

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y**  
**OTORRINOLARINGOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Capacidad diagnóstica de las diferentes herramientas de  
diagnóstico estructural en el glaucoma**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Clara Berrozpe Villabona**

DIRECTORES

**Julián García Feijóo**  
**José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella**  
**Federico Sáenz-Francés San Baldomero**

Madrid, 2018

# Capacidad diagnóstica de las diferentes herramientas de diagnóstico estructural en el glaucoma

---

**TESIS DOCTORAL**

**Clara Berrozpe Villabona**

**Directores:**

**Dr. Julián García Feijoó**

**Dr. José María Martínez de la Casa**

**Dr. Federico Sáenz-Francés San Baldomero**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión**

**Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA



**TESIS DOCTORAL**

**CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS DIFERENTES HERRAMIENTAS  
DE DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN EL GLAUCOMA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Clara Berrozpe Villabona**

DIRECTORES

**Julián García Feijoó**

**José María Martínez de la Casa**

**Federico Sáenz-Francés San Baldomero**

MADRID, 2017



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA



**TESIS DOCTORAL**

**CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS DIFERENTES HERRAMIENTAS  
DE DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN EL GLAUCOMA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Clara Berrozpe Villabona**

**MADRID, 2017**



# **CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS DIFERENTES HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN EL GLAUCOMA**



**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Oftalmología y  
Otorrinolaringología**

**Clara Berrozpe Villabona**

**Madrid, 2017**



**Julián García Feijoó**, Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos y Catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

**José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella**, Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos y Profesor Titular del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

**Federico Sáenz-Francés San Baldomero**, Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, como director.

#### CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “Capacidad diagnóstica de las diferentes herramientas de diagnóstico estructural en el glaucoma” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. Clara Berrozpe Villabona desde el año 2011 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a nueve de diciembre de dos mil dieciséis.



Julián García Feijoó



José María Martínez de la Casa



Federico Sáenz-Francés



## **AGRADECIMIENTOS**

El momento en el que uno escribe las últimas líneas de la tesis doctoral es cuando se da cuenta de cuánto tiene que agradecer a tantas personas. Es difícil resumir de forma breve la inmensa gratitud que siento hacia todos aquellos que han contribuido de una forma u otra a que este proyecto pudiera tener un final.

A los directores de esta tesis, Dr. José María Martínez de la Casa, Dr. Federico Sáenz-Francés y Dr. Julián García Feijoó por todo el esfuerzo que han realizado ayudándome en el desarrollo y corrección de este trabajo.

A todo el servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, por la ayuda que he recibido de todos los profesionales que lo forman, no sólo durante la realización de esta tesis sino en mi trayectoria de formación como oftalmóloga, porque siempre me hicisteis sentir como en casa.

A José María, Fede, María, Juan, Rosalía, David, Consuelo, Maite, Charo y Laura, porque habéis tenido una especial influencia en mí. Gracias por vuestra confianza y apoyo constante, por los consejos y enseñanzas. Gracias por hacer que creyera en mí en los momentos de duda y soltarme de vuestra mano haciéndome sentir siempre respaldada.

A mis 5 coRs, y mis residentes mayores y pequeños por todas las experiencias enriquecedoras compartidas en “el mundo oftalmológico” y fuera de él. Especialmente a Raquel, Marta, Elisa y Mercedes porque no sólo sois buenas oftalmólogas, sino grandes personas. A Pilar, por estar siempre dispuesta a

## Agradecimientos

ayudarme para que esta tesis pudiera terminarse. A Jorge, Marina, Nati y Claudia porque siempre siento vuestro cariño cerca.

A Johnny, porque siempre me recuerdas que la felicidad está en las pequeñas cosas y has sido “el culpable” de grandes proyectos en mi vida.

A Paula, por cada instante del camino recorrido juntas y todos los momentos que nos quedan por compartir. Gracias por ser una persona tan especial en mi vida, gracias por ser una gran amiga.

A los pacientes que participaron en este trabajo, porque sin su interés y disponibilidad no podría haberse llevado a cabo.

Al Institut Català de Retina por la confianza y por darme la posibilidad de desarrollar mi trabajo como oftalmóloga, permitiéndome seguir aprendiendo y crecer profesionalmente.

A mis compañeros y amigos de Neuro-oftalmología, Jorge, Lorena y Cecilia, por acogerme desde el principio y enseñarme tanto. Gracias por haber formado y permitirme formar parte de un gran equipo.

A Daniel Cuadras, miembro del departamento de estadística del Parc Sanitari Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat, por su asesoramiento estadístico y su paciencia.

A todos mis profesores, desde preescolar hasta la actualidad, por su entrega en mi aprendizaje.

A mis amigos, “los de toda la vida” y “los de los últimos años”, vosotros sabéis quienes sois. Porque hacéis que mi vida sea mejor, y no he podido veros tanto como

me hubiera gustado durante la elaboración de este trabajo, gracias por haber tenido siempre una palabra de ánimo.

A toda mi familia, que ha sabido disculpar mis ausencias y que nunca deja de apoyarme en cada paso.

A mis yayos, Amelia y José, in memoriam, por todo el amor que me disteis y los valores que supisteis inculcarme. Fuisteis y siempre seréis mi ejemplo.

A mis padres, por su cariño y confianza, por empujarme siempre a lograr mis sueños aunque supusieran tenerme un poco lejos.

A Akela, por su fiel compañía durante la redacción de esta tesis.

Y como no, a ti Fer. No hay líneas suficientes para escribir todo lo que tengo que agradecerte. Eres mi amor, mi compañero, mi motor... Gracias por darle sentido a todo, por hacerme valiente, apoyarme en los buenos y malos momentos, darme calma y protección, y la fuerza para afrontar cada reto...Por todo esto y mucho más este trabajo también te pertenece.



**ÍNDICE**



# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>9</b>
<b>ÍNDICE</b> .....	<b>13</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>21</b>
<b>DIVULGACIÓN CIENTÍFICA</b> .....	<b>25</b>
<b>RESUMEN Y ABSTRACT</b> .....	<b>29</b>
RESUMEN.....	31
ABSTRACT .....	35
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>45</b>
HIPÓTESIS.....	47
OBJETIVOS.....	49
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>51</b>
1.- DEFINICIÓN DE GLAUCOMA .....	53
2.- FACTORES DE RIESGO .....	54
3.- FISIOPATOLOGÍA/ETIOPATOGENIA.....	63
4.- LAS CÉLULAS GANGLIONARES .....	65
5.- MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL DEL DAÑO GLAUCOMATOSO ..	69
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>95</b>
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	97

1.1.- Diseño del estudio.....	97
1.2.- Consentimiento informado.....	98
1.3.- Selección de la muestra .....	98
1.4.- Protocolo exploratorio.....	101
<b>2.- METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS .....</b>	<b>106</b>
2.1.- OFTALMOSCOPIA .....	106
2.2.- TONOMETRÍA .....	106
2.3.- GONIOSCOPIA .....	106
2.4.- PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA.....	108
2.5.- PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL.....	108
2.6.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (SPECTRALIS SD-OCT) .....	111
2.7.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (CIRRUS HD-OCT).....	115
2.8.- TOMOGRAFÍA CONFOCAL DE BARRIDO (HRT).....	120
2.9.- POLARIMETRÍA LÁSER: GDx ECC.....	124
<b>3.-CREACIÓN DE UNA BASE DE DATOS .....</b>	<b>127</b>
3.1.- BLOQUE 1: DATOS DEMOGRÁFICOS .....	127
3.2.-BLOQUE 2: HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA.....	128
3.3.- BLOQUE 3: RESULTADOS DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL.....	128
3.4.- BLOQUE 4: PARÁMETROS DE SPECTRALIS SD-OCT.....	128
3.5.- BLOQUE 5: PARÁMETROS DE CIRRUS HD-OCT: PAPILAR (CFNR Y CNO) Y MACULAR (CCG+CPI).....	129
3.6.- BLOQUE 6: PARÁMETROS DE GDx ECC .....	130
3.7.- BLOQUE 7: PARÁMETROS DE HRT.....	130
<b>4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....</b>	<b>132</b>
4.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	132
4.2.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	132
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>135</b>
1.- CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	137

2.- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y DE CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA MUESTRA A ESTUDIO .....	137
3.- EVALUACIÓN DE CFNR, PARÁMETROS MORFOMÉTRICOS Y CCG DE LOS DISTINTOS INSTRUMENTOS DE ANÁLISIS .....	143
3.1.- <i>Evaluación de los parámetros medidos con GDx ECC en los distintos grupos de estudio.....</i>	144
3.2.- <i>Evaluación de los parámetros medidos con SD-OCT Spectralis en los distintos grupos de estudio.....</i>	147
3.3.- <i>Evaluación de los parámetros medidos con HD-OCT Cirrus Análisis papilar en los distintos grupos de estudio.....</i>	150
3.4.- <i>Evaluación de los parámetros medidos con HD-OCT Cirrus Análisis macular en los distintos grupos de estudio.....</i>	153
3.5.- <i>Evaluación de los parámetros medidos con HRT 3 en los distintos grupos de estudio.....</i>	156
4.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS DE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE ANÁLISIS.....	162
4.1.- <i>CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS CON GDx ECC ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1), HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA (GRUPO 3).....</i>	165
4.2.- <i>CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS CON SD- OCT SPECTRALIS ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1), HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA (GRUPO 3).....</i>	169
4.3.- <i>CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS CON HD- OCT CIRRUS ANÁLISIS PAPILAR Y ANÁLISIS MACULAR ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1), HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA (GRUPO 3).....</i>	174
4.4.- <i>CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS CON HRT 3 ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1), HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA (GRUPO 3).....</i>	183

5.- COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LAS VARIABLES DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO .....	188
6.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE GDx, SD-OCT SPECTRALIS, HD-OCT CIRRUS Y HRT 3 .....	191
6.1.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE LOS DISTINTOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1) Y EL GRUPO HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) .....	192
6.2.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE LOS DISTINTOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1) Y EL GRUPO GLAUCOMA (GRUPO 3) .....	193
6.3.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE LOS DISTINTOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE EL GRUPO HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y EL GRUPO GLAUCOMA (GRUPO 3) .....	199
7.- COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO .....	205
8.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE UN MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA OBTENIDO A PARTIR DEL ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LOS MODELOS DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA: “MODELO GENERAL” .....	207
9.- COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DEL “MODELO GENERAL” CON LOS MODELOS DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA, ENTRE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO .....	210
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>213</b>
1.- CONSIDERACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL DE LA ENFERMEDAD GLAUCOMATOSA MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN.....	215
2.- CONSIDERACIONES SOBRE EL DISEÑO Y LA METOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	218
3.- CONSIDERACIONES SOBRE RESULTADOS.....	221
3.1.- CONSIDERACIONES RESPECTO A LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA A ESTUDIO.....	221

<i>3.2.- CONSIDERACIONES SOBRE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA</i> .....	222
3.2.1.- CONSIDERACIONES SOBRE GDx ECC.....	223
3.2.2.- CONSIDERACIONES SOBRE HRT 3 .....	228
3.2.3.- CONSIDERACIONES SOBRE TOMOGRAFIA DE COHERENCIA ÓPTICA .....	235
<i>3.3.- CONSIDERACIONES SOBRE LA COMPARACIÓN ENTRE LOS INSTRUMENTOS DE DIAGNÓSTICO</i> .....	246
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>253</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>259</b>
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	261
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>267</b>



## **ABREVIATURAS**



## ABREVIATURAS

<b>AGIS</b>	Advanced Glaucoma Intervention Study
<b>ANR</b>	Anillo neuroretiniano
<b>ARP</b>	Atypical retardation patterns
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>CCG</b>	Capa de Células ganglionares
<b>CFNR</b>	Capa de fibras nerviosas de la retina
<b>CG</b>	Células ganglionares
<b>CIGTS</b>	Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study
<b>CNE</b>	Capa nuclear externa
<b>CNI</b>	Capa nuclear interna
<b>CNO</b>	Cabeza del nervio óptico
<b>CPE</b>	Capa plexiforme externa
<b>CPI</b>	Capa plexiforme interna
<b>CV</b>	Campo visual
<b>Desv. Típ.</b>	Desviación típica
<b>DM</b>	Defecto medio
<b>DMAE</b>	Degeneración macular asociada a la edad
<b>DS TSNIT</b>	Desviación estándar de TSNIT
<b>E</b>	Especificidad
<b>ECC</b>	Enhanced corneal compensator
<b>EMGT</b>	Early Manifest Glaucoma Trial
<b>EPR</b>	Epitelio pigmentario de la retina
<b>Exp(B)</b>	Odds Ratio
<b>GCS</b>	Glaucoma crónico simple
<b>GDx</b>	Polarímetro laser escáner
<b>GPAA</b>	Glaucoma primario de ángulo abierto
<b>GPS</b>	Glaucoma probability score
<b>H<sub>0</sub></b>	Hipótesis nula
<b>H<sub>1</sub></b>	Hipótesis alternativa
<b>HD-OCT</b>	High definition OCT
<b>HRT</b>	Heidelberg retinal tomograph
<b>HTO</b>	Hipertenso ocular/Hipertensos oculares
<b>I</b>	Inferior
<b>INF</b>	Inferior
<b>K-S</b>	Kolmogorov-Smirnov
<b>LOCS</b>	Lens Opacities Classification System
<b>LV</b>	Varianza de pérdida
<b>MLI/CFN</b>	Membrana limitante interna/Capa de fibras nerviosas
<b>MRA</b>	Moorfields regression analysis
<b>NFI</b>	Nerve Fiber Indicator
<b>NI</b>	Nasal inferior
<b>NS</b>	Nasal superior

## Abreviaturas

<b>OCT</b>	Optical coherence tomography
<b>OHTS</b>	Ocular Hypertension Treatment Study
<b>ONCE</b>	Organización nacional de ciegos de España
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PIO</b>	Presión intraocular
<b>QI</b>	Cuadrante inferior
<b>QN</b>	Cuadrante nasal
<b>QS</b>	Cuadrante superior
<b>QT</b>	Cuadrante temporal
<b>RNFL</b>	Retinal nerve fiber layer
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristics
<b>S</b>	Sensibilidad
<b>SAHOS</b>	Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño
<b>SD-OCT</b>	Spectral domain OCT
<b>SEO</b>	Sociedad española de oftalmología
<b>Sig.</b>	Significación
<b>SI-SE</b>	Segmentos internos y segmentos externos de los fotorreceptores
<b>SLP</b>	Scanning laser polarimetry
<b>SM</b>	Sensibilidad media
<b>STARD</b>	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy
<b>Std. Desv.</b>	Desviación estándar
<b>SUP</b>	Superior
<b>TD-OCT</b>	Temporal domain OCT
<b>TI</b>	Temporal inferior
<b>TOP</b>	Perimetría orientada por tendencias
<b>TS</b>	Temporal superior
<b>TSNIT</b>	Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal
<b>VCC</b>	Variable corneal compensator
<b>X<sup>2</sup></b>	Chi cuadrado
<b>vs.</b>	Versus

# **DIVULGACIÓN CIENTÍFICA**



## **DIVULGACIÓN CIENTÍFICA**

Larrosa JM, Moreno-Montañés J, Martínez-de-la-Casa JM, Polo V, Velázquez-Villoria Á, Berrozpe C, García-Granero M. A Diagnostic calculator for detecting glaucoma on the basis of retinal nerve fiber layer, optic disc, and retinal ganglion cell analysis by optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Oct;56(11):6788-95.

Martínez-de-la-Casa JM, Cifuentes-Canorea P, Berrozpe C, Sastre M, Polo V, Moreno-Montañés J, García-Feijoo J. Diagnostic ability of macular nerve fiber layer thickness using new segmentation software in glaucoma suspects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Nov 25;55(12):8343-8.

Berrozpe Villabona C, Martínez de la Casa JM, Sáenz-Francés F, Bañeros Rojas P, Méndez Hernández CD, Santos Bueso E, García Feijoo J. Estudio de rentabilidad diagnóstica de pruebas estructurales en pacientes controles y con glaucoma. 10º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Madrid. 2015.

Berrozpe Villabona C, Martínez de la Casa JM, Bañeros Rojas P, García Feijoo J, Saenz-Francés F. Study of diagnostic profitability of structural analysis in glaucoma suspect patients. European Glaucoma Congress. Nize. 2014.

Berrozpe Villabona C, Bañeros Rojas P. Utilidad del análisis de la capa de células ganglionares de la retina en pacientes hipertensos oculares y con glaucoma. XVII Jornadas nacionales para médicos residentes de oftalmología. Córdoba. 2014.

Berrozpe Villabona C, Martínez de la Casa JM, Arribas Pardo P, Bañeros Rojas P, García Saenz S, García Feijoo J. Utility of ganglion cell layer analysis in glaucoma suspect patients. 5th World Glaucoma congress. Vancouver. 2013.

Berrozpe Villabona C, Martínez De La Casa JM, Bañeros Rojas P, Arribas Pardo P, García Sáenz S, García Feijóo J. Utilidad del análisis de la capa de células ganglionares de la retina. Seminario de Oftalmología Ramón Castroviejo. Madrid. 2013.



**RESUMEN y ABSTRACT**



## **RESUMEN**

### **Introducción y objetivos:**

Los esfuerzos dirigidos a la detección temprana de la enfermedad glaucomatosa han hecho que se desarrollen las técnicas de análisis digital, permitiendo la existencia de diversos instrumentos de diagnóstico estructural que aportan parámetros de análisis de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) a nivel peripapilar, de topografía papilar y de células ganglionares (CG) a nivel macular, de forma cuantitativa y objetiva. Cabe destacar la utilidad de tres tecnologías, como son la Tomografía de coherencia óptica (OCT), la Polarimetría láser (GDx) y el Láser confocal de barrido (HRT), cuya rentabilidad diagnóstica en la enfermedad glaucomatosa ha sido evaluada en el presente estudio.

### **Material y métodos:**

Se ha realizado un estudio observacional transversal, en el que incluimos un total de 213 ojos, clasificados en tres grupos de diagnóstico: normales, hipertensos oculares (HTO) y glaucomas.

Todos los pacientes fueron seleccionados siguiendo los siguientes criterios de inclusión: edad  $\geq 50$  años, defecto de refracción inferior a 5 dioptrías de esfera y 3 dioptrías de cilindro y medios ópticos transparentes.

Los sujetos considerados normales se caracterizaron por tener cifras de presión intraocular (PIO)  $\leq 21$  mmHg y papilas sin signos de neuropatía óptica glaucomatosa (NOG). Los HTO se definieron por cifras de PIO  $> 21$  mmHg o en tratamiento

antihipertensivo, perimetría automatizada compatible con la normalidad y papilas sin signos de NOG. El grupo de pacientes glaucomatosos lo constituyeron sujetos con cifras de PIO > 21 mmHg o en tratamiento antihipertensivo, patrón de afectación glaucomatosa en la perimetría automatizada y papilas con signos de NOG.

A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo las pruebas de diagnóstico estructural a estudio: OCT (SD-OCT Spectralis y HD-OCT Cirrus, protocolo de análisis papilar y macular), GDx (ECC-Enhanced corneal compensator) y HRT-3.

Para determinar la capacidad de discriminar la existencia o no de daño glaucomatoso, de cada una de las variables estudiadas fue analizada su curva ROC (receiver operating characteristics), y calculada su cifra de área bajo la curva (AUC) y la sensibilidad (S) para niveles de especificidad (E) prefijados al 85% y 95%. Posteriormente, se compararon las AUC de los mejores parámetros mediante el test de DeLong. Además, se realizó el mismo análisis de curva ROC y la comparación con el test de DeLong y test de Chi cuadrado para modelos de regresión logística binaria entre los grupos de estudio y para un modelo general obtenido a partir de las variables de los modelos por aparatos.

### **Resultados:**

Los parámetros de análisis de CFNR y de CG maculares no discriminaron entre HTO y controles, mientras que algunas variables de topografía papilar de HD-OCT Cirrus y HRT 3 sí. Este hecho podría relacionarse con un sesgo de selección de la muestra en el grupo de HTO. Además, dichas variables de topografía papilar presentaron

AUC<0,75 y valores de S baja (<45%) para los niveles de E exigidos en la comparación entre dichos grupos.

La mayoría de los parámetros de los instrumentos mostraron AUC >0,8 al estudiar el grupo de glaucoma vs. controles, aunque HRT presentó valores algo inferiores. Los parámetros con mejores AUC tuvieron valores de S  $\geq$ 70% para E prefijada al 85% en el caso de OCT y GDx. En el estudio de glaucoma vs. HTO, ocurrió lo mismo respecto a los instrumentos aunque los valores de AUC y de S fueron algo inferiores.

Al comparar las AUC de los mejores parámetros de cada uno de los instrumentos para el grupo glaucoma vs. controles, no existieron diferencias estadísticamente significativas. Sí hubo diferencias ( $p<0,05$ ) al comparar el grupo glaucoma vs. HTO, siendo el AUC del sector inferior SD-OCT Spectralis mejor que NFI de GDx, GPS de HRT y sector temporal-inferior del análisis macular de HD-OCT Cirrus, y el cuadrante inferior de HD-OCT Cirrus análisis papilar mejor que GPS de HRT.

Los modelos de regresión logística binaria de los instrumentos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo glaucoma vs. control. Sí hubo diferencias ( $p<0,05$ ) entre glaucoma vs. HTO, siendo el modelo SD-OCT Spectralis superior en rentabilidad diagnóstica al modelo de GDx, HRT y análisis macular de HD-OCT Cirrus.

Al comparar la rentabilidad diagnóstica de los modelos de los instrumentos con respecto a la mejor variable aislada de dichos aparatos, entre el grupo glaucoma y control y grupo glaucoma y HTO, en general no hubo diferencias estadísticamente significativas, ya que algunos modelos estuvieron formados solamente por la propia variable aislada, y en el caso de que no y que  $p<0,05$ , los valores de AUC de los

modelos fueron superiores pero sin grandes diferencias respecto a las variables aisladas, aunque en el caso de HRT la diferencia fue algo más acusada.

Por otro lado, el modelo general mostró una rentabilidad diagnóstica superior para discriminar glaucoma vs. control que el modelo de HRT y el de análisis macular de HD-OCT Cirrus, y para los mismos y el modelo GDx en el caso de glaucoma vs. HTO.

**Conclusiones:**

OCT de dominio espectral, GDx ECC y HRT 3 proporcionan parámetros morfométricos de la CFNR, del complejo CG maculares y de la CNO que detectan la existencia de daño estructural en pacientes con glaucoma crónico simple y, que de manera aislada o mediante modelos de regresión logística binaria, tienen una buena capacidad discriminativa, similar entre instrumentos, al comparar glaucoma vs. controles.

En el estudio de glaucoma vs. HTO, la capacidad discriminativa de los instrumentos es buena pero inferior a la que se logra en el caso de glaucoma vs. controles. El análisis papilar de OCT (CFNR y CNO) muestra una rentabilidad diagnóstica superior a GDx, HRT y análisis de CG macular de OCT tanto analizando parámetros de forma aislada como mediante modelos de regresión logística binaria.

El rendimiento diagnóstico de los instrumentos es muy limitado en el estudio de HTO vs. controles.

## **ABSTRACT**

### **Introduction and objectives:**

The efforts aimed at the early detection of glaucomatous disease have led to the development of digital analysis techniques, allowing the existence of various structural diagnostic tools that contribute to a quantitative and objective analysis of retinal nerve fiber layer (RNFL) at the peripapillary level, papillary topography and ganglion cells (GC) at the macular area. It is noteworthy the usefulness of three technologies, such as Optical Coherence Tomography (OCT), Laser Polarimetry (GDx) and Confocal Scanning Laser (HRT), whose diagnostic profitability in glaucomatous disease has been evaluated in the present study.

### **Material and methods:**

A cross-sectional observational study was performed, including a total of 213 eyes, classified into three diagnostic groups: normal, ocular hypertensive (OHT) and glaucoma.

All patients were selected according to the following inclusion criteria: age  $\geq 50$  years, refractive error less than 5 diopters of sphere and 3 diopters of cylinder and transparent optical media.

The subjects considered normal were characterized by having intraocular pressure (IOP) values  $\leq 21$  mmHg and papillae with no signs of glaucomatous optic neuropathy (GON). OHT patients were defined as IOP  $> 21$  mmHg or under antihypertensive treatment, automated perimetry compatible with normality, and papillae without GON signs. The group of glaucomatous patients were subjects with

IOP > 21 mmHg or antihypertensive treatment, glaucomatous involvement pattern in automated perimetry and papillae with signs of GON.

All patients underwent a complete ophthalmic examination, including the structural diagnostic tests under study: OCT (SD-OCT Spectralis and HD-OCT Cirrus, papillary and macular analysis protocol), GDx (ECC-Enhanced corneal compensator) and HRT-3.

In order to determine the ability to discriminate the existence or not of glaucomatous damage, the receiver operating characteristics curve (ROC curve) and its area value under the curve (AUC) and sensitivity (S) with levels of specificity (E) fixed at 85% and 95% were calculated from each of the variables studied. Subsequently, the AUC of the best parameters were compared using the DeLong test. In addition, we performed the same ROC curve analysis and the comparison with the DeLong test and Chi square test for binary logistic regression models between the study groups and for a general model obtained from the variables of the models from the different appliances.

### **Results:**

The parameters of analysis of RNFL and macular GC did not discriminate between OHT and controls, whereas some variables of HD-OCT Cirrus and HRT-3 papillary topography did. This fact could be related to a sample selection bias in the OHT group. In addition, these papillary topography variables had AUC <0,75 and low S values (<45%) for the E levels required in the comparison between these groups.

Most parameters of the instruments showed AUC>0,8 when studying the glaucoma vs. control group, although HRT presented lower values. The parameters with better

AUC had values of  $S \geq 70\%$  for E fixed to 85% in the case of OCT and GDx. In the study of glaucoma vs. OHT, the same behaviour was observed for the instruments although the AUC and S values were lower.

When comparing the AUC of the best parameters of each of the instruments for the glaucoma vs. control group, there were no statistically significant differences. There were differences ( $p < 0.05$ ) when comparing the glaucoma vs. OHT group, with the AUC of the inferior sector SD-OCT Spectralis being better than NFI from GDx, GPS from HRT, temporal-inferior sector from HD-OCT Cirrus macular analysis, and inferior quadrant of HD-OCT Cirrus papillary analysis was better than GPS from HRT.

The binary logistic regression models of the instruments did not show statistically significant differences between the glaucoma vs. control group. There were differences ( $p < 0.05$ ) between glaucoma vs. OHT group, with the SD-OCT Spectralis model being superior in diagnostic capability to the GDx, HRT and HD-OCT Cirrus macular analysis models.

When comparing the diagnostic performance of the instrument models with respect to the best isolated variable of these devices, between the glaucoma and control group and the glaucoma and OHT group, in general there were no statistically significant differences, since some models were formed only by one isolated variable, and in the case of being a model with different variables and  $p < 0.05$ , the AUC values of the models were higher but without great differences with respect to the isolated variables, although in the case of HRT the difference was higher.

On the other hand, the general model showed a superior diagnostic performance to discriminate between glaucoma vs. control group than the HRT and HD-OCT Cirrus

macular analysis models, and the same happened for these models and the GDx model in the case of studying glaucoma vs. OHT.

**Conclusions:**

Spectral domain OCT, GDx Enhanced Corneal Compensation (ECC) and HRT-3 provide morphometric parameters of the RNFL, the macular CG complex and the optic nerve head (ONH) that detect the existence of structural damage in patients with simple chronic glaucoma and, either in isolation or through binary logistic regression models, have a good ability to discriminate, similar between instruments, when comparing glaucoma vs. controls.

In the study of glaucoma vs. OHT, the discriminative diagnostic ability of the instruments is good but lower than that achieved in the case of glaucoma vs. controls. Papillary analysis (RNFL and ONH) of OCT shows a superior diagnostic performance than GDx, HRT and macular analysis of OCT, both analyzing parameters in isolation and using binary logistic regression models.

The diagnostic performance of instruments is very limited comparing OHT vs. controls.

