es de tamaño Goldmann III y de 100 msec. de duración y el tiempo entre estímulos es adaptativo (cuanto más rápida es la velocidad de respuesta por parte del paciente, más rápida es la presentación de los estímulos). El programa permite la exploración de los 30° centrales del campo visual, y no presentará estímulos cuando existe falta de fijación, advirtiéndolo al operario mediante una señal acústica, lo que controla a través de una cámara de infrarrojos que detecta la pupila del paciente y la detección del parpadeo, de forma que si el paciente tiene el ojo cerrado cuando se presenta un estímulo, el sistema repetirá la emisión de dicho estímulo.

El perímetro consta de varios programas. El más empleado es el G1, programa diseñado para pacientes con glaucoma, que ha sido el utilizado para la exploración de los sujetos en el presente trabajo.

La distribución de los puntos en el programa G1X es asimétrica: están distribuidos de forma que siguen el patrón de distribución de las fibras nerviosas en la retina, pues es donde se encuentran mayoritariamente los defectos glaucomatosos en el campo visual (figura 33).

Los puntos están más concentrados en el área paracentral, donde la separación es de tan sólo 2.8 grados. Se exploran los 30° centrales mediante 59 puntos, lo que permite un tiempo de ahorro del 30% con respecto a los programas iniciales de Octopus (programa 32) que exploraban 74 puntos, sin que se pierda ninguna información imprescindible en el diagnóstico de escotomas glaucomatosos.

Los puntos se exploran en 4 fases, de forma que los más importantes son explorados en las 2 primeras, de forma que cuando se ha completado tan sólo el 50% del campo visual, se dispone ya del 80% de la información, dejando los puntos que dan menos información al final de la prueba, cuando el paciente puede estar ya más cansado. El perímetro permite la exploración con distintas estrategias: umbral completo, dinámica y TOP (perimetría orientada por tendencias). Se ha utilizado la estrategia TOP por motivos que se explicarán en la discusión.

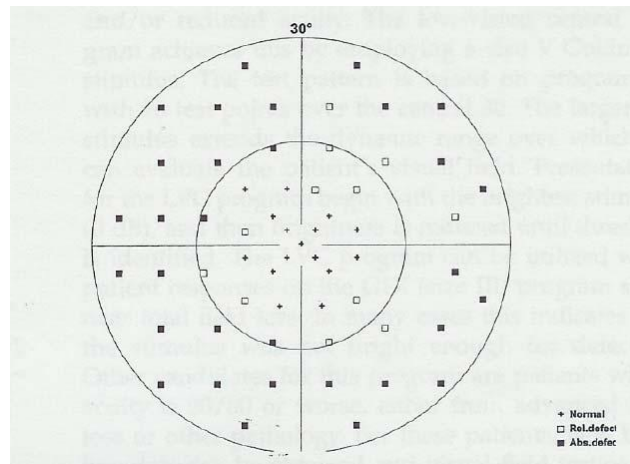


Figura 33: Distribución de puntos empleada en el programa G1X.

6.1.3. SPECTRALIS SD-OCT

Spectralis® es una serie de equipos que combina la adquisición de imagen de fondo del ojo mediante un oftalmoscopio confocal de barrido de láser con el

procedimiento de adquisición de imágenes de sección transversal mediante el tomógrafo de coherencia óptica Spectral-Domain (SD-OCT, Heidelberg Engineering, Vista, California, USA) (figura 34). La conducción activa del barrido OCT en directo permite lograr una nueva dimensión en la adquisición de imágenes diagnósticas: la tomografía.



Figura 34: Spectralis SD-OCT

Es el único equipo que incluye la función de alineación ocular automática “eye tracking”, que detecta el patrón de retina para realizar el examen en la misma localización durante el seguimiento de la patología, y facilita la adquisición de los escaneos 3D y alcanzar una resolución de 1 micra (figra 35).

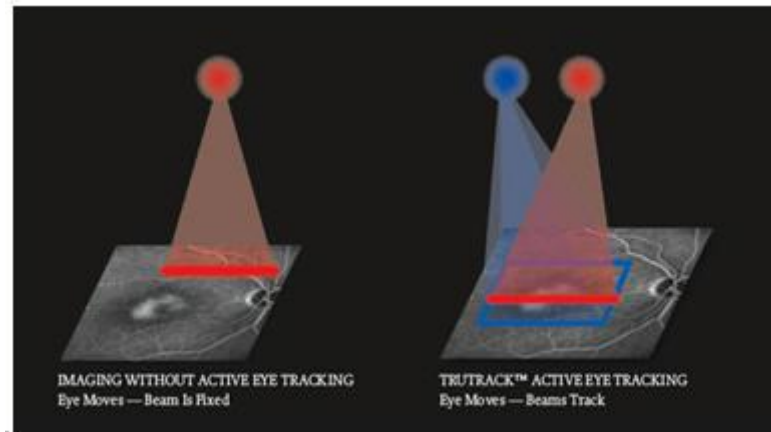


Figura 35: Sistema eye tracking de Spectralis

Spectraslis utiliza fuentes de luz diferentes que permiten adquirir simultáneamente dos imágenes diagnósticas. Un rayo láser explora permanentemente el fondo de ojo, observa los movimientos de éste y sirve de este modo como referencia para poder conducir el segundo rayo precisamente sobre la posición apropiada para la adquisición de la imagen de sección transversal OCT.

En sentido figurado, este seguidor de ojo activo “congela” el barrido OCT sobre la imagen de fondo del ojo manteniéndolo siempre exactamente en la posición deseada, incluso en caso de movimientos oculares. Esto es especialmente importante en caso de barridos de volumen 3D, ya que en este tipo de barridos todo movimiento ocular puede generar fácilmente artefactos en las imágenes.

El tomógrafo permite posicionar las imágenes de sección transversal OCT exactamente en la misma posición durante los exámenes de seguimiento. Durante este proceso, el fondo del ojo del paciente sirve como “huella digital” para garantizar la posición correcta de la imagen de sección transversal OCT. De este modo se suprime el posicionamiento subjetivo de las imágenes de sección transversal OCT. Los

procedimientos se optimizan pudiendo detectarse de manera eficaz cualquier variación estructural por mínima que sea.

Permite obtener una excelente visión profunda gracias a la supresión de ruido de Heidelberg (Heidelberg Noise Reduction). El Eye Tracking Activo permite adquirir varias imágenes de sección transversal OCT en la misma posición exactamente. La superposición automática en directo de las imágenes (ART, automatic real time) permite diferenciar eficazmente las “interferencias” de las señales “verdaderas” provenientes del tejido. De este modo se pueden suprimir de manera segura todos los ruidos digitales obteniéndose así imágenes diagnósticas muy nítidas con un contraste extraordinario.

El Spectralis SD-OCT, permite obtener imágenes tomográficas de la CFNR y mácula. En la presente tesis se obtuvieron y analizaron tomografías de la CFNR peripapilar y grosor macular central para la primera fase del estudio de reproducibilidad.

Tras introducir los datos del paciente y colocación adecuada, se selecciona el método de fijación interna (si la agudeza visual lo permite, como era el caso de todos los pacientes del estudio) en el que el sujeto debe mirar a un punto luminoso verde situado en el interior del instrumento. Para mejorar la adquisición de la imagen, se controló la posición del objetivo de fijación interna en la pantalla durante la adquisición de la tomografía.

Previo a la adquisición de las tomografías es necesario realizar una optimización de la imagen para que la calidad sea superior. Este proceso es realizado por el examinador y comprende los siguientes pasos:

- Ajuste del desplazamiento Z (posición axial del barrido): Se debe a que la longitud axial de la imagen topográfica es de 2 mm, mientras que la longitud del globo ocular es 10 veces mayor, por lo que si el rango axial no es el correcto no es posible explorar la estructura retiniana deseada, por tanto, la ventana axial de 2 mm debe situarse manualmente de modo que abarque la retina y la haga visible en la imagen tomográfica. Esto se realiza por parte del examinador moviendo el OCT en el eje Z (se acerca o se aleja del ojo del paciente) hasta que se consigue que la imagen tomográfica se visualice en la pantalla del ordenador que está conectado al OCT.
- Optimización del enfoque: Se realiza por parte del examinador. Lo que pretende es ajustar la señal interferométrica permitiendo mejorar la calidad de la imagen obtenida.

El Spectralis SD-OCT, incorpora una base de datos normativa que permite comparar los valores del grosor de la CFNR (en los sectores retinianos) y los valores de los diferentes parámetros analizados, con los valores de normalidad incluidos en la base de datos normativa. Si estos valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 95% de la distribución de normalidad, el programa del aparato lo interpreta como un valor normal, y es representado sobre un fondo verde, en blanco si se encuentra en el 5% de los valores de espesor de la CFNR más altos ajustados por edad y, si está entre el 95% y el 99% se representa en color amarillo y por encima del 99% en color rojo (figura 36).

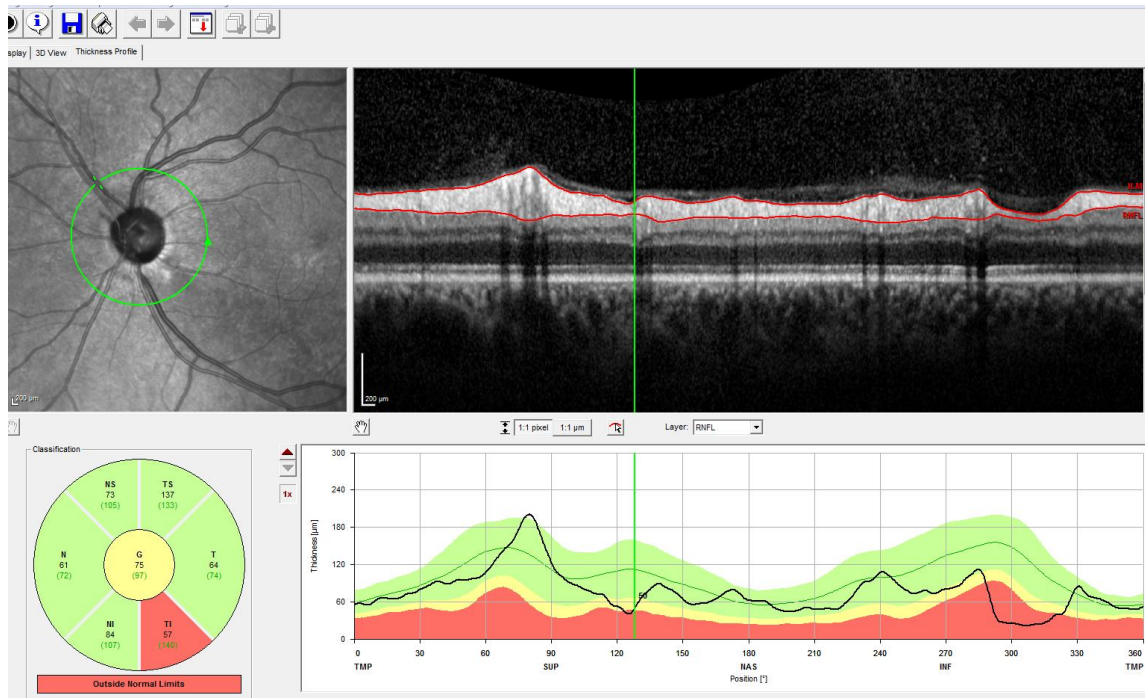


Figura 36: Representación gráfica de la CFNR en Spectralis OCT.

6.2. CRITERIOS DE CALIDAD EN LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

6.2.1. PERÍMETRO OCTOPUS

Antes de realizar la prueba se explicó detalladamente el objetivo de la misma y las instrucciones para realizarla correctamente, ofreciéndose la posibilidad de detener la exploración para descansar y continuar posteriormente. Se añadió la corrección refractiva subjetiva adecuada para visión lejana. El ojo no explorado fue ocluido.

Se aceptaron como criterios de fiabilidad:

- Falsos positivos y/o falsos negativos menores del 25%
- Pérdidas de fijación inferiores al 25%.

En caso de aparecer alguno de los criterios de no fiabilidad la prueba se desechó y fue repetida. Se precisó haber realizado, al menos, tres perimetrías fiables en un tiempo inferior a un año. La última perimetría fiable realizada fue la utilizada en el presente estudio.

Los pacientes completaron la perimetría antes de la prueba estructural para evitar el “efecto fatiga”.

6.2.2. CIRRUS HD-OCT

Todas las exploraciones fueron realizadas bajo midriasis tras instilación de colirio de tropicamida al 0,5% (Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX) con el fin de optimizar las imágenes.

Antes de capturar una imagen, se siguieron las siguientes pautas para optimizar la calidad de imagen:

- Imagen del iris:
 - Centrado de la imagen del iris y de la pupila para enfocar con detalle.
- Imagen del fondo de ojo:
 - Enfoque nítido y claro, con buena visibilidad de los vasos sanguíneos ramificados.

- Centrado de la superposición de la tomografía sobre la fóvea para las tomografías maculares y sobre la cabeza del nervio óptico para las tomografías del disco óptico.
- Iluminación uniforme sin esquinas oscuras.
- Si existían cuerpos flotantes se le pedía al sujeto que moviera los ojos de un lado a otro antes de la captura de imagen.
- La densidad de color debía ser la misma de extremo a extremo.
- La intensidad de señal debía ser mayor o igual a 6.

En caso de no obtener imágenes con buena fiabilidad, la prueba se desechó y fue repetida.

6.2.3. SPECTRALIS SD-OCT

Todas las exploraciones fueron realizadas bajo midriasis tras instilación de colirio de tropicamida al 0,5% (Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX) con el fin de optimizar las imágenes.

Se siguieron las siguientes directrices para optimizar la calidad de la imagen:

- Selección del método de fijación interna.
- Ajuste del desplazamiento manualmente hasta que se visualiza la retina y la imagen tomográfica en la pantalla del ordenador.
- Optimización del enfoque: Se ajusta la señal interferométrica permitiendo mejorar la calidad de la imagen obtenida.

En caso de no obtener imágenes con buena fiabilidad, la prueba se desechó y fue repetida.

6.3. MÉTODOS

6.3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo consecutivo transversal. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Hospital Clínico San Carlos. El diseño del estudio se adaptó a las líneas de actuación descritas en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica (certificado de aprobación en la siguiente página).



**Informe Dictamen Protocolo Favorable
Otros Estudios**

C.P. HCSA-CIOC Mayo 2011 - C.I. 11/264-E

14 de julio de 2011

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 13/07/2011, acta 7.2/11 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Estudio de correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas en la región macular, a nivel de la cabeza del nervio óptico y los defectos del campo visual en pacientes con glaucoma"

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Julián García Feijoo** del Departamento de Oftalmología, Unidad de Glaucoma, como investigador principal en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 14 de julio de 2011

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Figura 37: Aprobación del protocolo del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos.

6.3.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

A todos los participantes, se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado en el que se explicaban las exploraciones y las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos, así como las posibles consecuencias de los resultados que pudieran aparecer.

También se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia facultativa que pudieran precisar.

A lo largo del período del estudio se comentaron los resultados obtenidos y esta información fue tomada en cuenta a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

Consentimiento Informado empleado en el presente estudio en la siguiente página.



Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Oftalmología
Unidad de Glaucoma-Diagnóstico Precoz

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **“Estudio de correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas en la región macular, a nivel de la cabeza del nervio óptico y los defectos del campo visual en pacientes con glaucoma”**

Yo
(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado He podido hacer preguntas sobre el estudio He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercute en mis cuidados médicos. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante: Fecha:

Firma del Investigador: Fecha:

Figura 38. Consentimiento Informado empleado en el estudio.

6.3.3. PROTOCOLO DE EXAMEN

En la fase 1, se realizó un estudio de reproducibilidad Cirrus-Spectralis para, posteriormente, emplear, en la fase 2 del estudio, el tomógrafo cuyas medidas fueran más reproducibles, o cualquiera de ellos si ambos fuesen similares.

6.3.3.1. FASE 1: Estudio de reproducibilidad: Cirrus-Spectralis

El objetivo de esta fase del estudio pretendía analizar la reproducibilidad de la medida del grosor de la CFNR peripapilar y del grosor macular central con los tomógrafos Cirrus-HD OCT y Spectralis OCT y así, realizar la segunda fase del estudio con el tomógrafo cuyas medidas fueran más reproducibles.

Una muestra de 20 sujetos controles y 14 pacientes diagnosticados de glaucoma en diferentes estadios fueron prospectivamente seleccionados para el estudio. Todos los sujetos procedían del departamento de glaucoma y de las consultas generales de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y de los pacientes remitidos a la misma entre febrero y julio de 2011.

Todos los sujetos sanos elegidos para el estudio, debían presentar una papila óptica (cabeza del nervio óptico) normal (sin estrechamiento difuso o focal del ANR ni aumento concéntrico de la excavación, muesca o ambos signos papilares¹⁶²), PIO < 21 mm Hg y una perimetría automatizada convencional normal.

Todos los sujetos con glaucoma seleccionados para el estudio, debían presentar una papila óptica (cabeza del nervio óptico) con morfología glaucomatosa (se consideraron papilas compatibles con glaucoma cuando apareció un estrechamiento

difuso o focal del ANR con aumento concéntrico de la excavación, muesca o ambos signos papilares ¹⁶²).

Se reclutaron pacientes consecutivos que cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión aceptaran participar en el estudio.

- Criterios de Inclusión: cada uno de los sujetos a estudio, debía cumplir los siguientes criterios:
 - Edad comprendida entre 18 y 85 años.
 - Agudeza visual corregida $\geq 5/10$ (20/40 en la escala de Snellen) en el ojo a estudiar.
 - Ser capaz de seguir las instrucciones y mostrar disposición para acudir a las visitas del estudio.
 - Presentar un buen control de su patología, en el caso de pacientes con glaucoma.
 - Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
 - Medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino <1 según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III ¹⁶³ o ausencia de opacificación de la cápsula posterior.
 - Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann (grado \geq III).
 - Papila óptica de características normales en sujetos sanos y apariencia glaucomatosa del disco óptico en pacientes previamente diagnosticados de glaucoma.

- Valor del Defecto Medio del CV, reproducible, menor de 2 dB en pacientes sanos, entre 2 y 6 dB en pacientes con GPAA en estadio incipiente, entre 6 y 12 dB en pacientes con GPAA en estadio moderado y, mayor de 12 dB en pacientes con GPAA en estadio avanzado.
 - Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
 - Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.
- Criterios de Exclusión: se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:
 - Cirugías oculares previas en los seis meses previos a la inclusión en el estudio.
 - Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
 - Uso de medicación que pueda influir en la sensibilidad del resultado del campo visual.
 - Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
 - Objetivarse progresión de la enfermedad en las exploraciones realizadas en las últimas revisiones.
 - Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
 - Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
 - Síndromes o enfermedades generales graves.
 - No cumplir algún criterio de inclusión.

- Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.
- Participación en cualquier otro estudio de investigación en los seis meses previos al inicio del estudio.
- Cualquier tipo de patología glaucomatosa que no corresponda a glaucoma primario de ángulo abierto.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma aleatorizada para el estudio, a menos que solamente uno reuniera los criterios de inclusión.

Se incluyeron un total de 17 ojos, de los cuales 7 habían sido diagnosticados de GPAA y 10 pertenecían a sujetos sanos sin patología oftalmológica. El estadio de la enfermedad en los 7 ojos con GPAA se estableció mediante el análisis del defecto medio (DM) del último campo visual de la siguiente forma:

- Incipiente: $MD \leq 6$: 1 ojo
- Moderado: $MD >6$ y ≤ 12 : 3 ojos
- Avanzado: $3 MD >12$: 3 ojos.

Protocolo de exploración:

Se sometió a los pacientes a una exploración en el momento de la inclusión en el estudio y se les revisó a las 2 semanas. Se realizaron además otras revisiones si el estado del paciente lo precisó. Los datos fueron recogidos en una base de datos en cada visita. En la visita basal, se le realizó a todos los sujetos una exploración oftalmológica que comprendía:

- Anamnesis general: Nombre, sexo, fecha de nacimiento (edad), enfermedades generales (diabetes mellitus, hipertensión o hipotensión arterial, enfermedades cardiovasculares, etc.), antecedentes familiares de glaucoma, antecedentes de cefaleas, tratamientos sistémicos previos o actuales (corticoides, etc).
- Historia clínica oftalmológica: Cirugías previas, traumatismos, uveitis, tratamientos médicos oftalmológicos que hubieran llevado o llevaran en ese momento.
- Determinación de agudeza visual (optotipo de proyección Takagi modelo MT356, Takagi Seiko Co, Japón) y refracción (refractómetro automático Nidek ARK-700, Nidek, Japón).
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura (Haag-Streit MP 900, Bern, Suiza).
- Tonometría de aplanación (tonómetro de mano Perkins tipo MK2, Clement Clarke internacional, Essex, Inglaterra).
- Oftalmoscopia indirecta de la papila óptica con lente de 90D (Volk, USA).
- Registro del estadio del glaucoma según el valor del DM del perímetro Octopus modelo 300 (Haag-Streit, Bern, Suiza). Programa TOP G1.
- Realización de tres medidas del grosor de la CFNR peripapilar y del grosor macular central por cada uno de los 2 examinadores del estudio, bajo midriasis farmacológica, con los 2 tomógrafos de coherencia óptica utilizados en el estudio (Cirrus-HD OCT y Spectralis OCT).

Con el tomógrafo Cirrus-HD OCT, se realizó el análisis del espesor de la CFNR en la región macular mediante el cubo macular 512x128, que permite generar un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 128 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 512 tomografías y, el análisis del espesor

de la CFNR peripapilar mediante el cubo de disco óptico 200x200, que permite generar un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 200 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 200 tomografías A cada una.

Con el tomógrafo Spectralis OCT, se realizó en análisis del espesor de la CFNR en la región macular y, el análisis del espesor de la CFNR peripapilar mediante el patrón de barrido circular realizando hasta 100 barridos alrededor del disco óptico.

Los parámetros cuantitativos empleados en el estudio, para cada ojo analizado, fueron:

- Grosor macular central con Cirrus–HD OCT y Spectralis OCT
- Grosor medio de CFNR peripapilar con Cirrus–HD OCT y Spectralis OCT
- Con Cirrus-HD OCT se obtuvieron, además, los parámetros cuantitativos de espesor de la CFNR peripapilar en los siguientes sectores:
 - Sector superior
 - Sector inferior
 - Sector nasal
 - Sector temporal
- Con el Spectralis OCT se obtuvieron, además, los parámetros cuantitativos de espesor de la CFNR peripapilar en los siguientes sectores:
 - Sector temporal
 - Sector temporal superior

- Sector temporal inferior
- Sector nasal
- Sector nasal superior
- Sector nasal inferior

La visita 2 se llevó a cabo a las 2 semanas de la visita basal. En esta visita se realizaron tres nuevas medidas del grosor de la CFNR peripapilar y del grosor macular central por parte de cada uno de los 2 examinadores con los 2 tomógrafos utilizados en el estudio (figura 39).

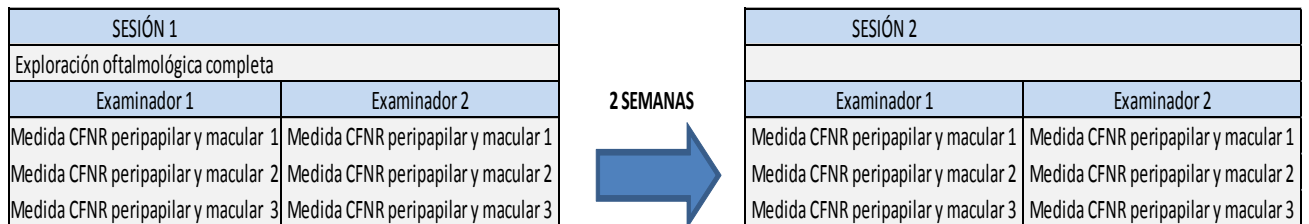


Figura 39: Protocolo de exploración realizado en el estudio de reproducibilidad Cirrus-Spectralis. Todas las medidas de cada visita y de cada examinador se realizaron con ambos tomógrafos. CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.

Se consideró la variable principal a estudio el coeficiente de correlación intraclase (ICC) de las diferentes medidas realizadas del grosor de la CFNR peripapilar y del grosor macular central. Este coeficiente indica la variabilidad entre las diferentes medidas obtenidas y por tanto la reproducibilidad de las mismas.

6.3.3.2. *FASE 2: Estudio de correlación: Perimetría, CFNR peripapilar y macular.*

Fase 2A: Estudio en sujetos sanos

Una muestra de 30 sujetos sanos, sin patología glaucomatosa, fueron prospectivamente seleccionados para el estudio. Todos ellos, procedían de las consultas generales de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y de los pacientes remitidos a la misma entre febrero y octubre de 2011.

Todos los sujetos elegidos para el estudio, debían presentar una papila óptica (cabeza del nervio óptico) normal (sin estrechamiento difuso o focal del ANR ni aumento concéntrico de la excavación, muesca o ambos signos papilares¹⁶²), PIO y una perimetría automatizada convencional normales.

- Criterios de Inclusión: cada uno de los sujetos sanos, controles del estudio, debía cumplir los siguientes criterios:
 - Edad comprendida entre 18 y 85 años.
 - Agudeza visual corregida $\geq 5/10$ (20/40 en la escala de Snellen) en el ojo a estudiar.
 - Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
 - Medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino <1 según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III¹⁶³ o ausencia de opacificación de la cápsula posterior.

- Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann (grado \geq III).
 - Disco óptico normal.
 - Valor del Defecto Medio del CV \leq 2dB.
 - Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
 - Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.
- Criterios de Exclusión: se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:
 - Cirugías oculares previas en los seis meses previos a la inclusión en el estudio.
 - Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
 - Uso de medicación que pueda influir en la sensibilidad del resultado del campo visual.
 - Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
 - Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
 - Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
 - Síndromes o enfermedades generales graves.
 - No cumplir algún criterio de inclusión.
 - Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.

- Participación en cualquier otro estudio de investigación en los seis meses previos al inicio del estudio.
- Cualquier patología oftalmológica previa.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma randomizada para el estudio, a menos que solamente uno reuniera los criterios de inclusión.

Fase 2B: Estudio en GPAA estadio incipiente

Una muestra de 32 pacientes glaucomatosos fueron prospectivamente preseleccionados para el estudio. Todos ellos, procedían de las consultas de Oftalmología de la unidad de glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y de los pacientes remitidos a la misma entre febrero y octubre de 2011.

Todos los sujetos elegidos para el estudio, debían presentar una papila óptica (cabeza del nervio óptico) con morfología glaucomatosa (se consideraron papilas compatibles con glaucoma cuando apareció un estrechamiento difuso o focal del ANR con aumento concéntrico de la excavación, muesca o ambos signos papilares ¹⁶²).

- Criterios de Inclusión: cada uno de los sujetos a estudio, debía cumplir los siguientes criterios:
 - Edad comprendida entre 18 y 85 años.
 - Agudeza visual corregida $\geq 5/10$ (20/40 en la escala de Snellen) en el ojo a estudiar.
 - Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.

- Medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino <1 según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III ¹⁶³ o ausencia de opacificación de la cápsula posterior.
 - Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann (grado \geq III).
 - Apariencia glaucomatosa del disco óptico.
 - Valor del Defecto Medio del CV, reproducible, ente 2 y 6 dB.
 - Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
 - Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.
- Criterios de Exclusión: se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:
 - Cirugías oculares previas en los seis meses previos a la inclusión en el estudio.
 - Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
 - Uso de medicación que pueda influir en la sensibilidad del resultado del campo visual.
 - Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
 - Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
 - Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
 - Síndromes o enfermedades generales graves.

- No cumplir algún criterio de inclusión.
- Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.
- Participación en cualquier otro estudio de investigación en los seis meses previos al inicio del estudio.
- Cualquier tipo de patología glaucomatosa que no corresponda a glaucoma primario de ángulo abierto.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma randomizada para el estudio, a menos que solamente uno reuniera los criterios de inclusión.

Fase 2C: Estudio en GPAA en estadio moderado

Una muestra de 33 pacientes glaucomatosos fueron prospectivamente preseleccionados para el estudio. Todos ellos, procedían de las consultas de Oftalmología de la unidad de glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y de los pacientes remitidos a la misma entre febrero y octubre de 2011.

Todos los sujetos elegidos para el estudio, debían presentar una papila óptica (cabeza del nervio óptico) con morfología glaucomatosa (se consideraron papilas compatibles con glaucoma cuando apareció un estrechamiento difuso o focal del ANR con aumento concéntrico de la excavación, muesca o ambos signos papilares ¹⁶²).

- Criterios de Inclusión: cada uno de los sujetos a estudio, debía cumplir los siguientes criterios:

- Edad comprendida entre 18 y 85 años.
 - Agudeza visual corregida $\geq 5/10$ (20/40 en la escala de Snellen) en el ojo a estudiar.
 - Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
 - Medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino <1 según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III ¹⁶³ o ausencia de opacificación de la cápsula posterior.
 - Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann (grado \geq III).
 - Apariencia glaucomatosa del disco óptico.
 - Valor del Defecto Medio del CV, reproducible, ente 6 y 12 dB.
 - Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
 - Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.
- Criterios de Exclusión: se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:
 - Cirugías oculares previas en los seis meses previos a la inclusión en el estudio.
 - Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
 - Uso de medicación que pueda influir en la sensibilidad del resultado del campo visual.

- Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Síndromes o enfermedades generales graves.
- No cumplir algún criterio de inclusión.
- Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.
- Participación en cualquier otro estudio de investigación en los seis meses previos al inicio del estudio.
- Cualquier tipo de patología glaucomatosa que no corresponda a glaucoma primario de ángulo abierto.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma randomizada para el estudio, a menos que solamente uno reuniera los criterios de inclusión.

Fase 2D: Estudio en GPAA en estadio avanzado

Una muestra de 34 pacientes glaucomatosos fueron prospectivamente preseleccionados para el estudio. Todos ellos, procedían de las consultas de Oftalmología de la unidad de glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y de los pacientes remitidos a la misma entre febrero y octubre de 2011.

Todos los sujetos elegidos para el estudio, debían presentar una papila óptica (cabeza del nervio óptico) con morfología glaucomatosa (se consideraron papilas

compatibles con glaucoma cuando apareció un estrechamiento difuso o focal del ANR con aumento concéntrico de la excavación, muesca o ambos signos papilares ¹⁶²).

- Criterios de Inclusión: cada uno de los sujetos a estudio, debía cumplir los siguientes criterios:
 - Edad comprendida entre 18 y 85 años.
 - Agudeza visual corregida $\geq 5/10$ (20/40 en la escala de Snellen) en el ojo a estudiar.
 - Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
 - Medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino <1 según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III ¹⁶³ o ausencia de opacificación de la cápsula posterior.
 - Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann (grado \geq III).
 - Apariencia glaucomatosa del disco óptico.
 - Valor del Defecto Medio del CV, reproducible, mayor de 12 dB.
 - Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
 - Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.

- Criterios de Exclusión: se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:
 - Cirugías oculares previas en los seis meses previos a la inclusión en el estudio.
 - Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
 - Uso de medicación que pueda influir en la sensibilidad del resultado del campo visual.
 - Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
 - Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
 - Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
 - Síndromes o enfermedades generales graves.
 - No cumplir algún criterio de inclusión.
 - Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.
 - Participación en cualquier otro estudio de investigación en los seis meses previos al inicio del estudio.
 - Cualquier tipo de patología glaucomatosa que no corresponda a glaucoma primario de ángulo abierto.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma randomizada para el estudio, a menos que solamente uno reuniera los criterios de inclusión.

Protocolo de exploración:

Tras la firma del consentimiento informado, a todos los pacientes se les realizó un examen basal, que incluyó:

- Anamnesis general: Nombre, sexo, fecha de nacimiento (edad), enfermedades generales (diabetes mellitus, hipertensión o hipotensión arterial, enfermedades cardiovasculares, etc.), antecedentes familiares de glaucoma, antecedentes de cefaleas, tratamientos sistémicos previos o actuales (corticoides, etc).
- Historia clínica oftalmológica: Cirugías previas, traumatismos, uveítis, tratamientos médicos oftalmológicos que hubieran llevado o llevaran en ese momento.
- Determinación de agudeza visual (optotipo de proyección Takagi modelo MT356, Takagi Seiko Co, Japón) y refracción (refractómetro automático Nidek ARK-700, Nidek, Japón).
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura (Haag-Streit MP 900, Bern, Suiza).
- Tonometría de aplanación (tonómetro de mano Perkins tipo MK2, Clement Clarke internacional, Essex, Inglaterra).
- Perimetría automatizada convencional: Octopus modelo 300 (Haag-Streit, Bern, Suiza). Programa TOP G1.
- Oftalmoscopia indirecta de la papila óptica con lente de 90D (Volk, USA) previa midriasis farmacológica con colirio de Tropicamida al 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU).
- Tomografía óptica de coherencia (OCT) con Cirrus HD-OCT macular y de nervio óptico.

PERIMETRO OCTOPUS



Figura 40: Perímetro Octopus 300.

Esta prueba se realizó utilizando un perímetro Octopus modelo 300 (figura 40) con la estrategia TOP G1. Para el análisis de los datos campimétricos se empleó el programa estadístico que incorpora el propio perímetro.