## **JUSTIFICACIÓN**

## Justificación

## **IUSTIFICACIÓN**

Según algunos estudios, considerando el conjunto formado por el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), el glaucoma primario de ángulo cerrado y los glaucomas congénitos, el glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo<sup>1, 2</sup>, aunque existen ciertas diferencias entre los resultados de los estudios epidemiológicos de glaucoma, debido a diferentes criterios de selección diagnósticos y métodos de análisis para seleccionar la población.<sup>3, 4, 5, 6, 7</sup>

Se estima que existen 33,2 millones de personas con GPAA y aproximadamente un 10% de ellos tienen una afectación visual importante.<sup>8</sup> Lo más llamativo y relevante es que un alto porcentaje (50%) de los enfermos no están diagnosticados.

Se estima que, en los próximos años, el glaucoma afectará a más de 60,5 millones de personas, y en 2020 existirán en el mundo 79.6 millones de afectados, de los cuales el 74% tendrán GPAA y que en 2020 más de 10 millones de personas tendrán ceguera bilateral producida por enfermedad glaucomatosa.<sup>9</sup>

Varios estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial sobre la prevalencia de GPAA, el más frecuente en la raza caucásica, obtienen como resultado una prevalencia entre 1 y el 2 %.<sup>10, 11, 12</sup>

En España, no existen datos de estadísticas globales exactas, pero parece que la prevalencia 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 años.<sup>13</sup>

## Justificación

En el estudio realizado en 1987 por la Organización Nacional 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.<sup>14</sup>

Es especialmente relevante en nuestro país, el estudio realizado por Alfonso Antón en una población de Segovia que obtiene una prevalencia del 2,1 % (intervalo de confianza 95%: 1,9–2,3%) de la población para edades comprendidas entre los 40 y los 79 años, mayor en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%).<sup>15</sup> Esta cifra, es muy similar al 2,2% del Framingham Eye Study (USA) <sup>4</sup>, el 2,1% de Beaver Dam (USA)<sup>16</sup> o el 1,9% del Roscommon Study (Ireland)<sup>17</sup>. Sin embargo, es más elevada que la prevalencia del 1,3% estimada en Baltimore<sup>18</sup> o el 1,1% encontrado en Rotterdam<sup>19</sup>, y es menor que la prevalencia del 3,1% calculada en el Blue Mountains Study (Australia)<sup>20</sup>.

Ante los datos expuestos anteriormente se deduce que el glaucoma supone una enfermedad con un elevado impacto socio-económico. De hecho, en una encuesta realizada por “Prevent Blindness America” en 2002, la ceguera ocupó el tercer lugar tras el cáncer y la enfermedad cardíaca entre las preocupaciones relacionadas con la salud. Del total de los encuestados, el 20% sabía que el glaucoma estaba relacionado con la presión elevada en el interior del ojo. La mayoría pensaba, que era posible saber si se tenía glaucoma debido a los síntomas, que era fácil de curar o que no provocaba ceguera, el 50% había escuchado hablar sobre el glaucoma pero no estaba seguro de lo que era y el 30% nunca había escuchado hablar del glaucoma.

La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad y por las estimaciones poblacionales, se incrementará en los próximos años. Por ello, junto con otras patologías oftalmológicas de alta prevalencia asociadas directamente con el

envejecimiento como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinopatía diabética, se convertirá previsiblemente en un importante problema sanitario. De hecho Friedman ha estimado que, por el envejecimiento poblacional, en el año 2020 el GPAA afectará a 3,36 millones de estadounidenses, superando en unas 400.000 personas a los afectados de DMAE.<sup>21, 22</sup>

Por todo esto, es lógico plantearse que las mejoras en el desarrollo y utilización de los mejores parámetros de instrumentos que permitan un diagnóstico precoz y fiable para esta enfermedad, conllevarán una disminución del coste no sólo personal, consecuencia de la afectación de la calidad de vida que produce la pérdida irreversible y permanente de las células ganglionares de la retina que, sin el diagnóstico y tratamientos adecuados, puede conducir a la ceguera, sino además social por los gastos sanitarios que de ello se derivan.

Los esfuerzos encaminados a la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad glaucomatosa, y también los destinados a mejorar el diagnóstico precoz de la enfermedad a través de un buen análisis, comparación e interpretación de los datos de las pruebas de diagnóstico complementarias disponibles (entre ellas las de diagnóstico estructural de la patología glaucomatosa que ocupan el estudio de este trabajo) son claves para la lucha contra la enfermedad.

La importancia de buscar los mejores métodos para diagnosticar el glaucoma se justifica además por el hecho de que la detección de la enfermedad puede ser difícil especialmente en estadios precoces cuando los cambios estructurales y el déficit funcional no son aún fácilmente detectables.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **HIPÓTESIS**

El estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), de los parámetros morfométricos de la cabeza del nervio óptico (CNO) y de las células ganglionares (CG) a nivel macular medidos con los instrumentos GDx ECC, HRT 3, SD-OCT Spectralis, y HD-OCT Cirrus son capaces de detectar y cuantificar las alteraciones estructurales secundarias al glaucoma crónico simple.



## **OBJETIVOS**

- 1.- Selección de una muestra poblacional para la realización de un estudio transversal que incluya tres grupos de clasificación diagnóstica: sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomatosos.
- 2.- Comparar los parámetros aportados por los instrumentos de diagnóstico estructural GDx, HRT, SD-OCT Spectralis y HD-OCT Cirrus, tanto los relacionados con la cabeza del nervio óptico (CNO), como los de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y los referentes al complejo de células ganglionares a nivel macular (CCG+CPI), entre los distintos grupos de estudio: controles sanos, hipertensos oculares y glaucomatosos.
- 3.- Evaluar la capacidad para discriminar la existencia de daño glaucomatoso de cada uno de los parámetros obtenidos con los instrumentos de diagnóstico estructural.
- 4.- Comparar la capacidad discriminativa de los mejores parámetros proporcionados por los distintos sistemas de análisis.
- 5.- Obtener un modelo de cada instrumento que ofrezca la mejor rentabilidad diagnóstica en los distintos grupos de estudio.
- 6.- Comparar la capacidad discriminativa de los modelos en los diferentes grupos de clasificación.
- 7.- Obtener un modelo que englobe los mejores parámetros obtenidos en los modelos de los distintos instrumentos de medida y evaluar la capacidad para

## Hipótesis y Objetivos

discriminar la existencia de daño glaucomatoso entre los grupos de estudio, así como comparar su capacidad discriminativa.

# **INTRODUCCIÓN**



# **INTRODUCCIÓN**

## **1.- DEFINICIÓN DE GLAUCOMA**

Clásicamente el glaucoma ha sido definido como una neuropatía óptica progresiva e irreversible que produce un adelgazamiento en el rodete neuroretiniano y un daño en el campo visual (CV).<sup>23</sup>

Se trata de una neuropatía multifactorial, pero de todos los factores etiológicos que intervienen en el glaucoma el más estudiado es el aumento de la presión intraocular (PIO).<sup>23, 4</sup> La PIO es pues un factor de riesgo para padecer la enfermedad que puede modificarse, aunque no es imprescindible para el desarrollo de la enfermedad.

No es una entidad clínica aislada<sup>24</sup> sino que comprende un grupo de enfermedades cuyo nexo en común es una pérdida adquirida de las células ganglionares (CG) de la retina y sus axones, pudiendo conducir en su estadio final a una ceguera total e irreversible.

Actualmente, la definición más aceptada corresponde al tipo de glaucoma más frecuente (Glaucoma primario de ángulo abierto o glaucoma crónico simple, GPAA o GCS) 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 definidos”.<sup>25</sup>

Estudios más recientes han demostrado que las alteraciones estructurales pueden preceder al daño funcional, por lo que hoy en día es posible realizar el diagnóstico de glaucoma aún en ausencia de defectos en el CV.<sup>26, 27</sup>

## **2.- FACTORES DE RIESGO**

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

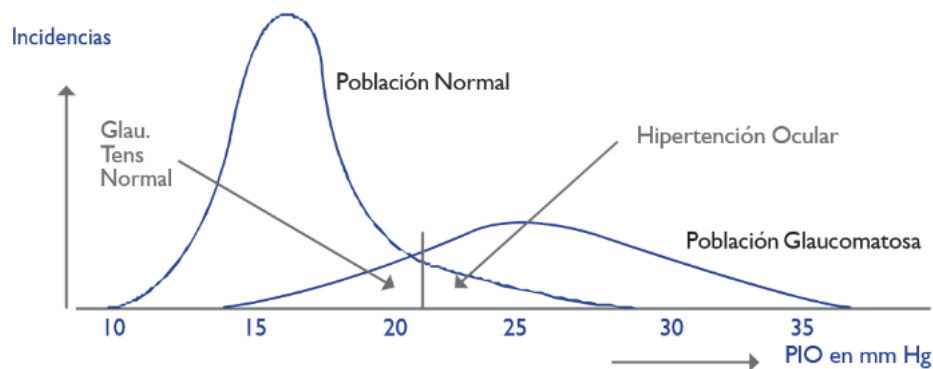
A pesar de que los factores de riesgo aumentan el riesgo de desarrollo de la enfermedad, no son necesariamente la causa de ésta, por lo tanto, algunas personas con uno o varios factores de riesgo pueden no desarrollar la enfermedad, mientras que otras la tienen sin haber presentado factores de riesgo conocidos.

El conocer si una persona presenta factores de riesgo para una enfermedad tiene relevancia ya que puede modificar la pauta de seguimiento de dicho paciente para detectar, en el caso que ocurra, el desarrollo de la patología.

El GPAA es una patología multifactorial donde se han demostrado diferentes factores de riesgo, que agruparemos en las siguientes categorías: oculares, demográficos, genéticos, sistémicos.

### **2.1.- Primera categoría: OCULARES**

**2.1.1.- PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO):** La distribución de la PIO en la población normal se comporta como una campana de Gauss asimétrica, desplazada levemente hacia los valores más elevados. Consideramos que la PIO estadísticamente normal varía de 9 a 21 mmHg (media:  $15.50 \pm 2.57$  mmHg). (Figura 1)<sup>28</sup>



**Figura 1.** 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 mmHg, con una desviación estándar de 3 mmHg. Sin embargo su distribución no es puramente gaussiana. Los valores de presión intraocular 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 mmHg son considerados hipertensos oculares.

La PIO elevada es el factor de riesgo más importante para la aparición y el desarrollo de GPAA <sup>29, 4</sup> además de que, a día de hoy, es el principal factor sobre el que se centra la estrategia terapéutica antiglaucomatosa.

Diversos estudios poblacionales han demostrado que existe un aumento de prevalencia de GPAA en relación con un incremento de la PIO. Los grandes estudios multicéntricos (OHTS, EMGT, CIGTS, AGIS) coinciden en sus conclusiones en que la incidencia de GPAA se incrementa según aumentan las cifras de presión intraocular, al mismo tiempo que señalan que el efecto de reducción de la PIO disminuye la aparición de nuevos casos o sirve para enlentecer o detener la progresión de los que ya han sido diagnosticados.

Según algunos autores, el riesgo de desarrollar glaucoma es unas 15 veces mayor en sujetos con presiones intraoculares elevadas que en sujetos con presiones

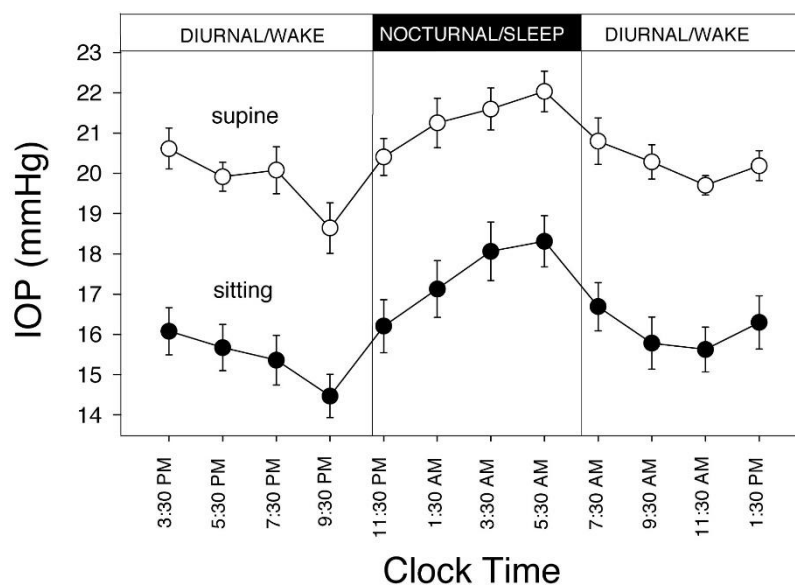
## Introducción

bajas.<sup>30</sup> Todo esto, unido a que presiones por encima de 21 mmHg son menos comunes en la población general, hace que parezca lógico clasificar a estos sujetos como "sospechosos de glaucoma", aunque realmente no existe un "nivel de PIO seguro" que pueda prevenir la protección frente al GPAA, dadas las diferencias interpersonales en la susceptibilidad del nervio óptico a la PIO.

La asimetría de PIO también se ha correlacionado con una excavación asimétrica del nervio óptico y pérdida campimétrica.<sup>31, 32, 33, 34</sup> El mayor daño se produce más frecuentemente en el ojo con la PIO más alta, por lo tanto una diferencia de PIO de 5 mmHg o mayor entre ambos ojos, debe contemplarse como sospecha, asumiendo que con independencia del valor absoluto, el ojo con el valor de PIO mayor es anormal.

Las fluctuaciones de PIO también se han establecido como factor de riesgo independiente para la progresión del GPAA (cuanto mayor es el rango de fluctuaciones mayor es el riesgo de progresión de la enfermedad).<sup>35, 36</sup> En sujetos normales, la PIO varía entre 2 a 6 mmHg durante el día, este fenómeno se asocia con la variación circadiana en la producción de humor acuoso.<sup>37, 38</sup>

El patrón circadiano más habitual es un pico en la madrugada y un valle en las primeras horas del sueño (Figura 2).<sup>39</sup> Una variación diurna de más de 10 mmHg es sugestiva de glaucoma y además el patrón circadiano suele estar alterado en pacientes glaucomatosos.<sup>40</sup> A pesar de lo dicho anteriormente, también se han publicado trabajos que defienden que la fluctuación no estaría significativamente asociada con el riesgo de desarrollar glaucoma en hipertensos oculares no tratados ni influiría en la progresión del glaucoma.<sup>41, 42</sup>



**Figura 2.** Variación de la PIO a lo largo de las 24h del día en sujetos sanos, tomada con el sujeto sentado (puntos negros) y en decúbito supino (puntos blancos).

**2.1.2.- DEFECTO REFRACTIVO:** Existen diversos estudios que establecen una relación entre la miopía y el glaucoma, siendo los sujetos miopes dos o tres veces más propensos a desarrollar la enfermedad que los sujetos emétopes, independientemente de que puedan presentar otros factores de riesgo.<sup>43, 44</sup>

Puede que esta relación no se deba a ninguna influencia anatómica ni mecanismo concreto, de hecho no está claro si la miopía tiene una influencia directa en la prevalencia de la patología glaucomatosa o si produce un incremento de la PIO y un aumento del índice excavación papila.<sup>45, 46</sup>

Además, en los pacientes miopes se suma la dificultad en la interpretación del estudio de la papila (Figura 3) y del campo visual.



**Figura 3.** Imagen fundoscópica de paciente con miopía magna, en la que se observan alteraciones morfológicas características incluyendo creciente escleral y la papila oblicua.

**2.1.3.- GROSOR CORNEAL:** La medida del grosor corneal ha adquirido en los últimos años una gran significación dentro de los estudios y del manejo del paciente glaucomatoso, teniendo importancia desde dos aspectos distintos:

-Efecto confusor sobre las medidas de los tonómetros.

-Se trata de un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión del glaucoma: las córneas finas son un factor de riesgo para la aparición y el desarrollo de GPAA.<sup>47</sup> Una córnea delgada también ha demostrado ser un marcador factor de riesgo para encontrar un GPAA avanzado en el diagnóstico según la escala AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study).<sup>48</sup> En el estudio de hipertensión ocular<sup>47</sup>, el riesgo aumentado en relación a las córneas delgadas no se explica exclusivamente por la infraestimación de la PIO con Goldmann, sino que las córneas delgadas pueden ser un marcador para un aumento de susceptibilidad del nervio óptico.

Recientemente, nuevos parámetros corneales (basados en las propiedades biomecánicas de la cornea) están siendo de interés en el estudio de la medición de PIO y en su posible relación de forma independiente con el glaucoma, como la medida de histéresis corneal.<sup>49, 50, 51</sup>

## **2.2.-Segunda categoría: DEMOGRÁFICOS**

**2.2.1.- EDAD<sup>47</sup>:** Prácticamente todos los estudios de investigación coinciden en que la incidencia y prevalencia del glaucoma crónico de ángulo abierto aumenta con la edad, sobre todo después de los 40 años<sup>8, 52, 29, 53</sup>. La incidencia puede ser hasta siete veces más alta después de los 60 años de edad.

Por cada aumento de 10 años se ha establecido una odds ratio (OR) de 2,05 en la población europea, OR 1,61 en la población africana y OR 1,61 en la población asiática.<sup>54</sup> Además, la edad también parece ser también un factor de riesgo para la conversión de hipertensos oculares a GPAA.<sup>55</sup>

Con los años se presentan múltiples alteraciones biológicas en los tejidos y en la función del cuerpo humano, pero hasta hoy se desconoce de forma precisa cuál de estos cambios es el que lleva al desarrollo de la enfermedad.

**2.2.2.- SEXO:** Los datos son contradictorios.<sup>17, 16, 56</sup> La mayor parte de los estudios indican que la presión intraocular es más alta en las mujeres que en los hombres, pero respecto a la enfermedad glaucomatosa algunos autores afirman que las mujeres sufren la enfermedad con doble frecuencia que los varones mientras otros concluyen lo contrario.<sup>57, 58</sup>

**2.2.3.- RAZA<sup>59</sup>:** La mayoría de los estudios epidemiológicos realizados sobre la patología glaucomatosa ponen de manifiesto que la prevalencia de GPAA es mayor entre los pacientes de raza negra.

En Estados Unidos se estima que la prevalencia de ceguera debido a glaucoma es 8-10 veces superior en los pacientes de raza negra en comparación con los de raza blanca. Además, se ha publicado que estos sujetos normalmente presentan signos de enfermedad de manera más temprana, su evolución es más rápida y presentan más dificultades a la hora del tratamiento. En dichos pacientes, coexisten una serie de condicionantes que podrían en parte justificar estos hechos<sup>60</sup>: estadísticamente presentan presiones intraoculares más elevadas, córneas más finas y mayores excavaciones; aunque, el aumento excavación/disco y su relación como factor de riesgo con la patología glaucomatosa es algo controvertida ya que algunos estudios consideran que es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pero otros sostienen que es indicativo de la patología.<sup>52, 61</sup>

**2.2.4.- SOCIOECONÓMICOS:** Existen pocos datos que relacionen el estilo de vida y la enfermedad glaucomatosa. Existe reportado en la literatura que las áreas rurales y un estatus socioeconómico bajo tienen un mayor riesgo de desarrollar glaucoma, y aunque no se ha podido determinar la razón concreta de este hallazgo<sup>62</sup>, podríamos pensar que pudiera deberse a un acceso más dificultoso a un diagnóstico y/o tratamiento del glaucoma para los pacientes con dichas características.

Respecto a hábitos tóxicos: alcohol y tabaco, no se ha encontrado una asociación clara con el riesgo de padecer glaucoma, aunque el consumo de cigarrillos sí ha sido relacionado con un incremento de la PIO de más de 5 mmHg<sup>63</sup>, que podría

relacionarse con que la vasoconstricción producida por el tabaco produjera un aumento de la presión venosa episcleral y como consecuencia una mayor resistencia al flujo de salida del humor acuoso.<sup>64</sup>

### **2.3.- Tercera categoría: HERENCIA - GENÉTICA**<sup>65, 66</sup>

Aproximadamente el 15-25% de los pacientes con glaucoma proceden de familias con historia de haber padecido la enfermedad.

Es difícil establecer el riesgo exacto que juegan los antecedentes familiares en el desarrollo de la enfermedad glaucomatosa. Algunos autores han descrito que puede ser el 16.4%<sup>67</sup>, y de acuerdo a las conclusiones descritas en el estudio Rotterdam, la existencia de antecedentes familiares multiplicaría por nueve el riesgo de desarrollar la enfermedad glaucomatosa.<sup>67</sup>

El mecanismo de transmisión de la enfermedad es desconocido, la enfermedad glaucomatosa es compleja y podría ser que la verdadera influencia sea el resultado de una suma de factores ambientales junto con una predisposición genética dependiente de múltiples factores hereditarios y no agrupados en un solo gen.<sup>68, 69</sup>

### **2.4.- Cuarta categoría: SISTÉMICOS**

Las últimas teorías sobre la patogenia del glaucoma dan importancia a las alteraciones vasculares.<sup>70</sup> Existen diferentes enfermedades que influyen en la circulación y algunas a las que se ha intentado relacionar con el glaucoma, entre las que se encuentran:

**2.4.1.- Diabetes mellitus:** numerosos estudios plantean una asociación entre dicha enfermedad y el glaucoma, pero no todos los autores obtienen las mismas conclusiones.<sup>71, 72</sup>

**2.4.2.- Hipertensión arterial:** existe controversia en los diferentes estudios que se han publicado.<sup>52, 73</sup> En algunos casos se ha relacionado con la PIO pero en otros no.<sup>74, 75</sup>

**2.4.3.- Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS):** existen estudios realizados que sí han relacionado el SAHOS con un aumento del riesgo de padecer glaucoma, aunque hay otros que no han encontrado mayor prevalencia de la patología glaucomatosa en pacientes con SAHOS respecto a la población normal.<sup>76, 77, 78</sup>

**2.4.4.- Migraña y espasmo vascular:** La isquemia secundaria a constricción periódica de los vasos sanguíneos ha sido propuesta como posible mecanismo de daño glaucomatoso. Por lo tanto, se ha sugerido que las migrañas pueden ser factor de riesgo.<sup>79, 80</sup>

Además, también otros estudios ponen en evidencia que la aparición del glaucoma y su progresión pueden relacionarse con otras enfermedades sistémicas: del sistema inmune, alteraciones endocrinas<sup>81</sup>, psiquiátricas, sistema nervioso autónomo... como un estudio realizado en 2010 en Taiwan<sup>82</sup> en el que se presentaban las Odds Ratio para distintas enfermedades (no sólo cardiovasculares) y el glaucoma, obteniéndose por ejemplo: Lupus eritematoso sistémico (OR 2,05), Artritis reumatoide (OR 1,49), Asma (OR 1,3), Hipotiroidismo (OR 1,7) etc.

### 3.- FISIOPATOLOGÍA/ETIOPATOGENIA

Aunque el principal factor de riesgo de la enfermedad glaucomatosa es la presión intraocular, también existe daño estructural a nivel de la malla trabecular, del trabéculo yuxtacanalicular y, posiblemente un factor isquémico del nervio óptico.

Los procesos ciliares producen el humor acuoso, que realiza su recorrido para salir a través de la malla trabecular, entrar al canal de Schlemm y salir del ojo a través del sistema venoso por el plexo de canales colectores. El coeficiente de salida normal del humor acuoso ( $0,28 \pm 0,5$  mL/min) disminuye con la edad y también está disminuido en el glaucoma.<sup>83, 84</sup>

El trabéculo yuxtacanalicular es el principal punto de resistencia al flujo del humor acuoso. Se cree que una de las causas del GPAA es una incapacidad del trabéculo yuxtacanalicular para permitir el paso de sustancias desde la cámara anterior hacia el canal de Schlemm.<sup>85, 86</sup> Además, con el envejecimiento se producen algunos cambios a nivel trabecular como pérdida de las células trabeculares, 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, que podrían contribuir al defecto de filtración en el glaucoma.

Con respecto a la etiopatogenia existen dos teorías:

-Teoría mecánica: definida por Quiley y Addiks<sup>87</sup>. Defiende que el daño de los axones que pasan por la lámina cribosa se produce como consecuencia de una deflexión mecánica en forma de un estrangulamiento parcial, porque el aumento de

## Introducción

PIO produce un abombamiento posterior de la lámina cribosa, que altera el flujo axoplásmico y finalmente produce la muerte celular.

El flujo axoplásmico tiene dos direcciones: una rápida en dirección de la retina hacia el cuerpo geniculado externo, y una lenta en sentido opuesto. Esta última es relevante porque constituye el mecanismo por el que llegan las neurotrofinas desde el cuerpo geniculado lateral y sistema nervioso central hasta las células ganglionares de la retina, por lo que su interrupción induce la muerte de las células ganglionares.

-Teoría vasogénica: Anderson<sup>88</sup>. Defiende que la pérdida axonal en el glaucoma es predominantemente resultado de la isquemia. El fallo en el aporte sanguíneo de las arterias ciliares posteriores a la parte anterior del nervio óptico sería debido a una elevación de PIO o a un fallo de perfusión de las arterias ciliares cortas posteriores. La ruptura del equilibrio daría lugar a una isquemia y a la subsecuente activación de la muerte celular programada (apoptosis).

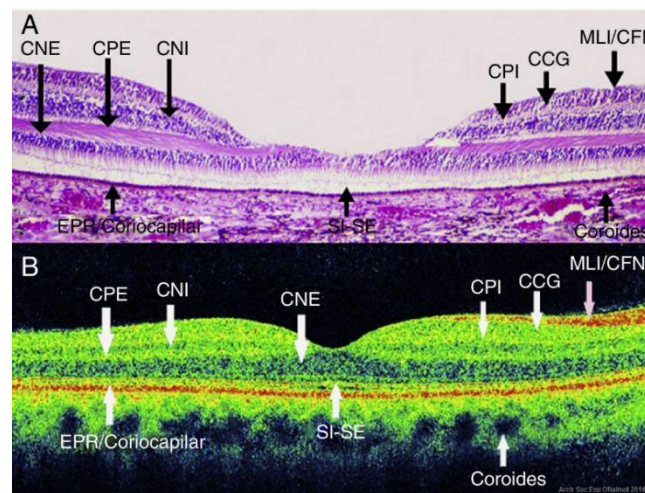
Otra hipótesis plantea que la perfusión reducida puede conducir a acumulación de excitotoxinas, como el glutamato<sup>89</sup>, causando toxicidad y muerte celular. Una fase de isquemia seguida de restauración del suplemento sanguíneo normal (como ocurre en la hipoperfusión nocturna o postural) puede causar daño en las células ganglionares retinianas por la producción de radicales libres.

El flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico depende de varios 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.<sup>90</sup>

#### 4.- LAS CÉLULAS GANGLIONARES

El glaucoma afecta al complejo de células ganglionares<sup>27</sup>, que es la suma de las capas más internas de la retina: CFNR (capa de fibras nerviosas de la retina) formada por los axones, CCG (capa de células ganglionares) formada por los cuerpos celulares y CPI (capa plexiforme interna) constituida por las dendritas. (Figura 4)



**Figura 4:** Evaluación de equivalencias anatómicas entre un corte histológico post mortem del área macular y un corte axial del área macular con SD-OCT en ojo con características normales.

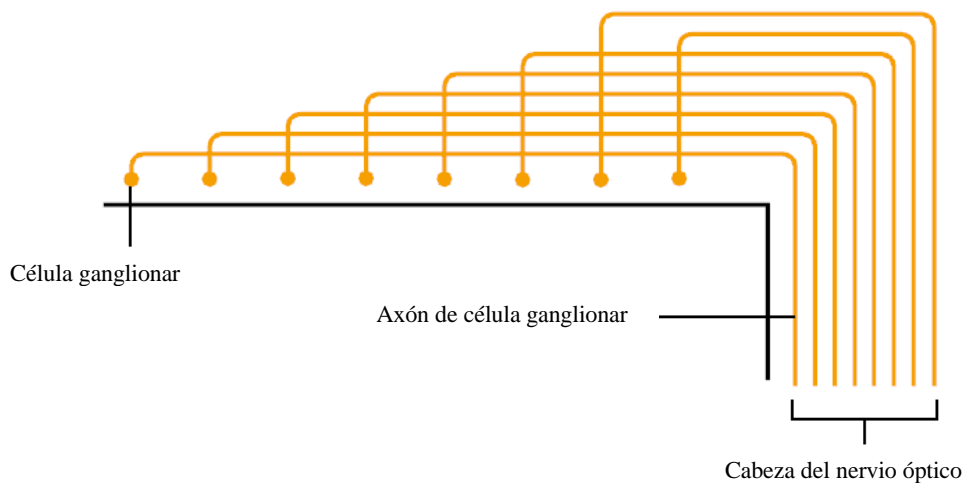
A) Anatomía patológica del área macular en ojo normal B) Corte axial macular normal con SD-OCT.

CCG: capa de células ganglionares; CNE: capa nuclear externa; CNI: capa nuclear interna; CPE: capa plexiforme externa; CPI: capa plexiforme interna; EPR: epitelio pigmentario de la retina; MLI/CFN: membrana limitante interna/capa de fibras nerviosas; SI-SE: segmentos internos/segmentos externos de los fotorreceptores (capa mioide, elipsoide y segmentos externos).

## Introducción

La retina humana contiene más de 1 millón de células ganglionares, con cierta variabilidad interindividual, y aproximadamente un 50% de ellas están concentradas 4.5mm alrededor de la fovea, existiendo apenas variabilidad en dicha población en el área parafoveal en contraste con la variabilidad en el resto de la retina y como consecuencia en los axones de la región peripapilar.

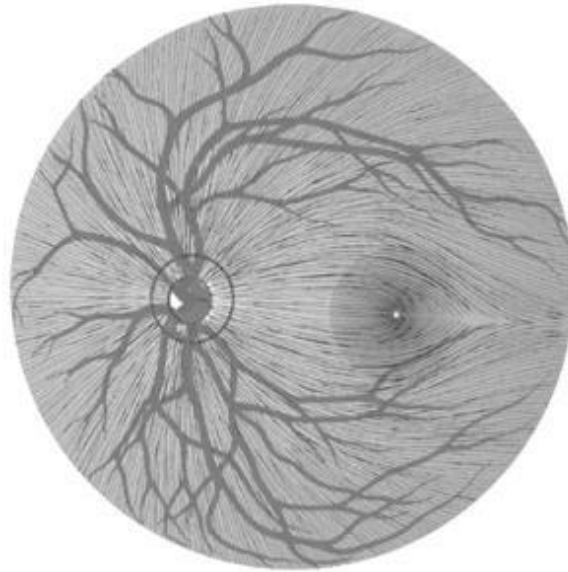
De cada célula ganglionar retiniana subyacente, se extiende un solo axón en dirección al vítreo para entrar a formar parte de la CFNR. (Figura 5)



**Figura 5:** Esquema de la disposición de los axones de la capa de fibras nerviosas a la entrada del nervio óptico.

Estos axones convergen en la papila con un patrón organizado.<sup>91, 92</sup> 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 mácula.<sup>93</sup> (Figura 6). La topografía del grosor de la CFNR refleja la configuración de la anchura del anillo

neurorretiniano, más estrecho en el sector temporal de la cabeza del nervio óptico y progresivamente más ancho nasal, superior e inferiormente.<sup>94</sup>



**Figura 6:** Esquema de distribución de los axones desde la periferia hasta confluir en la papila, el trayecto recto desde nasal, superior e inferior, el arqueado desde temporal y el haz papilo-macular (rafe horizontal).

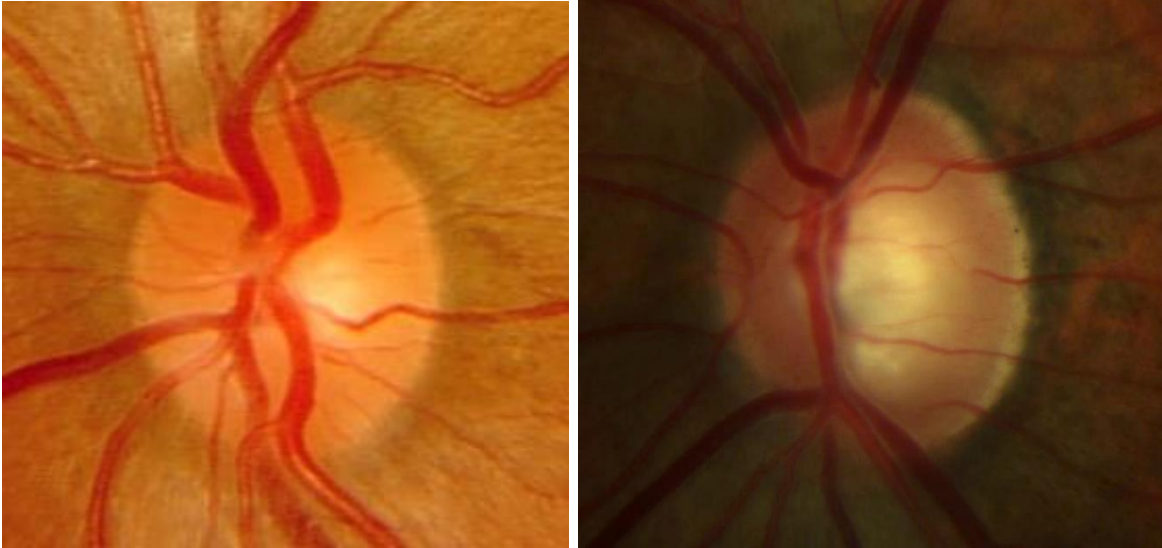
Existen dos grandes grupos de células ganglionares retinianas<sup>95, 96, 97</sup>:

-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 menor velocidad de conducción nerviosa, que responden a frecuencias espaciales altas y frecuencias temporales bajas.

-Las células M, 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 altas. Parece ser que las células ganglionares magnocelulares se afectan precozmente en el glaucoma.<sup>98, 99</sup> Estas células se encuentran ubicadas en una mayor proporción en los polos inferior y superior de la papila óptica, que son precisamente las

## Introducción

localizaciones más rápidas y precozmente dañadas en pacientes con glaucoma (conduciendo a la verticalización de la excavación). (Figura 7)



**Figura 7:** Imagen fundoscópica de papila normal (izquierda) e imagen fundoscópica de papila con apariencia glaucomatosa, se observa la verticalización de la excavación del rodete neuroretiniano (derecha).

A su vez, existen distintas subpoblaciones de células ganglionares dentro de estos dos grandes grupos, como es el sistema koniocelular (que parece pertenecer a las magnocelulares).

## **5.- MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL DEL DAÑO GLAUCOMATOSO**

La neuropatía óptica glaucomatosa produce cambios morfológicos de la cabeza del nervio óptico y cambios en la CFNR, de ello se deriva la existencia de dos vertientes principales para el estudio estructural del daño de la papila óptica producido por la enfermedad glaucomatosa:

- Centrado en el estudio de parámetros de morfología de la cabeza del nervio óptico (CNO)

- Centrado en el análisis de la CFNR

Tradicionalmente, para el estudio de CNO y CFNR se empleaban la exploración de biomicroscopía y las fotografías, aunque la principal desventaja de estos métodos es la influencia de la variabilidad interobservador y la dificultad para la valoración de cambios a lo largo del tiempo. Para evitar dichas dificultades se han desarrollado varios instrumentos que aportan datos objetivos cuantitativos y reproducibles.

El glaucoma, como hemos explicado anteriormente, es una enfermedad que afecta al complejo de células ganglionares. Hasta hace relativamente poco tiempo, la valoración de la CFNR junto con los parámetros de topografía papilar han sido la piedra angular en el análisis de los cambios estructurales. Actualmente, el desarrollo tecnológico que enriquece las funciones disponibles en los instrumentos de medida, permitiendo que se obtenga un análisis segmentado de las capas intrarretinianas, genera una nueva opción de estudio diagnóstico estructural que se está abriendo camino para el glaucoma y que es el análisis de las células ganglionares (CG) de la retina a nivel macular.

## Introducción

Existen varios instrumentos desarrollados para la valoración estructural. Son sistemas que permiten una valoración cuantitativa y cualitativa de la CNO, CFNR y CG de forma objetiva. Entre ellos se encuentran los aparatos empleados en nuestro estudio: tomografía confocal retiniana, polarimetría láser y tomografía de coherencia óptica.

### **5.1.- TOMOGRAFÍA CONFOCAL DE BARRIDO** <sup>100, 101, 102, 103, 104</sup>

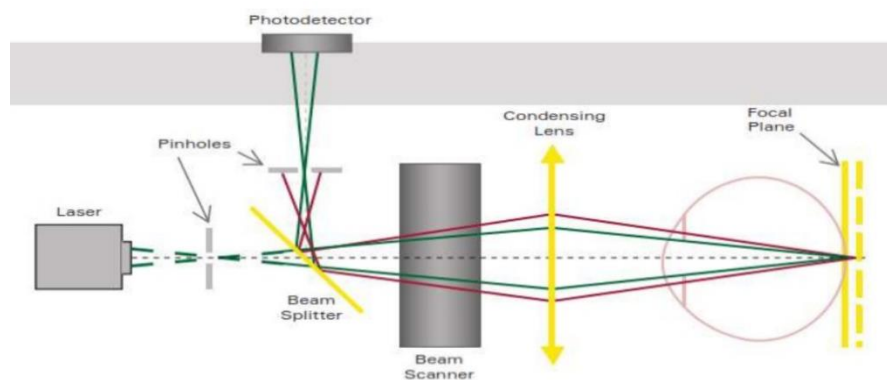
El instrumento HRT (Heidelberg Retinal Tomograph), utiliza la tecnología de oftalmoscopia con láser confocal para la toma de imágenes.<sup>105, 106</sup>

HRT tiene tres generaciones de instrumentos. El que se ha empleado en nuestro estudio es el HRT 3. Permite una adquisición de imagen rápida, no invasiva y de no contacto del disco óptico, otorgando un análisis topográfico tridimensional del disco óptico.<sup>107, 108, 109, 110</sup>

La técnica consiste en emplear una oftalmoscopia con láser confocal. Una fuente de luz láser (luz láser diodo de 675 nm) se enfoca en un punto del objeto a examen. La luz reflejada recorre el mismo camino de vuelta a través de la óptica, se separa del haz incidente y es desviada hacia el detector. Esto permite estudiar la luz reflejada en un único punto del objeto. Para conseguir una imagen bidimensional, el haz de luz incidente se hace desviar periódicamente por medio de espejos en dos dimensiones perpendiculares (x, y) al eje óptico.

En el sistema óptico confocal la luz se enfoca a través de un pequeño diafragma (agujero estenopeico) localizado enfrente del detector luminoso, este diafragma hace que la luz originada de forma mayoritaria en el plano focal correspondiente

llegue al detector y forme 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. (Figura 8)



**Figura 8:** Esquema del sistema de láser confocal de barrido.

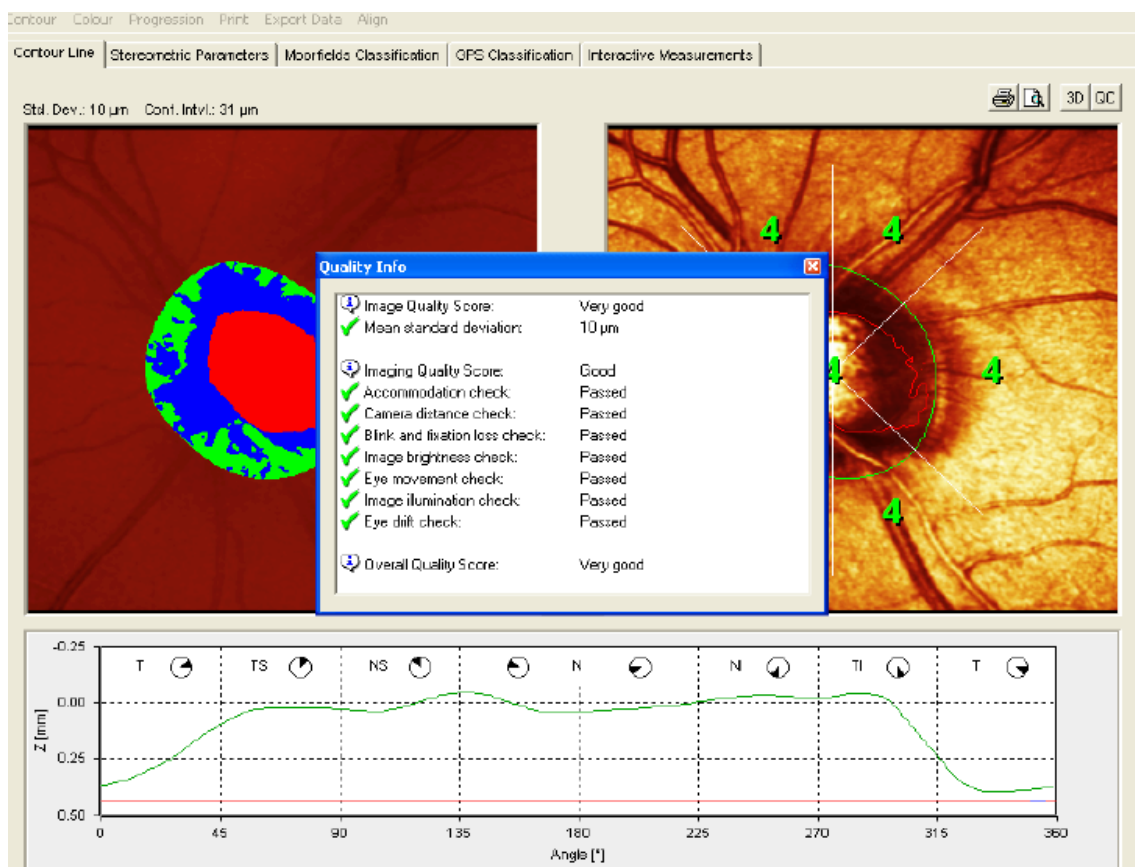
Una vez que el paciente está colocado en la mentonera de la que dispone el aparato y después de que el examinador ajuste el foco del ocular, el dispositivo se ajusta de modo que el rayo de luz entre en la pupila del paciente mientras que éste mira en el ocular del instrumento que dispone de un punto de fijación. Cuando la alineación del paciente es satisfactoria, se presiona el botón de adquisición y comienza el proceso automático mediante el que el aparato recopila automáticamente la información sobre la forma y los contornos del disco óptico.

El instrumento realiza varios barridos de la papila y, al realizar esta operación sucesivamente en planos superpuestos obtiene información de múltiples planos. De esta forma, obtiene una serie de 16-64 planos equidistantes que se distribuyen en una profundidad entre 0,5 y 4 mm (ya que el aparato toma 16 imágenes por

## Introducción

cada milímetro de profundidad, y cada plano de scanner sucesivo se mide en una diferencia de profundidad de 0.0625.). El tiempo de adquisición de cada sección óptica es de 32 milisegundos. Para que la imagen sea muy precisa y reducir los posibles efectos de los movimientos de la cabeza y/o de los ojos al realizar estos cortes, el aparato toma tres series de imágenes del área de la retina en la que se enfoca en un tiempo aproximado de 1,6 segundos.<sup>111, 112</sup>

La calidad de la imagen es calificada estadísticamente de modo que se puedan suprimir por parte del examinador las imágenes que están por debajo de criterios aceptables. Cada imagen es acompañada por “un valor de la desviación estándar de la topografía”, los valores debajo de 10 representan confiabilidad excelente, los valores de 10 a 20 son muy buenos, 20 a 30 son buenos, 30 a 40 son aceptables y los que se encuentran por encima de 40 se consideran no fiables. (Figura 9)



**Figura 9:** Imagen de HRT donde se muestra la calidad de la imagen.

A partir de las series de imágenes, se crea una imagen tridimensional de la estructura analizada. La imagen tridimensional multiestratificada se utiliza para registrar la topografía de la luz reflejada en cada punto; para cada punto  $(x, y)$  en las diferentes secciones ópticas existe una distribución de la intensidad de luz reflejada a lo largo del eje óptico o plano  $z$ , y es lo que se conoce como perfil confocal  $z$ .

Este perfil confocal  $z$  presenta una distribución simétrica, representando el máximo de esta distribución en la superficie que refleja la luz. Debido a la supresión confocal, la intensidad medida disminuye rápidamente con el aumento de distancia con respecto a la superficie. Por ello determinando el punto máximo representado en la distribución somos capaces de saber la altura de ese punto  $(x, y)$  a lo largo del eje  $z$ .

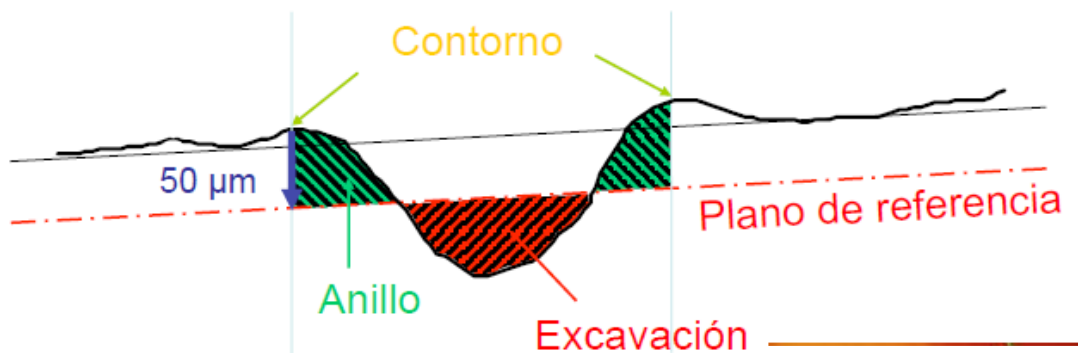
El láser utilizado es un láser monocromático por lo que la imagen de reflectancia en un primer momento era en blanco y negro. Para visualizar con mayor claridad la matriz resultante del análisis con HRT se utilizan unos pseudocolores, para la mejor interpretación de los resultados.

Para el estudio de glaucoma la aplicación del HRT se utiliza para el análisis de la cabeza del nervio óptico y el estudio de la capa de fibras nerviosas, aunque su uso está más extendido para el primero de los análisis mencionados.

La altura media de la capa de fibras se determina con un anillo de medidas que se coloca en los márgenes de la imagen topográfica. El anillo de referencia es circular y se centra en la imagen. El sistema permite también tomar las medidas a partir de un anillo que coloque el observador alrededor del nervio óptico.

## Introducción

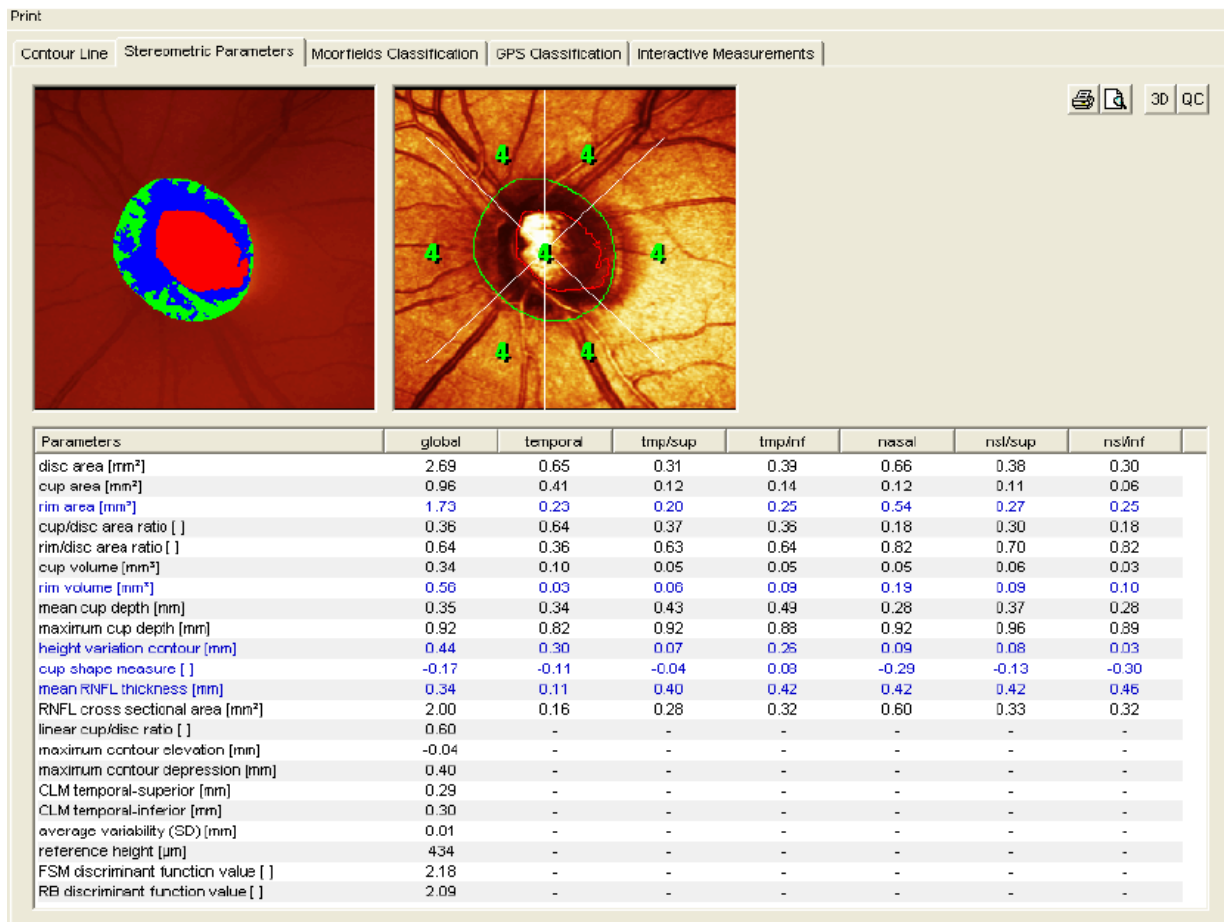
El análisis topográfico de la cabeza del nervio óptico requiere, para generar los parámetros, realizar un análisis estereométrico de la imagen obtenida. Para ello, una vez que obtenemos la imagen, el observador dibuja el contorno de la cabeza del nervio óptico, y la estructura englobada dentro de esa línea de contorno es analizada tridimensionalmente. Para la determinación de todas estas medidas se debe establecer un plano de referencia.<sup>113</sup> Este plano de referencia se basa en la delineación del contorno de la cabeza del nervio óptico. El plano de referencia se sitúa 50 micras posterior a la altura media hallada en el análisis de la superficie de la línea de contorno de los 6º del sector inferotemporal (haz papilo-macular). (Figura 10).<sup>114</sup>



**Figura 10:** Plano de referencia de HRT.

Las estructuras por encima de este plano de referencia se consideran como anillo neuroretiniano y las estructuras por debajo de este plano de referencia se consideran como excavación papilar.

Tras la definición del contorno papilar, el programa presenta diversos parámetros del nervio óptico. (Figura 11).



**Figura 11:** Imagen de resultados de parámetros estereométricos de CNO en HRT.

La medición del tamaño del disco óptico es uno de los parámetros de mayor influencia en la interpretación de los demás resultados. Una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma se debe a la gran variabilidad interindividual en los discos ópticos, por eso, la posibilidad de realizar mediciones objetivas de los mismos, puede aumentar nuestra precisión diagnóstica.

El tomógrafo retiniano de Heidelberg además de los parámetros estereométricos de CNO dispone, para el diagnóstico, de dos funciones: la regresión de Moorfields (MRA) y el Glaucoma Probability Score (GPS)<sup>115, 116</sup>:

## Introducción

-MRA 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. Las papilas analizadas se clasifican 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).

-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.<sup>117</sup>

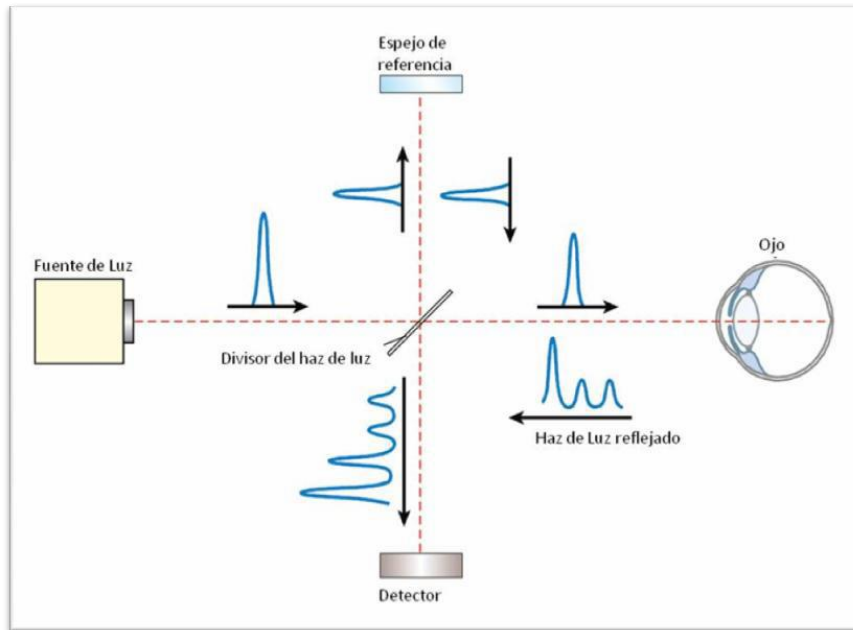
## **5.2.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)**<sup>118, 119</sup>

Se trata de una tecnología transpupilar no invasiva, de alta resolución y de no contacto que permite el examen de las estructuras retinianas “in vivo” ya que adquiere imágenes de cortes transversales micrométricos. Fue introducida en 1991 por Huang<sup>120</sup>.

El funcionamiento de la OCT es parecido al del ecógrafo. La diferencia entre los dos es que la OCT utiliza luz y el ultrasonido emplea una onda acústica, y esto hace que la OCT permita obtener una resolución de las imágenes 10 veces superior a las ecográficas.

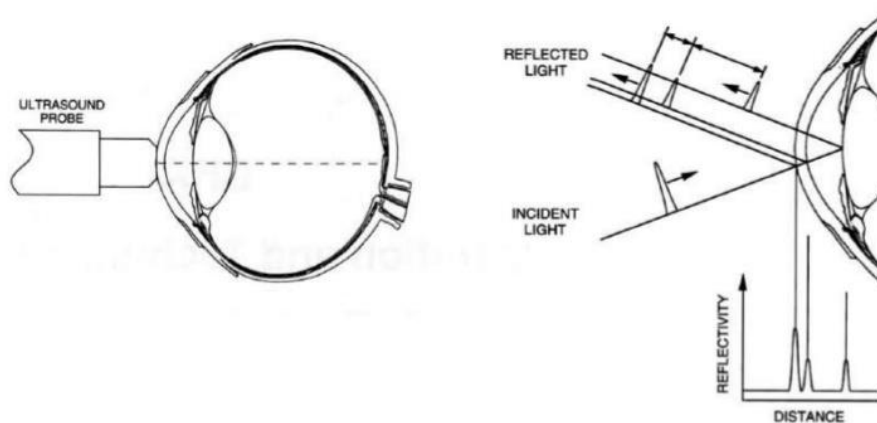
Con el paso de los años los instrumentos de OCT han ido mejorando su resolución, existiendo actualmente HD-OCT (tomógrafos de coherencia óptica de alta definición) de dominio spectral o fourier.

La OCT se basa en el principio de interferometría de baja coherencia<sup>121</sup> (Figura 12) y la capacidad de diferenciar las diferentes estructuras en función de su reflectividad y el diferente tiempo de retraso. Cada tejido tiene unas propiedades particulares que definen su reflectividad, y la OCT tiene la capacidad de medirlas y representarlas mediante una escala de colores o de grises.



**Figura 12:** Interferometría de baja coherencia. Esquema de emisión y recepción de la luz.

La técnica del aparato consiste en dirigir un rayo de luz al tejido del cual se debe obtener la imagen y la estructura interna es medida de forma no invasiva midiendo el retraso en el eco de la luz al ser reflejado éste de las microestructuras. (Figura 13)



**Figura 13:** Diferencia de la Ecografía ocular (izquierda) de la técnica de OCT (derecha). En la imagen derecha: trazado de rayos de OCT relación con la reflectividad y la distancia entre las estructuras.