Para proceder al examen del campo visual, se colocaba al paciente sentado en un taburete de altura ajustable frente a la mesa motorizada. Una vez regulada la altura de la mesa, se instruía al sujeto para que colocara la barbilla sobre la mentonera, y proceder así al ajuste de la misma de forma que el eje visual del paciente coincidiera con la altura del punto de fijación en la pantalla de exploración. Se ocluía el ojo no explorado, y se centraba el ojo a explorar con respecto al punto de fijación.

Posteriormente al paciente se le daban las instrucciones oportunas sobre cómo responder ante un estímulo percibido.

Antes de la primera exploración, sobre todo en los sujetos controles no tan familiarizados con el perímetro, se permitía al paciente familiarizarse con la prueba mediante la ejecución de la misma durante un periodo aproximado de 1 minuto. En el

caso de que el paciente tuviera dudas o no se sintiera cómodo, se prolongaba el periodo de demostración. Entre la demostración y la ejecución de la exploración se permitía un descanso de unos minutos para que el paciente se relajara. Una vez posicionado de nuevo el paciente, se procedía al inicio de la prueba.

La prueba se consideró válida si se cumplían los criterios de fiabilidad expuestos previamente en el epígrafe de criterios de fiabilidad de las pruebas diagnósticas (6.2.1.).

Se recogieron los siguientes valores:

- Valor del DM
- Valor del LV
- Valor umbral en cada uno de los 59 puntos del campo visual
- Defecto umbral en cada uno de los 59 puntos del campo visual

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA CIRRUS HD-OCT

La evaluación del espesor de la CFNR tanto a nivel peripapilar como en la región macular se realizó con sistema de tomografía de coherencia óptica Cirrus HD-OCT (figura 41).



Figura 41: OCT Cirrus SD-OCT.

Previa dilatación pupilar, para mejorar la adquisición de la imagen, con colirio de Tropicamida al 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU), se colocaba al paciente sentado en un taburete de altura ajustable frente a la mesa motorizada. Una vez regulada la altura de la mesa, se instruía al sujeto para que colocara la barbilla sobre la mentonera y la frente en su lugar correspondiente, en una determinada posición, en función de si se examinaba el ojo derecho o el izquierdo, y proceder así al ajuste de la misma de forma que el eje visual del paciente coincidiera con la altura del punto de fijación en la pantalla de exploración. Se ocluía el ojo no explorado, y se centraba el ojo a explorar con respecto al punto de fijación mostrándole la estrella verde sobre fondo negro como método de fijación interna. Posteriormente al paciente se le daban las instrucciones oportunas para fijarse en el objeto permitiendo un tiempo para que el sujeto se familiarizase con la prueba.

El primer examen a realizar fue el análisis del espesor de la CFNR en la región macular mediante el cubo macular 512x128 que permite generar un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 128 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 512 tomografías.

El segundo examen a realizar fue el análisis del espesor de la CFNR peripapilar mediante el cubo de disco óptico 200x200 que permite generar un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se adquiere una serie de 200 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 200 tomografías A cada una.

Del examen correspondiente al análisis del espesor de la CFNR en la región macular, se obtuvieron, para cada ojo, los siguientes valores:

- Grosor foveal central
- Grosor medio del sector superior interno
- Grosor medio del sector superior externo
- Grosor medio del sector nasal interno
- Grosor medio del sector nasal externo
- Grosor medio del sector inferior interno
- Grosor medio del sector inferior externo
- Grosor medio del sector temporal interno
- Grosor medio del sector temporal externo

Del examen correspondiente al análisis del espesor de la CFNR en la región peripapilar, se obtuvieron, para cada ojo, los siguientes valores:

- Grosor medio de la CFNR
- Grosor medio para cada uno de los sectores horarios (12 sectores de 30°)

Al pasar las cifras a la base de datos, en los ojos derechos se incluyeron las cifras correspondientes a los sectores en sentido horario, mientras que en los ojos izquierdos se incluyeron en sentido antihorario.

6.3.4. OBTENCIÓN DE DATOS

Perímetro Octopus

El campímetro está conectado a un ordenador que permite el almacenamiento de la base de datos. Ésta era exportada a un disquete y posteriormente importada en un ordenador con sistema operativo Windows y procesador Word de Microsoft mediante el programa “PeriExe” facilitado por la casa comercial, que permite obtener los resultados emitidos por el perímetro en Excel. Así se obtienen todos los datos personales del paciente así como la información de las coordenadas y de los umbrales en cada punto en escala no decimal. Dicha información tenía que ser transformada posteriormente para obtener los puntos ordenados secuencialmente y con los umbrales transformados a escala decimal, para lo que se utilizó el programa Excel. Posteriormente se calcularon los valores de sensibilidad media (SM), defecto medio (DM) y varianza de pérdida (LV) para cada paciente, datos no proporcionados por el programa “PeriExe”, para lo que se aplicaron las fórmulas pertinentes mediante el programa Excel (versión 2007) creado a tal efecto, una vez obtenidos los umbrales de cada uno de los puntos, y localizados dichos puntos mediante las coordenadas proporcionadas por el programa.

Cirrus HD-OCT y Spectralis OCT

Los datos se obtuvieron de forma manual, anotándolos desde la pantalla de análisis de datos del ordenador a la tabla de Excel (versión 2007) elaborada para la presente Tesis doctoral.

7. ESTADÍSTICA

7. ESTADÍSTICA

El análisis se realizó utilizando el software del programa estadístico SPSS para Windows (versión 18.0).

7.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se utilizaron la media y la desviación estándar.

7.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

En primer lugar, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar que los datos de la muestra seguían una distribución normal. Mediante dicho test se considera la hipótesis nula (H_0) por la que la distribución de la variable es normal, y por tanto la p debería ser mayor de 0,05. Si $p < 0,05$ se rechaza la H_0 , aceptando la hipótesis alternativa (H_1), y se considera que la distribución no se ajusta a la normalidad.

Para la primera fase, el estudio de reproducibilidad Cirrus-Spectralis, se consideró la variable principal a estudio el coeficiente de correlación intraclase (ICC) de las diferentes medidas realizadas del grosor de la CFNR peripapilar y del grosor macular central. Este coeficiente indica la variabilidad entre las diferentes medidas obtenidas y por tanto la reproducibilidad de las mismas.

Posteriormente, se procedió a calcular la capacidad diagnóstica de Cirrus (parámetros peripapilares y maculares) para el glaucoma perimétrico (población total y en función del nivel de daño funcional) mediante curvas ROC de los doce sectores de la CFNR peripapilar y de los distintos sectores de espesor macular. A continuación, se realizó un modelo de regresión logística ordinal para conocer la influencia de cada una de las distintas variables (sectores de la CFNR peripapilar y espesor macular) en el glaucoma y conocer la probabilidad en la que se incrementa el riesgo de pasar de un estadio al inmediatamente superior de la enfermedad.

Los hemicampos superiores e inferiores de la perimetría se asumieron como anatómicamente separados y por lo tanto, el análisis estadístico fue calculado para cada hemicampo individualmente.

En los resultados de la perimetría, las sensibilidades umbral de cada punto del campo visual se representan tanto en dB (escala logarítmica), que son la décima parte de una unidad logarítmica como en apostilbios (escala lineal). El estímulo blanco presentado por el perímetro Octopus 300 varía de intensidad en un rango de 4 unidades logarítmicas (40 dB), entre 0,48 y 4800 apostilbios (asb). El valor de 0 dB se corresponde con la máxima luminosidad que el perímetro puede producir (un estímulo con intensidad de 4800 asb), y el valor de 40 dB se corresponde con el estímulo de menor intensidad (0,48 asb). Por ejemplo, un punto con una sensibilidad de 25 dB, significa que el máximo estímulo blanco de 4800 asb. ha tenido que ser atenuado 25 dB o 2,5 unidades logarítmicas (o un factor de 316,22) para alcanzar el valor umbral de detección. Esta operación (obtención del logaritmo inverso de los valores umbral divididos por 10) se realizó de forma previa a hallar la media de los datos dentro de cada región del campo visual.

Se realizó un análisis factorial para obtener grupos de puntos umbral del campo visual relacionados entre sí. El análisis factorial es usado en la reducción de datos y clasificación en un pequeño número de “factores” capaces de explicar la mayoría de varianzas observadas en un grupo mucho mayor de variables. Este análisis se puede utilizar para seleccionar un pequeño número de variables dentro de un gran grupo de ellas, basándose en cuál de estas variables tienen la correlación mayor con los factores componentes principales de la muestra. Las variables deben ser cuantitativas, los datos deben seguir una distribución normal bivariada para cada par de variables, y las observaciones deben ser independientes.

El método de extracción para el análisis factorial utilizado en este estudio fue el denominado “componentes principales”, por el cual se asume que es posible explicar el 100% de la varianza de los datos. Se busca una combinación lineal de variables de la cual se pueda explicar la máxima varianza de dichas variables. Luego se traslada esta varianza y se busca una segunda combinación lineal que explique la máxima proporción de varianza restante y así sucesivamente.

La adecuación del muestreo para el análisis factorial se llevó a cabo mediante el estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que predice si los datos se relacionan adecuadamente con el factor. Para continuar con el proceso de análisis factorial, es recomendable que el KMO sea superior a 0,60.

El siguiente paso, es una rotación de factores, que es una transformación de los principales factores o componentes para ajustarlos a una estructura simple. La “rotación Varimax” es la opción de rotación más común y fue la utilizada en nuestro análisis estadístico.

La “rotación Varimax” es una rotación ortogonal de los principales factores para maximizar la varianza de la carga o la puntuación de un factor sobre todas las variables de la matriz factorial. Cada factor tenderá a tener más o menos puntuación para cada variable en particular. Esta matriz factorial rotacional permite a cada variable ser asignada a un factor. Cada uno de los valores umbral de cada punto del campo visual, fue numerado y considerado como una variable para el análisis factorial.

El análisis factorial realizado en la presente tesis examinó los valores absolutos de los puntos umbral medidos en apostilbios (sin incluir el punto central), tanto para el hemisferio superior como para el hemisferio inferior.

Se fijó el máximo número de factores como 5 y la mínima varianza total como 80%.

Posteriormente, se calcularon diferentes coeficientes de correlación de Pearson.

La primera correlación examinó la correlación entre la media de valores de intensidad luminosa del estímulo (asb), en escala lineal, de cada región del campo visual, sin contabilizar el punto central, con los 12 sectores de la CFNR peripapilar obtenidos con Cirrus-HD en el grupo total de casos con glaucoma y también según el estadio de la enfermedad (incipiente, moderado y avanzado).

La segunda correlación examinó la correlación entre CFNR en región peripapilar con los espesores en la región macular, tanto en el grupo total de casos con glaucoma como en los diferentes estadios (incipiente, moderado y avanzado).

8. RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1. FASE 1: ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD

Se seleccionaron un total de 17 ojos de las consultas especializadas de Glaucoma y de las consultas de oftalmología general. Tras informarles del propósito del estudio, todos accedieron a su participación. Todos los pacientes acudieron a las 2 visitas del estudio.

En la muestra el 47% de los ojos incluidos pertenecían a mujeres y el 53% a hombres. La media de edad de los pacientes era de 73 años. Del total de ojos estudiados el 41 % había sido diagnosticado de GPAA en diferentes estadios, mientras que el 59% restante no padecía ninguna patología oftalmológica. De entre los ojos con diagnóstico de GPAA, un 14% se encontraban en un estadio inicio de la enfermedad, un 43% en un estadio moderado y otro 43% en un estadio avanzado.

A continuación, se muestran los resultados de la reproducibilidad de las medidas del grosor medio macular con los dos tomógrafos de coherencia óptica utilizados en el estudio.

GROSOR MACULAR CENTRAL ICC (%)- IC (95%)		
	CIRRUS-HD OCT	SPECTRALIS OCT
INTRAOBSERVADOR 1 VISITA 1	97 (93-99)	87 (69-95)
INTRAOBSERVADOR 1 VISITA 2	97 (93-99)	94 (84-97)
INTRAOBSERVADOR 2 VISITA 1	97 (92-99)	91 (77-96)
INTRAOBSERVADOR 2 VISITA 2	95 (87-98)	95 (87-98)
INTEROBSERVADOR VISITA 1	97 (94-98)	89 (81-95)
INTEROBSERVADOR VISITA 2	97 (95-99)	92 (85-96)
INTERVISITA	97 (95-98)	89 (82-95)

Tabla 1: Resultados de la medida del grosor macular central. ICC: Coeficiente de Correlación Intraclase. IC: Intervalo de Confianza.

En la siguiente tabla se expresan los resultados de la reproducibilidad obtenidos en las medidas del grosor medio de la CFNR peripapilar.

GROSOR MEDIO CFNR PERIPAPILAR ICC (%)-IC (95%)		
	CIRRUS-HD OCT	SPECTRALIS OCT
INTRAOBSERVADOR 1 VISITA 1	96 (90-98)	97 (93-99)
INTRAOBSERVADOR 1 VISITA 2	80 (53-92)	95 (87-98)
INTRAOBSERVADOR 2 VISITA 1	95 (87-98)	97 (94-99)
INTRAOBSERVADOR 2 VISITA 2	94 (84-97)	98 (97-99)
INTEROBSERVADOR VISITA 1	92 (86-96)	89 (80-95)
INTEROBSERVADOR VISITA 2	88 (80-95)	96 (93-98)
INTERVISITA	87 (78-94)	93(87-97)

Tabla 2: Resultados de la medidas del grosor medio de la CFNR. . ICC: Coeficiente de Correlación Intraclase. IC: Intervalo de Confianza.

A continuación, aparecen los resultados de las medidas del grosor de la CFNR peripapilar realizadas con el tomógrafo de coherencia óptica Cirrus HD-OCT desglosado por sectores.

CIRRUS-HD OCT ICC (%) - IC (95%)				
	Temporal	Superior	Nasal	Inferior
INTRAOBSERVADOR1 VISITA 1	81 (55-92)	90 (75-96)	85 (63-94)	94 (85-97)
INTRAOBSERVADOR1 VISITA 2	84 (62-94)	82 (58-93)	50 (26-76)	92 (81-97)
INTRAOBSERVADOR2 VISITA 1	76 (47-97)	87 (70-95)	75 (45-90)	94 (84-97)
INTRAOBSERVADOR2 VISITA 2	80 (54-92)	87 (70-85)	60 (18-83)	96 (90-98)
INTEROBSERVADOR VISITA 1	80 (75-90)	79 (65-90)	71 (53-86)	95 (91-98)
INTEROBSERVADOR VISITA 2	75 (66-88)	66 (48-83)	41 (32-77)	95 (91-98)
INTERVISITA	72 (67-86)	63 (47-81)	53 (36-74)	92 (86-96)

Tabla 3. Resultados del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar por sectores con el tomógrafo Cirrus HD-OCT. ICC: Coeficiente de Correlación Intraclase. IC: Intervalo de Confianza.

En la siguiente tabla aparecen los resultados de las medidas del grosor de la CFNR peripapilar por sectores con el tomógrafo de coherencia óptica Spectralis OCT.

SPECTRALIS OCT ICC (%)-IC (95%)						
	Temporal	Temporal-Superior	Nasal-Superior	Nasal	Nasal-Inferior	Temporal-Inferior
INTRAOBSERVADO1 VISITA 1	93 (80-97)	98 (95-99)	97 (93-98)	87 (68-95)	98 (96-99)	99 (97-99)
INTRAOBSERVADO1 VISITA 2	94 (86-98)	98 (94-99)	97 (92-98)	94 (85-98)	99 (98-99)	90 (75-96)
INTRAOBSERVADO2 VISITA 1	89 (73-96)	98 (96-99)	94 (82-98)	86 (66-94)	98 (96-99)	99 (96-99)
INTRAOBSERVADO2 VISITA 2	91 (77-96)	98 (94-99)	98 (92-99)	89 (72-95)	97 (95-99)	99 (96-99)
INTEROBSERVADOR VISITA 1	93 (87-97)	98 (97-99)	97 (95-98)	90 (83-96)	99 (98-99)	95 (91-98)
INTEROBSERVADOR VISITA 2	93 (88-97)	98 (97-99)	88 (71-91)	70 (61-84)	98 (96-99)	99 (98-99)
INTERVISITA	91 (85-96)	97 (96-99)	94 (83-97)	74 (60-87)	95 (92-98)	97 (94-98)

Tabla 4. Resultados de las medidas del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar por sectores con el tomógrafo Spectralis OCT. ICC: Coeficiente de Correlación Intraclase. IC: Intervalo de Confianza.

Al analizar los datos obtenidos en ojos diagnosticados de glaucoma y los obtenidos en ojos sin patología conocida no encontramos diferencias clínicamente significativas

Puesto que no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos tomógrafos, resultando los parámetros medidos por ambos muy reproducibles con un elevado ICC, se decidió emplear para la segunda fase del estudio el tomógrafo Cirrus-HD.

8.2. FASE 2: ESTUDIO DE CORRELACIÓN: PERIMETRÍA, CFNR PERIPAPILAR Y MACULAR

8.2.1. Estadística Descriptiva

8.2.1.1. *Datos demográficos*

Fase 2A: Estudio en sujetos sanos

Un total de 30 controles de origen caucásico fueron seleccionados de forma prospectiva y consecutiva para el estudio. Todos los ojos incluidos en esta fase cumplían los criterios de inclusión/exclusión descritos previamente sin asociar patología oftalmológica concomitante.

14 (46.66%) de los pacientes estudiados fueron varones y 16 mujeres (53.33%). 14 (46.66%) de los ojos explorados fueron ojos derechos y 16 (53.33%) fueron ojos izquierdos.

Las características clínicas de nuestra población sana a estudio, se resumen en la siguiente tabla (tabla 5).

	AVMC	SM	DM	LV	EDAD
Media	0.86	27.04	-0.18	3.84	62.7
DE	0.19	1.50	1.32	2.90	10.11
Máximo	1	29.43	2.0	11.9	79
Mínimo	0.5	23.97	-2.8	0.6	45

Tabla 5: Características demográficas y clínicas en el grupo de sujetos sanos. DE: Desviación estándar. MAVC: Mejor AV corregida. SM: Sensibilidad media en la Perimetría automatizada DM: Defecto medio en la Perimetría automatizada. LV: Pérdida de varianza en la Perimetría automatizada.

La edad de los pacientes presentó un rango de 45 a 79 años, con una media de 62.7 ± 10.11 años.

En cuanto a la agudeza visual, la MAVC se mantuvo en un rango de 0,5 a la unidad, medida en la escala de decimal. Con una media de $0,86 \pm 0,19$.

En cuanto a los valores de los índices de la perimetría automatizada, el rango de DM fue de -2.8 dB a 2.0 dB, con una media de $-0.18 \text{ dB} \pm 1.32$. Los valores de la LV se distribuyeron entre un rango de 0.6 y 11,9 con una media de 3,84.

Fase 2B: Estudio en GPAA en estadio incipiente

Un total de 32 ojos fueron seleccionados de forma prospectiva y consecutiva para el estudio. Dos ojos no cumplieron los criterios de fiabilidad del presente estudio, por lo que fueron excluidos. Así, un total de 30 ojos de pacientes de origen caucásico fueron incluidos en esta fase del estudio. Todos los ojos incluidos en el estudio padecían glaucoma primario de ángulo abierto y cumplían los criterios de inclusión /exclusión descritos para esta fase del estudio.

7 (23.33%) de los pacientes estudiados fueron varones y 23 mujeres (76.66%). 17 (56.66%) de los ojos explorados fueron ojos derechos y 13 (43.33%) fueron ojos izquierdos.

Las características clínicas de nuestra población en estadio incipiente de glaucoma a estudio, se resumen en la siguiente tabla (tabla 6).

	AVMC	SM	DM	LV	EDAD
Media	0.72	22.61	3.71	22.64	66.6
DE	0.21	1.90	1.49	13.86	11.25
Máximo	1	26.32	6	59.5	85
Mínimo	0.5	19.23	2.1	4.5	45

Tabla 6: Características demográficas y clínicas en el grupo de GPAA en estadio incipiente. DE: Desviación estándar. MAVC: Mejor AV corregida. SM: Sensibilidad media en la Perimetría automatizada DM: Defecto medio en la Perimetría automatizada. LV: Pérdida de varianza en la Perimetría automatizada.

La edad de los pacientes presentó un rango de 45 a 85 años, con una media de 66.6 ± 11.25 años.

En cuanto a la agudeza visual, la MAVC se mantuvo en un rango de 0,5 a la unidad, medida en la escala de decimal. Con una media de $0,72 \pm 0,21$.

En cuanto a los valores de los índices de la perimetría automatizada, el rango de DM fue de 2.1 dB a 6 dB, con una media de $3.71 \text{ dB} \pm 1.49$. Los valores de la LV se distribuyeron entre un rango de 4.5 y 59.5 con una media de 22.64.

Fase 2C: Estudio en GPAA en estadio moderado

Un total de 33 ojos fueron seleccionados de forma prospectiva y consecutiva para el estudio. Tres ojos no cumplieron los criterios de fiabilidad del presente estudio, por lo que fueron excluidos. Así, un total de 30 ojos de pacientes de origen caucásico fueron incluidos en esta fase del estudio. Todos los ojos incluidos en el estudio padecían glaucoma primario de ángulo abierto y cumplían los criterios de inclusión /exclusión descritos para esta fase del estudio.

7 (23.33%) de los pacientes estudiados fueron varones y 23 mujeres (76.66%). 17(56.6%) de los ojos explorados fueron ojos derechos y 13 (43.33%) fueron ojos izquierdos.

Las características clínicas de nuestra población en estadio moderado a estudio, se resumen en la siguiente tabla (tabla 7).

	AVMC	SM	DM	LV	EDAD
Media	0.64	16.66	9.33	55.76	77.16
DE	0.21	2.45	1.78	26.41	8.22
Máximo	1	21.98	11.9	112.1	85
Mínimo	0.5	13.18	6.1	16	57

Tabla 7: Características demográficas y clínicas en el grupo de GPAA en estadio moderado. DE: Desviación estándar. MAVC: Mejor AV corregida. SM: Sensibilidad media en la Perimetría automatizada DM: Defecto medio en la Perimetría automatizada. LV: Pérdida de varianza en la Perimetría automatizada.

La edad de los pacientes presentó un rango de 57 a 85 años, con una media de 77.16 ± 8.22 años.

En cuanto a la agudeza visual, la MAVC se mantuvo en un rango de 0,5 a la unidad, medida en la escala de decimal. Con una media de $0,64 \pm 0,21$.

En cuanto a los valores de los índices de la perimetría automatizada, el rango de DM fue de 6.1 dB a 11.9 dB, con una media de $9.33 \text{ dB} \pm 1.78$. Los valores de la LV se distribuyeron entre un rango de 16 y 112.1 con una media de 26.41.

Fase 2D: Estudio en GPAA en estadio avanzado

Un total de 34 ojos fueron seleccionados de forma prospectiva y consecutiva para el estudio. Cuatro ojos no cumplieron los criterios de fiabilidad del presente estudio, por lo que fueron excluidos. Así, un total de 30 ojos de pacientes de origen caucásico fueron incluidos en esta fase del estudio. Todos los ojos incluidos en el estudio padecían glaucoma primario de ángulo abierto y cumplían los criterios de inclusión /exclusión descritos para esta fase del estudio.

15 (50.0%) de los pacientes estudiados fueron varones y 15 mujeres (50.0%). 13 (43,33%) de los ojos explorados fueron ojos derechos y 17 (56.66%) fueron ojos izquierdos.

Las características clínicas de nuestra población en estadio avanzado de glaucoma a estudio, se resumen en la siguiente tabla (tabla 8).

	AVMC	SM	DM	LV	EDAD
Media	0.53	9.62	16.63	59.91	77.23
DE	0.23	3.12	3.37	23.02	7.60
Máximo	0.9	14.28	24.4	111.7	85
Mínimo	0.5	3.06	12.4	19.6	61

Tabla 8: Características demográficas y clínicas del grupo de GPAA en estadio avanzado. DE: Desviación estándar. MAVC: Mejor AV corregida. SM: Sensibilidad media en la Perimetría automatizada DM: Defecto medio en la Perimetría automatizada. LV: Pérdida de varianza en la Perimetría automatizada.

La edad de los pacientes presentó un rango de 61 a 85 años, con una media de 77.23 ± 7.60 años.

En cuanto a la agudeza visual, la MAVC se mantuvo en un rango de 0,5 a 0,9, medida en la escala de decimal. Con una media de $0,53 \pm 0,23$.

En cuanto a los valores de los índices de la perimetría automatizada, el rango de DM fue de 12.4 dB a 24.4 dB, con una media de $16.63 \text{ dB} \pm 3.37$. Los valores de la LV se distribuyeron entre un rango de 19.6 y 111.7 con una media de 59.91.

Fase 2E: Estudio en el grupo total de GPAA

Un total de 90 ojos fueron seleccionados para el estudio, según hemos ido comprobando en los apartados anteriores.

29 (32.22%) de los pacientes estudiados fueron varones y 61 mujeres (67.7%). 47 (52.22%) de los ojos explorados fueron ojos derechos y 43 (47.77 %) fueron ojos izquierdos.

Las características clínicas de los 90 GPAA a estudio, se resumen en la siguiente tabla (tabla 9).

	AVMC	SM	DM	LV	EDAD
Media	0.64	16.23	9.89	46.09	73.66
DE	0.23	5.89	5.81	27.26	10.36
Máximo	1	26.32	24.4	112.1	85
Mínimo	0.5	3.06	2.1	4.5	45

Tabla 9: Características demográficas y clínicas del grupo total de GPAA.
 DE: Desviación estándar. MAVC: Mejor AV corregida. SM: Sensibilidad media en la Perimetría automatizada DM: Defecto medio en la Perimetría automatizada. LV: Pérdida de varianza en la Perimetría automatizada.

La edad de los pacientes presentó un rango de 45 a 85 años, con una media de 73.66 ± 10.36 años.

En cuanto a la agudeza visual, la MAVC se mantuvo en un rango de 0,5 a la unidad, medida en la escala de decimal. Con una media de $0,64 \pm 0,23$.

En cuanto a los valores de los índices de la perimetría automatizada, el rango de DM fue de 2.1 dB a 24.4 dB, con una media de $9.89 \text{ dB} \pm 5.81$. Los valores de la LV se distribuyeron entre un rango de 4.5 y 112.1 con una media de 46.09.

8.2.1.2. Puntos en la perimetría automatizada para el total de casos de GPAA

En la figura 42 se muestra el gráfico con la numeración de los puntos del campo visual. Para facilitar el análisis estadístico y homogeneizar los datos obtenidos a partir de las perimetrías, todos los datos de éstas fueron convertidos a datos de ojos izquierdos. La tabla 10 muestra la sensibilidad umbral media de cada punto y el defecto medio de cada punto, ajustado a la edad en dB, en los 90 casos de GPAA del presente estudio.

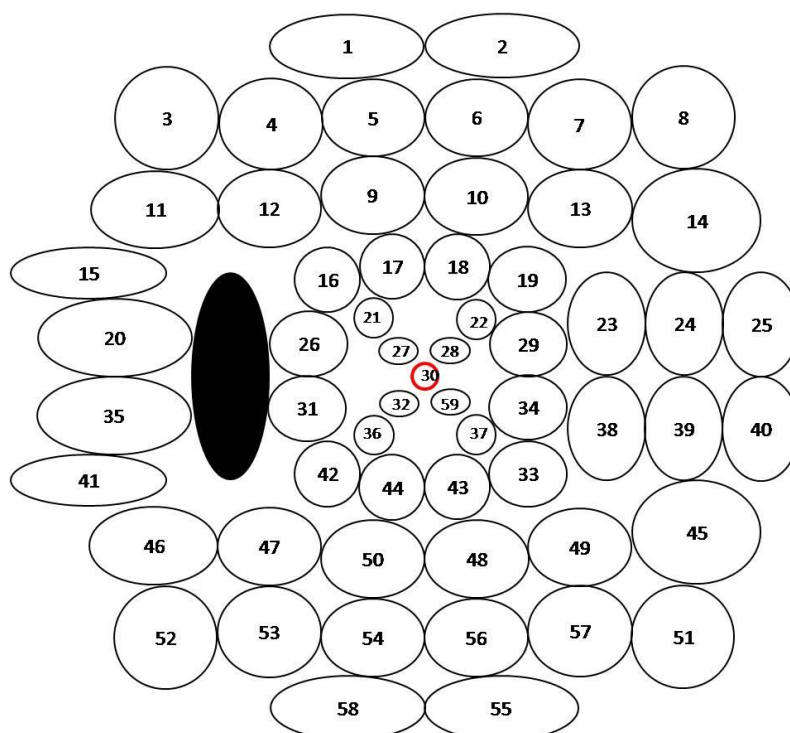


Figura 42: Puntos de la perimetría

	SM				DM			
	Media	DE	Máximo	Mínimo	Media	DE	Máximo	Mínimo
Punto 1	10,93	0,00	27,00	8,91	8,56	9,14	23,42	-4,26
Punto 2	10,37	0,00	26,40	8,88	8,58	8,98	23,28	-4,20
Punto 3	13,21	0,00	27,00	8,40	7,50	8,03	23,85	-2,66
Punto 4	12,06	0,00	27,80	8,50	8,54	8,49	24,45	-3,56
Punto 5	11,16	0,00	27,30	9,00	9,30	9,00	26,25	-3,26
Punto 6	11,40	0,00	26,20	9,11	9,22	8,95	25,98	-3,10
Punto 7	9,87	0,00	27,00	8,50	9,92	8,85	26,78	-3,70
Punto 8	8,14	0,00	25,30	8,53	10,81	9,51	25,98	-3,36
Punto 9	11,97	0,00	29,00	8,61	9,79	8,54	26,22	-3,36
Punto 10	11,40	0,00	25,60	9,33	10,06	9,48	28,68	-3,10
Punto 11	15,69	0,00	28,70	7,62	7,40	7,07	25,33	-2,76
Punto 12	13,31	0,00	28,30	8,88	8,56	8,24	26,12	-2,66
Punto 13	10,59	0,00	26,60	9,32	10,51	9,50	25,88	-3,10
Punto 14	9,88	0,00	26,70	8,54	10,77	9,09	25,18	-3,06
Punto 15	18,46	0,00	28,80	7,20	5,38	6,71	25,43	-3,46
Punto 16	14,36	0,00	29,70	9,80	8,50	9,25	27,05	-2,66
Punto 17	17,30	0,00	30,60	8,53	6,41	7,56	27,13	-3,86
Punto 18	15,14	0,00	29,00	9,14	7,66	8,40	27,18	-3,96
Punto 19	12,47	0,00	28,00	10,08	9,55	9,85	26,95	-3,56
Punto 20	19,11	0,00	29,90	7,22	5,23	6,46	25,84	-2,58
Punto 21	18,73	0,00	31,10	9,20	5,78	7,84	27,83	-3,16
Punto 22	16,59	0,00	30,70	9,61	7,30	8,60	28,28	-4,06
Punto 23	11,22	0,00	28,70	9,52	11,21	9,92	27,38	-3,10
Punto 24	10,48	0,00	27,40	9,67	11,26	10,31	26,48	-3,40
Punto 25	10,14	0,00	27,00	8,63	11,07	9,67	25,58	-3,60
Punto 26	18,33	0,00	31,60	8,78	6,35	7,57	28,03	-3,22
Punto 27	20,86	0,00	31,90	8,63	5,40	7,07	28,13	-2,56
Punto 28	17,97	0,00	32,00	10,18	7,24	8,62	28,93	-3,36
Punto 29	16,08	0,00	30,60	9,53	7,86	8,47	28,18	-2,96
Punto 30	22,27	0,00	34,90	7,58	5,54	6,21	23,98	-2,12
Punto 31	21,25	0,00	31,60	7,14	4,63	5,50	23,33	-3,47
Punto 32	23,07	0,00	32,50	7,58	3,62	5,47	24,33	-3,41
Punto 33	18,23	0,00	30,70	9,21	5,71	8,10	27,18	-3,56
Punto 34	20,59	0,00	32,80	8,06	5,03	6,55	28,58	-3,47
Punto 35	18,93	0,00	29,20	7,91	5,02	6,60	25,24	-3,17
Punto 36	22,52	0,00	31,60	7,42	3,26	6,01	27,33	-2,79
Punto 37	21,56	0,00	33,50	8,33	3,69	6,57	27,93	-4,12
Punto 38	16,62	0,00	32,40	9,53	7,64	8,87	27,48	-2,87
Punto 39	14,73	0,00	28,40	9,14	8,66	9,00	26,68	-3,27
Punto 40	13,46	0,00	29,20	8,66	8,56	8,66	25,68	-3,47
Punto 41	19,14	0,00	29,30	7,28	4,37	5,94	25,14	-3,66
Punto 42	19,05	0,00	29,50	8,24	5,25	6,93	25,38	-3,27

Punto 43	19,35	0,00	31,60	8,05	4,96	6,84	26,63	-3,37
Punto 44	19,79	0,00	31,60	7,65	4,84	6,31	24,18	-3,27
Punto 45	15,45	0,00	28,60	8,63	7,20	8,01	25,48	-3,47
Punto 46	19,15	0,00	29,20	6,38	4,27	5,39	20,64	-3,07
Punto 47	18,76	0,00	29,20	7,53	4,68	6,05	24,66	-3,06
Punto 48	17,67	0,00	29,80	7,81	5,64	6,91	25,43	-3,32
Punto 49	17,11	0,00	29,20	8,99	6,01	8,05	25,63	-3,36
Punto 50	18,60	0,00	30,10	8,11	5,04	6,75	25,63	-3,22
Punto 51	14,16	0,00	27,40	8,94	6,41	8,21	23,78	-3,36
Punto 52	18,72	0,00	26,90	6,16	3,70	5,51	19,59	-3,67
Punto 53	18,99	0,00	27,90	6,59	3,70	5,31	21,36	-3,26
Punto 54	18,46	0,00	28,30	7,64	4,10	5,85	21,69	-3,06
Punto 55	17,03	0,00	29,40	7,89	4,20	6,74	22,59	-3,96
Punto 56	18,07	0,00	29,10	7,34	4,55	6,03	22,99	-3,06
Punto 57	16,80	0,00	28,60	8,01	5,17	7,19	23,29	-3,62
Punto 58	18,95	0,00	28,40	6,32	3,00	4,82	14,93	-3,72
Punto 59	21,96	0,00	32,60	8,13	4,36	6,07	29,38	-3,42

Tabla 10: SM: Valores de sensibilidad media (dB) de cada punto del campo visual, DM: Defecto Medio de cada punto del campo visual (dB) ajustado en función de la edad. Sombreado en verde encontramos los puntos con mayor sensibilidad media y sombreado en rojo los puntos con mayor defecto medio ajustado en función a la edad.

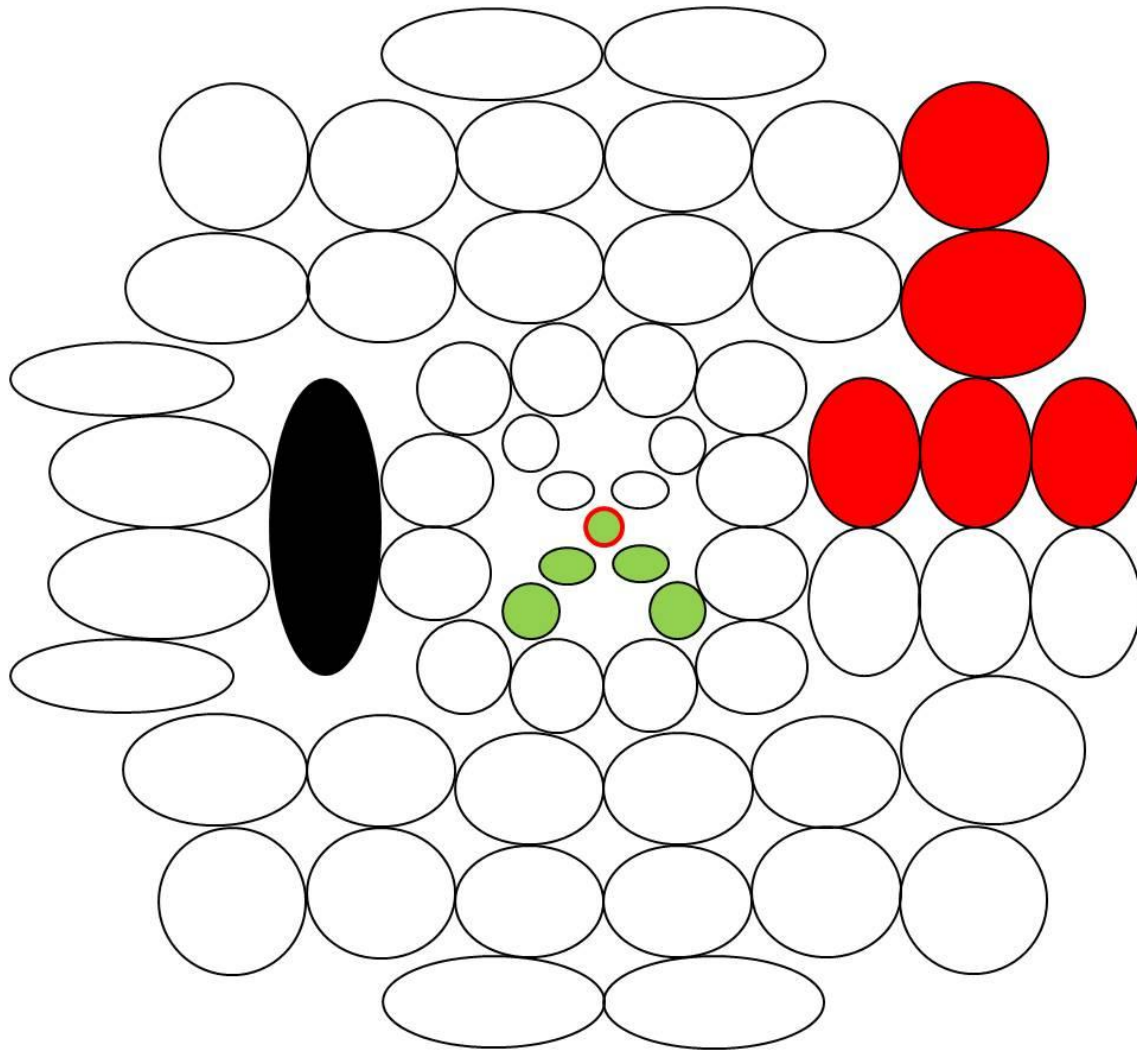


Figura 43: Sombreado en verde encontramos los puntos con mayor sensibilidad media y sombreado en rojo los puntos con mayor defecto medio ajustado en función a la edad.

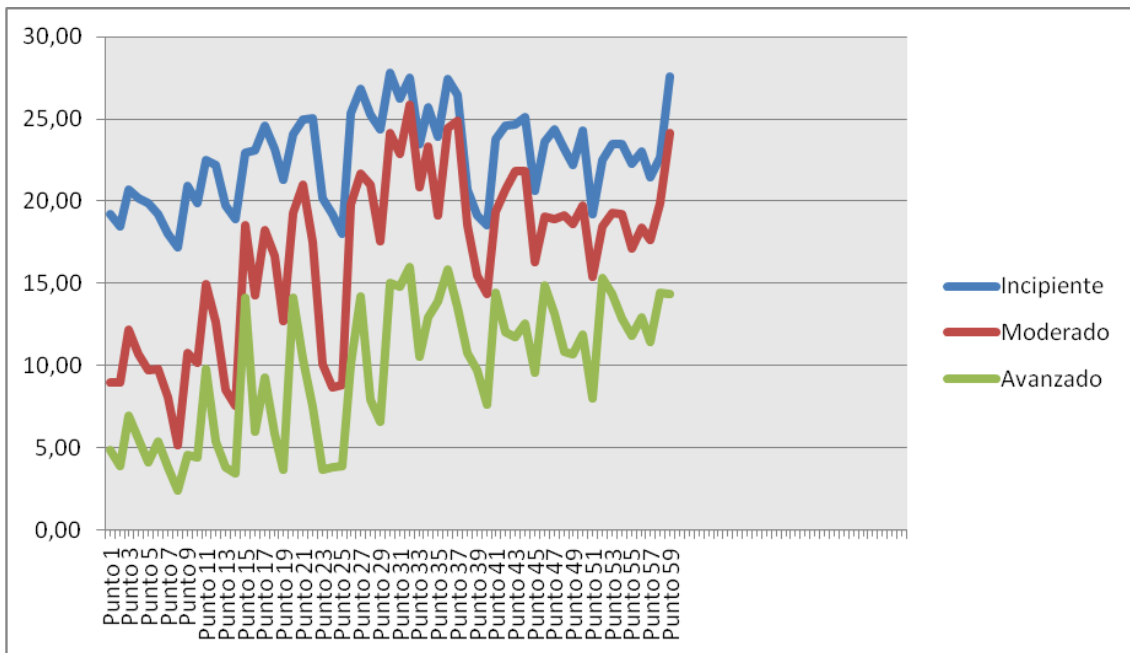


Figura 44: Sensibilidad media de cada uno de los 59 puntos en función del estadio de la enfermedad.

8.2.1.3. Descriptivo del espesor de la CFNR peripapilar medidos mediante Cirrus-HD

La tabla 11 muestra los valores del espesor (mínimo, máximo, media y desviación estándar) de cada uno de los 12 sectores de la CFNR de los 90 pacientes con glaucoma en estudio medidos mediante la OCT.

	Media	DE	Máximo	Mínimo
CFNR1 Sup	74,19	21,25	142,00	38,00
CFNR2 Nas	67,91	14,82	114,00	21,00
CFNR3 Nas	55,29	8,79	78,00	38,00
CFNR4 Nas	56,71	12,82	101,00	23,00
CFNR5 Inf	67,87	20,03	140,00	34,00
CFNR6 Inf	75,20	26,15	165,00	43,00
CFNR7 Inf	71,40	31,20	178,00	35,00
CFNR8 Tem	53,77	14,13	108,00	21,00
CFNR9 Tem	50,18	16,42	149,00	26,00
CFNR10Tem	58,37	16,50	101,00	28,00
CFNR11 Sup	81,06	30,21	155,00	15,00
CFNR12 Sup	81,06	22,60	131,00	41,00

Tabla 11: Datos del espesor de la CFNR (en micras) por sectores de los pacientes con GPAA. CFNR: capa de Fibras Nerviosas de la Retina. DE: Desviación estándar. Sup: Superior. Nas: Nasal. Inf: Inferior. Tem: Temporal

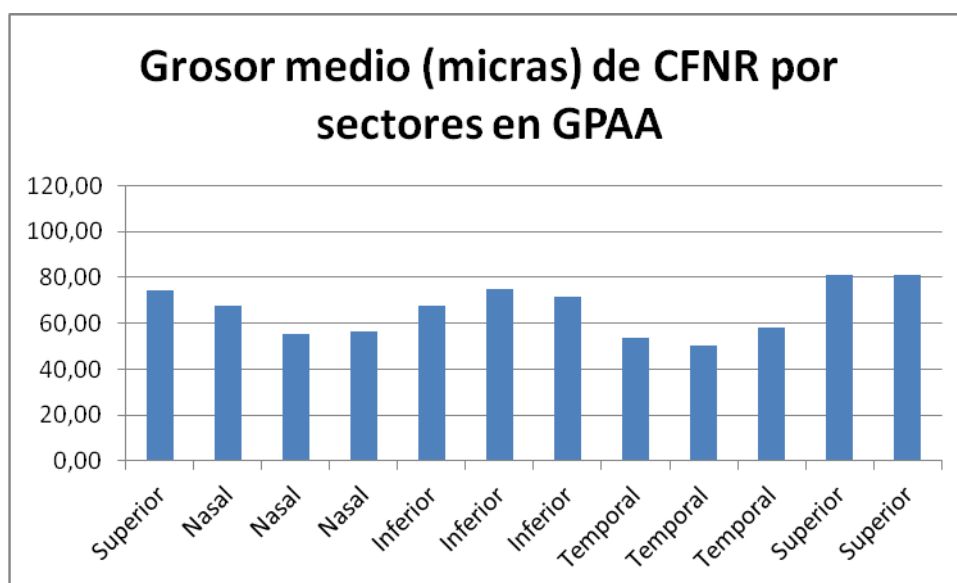


Figura 45: Representación en barras de la distribución de la CFNR (en micras) por sectores, en GPAA. CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.

A continuación, se muestran las tablas y gráficas correspondientes a los valores de los espesores de la CFNR por sectores en función del estadio de la enfermedad según la perimetría.

Estadio Inicidente

	Media	DE	Máximo	Mínimo
CFNR1 Sup	82,63	25,14	142	44
CFNR2 Nas	72,07	15,04	110	45
CFNR3 Nas	53,90	7,64	70	41
CFNR4 Nas	57,67	13,30	87	38
CFNR5 Inf	78,57	23,46	140	40
CFNR6 Inf	95,93	31,51	165	44
CFNR7 Inf	93,77	39,44	178	36
CFNR8 Tem	61,53	16,06	108	41
CFNR9 Tem	50,30	14,27	102	34
CFNR10Tem	63,27	16,15	98	37
CFNR11 Sup	92,20	31,77	148	42
CFNR12 Sup	89,57	21,91	131	52

Tabla 12: Datos del espesor de la CFNR (en micras) por sectores de los pacientes con GPAA en estadio incipiente. CFNR: capa de Fibras Nerviosas de la Retina. DE: Desviación estándar. Sup: Superior. Nas: Nasal. Inf: Inferior. Tem: Temporal

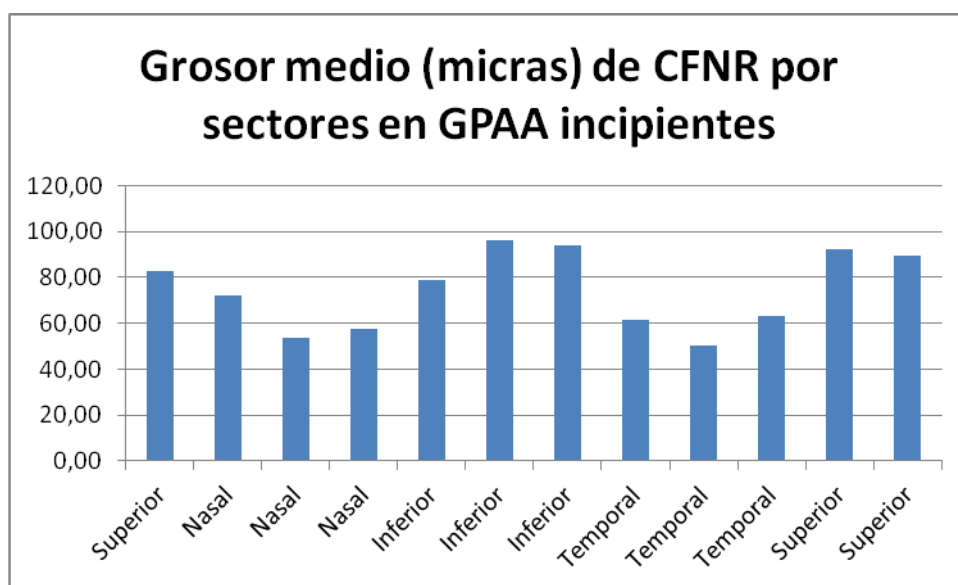


Figura 46: Respresentacion en barras de la distribución de la CFNR (en micras) por sectores, en GPAA en estadio incipiente. CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.

Estadio Moderado

	Media	DE	Máximo	Mínimo
CFNR1 Sup	74,27	17,43	116,00	38,00
CFNR2 Nas	68,33	16,95	114,00	21,00
CFNR3 Nas	56,60	9,74	78,00	38,00
CFNR4 Nas	55,53	15,40	101,00	23,00
CFNR5 Inf	62,70	19,98	135,00	34,00
CFNR6 Inf	64,37	16,61	117,00	43,00
CFNR7 Inf	60,50	21,35	151,00	41,00
CFNR8 Tem	49,17	11,84	69,00	21,00
CFNR9 Tem	52,67	20,72	149,00	26,00
CFNR10Tem	62,30	18,05	101,00	28,00
CFNR11 Sup	85,77	30,61	155,00	34,00
CFNR12 Sup	83,70	23,05	127,00	41,00

Tabla 13: Datos del espesor de la CFNR (en micras) por sectores de los pacientes con GPAA en estadio moderado. CFNR: capa de Fibras Nerviosas de la Retina. DE: Desviación estándar. Sup: Superior. Nas: Nasal. Inf: Inferior. Tem: Temporal.

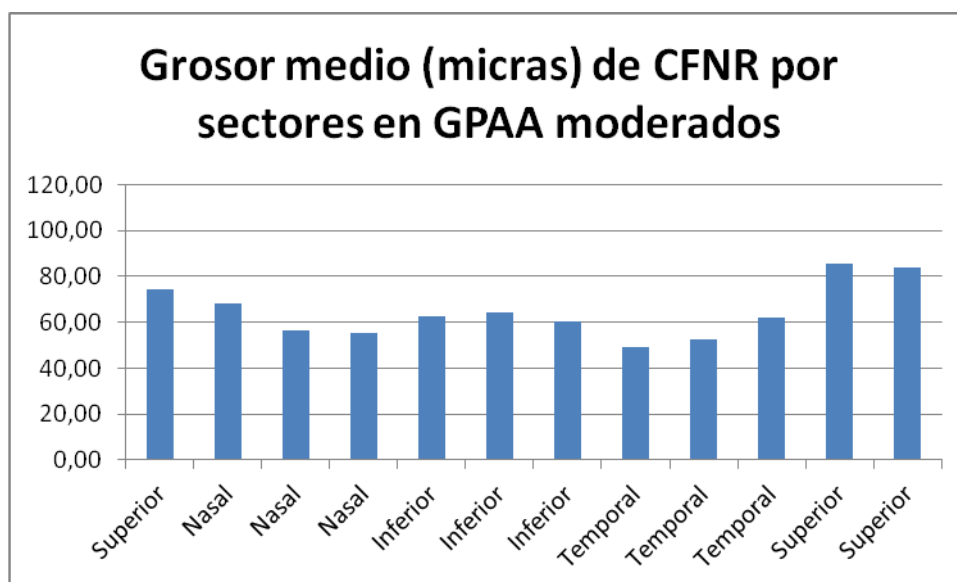


Figura 47: Representación en barras de la distribución de la CFNR (en micras) por sectores, en GPAA en estadio moderado. CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.

Estadio Avanzado

	Media	DE	Máximo	Mínimo
CFNR1 Sup	65,67	17,34	115,00	41,00
CFNR2 Nas	63,33	11,00	87,00	45,00
CFNR3 Nas	55,37	8,94	74,00	38,00
CFNR4 Nas	56,93	9,38	81,00	43,00
CFNR5 Inf	62,33	10,18	85,00	45,00
CFNR6 Inf	65,30	12,77	97,00	47,00
CFNR7 inf	59,93	14,12	110,00	35,00
CFNR8 Tem	50,60	10,96	73,00	33,00
CFNR9 Tem	47,57	13,45	94,00	32,00
CFNR10Tem	49,53	11,27	84,00	29,00
CFNR11 Sup	65,20	21,02	112,00	15,00
CFNR12 Sup	69,90	18,59	119,00	41,00

Tabla 14: Datos del espesor de la CFNR (en micras) por sectores de los pacientes con GPAA en estadio avanzado. CFNR: capa de Fibras Nerviosas de la Retina. DE: Desviación estándar. Sup: Superior. Nas: Nasal. Inf: Inferior. Tem: Temporal

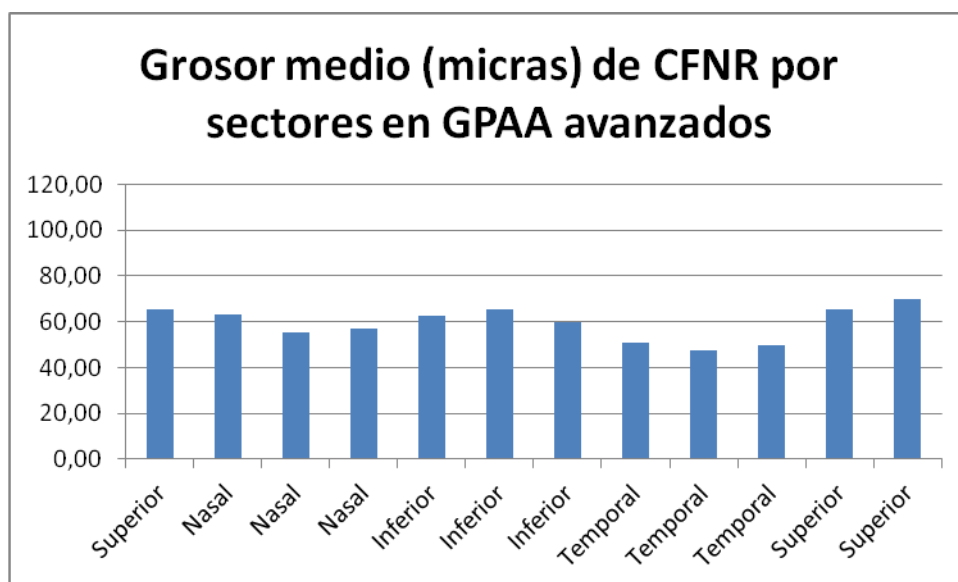


Figura 48: Representación en barras de la distribución de la CFNR (en micras) por sectores, en GPAA en estadio avanzado. CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.

A continuación, se muestra la gráfica del espesor de la CFNR peripapilar de los pacientes con GPAA en función del estadio de la enfermedad.

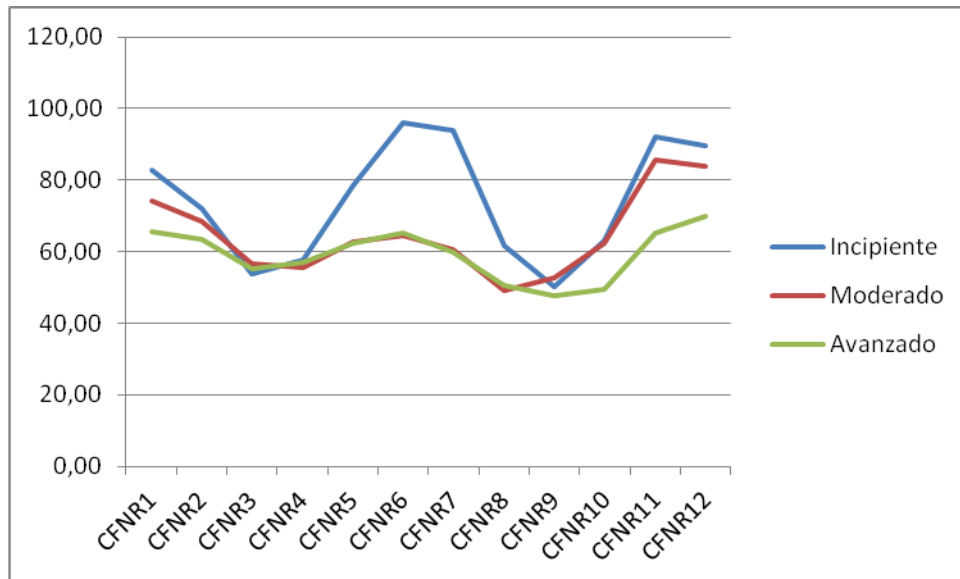


Figura 49: Espesor de cada uno de los doce sectores de la CFNR en los estadios incipiente (azul), moderado (rojo) y avanzado (verde). CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina. Los valores del eje x son valores en micras.

A continuación, se muestra la gráfica del espesor de la CFNR peripapilar de los pacientes con GPAA en comparación con los sujetos control.

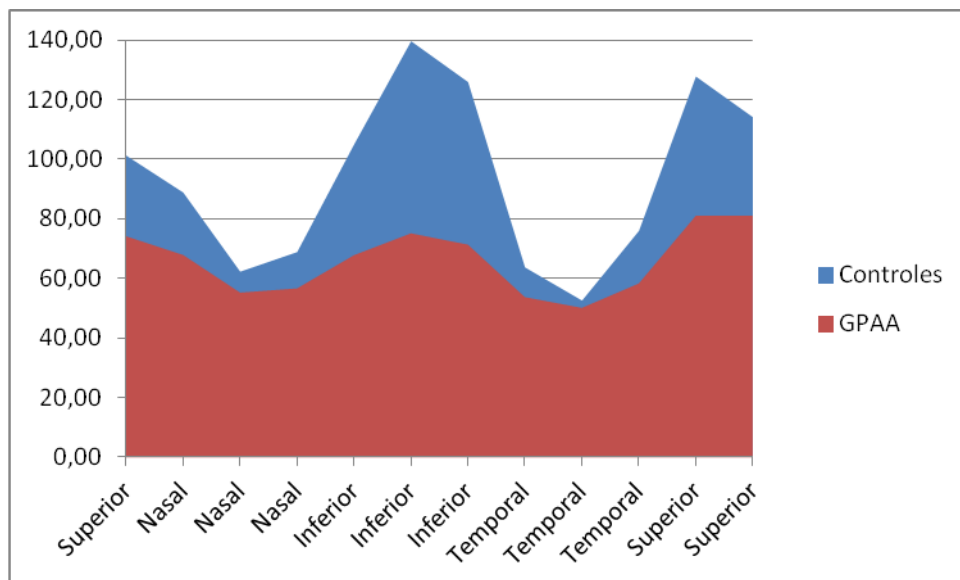


Figura 50: Representación del espesor de la CFNR en el grupo de los 90 GPAA (rojo) en comparación con el espesor de la CFNR de los 30 sujetos sanos (azul). Los valores del eje x son valores en micras.

8.2.1.4. *Descriptivo del espesor macular medido mediante Cirrus-HD*

La tabla 15 muestra los valores del espesor (mínimo, máximo, media y desviación estándar) de cada uno de los sectores en los que el programa macular de Cirrus-HD calcula los espesores del área macular.

	Media	DE	Máximo	Mínimo
MAC FOV	256,83	26,75	374,00	189,00
MAC I-SUP	304,09	27,99	428,00	236,00
MAC E-SUP	261,37	24,23	379,00	207,00
MAC I-NAS	308,03	23,12	430,00	262,00
MAC E-NAS	272,70	22,38	368,00	212,00
MAC I-INF	290,61	25,78	399,00	246,00
MAC E-INF	243,74	24,26	323,00	184,00
MAC I-TEMP	286,96	25,67	386,00	239,00
MAC E-TEMP	243,60	24,51	337,00	158,00

Tabla 15: Datos de los espesores maculares (en micras) por sectores de los pacientes con GPAA. DE: Desviación estándar.

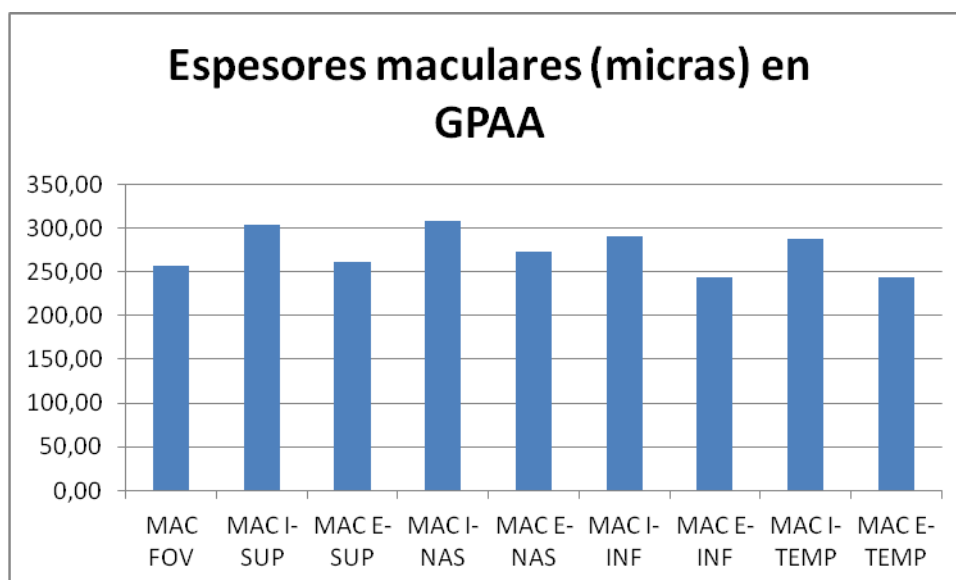


Figura 51: Representación en barras de la distribución del espesor macular (en micras) por sectores, en GPAA.

A continuación, se muestran las tablas y gráficas correspondientes a los valores de los espesores de la CFNR en la región macular por sectores en función del estadio de la enfermedad según la perimetría.

Estadio Inicpiente

	Media	DE	Máximo	Mínimo
MAC FOV	251,83	33,86	374,00	189,00
MAC I-SUP	313,83	20,35	370,00	283,00
MAC E-SUP	267,03	18,88	303,00	235,00
MAC I-NAS	318,80	24,95	430,00	290,00
MAC E-NAS	286,23	23,18	368,00	252,00
MAC I-INF	302,77	27,82	399,00	263,00
MAC E-INF	251,40	24,51	322,00	209,00
MAC I-TEMP	295,37	24,57	362,00	266,00
MAC E-TEMP	249,27	20,13	310,00	215,00

Tabla 16: Datos de los espesores maculares (en micras) por sectores de los pacientes con GPAA en estadio inicpiente. DE: Desviación estándar.

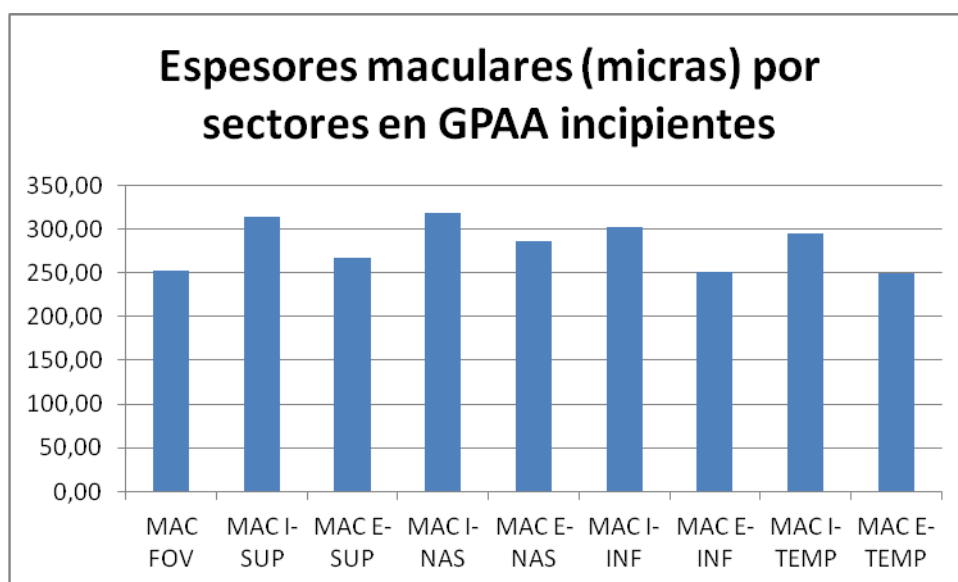


Figura 52: Respresentacion en barras de la distribución del espesor macular (en micras) por sectores, en GPAA inicpiente.

Estadio Moderado

	Media	DE	Máximo	Mínimo
MAC FOV	255,83	24,81	306,00	205,00
MAC I-SUP	302,20	22,91	346,00	255,00
MAC E-SUP	263,43	19,09	297,00	231,00
MAC I-NAS	302,83	19,36	340,00	267,00
MAC E-NAS	267,03	20,91	298,00	212,00
MAC I-INF	283,10	23,79	333,00	248,00
MAC E-INF	239,73	22,48	297,00	184,00
MAC I-TEMP	282,63	22,10	328,00	244,00
MAC E-TEMP	241,93	22,06	283,00	180,00

Tabla 17: Datos de los espesores maculares (en micras) por sectores de los pacientes con GPAA en estadio moderado. DE: Desviación estándar.

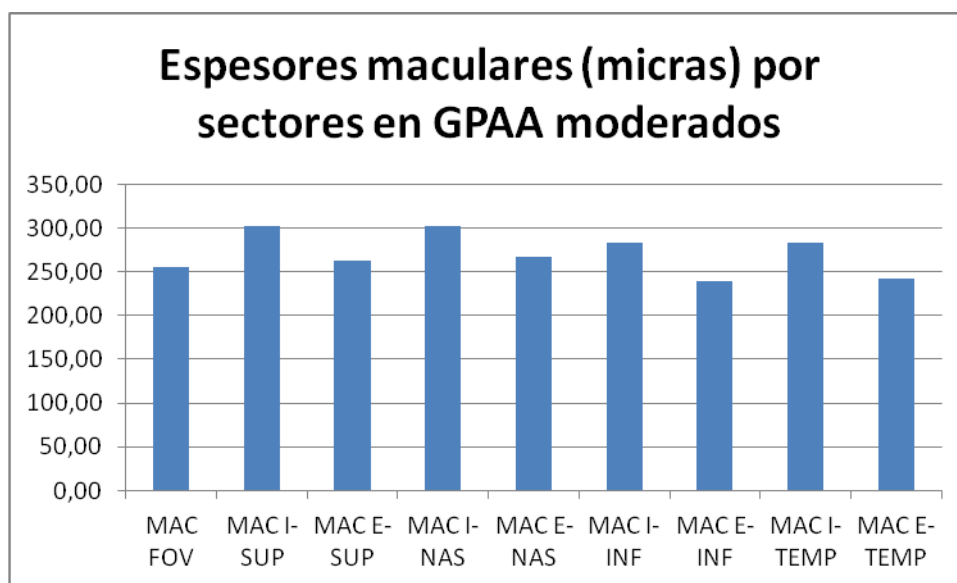


Figura 53: Representación en barras de la distribución del espesor macular (en micras) por sectores, en GPAA moderado.