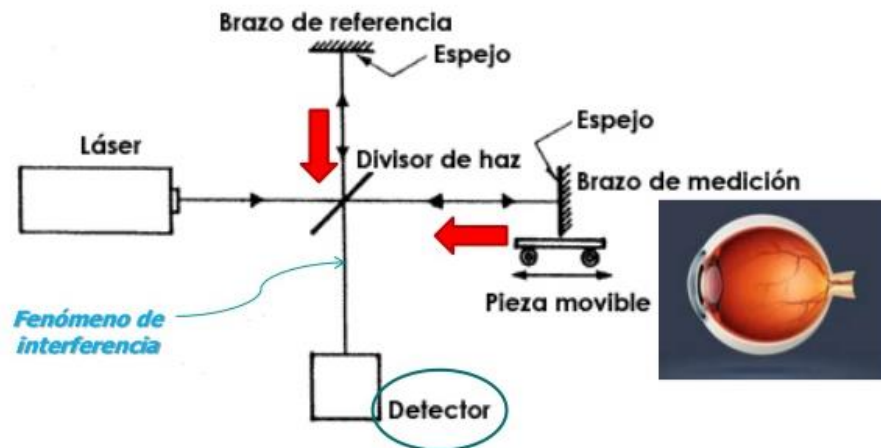
Se consigue realizando medidas axiales sucesivas en diferentes posiciones transversas.

Un haz de láser de entre 820 y 850 nm es la fuente de luz dirigida a un espejo que divide el haz de luz en dos haces diferentes<sup>122</sup>; uno de estos haces es dirigido hacia otro espejo que se encuentra a una distancia conocida, es lo que se denomina espejo de referencia y el otro se dirige hacia el ojo, el cual se reflejará de vuelta.

Después se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada por el espejo de referencia y cuando ambos coinciden en el tiempo se produce el fenómeno de interferencia, que es captado por el detector. Según el principio de Huygens, una onda que se propaga en el espacio está formada por un frente de onda que al avanzar puede originar otro nuevo frente de onda en cualquier punto de su interior produciéndose así una nueva perturbación. A esta superposición de ondas se le denomina interferencia.<sup>123</sup>

El interferómetro óptico suma dos ondas electromagnéticas en dos rayos de luz: el de referencia y el de señal. Los rayos se recombinan y el resultante llega al detector, que medirá su potencia. Si se varía la posición del espejo de referencia, podremos medir los ecos de luz que vienen de las diferentes estructuras oculares en estudio. (Figura 14)

Como se conoce la distancia a la que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar a la que está la estructura de la retina que ha generado un reflejo que coincide con el que proviene del espejo de referencia.



**Figura 14:** Esquema del sistema óptico de OCT.

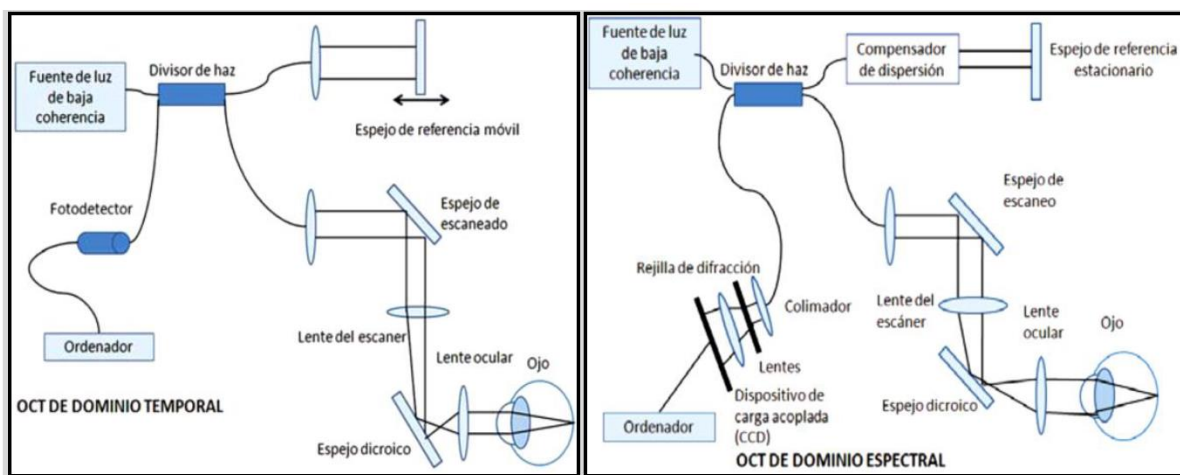
Se realiza una gráfica con las diferentes distancias recibidas y se obtiene una imagen en sentido axial (A-scan). El registro repetido de múltiples A-scan contiguos y su alineación apropiada permite construir una imagen bidimensional (la tomografía).

Si obtenemos múltiples A-scans desplazando nuestro haz incidente sobre el tejido siguiendo una línea recta, conseguimos un corte transversal, que se denomina B-scan. De la misma forma, la obtención de varios B-scans en paralelo genera un cubo tridimensional, en el que está contenida toda la información en profundidad del tejido sobre el que hemos hecho incidir nuestra radiación.

Dentro de la tecnología del OCT existen dos sistemas: la OCT de dominio temporal (TD-OCT) y la OCT de dominio espectral (SD-OCT). Los inicios de la OCT se basaron en la de dominio temporal.<sup>124, 125</sup>

Las diferencias fundamentales entre el dominio espectral y el temporal son (Figura 15): el espejo de referencia que en el caso de la OCT de dominio espectral es fijo mientras que en la de dominio temporal es móvil, el detector en el caso de la OCT

de dominio espectral es un espectrómetro mientras que en la OCT de dominio temporal este receptor es único. Por estas características la OCT de dominio espectral tiene dos ventajas fundamentales: mayor resolución axial y mayor velocidad de escaneos por segundo (obtiene imágenes de la retina unas 50 veces más rápido que el TD-OCT (18.000-27.000 escáneres axiales por segundo)).



**Figura 15:** Esquemas que describen las diferencias en el funcionamiento entre la OCT de dominio temporal (izquierda) y la OCT de dominio espectral (derecha).

Estas diferencias descritas, permiten una mejor visualización de las imágenes adquiridas mediante SD-OCT y nos permite crear imágenes en 3D acerca de las estructuras que estamos analizando.

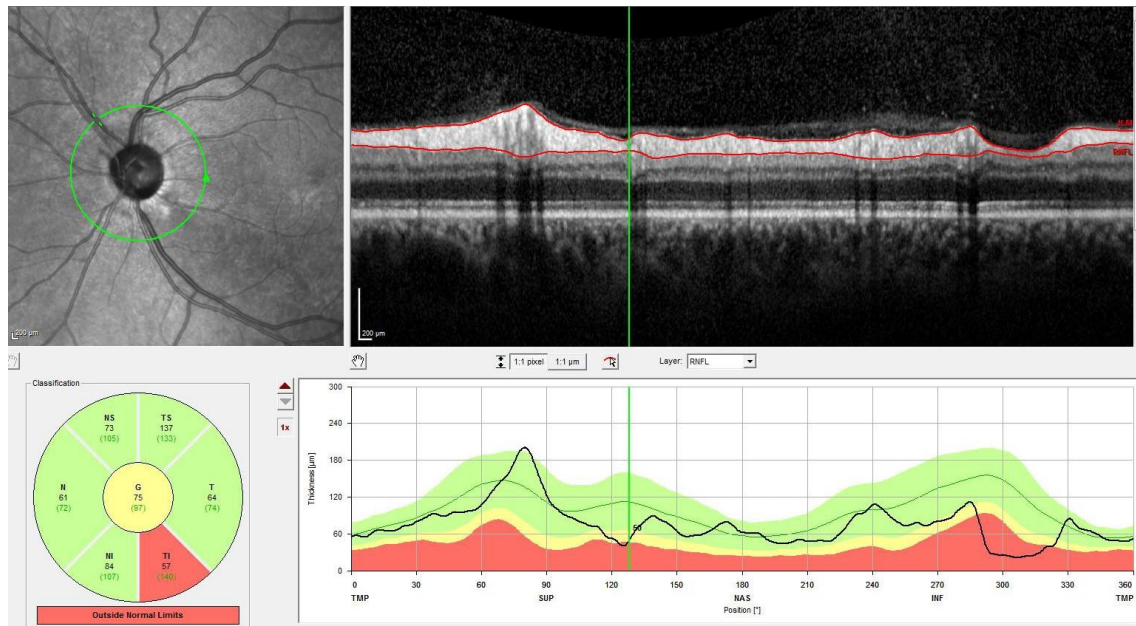
Tanto HD-OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, EE.UU.), como SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Vista, California, USA), 3D OCT-1000 (Topcon, Inc., Tokio, Japón), RT Vue-100 (Optovue Inc, Fremont, CA, USA) utilizan la tecnología spectral-domain. Esta nueva generación de OCTs 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

## Introducción

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 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 CNO 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 el anillo neuroretiniano (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. (Figura 16)



**Figura 16:** Imagen de medición papilar obtenida con SD-OCT Spectralis.

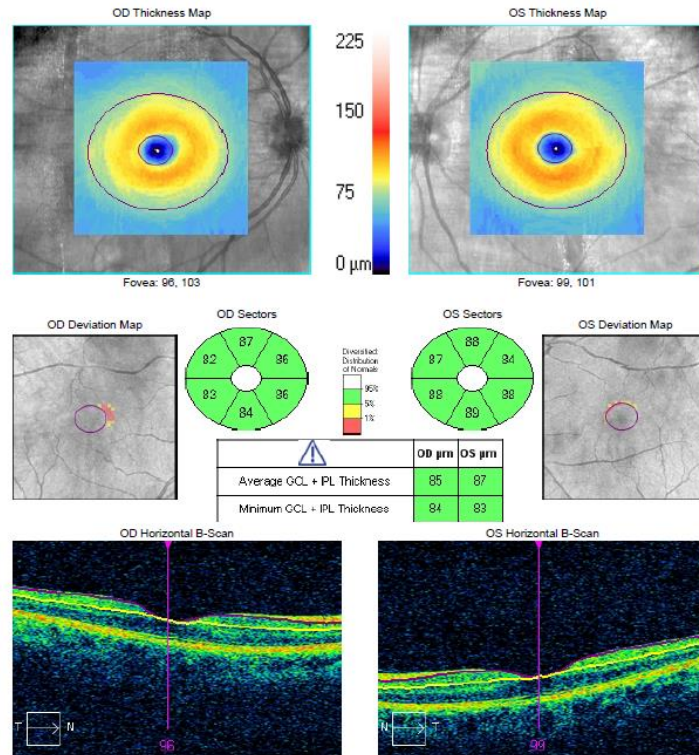
Numerosos estudios han probado la gran capacidad del análisis del espesor de la CFNR peripapilar mediante OCT para discriminar entre ojos normales y glaucomatosos con alteraciones campimétricas.<sup>126, 127, 128, 129, 130</sup>

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.

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.<sup>131, 132</sup> En los últimos años los software de las OCT han ido

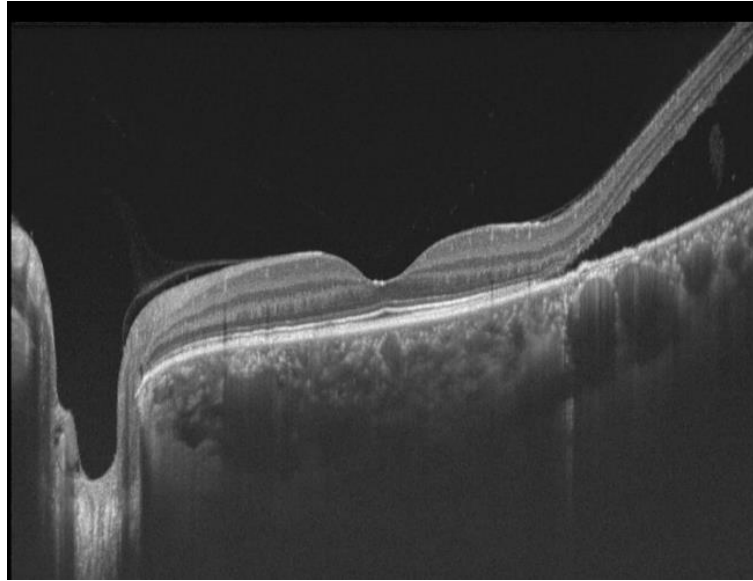
## Introducción

encaminados al desarrollo de algoritmos precisos para la segmentación de las capas intrarretinianas, hecho que no solo tiene interés en el estudio de patología retiniana (distrofias retinianas etc), sino que también interesa para la patología glaucomatosa ya que la neuropatía óptica glaucomatosa produce la pérdida irreversible de las CG conduciendo a la ceguera. (Figura 17)



**Figura 17:** Imagen de medición macular obtenida con HD-OCT Cirrus protocolo de análisis CCG+CPI macular.

La OCT sigue en desarrollo en términos de precisión y calidad de imagen, además de la expansión de esta tecnología en el análisis de estructuras como la lámina cribosa y los haces de láser de longitud de onda larga ( $\geq 1000\text{nm}$ ) como los de OCT Swept Source que se usan para estudiar estructuras más allá del EPR. (Figura 18)



**Figura 18:** Imagen obtenida con OCT Swept Source (Topcon, Inc., Tokio, Japón).

### **5.3.- POLARIMETRÍA LÁSER** <sup>133, 134, 135</sup>

El primer polarímetro desarrollado data de finales de los años 80. Después, el perfeccionamiento del instrumento y la incorporación de nuevos algoritmos permitieron mejorar la reproducibilidad de las medidas y así conseguir un aparato que permitiera obtener imágenes de la retina y medir el espesor de la CFNR basándose en las propiedades polarizantes de la misma de una forma reproducible.<sup>136</sup>

La polarimetría con láser de barrido (SLP, Scanning laser polarimetry) actualmente está disponible como GDx (Carl Zeiss Meditec Inc; Dublín, CA, USA) (Figura 19) y aporta en sus resultados una serie de parámetros que realizan una valoración cuantitativa y objetiva del grosor de la CFNR de la región peripapilar.<sup>137, 138, 139</sup>



**Figura 19:** Imagen del polarímetro láser GDx VCC.

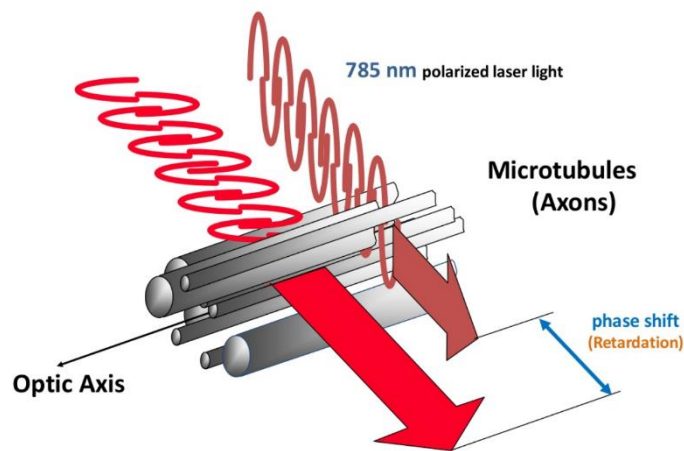
La medida que ofrece GDx está basada en la polarimetría láser, consistente en el fenómeno de la birrefringencia, que se asume como una de las propiedades polarizantes de las fibras nerviosas de la retina.

Un conjunto de haces paralelos de axones ganglionares que contienen microtúbulos y organelas cilíndricas intracelulares con unos diámetros menores que la longitud de onda de la luz constituyen la CFNR, esto es lo que confiere a dicha capa la capacidad de ser una estructura birrefringente.

El instrumento consiste en un oftalmoscopio escáner confocal asociado a un polarímetro. Está formado por una fuente emisora, un polarizador y un modulador de la polarización que generan un rayo láser diodo de 780 nm polarizado linealmente.

La técnica consiste en que el láser se proyecta sobre la retina en un patrón en trama. Gracias a la propiedad de la birrefringencia de la CFNR, el haz luminoso atravesará la CFNR y se verá modificado su estado de polarización, ya que la birrefringencia es 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 distintos. (Figura 20). El cambio de la polarización será proporcional al trayecto de la luz por el medio polarizante (espesor).



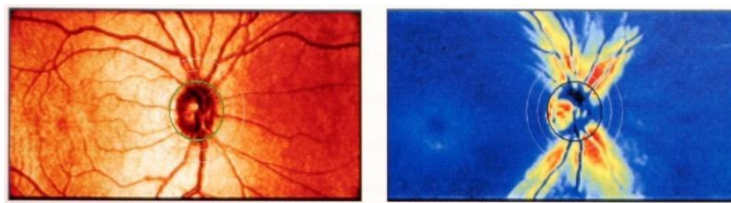
**Figura 20:** Representa el principio de la polarimetría láser. Los dos componentes de la luz polarizada se separan por la propiedad de birrefringencia de la CFNR y la separación medida por el detector se convierte en el grosor de capa de fibras nerviosas de la zona estudiada.

Existe una relación lineal entre el espesor de la CFNR y el cambio de polarización que sufre el haz. Por lo tanto, al conocer éste último se puede deducir el espesor en micras de la CFNR: 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.

## Introducción

Por lo anteriormente descrito, asumimos que la CFNR es un medio polarizante, y que la polarización de la luz se produce de forma homogénea: el haz atraviesa la CFNR y es reflejado por las capas internas de la retina atravesando de nuevo la CFNR, cambiando así su estado de polarización. Cuanto mayor sea la homogeneidad de la CFNR de forma más adecuada se producirá la polarización de la luz.

En cada medición se obtienen dos imágenes, una imagen de reflectancia (a partir de la luz reflejada y devuelta por la superficie de la retina, que se presenta como imagen del fondo) y una imagen de retardo, que se corresponde al grosor de la capa de fibras nerviosas (Figura 21).



**Figura 21:** Imágenes generadas por GDx: imagen de reflectancia (izquierda) y mapa de retardo convertido en espesor de CFNR (derecha).

La CFNR no es la única estructura birrefringente del ojo, por ello no todos los cambios sufridos por el haz proyectado pueden atribuirse a la CFNR. Otras estructuras en el globo ocular, a nivel de segmento anterior también la tienen: córnea y cristalino. Por lo tanto, el retardo total del ojo será la suma de la birrefringencia de la córnea, el cristalino y la CFNR. Por este hecho, el aparato deberá realizar una compensación de la birrefringencia correspondiente al segmento anterior para diferenciar únicamente la que corresponde a la CFNR.

Los primeros modelos de GDx que aportaban una compensación de la birrefringencia del polo anterior con unos valores de media fijos fueron GDx NFA y GDx Access,

basados en un eje de 15° nasal inferior y magnitud de birrefringencia de 60 nm, pero las medidas de CFNR podían verse afectadas ya que la población general tiene valores con un rango mucho más amplio.<sup>140, 141</sup>

El GDx VCC (variable corneal compensator)<sup>142, 143, 144, 145</sup> surgió para evitar el problema comentado en el párrafo anterior. Esta versión del instrumento individualiza 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. Y también compensa las propiedades polarizantes del cristalino.

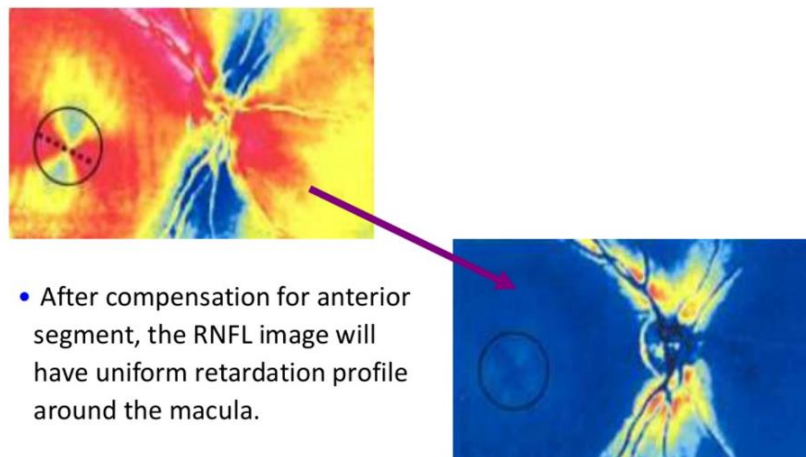
El instrumento realiza el análisis primero haciendo la toma de una imagen del ojo sin compensación, obteniendo un resultado que incluye la birrefringencia de la córnea, cristalino y capa de fibras nerviosas.

Después, el área macular de la imagen es analizada para determinar la magnitud y el eje de la birrefringencia del segmento anterior. En condiciones normales la capa de Henle está constituida por fotorreceptores paralelos que se encuentran en una disposición radial y horizontal a la superficie de la retina, lo que les confiere una birrefringencia en esta región uniforme y simétrica. Sin embargo, en las imágenes sin compensar la macula presenta un patrón de retardo no uniforme por la influencia de la birrefringencia del polo anterior. La compensación del eje es establecida a partir de la orientación de la imagen que se forma con aspecto de lazo de corbata en la zona macular y la magnitud se obtiene a partir del perfil circular de la birrefringencia de la macula según las ecuaciones descritas por Zhouy Weinreb<sup>144</sup>. De este modo, el cálculo de la polarización corneal y su eje para compensar de un

## Introducción

modo específico su cantidad en cada caso estudiado, se realiza mediante el análisis macular.

Finalmente, el compensador corneal variable (VCC) se ajusta para compensar los valores encontrados pudiendo así evaluar la imagen resultante compensada de la capa de fibras nerviosas. (Figura 22)

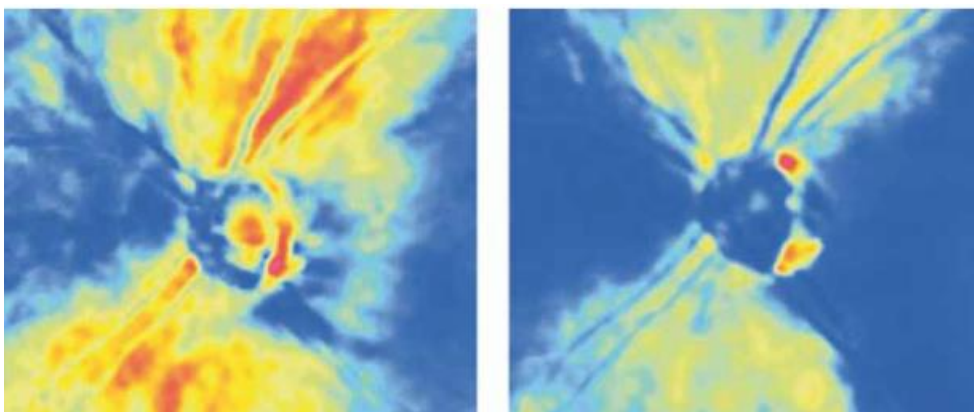


**Figura 22:** Imagen de GDx obtenida antes de la compensación (izquierda) y después de la compensación de la birrefringencia del polo anterior (derecha).

Además de este método, GDx VCC dispone de una forma alternativa para casos en los que no se obtiene un buen patrón de retraso con la forma de lazo de corbata a nivel de la macula, si existieran por ejemplo patologías maculares. Este mecanismo analiza el patrón de birrefringencia en un área amplia centrada en la fovea (cuadrado de 6 x 6) y asume que la birrefringencia en la región macular mantiene la birrefringencia del segmento anterior y promediando la señal de una zona amplia, el impacto de las posibles irregularidades de la birrefringencia retiniana puede ser minimizado.<sup>146</sup>

A pesar de la mejoría de la compensación con la versión VCC (explicada en los párrafos anteriores), se observó que en algunos pacientes persistían otras anomalías, no relacionadas con la compensación corneal.<sup>147, 148, 149</sup> Dichas anomalías son los denominados patrones atípicos de retraso (ARP, atypical retardation patterns), que se considera pueden deberse a alteraciones del EPR más frecuentemente encontrados en pacientes miopes o de edad avanzada, que hacen que se obtengan unas imágenes que son difícilmente interpretables.

Por este motivo, se desarrolló un nuevo software de GDx denominado compensador corneal mejorado (ECC, enhanced corneal compensator), que incrementa la relación señal/ruido y elimina los artefactos asociados con los patrones de retraso o retardo atípicos.<sup>150, 151</sup> (Figura 23)



**Figura 23:** Imagen de GDx VCC con ARP (izquierda), Imagen de GDx ECC del mismo ojo (derecha).

Para el análisis de las imágenes y resultados, es esencial evaluar la calidad de la imagen capturada. El propio instrumento emite una puntuación de calidad y el fabricante indica que una puntuación entre 7 y 10 es ideal para la interpretación de los resultados obtenidos. Además, también el aparato indica si la fijación, la alineación y la refracción son correctas.

## Introducción

Tras el análisis de la imagen, el aparato aporta unos parámetros de medida para el estudio cuantitativo de la CFNR. En la hoja de resultados aparece (Figura 24):

- Imagen de color: permite la evaluación de la calidad.

- Mapa de espesores (polarización): codificación de colores de los puntos medidos que indica el espesor de la CFNR. Colores calientes (rojo y amarillo) se asocian con áreas gruesas y colores fríos con zonas adelgazadas.

- Mapa de Desviación: Es un mapa superpixelado que muestra la desviación de los valores normales de referencia. Se presenta como cuadrados pequeños de color que indican el porcentaje de desviación de valor normal en cada punto y se muestran sobre una imagen en blanco y negro del fondo de ojo

- Gráfico TSNIT: de izquierda a derecha, aparecen los valores del espesor temporal, superior, nasal, inferior, y temporal nuevamente. En condiciones normales, muestra un aspecto de doble joroba.

- Gráfico de simetría TSINT: comparación de las gráficas de ambos ojos

- Parámetros TSNIT:

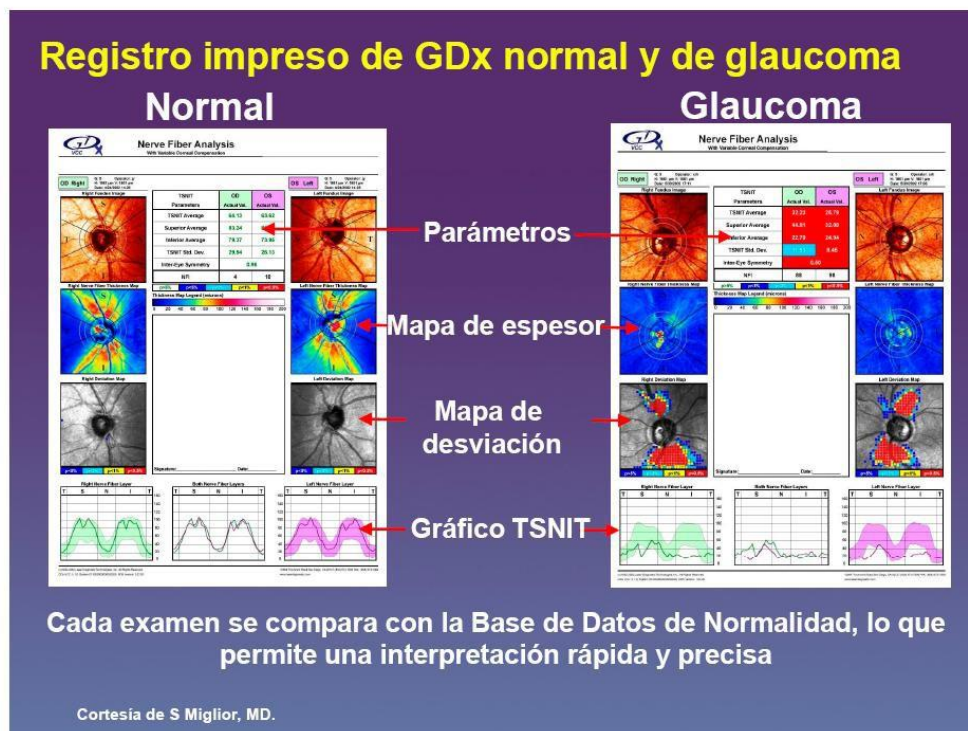
TSNIT Average es el grosor medio de la CFNR en el círculo de cálculo.