Estadio Avanzado

	Media	DE	Máximo	Mínimo
MAC FOV	262,83	19,23	315,00	227,00
MAC I-SUP	296,23	36,06	428,00	236,00
MAC E-SUP	253,63	31,33	379,00	207,00
MAC I-NAS	302,47	21,54	354,00	262,00
MAC E-NAS	264,83	16,61	300,00	225,00
MAC I-INF	285,97	21,59	347,00	246,00
MAC E-INF	240,10	24,69	323,00	184,00
MAC I-TEMP	282,87	28,64	386,00	239,00
MAC E- TEMP	239,60	29,99	337,00	158,00

Tabla 18: Datos de los espesores maculares (en micras) por sectores de los pacientes con GPAA en estadio avanzado. DE: Desviación estándar.

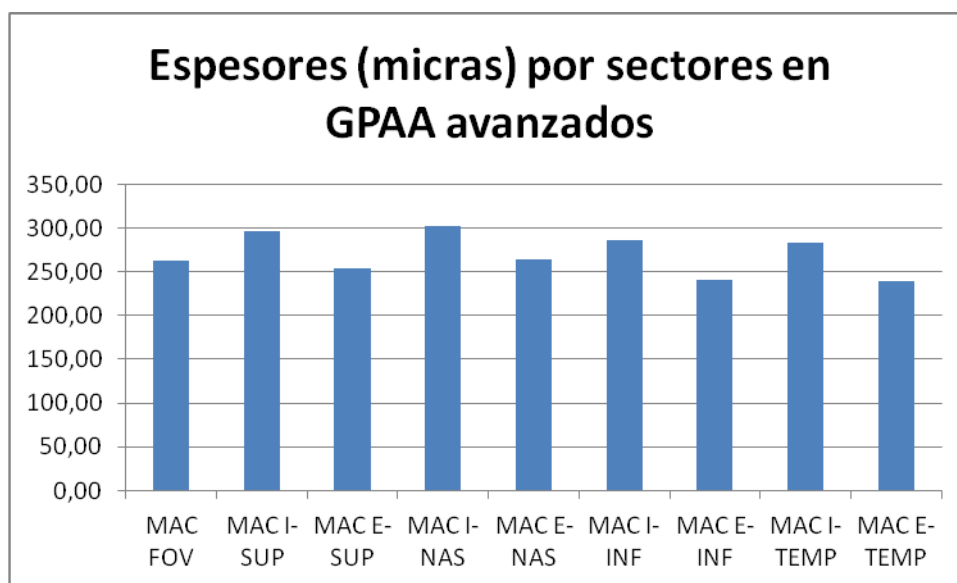


Figura 54: Representación en barras de la distribución del espesor macular (en micras) por sectores, en GPAA avanzado.

A continuación, se muestra la gráfica del espesor macular, por sectores, en pacientes con GPAA en comparación con los sujetos control

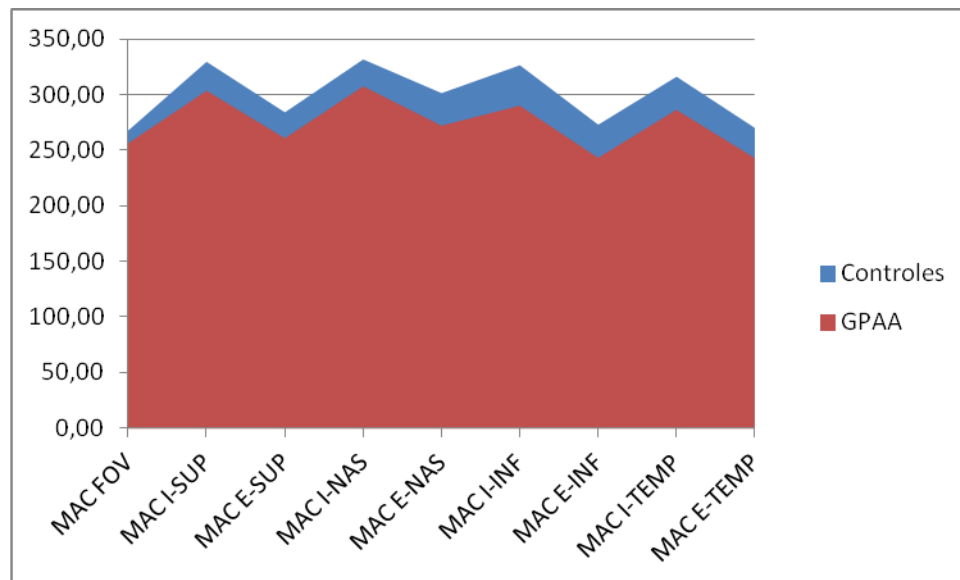


Figura 55: Representación del espesor macular, por sectores, en el grupo de los 90 GPAA (rojo) en comparación con el espesor macular de los 30 sujetos sanos (azul). Los valores del eje x son valores en micras.

8.2.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

El test de Kolmogorov-Smirnov confirmó que todas las variables analizadas en este estudio se ajustaron a una distribución normal.

8.2.2.1. Capacidad diagnóstica de Cirrus-HD

Se calcularon las curvas y áreas ROC (Receiver Operating Characteristic) de los doce sectores de la CFNR peripapilar y de los distintos sectores de espesor macular.

De los 12 sectores de la CFNR peripapilar, el sector con mayor área bajo la curva correspondió al sector inferior 6 (0,959, IC 95%: 0,906-0,986).

	AUC	IC 95%	P.C.OPT	S (%)	E(%)	VPP (%)	VPN (%)
CFNR1	0,85	0,774-0,909	68,5	46,67	100	100	98,87
CFNR2	0,85	0,773-0,908	63	40	100	100	98,73
CFNR3	0,717	0,627-0,795	44,5	11,11	100	100	98,13
CFNR4	0,764	0,678-0,837	50,5	35,56	100	100	98,64
CFNR5	0,935	0,875-0,972	71	66,67	100	100	99,29
CFNR6	0,959	0,906-0,986	87	76,67	100	100	99,5
CFNR7	0,922	0,859-0,963	93	81,11	100	100	99,6
CFNR8	0,743	0,655-0,818	45,5	30	100	100	98,5
CFNR9	0,601	0,507-0,689	39,5	21,11	100	100	98,34
CFNR10	0,8	0,717-0,867	48,5	32,22	100	100	98,57
CFNR11	0,888	0,818-0,938	87,5	64,44	100	100	99,24
CFNR12	0,862	0,787-0,918	68,5	34,44	100	100	98,61

Tabla 19: AUC: Area bajo la curva; IC: Intervalo de Confianza; P.C. OPT: Punto de Corte Optimo; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo. Datos analizados para una prevalencia de la enfermedad de 2,10%.

Analizando los distintos sectores maculares, el espesor correspondiente al sector inferior interno fue el que obtuvo un mayor área bajo la curva (0,881, IC 95%: 0,809-0,933).

	AUC	IC 95%	P.C.OPT	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
MAC FOVEA	0,636	0,543-0,721	209,5	2,22	100	100	97,95
MAC I-SUP	0,813	0,732-0,878	299,5	43,33	100	100	98,8
MAC E-SUP	0,812	0,730-0,877	251,5	34,44	100	100	98,61
MAC I-NAS	0,812	0,731-0,878	299,5	35,56	100	100	98,64
MAC E-NAS	0,879	0,807-0,931	269,5	44,44	100	100	98,82
MAC I-INF	0,881	0,809-0,933	291,5	57,78	100	100	99,1
MAC E-INF	0,865	0,791-0,921	252	64,44	100	100	99,24
MAC I-TEMP	0,843	0,765-0,903	289,5	53,33	100	100	99,01
MAC E-TEMP	0,855	0,780-0,913	244	52,22	100	100	98,99

Tabla 20: AUC: Área bajo la curva; IC: Intervalo de Confianza; P.C. OPT: Punto de Corte Óptimo; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo. Datos analizados para una prevalencia de la enfermedad de 2,10%.

Los puntos de corte óptimos representados previamente, corresponden a los analizados de forma matemática; como se puede observar, dicho punto de corte se corresponde con una especificidad del 100%, lo cual sería más útil para pruebas de screening donde se busca conocer la ausencia de enfermedad. Si lo que se desea es conocer la presencia de enfermedad, entonces se deberían buscar puntos de corte óptimos con un mayor valor de la sensibilidad. En el anexo I, se presentan los listados con los puntos de corte óptimos para cada variable, con sus sensibilidades, especificidades y valores predictivos, de los doce sectores de la CFNR peripapilar y los distintos sectores maculares. Se fijó la prevalencia de la enfermedad de glaucoma en la población en 2,1%, según datos bibliográficos⁶.

A continuación, se realizó un modelo de regresión logística ordinal para conocer cómo influye cada una de las distintas variables (sectores de la CFNR peripapilar y

espesor macular) en el glaucoma y conocer la probabilidad en la que se incrementa el riesgo de pasar de un estadio al inmediatamente superior de la enfermedad. En este caso, no fue posible realizar una discriminación entre los distintos estadios de la enfermedad ni tampoco estimar los parámetros diagnósticos (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), ya que no se conoce la prevalencia de la enfermedad por estadios en nuestro ámbito de estudio.

De cada parámetro, se obtiene un índice de impacto, en este caso Odds Ratio (OR), y su intervalo de confianza. El test de líneas paralelas permite valorar si el modelo establecido es fiable y, consecuentemente, si la misma probabilidad de pasar de un determinado estadio al inmediatamente superior es proporcional para todos los estadios de la enfermedad. El valor de p que permite establecer que el modelo es fiable debe ser $>0,05$.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos del modelo de regresión logística ordinal para los parámetros peripapilares.

	Valor	IC 95%	OR	IC OR 95%	Test de líneas paralelas (p)
CFNR1	-0,051	-0.068 - (-0.034)	0,95	0,934-0,966	0,729
CFNR2	-0,065	-0.088 - (-0.042)	0,937	0,915-0,958	0,288
CFNR3	-0,042	-0.077 - (-0.007)	0,958	0,925-0,993	0,045
CFNR4	-0,038	-0.062 - (-0.013)	0,962	0,939-0,987	0
CFNR5	-0,066	-0.085 - (-0.047)	0,936	0,918-0,954	0,624
CFNR6	-0,065	-0.082 - (-0.049)	0,937	0,921-0,952	0
CFNR7	-0,053	-0.067 - (-0.039)	0,948	0,935-0,961	0
CFNR8	-0,053	-0.078 - (-0.027)	0,948	0,924-0,973	0,443
CFNR9	-0,01	-0.031 - (0.011)	0,99	0,969-1,011	0,964
CFNR10	-0,062	-0.083 - (-0.040)	0,939	0,920-0,960	0,415
CFNR11	-0,042	-0.054 - (-0.030)	0,958	0,947-0,970	0,18
CFNR12	-0,051	-0.067 - (-0.035)	0,95	0,935-0,965	0,77

Tabla 21: Valor: Valor de la variable a estudio; IC: Intervalo de Confianza; OR: Odds Ratio, calculado como e^{valor} ; IC OR: Intervalo de Confianza del Odds Ratio, calculado como $e^{\text{IC } 95\%}$; (p): Valor de la significación estadística en el test de líneas paralelas.

Del presente análisis podemos extraer que, por cada micra que se incrementa el espesor de cualquiera de los sectores de la CFNR, la probabilidad de pasar de un estadio a otro de la enfermedad se multiplica por el valor de OR para dicho sector. Esto podrá aplicarse en el caso de que el valor p del test de líneas paralelas sea mayor de 0.05. Así, en el caso del sector superior doce de la CFNR, por cada micra que se incremente el espesor de dicho sector, la probabilidad de pasar de un estadio a otro de la enfermedad se multiplica por 0.95 siendo el modelo fiable (valor de p de líneas paralelas=0.77). Dicho modelo no se puede aplicar a los sectores 3, 4 6 y 7 de la CFNR ya que el valor de p del test de líneas paralelas es menor de 0.05.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos del modelo de regresión logística ordinal para los parámetros maculares.

	Location	IC 95%	OR	IC OR 95%	Test de líneas paralelas (p)
MAC FOVEA	-0,002	-0.014- (0 .010)	0,998	0,986-1,010	0,055
MAC I-SUP	-0,038	-0.053 - (-0.024)	0,962	0,948-0,976	0,095
MAC E-SUP	-0,044	-0.061 - (-0.027)	0,956	0,941-0,973	0,094
MAC I-NAS	-0,042	-0.059 - (-0.025)	0,958	0,943-0,975	0,446
MAC E-NAS	-0,053	-0.070 - (-0.035)	0,948	0,932-0,965	0,494
MAC I-INF	-0,04	-0.054 - (-0.026)	0,96	0,947-0,974	0,015
MAC E-INF	-0,041	-0.057 - (-0.026)	0,959	0,945-0,974	0,005
MAC I-TEMP	-0,037	-0.051 - (-0.022)	0,963	0,95-0,978	0,018
MAC E-TEMP	-0,039	-0.055 - (-0.023)	0,961	0,946-0,977	0,004

Tabla 22: Valor: Valor de la variable a estudio; IC: Intervalo de Confianza; OR: Odds Ratio, calculado como e^{valor} ; IC OR: Intervalo de Confianza del Odds Ratio, calculado como $e^{\text{IC } 95\%}$; (p): Valor de la significación estadística en el test de líneas paralelas.

Similar al resultado obtenido en el estudio de la CFNR, podemos decir que por cada micra que se incrementa el espesor de cualquiera de los sectores maculares, la

probabilidad de pasar de un estadio a otro de la enfermedad se multiplica por el valor de OR para dicho sector. Esto podrá aplicarse en el caso de que el valor p del test de líneas paralelas sea mayor de 0.05. Así, en el caso del sector interno superior macular, por cada micra que se incremente el espesor de dicho sector, la probabilidad de pasar de un estadio a otro de la enfermedad se multiplica por 0.962 siendo el modelo fiable (valor de p de líneas paralelas=0.095). Dicho modelo no se puede aplicar a los sectores inferiores y temporales ya que el valor de p del test de líneas paralelas es menor de 0.05.

8.2.2.2. *Análisis factorial en la perimetría automatizada*

El análisis factorial realizado en la presente tesis examinó los valores absolutos de los puntos umbral medidos en apostilbios (sin incluir el punto central), tanto para el hemisferio superior como para el hemisferio inferior.

El estadístico KMO dio un resultado de 0,857 para el análisis factorial de los puntos del hemisferio superior y un valor de 0,74 para el análisis factorial de los puntos del hemisferio inferior.

El análisis factorial determinó 4 factores o regiones del campo visual para el hemisferio inferior y 5 factores o regiones para el hemisferio superior. Asignó a cada uno de los 58 puntos umbral su región correspondiente del campo visual.

La varianza total acumulada que fue explicada con los 5 factores procedentes del análisis factorial fue de 85,8% para el hemisferio superior y la varianza total acumulada que fue explicada con los 4 factores del hemisferio inferior fue 84,64%.

Para el **Hemicampo superior**, el análisis factorial reveló una matriz rotacional de componentes con 5 regiones del campo visual (tabla 23). El **factor 1** comprendió los siguientes puntos: 2,6,7,8,10,13 y 14; el **factor 2** comprendió los puntos 16,17,18,21,22,26,27,28 y 29; el **factor 3** incluyó los puntos 19,23,24 y 25; el **factor 4** estaba formado por los puntos 1,4,5,9 y 12; y el **factor 5** comprendió los puntos 3,11,15 y 20 (figura 57).

La matriz rotacional de componentes para el **Hemicampo inferior**, mostró regiones del campo visual (tabla 24). El **factor 1** comprendió los puntos 33,34,37,38,39,40,43,45,48,49,51 y 57; el **factor 2** incluyó los puntos 47,50,52,53,54,55,56 y 58; el **factor 3** comprendió los puntos 31,32,36,42,44 y 59; el **factor 4** estaba formado por los puntos 35, 41 y 46 (figura 57).

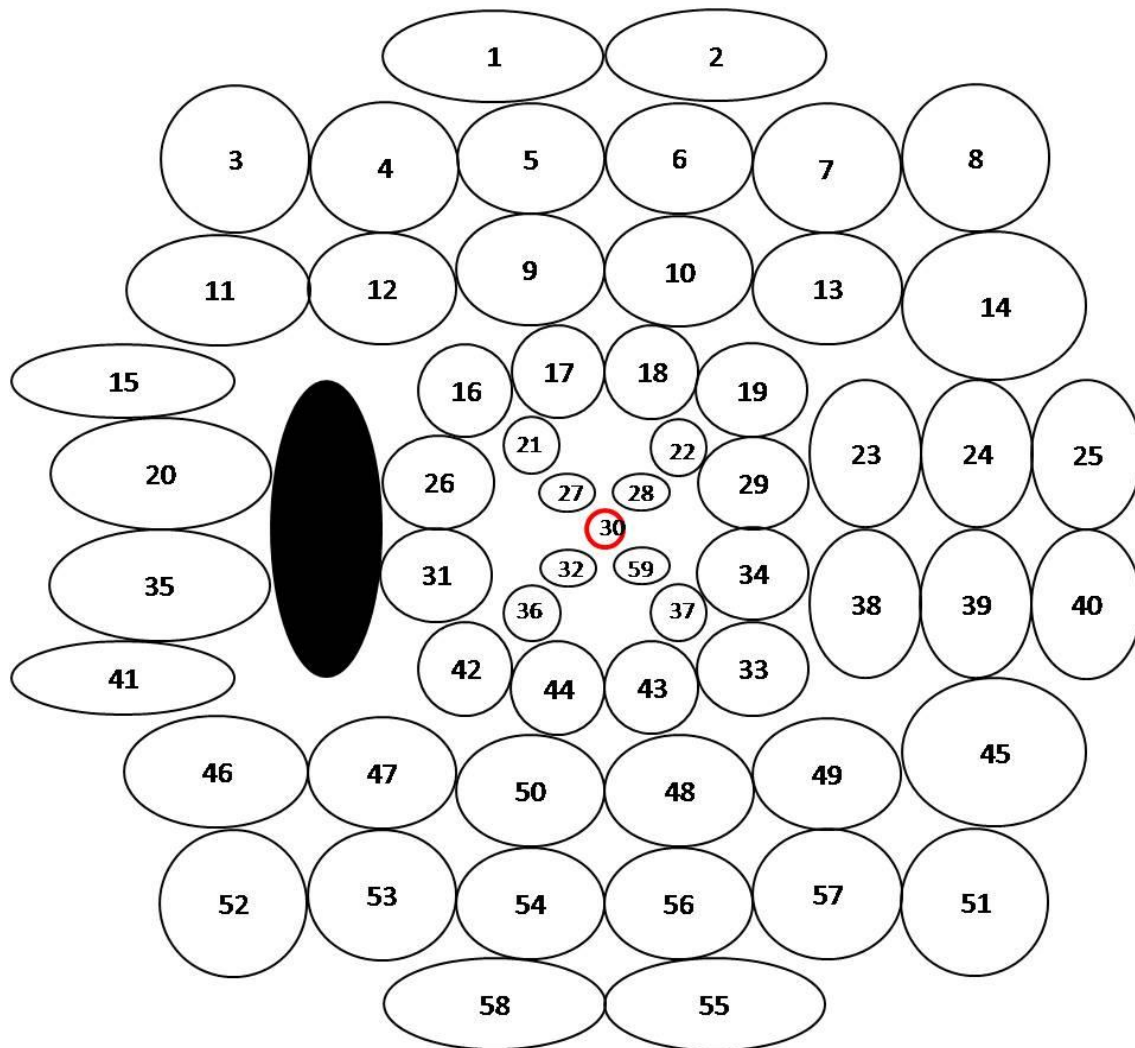


Figura 56: Numeración de los puntos de los campos visuales

	Componentes				
	1	2	3	4	5
Punto 1	,575	,066	,153	,615	,283
Punto 2	,875	,204	,131	,274	,162
Punto 3	,162	,132	,115	,555	,592
Punto 4	,449	,097	,142	,606	,454
Punto 5	,605	,105	,151	,655	,149
Punto 6	,875	,132	,114	,270	,167
Punto 7	,904	,203	,172	,166	,161
Punto 8	,784	,157	,353	,142	,142
Punto 9	,449	,283	,273	,726	,037
Punto 10	,777	,182	,321	,322	,109
Punto 11	,188	,229	,103	,320	,868
Punto 12	,356	,154	,279	,793	,138
Punto 13	,754	,227	,479	,273	,087
Punto 14	,688	,203	,524	,170	,137
Punto 15	,105	,209	,043	,060	,936
Punto 16	,248	,588	,263	,473	,146
Punto 17	,175	,908	,128	,183	,157
Punto 18	,169	,679	,560	,160	,106
Punto 19	,430	,363	,640	,363	,108
Punto 20	,190	,117	,079	,026	,857
Punto 21	,136	,922	,112	,162	,150
Punto 22	,155	,756	,522	,060	,066
Punto 23	,432	,232	,738	,302	,033
Punto 24	,376	,181	,774	,252	,088
Punto 25	,318	,242	,768	,103	,114
Punto 26	,217	,906	,085	,155	,142
Punto 27	,147	,855	,100	-,049	,160
Punto 28	,019	,666	,590	,046	,121
Punto 29	,174	,676	,613	,117	,054

Tabla 23: Componentes de la matriz rotacional para los puntos del hemicampo superior analizando los valores absolutos en apostilbios sin tener en cuenta el punto central.

	Componentes			
	1	2	3	4
Punto 31	,148	,313	,888	,184
Punto 32	,135	,303	,863	,090
Punto 33	,839	,137	,353	,241
Punto 34	,736	-,170	,504	,156
Punto 35	,221	,126	,128	,774
Punto 36	,126	,105	,892	-,055
Punto 37	,691	-,113	,554	,116
Punto 38	,891	,145	,182	,149
Punto 39	,889	,155	,128	,087
Punto 40	,864	,126	,122	,155
Punto 41	,277	,208	,069	,831
Punto 42	,359	,305	,771	,224
Punto 43	,721	,276	,488	,207
Punto 44	,322	,391	,820	,186
Punto 45	,907	,290	,168	,090
Punto 46	,062	,566	,247	,717
Punto 47	,231	,731	,464	,134
Punto 48	,689	,600	,215	,025
Punto 49	,893	,345	,169	,085
Punto 50	,397	,675	,424	-,023
Punto 51	,830	,356	,150	,100
Punto 52	-,034	,660	,187	,540
Punto 53	,094	,829	,122	,356
Punto 54	,297	,860	,177	,064
Punto 55	,615	,610	,198	,060
Punto 56	,590	,659	,205	,091
Punto 57	,790	,485	-,013	,045
Punto 58	,151	,791	,044	,275
Punto 59	,591	-,200	,641	,148

Tabla 24: Componentes de la matriz rotacional para los puntos del hemicampo inferior analizando los valores absolutos en apostilbios sin tener en cuenta el punto central.

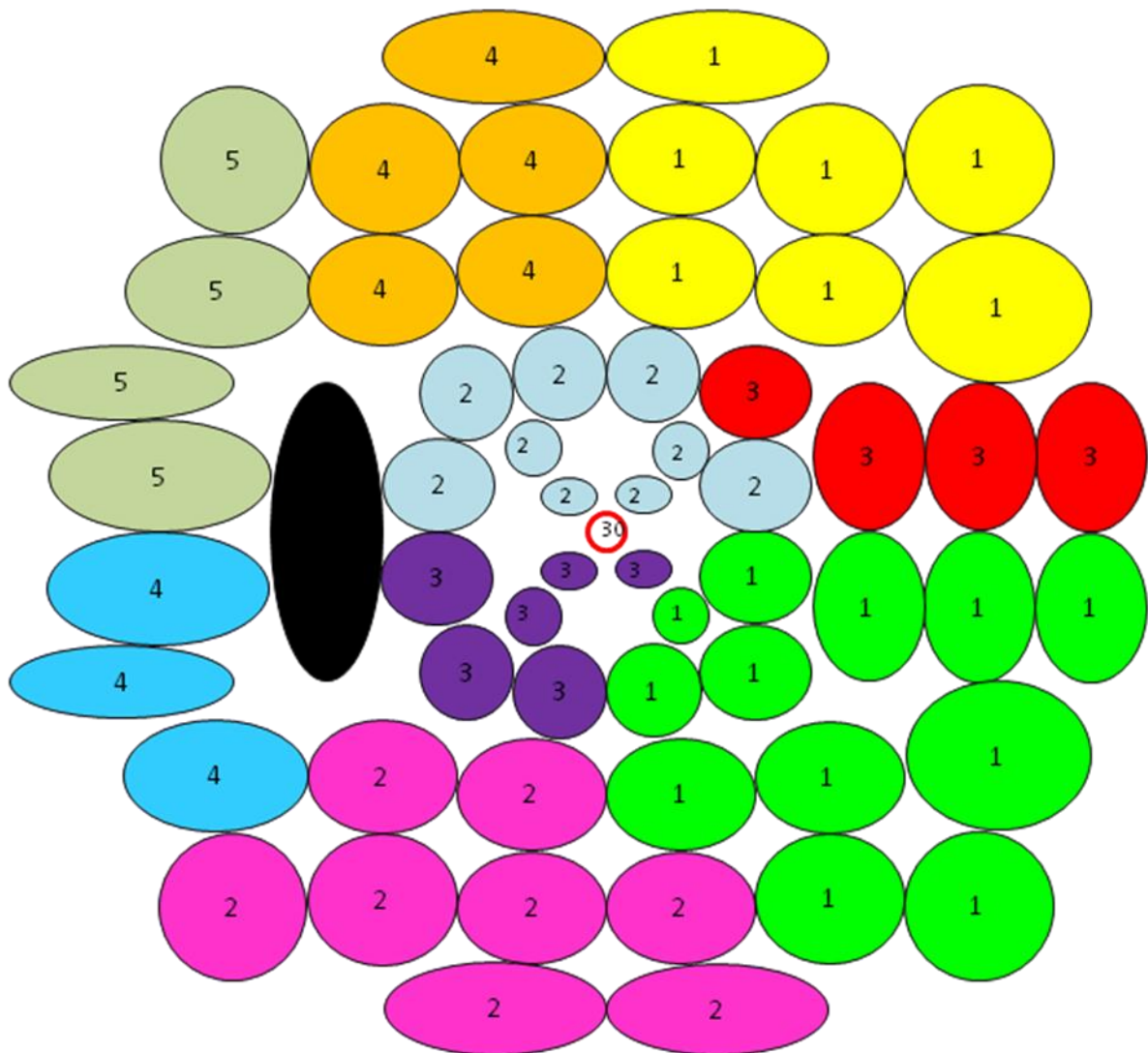


Figura 57: Regiones de puntos en los que el análisis factorial dividió el campo visual. 5 regiones para el hemisferio superior (definidas por los factores 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente) y 4 regiones para el hemisferio inferior (definidas por los factores 1, 2, 3 y 4 respectivamente).

8.2.2.3. *Correlación Perimetría-CFNR peripapilar*

Dado que las variables elegidas para el estudio siguieron una distribución normal; las medias de los valores de intensidad luminosa del estímulo en escala lineal (asb) de los puntos incluidos en cada región del campo visual (obtenidas por el análisis factorial), fueron correlacionados mediante el estadístico de Pearson con el resultado de los valores obtenidos del espesor de la CFNR mediante el Cirrus-HD.

La primera correlación examinó la correlación entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal, de cada región del hemisferio visual inferior sin contabilizar el punto central con la media del grosor de CFNR de los sectores superiores que analiza el Cirrus-HD, correspondiente a los sectores numerados como 9,10,11,12,1,2,y 3 en el grupo de los 90 GPAA.

La segunda correlación examinó la correlación entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal, de cada región del hemisferio visual superior sin contabilizar el punto central con la media del grosor de CFNR de los sectores inferiores que analiza el Cirrus-HD, correspondiente a los sectores numerados como 3,4,5,6,7,8 y 9 en el grupo de los 90 GPAA.

La tercera correlación examinó la correlación entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal, de cada región del hemisferio visual inferior sin contabilizar el punto central con la media del grosor de CFNR de los sectores superiores que analiza el Cirrus-HD, correspondiente a los sectores numerados como 9,10,11,12,1,2,y 3 en el grupo de los GPAA en estadio incipiente.

La cuarta correlación examinó la correlación entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal, de cada región del hemisferio visual

superior sin contabilizar el punto central con la media del grosor de CFNR de los sectores inferiores que analiza el Cirrus-HD, correspondiente a los sectores numerados como 3,4,5,6,7,8 y 9 en el grupo de los GPAA en estadio incipiente.

La quinta correlación examinó la correlación entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal, de cada región del hemisferio visual inferior sin contabilizar el punto central con la media del grosor de CFNR de los sectores superiores que analiza el Cirrus-HD, correspondiente a los sectores numerados como 9,10,11,12,1,2,y 3 en el grupo de los GPAA en estadio moderado.

La sexta correlación examinó la correlación entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo en escala lineal, de cada región del hemisferio visual superior sin contabilizar el punto central con la media del grosor de CFNR de los sectores inferiores que analiza el Cirrus-HD, correspondiente a los sectores numerados como 3,4,5,6,7,8 y 9 en el grupo de los GPAA en estadio moderado.

La séptima correlación examinó la correlación entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal, de cada región del hemisferio visual inferior sin contabilizar el punto central con la media del grosor de CFNR de los sectores superiores que analiza el Cirrus-HD, correspondiente a los sectores numerados como 9,10,11,12,1,2,y 3 en el grupo de los GPAA en estadio avanzado.

La octava correlación examinó la correlación entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal, de cada región del hemisferio visual superior sin contabilizar el punto central con la media del grosor de CFNR de los sectores inferiores que analiza el Cirrus-HD, correspondiente a los sectores numerados como 3,4,5,6,7,8 y 9 en el grupo de los GPAA en estadio avanzado

Correlación en el grupo de los 90 GPAA: primera y segunda correlaciones

		Grupo Inf 1	Grupo Inf 2	Grupo Inf 3	Grupo Inf 4
CFNR9	Correlación Pearson	-,033	-,135	,030	-,078
	P	,724	,142	,743	,398
CFNR10	Correlación Pearson	-,328	-,319	-,221	-,236
	P	,000	,000	,015	,009
CFNR11	Correlación Pearson	-,473	-,365	-,296	-,340
	P	,000	,000	,001	,000
CFNR12	Correlación Pearson	-,470	-,403	-,330	-,306
	P	,000	,000	,000	,001
CFNR1	Correlación Pearson	-,351	-,319	-,309	-,271
	P	,000	,000	,001	,003
CFNE2	Correlación Pearson	-,341	-,288	-,243	-,244
	P	,000	,001	,008	,007
CFNR3	Correlación Pearson	-,150	-,139	-,144	-,001
	P	,103	,130	,116	,991

Tabla 25: Correlación de Pearson entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor medio de la CFNR de cada uno de los sectores superiores medidos con el Cirrus-HD. Las correlaciones se realizaron de acuerdo a la distribución anatómica de la CFNR. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los sectores superiores de la CFNR medidos con el Cirrus-HD con las regiones inferiores del campo visual (tabla 25). Los sectores correspondientes a temporal (9) y nasal (3) del Cirrus-HD se correlacionaron tanto con las regiones superiores como las regiones inferiores del campo visual.

El espesor del sector 11 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,473$) con la región inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior.

		Grupo Sup 1	Grupo Sup 2	Grupo Sup 3	Grupo Sup 4	Grupo Sup 5
CFNR3	Correlación Pearson	-,034	-,076	-,024	-,038	,005
	P	,715	,410	,799	,684	,960
CFNR4	Correlación Pearson	-,220*	-,132	-,202*	-,240**	-,096
	P	,016	,149	,027	,008	,295
CFNR5	Correlación Pearson	-,510**	-,287**	-,477**	-,453**	-,322**
	P	,000	,001	,000	,000	,000
CFNR6	Correlación Pearson	-,591**	-,385**	-,565**	-,498**	-,321**
	P	,000	,000	,000	,000	,000
CFNR7	Correlación Pearson	-,522**	-,365**	-,534**	-,461**	-,300**
	P	,000	,000	,000	,000	,001
CFNR8	Correlación Pearson	-,241**	-,198*	-,280**	-,324**	-,163
	P	,008	,031	,002	,000	,076
CFNR9	Correlación Pearson	,008	-,004	-,060	-,047	-,053
	P	,927	,965	,516	,613	,568

Tabla 26: Correlación de Pearson entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor medio de la CFNR de cada uno de los sectores inferiores medidos con el Cirrus-HD. Las correlaciones se realizaron de acuerdo a la distribución anatómica de la CFNR. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los sectores inferiores de la CFNR medidos con el Cirrus-HD con las regiones superiores del campo visual (tabla 26). Los sectores correspondientes a temporal (9) y nasal (3) del Cirrus-HD se correlacionaron tanto con las regiones superiores como las regiones inferiores del campo visual.

El espesor del sector 6 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,591$) con la región superior 1 del campo visual del hemisferio superior.

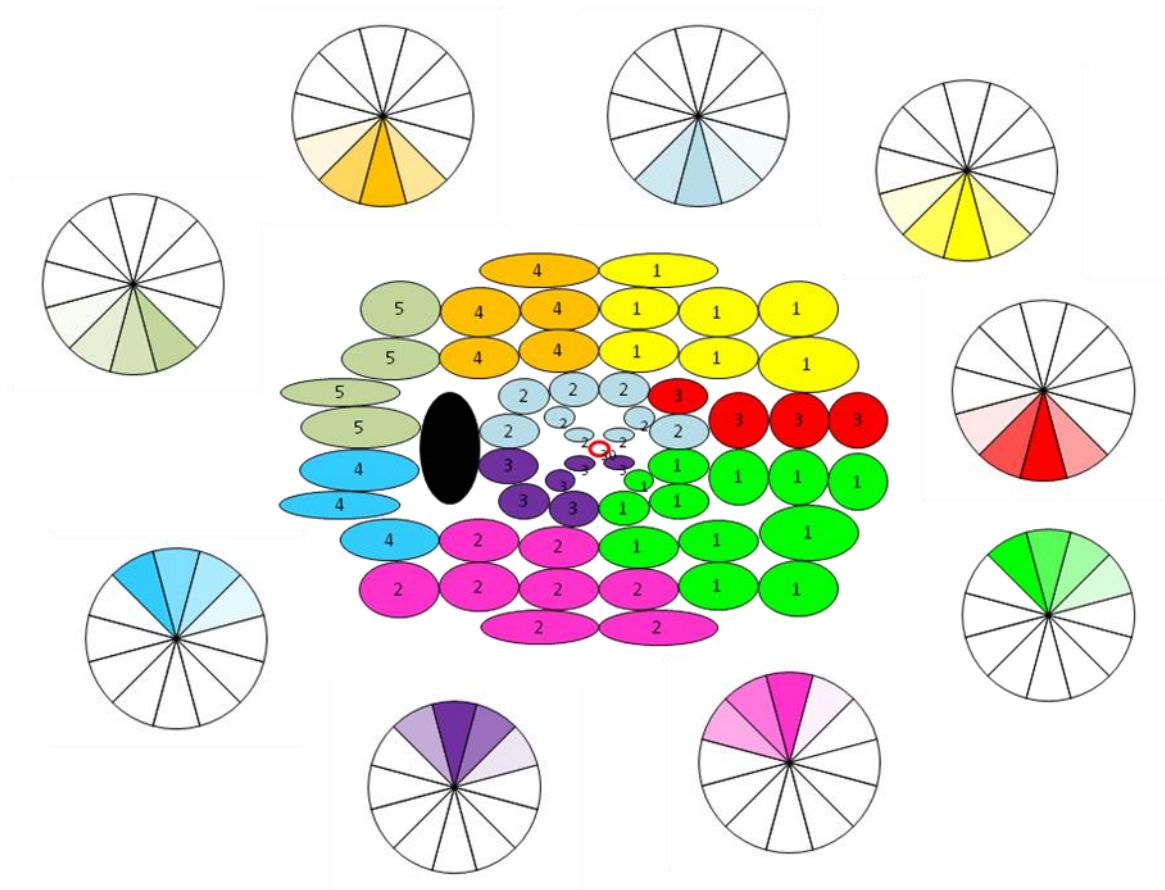


Figura 58: Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR de los diferentes sectores de la CFNR medida mediante Cirrus-HD en el grupo de los 90 GPAA. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

Correlación en el grupo de los GPAA en estadio incipiente: tercera y cuarta correlaciones

		Grupo Inf 1	Grupo Inf 2	Grupo Inf 3	Grupo Inf 4
CFNR9	Correlación Pearson	,417*	-,067	,185	,123
	P	,022	,725	,328	,519
CFNR10	Correlación Pearson	-,203	-,060	-,337	,297
	P	,282	,752	,069	,111
CFNR11	Correlación Pearson	-,577*	-,515*	-,397*	-,116
	P	,001	,004	,030	,542
CFNR12	Correlación Pearson	-,373*	-,422*	,029	-,311
	P	,043	,020	,880	,095
CFNR1	Correlación Pearson	-,114	-,209	,132	-,117
	P	,549	,269	,487	,538
CFNR2	Correlación Pearson	-,026	-,027	,096	-,055
	P	,891	,888	,614	,773
CFNR3	Correlación Pearson	,068	,116	,029	,015
	P	,721	,543	,880	,939

Tabla 27: Correlación de Pearson entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor medio de la CFNR de cada uno de los sectores superiores medidos con el Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio incipiente. Las correlaciones se realizaron de acuerdo a la distribución anatómica de la CFNR.

Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los sectores superiores de la CFNR medidos con el Cirrus-HD con las regiones inferiores del campo visual (tabla 27). Los sectores correspondientes a temporal (9) y nasal (3) del Cirrus-HD se correlacionaron tanto con las regiones superiores como las regiones inferiores del campo visual.

El espesor del sector 11 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,577$) con la región Inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior.

		Grupo Sup 1	Grupo Sup 2	Grupo Sup 3	Grupo Sup 4	Grupo Sup 5
CFNR3	Correlación	-,187	-,250	-,026	,213	,266
	Pearson					
CFNR4	Correlación	,166	-,158	-,013	,054	,192
	Pearson					
CFNR5	Correlación	-,127	,016	-,272	,065	,197
	Pearson					
CFNR6	Correlación	-,363	-,252	-,240	,044	,188
	Pearson					
CFNR7	Correlación	-,167	-,461	-,283	,223	,309
	Pearson					
CFNR8	Correlación	-,100	-,401	-,120	-,028	-,020
	Pearson					
CFNR9	Correlación	-,119	-,116	,112	,127	,036
	Pearson					
	P	,323	,182	,892	,259	,155
	P	,381	,405	,944	,777	,309
	P	,505	,935	,146	,732	,297
	P	,049	,179	,201	,818	,320
	P	,378	,010	,130	,237	,097
	P	,600	,028	,529	,883	,918
	P	,531	,541	,555	,503	,849

Tabla 28: Correlación de Pearson entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor medio de la CFNR de cada uno de los sectores inferiores medidos con el Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio incipiente. Las correlaciones se realizaron de acuerdo a la distribución anatómica de la CFNR. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los sectores inferiores de la CFNR medidos con el Cirrus-HD con las regiones superiores del campo visual (tabla 28). Los sectores correspondientes a temporal (9) y nasal (3) del Cirrus-HD se correlacionaron tanto con las regiones superiores como las regiones inferiores del campo visual.

El espesor del sector 7 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,461$) con la región superior 2 del campo visual del hemisferio superior.

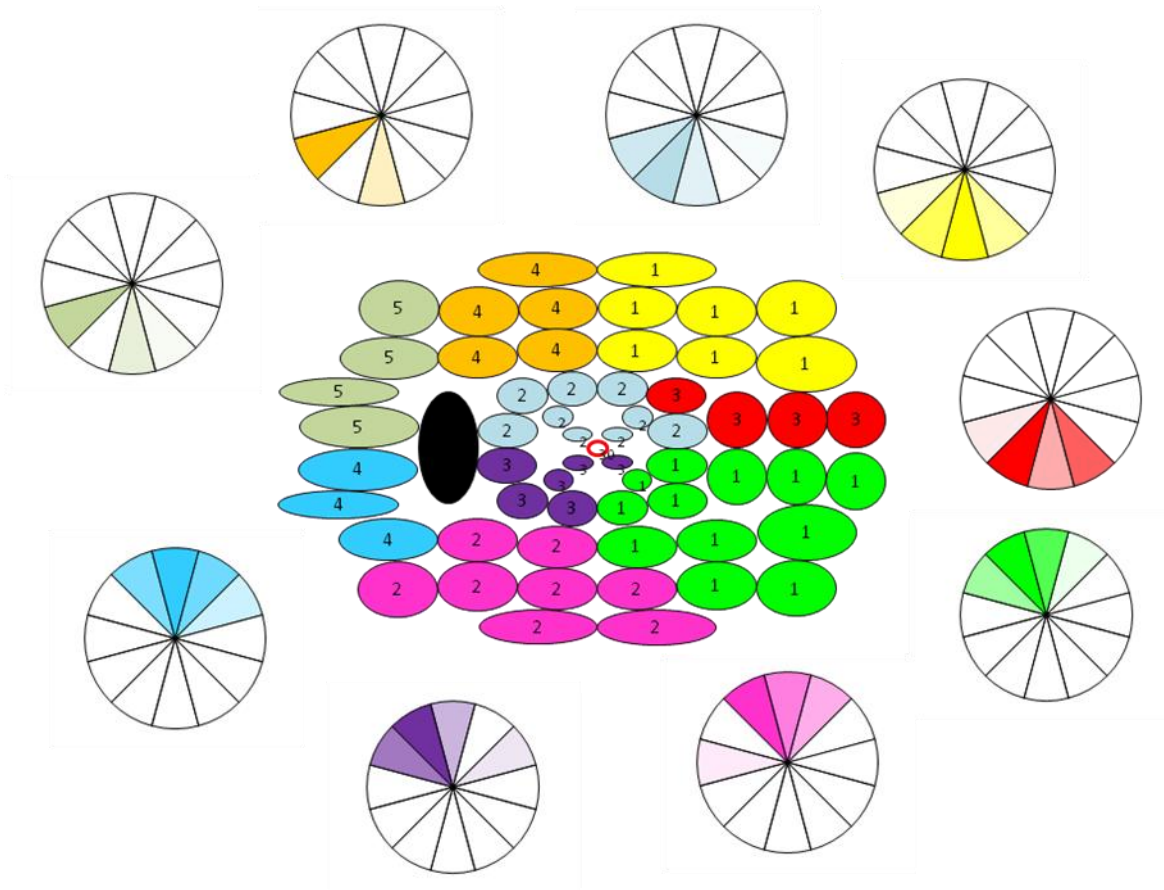


Figura 59: Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR de los diferentes sectores de la CFNR medida mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio incipiente. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

Correlación en el grupo de los GPAA en estadio moderado: quinta y sexta correlaciones

		Grupo Inf 1	Grupo Inf 2	Grupo Inf 3	Grupo Inf 4
CFNR9	Correlación Pearson	-,139	-,167	,496	-,188
	P	,463	,377	,005	,320
CFNR10	Correlación Pearson	-,224	-,260	-,337	-,222
	P	,234	,166	,069	,239
CFNR11	Correlación Pearson	-,359	-,226	-,232	-,151
	P	,051	,229	,216	,426
CFNR12	Correlación Pearson	-,252	-,220	-,266	-,289
	P	,179	,243	,155	,121
CFNR1	Correlación Pearson	-,120	-,218	-,112	-,410
	P	,529	,248	,557	,025
CFNR2	Correlación Pearson	-,167	-,195	-,011	-,562
	P	,377	,302	,953	,001
CFNR3	Correlación Pearson	,018	-,192	,080	-,175
	P	,924	,310	,673	,356

Tabla 29: Correlación de Pearson entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor medio de la CFNR de cada uno de los sectores superiores medidos con el Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio moderado. Las correlaciones se realizaron de acuerdo a la distribución anatómica de la CFNR. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los sectores superiores de la CFNR medidos con el Cirrus-HD con las regiones inferiores del campo visual (tabla 29). Los sectores correspondientes a temporal (9) y nasal (3) del Cirrus-HD se correlacionaron tanto con las regiones superiores como las regiones inferiores del campo visual.

El espesor del sector 2 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,562$) con la región Inferior 4 del campo visual del hemisferio inferior.

		Grupo Sup 1	Grupo Sup 2	Grupo Sup 3	Grupo Sup 4	Grupo Sup 5
CFNR3	Correlación Pearson	,290	,083	,352	,117	,040
	P	,121	,661	,056	,537	,835
CFNR4	Correlación Pearson	-,195	-,136	,103	-,274	-,282
	P	,302	,473	,590	,142	,131
CFNR5	Correlación Pearson	-,402	-,131	-,217	-,283	-,307
	P	,027	,492	,249	,129	,099
CFNR6	Correlación Pearson	-,227	-,318	-,194	-,152	-,002
	P	,229	,087	,305	,423	,990
CFNR7	Correlación Pearson	,024	-,184	-,009	-,138	-,056
	P	,902	,331	,964	,468	,770
CFNE8	Correlación Pearson	,300	-,188	,335	-,019	-,059
	P	,107	,319	,070	,920	,756
CFNR9	Correlación Pearson	,213	,060	-,048	,104	,033
	P	,259	,754	,801	,586	,863

Tabla 30: Correlación de Pearson entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor medio de la CFNR de cada uno de los sectores inferiores medidos con el Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio moderado. Las correlaciones se realizaron de acuerdo a la distribución anatómica de la CFNR. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los sectores inferiores de la CFNR medidos con el Cirrus-HD con las regiones superiores del campo visual (tabla 30). Los sectores correspondientes a temporal (9) y nasal (3) del Cirrus-HD se correlacionaron tanto con las regiones superiores como las regiones inferiores del campo visual.

El espesor del sector 5 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,402$) con la región superior 1 del campo visual del hemisferio superior.

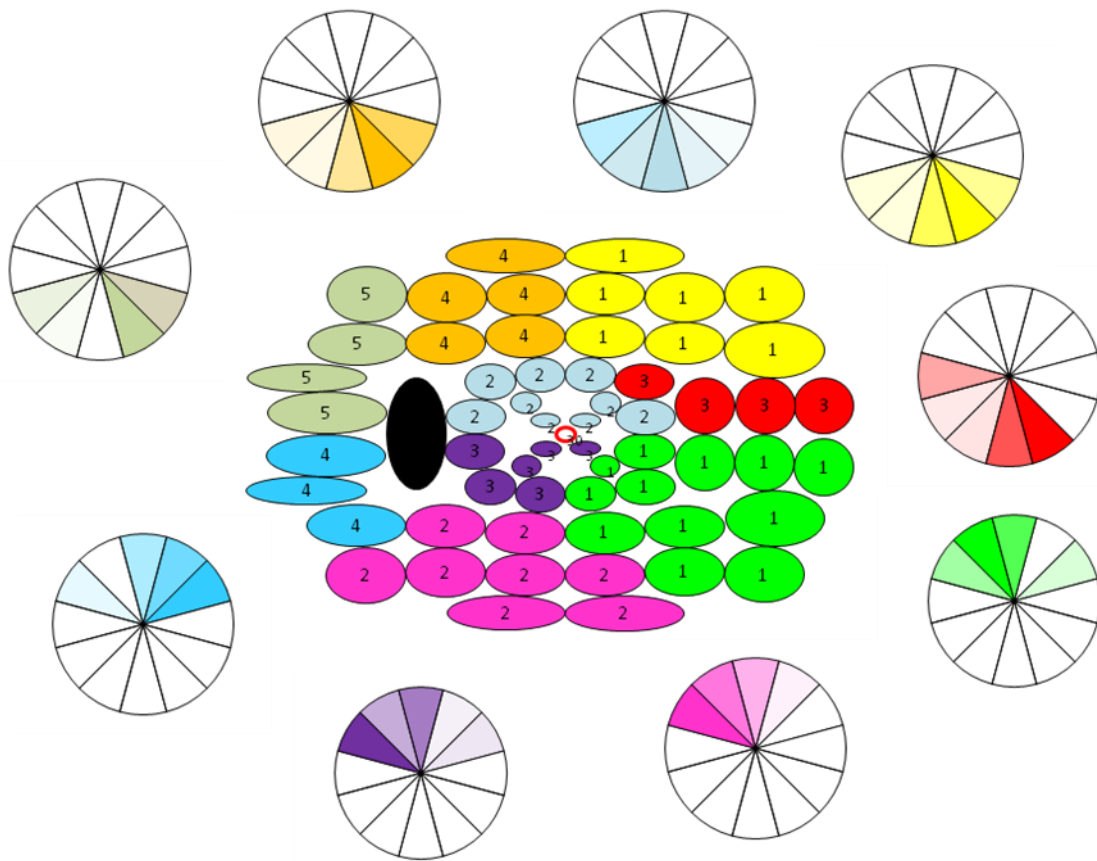


Figura 60: Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR de los diferentes sectores de la CFNR medida mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio moderado. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

Correlación en el grupo de los GPAA en estadio avanzado: séptima y octava correlaciones

		Grupo Inf 1	Grupo Inf 2	Grupo Inf 3	Grupo Inf 4
CFNR9	Correlación	,123	-,142	,209	-,019
	Pearson				
CFNR10	Correlación	-,073	-,203	,047	-,040
	Pearson				
CFNR11	Correlación	-,455	-,298	-,177	-,336
	Pearson				
CFNR12	Correlación	-,501	-,430	-,306	-,162
	Pearson				
CFNR1	Correlación	-,292	-,264	-,354	-,134
	Pearson				
CFNR2	Correlación	-,379	-,258	-,250	-,052
	Pearson				
CFNR3	Correlación	-,227	-,137	-,242	,174
	Pearson				
	P	,518	,454	,267	,919
	P	,702	,282	,804	,832
	P	,012	,109	,350	,070
	P	,005	,018	,100	,392
	P	,118	,159	,055	,479
	P	,039	,169	,183	,784
	P	,227	,471	,197	,357

Tabla 31: Correlación de Pearson entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor medio de la CFNR de cada uno de los sectores superiores medidos con el Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio avanzado. Las correlaciones se realizaron de acuerdo a la distribución anatómica de la CFNR. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los sectores superiores de la CFNR medidos con el Cirrus-HD con las regiones inferiores del campo visual (tabla 31). Los sectores correspondientes a temporal (9) y nasal (3) del Cirrus-HD se correlacionaron tanto con las regiones superiores como las regiones inferiores del campo visual.

El espesor del sector 12 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,501$) con la región Inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior.

		Grupo Sup 1	Grupo Sup 2	Grupo Sup 3	Grupo Sup 4	Grupo Sup 5
CFNR3	Correlación de Pearson	,140	,000	,062	,088	,160
		,461	,999	,744	,645	,399
CFNR4	Correlación de Pearson	-,131	-,077	-,361	-,149	,240
		,492	,686	,050	,433	,202
CFNR5	Correlación de Pearson	-,225	,059	-,210	-,348	-,128
		,231	,756	,266	,060	,501
CFNR6	Correlación de Pearson	-,619**	-,265	-,626**	-,504**	-,074
		,000	,158	,000	,004	,699
CFNR7	Correlación de Pearson	-,352	-,136	-,480**	-,360	-,010
		,056	,475	,007	,051	,960
CFNE8	Correlación de Pearson	,063	,095	-,165	-,255	,133
		,740	,619	,382	,174	,483
CFNR9	Correlación de Pearson	,156	,266	,130	-,063	-,039
		,410	,156	,493	,740	,839

Tabla 32: Correlación de Pearson entre la media de los valores de la intensidad luminosa del estímulo para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor medio de la CFNR de cada uno de los sectores inferiores medidos con el Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio avanzado. Las correlaciones se realizaron de acuerdo a la distribución anatómica de la CFNR. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los sectores inferiores de la CFNR medidos con el Cirrus-HD con las regiones superiores del campo visual (tabla 32). Los sectores correspondientes a temporal (9) y nasal (3) del Cirrus-HD se correlacionaron tanto con las regiones superiores como las regiones inferiores del campo visual.

El espesor del sector 6 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,626$) con la región superior 3 del campo visual del hemisferio superior.

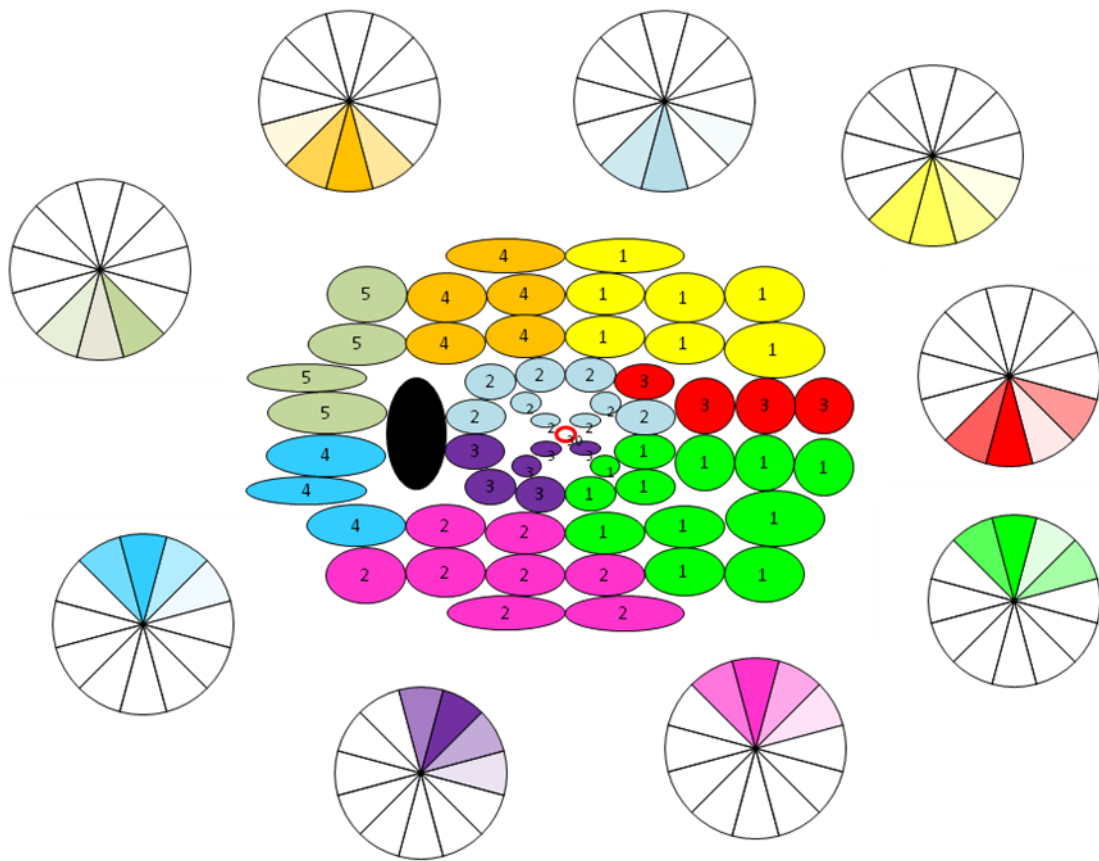


Figura 61: Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR de los diferentes sectores de la CFNR medida mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio avanzado. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

8.2.2.4. *Correlación CFNR Peripapilar-Mácula*

Dado que las variables elegidas para el estudio siguieron una distribución normal; las medias de los valores del espesor macular de cada sector, fueron correlacionadas mediante el estadístico de Pearson con el resultado de los valores obtenidos del espesor de la CFNR peripapilar mediante el Cirrus-HD.

La primera correlación examinó la correlación existente entre la media de los espesores maculares por sectores con la media del grosor de CFNR peripapilar, por sectores, obtenidos ambos con el Cirrus-HD en el grupo de los 90 GPAA.

La segunda correlación examinó la correlación existente entre la media de los espesores maculares por sectores con la media del grosor de CFNR peripapilar, por sectores, obtenidos ambos con el Cirrus-HD en el grupo de los GPAA en estadio incipiente.

La tercera correlación examinó la correlación existente entre la media de los espesores maculares por sectores con la media del grosor de CFNR peripapilar, por sectores, obtenidos ambos con el Cirrus-HD en el grupo de los GPAA en estadio moderado.

La cuarta correlación examinó la correlación existente entre la media de los espesores maculares por sectores con la media del grosor de CFNR peripapilar, por sectores, obtenidos ambos con el Cirrus-HD en el grupo de los GPAA en estadio avanzado.

Correlación CFNR peripapilar-espesor macular en el grupo de los 90 GPAA: primera correlación

		MAC FOV	MAC I-SUP	MAC E-SUP	MAC I-NAS	MAC E-NAS	MAC I-INF	MAC E-INF	MAC I-TEMP	MAC E-TEMP
CFNR1	Correlación Pearson P	-.015 .875	.350 ^{**} .000	.386 ^{**} .000	.318 ^{**} .000	.403 ^{**} .000	.364 ^{**} .000	.302 ^{**} .001	.342 ^{**} .000	.323 ^{**} .000
CFNR2	Correlación Pearson P	-.007 .943	.358 ^{**} .000	.402 ^{**} .000	.273 ^{**} .003	.367 ^{**} .000	.429 ^{**} .000	.386 ^{**} .000	.420 ^{**} .000	.427 ^{**} .000
CFNR3	Correlación Pearson P	.099 .281	.355 ^{**} .000	.365 ^{**} .000	.259 ^{**} .004	.289 ^{**} .001	.353 ^{**} .000	.319 ^{**} .000	.380 ^{**} .000	.381 ^{**} .000
CFNR4	Correlación Pearson P	.013 .890	.279 ^{**} .002	.339 ^{**} .000	.193 ^{**} .035	.314 ^{**} .000	.295 ^{**} .001	.313 ^{**} .001	.272 ^{**} .003	.281 ^{**} .002
CFNR5	Correlación Pearson P	.096 .295	.364 ^{**} .000	.417 ^{**} .000	.347 ^{**} .000	.482 ^{**} .000	.488 ^{**} .000	.499 ^{**} .000	.416 ^{**} .000	.435 ^{**} .000
CFNR6	Correlación Pearson P	.090 .329	.410 ^{**} .000	.451 ^{**} .000	.441 ^{**} .000	.561 ^{**} .000	.604 ^{**} .000	.553 ^{**} .000	.491 ^{**} .000	.488 ^{**} .000
CFNR7	Correlación Pearson P	.151 .101	.399 ^{**} .000	.391 ^{**} .000	.469 ^{**} .000	.597 ^{**} .000	.632 ^{**} .000	.600 ^{**} .000	.487 ^{**} .000	.461 ^{**} .000
CFNR8	Correlación Pearson P	.187 .041	.418 ^{**} .000	.314 ^{**} .000	.514 ^{**} .000	.587 ^{**} .000	.546 ^{**} .000	.428 ^{**} .000	.407 ^{**} .000	.293 ^{**} .001
CFNR9	Correlación Pearson P	.090 .328	.274 ^{**} .002	.225 ^{**} .013	.237 ^{**} .009	.248 ^{**} .006	.188 ^{**} .040	.112 ^{**} .221	.140 ^{**} .127	.147 ^{**} .109
CFNR10	Correlación Pearson P	.089 .331	.522 ^{**} .000	.606 ^{**} .000	.412 ^{**} .000	.514 ^{**} .000	.436 ^{**} .000	.411 ^{**} .000	.444 ^{**} .000	.464 ^{**} .000
CFNR11	Correlación Pearson P	.152 .097	.500 ^{**} .000	.604 ^{**} .000	.429 ^{**} .000	.517 ^{**} .000	.471 ^{**} .000	.377 ^{**} .000	.489 ^{**} .000	.504 ^{**} .000
CFNR12	Correlación Pearson P	.015 .873	.367 ^{**} .000	.449 ^{**} .000	.350 ^{**} .000	.435 ^{**} .000	.400 ^{**} .000	.347 ^{**} .000	.369 ^{**} .000	.366 ^{**} .000

Tabla 33: Correlación de Pearson entre la media de los espesores maculares por sectores con el espesor medio de los sectores de la CFNR peripapilar medidos con el Cirrus-HD en el grupo de los 90 GPAA. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los espesores medios de los sectores de CFNR peripapilar con los espesores medios de la región macular. El sector 7 de la CFNR fue el que presentó la correlación más fuerte con el espesor de la región macular inferior interna (r=0,632).

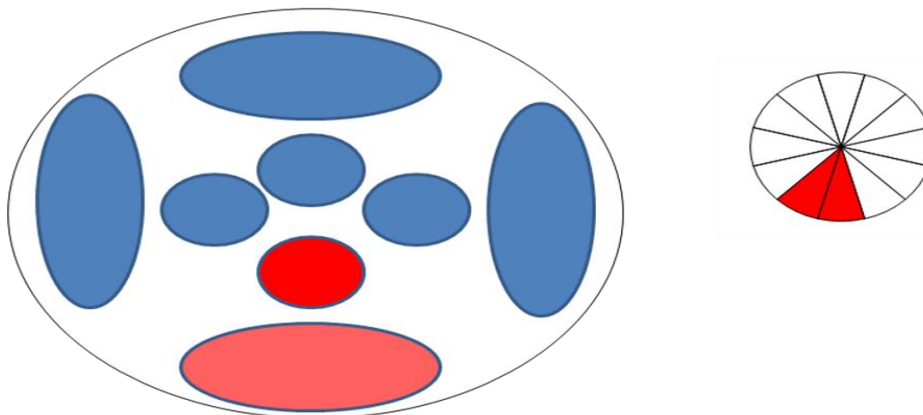


Figura 62: Relación entre el espesor en la región macular y el espesor de los diferentes sectores de la CFNR peripapilar medida mediante Cirrus-HD en el grupo de los 90 GPAA. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

Correlación CFNR peripapilar-espesor macular en el grupo de GPAA en estadio incipiente: segunda correlación

		MAC FOV	MAC I-SUP	MAC E-SUP	MAC I-NAS	MAC E-NAS	MAC I-INF	MAC E-INF	MAC I-TEMP	MAC E-TEMP
CFNR1	Correlación Pearson	-.194	.124	.353	-.152	.002	.009	.102	-.002	.160
	P	.304	.514	.055	.421	.990	.964	.593	.993	.399
CFNR2	Correlación Pearson	-.097	.066	.248	-.146	-.002	.141	.185	.116	.288
	P	.610	.729	.187	.441	.993	.458	.327	.541	.123
CFNR3	Correlación Pearson	-.020	.059	.051	.078	.071	.185	.307	.189	.324
	P	.917	.756	.788	.682	.710	.329	.099	.317	.080
CFNR4	Correlación Pearson	-.295	.020	.222	-.124	.029	-.100	.098	-.156	.057
	P	.114	.917	.238	.513	.880	.600	.605	.412	.766
CFNR5	Correlación Pearson	-.186	-.064	.153	-.163	-.004	.026	.156	-.064	.096
	P	.325	.737	.421	.390	.983	.893	.412	.738	.613
CFNR6	Correlación Pearson	-.132	.066	.349	-.065	.128	.258	.467*	.182	.411
	P	.487	.727	.059	.733	.499	.169	.009	.336	.024
CFNR7	Correlación Pearson	.176	.156	.181	.141	.262	.440*	.582*	.319	.381
	P	.352	.410	.338	.456	.163	.015	.001	.085	.038
CFNR8	Correlación Pearson	.604**	.537**	.204	.672**	.639**	.702**	.590**	.483**	.184
	P	.000	.002	.280	.000	.000	.000	.001	.007	.331
CFNR9	Correlación Pearson	.631**	.522**	-.040	.651**	.428**	.453**	.323	.393*	.028
	P	.000	.003	.835	.000	.018	.012	.082	.032	.881
CFNR10	Correlación Pearson	.150	.492**	.690**	.102	.208	.277	.184	.331	.347
	P	.428	.006	.000	.591	.269	.138	.330	.074	.060
CFNR11	Correlación Pearson	.205	.387*	.642**	.022	.052	.070	.085	.268	.438*
	P	.278	.035	.000	.907	.786	.713	.655	.152	.016
CFNR12	Correlación Pearson	.048	.115	.415*	-.044	.054	.042	.145	.077	.281
	P	.801	.546	.023	.818	.777	.824	.445	.685	.132

Tabla 34: Correlación de Pearson entre la media de los espesores maculares por sectores con el espesor medio de los sectores de la CFNR peripapilar medidos con el Cirrus-HD en el grupo de los GPAA en estadio incipiente. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los espesores medios de los sectores de CFNR peripapilar con los espesores medios de la región macular. El sector 8 de la CFNR fue el que presentó la correlación más fuerte con el espesor de la región macular inferior interna ($r=0,702$).