Superior Average e Inferior Average se corresponden con el grosor medio de los 120° superiores y 120° inferiores del anillo, respectivamente.

TSNIT Std. Desv. Es la desviación estándar del mapa TSNIT.

Inter-eye-symmetry es un índice de simetría entre los dos ojos y oscila de -1 a 1.

- NFI (indicador de fibras nerviosas). Intenta determinar la presencia o no de un daño glaucomatoso. Tiene un valor de 1 a 100. La interpretación del índice NFI es la siguiente: < 30: Riesgo bajo de glaucoma, 30- 50: Sospecha de glaucoma, > 50: Riesgo alto de glaucoma.



**Figura 24:** Registro impreso de los resultados aportados por GDx.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1.- DISEÑO DEL ESTUDIO, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### **1.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo de tipo transversal, cuya finalidad es evaluar la rentabilidad diagnóstica de las pruebas estructurales para el diagnóstico del glaucoma.

El diseño del estudio está adaptado a las líneas de actuación descritas en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Hospital Clínico San Carlos.

Existen diversos factores que influyen en la validez interna y externa de un estudio de capacidad diagnóstica de una prueba. Este hecho es el que motivó el desarrollo de las iniciativas desarrolladas para el establecimiento de directrices de comunicación sobre los estudios de precisión de pruebas diagnósticas (STARD), con el objetivo de mejorar la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas. El diseño de este trabajo, ha seguido las pautas propuestas en dicha guía.<sup>152, 153</sup>

## **1.2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO**

A todos los participantes, se les informó verbalmente y por escrito del estudio.

Se les solicitó permiso para ser incluidos mediante la firma de un consentimiento informado (Anexo 1) en el que se explicaban los objetivos del estudio, las exploraciones a realizar y las pruebas complementarias.

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

Durante el estudio, se comentaron los resultados obtenidos a los integrantes del mismo, y esta información fue tenida en cuenta a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

## **1.3.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Todos los sujetos fueron seleccionados de manera prospectiva y consecutiva a partir de las consultas del departamento de oftalmología general y de glaucoma del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.

Una muestra de 225 pacientes fue preseleccionada para el estudio, en el periodo de tiempo comprendido entre septiembre y marzo de 2012.

La muestra se dividió en 3 grupos según el diagnóstico:

-Los sujetos voluntarios sanos (grupo 1: control) fueron seleccionados de la consulta de oftalmología general, así como a partir de la plantilla trabajadora del

hospital y personas acompañantes que acudían sin presentar patología oftalmológica y que aceptaron la participación en el estudio.

-Los sujetos hipertensos oculares (grupo 2: Hipertensos oculares) fueron seleccionados de la consulta de oftalmología general y de la consulta de glaucoma.

-Los sujetos glaucomatosos (grupo 3: Glaucoma) fueron seleccionados de la consulta de glaucoma.

Independientemente del grupo de clasificación, todos los pacientes cumplían los siguientes criterios de inclusión:

-Edad  $\geq$  50 años

-Agudeza visual mejor corregida  $\geq$  5/10 (20/40 en la escala de Snellen)

-Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de esfera y cilindro menor de 3 dioptrías.

-Medios ópticos transparentes: opacificación de cristalino  $<1$  (según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III).

-Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas complementarias del estudio.

-Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.

En el caso de pacientes seleccionados para el grupo 2: Hipertensos oculares, debían cumplir, además, los siguientes criterios de inclusión:

-PIO  $> 21$  mmHg o con tratamiento antihipertensivo

## Material y Métodos

-Campo visual: Perimetría Modelo Octopus estrategia TG1: con resultado normal

-No apariencia glaucomatosa del disco óptico

En el caso de pacientes seleccionados para el grupo de glaucoma (grupo 3), debían cumplir, además, los siguientes criterios de inclusión:

-PIO > 21 mmHg o con tratamiento antihipertensivo

-Campo visual: Perimetría modelo Octopus estrategia TG1: con resultado de patrón de afectación glaucomatosa.

-Papila óptica (cabeza del nervio óptico) con morfología glaucomatosa (se consideraron papilas compatibles con glaucoma cuando existía un estrechamiento difuso o focal del anillo neuroretiniano con aumento concéntrico de la excavación, muesca o ambos signos papilares).

No se incluyeron en el estudio los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios de exclusión:

-No cumplir algún criterio de inclusión

-Cirugías oculares previas

-Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo

-Antecedente de patología neurooftalmológica: atrofia óptica no glaucomatosa (secundaria a neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica etc., defectos campimétricos por patología de vía visual a nivel retroquiasmático etc.)

-Cualquier otro tipo de patología glaucomatosa que no correspondiera a glaucoma primario de ángulo abierto.

-Malformaciones oculares, anomalías angulares y anomalías del nervio óptico (coloboma de papila etc.)

-Tratamientos con potencial toxicidad para la retina

-Tratamiento con laserterapia retiniana

-Síndromes o enfermedades generales graves

-Ángulo no abierto, valorado mediante gonioscopia con lente de Goldman (grado <III escala de Shaffer en los cuatro cuadrantes).

-Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.

-Imposibilidad para cumplir con las visitas programadas en el estudio

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma randomizada para el estudio, a menos que sólo un ojo cumpliera los criterios de inclusión en el estudio.

#### **1.4.- PROTOCOLO EXPLORATORIO**

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

- *ANAMNESIS GENERAL:*

-Datos epidemiológicos: Nombre, sexo, fecha de nacimiento (edad)

-Antecedentes personales generales: diabetes mellitus concretando tipo, tiempo de evolución y tratamiento, hipertensión arterial, dislipemia, otras enfermedades generales: sobretodo centrándonos en enfermedades

## Material y Métodos

cardiovasculares, tratamientos sistémicos previos y actuales: corticoides, cloroquina etc.

-Antecedentes personales oftalmológicos: Cirugías previas y/o tratamientos con láser, uso de corrección óptica, traumatismos, uveítis, tratamientos médicos tópicos oftalmológicos previos y actuales.

-Antecedentes familiares de glaucoma

- *EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA BÁSICA:*

-Refracción subjetiva y agudeza visual (mejor agudeza visual corregida) medida en escala de Snellen.

-Medida de paquimetría corneal ultrasónica con el paquímetro OcuScan RxP Ophthalmic Ultrasound System.

-Biomicroscopía anterior mediante lámpara de hendidura

-Tonometría: se realizó la determinación de PIO mediante tonometría de aplanación (tonómetro de mano Perkins –Figura 25)



**Figura 25:** Tonómetro Perkins

-Oftalmoscopia indirecta de segmento posterior y en lámpara de hendidura con lente de +90 dioptrías (Volk Optical Inc, Mentor, EEUU).

*-PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:*

-Perimetría automatizada convencional: Se utilizó el campímetro Octopus (Haag-Streit, Berna, Suiza) Programa TOP G1 (Figura 26). Se realizó para clasificar a los pacientes del grupo de hipertensos oculares (grupo 2) y los pacientes con enfermedad glaucomatosa (grupo 3).



**Figura 26:** Perímetro Octopus 1-2-3 conectado a ordenador para el almacenamiento de la base de datos

-Tomografía de coherencia óptica mediante Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering Inc. Heidelberg, Alemania) (Figura 27)



**Figura 27:** Spectralis SD-OCT

-Tomografía de coherencia óptica mediante Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA, USA.) Software versión 6.0.2.81. (Figura 28)



**Figura 28:** Cirrus HD-OCT

-Tomografía confocal de barrido (HRT) con HRT 3 (Heidelberg Engineering Inc. Heidelberg, Alemania) (Figura 29)



**Figura 29: HRT**

-Polarimetría láser: GDx ECC (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublín, CA, USA).  
(Figura 30)



**Figura 30: GDx**

## **2.- METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

### **2.1.- OFTALMOSCOPIA**

Se llevó a cabo previa midriasis farmacológica con colirio de Tropicamida al 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU), prestando especial atención a la papila óptica (excavación, relación excavación-papila, anillo neuroretiniano etc.) y a la mácula (descartando degeneraciones maculares centrales).

### **2.2.- TONOMETRÍA**

Tras instilación de fluoresceína sódica 2.5mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4mg/ml en solución acuosa (Fluotest colirio, Alcon cusi, Barcelona, España), se realizaron 2 medidas con tonómetro de mano Perkins, empleándose la media de ambas si la diferencia era menor de 2 mmHg. En caso contrario, se realizó una tercera toma de presión intraocular y el valor obtenido era la mediana. Las medidas eran tomadas por el mismo observador.

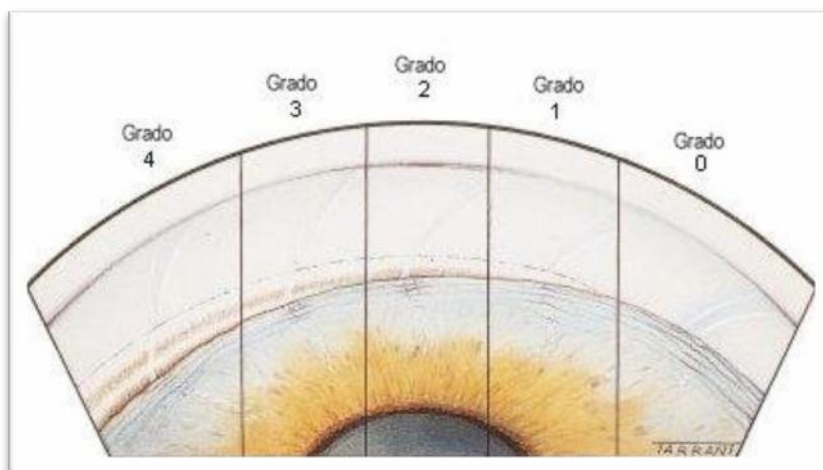
### **2.3.- GONIOSCOPIA**

Se realizó con lente de 3 espejos (Volk three mirror ANF. Ocular instruments Bellevue, Wa. USA) utilizando Methocel al 2% (Laboratorios Ciba Vision Faure, 07104 Annonay France) y tras instilación de clorhidrato de oxibuprocaina 4mg/ml. Se realizó la clasificación del ángulo iridocorneal según la escala de Shaffer.

Este sistema de clasificación ideado por Robert Shaffer en 1960, es uno de los que más se utiliza actualmente. La clasificación de Shaffer utiliza tanto la amplitud angular (en grados de arco) como las estructuras visibles para clasificar en grados numéricos el ángulo iridocorneal observado.<sup>154</sup> El ángulo en grados de arco está

delimitado por la superficie interior de la malla trabecular y la superficie anterior del iris. Se consigue calcularlo observando el grado de separación entre dos líneas tangentes imaginarias trazadas entre la superficie interior de la malla trabecular y la superficie anterior del iris. El examinador clasifica el ángulo según la visibilidad de las distintas estructuras. El sistema asigna un grado numérico a cada ángulo con una descripción anatómica asociada<sup>155, 156</sup> (tabla 1 y figura 31)

Estado ángulo	Grado numérico	Amplitud angular	Estructuras visibles
Abierto	4	35°- 45°	Todas
Abierto	3	25°-35°	L.Schwalbe, M.trabecular, espolón escleral
Estrecho moderadamente	2	10°- 20°	L.Schwalbe, M.trabecular
Estrecho extremadamente	1	<10°	L.Schwalbe
Cerrado total o parcialmente	0	0°	Ninguna estructura



**Tabla 1 y Figura 31:** Clasificación del ángulo según la Escala de Shaffer.

## **2.4.- PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA**

Se realizó la medida de paquimetría ultrasónica a todos los pacientes incluidos en el estudio, con el paquímetro OcuScan RxP Ophthalmic Ultrasound System, previa instilación de anestésico doble (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU). Se realizó con el paciente sentado con la mirada dirigida a un punto de fijación situado enfrente de él y con una iluminación adecuada de la sala. Se tomaron 3 medidas en cada ojo y la resultante del cálculo de la media fue el valor seleccionado para el estudio. Las medidas eran tomadas por el mismo observador. (Figura 32)



**Figura 32:** Paquímetro ultrasónico OcuScan RxP Alcon (izquierda) e imagen ejemplificando la medida en un paciente (derecha)

## **2.5.- PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL**

Esta prueba se realizó con un perímetro Octopus 1-2-3 (Haag-Streit, Bern, Suiza) con la estrategia TOP G1. Para el análisis de los datos perimétricos se empleó el programa estadístico que incorpora el propio perímetro.

Antes de realizar la prueba se explicó detalladamente al paciente el objetivo de la misma y las instrucciones para su correcta realización. Se añadió la corrección del

error refractivo subjetivo que presentara el paciente para visión lejana, ya que este perímetro permite la proyección de los estímulos luminosos directamente en la retina del paciente y la óptica del instrumento crea dichos estímulos como si fuesen proyectados desde el infinito. El ojo no explorado se tapaba con un ocluser.

Los resultados que aporta son los valores habituales en este tipo de instrumentos, tales como la comparación con valores normales, sensibilidad media, defecto medio, varianza de pérdida, falsos positivos, falsos negativos, etc.

El programa permite la exploración de los 30º centrales del campo visual, y no presenta estímulos cuando existe falta de fijación. La fijación está controlada por el sistema mediante una cámara de infrarrojos que detecta la pupila del paciente y la detección del parpadeo.

El perímetro tiene varias opciones de programa, el empleado para nuestro estudio ha sido el G1, que está diseñado para pacientes con glaucoma.

Además, permite la exploración con distintas estrategias: umbral completo, dinámica y TOP (perimetría orientada por tendencias). En nuestro estudio se ha empleado el CV realizado con estrategia TOP. (Figura 33)

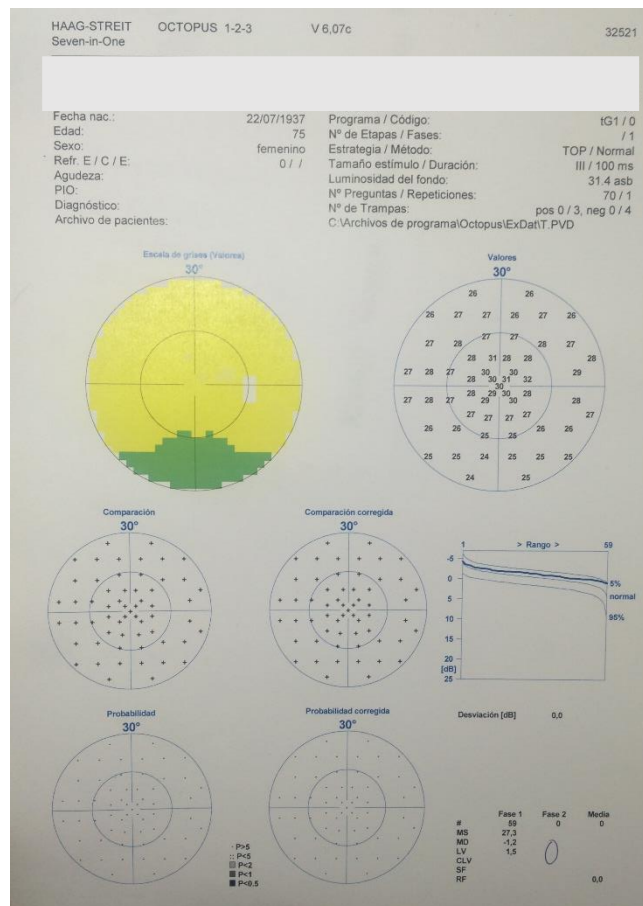
Los índices de fiabilidad de la campimetría considerados aceptables fueron acordes a los criterios de la Sociedad Europea de Glaucoma, siendo dichos criterios los siguientes:

-Las pérdidas de fijación no deben superar el 20-30% una vez sea localizada correctamente la mancha ciega al inicio de la prueba.

## Material y Métodos

-Los falsos positivos, índice que nos señala el número de respuestas del paciente sin que le sea presentado un estímulo luminoso, no debe superar el 20-30%.

-Los falsos negativos tampoco deben superar el 20-30%. En este caso, un punto de sensibilidad conocida es reexaminado con un estímulo más brillante, pero el paciente no responde. Se trata de un índice de baja fiabilidad, pero también son propios de campos con daño glaucomatoso severo.



**Figura 33:** Imagen de hoja de resultado de campo visual Octopus

Los datos recogidos de las campimetrías realizadas a los pacientes del grupo 2 y del grupo 3 fueron:

-MD (mean defect: defecto medio): Es la media de los defectos focales de cada punto examinado frente a unos valores de referencia. Alrededor del 90% de los campos visuales presentan unos valores de defecto medio que se sitúan entre -2 y +2 dB.

-MS (mean sensibility: sensibilidad media): Es la media de las sensibilidades de todos los puntos examinados en una perimetría.

-LV (loss variance: varianza de pérdida): resultado de dividir la suma de las diferencias cuadráticas entre el defecto medio y el defecto encontrado en cada punto en concreto, por el número de casos menos uno. Representa la variabilidad del campo visual.

Dado que el campo visual empleado fue Octopus, se transformaron los valores de Octopus a Humphrey para aplicar la clasificación del estadiaje de daño glaucomatoso según Hodapp: glaucoma incipiente si MD 0 y -6 dB, moderado si MD entre -6 y -12 dB, y daño avanzado si <12 dB. Se seleccionaron en el grupo 3 (Glaucoma) ojos con glaucoma incipiente y/o moderado.

## **2.6.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (SPECTRALIS SD-OCT)**

Se realizó mediante la versión comercial Spectralis SD-OCT.

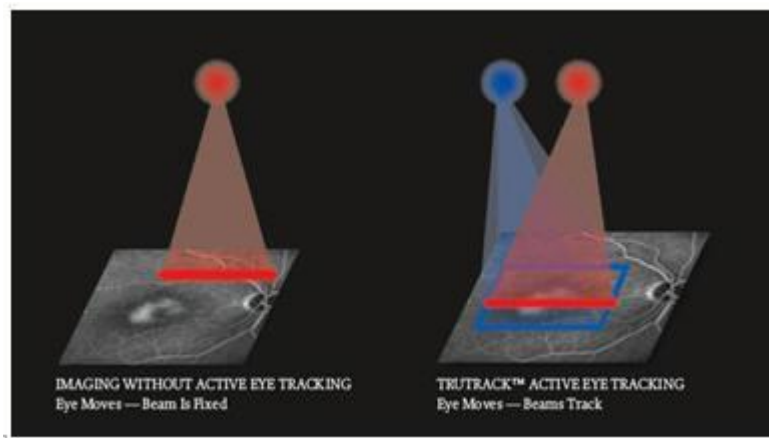
El Spectralis SD-OCT, permite obtener imágenes tomográficas de la CFNR y de la CNO.

## Material y Métodos

No se explican en este apartado de forma exhaustiva las bases físicas de la técnica y el método de adquisición de la imagen puesto que ya ha sido enunciado de forma extensa y pormenorizada en la introducción de esta tesis doctoral.

El diseño de Spectralis SD-OCT permite que se realice una adquisición al mismo tiempo de imágenes de sección transversal o barridos de volumen retiniano e imagen de reflectancia infrarroja.

Incluye un sistema de seguimiento de mirada (Eye-tracking) para adquirir siempre la imagen en la misma posición, así disminuye la variabilidad de resultados de las mediciones, evita artefactos y adquiere escaneos 3D con una alta resolución. (Figura 34).



**Figura 34:** Sistema de Eye tracking de Spectralis OCT

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.

Los criterios de calidad de las imágenes obtenidas, fueron determinados por el análisis de las imágenes obtenidas de las tomografías de la CFNR y de CNO, valorando la existencia de: adecuada relación entre la señal y el ruido, correcto centrado del anillo de medida sobre el disco óptico, así como la correcta dirección del haz sobre la imagen retiniana. Todas las medidas se realizaron en las mismas condiciones de luminosidad ambiental, y aunque no es necesaria la midriasis pupilar para obtención de las imágenes de OCT, en el presente estudio, todas las exploraciones fueron realizadas tras instilación de colirio de tropicamida 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU), hecho que permitió adquirir y optimizar las imágenes.

Se colocó al paciente en la mentonera del dispositivo y se seleccionó el método de fijación interna (ya que la agudeza visual de todos los sujetos incluidos en el

## Material y Métodos

estudio lo permitía) en el que el sujeto debía mirar a un punto luminoso situado en el interior de la lente ocular del instrumento.

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 dicha base de datos. Si estos valores se encuentran dentro del intervalo de confianza de 95% de la distribución de normalidad, el programa del aparato lo interpreta como un valor normal, y es presentado 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), si está entre el 95% y el 99% se representa en amarillo y por encima del 99% en rojo. (Figura 35)



**Figura 35:** Presentación de los resultados del protocolo de análisis para el estudio peripapilar con Spectralis SD-OCT

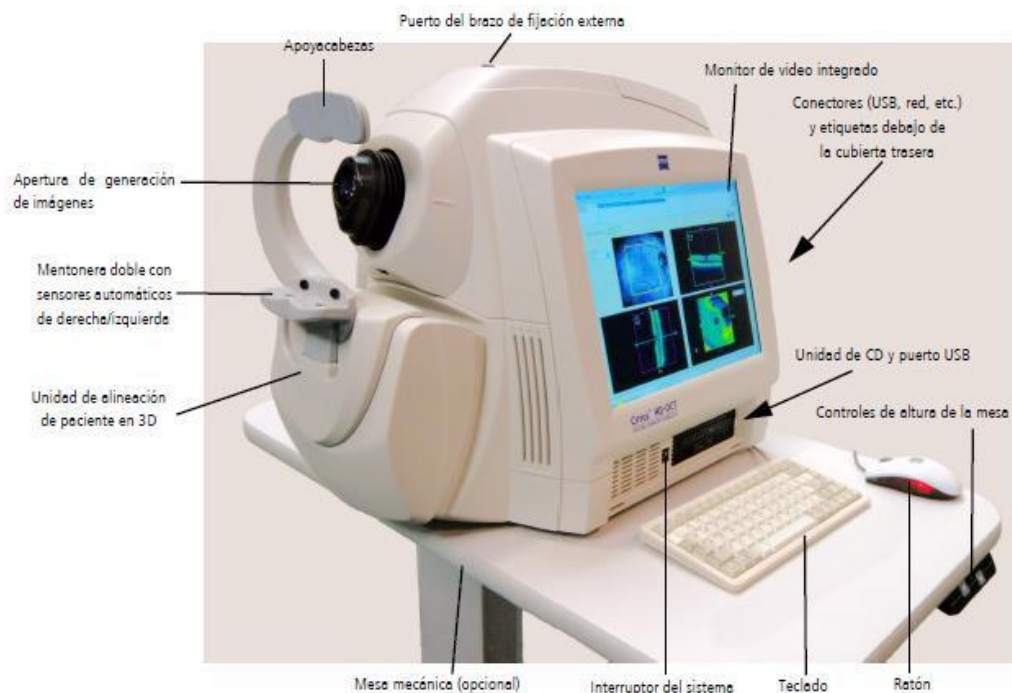
## **2.7.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (CIRRUS HD-OCT)**

Cirrus HD-OCT emplea la tecnología de SD-OCT y adquiere datos de OCT aproximadamente 70 veces más rápido (27.000 frente a 400 tomografías A por segundo) y con una mejor resolución axial, en comparación con la tecnología OCT de primera generación.

Adquiere cubos completos de datos de imágenes OCT formados por cientos de tomografías lineales.

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. (Figura 36)

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 de dominio espectral.



**Figura 36:** Hardware del sistema Cirrus HD-OCT

## Material y Métodos

No es necesaria la midriasis pupilar para obtención de las imágenes de OCT, sin embargo, todas las exploraciones de este estudio fueron realizadas tras instilación de colirio de tropicamida 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU), hecho que permitió adquirir y optimizar las imágenes.

Se colocó al paciente en la mentonera del aparato, indicándole mirar dentro de la apertura de generación de imágenes donde existe un estímulo luminoso de fijación. 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. (Figura 37)



**Figura 37:** Área de visualización de iris para centraje de la imagen

Basado en estudios sobre la calidad en imágenes de OCT, se incluyeron sólo aquellas con una señal igual o superior a 7, con una posición centrada del examen, sin artefactos y una correcta determinación del borde de CFNR.

El análisis del paciente se compara con los datos de la base de datos normativa de la que dispone el aparato. La función RNFL Normative Database utiliza un código cromático verde, amarillo y rojo para indicar los percentiles de distribución normal:

-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%).

En el caso de nuestro estudio se empleó el Cirrus HD-OCT con el Software Versión 6.0.2.81, que permite realizar el análisis papilar y macular, implementado con un protocolo de segmentación para el análisis de CG macular:

-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 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

## Material y Métodos

tomografía consiste en anillos concéntricos que colaboran en la alineación del disco óptico.

-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.

El análisis de CCG macular que ofrece Cirrus HD-OCT version 6.0.2.81 consiste en la medición de la suma de grosor de la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna (CCG+CPI) usando los datos desde la imagen obtenida a través del cubo macular, que en el caso de nuestro estudio fue el cubo de 200x200. Se realizan comparaciones con la base de datos de normalidad de la que dispone el software del aparato.

La pantalla del análisis de células ganglionares maculares contiene: (Figura 38)

-Mapa de grosor: que muestra los grosores de CCG+CPI del cubo generado por la cuadrícula de 6 mm y un anillo elíptico centrado alrededor de la fovea.

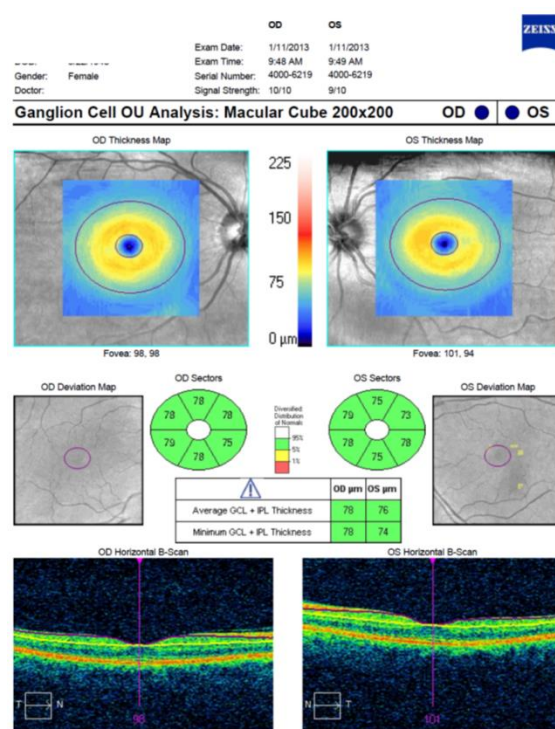
-Mapa de desviación: muestra la comparación del grosor CCG+CPI (dividido en sectores) del paciente con respecto a la base de datos de normalidad (dispone del código cromático explicado anteriormente)

-Tabla de medidas de grosor: mostrando la media y el valor mínimo de grosor de CCG y CPI en el anillo elíptico.

-En la parte inferior de la pantalla muestra las líneas de segmentación obtenidas con los B-scans:

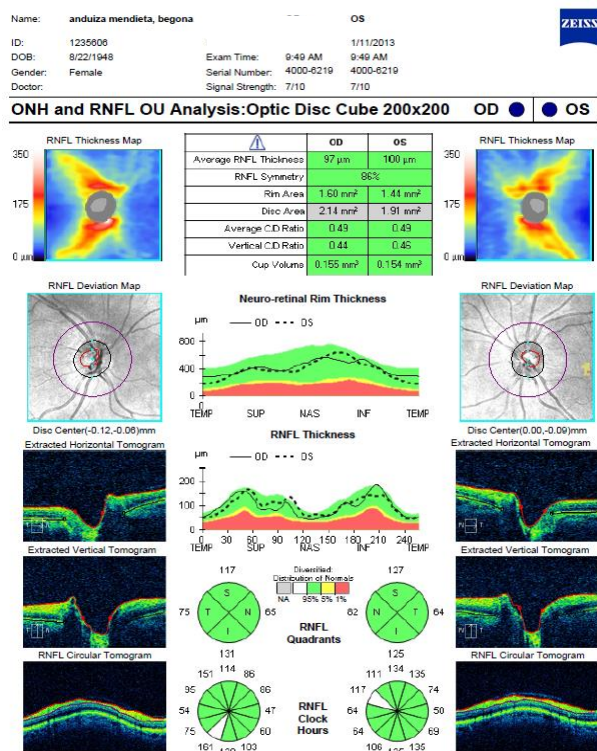
-La línea de color morado representa el límite interno de la capa de células ganglionares que es al mismo tiempo el límite externo de la capa de fibras nerviosas de la retina.