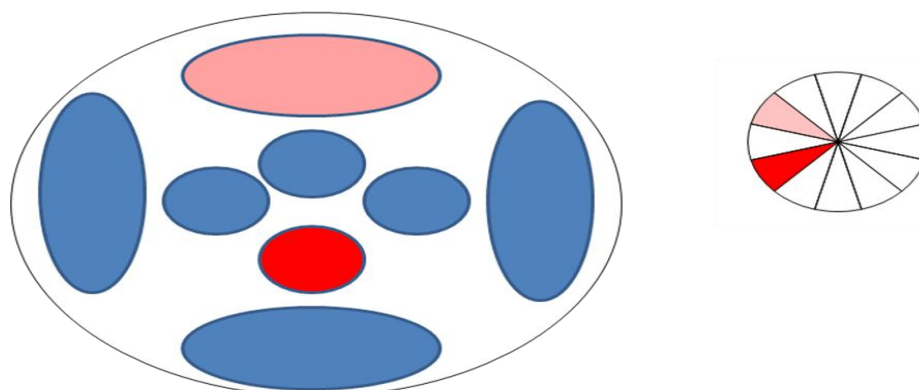


Figura 63: Relación entre el espesor en la región macular y el espesor de los diferentes sectores de la CFNR peripapilar medida mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio incipiente. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

Correlación CFNR peripapilar-espesor macular en el grupo de GPAA en estadio moderado: tercera correlación

		MAC FOV	MAC I-SUP	MAC E-SUP	MAC I-NAS	MAC E-NAS	MAC I-INF	MAC E-INF	MAC I-TEMP	MAC E-TEMP
CFNR1	Correlación Pearson	-,091	,338	,290	,332	,291	,297	-,121	,322	,361
	P	,633	,068	,119	,073	,118	,111	,524	,083	,050
CFNR2	Correlación Pearson	-,143	,246	,213	,126	,035	,339	,150	,355	,467**
	P	,451	,190	,259	,507	,856	,067	,428	,054	,009
CFNR3	Correlación Pearson	,030	,441*	,402*	,237	,236	,326	,036	,397*	,319
	P	,874	,015	,028	,208	,209	,079	,851	,030	,086
CFNR4	Correlación Pearson	-,117	,053	,188	-,083	,268	,164	,030	,085	,170
	P	,538	,783	,320	,663	,153	,388	,875	,655	,370
CFNR5	Correlación Pearson	-,032	-,056	,124	-,117	,142	-,003	,243	,025	,159
	P	,866	,771	,514	,540	,454	,988	,195	,896	,402
CFNR6	Correlación Pearson	,110	,043	,042	,213	,183	,204	,130	,223	,113
	P	,564	,823	,825	,259	,332	,278	,492	,237	,553
CFNR7	Correlación Pearson	,322	,092	,159	,286	,446*	,231	,092	,038	-,094
	P	,083	,627	,402	,125	,013	,220	,627	,844	,622
CFNR8	Correlación Pearson	-,302	,222	,060	,188	,384	,261	-,092	,099	-,016
	P	,104	,237	,751	,321	,036	,163	,630	,603	,932
CFNR9	Correlación Pearson	-,141	,273	,292	,021	,137	,174	-,108	,012	,048
	P	,458	,145	,117	,912	,470	,357	,571	,949	,801
CFNR10	Correlación Pearson	,112	,580**	,539**	,446*	,293	,323	,204	,420*	,248
	P	,554	,001	,002	,013	,117	,082	,279	,021	,187
CFNR11	Correlación Pearson	,055	,364*	,412*	,426*	,279	,380*	-,044	,377*	,362*
	P	,773	,048	,024	,019	,136	,038	,818	,040	,049
CFNR12	Correlación Pearson	-,201	,434*	,437*	,468**	,331	,349	-,110	,294	,265
	P	,286	,017	,016	,009	,074	,059	,562	,115	,157

Tabla 35: Correlación de Pearson entre la media de los espesores maculares por sectores con el espesor medio de los sectores de la CFNR peripapilar medidos con el Cirrus-HD en el grupo de los GPAA en estadio moderado. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los espesores medios de los sectores de CFNR peripapilar con los espesores medios de la región macular. El sector 10 de la CFNR fue el que presentó la correlación más fuerte con el espesor de la región macular interna superior ($r=0,580$).

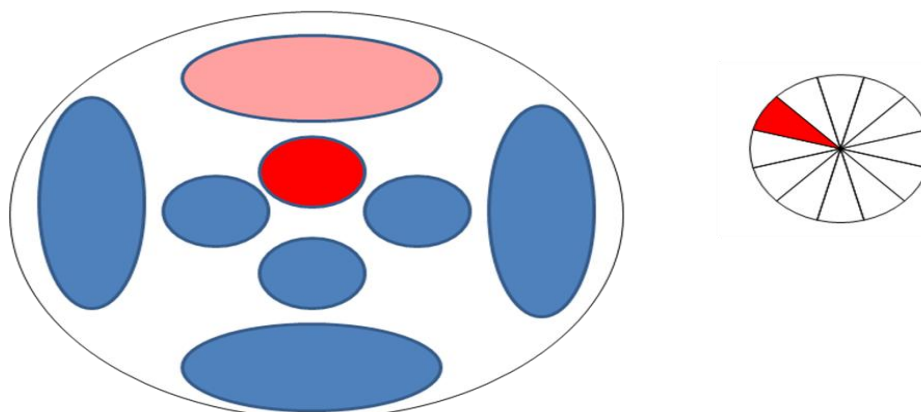


Figura 64: Relación entre el espesor en la región macular y el espesor de los diferentes sectores de la CFNR peripapilar medida mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio moderado. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

Correlación CFNR peripapilar-espesor macular en el grupo de GPAA en estadio avanzado: cuarta correlación

		MAC FOV	MAC I-SUP	MAC E-SUP	MAC I-NAS	MAC E-NAS	MAC I-INF	MAC E-INF	MAC I-TEMP	MAC E-TEMP
CFNR1	Correlación Pearson	,170	,180	,208	,331	,354	,064	-,008	,148	,001
	P	,369	,341	,270	,074	,055	,738	,966	,436	,996
CFNR2	Correlación Pearson	,122	,264	,353	,159	,260	,187	,273	,309	,198
	P	,520	,158	,055	,400	,165	,322	,145	,097	,293
CFNR3	Correlación Pearson	,151	,317	,426	,117	,149	,257	,318	,319	,319
	P	,427	,088	,019	,539	,433	,170	,087	,086	,086
CFNR4	Correlación Pearson	,466 ^{**}	,502 ^{**}	,575^{**}	,409 ^{**}	,352	,526 ^{**}	,519 ^{**}	,555 ^{**}	,387 ^{**}
	P	,009	,005	,001	,025	,057	,003	,003	,001	,035
CFNR5	Correlación Pearson	,218	,296	,371 [*]	,194	,225	,307	,364 [*]	,351	,271
	P	,247	,112	,044	,304	,232	,099	,048	,058	,147
CFNR6	Correlación Pearson	-,045	,090	,138	,096	,040	,136	-,013	,050	,010
	P	,812	,638	,467	,615	,833	,475	,944	,793	,959
CFNR7	Correlación Pearson	,082	,080	,134	,128	,107	,324	,150	,174	,191
	P	,667	,675	,479	,501	,575	,080	,429	,359	,311
CFNR8	Correlación Pearson	,043	,218	,262	,219	,314	,145	,104	,161	,168
	P	,823	,248	,162	,246	,091	,443	,585	,394	,375
CFNR9	Correlación Pearson	-,090	,222	,211	,268	,312	-,011	-,070	,116	,159
	P	,636	,238	,262	,152	,093	,953	,712	,540	,400
CFNR10	Correlación Pearson	,010	,252	,331	,253	,429	,007	,047	,240	,266
	P	,957	,178	,074	,178	,018	,970	,804	,202	,156
CFNR11	Correlación Pearson	,344	,347	,425 [*]	,386 [*]	,464 ^{**}	,155	,048	,377 [*]	,188
	P	,063	,060	,019	,035	,010	,414	,800	,040	,321
CFNR12	Correlación Pearson	,179	,084	,181	,092	,171	-,005	,089	,130	,024
	P	,343	,660	,340	,629	,365	,979	,640	,494	,899

Tabla 36: Correlación de Pearson entre la media de los espesores maculares por sectores con el espesor medio de los sectores de la CFNR peripapilar medidos con el Cirrus-HD en el grupo de los GPAA en estadio avanzado. Señalado en verde se encuentra la correlación más fuerte.

Se correlacionaron los espesores medios de los sectores de CFNR peripapilar con los espesores medios de la región macular. El sector 4 de la CFNR fue el que presentó la correlación más fuerte con el espesor de la región macular externa superior ($r=0,575$).

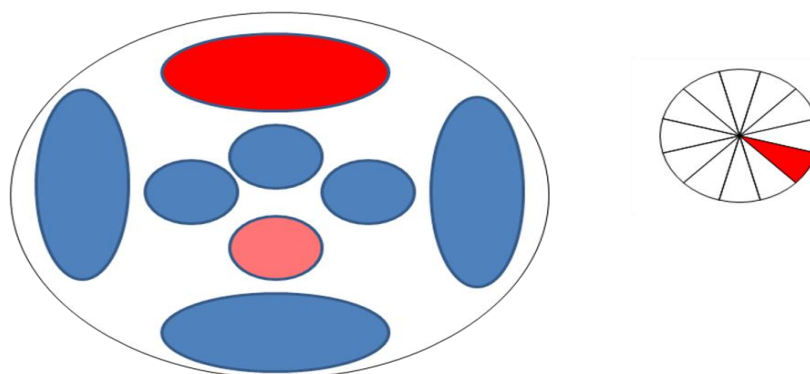


Figura 65: Relación entre el espesor en la región macular y el espesor de los diferentes sectores de la CFNR peripapilar medida mediante Cirrus-HD en el grupo de GPAA en estadio avanzado. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

9. DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

9.1. FASE 1: ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD: CIRRUS-SPECTRALIS

La tomografía de coherencia óptica se ha convertido en un instrumento con alta resolución de imagen en el análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina y la cabeza del nervio óptico. Desde el punto de vista práctico para que un instrumento diagnóstico pueda considerarse de utilidad en la clínica debe garantizar una alta reproducibilidad.

La primera fase de este estudio pretendía analizar la reproducibilidad de las medidas del grosor de la CFNR peripapilar y del grosor macular central con los tomógrafos de coherencia óptica de dominio espectral: Cirrus HD-OCT y Spectralis OCT, para, posteriormente, realizar el estudio de correlación estructura-función con el más reproducible.

En nuestro estudio hemos obtenido una elevada reproducibilidad en las mediciones de los espesores de la CFNR peripapilar, así como del espesor macular central, con ambos tomógrafos. Existen múltiples estudios que han analizado la reproducibilidad de estas medidas con los diferentes tomógrafos de coherencia óptica, considerándose, en la mayoría de ellos, que un Coeficiente de Correlación Intraclase (ICC) mayor de 0,75 (75%) es suficiente para afirmar que existe, entre las medidas, una alta reproducibilidad.^{164, 165, 171-175}

Nuestros resultados son coincidentes con los confirmados previamente por diversos autores donde se ha objetivado el cuadrante nasal como el menos reproducible

tanto en sujetos normales como en glaucomatosos y el cuadrante inferior como el más reproducible.^{164-167, 171}. Estos resultados son coherentes con la presencia de mayores espesores de la CFNR en los sectores inferiores y menores en los nasales y temporales.

Paunescu et al¹⁶⁸ objetivaron una mayor reproducibilidad si la exploración era realizada bajo midriasis farmacológica. En nuestro estudio, todas las exploraciones se realizaron bajo midriasis farmacológica. Sin embargo, en su población de referencia de sujetos normales se observó una mayor correlación en los sectores superiores (ICC del 84% en el correspondiente a las 11 horas y 85% a las 10 horas). Tann también obtuvo una mejor reproducibilidad tras dilatación farmacológica con Cirrus-HD, pero mínima con Spectralis¹⁷¹.

La diferencia en la reproducibilidad de exploraciones realizadas con fijación interna o externa fue calculada por Schuman et al¹⁶⁹, que mostraron mejores resultados en las llevadas a cabo mediante fijación interna. Del mismo modo, refirieron el sector nasal como el menos reproducible. En nuestro estudio hemos empleado el método de fijación interna para ambos tomógrafos.

En nuestro trabajo también hemos obtenido una alta reproducibilidad de las medidas, tanto del grosor de la CFNR como del grosor macular central; obteniendo valores para el ICC mayores, en la mayoría de los casos, de 0,8 (80%). Respecto a la reproducibilidad en el espesor macular, hemos encontrado ICC similares a otros estudios¹⁷⁵. También hemos obtenido una mayor variabilidad en la medida del sector nasal en el análisis por sectores de la CFNR y menor en el inferior.

En cuanto a las diferencias de variabilidad detectadas al comparar grupos de sujetos normales con casos de glaucoma, la mayoría de los estudios refieren mayor

variabilidad en el segundo grupo. Carpineto et al ¹⁷⁰ observaron un coeficiente de correlación intraclase (ICC) significativamente mayor en sujetos normales que en glaucomas, determinando una variabilidad intrapersonal mayor en los pacientes con glaucoma. El mismo resultado fue obtenido por Blumenthal et al ¹⁶⁶, que mostraron variabilidades intravisita e intersección significativamente mayores en los casos de glaucoma que en sujetos normales.

Sin embargo en nuestro estudio no aparecen diferencias estadísticamente significativas en la reproducibilidad entre pacientes glaucomatosos y no glaucomatosos. Quizá esto se deba a que nuestro estudio tiene una muestra de menor tamaño que los estudios en los que sí se ha encontrado dicha diferencia.

9.2. FASE 2: ESTUDIO DE CORRELACIÓN: PERIMETRÍA, CFNR PERIPAPILAR Y MACULAR

El glaucoma es una neuropatía óptica que cursa con una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina y que afecta aproximadamente al 2% de la población a partir de los 40 años. Para su diagnóstico podemos emplear métodos bien estructurales, que permiten detectar el daño anatómico presente en la capa de fibras nerviosas peripapilar y la estructura del nervio óptico, o bien métodos funcionales, los cuales evalúan el daño funcional del nervio óptico. Es por esta razón que, en los últimos años, han proliferado enormemente los estudios acerca de la relación entre estructura y función en el glaucoma.

Diversos estudios han sugerido que los cambios morfológicos clínicamente detectables secundarios al glaucoma, podrían aparecer en fases muy precoces de la enfermedad, incluso precediendo en el tiempo a la aparición de defectos funcionales¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, la naturaleza exacta de esta relación se vuelve más complicada.

Se ha establecido que es necesaria una pérdida estructural importante, empleando SD-OCT, antes de que aparezcan defectos en el campo visual. Empleando Cirrus OCT, se ha determinado que el espesor medio umbral de la CFNR para observar defecto campimétrico (estrategia Humphrey 24.2) es de 75,3 μm , lo que representa que se necesita una pérdida de un 17,3% del espesor de la CFNR para que aparezca un defecto en el campo visual (en comparación a individuos normales de la misma edad)

Existen actualmente muchas alternativas para evaluar la estructura haciendo énfasis principalmente en el disco y en la capa de fibras nerviosas. Así, las fotos estereoscópicas se han utilizado como seguimiento durante muchos años; más recientemente, han aparecido nuevos métodos de diagnóstico estructural como el HRT, el cual utiliza la tecnología de laser confocal para analizar de forma tridimensional la cabeza del nervio óptico, el reborde neural y la capa de fibras; la tomografía de coherencia óptica, OCT, que evalúa el disco óptico a nivel de la capa de fibras nerviosas; y, el GDx, el cual permite analizar la capa de fibras con la tecnología de polarimetría láser.

Dentro de las pruebas de evaluación funcional del glaucoma, la más utilizada es la perimetría automatizada convencional.

Una de las limitaciones que surgen a la hora de correlacionar estructura y función, es que ambas mediciones no comparten una escala común, dado que la sensibilidad visual se mide en decibelios (escala logarítmica) y el grosor de la CFNR se mide en micras (escala decimal). Dicha diferencia puede apreciarse en el valor cuantitativo de la pérdida fisiológica estructural y funcional, estimada en $0,36 \mu\text{m}/\text{año}$ y $0,056\text{dB}/\text{año}$ ²³⁰.

Durante décadas, los investigadores oftalmólogos han reconocido una relación entre la estructura del nervio óptico y su función en pacientes con glaucoma^{179,180}.

Diferentes estudios han intentado establecer mapas que relacionen estructura y función en glaucoma¹⁸¹⁻¹⁸⁹.

Uno de los mapas más completos fue el publicado por Garway-Heath¹⁸², en el cual, establecieron la relación anatómica entre regiones del campo visual, con el

programa SITA 24-2 del perímetro Humphrey, y regiones de la cabeza del nervio óptico relativas a los defectos de la CFNR evaluados con fotografías monocromáticas en un estudio retrospectivo, asignando manualmente a cada punto umbral del campo visual un punto de entrada en el nervio óptico. Creó un círculo de referencia de la cabeza del nervio óptico dividido en sectores de 30°, para posteriormente, superponerlos a las imágenes de la CFNR. El mapa se dividió en 6 sectores y a cada uno de los puntos de la malla perimétrica que se incluyeron en cada uno de los sectores se les asignó una agrupación en el campo visual.

A pesar de que el estudio ofrece un buen planteamiento, el método no cuantitativo de la evaluación de la CFNR mediante fotografía hace que sean necesario nuevos estudios que relacionen la función visual y la CFNR de forma cuantitativa y no cualitativa.

Posteriormente, han surgido más trabajos para estudiar la relación estructura-función en glaucoma, que emplean métodos más reproducibles y objetivos para la medida de la CFNR, como es la OCT.

Hood et al ¹⁸³ desarrollaron un modelo lineal para relacionar la pérdida de espesor de CFNR, objetivada con OCT, con la pérdida de sensibilidad en las diferentes agrupaciones de puntos del campo visual, basando su análisis en el mapa creado previamente por Garway-Heath. Correlacionaron, para cada ojo, la media del grosor de la CFNR del sector temporal inferior del disco (región entre 41-80^a) con la sensibilidad media del área perimétrica arcuata superior correspondiente, así como el sector temporal superior del disco (región entre 271-310^a) con el área perimétrica arcuata inferior. Comprobaron que existía una buena relación entre estructura y función en pacientes con glaucoma, pero se observó una correlación muy débil en individuos

sanos. Proponen que el grosor de la CFNR es proporcional al número de células ganglionares retinianas más un grosor no neuronal que se mantendrá constante a través de la edad y las diferentes fases de la patología glaucomatosa.

En un estudio posterior, Strouthidis y cols.¹⁸⁷ correlacionaron todas las parejas de puntos posibles del campo visual y, posteriormente, correlacionaron cada una de estas parejas con la teórica distancia angular de las proyecciones axonales de cada uno de estos puntos en la entrada del nervio óptico y con la distancia retiniana entre esos puntos. Objetivaron una fuerte correlación inversa entre las correlaciones de parejas de puntos y la distancia angular de entrada de los axones correspondientes a los puntos de estímulo en el campo visual y una correlación negativa más débil entre las sensibilidades de parejas de puntos de la perimetría y la distancia retiniana entre esos puntos.

Ferreras y col¹⁸¹ realizaron un estudio en pacientes con glaucoma con el objetivo de establecer un mapa relacionando los puntos del campo visual con las áreas correspondientes de la capa de fibras nerviosas medidas mediante OCT. Para el análisis estadístico se realizó un análisis factorial de la sensibilidad umbral de los diferentes puntos del campo visual para agruparlos en grupos de puntos que formarían parte del hemisferio superior o inferior. Posteriormente, se correlacionaron las agrupaciones de puntos con los diferentes sectores del OCT objetivándose una mayor correlación entre las regiones superiores del campo visual y las posiciones 6 y 7 horas del OCT.

Kanamori y col¹⁸⁵ realizaron un estudio retrospectivo donde se correlacionó el valor de la sensibilidad umbral de los puntos de la perimetría SITA standard 24-2 con el espesor de CFNR medido mediante OCT a través de un modelo de regresión cuadrática en 213 ojos con glaucoma de ángulo abierto. En este trabajo se estudió la relación de la

sensibilidad de puntos aislados o por regiones de puntos del campo visual, con el espesor de la CFNR dividido en 16 sectores iguales. Posteriormente, utilizando los datos de las correlaciones entre cada punto del campo visual y los 16 sectores del OCT, identificaron el punto del campo visual con mayor correlación con un sector determinado resultando, finalmente, nueve sectores del campo visual que se correlacionaron con nueve sectores de la CFNR del OCT.

Al igual que el mapa establecido por Garway-Heath ¹⁸², se estableció una correspondencia asimétrica entre las agrupaciones de puntos del campo visual y los sectores funcionales y, del mismo modo, las regiones estructurales inferiores fueron representadas por agrupaciones de mayor número de puntos del hemisferio visual superior. Una de las limitaciones del estudio es la mayor importancia otorgada a las correlaciones directas que a las correlaciones existentes entre los demás puntos umbral de la CFNR y que tampoco se tienen en cuenta las correlaciones entre los puntos umbral de la perimetría.

El siguiente trabajo que relacionó estructura-función se realizó, a diferencia de los comentados previamente, con la estrategia G1 del perímetro Octopus. Se relacionó el grosor de la CFNR medido mediante OCT y GDx y las 6 agrupaciones de puntos de la perimetría que había determinado Garway-Heath en el año 2000 ¹⁸² adaptando la malla G1. Los resultados mostraron una correlación significativa entre los valores de defecto medio de las diferentes agrupaciones medidas en decibelios (dB.) de valores umbral de la perimetría con la pérdida media porcentual de espesor de CFNR. La correlación más fuerte se encontró en el sector nasal-inferior del campo visual con su representación en ambas pruebas estructurales ¹⁹⁰.

Turpin y cols. ¹⁸⁶ llevaron a cabo un estudio donde se correlacionó la sensibilidad de cada punto del campo visual Medmont con los sectores de la cabeza del

nervio óptico con el empleo del HRT, obteniendo un mapa en el que cada punto del campo visual representaba un sector de HRT. En el mapa resultante solo se incluyeron las correlaciones que obtuvieron un nivel de significación estadística por lo que quedó incompleto debido a que a 13 puntos del campo visual no se les asignó un sector de la cabeza del nervio óptico.

Recientemente, Rayward y cols.¹⁹¹ han realizado un estudio de correlación entre dos pruebas estructurales (OCT, HRT) con una prueba funcional (Perimetría automatizada Octopus estrategia TOP G1) en 103 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Para la obtención tanto de los grupos de puntos del campo visual, como para los sectores de la CFNR se realizó también un análisis factorial. Obtuvieron una correlación mayor entre las áreas de puntos del hemicampo superior y el hemi-anillo inferior que entre las áreas de puntos del hemicampo inferior y hemi-anillo superior.

En la presente tesis doctoral hemos realizado una correlación estructura-función en pacientes con GPAA. Para el análisis del daño funcional se ha utilizado la perimetría Octopus TOP G1 y para la valoración estructural del glaucoma se ha utilizado el Cirrus-HD.

En nuestro estudio, previamente a la correlación entre agrupaciones de puntos del campo visual y la prueba estructural (OCT), se realizó un procedimiento estadístico similar al que presentó Ferreras en 2008 y Rayward en 2012. Las pruebas estructurales empleadas por este último fueron Spectralis SD-OCT y HRT II con el perímetro Octopus y por el primero Stratus OCT 3000 con el perímetro Humphrey.

La novedad que aparece en la presente tesis es el estudio realizado en los diferentes estadios del glaucoma

9.2.1. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos en nuestro estudio se seleccionaron entre los pacientes de la unidad de glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de forma prospectiva. Todos los estudios comentados previamente, incluyendo el nuestro, coinciden en ser estudios transversales.

Una vez que se comprobó que los pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, se les propuso participar en el estudio. Se les explicó detalladamente, se les respondió a las dudas surgidas y se les dio la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin perjuicio para su atención clínica en caso de necesitarla. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron pacientes diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto, de esta manera cualquier paciente con ángulo cerrado, sospecha de glaucoma o sospecha de cualquier forma de glaucoma secundario fue excluido del estudio. Solo los resultados de un ojo fueron incluidos. En pacientes en los que solo un ojo cumplía los criterios de inclusión, este ojo fue el ojo incluido a estudio y en los pacientes en los que ambos ojos cumplían los criterios de inclusión el ojo a estudio fue determinado de manera randomizada.

Entre los criterios de inclusión cabe destacar que el defecto de refracción debía ser menor a 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor a 2 dioptrías, ya que la miopía elevada se asocia a un aumento de la longitud axial la cual genera un cambio de amplificación; de tal forma que un cambio de la longitud axial de $\pm 1\text{mm}$

supone una amplificación de 5%, significando esto que en pacientes con una longitud axial mayor los puntos del campo visual están más separados unos de otros, pudiéndose producir alteraciones entre los diferentes puntos del campo visual y la parte del nervio óptico que se relaciona con cada punto ¹⁹².

No se realizó ningún análisis de tamaño muestral para el desarrollo de este estudio. Se incluyó un número de pacientes lo suficientemente grande como para que la muestra siguiera una distribución normal.

La base de datos fue diseñada de tal forma que permitiera procesar de forma correcta todos los datos con los programas estadísticos. Se establecieron las variables cuantitativas y cualitativas y se codificaron de forma correcta para un análisis posterior adecuado. Las variables correspondientes a los valores perimétricos se exportaron de manera computarizada desde el perímetro; las variables correspondientes a la OCT se anotaron manualmente desde la pantalla de análisis de datos del ordenador; así, se fueron incorporando de manera sucesiva a la base de datos.

9.2.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

La población a estudio tuvo un número suficiente de pacientes glaucomatosos para que siguieran una distribución normal, tal y como se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y por lo tanto, los estadísticos usados fueron test paramétricos.

En el presente estudio solo fueron incluidos pacientes con GPAA, para así obtener unos datos menos influenciados por el comportamiento de otros tipos de glaucoma en cuanto a la progresión. En el resto de los estudios anteriormente mencionados ^{181, 182, 184-186}, excepto en el trabajo de Rayward, no se utilizó un criterio diagnóstico tan restrictivo permitiéndose la inclusión a estudio de pacientes con glaucoma secundario, incluso en uno de los estudios se incluyeron también pacientes con hipertensión ocular ¹⁸⁶.

Es importante tener en cuenta, en este tipo de estudios donde se correlaciona la estructura y la función de pacientes glaucomatosos, la variación de la sensibilidad retiniana medida con perimetría y la disminución del espesor de CFNR que conlleva el paso de los años. Así, en la CFNR los axones de las células ganglionares son sustituidos por tejido no neural ¹⁹³. Esta disminución, tanto de la sensibilidad retiniana como de la CFNR, puede influir en las correlaciones estructura-función. En nuestro estudio se utilizaron los valores absolutos tanto de los valores umbral de la perimetría como de la prueba estructural, por lo que no se tuvo en cuenta la edad en las diferentes correlaciones estructura-función.

El rango de edad que presentaron los 90 sujetos con GPAA en nuestro estudio fue entre 45 y 85 años de edad; estableciéndose una media de 73,6 (DS 10,36 años). De los estudios que desde 2000 ^{181, 182, 184-186, 191} han presentado un mapa de correlación

estructura-función solo tres reflejan la media de la edad de los pacientes que se sometieron a dichos trabajos. El estudio realizado por Ferreras y cols.¹⁸¹ donde la media de edad fue de 64,5 años, el estudio realizado por Rayward¹⁹¹ con una media de edad de 68,3 años y el de Kanamori y cols.¹⁸⁵ con 51,5 años de edad.

El 32.2% de los pacientes con glaucoma estudiados fueron varones y el 67.7% mujeres. Este dato solo lo podemos comparar con Rayward¹⁹¹, donde existía una distribución similar. Esta diferencia encontrada no se consideró que pudiese influir de alguna manera en los datos del estudio.

La MAVC promedio en nuestro estudio de los 90 GPAA fue de 0,64 medido en escala decimal, esta MAVC estuvo en consonancia con los demás estudios los cuales presentaban como criterio de exclusión una AVMC menor de 0,5 en escala decimal^{181, 182, 184-186, 191}.

La media de los resultados obtenidos en la perimetría de los 90 GPAA fue de un DM promedio de 9,89 dB y un LV promedio de 46,09. La perimetría utilizada para este estudio fue una perimetría Octopus, al igual que Rayward¹⁹¹. En el resto de estudios se ha empleado una perimetría Humphrey con una malla 24-2^{181, 182, 184} una perimetría Humphrey con una malla 30-2¹⁸⁵ y una perimetría Medmont¹⁸⁶.

Los resultados de DM obtenidos en una perimetría Octopus con estrategia TOP y una perimetría Humphrey SITA FAST se correlacionan¹⁹⁴ entre si, y esta correlación es mayor si se aplican las fórmulas de conversión¹⁹⁵ entre los valores de los dos tipos de perimetría. En el presente estudio solo se utilizó perimetría Octopus con estrategia TOP y los valores resultantes de los exámenes no se convirtieron a los valores esperados si se hubiera realizado una perimetría Humphrey.

9.2.3. ANÁLISIS FACTORIAL EN LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA

González de la Rosa y cols.¹⁹⁶, con el programa 32 del perímetro Octopus 1-2-3, analizaron las correlaciones entre los diferentes puntos de la perimetría por medio de un análisis de regresión lineal entre los 10 puntos que rodeaban la mancha ciega y el resto de puntos de la perimetría. Obtuvieron un mapa de correlación entre la función de la perimetría y la distribución anatómica de los axones de las células ganglionares a la entrada en el nervio óptico. A diferencia de nuestro estudio, ellos no emplean ninguna prueba estructural y admiten que la sensibilidad de los puntos alrededor de la mancha ciega presenta una correlación topográfica exacta con la morfología de la cabeza del nervio óptico.

En el presente trabajo, los puntos de la perimetría se agruparon en diferentes grupos de puntos, aplicando un análisis estadístico de tipo factorial. Dicho análisis factorial agrupaba los puntos umbral del campo visual que estuvieran relacionados entre sí.

En el grupo de publicaciones donde se representa un mapa de estructura función^{181, 182, 184-186, 191} se agrupan los puntos del campo visual de manera diferente en cada caso, como se ha expuesto previamente.

Los dos estudios donde se ha realizado una agrupación de los puntos umbral de la perimetría mediante un análisis factorial, como en el nuestro, son los realizados por Ferreras¹⁸¹ y Rayward¹⁹¹. La ventaja de establecer los grupos de puntos umbral de esta manera es que la agrupación no está sometida al conocimiento anatómico de la CFNR ni a sus relaciones con el campo visual. Además, tanto las relaciones directas como las indirectas entre los diferentes puntos umbral son valoradas por el análisis estadístico.

En cuanto a los resultados obtenidos, lo primero que se analiza es el estadístico KMO, que predice si los datos de la muestra se relacionan adecuadamente con el factor. Para continuar con el proceso de análisis factorial es recomendable que el KMO sea superior a 0,60.

El análisis factorial que a continuación se describe es el que se ha empleado para realizar todas las correlaciones con los resultados obtenidos de la OCT. Los valores analizados de la perimetría son los valores absolutos de la sensibilidad medida en apostilbios sin incluir al punto central. El punto central no ha sido incluido porque el análisis llevado a cabo diferenció el hemisferio superior por un lado y el hemisferio inferior por otro lado.

La determinación de estudiar los valores absolutos en apostilbios fue estipulada de esta manera ya que las correlaciones han sido llevadas a cabo con los valores absolutos de la prueba estructural realizada (OCT). De esta manera, las correlaciones se realizan con variables medidas en escala lineal.

En nuestro estudio se obtuvieron dos valores de KMO, uno para el hemisferio superior y otro para el hemisferio inferior, ya que, cada hemisferio fue estudiado de forma independiente. Los valores de 0,857 y 0,74 para el análisis factorial de los puntos del hemisferio superior e inferior respectivamente, aseguraron una buena adecuación de los valores de la muestra. Estos valores de KMO son ligeramente inferiores a los descritos por Ferreras y cols.¹⁸¹ (0,927 y 0,919 respectivamente) donde se empleó el perímetro Humphrey, y más similares a los descritos por Rayward¹⁹¹ (0,803 y 0,774 respectivamente) que empleó Octopus como en el presente estudio.

En principio se fijó en 5 el número máximo de factores para el análisis factorial y éste determinó cinco factores o regiones del campo visual para el hemisferio superior y cuatro factores para el hemisferio inferior. En perimetría Octopus malla G1 se

estudian 59 puntos, como el punto central quedó excluido del análisis factorial, este asignó a los 58 puntos restantes su región correspondiente del campo visual.

La varianza total acumulada explicada con estos cinco factores del análisis factorial en el hemisferio superior fue de 85,8%. Para el hemisferio inferior la varianza total explicada de los cuatro factores de análisis factorial fue 84,6%, lo cual fue considerado como un resultado satisfactorio, dado que al inicio del estudio se fijó el valor de 80% como la mínima varianza total explicada. Estos resultados son casi idénticos a los obtenidos por Ferreras¹⁸¹ y Rayward¹⁹¹ en donde la varianza total explicada por hemisferio fue de 86,7% y 86,4% por Ferreras y 84,5% y 87,7% por Rayward respectivamente.

La distribución de las regiones del campo visual fue asimétrica en el hemisferio superior e inferior. Este hecho está en consonancia con lo ya publicado previamente en el estudio de Ferreras¹⁸¹ y Rayward¹⁹¹.

Comparando el mapa de agrupación de puntos umbral del estudio realizado por Ferreras¹⁸¹ y Rayward¹⁹¹ en sus respectivos estudios, con el mapa que presentamos en el presente estudio se pueden observar que existen ciertas diferencias.

En el estudio de Ferreras y cols.¹⁸¹ en el hemisferio superior ninguna de las agrupaciones de puntos umbral atravesaba la línea vertical media, sin embargo, en el presente estudio se observa una agrupación de puntos en el hemisferio superior que atraviesa la línea media (grupo dos del hemisferio superior, figura 57), del mismo modo que ocurre en el estudio de Rayward¹⁹¹. Similar al mapa de Rayward¹⁹¹, encontramos una agrupación central superior (los puntos más cercanos a la fóvea en el hemisferio superior). En ese mismo área, en el mapa propuesto por Ferreras y cols.¹⁸¹ se encuentran tres agrupaciones con al menos uno de sus puntos.

Comparando los hemicampos inferiores, en nuestro mapa y en el de Rayward¹⁹¹, existen cuatro agrupaciones de puntos en contraposición con las cinco agrupaciones propuestas por Ferreras y cols.¹⁸¹.

Probablemente parte de las diferencias observadas encontradas con el mapa de Ferreras¹⁸¹ y las similitudes halladas con el mapa de Rayward¹⁹¹, se deban a la estrategia utilizada en ambos casos.

Nuestro estudio, al igual que el de Rayward¹⁹¹, se realizó con la estrategia de TOP, cuyo funcionamiento está claramente definido. En esta estrategia el resultado de los valores umbrales depende tanto de la sensibilidad establecida para ese punto en concreto como de las sensibilidades de los cuatro puntos que la rodean, esta es la razón por la cual en pacientes con un escalón nasal, dicho escalón se ve suavizado cuando es estudiado con la estrategia TOP. Otra de las consecuencias de esta metodología es que en pacientes con defectos neuro-oftalmológicos, dichos defectos no son tan bien representados como con la estrategia SITA debido a que el resultado de los valores umbral de la perimetría es el resultado de la interpolación de los valores contiguos entre sí, independientemente de si pertenecen a cuadrantes diferentes, por ello la estrategia TOP representa mejor los defectos glaucomatosos que los defectos neuro-oftalmológicos.

Tras comparar los mapas resultantes en estos estudios, se puede plantear la hipótesis de que el algoritmo seguido por SITA probablemente realiza inferencias intra-cuadrantes, pero no inter-cuadrantes. Esto tiene como resultado la mejor definición de los defectos neuro-oftalmológicos que la estrategia TOP, pero por otro lado si fuese cierto que las inferencias se realizan intra-cuadrante y no inter-cuadrante, la utilidad para la evaluación de defectos glaucomatosos no sería tan acertada como con la estrategia TOP.

Como punto en común, los tres mapas presentan una distribución asimétrica de las regiones del campo visual debido a que la distribución de las células ganglionares y axones de la CFNR y por tanto, sus campos receptores, dependen de la forma e inserción del nervio óptico, así como de la morfología de la excavación glaucomatosa¹⁹⁷.

Una de las limitaciones que presenta el análisis factorial es que no es capaz de identificar causalidad, sino que solo es capaz de organizar los datos y reducir las variables. En todos los campos visuales obtenidos mediante el análisis factorial los puntos que se agruparon en los diferentes grupos fueron puntos contiguos, esta característica ya había sido observada previamente por los diferentes estudios^{181,182,185}.

9.2.4. PARÁMETROS OBTENIDOS CON OCT

Los avances en la OCT en los últimos años, la han convertido en un método de diagnóstico estructural y herramienta de seguimiento de pacientes muy empleada en el glaucoma. La nueva generación de OCT de dominio espectral, tiene la ventaja de poder medir ecos luminosos con diferentes retrasos de modo simultáneo lo que aumenta la velocidad de adquisición de la imagen y proporciona imágenes de mayor resolución y más reproducibles. El aumento de la velocidad de adquisición de la imagen reduce los artefactos producidos por el movimiento ocular y mejora la delimitación de las distintas capas de la retina. La tomografía de dominio espectral proporciona unas imágenes de una calidad que permite diferenciar las distintas capas neuronales de la retina, incluyendo la capa de células ganglionares, los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) ⁸⁰⁻⁸³.

También se ha estudiado el papel del grosor macular en el diagnóstico del glaucoma, ya que la pérdida de células ganglionares en el glaucoma también se produce en el polo posterior donde esas células constituyen el 30-35% del grosor retiniano a nivel macular. Esta reducción es atribuible, principalmente, a la pérdida de células ganglionares y de fibras nerviosas ¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

El Cirrus HD-OCT para el análisis de la papila examina un cubo de 200x200 líneas en 1,6 segundos con una resolución en torno a las 5 μ . De este cubo extrae 256 puntos a lo largo del círculo de cálculo de 3,46 mm, centrado automáticamente en la papila, que componen la imagen tomográfica. Para el análisis macular emplea el cubo macular 512x128 que genera un cubo de datos mediante una cuadrícula de 6 mm y se

adquiere una serie de 128 tomografías lineales horizontales compuestas, a su vez, de 512 tomografías A cada una. Cada tomografía de alta definición se compone de 1024 tomografías A.

Permite obtener del análisis del espesor de la CFNR en la región peripapilar, el grosor medio de la CFNR y el grosor medio para cada uno de los sectores horarios (12 sectores de 30°). Del examen correspondiente al análisis del espesor en la región macular, permite obtener los siguientes valores: grosor foveal central, grosor medio del sector superior interno y superior externo, grosor medio del sector nasal interno y externo, grosor medio del sector inferior interno y externo y grosor medio del sector temporal interno y externo, todos ellos expresados en micras.

Se debe tener en cuenta que la medida de la CFNR incluye tanto células ganglionares, como células gliales y vasos sanguíneos, denominado “espesor residual”. En diferentes estudios este “valor residual” para las regiones arcuatas se ha establecido entre 44,9 y 45,5 micras^{183, 105}; Estas medidas fueron establecidas con un OCT de dominio temporal, por lo que el espesor de CFNR considerado como "valor residual" en el OCT de dominio espectral probablemente sea menor que el mencionado anteriormente.

El valor estudiado en nuestro trabajo ha sido el valor medio absoluto de los sectores sin diferenciar entre grosor de células ganglionares y grosor residual.

Respecto a los valores descriptivos de la OCT, nuestros resultados son similares a los de otros estudios²⁰⁰.

Así, respecto a los espesores de CFNR de los 90 pacientes con GPAA que presentamos en este estudio observamos menor espesor de CFNR en los sectores nasal y

temporal, debido a su menor contenido en fibras nerviosas; Por ello, al comparar el perfil de CFNR en el grupo control con el grupo de los 90 GPAA, encontramos la típica silueta de "doble joroba" en la cual, la mayor diferencia con respecto a los sanos se encuentra en las áreas correspondientes a superior e inferior (figura 50). Esto se explica por la distribución de la CFNR que sigue un curso arqueado concentrándose en mayor número en los polos superior e inferior de la papila, lo que hace que la OCT pueda medir más fácilmente cambios en los cuadrantes verticales que en los horizontales. Estos resultados están consonancia con que el daño glaucomatoso comienza, más frecuentemente, en los polos superior e inferior de la papila. También se observa que solo en el estadio avanzado existe una disminución importante de la CFNR en el sector temporal (figura 49), esto se explica por la presencia en dicho sector del haz papilomacular que se conserva hasta las últimas fases de la enfermedad.

Respecto a los espesores en la región macular, observamos, igualmente, una disminución en todos los sectores al compararlos con los sujetos sanos controles. Similar a otros estudios, el mayor grosor retiniano correspondió al sector nasal ²⁰¹, ya que solo se afecta en estadios muy avanzados de la enfermedad (figura 55).

9.2.5. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE CIRRUS-HD: PARÁMETROS MACULARES Y PERIPAPILARES

La validez de una prueba es la capacidad de detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, es decir, de clasificar correctamente a los sujetos en el grupo que clínicamente le corresponde. Se expresa con los índices sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo.

Sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. De ahí que también la sensibilidad se conozca como “fracción de verdaderos positivos (FVP)”.

Especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos. De ahí que también sea denominada “fracción de verdaderos negativos (FVN)”.

La validez diagnóstica de cualquier prueba varía en función de los criterios que separen lo normal de lo patológico y el punto de corte que se elija determinará la sensibilidad y especificidad.

El área bajo la curva ROC proporciona una idea de la calidad de la información de la prueba. Cuanto mayor sea esta área (cuanto más se aproxime a la unidad), y siempre que sea estadísticamente significativa, mejor será la prueba. Las curvas ROC permiten la selección de varios puntos de corte para estimar la sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos, y elegir así el punto de corte que más interese, en función de que se necesite una prueba más sensible que específica (como sería el caso

de una prueba de “screening” para el glaucoma), una prueba más específica que sensible (como sería lo deseable en una prueba para el diagnóstico precoz de glaucoma donde lo que se busca es la confirmación diagnóstica en “sospechosos de glaucoma”) o de que se busque el punto de corte óptimo, los máximos valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo o un punto de corte con el mejor equilibrio entre la sensibilidad y especificidad.

Las pruebas diagnósticas se realizan para verificar la naturaleza de un síntoma, síndrome o consulta en pacientes bajo sospecha diagnóstica o por presentar síntomas o signos u otras pruebas diagnósticas previas que modifican la imagen de la normalidad. Sin embargo las pruebas de screening o cribaje se realizan, habitualmente para identificar individuos con riesgos distintos de padecer una enfermedad, y que son asintomáticos.

En la presente Tesis se ha calculado el área ROC de todos los parámetros peripapilares y maculares, es decir, la capacidad diagnóstica de los 12 sectores de la CFNR y de las distintas áreas de espesor macular.

Desde que Zeimer²⁰²⁻²⁰⁴ propuso que el espesor macular era importante en el glaucoma debido a que las células ganglionares están dispuestas en capas de cuatro a seis células dentro de la mácula, mientras que por fuera la capa de células ganglionares es de una sola célula²⁰², han surgido muchos estudios con el objetivo de analizar el papel del grosor macular en el diagnóstico y progresión del glaucoma.

Muchos estudios analizaron el papel de la CFNR peripapilar y en la región macular, objetivando que el primer parámetro era más sensible que el segundo en la detección del daño glaucomatoso^{74, 106, 205, 103}. Sin embargo, las mejoras en la resolución de las imágenes obtenidas mediante OCT, han permitido dar un mayor valor al espesor macular en el diagnóstico del glaucoma.

Así, Isiwaka y cols²⁰⁶ pusieron de manifiesto que el espesor de la capa de fibras nerviosas macular y el complejo formado por células ganglionares, plexiforme interna y capa nuclear interna (complejo interno de la retina) era comparable al espesor de la CFNR peripapilar para discriminar entre ojos normales y glaucomatosos.

En nuestro estudio, al analizar la capacidad diagnóstica de los parámetros maculares con el tomógrafo Cirrus-HD hemos obtenido que el mejor parámetro macular para discriminar entre ojos normales y con glaucoma es el espesor correspondiente al sector inferior interno con un área bajo la curva de 0,881 (IC 95%:0,809-0,933).

En el análisis de la CFNR peripapilar, hemos obtenido que el parámetro con mayor área bajo la curva corresponde al sector 6 localizado en inferior con un área bajo la curva de 0,959 (IC 95%: 0,906-0,986).

Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en otros estudios, donde también sugieren que la región inferior de la CFNR es la más afectada comúnmente en el glaucoma^{96,198}, así como la mayor susceptibilidad de las regiones inferior y temporal de la mácula al daño glaucomatoso^{106, 207, 208}. Guedes y cols¹⁰³ identificaron como mejor parámetro diagnóstico entre ojos normales y con glaucoma incipiente, la región externa de la mácula con un tomógrafo de dominio temporal, aunque la CFNR peripapilar contaba con un mejor poder de discriminación (AROC 0,94 para CFNR y 0,77 para el espesor macular). Medeiros¹⁰⁶, con Stratus OCT, mostró que el mejor parámetro de la CFNR era el cuadrante inferior (AROC 0,91) y de la región macular, el sector inferior externo (AROC 0,81). En otro estudio posterior con el mismo tomógrafo, Leung¹⁰⁴ no encontró diferencias en los parámetros maculares en la capacidad diagnóstica del glaucoma, pero sí en la CFNR peripapilar. Ojima²⁰⁸ también halló una mejor área bajo la curva para la CFNR peripapilar (0,963) que para la mácula (0,919 en el sector inferior externo) al comparar ojos normales con ojos con glaucoma.

Con el uso de OCT de dominio espectral, Nakatani y cols²⁰⁹ obtuvieron un poder diagnóstico similar, tanto de los parámetro maculares (0,79 para el sector temporal externo) como peripapilares (0,82 para el cuadrante inferior) en el diagnóstico del glaucoma incipiente, sugiriendo así una mejoría en la capacidad diagnóstica de los parámetros maculares con el uso de la nueva generación de tomógrafos.

En nuestro estudio, hemos obtenido que los parámetros de la CFNR con mayor poder diagnóstico para discriminar entre sanos y glaucoma, corresponden al cuadrante inferior (sectores 5, 6 y 7 con áreas bajo al curva de 0,935, 0,959 y 0,922 respectivamente) seguido del cuadrante superior (sectores 11, 12 y 1 con áreas bajo la curva de 0,888, 0,862 y 0,85 respectivamente), lo cual parece lógico ya que es donde se encuentra la mayor concentración de fibras nerviosas. Los parámetros con menor valor discriminatorio resultaron ser los cuadrantes temporal (sectores 8, 9 y 10 con áreas bajo la curva de 0,743, 0,601 y 0,8 respectivamente) y nasal (sectores 2, 3 y 4 con áreas bajo la curva de 0,85, 0,717 y 0,764 respectivamente), lo cual se explica porque se afectan de forma más tardía en el glaucoma. Respecto al cuadrante temporal, es debido a la afectación tardía del haz papilo-macular. Respecto al sector nasal, además de su afectación más tardía, también podría explicarse por el ángulo de incidencia del haz de láser, que puede influenciar la adquisición de la imagen y la medida de la CFNR en este sector. Así, en general, a la hora de analizar los sectores horarios de la CFNR obtenidas mediante OCT, los más útiles serían los correspondientes a las arcadas temporal superior e inferior, respectivamente.

Un dato a tener en cuenta en el análisis por sectores horarios, es la presencia de la conformación en “Y” de la CFNR superior que posee un porcentaje de la población. En este caso, el grosor de la CFNR del sector correspondiente a las 12 horas se distribuiría por los sectores adyacentes, 11 y 1 horas respectivamente. Esta condición

podría llevar a etiquetar una pérdida de CFNR superior en un paciente sano. En nuestro caso, no se incluyeron pacientes con dicha conformación en “Y” de la CFNR.

Los primeros estudios del análisis del grosor macular con OCT de dominio temporal, tuvieron poca utilidad, ya que el análisis incluía las capas externas de la retina, que constituyen el 65-70% del grosor macular, aumentando el “ruido” del análisis. Mientras que la OCT de CFNR analiza los axones de todas las células ganglionares de la retina, la OCT macular solo analiza las células ganglionares de la mácula, es decir, el 50% del total. Debido a esto, el estudio macular presentaba más utilidad en glaucomas avanzados en los que existía un adelgazamiento macular significativo.

Isiwaka ²⁰⁶ y Tan ²²⁷ estudiaron de forma selectiva las capas retinianas implicadas en el glaucoma, delimitándolas de forma manual. Así, observaron que las capas más externas no se afectaban en el glaucoma, mientras que las capas internas mostraban un adelgazamiento significativo, alcanzando un poder discriminativo equiparable al análisis de CFNR con OCT. Tan y colaboradores introdujeron el término “complejo de células ganglionares” (GCC) para referirse conjuntamente a la capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (axones, cuerpos celulares y dendritas respectivamente de las células ganglionares).

Los nuevos tomógrafos de dominio espectral, debido a su mayor resolución, permiten hacer un mayor número de cortes a nivel macular en menos tiempo, con lo que se amplía de forma considerable el área macular analizada, se reduce la necesidad de interpolación y se consiguen medidas más precisas y reproducibles. No obstante, la utilidad del estudio del grosor macular en el glaucoma es escasa y existen casos con buena correlación con los defectos de la CFNR, mientras que en otros la correlación es más escasa. Por tanto, la mayor utilidad podría residir en la realización de

composiciones tridimensionales, que permitan estudiar defectos focales y difusos en el complejo de células ganglionares macular.

Kotera²²⁸ empleando el Topcon 3D-OCT obtuvo un adelgazamiento significativo de todos los sectores maculares analizados (total, complejo de células ganglionares y CFNR) en pacientes con glaucoma obteniendo como mejor parámetro macular el grosor del complejo de células ganglionares en el sector ínfero-temporal-externo (área bajo la curva ROC 0,86). Además, encontró diferencias sectoriales en cuanto a la pérdida de grosor retiniano, siendo los sectores inferiores, temporales y más externos de la mácula los que se encuentran adelgazados más frecuentemente en el glaucoma.

En nuestro estudio, hemos obtenido que el parámetro macular con mayor poder diagnóstico para discriminar entre sanos y glaucoma, es el espesor correspondiente a la región inferior interna con un área bajo la curva de 0,881 (IC 95%:0,809-0,933). La afectación de dicho sector podría ser explicado, al menos en parte, por la localización del daño glaucomatoso. Sin embargo, Cirrus-HD no mide específicamente el complejo de células ganglionares, que es el que se afecta en el glaucoma. Así, la existencia de patología que afecte a las capas externas de la retina, reduciría la medida del espesor macular lo que podría generar un factor de confusión al evaluar la presencia de daño glaucomatoso. En nuestro estudio, se excluyeron pacientes con patología retiniana y macular, por lo que se evitó dicho factor de confusión.

El OCT RTVue-100 fue el primero en ofrecer un algoritmo de análisis automático de la mácula para glaucoma, proporcionando el estudio del complejo de células ganglionares que permite el estudio selectivo de la células que se afectan en el glaucoma (células ganglionares) en el área donde están más concentradas (área

macular). El análisis de desviación permite conocer el porcentaje de células ganglionares perdido por glaucoma.

En estudios donde se han analizado glaucomas en diferentes estadios de la enfermedad, tanto los parámetros maculares como peripapilares mostraron un poder diagnóstico similar en todos los estadios ²⁰⁰.

Leite y cols ²¹⁰ analizaron la capacidad diagnóstica de los parámetros peripapilares con Cirrus-HD en distintos estadios de la enfermedad y hallaron que, mientras que en los estadios iniciales de la enfermedad el cuadrante inferior era el de mayor poder diagnóstico, en estadios avanzados, no se observaron diferencias entre los distintos parámetros.

Seong y cols ²¹¹, estudiaron pacientes con glaucoma normotensivo en distintos estadios de la enfermedad y concluyeron que en estadios iniciales, con escotomas centrales, los parámetros maculares tenían una capacidad diagnóstica similar a los parámetros peripapilares, mientras que en estadios avanzados, con defectos campimétricos periféricos, los parámetros peripapilares mostraban mejor poder de discriminación.

Un estudio de Medeiros y colaboradores ²¹² comprobó que entre los distintos parámetros de la OCT, los parámetros de grosor de la CFNR son más sensibles que los parámetros de la papila o del espesor macular a la hora de identificar progresión en el glaucoma.

En nuestro caso, no fue posible realizar una discriminación entre los distintos estadios de la enfermedad ni tampoco estimar los parámetros diagnósticos (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), ya que no se conoce la prevalencia de la enfermedad por estadios en nuestro ámbito de estudio. Así, para conocer cómo influye cada una de las

distintas variables (sectores de la CFNR y espesor macular) en el glaucoma y conocer la probabilidad en la que se incrementa el riesgo de pasar de un estadio al inmediatamente superior de la enfermedad se realizó un modelo de regresión logística ordinal. Obtuvimos que, para cada parámetro, por cada micra que se incremente su espesor, la probabilidad de pasar de un estadio a otro inmediatamente superior de la enfermedad, se multiplica por su valor de OR.

La definición de cambio mínimo, o adelgazamiento de la CFNR, necesario para considerar que existe una progresión clínicamente significativa no se ha establecido aún y varía con cada instrumento. Distintos trabajos permiten sugerir el número mínimo de micras de adelgazamiento reproducible que deberíamos buscar para identificar un cambio significativo. En el caso de Cirrus-HD, el cambio mínimo en el grosor de la CFNR para considerar que existe progresión se ha descrito de 4-4,8 micras para el grosor medio, de 5,8-8,1 micras para los sectores de 90°, y de 4,7-13,6 micras para los sectores horarios ^{225,226}.

La exactitud diagnóstica de los test está influenciada por la población estudiada y por el estándar para diagnosticar la enfermedad. La mayoría de los trabajos publicados comparando las áreas bajo las curvas ROC no encuentran que los tomógrafos de dominio espectral sean superiores a los de dominio temporal. Bengtsson ²²² halló mayor especificidad con Stratus y mayor sensibilidad con Cirrus. En otro estudio, también se encontró una potencialidad diagnóstica similar en el glaucoma pre-perimétrico ²²³. También hay que tener en cuenta que la clasificación cuantitativa compara resultados numéricos con la base de datos normativa de la OCT y que, Cirrus incluye más casos de raza asiática que suelen tener un grosor de CFNR mayor al de otras etnias. Así, serán

necesarios más estudios que valoren si la inclusión de la etnia en la base de datos normativa facilita o no la discriminación de los sujetos en normales o glaucomatosos²²⁴.

La OCT de la CFNR mide todos los axones de las células ganglionares, mientras que la OCT macular sólo cubre la zona de la mácula, pero la escanea con mayor detalle, por lo que podría detectar mejor aquellos glaucomas donde la mácula se afecte de forma más precoz. Como consecuencia, el análisis de ambas zonas podría complementarse. En el estudio de Tan²²⁷, añadiendo los datos del complejo de células ganglionares a los de la CFNR, aumentó el porcentaje de detección de glaucoma del 78% al 87%. Así, se podrían alcanzar mayores áreas bajo la curva ROC combinando parámetros de diferentes zonas anatómicas (CFNR, papila y mácula) en una sola fórmula. De este modo, Huang²²⁹ consiguió un valor de área bajo la curva ROC de 0,97 (versus 0,92, 0,89 y 0,87 por el mejor índice de cada zona) con un índice compuesto, el “linear discriminant function” (LDF).

9.2.6. CORRELACIÓN PERIMETRÍA-CFNR PERIPAPILAR

Últimamente se han llevado a cabo muchos estudios intentando establecer relaciones entre estructura y función en pacientes con glaucoma. La aplicación más importante de estos estudios sería poder determinar en qué momento un paciente experimenta progresión y qué prueba resulta más interesante.

Existen una serie de trabajos ya comentados anteriormente^{181, 182, 184-186, 191} que desde el año 2000 proponen un mapa estructura-función completo utilizando diferentes métodos estadísticos e interpretaciones de estudios previos.

En este sentido nuestro trabajo con los que más se alinea es con los publicados por Ferreras¹⁸¹ y Rayward¹⁹¹, en los cuales también se utiliza el mismo método de análisis factorial para agrupar los diferentes puntos del campo visual. Este último, también emplea el análisis factorial para el tratamiento de los datos resultantes de la OCT. Lo que diferencia a nuestro estudio de los previamente descritos, son los análisis y correlaciones llevados a cabo en diferentes estadios de la enfermedad glaucomatosa.

En el presente trabajo se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre la media de los valores de intensidad luminosa del estímulo medidos en apostilbios de las agrupaciones obtenidas mediante análisis factorial y el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de los doce sectores del OCT obtenidos con el Cirrus HD-OCT.

El estudio se llevó a cabo por hemicampos independientes donde se correlacionó el hemicampo inferior con los sectores superiores de la CFNR numerados como 9,10,11,12,1,2 y 3 y, el hemicampo superior con los sectores inferiores de la CFNR numerados como 3,4,5,6,7,8 y 9. En el caso de los sectores 3 y 9 que ocupan parte del hemicampo superior e inferior, se correlacionaron con ambos hemicampos.

En el grupo total de los 90 GPAA, al analizar el hemisferio superior, el espesor del sector inferior 6 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,591$) con la región superior 1 del campo visual del hemisferio superior. Dicha región corresponde a una agrupación de siete puntos del campo visual que se localizan en la zona nasal superior. En el hemisferio inferior, el espesor del sector 11 superior fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,473$) con la región inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior. Dicha región se corresponde con una agrupación de doce puntos del campo visual que se localizan en la zona nasal inferior (figura 57).

En el grupo de GPAA en estadio incipiente, al analizar el hemisferio superior, el espesor del sector inferior 7 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,461$) con la región superior 2 del campo visual del hemisferio superior. Dicha región corresponde a una agrupación de nueve puntos del campo visual que se localizan en la zona paracentral superior. En el hemisferio inferior, el espesor del sector 11 superior fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,577$) con la región inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior. Dicha región se corresponde con una agrupación de doce puntos del campo visual que se localizan en la zona nasal inferior (figura 57).

En el grupo de GPAA en estadio moderado, al analizar el hemisferio superior, el espesor del sector inferior 5 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,402$) con la región superior 1 del campo visual del hemisferio superior. Dicha región corresponde a una agrupación de siete puntos del campo visual que se localizan en la zona nasal superior. En el hemisferio inferior, el espesor del sector 2 nasal superior fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,562$) con la región inferior 4 del campo visual del hemisferio inferior. Dicha región se corresponde con una agrupación de tres

puntos del campo visual que se localizan en la zona temporal a la mancha ciega (figura 57).

En el grupo de GPAA en estadio avanzado, al analizar el hemisferio superior, el espesor del sector inferior 6 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,626$) con la región superior 3 del campo visual del hemisferio superior. Dicha región corresponde a una agrupación de cuatro puntos del campo visual que se localizan en la zona nasal. En el hemisferio inferior, el espesor del sector 12 fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=-0,501$) con la región inferior 1 del campo visual del hemisferio inferior. Dicha región se corresponde con una agrupación de doce puntos del campo visual que se localizan en la zona nasal inferior (figura 57).

La correlación observada entre los sectores inferiores de la CFNR y el hemisferio superior fue más fuerte que la correlación observada entre los sectores superiores de la CFNR y el hemisferio inferior, en el grupo de los 90 GPAA y en el grupo de GPAA en estadio avanzado. En los estadios incipiente y moderado, las correlaciones fueron mayores entre los sectores superiores de la CFNR y el hemisferio inferior.

Atendiendo a la distribución de los haces de fibras de la CFNR (regla ISNT)¹⁹⁷ la mayor cantidad de fibras se encuentra en la región inferior seguida de la superior. En nuestro estudio los sectores inferiores, 5, 6 y 7, de la CFNR, resultaron los más afectados, con una mayor correlación con las regiones 1,2 y 3 del hemisferio superior (zona nasal-superior). En el estadio incipiente, el sector inferior de la CFNR se correlaciona en mayor medida con la región de puntos agrupados en la zona paracentral superior, pero las correlaciones observadas son más débiles, quizás debido al comportamiento más heterogéneo del glaucoma en dicha etapa de la enfermedad. En el

estadio avanzado, la zona de mayor correlación es justamente la correspondiente al escalón nasal superior, donde los defectos, en dicho estadio, se profundizan^{213, 214}.

Los puntos correspondientes a la región arciforme superior del campo visual se presentan en este estudio distribuidos de manera más homogénea, coincidente con el estudio de Rayward¹⁹¹ y, más alejado del modelo de Ferreras¹⁸¹.

Desde el punto de vista de los valores del espesor de la CFNR medida por la OCT, no hubo en nuestro estudio, al igual que en el de Rayward¹⁹¹, una correspondencia entre cada segmento de la OCT con una única región del campo visual (figuras 58-61), sino que, entre los segmentos de la CFNR hubo un solapamiento en la representación de las diferentes regiones del campo visual. En general, la mayoría de las regiones del campo visual se correlacionaron bien con varios segmentos de la OCT, aunque cada región perimétrica tuvo un segmento específico de la capa de fibras nerviosas peripapilar con la cual tenía la mejor correlación.

Así, en el caso de los 90 GPAA, para el hemisferio superior, las correlaciones más potentes se observaron entre el espesor del sector 6 de la CFNR con las regiones 1, 3 y 4 de la perimetría y entre el espesor del sector 5 y 7 con las regiones 1 y 3. Para el hemisferio inferior, las mejores correlaciones se encontraron entre el espesor del sector 11 y 12 con las regiones 1 y 2 (figura 58).

En el caso de los GPAA en estadio incipiente, para el hemisferio superior, las correlaciones más potentes se observaron entre el sector 6 de la CFNR con la región 1, el sector 7 con la región 2 y el sector 8 con la región 2. Para el hemisferio inferior, las mejores correlaciones se encontraron entre el espesor del sector 11 con las regiones 1 y 2 y el sector 12 con la región 2 (figura 59).

En el caso de los GPAA en estadio moderado, para el hemisferio superior, las correlaciones más potentes se observaron entre el espesor del sector 5 de la CFNR con la región 1 de la perimetría y entre el espesor del sector 6 con la región 2. Para el hemisferio inferior, las mejores correlaciones se encontraron entre el espesor de los sectores 1 y 2 con la región 4 (figura 60).

En el caso de los GPAA en estadio avanzado, para el hemisferio superior, las correlaciones más potentes se observaron entre el espesor del sector 6 de la CFNR con las regiones 1, 3 y 4 de la perimetría y entre el espesor del sector 7 con la región 3. Para el hemisferio inferior, las mejores correlaciones se encontraron entre el espesor del sector 12 con las regiones 1 y 2, y los sectores 11 y 2 con la región 1 (figura 61).

Es bien sabido que los sectores de la CFNR no son totalmente independientes por lo que si un sector está dañado, lo más probable es que otro contiguo también lo esté en mayor medida que otros sectores más alejados. Además existen determinados sectores que son más susceptibles de ser dañados. Por ello las correlaciones más fuertes son de esperar en aquellos sectores que en condiciones normales presenten un grosor de CFNR mayor, y durante el proceso de la patología glaucomatosa este grosor se vea reducido enormemente, como ocurre con los sectores inferiores.

Al igual que en otros estudios, tampoco obtuvimos representación significativa de los sectores 3 y 9 de la CFNR en el campo visual; ambos sectores fueron incluidos en las correlaciones con ambos hemisferios, por lo que podemos deducir que no son unos sectores muy dañados en la patología del GPAA.

En otros estudios ⁵² tampoco se halló relación entre estructura-función en el sector temporal de la CFNR estudiada mediante polarimetría láser. Este hallazgo puede

ser porque dicho sector representa el haz papilomacular que es menos sensible para la detección de daño precoz glaucomatoso. Esta argumentación está en consonancia con el hecho de que la verticalización del índice excavación / papila es uno de los primeros signos y criterio diagnóstico de glaucoma ²¹⁵.

9.2.7. CORRELACIÓN CFNR PERIPAPILAR-MÁCULA

En muchos casos la pérdida del campo visual y los cambios característicos en el disco óptico pueden no ser detectados aún cuando ya exista una pérdida considerable de las fibras nerviosas ²¹⁶. Como el daño glaucomatoso es irreversible, la detección temprana del daño en las células ganglionares es esencial para un manejo oportuno de la patología.

La alteración en la capa de fibras nerviosas de la retina es un signo temprano del glaucoma, precediendo a los cambios del disco óptico y de los campos visuales ²¹⁷. La capa de fibras nerviosas está compuesta principalmente por axones de células ganglionares, astrocitos y procesos de células de Müller. En la retina periférica el número de células ganglionares es relativamente bajo en relación a la mácula. Las células ganglionares están dispuestas en capas de cuatro a seis células dentro de la mácula, mientras que por fuera de la mácula la capa de células ganglionares es de una sola célula ²¹⁸. Las células ganglionares constituyen 30 a 35% del grosor macular. La disminución en el grosor de la mácula en el glaucoma puede ser atribuida principalmente a atrofia de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas ²¹⁹.

Con los nuevos tomógrafos de dominio espectral se está replanteando la utilidad del estudio macular en el glaucoma. Los nuevos tomógrafos de dominio espectral, debido a su mayor resolución, permiten hacer un mayor número de cortes a nivel macular en menos tiempo, con lo que se amplía de forma considerable el área macular analizada, se reduce la necesidad de interpolación y se consiguen medidas más precisas y reproducibles. No obstante, la utilidad del estudio del grosor macular en el glaucoma es escasa y existen casos con buena correlación con los defectos de la CFNR, mientras que en otros la correlación es más escasa. Se ha podido demostrar la relación que existe

entre el adelgazamiento del área macular detectado con OCT, y la severidad del daño campimétrico glaucomatoso, ya sea temprano o avanzado^{93, 103, 211, 220}.

En nuestro estudio, al analizar la correlación existente entre el espesor de la CFNR peripapilar y el de la región macular, encontramos, en el grupo de los 90 GPAA una mayor correlación entre el sector 7, temporal inferior de la CFNR peripapilar, y la región macular inferior interna ($r=0,632$) (figura 62).

En el grupo de los GPAA en estadio incipiente, la mayor correlación encontrada fue entre el sector 8 temporal inferior con la región macular inferior interna ($r=0,702$) (figura 63).

En los grupos en estadio moderado y avanzado, la correlación encontrada fue menor; en el caso de los GPAA en estadio moderado, la correlación más fuerte, se halló entre el sector temporal 10 con la región superior interna macular ($r=0,580$) (figura 64) y, en el estadio avanzado, la mejor correlación se encontró entre el sector 4 de la CFNR peripapilar con el región superior externa de la mácula ($r=0,575$) (figura 65). Esta última correlación podría ser explicada, al menos en parte, porque el cuadrante nasal de la CFNR sólo se afecta en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

Nakatani y cols²⁰⁹ evaluaron la capacidad diagnóstica de los parámetros maculares y peripapilares de un grupo de pacientes en estadio incipiente (incluyendo glaucoma pre-perimétrico) empleando el OCT de dominio espectral 3D-OCT-100 Mark II (Topcon, Tokyo, Japón) y también realizaron un análisis de regresión lineal para correlacionar dichos parámetros con el DM del perímetro Humphrey. En dicho análisis, hallaron que la mayor correlación con el DM era el sector macular inferior interno.