-La línea de color amarillo representa el límite externo de la capa plexiforme interna. Los mapas muestran y miden de forma cuantitativa el grosor combinado de capa de células ganglionares y capa plexiforme interna.



**Figura 38:** Análisis CCG y CPI macular Cirrus HD-OCT

El análisis de CNO y CFNR permite identificar áreas de CFNR que pueden ser de interés clínico comparando el grosor de CFNR medido con los datos asociados a la edad en la RNFL Normative Database (Figura 39).



**Figura 39:** Análisis de CNO y CFNR de Cirrus HD-OCT

## **2.8.- TOMOGRAFÍA CONFOCAL DE BARRIDO (HRT)**

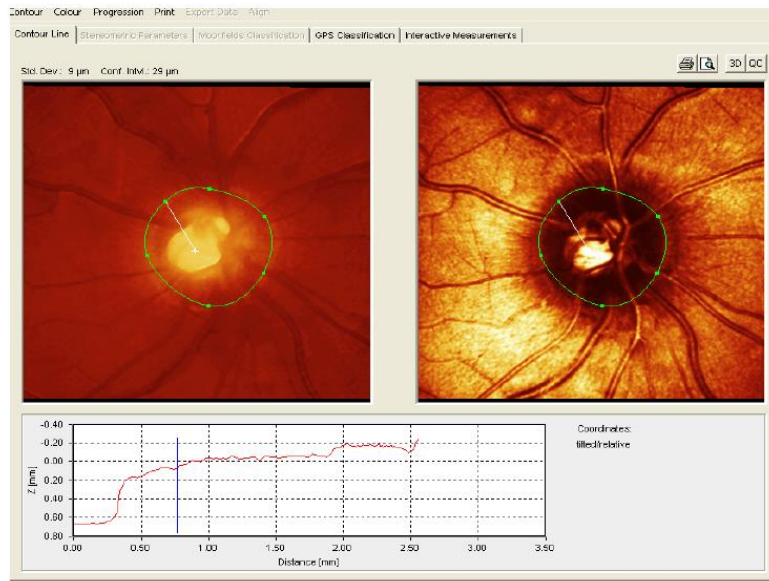
La topografía papilar se analizó con HRT 3.

Mediante un método de fijación interna en el que el paciente debe mirar a un punto luminoso verde situado en el interior de la lente ocular del instrumento, se centraba la imagen de la cabeza del nervio óptico previo a la adquisición de las imágenes, además de que con la rueda incorporada en el visor se regulaba el defecto refractivo del sujeto hasta lograr una imagen nítida. En este momento, si el ajuste era adecuado se presionaba el botón de adquisición de imágenes que se sitúa en la parte trasera de la cámara.

Al presionar el botón de adquisición de imágenes, la cámara captura tres imágenes tridimensionales. Existe un control de calidad automático que mientras se toman las imágenes evalúa la calidad de éstas. Si cualquiera de las tres series

de imágenes no pudo ser utilizada por cualquier motivo, automáticamente se adquirieron más imágenes.

Una vez obtenidas las imágenes el examinador dibujaba el contorno papilar y tras esto el propio instrumento realiza un análisis automático de los parámetros estereométricos. (Figura 40)



**Figura 40:** Imagen de línea de contorno en HRT

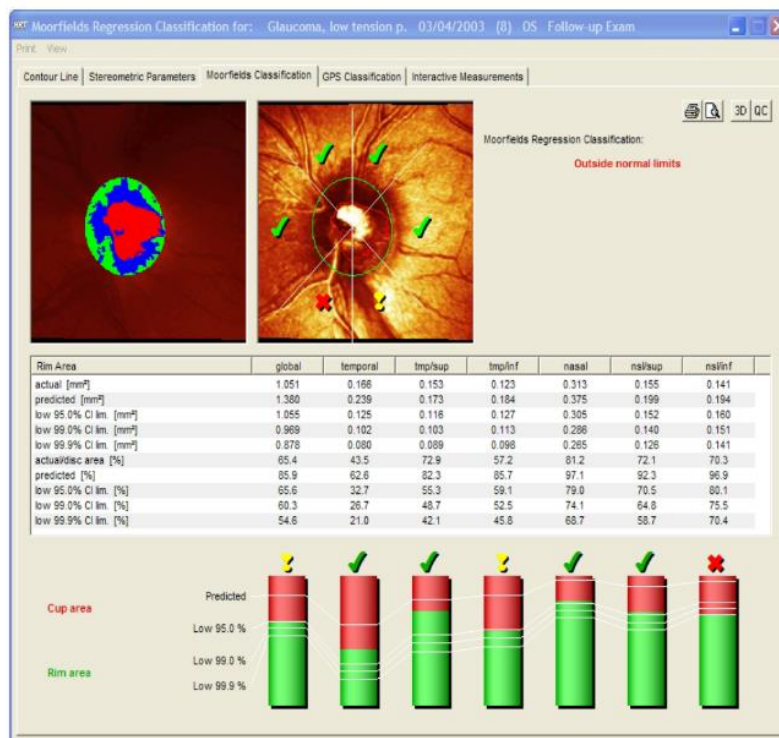
No es necesaria la midriasis pupilar para obtención de las imágenes de HRT, sin embargo, todas las exploraciones fueron realizadas tras instilación de colirio de tropicamida 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU), hecho que permitió adquirir y optimizar las imágenes.

El HRT 3, incorpora una base de datos normativa que permite comparar los diferentes valores de la CNO en los sectores retinianos con los valores de normalidad incluidos en dicha base de datos. Si estos valores se encuentran

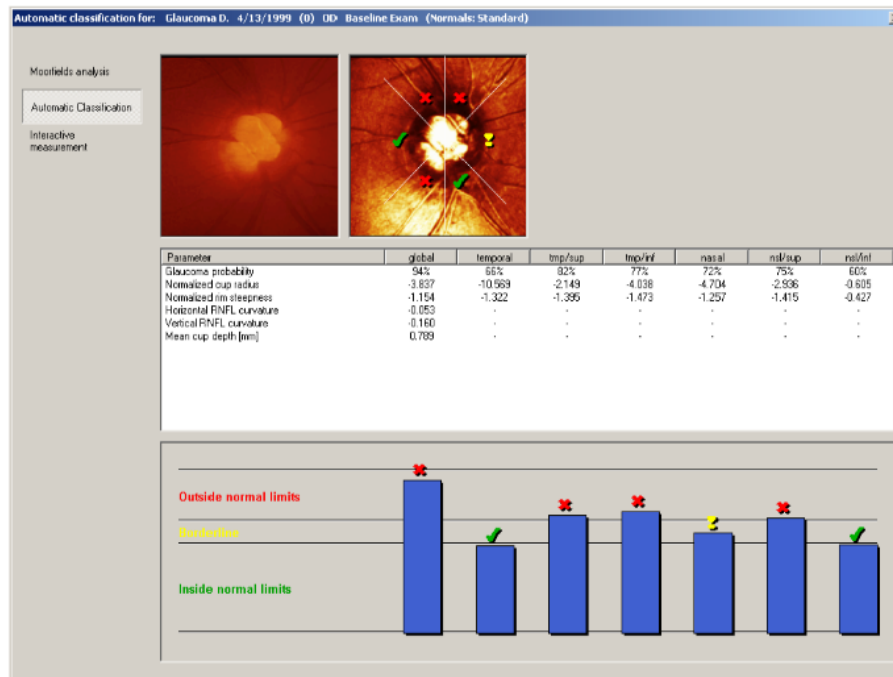
## Material y Métodos

dentro del intervalo de confianza del 95% de la distribución de normalidad, el programa del aparato lo interpreta como un valor normal, y es presentado de color verde; si está entre el 95% y el 99% se representa en amarillo y por encima del 99% en rojo.

HRT 3 incorpora un programa que permite calcular dos funciones de diagnóstico MRA y GPS (explicadas en la introducción de esta tesis doctoral) (Figuras 41, 42 respectivamente) y múltiples parámetros cuantitativos morfométricos.



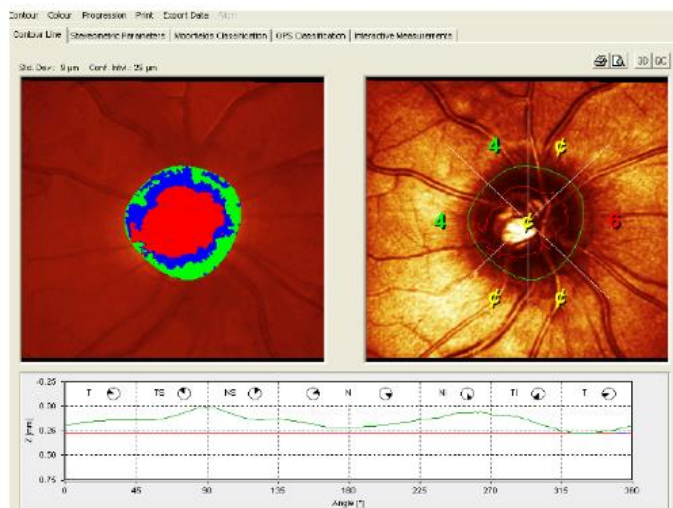
**Figura 41:** Imagen de Moorfields regression analysis (MRA)



**Figura 42:** Imagen de Glaucoma probability score (GPS), medido de forma global y por sectores

Las medidas de la CNO se realizan en función a la división que se extrae automáticamente en temporal, temporal-superior, nasal-superior, nasal, nasal-inferior y temporal-inferior. Estas 6 regiones se dividen de la siguiente manera (considerando 0° temporal y 90° superior) (Figura 43):

- Sector temporal: Desde 315° a 45° pasando por 0°.
- Sector temporal-superior: Desde 46° a 90°.
- Sector nasal-superior: Desde 91° a 135°.
- Sector nasal: Desde 136° a 225°.
- Sector nasal-inferior: Desde 226° a 270°.
- Sector temporal-inferior: Desde 271° a 315°.



**Figura 43:** Imagen de HRT en la que se muestra gráficamente la división por sectores

## **2.9.- POLARIMETRÍA LÁSER: GDx ECC**

La polarimetría láser es una técnica diseñada para evaluar la CFNR basada en la birrefringencia de los microtúbulos (estructuras cilíndricas existentes como soporte de las fibras nerviosas).

La polarimetría láser en nuestro estudio se llevó a cabo con el protocolo de análisis GDx ECC (Enhanced corneal compensator: compensador corneal mejorado).

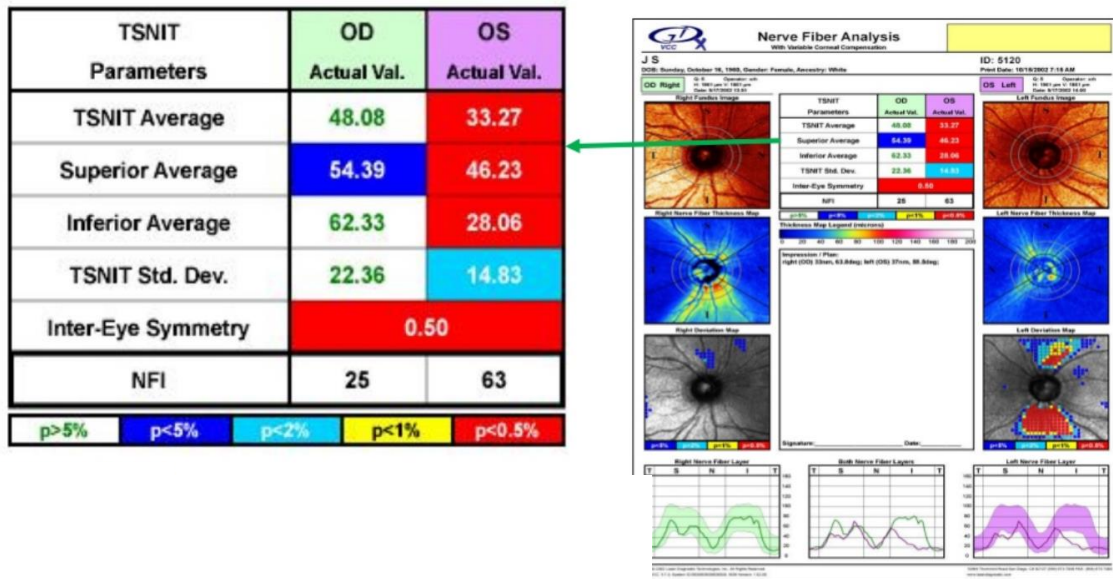
La imagen obtenida con GDx VCC en ocasiones puede mostrar patrones atípicos, es decir, áreas que no obtienen una medida que se corresponda con las regiones histológicamente más gruesas de CFNR (en la zona nasal y temporal áreas más gruesas que la inferior y/o superior), como se ha explicado con detalle en la introducción de esta tesis doctoral. Dichos patrones se detectaban en casos de miopía y pacientes añosos, por lo que se desarrolló GDx ECC para mejorar la señal y evitar un sesgo en la medida al interpretar un retraso de la luz polarizada producido por otras estructuras del globo ocular (córnea, cristalino).

El protocolo de examen en ambos análisis consta de dos fases: en la primera se calcula la birrefringencia total del ojo tomando una imagen macular. A continuación, se realiza la medida de la CFNR en la región papilar. El proceso es automático con sistema de fijación interna y autoenfoco y posee un sistema automático de localización y marcado de los bordes del nervio óptico.

En nuestro estudio el paciente se colocó en la mentonera del aparato y se le indicó que debía mirar a un punto de fijación situado en el interior de la lente ocular del instrumento para que el aparato tomara la medida.

No es necesaria la midriasis pupilar para obtención de las imágenes de GDx, sin embargo, todas las exploraciones fueron realizadas tras instilación de colirio de tropicamida 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU), hecho que permitió adquirir y optimizar las imágenes.

El GDx realiza mediciones de la CFNR y proporciona seis parámetros que han demostrado ser los que aportan mayor rentabilidad diagnóstica para el diagnóstico del glaucoma de la totalidad de las variables analizadas (Figura 44). La información aportada se compara con la almacenada en una base de datos normativa.



**Figura 44:** Tabla de resultados de parámetros de CFNR obtenido con GDX (izquierda).  
 Imagen de hoja de resultados de GDX (derecha).

### **3.-CREACIÓN DE UNA BASE DE DATOS**

Para trabajar con los resultados obtenidos en la anamnesis y las exploraciones complementarias realizadas, se diseñó una base de datos a partir de una tabla de Microsoft excell (Microsoft Office 2013, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU)

Para cada ojo seleccionado para el estudio se recogieron y seleccionaron las siguientes variables que después fueron analizadas, distribuidas en varios bloques:

-Primer bloque: Datos demográficos

-Segundo bloque: Resultados de la exploración oftalmológica

-Tercer bloque: Resultados de la perimetría automatizada convencional

-Cuarto bloque: Datos de la exploración realizada con OCT Spectralis SD-OCT

-Quinto bloque: Datos de la exploración realizada con OCT Cirrus HD-OCT:

Papilar (CFNR y CNO) y Macular (CCG+CPI)

-Sexto bloque: Datos de la exploración realizada con GDx ECC

-Séptimo bloque: Datos de la exploración realizada con HRT 3

#### **3.1.- BLOQUE 1: DATOS DEMOGRÁFICOS**

Se recogieron número de historia clínica, sexo, edad, lateralidad (ojo derecho o izquierdo).

### **3.2.-BLOQUE 2: HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA**

Se recogieron los datos de las características oftalmológicas generales: agudeza visual, presión intraocular, defecto refractivo (esfera y cilindro), gonioscopia, cociente Excavación/disco papilar, paquimetría ultrasónica.

### **3.3.- BLOQUE 3: RESULTADOS DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL**

Se recogieron los valores de MD (defecto medio), MS (sensibilidad media) y LV (varianza de pérdida) de los pacientes del grupo de hipertensos oculares y pacientes glaucomatosos.

### **3.4.- BLOQUE 4: PARÁMETROS DE SPECTRALIS SD-OCT**

Las medidas realizadas mediante Spectralis SD-OCT se recogieron en función de los datos que se extraen de la pantalla de resultados del programa.

-Parámetros de medida de espesor de CFNR de los sectores superior, nasal, temporal, inferior, nasal-superior, temporal-superior, nasal-inferior, temporal-inferior y grosor global.

### **3.5.- BLOQUE 5: PARÁMETROS DE CIRRUS HD-OCT: PAPILAR (CFNR Y CNO) Y MACULAR (CCG+CPI)**

Las medidas realizadas mediante Cirrus HD-OCT se recogieron en función de los datos que se extraen de la pantalla de resultados del programa.

En el caso del análisis del cubo papilar con el protocolo de análisis de CFNR y CNO:

Respecto a los datos de CFNR, se emplearon los valores obtenidos del análisis de:

- Parámetro cuantitativo de espesor de CFNR global (RNFL Thickness)

- Parámetros de espesor de la CFNR peripapilar en los sectores superior, inferior, nasal y temporal.

Respecto a los datos de CNO, se emplearon los valores obtenidos del análisis de:

- Área del anillo (Rim Area)

- Área del disco (Disc Area)

- Relación excavación/disco (Average C/D Ratio)

- Relación excavación/disco vertical (Vertical C/D Ratio)

- Volumen de la excavación (Cup Volume)

En los resultados del análisis del cubo macular con el protocolo de análisis CG se emplearon los valores obtenidos del análisis de:

- Parámetro de espesor medio global de capa de células ganglionares + capa plexiforme interna (Average GCL + IPL Thickness).

- Parámetro de espesor mínimo de la capa de células ganglionares + capa plexiforme interna (Minimum GCL + IPL Thickness).

-Parámetros de espesor los sectores superior, nasal-superior, temporal-superior, inferior, nasal-inferior y temporal-inferior.

### **3.6.- BLOQUE 6: PARÁMETROS DE GDx ECC**

Las medidas realizadas mediante GDx ECC se recogieron en función de los datos que se extraen de la pantalla de resultados del programa:

-Parámetros de espesor de CFNR: sector superior (Superior average), sector inferior (Inferior average), grosor TSNIT (TSNIT average), desviación estándar TSNIT (DS TSNIT)

-NFI

### **3.7.- BLOQUE 7: PARÁMETROS DE HRT**

Las medidas de la CNO realizadas mediante HRT se obtuvieron con los datos que se extraen automáticamente del programa.

Los parámetros que se registraron en la base de datos de nuestro estudio fueron los obtenidos con el análisis global:

-Área del disco (disc area)

-Área de excavación (cup area)

-Área de anillo (rim area)

-Cociente área de excavación/disco (cup disc area ratio)

-Cociente área de anillo/disco (rim disc area ratio)

- Volumen de excavación (cup volume)
- Volumen del anillo (rim volume)
- Profundidad media de la excavación (mean cup depth)
- Profundidad máxima de la excavación (maximum cup depth)
- Variación de la altura de contorno (height variation contour)
- Índice de morfología de la excavación (cup shape measure)
- Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (mean RNFL thickness)
- Área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL cross sectional area)
- Cociente excavación/ papila horizontal (horizontal cup/disc)
- Cociente excavación/papila vertical (vertical cup disc)
- Máxima elevación del contorno (maximum contour elevation)
- Máxima depresión del contorno (maximum contour depression)
- Raíz cuadrada del ratio excavación/papila (linear cup disc ratio)
- Moorfiels Regression analysis (MRA) global
- Glaucoma probability Score (GPS) global

## **4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

El programa Ene 3.0 se empleó para los cálculos de tamaño muestral.

El análisis de los datos se realizó utilizando el software del programa estadístico SPSS para Windows versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, EEUU), tras importar la base de datos creada en formato Excell y con el software del paquete estadístico R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

### **4.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Las características de los sujetos incluidos en el estudio y los valores obtenidos de las variables medidas en las pruebas complementarias fueron descritas utilizando:

Medidas de centralización y de dispersión: media, valor máximo y mínimo y desviación estándar.

Gráficos de distribución de la variable: Histograma y diagrama de cajas.

### **4.2.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA**

En primer lugar, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar que los datos de la muestra referentes a la variable edad y paquimetría 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.

Después, se llevó a cabo el test estadístico ANOVA de 1 factor (compara variables cuantitativas de 3 grupos) para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas para las variables descritas anteriormente entre los grupos de estudio (grupo 1: control, grupo 2: hipertensos oculares y grupo 3: glaucoma). Además se realizó un análisis Post-Hoc: test de Bonferroni (corrección por comparaciones múltiples). El nivel de significación se fijó en un valor de  $p \leq 0,05$ .

Respecto a las variables sexo y lateralidad de ojo, se realizaron tablas de contingencia para mostrar la distribución de la variable y el test estadístico Chi cuadrado para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ) entre los diferentes grupos de estudio.

Los parámetros obtenidos de los distintos instrumentos de diagnóstico fueron comparados entre los diferentes grupos de estudio, valorando su habilidad para detectar cambios atribuibles al glaucoma, mediante un análisis de sus varianzas (ANOVA de 1 factor) considerando como significativa una  $p \leq 0,05$ . Previamente al estudio de dichas variables cuantitativas se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que presentaban una distribución de sus valores ajustada a la normalidad, siendo verificado en la totalidad de los casos.

Para determinar la capacidad de discriminar la existencia o no de glaucoma, de cada una de las variables estudiadas, se realizaron curvas ROC (Receiver operating characteristics) obteniendo los valores de las áreas bajo la curva (AUC), los valores de sensibilidad para niveles de especificidad prefijados del 85% y 95%. De esta

forma, seleccionamos la variable con mejor AUC de cada instrumento de diagnóstico y se calculó para dichas variables el índice de Youden.

Entre los distintos grupos de estudio, se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros que tenían las mejores curvas ROC de cada instrumento mediante el test estadístico DeLong<sup>157</sup>.

Por otro lado, para cada aparato se realizó un modelo de regresión logística que seleccionaba la mejor combinación de parámetros (con el menor número de variables) para el diagnóstico, obteniéndose una curva ROC. Se compararon las curvas ROC obtenidas de los distintos modelos para los grupos de diagnóstico para detectar si existían diferencias significativas entre ellos, es decir, si alguno de los modelos aportaba de forma significativa una mayor probabilidad estimada de enfermedad glaucomatosa. Las áreas bajo la curva se compararon mediante el test de DeLong.<sup>157</sup> Además, se compararon las AUC de los modelos con las de las mejores variables aisladas de los instrumentos, entre los distintos grupos de diagnóstico, con el test DeLong o con el análisis de la desviación para comparar modelos de regresión logística anidados mediante un test de Chi cuadrado.

Por último, se realizó un modelo general constituido por parámetros de distintos instrumentos de medida, obtenido a partir de las variables que constituían los modelos por aparatos, y se evaluó la capacidad para discriminar la existencia de daño glaucomatoso entre los grupos de estudio. El área bajo la curva obtenida se comparó mediante el test de DeLong.

## **RESULTADOS**



## **RESULTADOS**

### **1.- CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Calculamos el tamaño de la muestra usando un nivel de significación del 5% con el test de McNemar.<sup>158</sup> Un estudio de 213 pacientes (71 por grupo ya que hicimos grupos del mismo tamaño) tendría un 80% de potencia para detectar una diferencia de 14% en sensibilidad del 80% suponiendo que la sensibilidad de la referencia es del 80% y que la probabilidad de desacuerdo es del 0.18. Para la especificidad, habría una potencia del 80% para detectar una diferencia del 10% asumiendo un 83% de especificidad de referencia.

### **2.- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y DE CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA MUESTRA A ESTUDIO**

La muestra se constituyó con 213 pacientes divididos en tres grupos de estudio: 71 ojos sanos (grupo control ó 1), 71 hipertensos oculares (grupo hipertensos oculares ó 2) y 71 glaucomatosos (grupo glaucoma ó 3).

A continuación se detallan las características de la muestra para las variables: paquimetría, sexo, edad, lateralidad de ojo y campimetría.

**2.1.- PAQUIMETRÍA**

En la siguiente tabla se muestran los valores de paquimetría media y la desviación estándar para cada grupo de estudio.

<b>PAQUIMETRÍA</b>			
	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO HIPERTENSOS</b>	<b>GRUPO GLAUCOMA</b>
<b>MEDIA</b>	554,07	552,7	548,23
<b>DESV. TÍP.</b>	33,713	35,259	27,547

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov comprobando que dicha variable tenía una distribución normal, obteniendo un valor  $p=0,059$ .

Mediante el test ANOVA de un factor, se compararon los distintos grupos de estudio y se obtuvo un resultado  $p=0,609$ , es decir, no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aun así, realizamos el test de Bonferroni (test de comparaciones múltiples) que mostró un valor de  $p=1,00$  al comparar el grupo de 1 respecto a grupo 2,  $p=1,00$  al comparar grupo 1 respecto a grupo 3 y también  $p=1,00$  al comparar el grupo 2 con grupo 3, por lo que concluimos que no había diferencias estadísticamente significativas de las medidas de paquimetría entre los grupos de estudio.

## **2.2.- SEXO**

A continuación se detalla la tabla de contingencia que muestra la distribución de la variable sexo en la muestra.

Diagnóstico	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
<b>Grupo Control</b>	32	39	71
	45,1%	54,9%	100,0%
<b>Grupo Hipertensos Oculares</b>	29	42	71
	40,8%	59,2%	100,0%
<b>Grupo Glaucoma</b>	24	47	71
	33,8%	66,2%	100,0%
Total	85	128	213
	39,9%	60,1%	100,0%

Para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio respecto a la variable sexo, analizamos con el test estadístico Chi cuadrado obteniendo un valor de  $p=0,383$ , por lo que concluimos que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de diagnóstico de nuestra muestra respecto al sexo.

**2.3.- LATERALIDAD DE OJO (IZQUIERDO O DERECHO)**

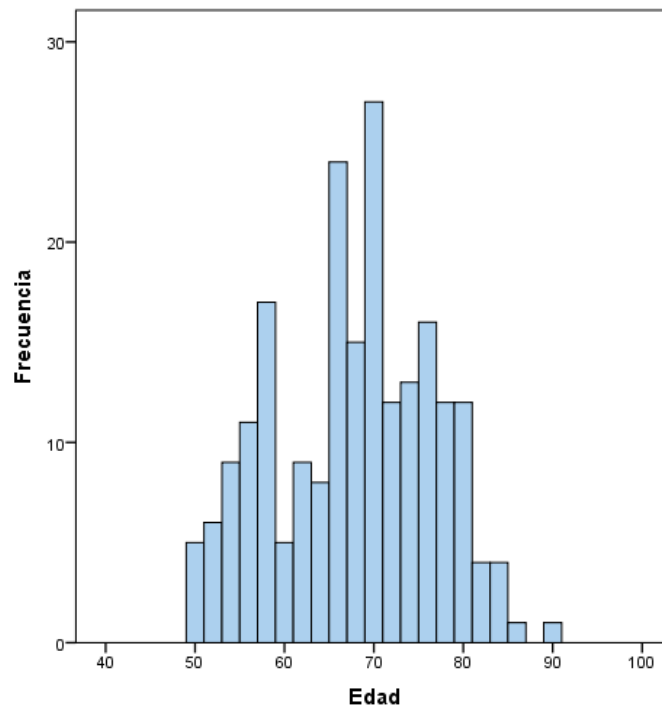
En la siguiente tabla de contingencia se muestra la distribución de la variable lateralidad de ojo en la muestra.

Diagnóstico	Ojo		Total
	Derecho	Izquierdo	
<b>Grupo Control</b>	39	32	71
	54,9%	45,1%	100,0%
<b>Grupo Hipertensos Oculares</b>	36	35	71
	50,7%	49,3%	100,0%
<b>Grupo Glaucoma</b>	35	36	71
	49,3%	50,7%	100,0%
Total	110	103	213
	51,6%	48,4%	100,0%

Mediante el test estadístico Chi cuadrado obtuvimos una  $p=0,783$  por lo que concluimos que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, lo que va en relación con que la elección de un ojo por cada paciente de la muestra fue realizada de forma aleatorizada.