Isiwaka²⁰⁶ y Tan²²⁷ estudiaron de forma selectiva las capas retinianas implicadas en el glaucoma, delimitándolas de forma manual. Así, observaron que las

capas más externas no se afectaban en el glaucoma, mientras que las capas internas mostraban un adelgazamiento significativo, alcanzando un poder discriminativo equiparable al análisis de CFNR con OCT. Tan y colaboradores introdujeron el término “complejo de células ganglionares” (GCC) para referirse conjuntamente a la capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (axones, cuerpos celulares y dendritas respectivamente de las células ganglionares).

Kotera²²⁸ empleando el Topcon 3D-OCT obtuvo un adelgazamiento significativo de todos los sectores maculares analizados (total, complejo de células ganglionares y CFNR) en pacientes con glaucoma obteniendo como mejor parámetro macular el grosor del complejo de células ganglionares en el sector ínfero-temporal-externo (área bajo la curva ROC 0,86).

Sin embargo, Cirrus-HD no mide específicamente el complejo de células ganglionares, que es el que se afecta en el glaucoma. Así, la existencia de patología que afecte a las capas externas de la retina, reduciría la medida del espesor macular lo que podría generar un factor de confusión al evaluar la presencia de daño glaucomatoso. En nuestro estudio, se excluyeron pacientes con patología retiniana y macular, por lo que se evitó dicho factor de confusión.

El OCT RTVue-100 fue el primero en ofrecer un algoritmo de análisis automático de la mácula para glaucoma, proporcionando el estudio del complejo de células ganglionares que permite el estudio selectivo de las células que se afectan en el glaucoma (células ganglionares) en el área donde están más concentradas (área macular). El análisis de desviación permite conocer el porcentaje de células ganglionares perdido por glaucoma.

Garvin y colaboradores²²¹, han publicado, recientemente, un mapa donde correlacionan el espesor de las células ganglionares de la región macular con las fibras

nerviosas peripapilares que emergen de la mitad temporal del nervio óptico. A diferencia de nuestro estudio, incluyeron tanto glaucomas primarios como secundarios y un único grupo donde incluyeron pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Hallaron un coeficiente de correlación medio de $0,56 \pm 0,13$ con un mapa que refleja la trayectoria de las fibras nerviosas.

Debido a la disposición en multicapas de los cuerpos de las células ganglionares de la retina en la región macular, la detección de la pérdida de dichas células puede ser más fácil en esta región que en la zona peripapilar. Así, la OCT macular podría ser una alternativa a la OCT de la capa de fibras efectuada en la región peripapilar para la detección de glaucoma en casos de atrofia peripapilar, discos muy pequeños o muy grandes, donde los resultados de dicha prueba son controvertidos y artefactados.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

Primera: Existe una alta reproducibilidad de las medidas del grosor de la CFNR peripapilar y el grosor macular central con los tomógrafos Cirrus HD-OCT y Spectralis OCT tanto intraobservador como interobservador como intersesión.

Segunda: Los parámetros con mayor capacidad diagnóstica son, en el caso de los parámetros peripapilares, el sector inferior 6 de la CFNR y, en el caso de los parámetros maculares, el sector inferior interno de la mácula.

Tercera: Cada hemicampo de la perimetría automatizada Octopus, obtenido con la estrategia TOP G1, se puede dividir en diferentes áreas de puntos funcionalmente relacionados entre sí. El hemicampo superior se dividió en cinco regiones y el hemicampo inferior en cuatro regiones. Los puntos relacionados entre sí presentaron una distribución asimétrica entre hemicampos.

Cuarta: Es posible la creación de un mapa que relaciona el daño estructural y el daño funcional en el glaucoma, donde cada área de puntos relacionados del campo visual obtenidos por el análisis factorial se correlaciona con uno o varias áreas de la CFNR peripapilar obtenidos con SD OCT.

Quinta: La correlación entre las áreas de puntos del hemicampo superior y los sectores inferiores de la CFNR es mayor, en el caso del total de GPAA y en el estadio avanzado, que la correlación entre las áreas de puntos del hemicampo inferior y los sectores superiores de la CFNR.

Sexta: La correlación entre las áreas de puntos del hemicampo inferior y los sectores superiores de la CFNR es mayor, en el caso de GPAA en estadio incipiente y moderado,

que la correlación entre las áreas de puntos del hemicampo superior y los sectores inferiores de la CFNR.

Séptima: La correlación entre los sectores inferiores de la CFNR peripapilar y el sector macular inferior interno, es mayor en el caso del total de GPAA y en el estadio incipiente. La correlación entre los sectores superior-temporal y nasal de la CFNR peripapilar y los sectores maculares superior interno y externo, es mayor en el caso de GPAA en estadio moderado y avanzado, respectivamente.

11. BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Leydhecker W. Los glaucomas en la práctica. Edit. Toray S.A. 4ª Edición. Barcelona 1984; pag. 7.
2. García Feijoo J, García Sánchez j: Glaucoma. Editores Médicos S.A. Madrid. 1999; pág 5.
3. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States Invest Ophthalmol 2006 Vis Sci. 1997; 38:83-91.
4. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jonsonius NM, Hofman A, de Jong PT. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. Ophthalmol 2005; 112: 1487-93.
5. Negrel AD. Ceguera y glaucoma. Comité de lutte contre le glaucoma 1992: 17-27.
6. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in Spanish population: the Segovia Study. J Glaucoma 2004; 13:371-6.
7. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T et al. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. Am Ophthalmol 1978; 85:28-34.
8. Kleim BE, Klein R, Sponsel WE et el. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmol 1992; 99:1499-504.
9. Coffey M, Reidy A, Wormald R et al. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. Br J Ophthalmol 1993; 77:17-21.
10. Tielsch JM, Sommer A, Katz J et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. JAMA 1991; 266:369-74.
11. Mitchell P, Smith W, Attebo K et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmol 1996; 103:1661-9.
12. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, Taylor HR, Hamman RF. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122:552-63.
13. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, Leske MC, Mitchell P, Congdon N, Kempen J. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122:532-8.
14. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122:564-72.
15. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. Ophthalmol 2004 Jan;111(1):197.
16. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, Hennis A. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. Arch Ophthalmol 2001; 119(1): 89-95.

17. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983;118: 166-191.
18. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordo MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-713.
19. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:714-720.
20. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Singh K. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 48-56.
21. 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; 121:48-56.
22. Brogliatti B, Rigault R, Palanza L, Savio E, Rolle T, Fea A, Boggio Merlo S. Intraocular pressure and progression of visual field damage. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002; 236:26-27.
23. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large Diurnal Fluctuations in intraocular Pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma, *J Glaucoma* 2000;9:134-142.
24. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL. Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmol* 2004; 111:1627-1635.
25. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmol* 2001; 108:1943-1953.
26. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, Wu SY, Leske MC. Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmol* 2007;9.
27. Skenduli-Bala E, de Voogd S, Wolfs RC, van Leeuwen R, Ikram MK, Jonas JB, Bakker D, Hofman A, de Jong PT. Causes of incident visual field loss in general elderly population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:233-8.
28. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central cornea thickness of Caucasians and Africans Americans in glaucomatous and normglaucomatous population. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:23-27.
29. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation. *Ophthalmol* 2005; 112:386-390.
30. Hulsman CA, Houwong-Duistermaat JJ, Van Duijn CM, Wolfs R, Borger PH, Hofman A, de Jong PT. Family score as an indicator of genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1726-1731.
31. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol* 1999; 106:2010-2015.

32. Daubs JG, Crick RP. Effect of refractive error on the risk of ocular hypertension and open angle glaucoma. *Tans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 1981; 101:121-126.
33. Stefansson E, Pederson DB, Jensen PK, La Cour M, Kilgaard JF, Bang K et al. Optic nerve oxygenation. *Prog Retin Eye Res.* 2005 May; 24(3):307-32.
34. Arey LB, Asible AJ. The nerve fibre composition of the optic nerve. *Anat rec.* 1934; 58 (suppl.):3.
35. Radius RL, de Bruin J. Anatomy of the retinal nerve fibre layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982; 21: 745-749.
36. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 197; 97:1154-1158.
37. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29: 1151-1158.
38. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement and depth: anatomy, physiology and perception. *Science.* 1988; 240: 740-9.
39. Macleod DI, Williams DR, Makaus W. A visual nonlinearity fed by single cones. *Vision Res.* 1992; 32: 347-63.
40. Levi DM, Klein SA. Sampling in spatial vision. *Nature.* 1986;320:360-2.
41. Virsu V, Rovamo J, Laurineh P, Näsänen R. Temporal contrast sensitivity and cortical magnification. *Vision Res.* 1982; 22: 1211-7.
42. Johnson CA. The Glenn A. Fry Award Lecture. Early losses of visual field function in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 1995; 72: 359-70.
43. Turano KA, Huang AS, Quigley HA: Temporal filter of the motion sensor in glaucoma. *Vision Res.* 1997; 37: 2315-24.
44. Kwon YH, Caprioli J. Primary open angle glaucoma. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's clinical Ophthalmology.* Philadelphia: J.B. Lippincott; 1999. p. 1-30.
45. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma.* 3rd Edition. Savona, Italy: DOGMA Srl; 2008.
46. Shields MB, Ritch R, Krupin T. *Classifications of the Glaucomas. The glaucomas, Clinical Science.* St. Louis: Mosby; 1996: 717.
47. Bahrami H. Causal inference in primary open angle glaucoma: specific discussion on intraocular pressure. *Ophthalmic Epidemiol.* 2006; 13: 283-9.
48. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 1268-79.
49. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 701-13.
50. AIGS, Asociation of Internacional Glaucoma Societies. Weinreb RN et al. *Glaucoma Diagnosis Estructure and Function.* 2004.

51. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *IOVS*. 2002; 43: 2221-2228.
52. Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45: 1823-1829.
53. Weinreb RN, BowdC, Zangwill LM. Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 218-224.
54. Orlev A, Horani A, Rapson Y, Cohen MJ, Blumenthal EZ. Clinical characteristics of eyes demonstrating atypical patterns in scanning laser polarimetry. *Eye (Lond)*. 2008 Nov; 22 (11):1378-83.
55. Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of scanning laser polarimetry with enhanced versus variable corneal compensation. *Ophthalmology*. 2007; 114: 1988-1993.
56. Lin SC, Singh K, Jampel HD, Hodapp EA, Smith SD, Francis BA, et al. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmol*. 2007; 114: 1937-1949.
57. Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology*. 2004; 111 (10): 1860-1865.
58. Hoth ST. Evaluating the optic nerve and retinal nerve fiber layer: the roles of Heidelberg retina tomography, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography. *Ann Acad Med Singapore*. 2007; 36: 194-202.
59. Blumenthal EZ, Frenkel S. Inter-device reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable corneal compensation. *Eye*. 2005; 19: 308-311.
60. Hoh ST, Ishikawa H, Greenfield DS, Liebmann JM, Chew SJ, Ritch R. Peripapillary nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using scanning laser polarimetry. *J Glaucoma*. 1998; 7: 12-15.
61. Colen TP, Tjon-Fo-sang MJ, Mulder PG, Lemig HG. Reproducibility of measurements with the nerve fiber analyzer (NFA/GDx). *J Glaucoma*. 2009; 9: 363-370.
62. Medeiros FA, Doshi R, Zangwill L, Vasile C, Weinreb NR. Long-term variability of GDx VCC retinal nerve fiber layer thickness measurements. *J Glaucoma*. 2007; 16: 277-281.
63. Kruse FE, Burk PO, Volcker HE et al. 3-dimensional biomorphometry of the papilla using a laser tomography scanning procedure initial experiences with pathologic papillary findings. *Ophthalmol* 1989; 86: 710-713.
64. Thomson S. Retinal topography with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Audiov Media Med*. 1994 Oct; 17 (4):156-60.
65. García-Sánchez J, García Feijóo, González de la Rosa MA, Arias A. Métodos objetivos de la exploración de la capa de fibras nerviosas. Diagnóstico precoz del glaucoma. LXXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: Talleres Gráficos Edelvives; 1997.
66. Menezes AV, Giunta M, Chisholm L, Harvey PT, Tuli R, Devenyi RG. Reproducibility of topographic measurements of the macula with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1995; 102: 2; 230-235.

67. Geyer O, Michaeli-Cohen A, Silver DM, et al. Reproducibility of the topographic measures of the glaucomatous optic nerve head. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82: 14-17.
68. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL et al. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: 140-145.
69. Hatch WV, Flanagan JG, Etchells EE, Williams-Lyn DE, trope GE. Laser scanning tomography of the optic nerve head in ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81: 871-876.
70. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis sci.* 1996; 37:2393-2401.
71. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology.* 1998; 105: 1557-1563.
72. Gramer E, Maier H, Messner EM. A measure for the thickness of the nerve fiber layer and the configuration of the optic disc excavation in glaucoma patients: A clinical study using the laser tomographic scanner. In: Mills RP, ed. *Perimetry Update proceeding of the Xth International Perimetric Society Meeting.* Amsterdam/New York: Kluger; 1993: 207-213.
73. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV, Graham SL, drance SM, Gosine R. Ability of the Heidelberg Retina tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma.* 1995; 4: 242-247.
74. Wollstein G, Garway-Heath DF, Fontana L, Hitchings RA. Identifying early glaucomatous changes. Comparison between expert clinical assessment of optic disc photographs and confocal scanning ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2000; 107: 2272-2277.
75. Jonas JB, Bergua A, Schmiitz-Valckenberg P, Papastathopoulos KI, Budde WM. Ranking of optic disc variables for detection of glaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis sci* 2000; 41: 1764-1773.
76. Ahn BS, Kee C. Ability of a confocal scanning laser ophthalmoscope (TopSS) to detect early glaucomatous visual field defect. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 852-855.
77. Cullinane AB, Waldock A, Diamond JP, Sparrow JM. Optic disc cup slope and visual field indices in normal, ocular hypertensive and early glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 555-559.
78. Ford BA, Artes PH, McCormick TA et al. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg retina tomography. *Ophthalmology* 2003; 110: 1145-1150.
79. Huang d, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991; 254: 1178-1181.
80. Wollstein G, Ishiwaka H, Wang J, et al. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 39-43.
81. Nassif N, Cense B, Park BH et al. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Optic Express* 2004;12: 367-376.
82. Cense B, Nassif N, Chen TC et al. Ultrahigh-resolution high-speed retinal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Optic Express* 2004; 12:2435-2447.

83. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 504-512.
84. Schuman JS, Wollstein G, Farra T, Hertzmark E, Aydin A, Fujimoto JG, et al. Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 504-512.
85. Williams ZY, Pedut-Kloizman T, Schuman JS. Disk analysis. En: Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 2ª ed. Mosby. 2004; 1458.1464.
86. Choplin NT. Retinal nerve fiber layer analysis. En: Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 2ª ed. Mosby. 2004; 137: 156-169.
87. Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, et al. El grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas medida con tomografía de coherencia óptica está relacionado con la función visual de los ojos con glaucoma. *Ophthalmology* 2003; 110: 2185-2191.
88. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmology* 2004; 137: 156-169.
89. Costa RA, Skaf M, Melo L, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, et al. Retinal assesment using optical coherence tomography. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2006; 25 (3): 325-353.
90. Savini G, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Ross-Cisneros FN, Barboni P. Correlation between retina fiber layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 489-492.
91. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106:570-9.
92. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-98.
93. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:190-5.
94. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-24.
95. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-82.
96. Bowd C, zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sánchez-Baleana C, Bosworth CF, Sample Pa, Weinreb RN. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42 (9): 1993-2003.
97. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;137:228-35.

98. Moreno-Montanes J, Alvarez-Vidal A, Sainz Gomez C, Rodriguez Conde R. Retinal nerve fiber layer thickness in glaucomatous eyes. A comparative study between OCT and visual field. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;77:435-41.
99. Mok KH, Lee VW, So KF. Retinal nerve fiber layer measurement by optical coherence tomography in glaucoma suspects with short-wavelength perimetry abnormalities. *J Glaucoma* 2003;12:45-9.
100. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannebaum SP, et al. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 228-235.
101. Mayoral F, Polo V, Ferreras A, Larrosa JM, Pueyo V, Honrubia F. Capacidad diagnóstica del Stratus OCT para detectar glaucomas pre-perimétricos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81:537-544.
102. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:2185-91.
103. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:177-89.
104. Leung CK, Chan WM, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: An optical coherence tomography study. *Ophthalmol* 2005; 112(3):391-400.
105. Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada t, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatour retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(5):2006-2010.
106. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:44-55.
107. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(7): 2440-2443.
108. Pueyo V, Larrosa JM, Mayoral F, Ferreras A, Honrubia FM. Reproducibilidad del estudio de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas mediante tomografía óptica de coherencia. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 205-212.
109. Lachenmayr BJ, Vivell P. Principles of perimetry. En: Lanchenmayr BJ, Vivell P editors. *Perimetry and its clinical correlations*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 1993. p. 5.
110. González de la Rosa M, Martínez A, Sánchez M, Mesa C, Cordovés L, Losada MJ. Accuracy of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in the Octopus 1-2-3 perimeter. En: Wall M, Heijil A, editors. *Perimetry update 1996/1997*. Amsterdam: Kugler Publ.; 1997. p. 119-123.
111. Bengtsson B, Olson J, Heijil A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75 (4): 368-375.
112. Johnson CA, Keltner JL, Cello KE, Edwards M, Kass MA, Gordon MO, et al. Ocular hypertension Study Group. Baseline visual fiel characteristics in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2002. Mar; 109 (3):432-437.

113. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Bandermann SE, Fan J, Levine RA, et al; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Visual field quality control in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *J Glaucoma*. 2007 Dec; 16 (8): 665-669.
114. Schimitti RB, Avelino RR, Kara-Jose N, Costa VP. Fullthreshold versus Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) in normal individuals undergoing automated perimetry for the first time. *Ophthalmology*. 2002; 109(11): 2084-2092.
115. Wood JM, Wild JM, Hussey MK, Crews SJ. Serial examination of the visual field using Octopus automated perimetry. Evidence for a learning and effect. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 65:326-333.
116. Keltner JL, Johnson CA, Fran J, Cello KE, Kass MA, Gordon MO; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Types Of visual field abnormalities that subsequently become visual field primary open-angle glaucoma in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). Poster 2134 ARVO 2004.
117. Asman P, Heijil A. Glaucoma Hemifield test. Automated visual field evaluation. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110(6):812-819.
118. Broadway DC, Nicoleta MT, Drance SM. Optic disc appearances in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999. Jun; 43 Suppl 1:2178-2184.
119. Nicoleta MT, McCormick TA, Drance SM, Ferrier SN, LeBlanc RP, Chauhan BC. Visual field and optic disc damage: a longitudinal prospective study. *Ophthalmology*. 2003 Nov; 110(11):2178-2184.
120. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decision in glaucoma*. St Louis: Mosby; 1993.
121. Kartz J, Congdon N, Friedman DS. Methodological variations in estimating apparent progressive visual field loss in clinical trials of glaucoma treatment. *Arch Ophthalmol*. 1999 Sep; 117 (9): 1137-1142.
122. Heijil A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from Early Manifest Glaucoma Trial. *Achr Ophthalmol*. 2002; 120:1268-1279.
123. Chauhan BC, Garway-Heath AC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008 Apr; 92 (4): 569-573.
124. González de la Rosa M, Bron A, Morales J, Sponsel WE. TOP Perimetry: a theoretical evaluation. *Vision Res*. 1996 (Supl); 36: 2213.
125. Flammer J. The concept of visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986; 224:389-392.
126. González de la Rosa M, Martínez Piñero A, González Hernández M. reproducibility of the TOP algorithm results versus the ones obtained with the bracketing procedure. En : Wall m, Wild J, editors. *Perimetry Update 1998/1999*. Amsterdam: Kugler Publ; 1999. P. 51-58.
127. Bebie H, Flammer J, Bebie Th. The accumulative defect curve: separation of focal and diffuse components of visual field damage. *Graefes Arch Ophthalmol*. 1989; 227: 9-12.
128. Rosa MGdl. SPARK: A new perimetry strategy. In: *American Academy Ophthalmology*. Chicago, USA; 2010.

129. Sommer A, Katz J, Quigley HA. Clinical detectable fiber nerve atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:77-83.
130. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40: 2242-2250.
131. Quigley HA, Sánchez RM, Dunkelberg GR, L'Hernault NL, Baginski TA. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987; 28: 913-920.
132. Johnson CA. Selective versus nonselective losses in glaucoma. *J Glaucoma*. 1994; 3(Supl 1): S32-44.
133. Sample PA, Madrid M, Weinreb RN. Evidence for a variety of functional defects in glaucoma suspect eyes. *J Glaucoma*. 1994; 3(Supl):S5-S18.
134. Sample PA, Bosworth CF, Weinreb RN. Short-wave-length automated perimetry and motion automated perimetry in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: 1129-1133.
135. Delplace MP, Majzoub S, Sander MS. Champ visuel central en stimulation Flicker. *Ophthalmologie*. 1990; 4: 286-90.
136. Lachenmayr B, Airaksinen P, Drance S, Wijsman K. Correlation of retinal nerve fiber layer loss, changes at the optic nerve head and various psychophysical criteria in glaucoma. *Perimetry update 1990/91*. Amsterdam: Kugler & Ghedini; 1991. p. 27-34.
137. Austin MW, O'Brien CJ, Wishart PK. Flicker perimetry using a luminance threshold strategy at frequencies from 5-25 Hz in glaucoma, ocular hypertension and normal controls. *Curr Eye Res*. 1994; 13: 717-23.
138. Matsumoto C, Okuyama S, Otsuky T, Uyama K, Otori T. Automated flicker perimetry in glaucoma. *Perimetry Update 1994/1995*, Amsterdam: Kugler Publ; 1995. p. 141-6.
139. Lachenmayr BJ, Gleissner M. Flicker perimetry resists retinal image degradation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992; 33: 3539-42.
140. Yoshiyama KK, Johnson CA. Which method of Flicker Perimetry is most effective for detection of glaucomatous visual field loss? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38: 2270-7.
141. Johnson CA, Marshall D, Eng KM. Displacement thresholds perimetry in glaucoma using a Macintosh computer system and a 21-inch monitor. *Perimetry Update 1994/1995*. Amsterdam: Kugler Publ; 1995; 103-10.
142. Baez KA, McNaught AI, Dowler JG, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Motion detection threshold and field progression in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1995; 79: 125-8.
143. Bosworth CF, Sample PA, Weinreb RN. Perimetric motion thresholds are elevated in primary open angle glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl ARVO*. 1996; 37: 2348.
144. Sample PA, Ahn DS, Lee PC, Weinreb RN. High-pass resolution perimetry in eyes with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1992; 113: 309-16.
145. Drum B, Breton M, Massof R, Quigley H, Krupin T, Leigh J, Magnt-Rai I, O'Leary D. Pattern Discrimination Perimetry: a new concept in visual field testing. *Doc Ophthalmol Proc Series*. 1987; 49: 433-40.

146. Drum B, Bisset R. Optimizing dot size and contrast in Pattern Discrimination Perimetry. *Perimetry Update* 1990/91. Amsterdam: Kugler Publ; 1991. p. 373-80.
147. Wall M, Brito C, Stanek K. Random dot motion perimetry: properties and results. XII International Perimetric Society Meeting. Würzburg: 1996.
148. Kelly DH. Frequency doubling in visual responses. *J Opt Soc Am.* 1966; 56: 1628-33.
149. Maddess T, Goldgerg I, Dobinson J, Winw S, James AC. Clinical trials of the frequency doubling illusion as an indicator of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl ARVO.* 1995; 36: 1568.
150. Sponsel WE, Arango S, Trigo Y, Mensah J. Clinical classification of glaucomatous visual field loss by Frequency Doubling Perimetry. *Am J Ophthalmol.* 1998; 125: 830-6.
151. Johnson CA, Adams AJ, Twelker JD, Quigg JM. Age-related changes in the central visual field for short-wavelength-sensitive pathways. *J Opt Soc Am.* 1988; 5 A: 2131-9.
152. Johnson CA, Adams AJ, Lewis RA. Automated perimetry of short-wavelength mechanisms in glaucoma and ocular hypertension. Preliminary findings. *Perimetry Update* 1988/89, Amsterdam: Kugler & Ghedini; 1989. p. 31-7
153. 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: 651-6.
154. Casson EJ, Johnson CA, Shapiro LR. Longitudinal comparison of temporal modulation perimetry with white-on-white and blue-on-yellow perimetry in ocular hypertension and early glaucoma. *J Opt Soc Am.* 1993; 10: 1792-806.
155. Bengtsson B, Heijl A. Diagnostic sensitivity of fast blue-yellow and standard automated perimetry in early glaucoma: a comparison between different test programs. *Ophthalmology.* 2006; 113: 1092-1097.
156. Moss ID, Wild JM, Whitaker DJ. The influence of age-related cataract on blue-on-yellow perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36: 764-773.
157. Felius J, De Long LAMS, Van de Berg TJTP, Grve EL. Functional characteristics on blue-on-yellow perimetry threshold in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36:1665-1674.
158. González-Hernández M, García-Feijoó J, Méndez MS, González-de-la-Rosa M. Combined spatial, contrast, and temporal functions perimetry in mild glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2004; 14: 514-522.
159. González-de-la-Rosa M, González-Hernández M, Lozano Lopez V, Perera Sanz D. Topographical spatial summation in glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17:538-544.
160. González Hernández M. Perimetrías de modulación temporal y movimiento. Dependencias respecto a la percepción del contraste y la resolución espacial. Aplicación al diagnóstico precoz del glaucoma. Universidad de La Laguna. 2002. (Tesis doctoral).
161. Vidal-Fernández A, García-Feijoó J, González-Hernández M, González-de-la-Rosa M, García-Sánchez J. Initial findings with pulsar perimetry in patients with ocular hypertension. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2002; 77:321-326.

162. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111:485-90.
163. Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-6.
164. Budenz DL, Chang RT, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*.2005;46:7.
165. Pueyo V, Polo V, et al. Reproducibilidad del estudio de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas mediante tomografía óptica de coherencia. *Arch oc Oftalmol*. 2006;81:205-212.
166. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000; 107: 2278-2282.
167. Gurses-Ozden R, Teng C, Vessani R, Zafar S, Liebmann JM, Ritch R. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using optical coherence tomography (OCT-3). *J Glaucoma* 2004; 13: 238-244.
168. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1716-1724.
169. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103: 1889-1898.
170. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; 110: 190-195.
171. Tan BB, Natividad M, Chua KC, Yip LW. Comparison of retinal nerve fiber layer measurement between 2 spectral domain OCT instruments. *J Glaucoma*. 2012 Apr-May;21(4):266-73.
172. Garcia-Martin E, Pinilla I, Sancho E, Almarcegui C, Dolz I, Rodriguez-Mena D, et al. Optical coherence tomography in retinitis pigmentosa: Reproducibility and Capacity to Detect Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Alterations. *Retina*. 2012 Sep; 32(8):1581-91.
173. Seibold LK, Mandava N, Kahook MY. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010 Dec;150(6):807-14.
174. Carpineto P, Nubile M, Agnifili L, Toto L, Aharrh-Gnama A, Mastropasqua R, et al. Reproducibility and repeatability of Cirrus™ HD-OCT peripapillary retinal nerve fibre layer thickness measurements in young normal subjects. *Ophthalmologica*. 2012;227(3):139-45.
175. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Oct 21;52(11):8323-9.
176. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.

177. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.
178. Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. I. Methods and progressive changes in disc morphology. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1444-8.
179. Shutt HK, Boyd TA, Salter AB. The relationship of visual fields, optic disc appearances and age in non-glaucomatous and glaucomatous eyes. *Can J Ophthalmol* 1967;2:83-90.
180. Douglas GR, Drance SM, Schulzer M. A correlation of fields and discs in open angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1974;9:391-8.
181. Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF, Fogagnolo P, Garcia-Feijoo J. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3018-25.
182. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809-15.
183. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:688-710.
184. Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3712-7.
185. Kanamori A, Naka M, Nagai-Kusuhara A, Yamada Y, Nakamura M, Negi A. Regional relationship between retinal nerve fiber layer thickness and corresponding visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1500-6.
186. Turpin A, Sampson GP, McKendrick AM. Combining ganglion cell topology and data of patients with glaucoma to determine a structure-function map. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3249-56.
187. Strouthidis NG, Vinciotti V, Tucker AJ, Gardiner SK, Crabb DP, Garway-Heath DF. Structure and function in glaucoma: The relationship between a functional visual field map and an anatomic retinal map. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5356-62.
188. Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2006-10.
189. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2213-20.
190. Horn FK, Mardin CY, Laemmer R, et al. Correlation between local glaucomatous visual field defects and loss of nerve fiber layer thickness measured with polarimetry and spectral domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1971-7.
191. Rayward O. Estudio de correlación entre función retiniana determinada con perimetría (Octopus TG1) y pruebas objetivas en medición de capa de fibras nerviosas (Tomografía de Coherencia Óptica) y cabeza del nervio óptico (Tomografía de Láser Barrido HRT). Tesis doctoral. 2011.
192. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *Br J Ophthalmol* 1998;82:643-9.
193. Harwerth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4437-43.

194. 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;240:481-7.
195. Zeyen T, Roche M, Brigatti L, Caprioli J. Formulas for conversion between Octopus and Humphrey threshold values and indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:627-34.
196. Gonzalez De La Rosa M, Gonzalez Hernandez M, Aguilar Estevez J, Abreu Reyes A, Pareja Rios A. Topographic classification of glaucomatous visual fields. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;77:87-94.
197. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151-8.
198. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF; et al. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optic coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135:513-520.
199. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, et al. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137:228-235.
200. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurements using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Sep; 51(9): 4646-4651.
201. Baquero Aranda IM, Morillo Sánchez MJ, García Campos JM. Use of optical coherence tomography to study variations of normal parameters with age. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005. Apr; 80(4):225-231.
202. Schubert, HD. Anatomy and physiology: structure and function of the neural retina. In: Yanoff, M.;Duker, JS., editors. *Ophthalmology*. Mosby; London: 1999. p. 8.1.3
203. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990;300:5-25.
204. Asrani S, Zou S, d'Anna S, et al. Noninvasive mapping of the normal retinal thickness at the posterior pole. *Ophthalmology* 1999;106:269-73.
205. Bagga H, Greenfield DS. Quantitative assessment of structural damage in eyes with localized visual field abnormalities. *Am J Ophthalmol* 2004;137:797-805.
206. Ishiwaka H, Stein DM, Wollstein G, et al. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 2012-2017.
207. Wollstein G, Shuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:797-805.
208. Ojima T, Tanabe T, Hangai M, et al. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51:197-203.
209. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20(4): 252-259.
210. Leite M, Zagwill L, Weinreb R, et al. Effect of disease severity on the performance of Cirrus spectral domain OCT for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(8): 4104-4109.

211. Seong M, Sung KR, Choi EH, et al. Macular and peripapillary nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 1446-1452.
212. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, et al. Detection of glaucoma progression with Stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular thickness measurements. . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5741-5748.
213. Hart, W.M., Becker, B. (1982). The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*, 89:268-279.
214. Mickelberg, F.S., Drance, S.M. (1984). The mode of progression of visual field defects in glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 98:43-445.
215. Jonas JB, Budde WM, Lang P. Neuroretinal rim width ratios in morphological glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1366-71.
216. 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; 100:135-146.
217. Ritch R. *The Glaucomas. Basis Sciences. Second Edition.* Mosby, USA. 1996.
218. Yanoff M. *Ophthalmology.* Mosby, London UK. 1999.
219. Xeimer R, Asrani S, Zou S et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998. 105: 224-31.
220. Schuman JS, Hee M et al. Quantification of the nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 586-596.
221. Garvin MK, Abramoff D, Lee K, et al. 2-D Pattern of nerve fiber bundles in glaucoma emerging from spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012: 53 (1): 483-489.
222. Bengtsson B, Anderson S, Heijl A. Performance of time-domain and spectral-domain Optical Coherence Tomography for glaucoma screening. *Acta Ophthalmol.* 2012 Jun; 90(4):310-5.
223. Jeoung JW, Park KH. Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 938-945.
224. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009; 116: 1264-1270.
225. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 217-222.
226. Mwanza JC, Chang RT, Budenz DL, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with Cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 5724-5730.

227. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D; Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2008 Jun;115(6):949-56.
228. Kotera Y, Hangai M, Hirose F, et al. Three-Dimensional imaging of macular inner structures in glaucoma by using Spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1412-1421.
229. Huang JY, Pekmeçi M, Mesiwala N, Kao A, Lin S. Diagnostic power of optic disk morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with fourier domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011; 20: 87-94.
230. 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; 48:258-263.
231. Wollstein G, Kagemann L, Bilonick RA, et al. Retinal nerve fiber layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *Br J Ophthalmol* 2011; 96 (1): 47-52

12. ANEXO