## **2.4.- EDAD**

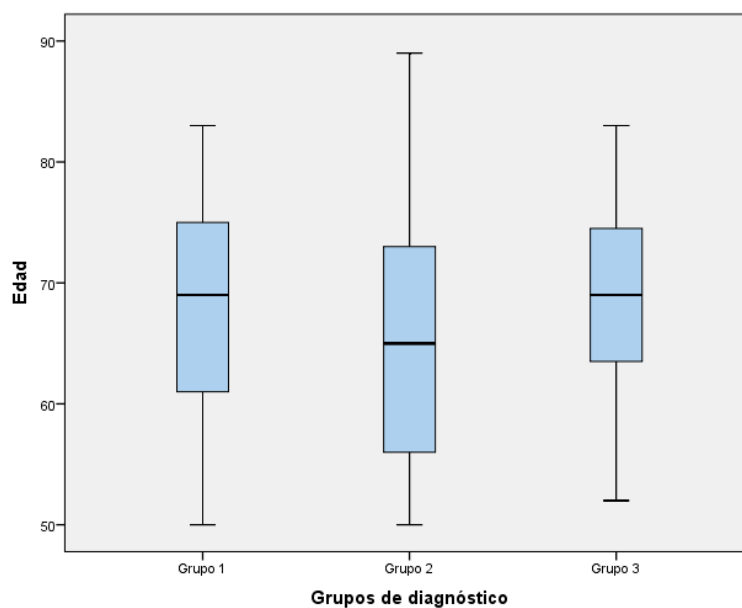
En el siguiente histograma se muestra la distribución de la edad en la muestra total, que mostraba de forma global una edad media de 67,23 años con una desviación típica de 8,825.



Al estudiar la variable en los distintos grupos de diagnóstico, en el grupo 1 la edad media fue de 67,96 años  $\pm$  8,75, en el grupo 2 fue 65,21  $\pm$  9,867 y en el grupo 3 fue 68,50  $\pm$  7,526.

En el diagrama de cajas a continuación se muestra la distribución de la variable por grupos de estudio.

## Resultados



Realizamos el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si la variable edad seguía una distribución normal, obteniendo un valor de  $p=0,137$ .

Para comparar si había diferencias entre los grupos de estudio, realizamos el test ANOVA de 1 factor obteniendo un valor  $p=0,06$ . Después, se realizó el test de Bonferroni (test de comparaciones múltiples) obteniendo un valor de  $p= 0,198$  al comparar el grupo 1 respecto al grupo 2,  $p=1,00$  al comparar grupo 1 respecto a grupo 3 y  $p=0,079$  al comparar grupo 2 respecto a grupo 3, tal y como se expone en la tabla siguiente.

Bonferroni							
Variable	Diagnóstico (A)	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
EDAD	Grupo 1	Grupo 2	2,742	1,484	0,198	-0,839	6,324
	Grupo 1	Grupo 3	-0,543	1,474	1,000	-4,100	3,013
	Grupo 2	Grupo 3	-3,286	1,468	0,079	-6,830	0,258

## **2.5.- CAMPIMETRÍA**

Se analizaron las variables MS, MD y LV de los campos visuales realizados a los pacientes hipertensos oculares y glaucomatosos.

Se realizó el test de Kolmogorov Smirnov con resultado  $p < 0,05$ , por lo que se empleó el test estadístico no paramétrico U de Mann Whitney para la comparación entre los dos grupos de estudio, teniendo como resultado para la variable MD una  $p < 0,001$ , MS  $p < 0,001$  y LV  $p < 0,001$ , es decir, existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio para las tres variables estudiadas.

En el Grupo 2 el valor de la mediana de MD fue 1,00, MS 26,25 y LV 4.

En el Grupo 3 el valor de la mediana de MD fue 4,8, MS 19,4 y LV 23.

## **3.- EVALUACIÓN DE CFNR, PARÁMETROS MORFOMÉTRICOS Y CCG DE LOS DISTINTOS INSTRUMENTOS DE ANÁLISIS**

Tal y como se ha explicado en el apartado de material y métodos de esta tesis doctoral, en todos los pacientes de la muestra del estudio se realizó la exploración con los instrumentos de diagnóstico estructural: GDx ECC, HRT 3, SD-OCT Spectralis y HD-OCT Cirrus (protocolo de análisis papilar y macular de células ganglionares).

A continuación, se mostrarán tablas para cada instrumento de medida con los valores de las variables para cada grupo de diagnóstico: Grupo 1 Control, Grupo 2 Hipertensos Oculares y Grupo 3 Glaucoma.

## Resultados

Después, para cada variable de cada instrumento de medición, se mostrará el valor de p al comparar grupo 1 vs. grupo 2, grupo 1 vs. grupo 3, grupo 2 vs. 3 obtenido mediante el Test de Bonferroni. Para lograr dicho valor, en primer lugar se realizó el test estadístico Kolmogorov-Smirnov (K-S) y una vez realizado dicho test (obteniendo en todas las variables estudiadas  $p > 0,05$ ) se llevó a cabo el test estadístico ANOVA de 1 factor.

Con el test estadístico ANOVA de 1 factor, comparamos la media de cada variable obtenida con los diferentes instrumentos de diagnóstico entre los grupos a estudio. La hipótesis nula en dicho test es que todos los grupos tienen la misma media, por tanto, si sólo uno de los grupos tiene la media lo bastante diferente de los demás, el valor obtenido ya es significativo, lo que nos indica que hay por lo menos un grupo diferente de los demás.

Para comparar los grupos 2 a 2 para ver cuáles son diferentes entre sí, empleamos el método de corrección por comparaciones múltiples: Bonferroni, que es el test más restrictivo, es decir, difícil obtener resultados significativos con él. No hace suposiciones de independencia entre las pruebas y asegura que el nivel de significación global se mantiene inalterado.

### **3.1.- Evaluación de los parámetros medidos con GDx ECC en los distintos grupos de estudio**

En las siguientes tablas se muestran los valores medios, máximos y mínimos, así como la desviación típica, de las variables aportadas en el análisis que realiza GDx ECC: TSNIT, cuadrante superior, inferior, desviación típica de TSNIT y NFI, para cada

grupo de diagnóstico: grupo control (tabla 1), grupo hipertensos oculares (tabla 2) y grupo glaucoma (tabla 3).

GRUPO CONTROL					
	TSNIT	SUP	INF	DS TSNIT	NFI
<b>Media</b>	52,70	65,41	65,56	25,91	18,27
<b>Desv. típ.</b>	5,73	8,22	8,51	3,87	8,20
<b>Mínimo</b>	42,30	46,10	48,50	13,80	2,00
<b>Máximo</b>	67,00	84,20	88,90	33,40	39,00

GRUPO HIPERTENSOS OCULARES					
	TSNIT	SUP	INF	DS TSNIT	NFI
<b>Media</b>	51,49	62,72	64,06	24,95	21,08
<b>Desv. típ.</b>	5,55	8,34	7,90	3,60	10,12
<b>Mínimo</b>	38,80	44,90	45,70	17,30	2,00
<b>Máximo</b>	64,40	84,50	80,30	32,50	50,00

GRUPO GLAUCOMA					
	TSNIT	SUP	INF	DS TSNIT	NFI
<b>Media</b>	44,75	53,76	54,49	20,33	38,17
<b>Desv. típ.</b>	7,49	11,98	9,89	4,83	20,77
<b>Mínimo</b>	29,40	27,60	33,20	10,40	2,00
<b>Máximo</b>	64,20	87,10	77,60	31,70	93,00

**Tablas 1,2,3:** Datos de las variables aportadas por el instrumento GDx ECC para los pacientes del Grupo 1 Control, Grupo 2 y Grupo 3 respectivamente.

TSNIT: grosor medio de la CFNR en el círculo de cálculo, SUP: sector superior, INF: sector inferior, DS TSNIT: desviación típica de TSNIT, NFI: indicador de fibras nerviosas.

Una vez obtenidos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio, habiendo comprobado con K-S la normalidad de la

## Resultados

distribución de la variable, se realizó el Test ANOVA de 1 factor que tuvo un valor de  $p \leq 0,001$  para todas las variables de GDx ECC en la comparación inter-grupos.

Posteriormente, se realizó el test de Bonferroni para la comparación de grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en la tabla siguiente.

Test Estadístico Bonferroni							
Variable dependiente	Diagnóstico (A)	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
TSNIT	Grupo 1	Grupo 2	1,205	1,145	0,882	-1,561	3,970
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>7,947</b>	<b>1,132</b>	<b>0,000</b>	<b>5,212</b>	<b>10,681</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>6,742</b>	<b>1,118</b>	<b>0,000</b>	<b>4,042</b>	<b>9,442</b>
SUP	Grupo 1	Grupo 2	2,691	1,756	0,382	-1,552	6,934
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>11,654</b>	<b>1,737</b>	<b>0,000</b>	<b>7,459</b>	<b>15,850</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>8,963</b>	<b>1,715</b>	<b>0,000</b>	<b>4,820</b>	<b>13,106</b>
INF	Grupo 1	Grupo 2	1,498	1,592	1,000	-2,349	5,345
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>11,072</b>	<b>1,575</b>	<b>0,000</b>	<b>7,268</b>	<b>14,876</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>9,574</b>	<b>1,555</b>	<b>0,000</b>	<b>5,817</b>	<b>13,331</b>
DS TSNIT	Grupo 1	Grupo 2	0,961	0,749	0,603	-0,848	2,769
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>5,580</b>	<b>0,740</b>	<b>0,000</b>	<b>3,791</b>	<b>7,368</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>4,619</b>	<b>0,731</b>	<b>0,000</b>	<b>2,853</b>	<b>6,385</b>
NFI	Grupo 1	Grupo 2	-2,813	2,590	0,837	-9,070	3,445
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-19,900</b>	<b>2,561</b>	<b>0,000</b>	<b>-26,088</b>	<b>-13,712</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-17,087</b>	<b>2,529</b>	<b>0,000</b>	<b>-23,197</b>	<b>-10,977</b>

### **3.2.- Evaluación de los parámetros medidos con SD-OCT Spectralis en los distintos grupos de estudio**

En las siguientes tablas se muestran los valores medios, máximos y mínimos, así como la desviación típica, de las variables aportadas en el análisis que realiza SD-OCT Spectralis para la medición de la CFNR, de forma global y en el análisis por sectores, para cada grupo de diagnóstico: grupo control (tabla 4), grupo hipertensos oculares (tabla 5) y grupo glaucoma (tabla 6).

GRUPO CONTROL									
	Sup	Nasal	Temporal	Inferior	NS	TS	NI	TI	Global
<b>Media</b>	111,78	74,51	68,28	126,19	97,49	126,03	112,24	140,57	95,22
<b>Desv. típ.</b>	15,300	12,370	10,389	17,127	19,544	17,299	20,718	20,256	9,895
<b>Mínimo</b>	57	51	49	92	44	49	77	88	70
<b>Máximo</b>	144	104	107	166	143	155	158	187	117

GRUPO HIPERTENSOS OCULARES									
	Sup	Nasal	Temporal	Inferior	NS	TS	NI	TI	Global
<b>Media</b>	107,34	73,86	68,21	128,86	92,80	122,04	114,97	154,33	94,53
<b>Desv. típ.</b>	15,95	14,21	10,29	20,71	16,68	20,91	30,52	105,17	12,24
<b>Mínimo</b>	71,00	46,00	37,00	79,00	58,00	67,00	13,00	59,00	64,00
<b>Máximo</b>	144,00	119,00	90,00	183,00	129,00	170,00	201,00	1003,00	116,00

GRUPO GLAUCOMA									
	Sup	Nasal	Temporal	Inferior	NS	TS	NI	TI	Global
<b>Media</b>	88,06	57,66	61,30	90,59	77,24	98,90	82,43	98,60	74,56
<b>Desv. típ.</b>	23,77	16,62	13,64	28,86	24,47	25,79	25,10	37,25	16,21
<b>Mínimo</b>	32,00	12,00	5,00	30,00	25,00	38,00	29,00	26,00	33,00
<b>Máximo</b>	134,00	94,00	90,00	152,00	120,00	159,00	139,00	170,00	111,00

**Tablas 4, 5, 6:** Datos de las variables aportadas por el instrumento SD-OCT Spectralis de las medidas de CFNR, para los pacientes del Grupo 1, Grupo 2 y Grupo 3 respectivamente.

Sup: sector superior, Nasal: sector nasal, Temporal: sector temporal, Inferior: sector inferior, NS: sector nasal-superior, TS: sector temporal-superior, NI: sector nasal-inferior, TI: sector temporal-inferior, Global: medición global de CFNR.

## Resultados

Una vez obtenidos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio, habiendo comprobado con K-S la normalidad de la distribución de la variable, se realizó el Test ANOVA de 1 factor que tuvo un valor de  $p \leq 0,001$  para todas las variables de SD-OCT Spectralis en la comparación inter-grupos.

Posteriormente, se realizó el test de Bonferroni para la comparación de grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en la tabla siguiente.

Test Estadístico Bonferroni							
Variable dependiente	Diagnóstico (A)	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Sup	Grupo 1	Grupo 2	4,433	3,211	0,507	-3,318	12,185
	Grupo 1	Grupo 3	23,719	3,211	0,000	15,968	31,470
	Grupo 2	Grupo 3	19,286	3,176	0,000	11,620	26,952
Nasal	Grupo 1	Grupo 2	0,650	2,484	1,000	-5,347	6,647
	Grupo 1	Grupo 3	16,850	2,484	0,000	10,853	22,847
	Grupo 2	Grupo 3	16,200	2,457	0,000	10,269	22,131
Temporal	Grupo 1	Grupo 2	0,069	1,976	1,000	-4,700	4,839
	Grupo 1	Grupo 3	6,984	1,976	0,002	2,214	11,753
	Grupo 2	Grupo 3	6,914	1,954	0,001	2,197	11,631
Inferior	Grupo 1	Grupo 2	-2,663	3,904	1,000	-12,086	6,760
	Grupo 1	Grupo 3	35,608	3,904	0,000	26,186	45,031
	Grupo 2	Grupo 3	38,271	3,861	0,000	28,952	47,590
NS	Grupo 1	Grupo 2	4,693	3,504	0,546	-3,765	13,150
	Grupo 1	Grupo 3	20,250	3,504	0,000	11,792	28,707
	Grupo 2	Grupo 3	15,557	3,465	0,000	7,193	23,922
TS	Grupo 1	Grupo 2	3,987	3,704	0,849	-4,953	12,927
	Grupo 1	Grupo 3	27,130	3,704	0,000	18,190	36,070
	Grupo 2	Grupo 3	23,143	3,663	0,000	14,301	31,984
NI	Grupo 1	Grupo 2	-2,733	4,414	1,000	-13,389	7,923
	Grupo 1	Grupo 3	29,810	4,414	0,000	19,154	40,466
	Grupo 2	Grupo 3	32,543	4,366	0,000	22,004	43,082
TI	Grupo 1	Grupo 2	-13,761	11,264	0,670	-40,952	13,429
	Grupo 1	Grupo 3	41,967	11,264	0,001	14,777	69,157
	Grupo 2	Grupo 3	55,729	11,140	0,000	28,838	82,619
Global	Grupo 1	Grupo 2	0,695	2,237	1,000	-4,703	6,094
	Grupo 1	Grupo 3	20,667	2,237	0,000	15,268	26,065
	Grupo 2	Grupo 3	19,971	2,212	0,000	14,632	25,311

### **3.3.- Evaluación de los parámetros medidos con HD-OCT Cirrus**

#### **Análisis papilar en los distintos grupos de estudio**

En las siguientes tablas se muestran los valores medios, máximos y mínimos, así como la desviación típica, de las variables aportadas en el análisis que realiza HD-OCT Cirrus empleando el análisis papilar para la medida de parámetros relacionados con la CFNR y de parámetros de CNO. Se muestran los valores para cada grupo de diagnóstico: grupo control (tabla 7), grupo hipertensos oculares (tabla 8) y grupo glaucoma (tabla 9).

GRUPO CONTROL										
	RNFL thickness	Rim Area	Disc Area	Average C/D Ratio	Vertical C/D Ratio	Cup Volume	QS	QI	QN	QT
Media	90,33	1,37	1,90	0,50	0,48	0,15	111,30	115,83	70,16	62,46
Desv. típ.	9,58	0,26	0,31	0,14	0,13	0,16	14,10	20,63	9,83	10,61
Mínimo	69,00	0,86	1,32	0,09	0,12	0,00	71,00	14,00	52,00	43,00
Máximo	118,00	2,02	2,73	0,82	0,82	1,05	144,00	169,00	99,00	112,00

GRUPO HIPERTENSOS OCULARES										
	RNFL thickness	Rim Area	Disc Area	Average C/D Ratio	Vertical C/D Ratio	Cup Volume	QS	QI	QN	QT
Media	89,40	1,26	2,06	0,57	0,55	0,25	108,06	117,75	69,25	62,38
Desv. típ.	11,33	0,29	0,64	0,15	0,15	0,21	16,27	18,77	11,72	10,63
Mínimo	58,00	0,79	1,22	0,06	0,06	0,00	70,00	65,00	42,00	37,00
Máximo	111,00	2,69	5,22	0,81	0,78	0,85	140,00	153,00	100,00	89,00

GRUPO GLAUCOMA										
	RNFL thickness	Rim Area	Disc Area	Average C/D Ratio	Vertical C/D Ratio	Cup Volume	QS	QI	QN	QT
Media	73,45	0,96	1,87	0,67	0,66	0,46	88,70	86,58	62,06	56,86
Desv. típ.	14,04	0,32	0,46	0,16	0,15	1,09	23,93	23,90	10,08	11,73
Mínimo	44,00	0,38	0,79	0,08	0,10	0,00	12,00	47,00	44,00	33,00
Máximo	106,00	1,99	3,32	0,89	0,88	9,21	135,00	150,00	83,00	80,00

**Tablas 7, 8, 9:** Datos de las variables aportadas por el instrumento HD-OCT Cirrus con el análisis papilar, para los pacientes del Grupo 1 Grupo 2 y Grupo 3 respectivamente.

RNFL thickness: grosor medio de CFNR, Rim Area: área del anillo, Disc Area: área del disco, Average C/D Ratio: Relación excavación/disco, Vertical C/D Ratio: Relación excavación/disco vertical, Cup volume: volumen de la excavación, QS: cuadrante superior, QI: cuadrante inferior, QN: cuadrante nasal, QT: cuadrante temporal.

Una vez obtenidos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio, habiendo comprobado con K-S la normalidad de la distribución de la variable, se realizó el Test ANOVA de 1 factor que tuvo un valor de  $p \leq 0,05$  para todas las variables de HD-OCT Cirrus Análisis papilar en la comparación inter-grupos, excepto para la variable área del disco: disc area ( $p=0,061$ ).

Posteriormente, se realizó el test de Bonferroni para la comparación de grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en la tabla siguiente.

## Resultados

Test Estadístico Bonferroni							
Variable dependiente	Diagnóstico (A)	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
RNFL thickness	Grupo 1	grupo 2	0,933	2,040	1,000	-3,993	5,859
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>16,884</b>	<b>2,010</b>	<b>0,000</b>	<b>12,032</b>	<b>21,736</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>15,951</b>	<b>2,040</b>	<b>0,000</b>	<b>11,025</b>	<b>20,877</b>
Rim Area	Grupo 1	Grupo 2	0,113	0,050	0,077	-0,009	0,235
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,409</b>	<b>0,050</b>	<b>0,000</b>	<b>0,289</b>	<b>0,529</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,296</b>	<b>0,050</b>	<b>0,000</b>	<b>0,174</b>	<b>0,417</b>
Average C/D Ratio	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>-0,074</b>	<b>0,026</b>	<b>0,014</b>	<b>-0,136</b>	<b>-0,012</b>
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,169</b>	<b>0,025</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,231</b>	<b>-0,108</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,095</b>	<b>0,026</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,158</b>	<b>-0,033</b>
Vertical C/D Ratio	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>-0,067</b>	<b>0,025</b>	<b>0,024</b>	<b>-0,127</b>	<b>-0,006</b>
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,182</b>	<b>0,025</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,241</b>	<b>-0,123</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,115</b>	<b>0,025</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,176</b>	<b>-0,055</b>
Cup Volume	Grupo 1	Grupo 2	-0,102	0,113	1,000	-0,376	0,171
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,309</b>	<b>0,112</b>	<b>0,019</b>	<b>-0,578</b>	<b>-0,039</b>
	Grupo 2	Grupo 3	-0,206	0,113	0,210	-0,480	0,067
QS	Grupo 1	Grupo 2	3,243	3,220	0,945	-4,530	11,016
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>22,609</b>	<b>3,171</b>	<b>0,000</b>	<b>14,952</b>	<b>30,265</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>19,366</b>	<b>3,220</b>	<b>0,000</b>	<b>11,593</b>	<b>27,139</b>
QI	Grupo 1	Grupo 2	-1,928	3,673	1,000	-10,797	6,941
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>29,246</b>	<b>3,618</b>	<b>0,000</b>	<b>20,511</b>	<b>37,982</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>31,174</b>	<b>3,673</b>	<b>0,000</b>	<b>22,305</b>	<b>40,043</b>
QN	Grupo 1	Grupo 2	0,913	1,824	1,000	-3,490	5,316
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>8,101</b>	<b>1,796</b>	<b>0,000</b>	<b>3,765</b>	<b>12,438</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>7,188</b>	<b>1,824</b>	<b>0,000</b>	<b>2,785</b>	<b>11,591</b>
QT	Grupo 1	Grupo 2	0,079	1,903	1,000	-4,515	4,673
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>5,609</b>	<b>1,874</b>	<b>0,009</b>	<b>1,084</b>	<b>10,133</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>5,530</b>	<b>1,903</b>	<b>0,012</b>	<b>0,936</b>	<b>10,123</b>

### **3.4.- Evaluación de los parámetros medidos con HD-OCT Cirrus**

#### **Análisis macular en los distintos grupos de estudio**

En las siguientes tablas se muestran los valores medios, máximos y mínimos, así como la desviación típica, de las variables aportadas en el análisis que realiza HD-OCT Cirrus empleando el análisis macular, que aporta datos relacionados con la medición de la CCG y CPI de forma global y por sectores. Se muestran los valores para cada grupo de diagnóstico: grupo control (tabla 10), grupo hipertensos oculares (tabla 11) y grupo glaucoma (tabla 12).

GRUPO CONTROL								
	Average GCL + IPL Thickness	Minimun GCL + IPL Thickness	SUP	NS	TS	INF	NI	TI
<b>Media</b>	79,14	74,19	79,43	79,61	76,12	79,03	79,97	79,58
<b>Desv. típ.</b>	10,12	14,84	12,82	12,13	15,33	9,60	9,07	9,68
<b>Mínimo</b>	44,00	23,00	26,00	34,00	4,00	48,00	53,00	32,00
<b>Máximo</b>	95,00	90,00	97,00	104,00	93,00	97,00	95,00	94,00

GRUPO HIPERTENSOS OCULARES								
	Average GCL + IPL Thickness	Minimun GCL + IPL Thickness	SUP	NS	TS	INF	NI	TI
<b>Media</b>	77,47	73,38	78,06	79,09	76,34	76,53	77,53	77,47
<b>Desv. típ.</b>	10,78	15,65	12,93	12,74	12,80	11,74	11,16	10,96
<b>Mínimo</b>	34,00	24,00	29,00	38,00	29,00	34,00	39,00	29,00
<b>Máximo</b>	93,00	93,00	96,00	113,00	95,00	93,00	93,00	93,00

GRUPO GLAUCOMA								
	Average GCL + IPL Thickness	Minimun GCL + IPL Thickness	SUP	NS	TS	INF	NI	TI
<b>Media</b>	68,20	59,00	69,10	68,74	67,58	67,23	69,99	65,74
<b>Desv. típ.</b>	12,31	17,02	16,13	16,44	15,13	12,52	11,41	13,92
<b>Mínimo</b>	35,00	11,00	25,00	6,00	23,00	26,00	39,00	25,00
<b>Máximo</b>	94,00	87,00	101,00	96,00	91,00	101,00	92,00	108,00

## Resultados

**Tablas 10, 11, 12:** Datos de las variables aportadas por el instrumento HD-OCT Cirrus con el análisis macular para los pacientes del Grupo 1, Grupo 2 y Grupo 3 respectivamente.

Average GCL + IPL thickness: espesor medio de capa de células ganglionares + capa plexiforme interna, Minimum GCL + IPL Thickness: espesor mínimo de la capa de células ganglionares + capa plexiforme interna, Sup: espesor sector superior, NS: espesor sector nasal-superior, TS: espesor sector temporal-superior, INF: espesor sector inferior, NI: espesor sector nasal-inferior, TI: espesor sector temporal-inferior.

Una vez obtenidos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio, habiendo comprobado con K-S la normalidad de la distribución de la variable, se realizó el Test ANOVA de 1 factor que tuvo un valor de  $p \leq 0,001$  para todas las variables de HD-OCT Cirrus Análisis macular en la comparación inter-grupos.

Posteriormente, se realizó el test de Bonferroni para la comparación de grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en la tabla siguiente.

Test Estadístico Bonferroni							
Variable dependiente	Diagnóstico (A)	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Average GCL + IPL Thickness	Grupo 1	grupo 2	1,676	1,929	1,000	-2,981	6,333
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>10,942</b>	<b>1,892</b>	<b>0,000</b>	<b>6,373</b>	<b>15,511</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>9,266</b>	<b>1,929</b>	<b>0,000</b>	<b>4,609</b>	<b>13,923</b>
Minimun GCL + IPL Thickness	Grupo 1	Grupo 2	0,813	2,754	1,000	-5,835	7,462
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>15,188</b>	<b>2,701</b>	<b>0,000</b>	<b>8,666</b>	<b>21,711</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>14,375</b>	<b>2,754</b>	<b>0,000</b>	<b>7,727</b>	<b>21,023</b>
SUP	Grupo 1	Grupo 2	1,372	2,442	1,000	-4,524	7,268
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>10,333</b>	<b>2,396</b>	<b>0,000</b>	<b>4,549</b>	<b>16,117</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>8,961</b>	<b>2,442</b>	<b>0,001</b>	<b>3,065</b>	<b>14,857</b>
NS	Grupo 1	Grupo 2	0,515	2,417	1,000	-5,321	6,351
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>10,870</b>	<b>2,371</b>	<b>0,000</b>	<b>5,144</b>	<b>16,595</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>10,355</b>	<b>2,417</b>	<b>0,000</b>	<b>4,518</b>	<b>16,191</b>
TS	Grupo 1	Grupo 2	-0,228	2,517	1,000	-6,305	5,849
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>8,536</b>	<b>2,469</b>	<b>0,002</b>	<b>2,575</b>	<b>14,498</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>8,764</b>	<b>2,517</b>	<b>0,002</b>	<b>2,687</b>	<b>14,841</b>
INF	Grupo 1	Grupo 2	2,498	1,969	0,618	-2,255	7,251
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>11,797</b>	<b>1,931</b>	<b>0,000</b>	<b>7,134</b>	<b>16,460</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>9,299</b>	<b>1,969</b>	<b>0,000</b>	<b>4,546</b>	<b>14,052</b>
NI	Grupo 1	Grupo 2	2,440	1,837	0,557	-1,994	6,874
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>9,986</b>	<b>1,802</b>	<b>0,000</b>	<b>5,635</b>	<b>14,336</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>7,546</b>	<b>1,837</b>	<b>0,000</b>	<b>3,112</b>	<b>11,980</b>
TI	Grupo 1	Grupo 2	2,111	2,026	0,896	-2,780	7,002
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>13,841</b>	<b>1,987</b>	<b>0,000</b>	<b>9,043</b>	<b>18,638</b>
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>11,730</b>	<b>2,026</b>	<b>0,000</b>	<b>6,839</b>	<b>16,620</b>

### **3.5.- Evaluación de los parámetros medidos con HRT 3 en los distintos grupos de estudio**

En las siguientes tablas se muestran los valores medios, máximos y mínimos, así como la desviación típica, de las variables cuantitativas aportadas en el análisis que realiza HRT 3. Se muestran los valores para cada grupo de diagnóstico: grupo control (tablas 13 y 14), grupo hipertensos oculares (tablas 15 y 16) y grupo glaucoma (tabla 17 y 18).

GRUPO CONTROL									
	Glaucoma probability Score	disc area	cup area	rim area	cup/disc area ratio	rim/disc area ratio	cup volume	rim volume	mean cup depth
Media	0,31	1,78	0,44	1,34	0,24	0,76	0,10	0,37	0,21
Desv. típ.	0,26	0,34	0,34	0,35	0,16	0,16	0,12	0,17	0,09
Mínimo	0,08	1,01	0,01	0,46	0,00	0,20	0,00	0,05	0,06
Máximo	0,92	2,57	1,81	2,33	0,80	1,00	0,67	0,96	0,47

GRUPO CONTROL										
	maximum cup depth	height variation contour	cup shape measure	mean RNFL thickness	RNFL cross sectional area	horizontal cup/disk ratio	vertical cup/disc ratio	maximum contour elevation	maximum contour depression	Linear Cup Disc Ratio
Media	0,55	0,42	-0,17	0,25	1,20	0,46	0,37	-0,14	0,28	0,46
Desv. típ.	0,22	0,11	0,06	0,08	0,40	0,22	0,23	0,11	0,14	0,18
Mínimo	0,15	0,21	-0,34	-0,08	-0,45	0,00	0,00	-0,43	-0,14	0,07
Máximo	1,20	0,73	0,03	0,45	2,25	0,94	0,89	0,23	0,71	0,89

GRUPO HIPERTENSOS OCULARES										
	maximum cup depth	height variation contour	cup shape measure	mean RNFL thickness	RNFL cross sectional area	horizontal cup/disk ratio	vertical cup/disc ratio	maximum contour elevation	maximum contour depression	Linear Cup Disc Ratio
Media	0,64	0,40	-0,16	0,22	1,10	0,56	0,44	-0,11	0,29	0,54
Desv. típ.	0,20	0,11	0,08	0,08	0,42	0,21	0,25	0,11	0,14	0,16
Mínimo	0,27	0,23	-0,37	-0,13	-0,76	0,19	0,00	-0,46	-0,05	0,15
Máximo	1,18	0,86	-0,01	0,36	1,77	0,97	0,90	0,15	0,83	0,81

GRUPO HIPERTENSOS OCULARES									
	Glaucoma probability Score	disc area	cup area	rim area	cup/disc area ratio	rim/disc area ratio	cup volume	rim volume	mean cup depth
Media	0,37	2,00	0,67	1,33	0,32	0,68	0,17	0,34	0,24
Desv. típ.	0,27	0,43	0,46	0,30	0,17	0,17	0,18	0,16	0,10
Mínimo	0,08	1,20	0,03	0,73	0,02	0,35	0,00	0,09	0,09
Máximo	0,92	3,24	1,82	2,25	0,65	0,98	0,88	0,81	0,58

GRUPO GLAUCOMA									
	Glaucoma probability Score	disc area	cup area	rim area	cup/disc area ratio	rim/disc area ratio	cup volume	rim volume	mean cup depth
Media	0,64	1,99	0,88	1,11	0,43	0,57	0,23	0,25	0,27
Desv. típ.	0,30	0,49	0,54	0,39	0,20	0,20	0,20	0,15	0,12
Mínimo	0,08	1,05	0,08	0,29	0,04	0,15	0,00	0,02	0,06
Máximo	0,93	3,63	2,74	2,21	0,85	0,96	0,88	0,75	0,56

GRUPO GLAUCOMA										
	maximum cup depth	height variation contour	cup shape measure	mean RNFL thickness	RNFL cross sectional area	horizontal cup/disc	vertical cup/disc	maximum contour elevation	maximum contour depression	Linear Cup Disc Ratio
Media	0,66	0,40	-0,12	0,17	0,85	0,63	0,58	-0,02	0,38	0,63
Desv. típ.	0,26	0,17	0,07	0,10	0,49	0,24	0,24	0,12	0,21	0,17
Mínimo	0,14	0,14	-0,36	-0,11	-0,54	0,05	0,00	-0,24	-0,01	0,19
Máximo	1,71	1,03	0,01	0,45	2,55	0,98	0,99	0,23	1,18	0,92

**Tablas 13 y 14, 15 y 16, 17 y 18:** Datos de las variables aportadas por el instrumento HRT 3, para los pacientes del Grupo 1, Grupo 2 y Grupo 3 respectivamente.

Glaucoma probability Score: GPS, disc area: área del disco, cup area: área de la excavación, rim area: área del anillo, cup disc area ratio: Cociente área de excavación/disco, rim disc area ratio: Cociente área de anillo/disco, cup volume: volumen de la excavación, rim volume: Volumen del anillo, mean cup depth: Profundidad media de la excavación, maximum cup depth: Profundidad máxima de la excavación, height variation contour: Variación de la altura de contorno, cup shape measure: Índice de morfología de la excavación, mean RNFL thickness: Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina, RNFL cross sectional area: Área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina, horizontal cup/disc: Cociente excavación/ papila horizontal, vertical cup disc: Cociente excavación/papila vertical, maximum contour elevation: Máxima elevación del contorno, maximum contour depression: Máxima depresión del contorno, linear cup disc ratio: Raíz cuadrada del ratio excavación/papila.

Una vez obtenidos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio, habiendo comprobado con K-S la normalidad de la distribución de la variable, se realizó el Test ANOVA de 1 factor que tuvo un valor de  $p \leq 0,05$  para todas las variables de HRT 3 en la comparación inter-grupos, excepto para la variable Variación de la altura de contorno (height variation contour) que tuvo un valor de  $p = 0,745$ .

Posteriormente, se realizó el test de Bonferroni para la comparación de grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en la tabla siguiente.

## Resultados

Variable dependiente	Test Estadístico Bonferroni						Intervalo de confianza al 95%	
	Diagnóstico (A)	Diagnóstico (B)	Diferencia de medias (A-B)	Error típico	Sig.	Límite inferior	Límite superior	
	<b>Glaucoma probability score</b>	Grupo 1	grupo 2	-0,053	0,046	0,755	-0,166	0,059
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,324</b>	<b>0,046</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,436</b>	<b>-0,213</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,271</b>	<b>0,046</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,382</b>	<b>-0,160</b>	
<b>disc area</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>-0,222</b>	<b>0,072</b>	<b>0,007</b>	<b>-0,396</b>	<b>-0,048</b>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,212</b>	<b>0,072</b>	<b>0,011</b>	<b>-0,387</b>	<b>-0,037</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,010</b>	<b>0,072</b>	<b>1,000</b>	<b>-0,164</b>	<b>0,184</b>	
<b>cup area</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>-0,232</b>	<b>0,077</b>	<b>0,009</b>	<b>-0,418</b>	<b>-0,046</b>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,442</b>	<b>0,077</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,629</b>	<b>-0,255</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,210</b>	<b>0,077</b>	<b>0,020</b>	<b>-0,396</b>	<b>-0,025</b>	
<b>rim area</b>	Grupo 1	Grupo 2	0,010	0,059	1,000	-0,133	0,154	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,231</b>	<b>0,060</b>	<b>0,000</b>	<b>0,087</b>	<b>0,375</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,220</b>	<b>0,059</b>	<b>0,001</b>	<b>0,078</b>	<b>0,363</b>	
<b>cup/disc area ratio</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>-0,076</b>	<b>0,031</b>	<b>0,042</b>	<b>-0,149</b>	<b>-0,002</b>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,187</b>	<b>0,031</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,261</b>	<b>-0,113</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,111</b>	<b>0,030</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,185</b>	<b>-0,038</b>	
<b>rim/disc area ratio</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>0,076</b>	<b>0,031</b>	<b>0,042</b>	<b>0,002</b>	<b>0,149</b>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,187</b>	<b>0,031</b>	<b>0,000</b>	<b>0,113</b>	<b>0,261</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,111</b>	<b>0,030</b>	<b>0,001</b>	<b>0,038</b>	<b>0,185</b>	
<b>cup volume</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>-0,078</b>	<b>0,029</b>	<b>0,025</b>	<b>-0,148</b>	<b>-0,007</b>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,138</b>	<b>0,029</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,208</b>	<b>-0,067</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,060</b>	<b>0,029</b>	<b>0,118</b>	<b>-0,130</b>	<b>0,010</b>	
<b>rim volume</b>	Grupo 1	Grupo 2	0,033	0,027	0,667	-0,032	0,099	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,124</b>	<b>0,027</b>	<b>0,000</b>	<b>0,058</b>	<b>0,189</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,090</b>	<b>0,027</b>	<b>0,003</b>	<b>0,025</b>	<b>0,156</b>	
<b>mean cup depth</b>	Grupo 1	grupo 2	-0,036	0,018	0,126	-0,079	0,006	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,059</b>	<b>0,018</b>	<b>0,003</b>	<b>-0,102</b>	<b>-0,016</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,023</b>	<b>0,018</b>	<b>0,586</b>	<b>-0,066</b>	<b>0,020</b>	
<b>maximum cup depth</b>	Grupo 1	Grupo 2	-0,093	0,039	0,057	-0,187	0,002	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,109</b>	<b>0,039</b>	<b>0,018</b>	<b>-0,204</b>	<b>-0,014</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,017</b>	<b>0,039</b>	<b>1,000</b>	<b>-0,111</b>	<b>0,078</b>	
<b>cup shape measure</b>	Grupo 1	Grupo 2	-0,004	0,012	1,000	-0,033	0,025	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,046</b>	<b>0,012</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,075</b>	<b>-0,017</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,042</b>	<b>0,012</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,070</b>	<b>-0,013</b>	
<b>mean RNFL thickness</b>	Grupo 1	Grupo 2	0,033	0,015	0,092	-0,004	0,069	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,082</b>	<b>0,015</b>	<b>0,000</b>	<b>0,045</b>	<b>0,118</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,049</b>	<b>0,015</b>	<b>0,004</b>	<b>0,013</b>	<b>0,085</b>	
<b>RNFL cross sectional area</b>	Grupo 1	Grupo 2	0,101	0,075	0,543	-0,080	0,282	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,349</b>	<b>0,075</b>	<b>0,000</b>	<b>0,167</b>	<b>0,531</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>0,248</b>	<b>0,075</b>	<b>0,003</b>	<b>0,068</b>	<b>0,429</b>	
<b>horizontal cup/disc ratio</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>-0,104</b>	<b>0,038</b>	<b>0,020</b>	<b>-0,195</b>	<b>-0,013</b>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,173</b>	<b>0,038</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,264</b>	<b>-0,081</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,069</b>	<b>0,038</b>	<b>0,209</b>	<b>-0,160</b>	<b>0,022</b>	
<b>vertical cup/disc</b>	Grupo 1	Grupo 2	-0,067	0,041	0,315	-0,166	0,032	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,216</b>	<b>0,041</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,315</b>	<b>-0,117</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,149</b>	<b>0,041</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,248</b>	<b>-0,050</b>	
<b>maximum contour elevation</b>	Grupo 1	Grupo 2	-0,027	0,019	0,472	-0,074	0,019	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,119</b>	<b>0,019</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,166</b>	<b>-0,072</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,092</b>	<b>0,019</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,138</b>	<b>-0,046</b>	
<b>maximum contour depression</b>	Grupo 1	Grupo 2	-0,013	0,028	1,000	-0,081	0,056	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,104</b>	<b>0,028</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,172</b>	<b>-0,035</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,091</b>	<b>0,028</b>	<b>0,004</b>	<b>-0,159</b>	<b>-0,023</b>	
<b>Linear Cup Disc ratio</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>-0,080</b>	<b>0,029</b>	<b>0,019</b>	<b>-0,149</b>	<b>-0,010</b>	
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,173</b>	<b>0,029</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,243</b>	<b>-0,103</b>	
	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>-0,094</b>	<b>0,029</b>	<b>0,004</b>	<b>-0,163</b>	<b>-0,024</b>	

En el caso de la variable MRA (Moorfields regression analysis) el aparato aporta valores cualitativos: normal, borderline y patológico. Para el análisis de esta variable en nuestro estudio realizamos una recodificación para obtener una variable cualitativa dicotómica (Normal y Patológico: formado por borderline + patológico). A continuación se muestran las tablas de contingencia en el análisis entre los grupos de diagnóstico.

Tabla de contingencia MRA				
		Grupo diagnóstico		Total
		Control	Hipertensos oculares	
MRA	Normal	56	45	101
		<b>82,4%</b>	64,3%	73,2%
	Patológico	12	25	37
		17,6%	<b>35,7%</b>	26,8%
Total		68	70	138
		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla de contingencia MRA				
		Grupo diagnóstico		Total
		Control	Glaucoma	
MRA	Normal	56	25	81
		<b>82,4%</b>	36,2%	59,1%
	Patológico	12	44	56
		17,6%	<b>63,8%</b>	40,9%
Total		68	69	137
		100,0%	100,0%	100,0%

## Resultados

Tabla de contingencia MRA				
		Grupo diagnóstico		Total
		Hipertensos	Glaucoma	
MRA	Normal	45	25	70
		<b>64,3%</b>	36,2%	50,4%
	Patológico	25	44	69
		35,7%	<b>63,8%</b>	49,6%
Total		70	69	139
		100,0%	100,0%	100,0%

Al comparar la variable en grupos 2 a 2, entre el grupo 1 y grupo 2, obtuvo un valor  $X^2$  estadísticamente significativo ( $p=0,017$ ) con una OR 2,593, presentando una baja sensibilidad y elevada especificidad ( $S=35,7\%$  y  $E=82,4\%$ ). Entre el grupo 1 y 3  $p<0,001$  con una OR=8,213, con  $S=63,8\%$  y  $E=82,4\%$  y entre el grupo 2 y 3  $p=0,001$  con una OR de 3,168, con  $S=63,8\%$  y  $E=64,3\%$ .

Analizamos para poder comparar MRA con GPS, la variable GPS como cualitativa dicotómica (Normal valores  $<0,24$  y Patológico valores  $\geq 0,24$ ), a continuación las tablas de contingencia para el análisis entre los grupos.

Tabla de contingencia GPS				
		Grupo diagnóstico		Total
		Control	Hipertensos	
GPS	Normal	39	31	70
		<b>56,5%</b>	44,3%	50,4%
	Patológico	30	39	69
		43,5%	<b>55,7%</b>	49,6%
Total		69	70	139
		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla de contingencia GPS				
		Grupo diagnóstico		Total
		Control	Glaucoma	
GPS	Normal	39	11	50
		<b>56,5%</b>	15,5%	35,7%
GPS	Patológico	30	60	90
		43,5%	<b>84,5%</b>	64,3%
Total		69	71	140
		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla de contingencia GPS				
		Grupo diagnóstico		Total
		Hipertensos	Glaucoma	
GPS	Normal	31	11	42
		<b>44,3%</b>	15,5%	29,8%
GPS	Patológico	39	60	99
		55,7%	<b>84,5%</b>	70,2%
Total		70	71	141
		100,0%	100,0%	100,0%

Al comparar la variable, entre el grupo 1 y grupo 2, obtuvo un valor  $X^2$   $p > 0,05$ , con una OR de 1,635 y sensibilidad y especificidad próximas a 50%. Entre el grupo 1 y 3  $p < 0,001$  con una OR=7,091, con S=84,5% y E=56,5% y entre el grupo 2 y 3  $p < 0,001$  con una OR de 4,336, con S=84,5% y E=44,3%.

#### **4.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS DE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE ANÁLISIS**

Una vez realizada la evaluación de los distintos sistemas de análisis: GDx ECC, SD-OCT Spectralis, HD-OCT Cirrus y HRT 3 entre las poblaciones muestrales del estudio y habiendo demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre distintos parámetros de CFNR, CNO y CCG+CPI macular proporcionados por los instrumentos entre los diferentes grupos, se realiza a continuación la valoración de la capacidad de discriminación de la enfermedad glaucomatosa de dichos parámetros.

Con el objetivo, por lo tanto, de determinar dicha capacidad para distinguir los pacientes glaucomatosos, hipertensos oculares y controles, de cada uno de los parámetros analizados por GDx ECC, SD-OCT Spectralis, HD-OCT Cirrus (análisis papilar y macular) y HRT 3 se establecieron y calcularon las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Además, también se analizaron los mismos datos para un análisis combinado de los dos protocolos del instrumento HD-OCT Cirrus.

La capacidad discriminativa de un test diagnóstico se refiere a su habilidad para distinguir pacientes sanos versus enfermos. Para ello, el parámetro a estimar es como se ha explicado en el párrafo anterior, el área bajo la curva ROC (AUC). El AUC refleja lo bueno que es el test para discriminar pacientes con y sin la enfermedad a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles. Para comprender el concepto de discriminación, pensamos que el eje Y del gráfico de la curva ROC corresponde a la proporción de verdaderos positivos sobre el total de pacientes enfermos (sensibilidad), y que el eje X corresponde a la proporción de falsos positivos sobre

el total de sujetos sanos (1-especificidad). Visto de esta manera, un gráfico de curva ROC ilustra la “proporción de verdaderos positivos” (eje Y) versus la “proporción de falsos positivos” (eje X) para cada punto de corte de un test diagnóstico cuya escala de medición es continua. A modo de referencia, se traza una línea desde el punto 0,0 al punto 1,1 (diagonal de referencia, o línea de no-discriminación). Esta línea describe lo que sería la curva ROC de un test diagnóstico incapaz de discriminar pacientes sanos versus enfermos, debido a que cada punto de corte que la compone determina la misma proporción de verdaderos positivos y de falsos positivos. Un test diagnóstico tendrá mayor capacidad discriminativa en la medida que sus puntos de corte tracen una curva ROC lo más lejana posible a la línea de no-discriminación, dicho de otra manera, lo más cercana posible a los lados izquierdo y superior del gráfico. Cuando el AUC de un test diagnóstico se acerca al valor 1,00 (test diagnóstico perfecto), mayor será su capacidad discriminativa.

Al realizar el análisis con curvas ROC en nuestro estudio, seleccionamos el parámetro con mejor AUC y también se obtuvieron los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

Además, del parámetro de cada instrumento que obtenía la mejor AUC se realizó el índice de Youden. Dicho índice es el punto de corte de una escala continua que determina la sensibilidad y especificidad más alta, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1). Gráficamente, corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico (punto 0,1), es decir, más cercano al punto del gráfico cuya sensibilidad=100% y especificidad=100%. Es necesario precisar que el índice de Youden identifica el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más alta conjuntamente (para un mismo

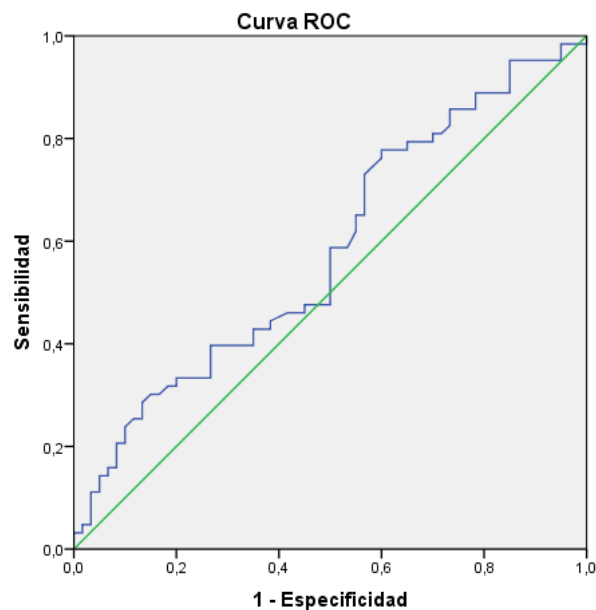
## Resultados

punto), sin embargo, dicho punto de corte no necesariamente determina la sensibilidad ni la especificidad más alta que podría alcanzar el test (generalmente la sensibilidad más alta es determinada por un punto de corte, mientras que la especificidad más alta es determinada por otro). En las situaciones en las que se requiere disponer de un test diagnóstico altamente sensible o bien altamente específico no es aconsejable utilizar el punto de corte identificado por el índice de Youden, sino que resulta más útil conocer los valores de sensibilidad y especificidad determinados por diferentes puntos de corte, y optar por aquel que determine la mayor sensibilidad o la mayor especificidad, según sea nuestro objetivo.

**4.1.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS  
CON GDx ECC ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1),  
HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA (GRUPO 3)**

**4.1.1.- GRUPO 1 VS. GRUPO 2**

Con el instrumento diagnóstico GDx ECC ningún parámetro mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (grupo 1) respecto al grupo de hipertensos oculares (grupo 2) al realizar el estudio con ANOVA y Bonferroni, tal y como hemos analizado en el apartado anterior de este capítulo. Aun así, realizamos el análisis con curvas ROC obteniendo un mejor valor de  $AUC = 0,582$  para el parámetro sector Superior (Superior de GDx). (Figura 45)



**Figura 45:** Curva ROC del parámetro Sector Superior de GDx ECC, al estudiar grupo control vs. hipertensos oculares.

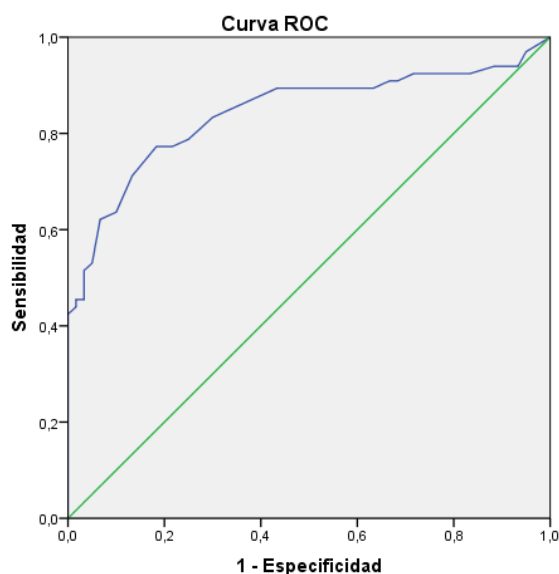
## Resultados

A continuación se muestra una tabla con las AUC de las variables que aporta GDx para el análisis estructural papilar en el estudio del grupo 1 respecto al grupo 2, con sus valores p correspondientes (todos  $p > 0,05$ ) y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

GRUPO 1 - GRUPO 2				
GDX ECC	AUC	P	S (E 85%)	S (E95%)
Superior	0.582	0.118	30,2	14,3
TSNIT	0.542	0.424	19,0	11,1
Inferior	0.528	0.588	15,9	12,7
DS TSNIT	0.572	0.168	30,2	4,8
NFI	0.562	0.234	23,8	15,9

### 4.1.2.- GRUPO 1 VS. GRUPO 3

Al valorar la capacidad de discriminación entre sujetos normales (grupo 1) respecto a glaucoma (grupo 3), todos los parámetros medidos con GDx ECC tuvieron AUC con valores de  $p < 0,001$ . La mejor AUC=0,842 fue para el parámetro NFI, que calculando el índice de Youden (S= 81,6% E= 77,2%) obtuvo un valor de punto de corte 25,5. (Figura 46)



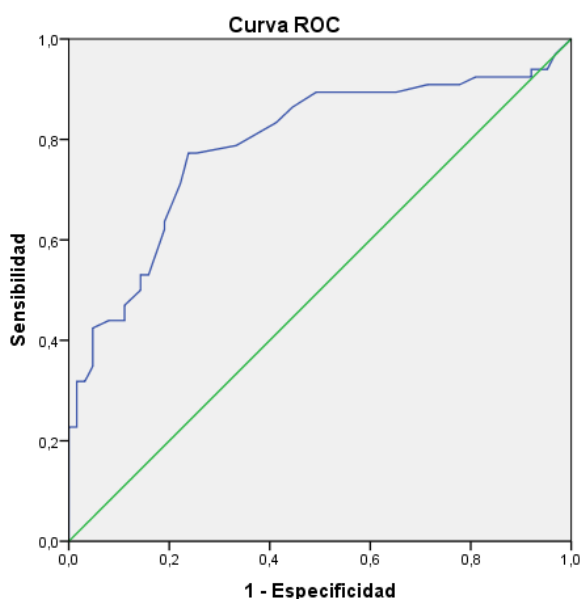
**Figura 46:** Curva ROC del parámetro NFI de GDx ECC, al comparar grupo control vs. Glaucoma.

A continuación, se muestra una tabla con las AUC en el estudio del grupo 1 respecto al grupo 3, con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

GRUPO 1 - GRUPO 3				
GDX ECC	AUC	P	S (E 85%)	S (E 95%)
TSNIT	0,819	<0,001	65,2	43,9
Superior	0,806	<0,001	72,7	48,5
Inferior	0,809	<0,001	63,6	39,4
SD TSNIT	0,822	<0,001	68,2	40,9
NFI	<b>0,842</b>	<0,001	71,2	53,0

#### 4.1.3.- GRUPO 2 VS. GRUPO 3

En el estudio de los parámetros de GDx para discriminar entre grupo 2 (hipertensos oculares) y grupo 3 (glaucoma), todos los parámetros tuvieron valores de curvas ROC con  $p < 0,001$ . El parámetro que mejor área bajo la curva obtuvo fue NFI, con un AUC= 0,789 (Figura 47), su índice de Youden (S= 77,2% E= 76,2%) obtuvo un valor de punto de corte 25.5.



**Figura47:** Curva ROC del parámetro NFI de GDx ECC, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo hipertensos oculares vs. Glaucoma.

## Resultados

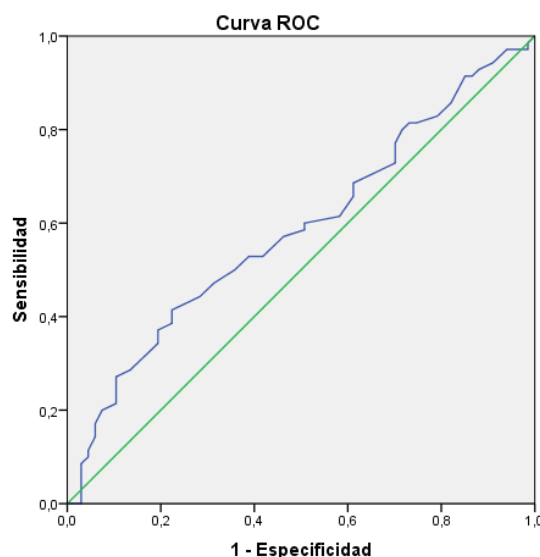
En la siguiente tabla se muestran los valores de AUC de todas las variables de GDx en el estudio de grupo 2 y grupo 3, con sus valores de p, y la sensibilidad para valores prefijados de especificidad al 85% y 95%.

<b>GRUPO 2 - GRUPO 3</b>				
<b>GDX ECC</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>TSNIT</b>	0,785	<b>&lt;0,001</b>	62,1	31,8
<b>Superior</b>	0,742	<b>&lt;0,001</b>	48,5	31,8
<b>Inferior</b>	0,778	<b>&lt;0,001</b>	53,0	31,8
<b>DS TSNIT</b>	0,781	<b>&lt;0,001</b>	54,5	40,9
<b>NFI</b>	<b>0,789</b>	<b>&lt;0,001</b>	42,4	53,0

## **4.2.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS CON SD-OCT SPECTRALIS ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1), HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA (GRUPO 3)**

### **4.2.1.- GRUPO 1 VS. GRUPO 2**

Con SD-OCT Spectralis, ningún parámetro mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (grupo 1) respecto al grupo de hipertensos oculares (grupo 2) al realizar el estudio con ANOVA y Bonferroni, tal y como hemos analizado en el apartado anterior de este capítulo. Aun así, realizamos el análisis con curvas ROC. Ninguna de ellas obtuvo un valor de  $p \leq 0,05$ . La mejor AUC=0,587 fue para el parámetro sector Superior (superior de SD-OCT Spectralis). (Figura 48)



**Figura48:** Curva ROC del parámetro sector superior de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo control vs. hipertensos oculares.

## Resultados

A continuación, se muestra una tabla con las AUC de los parámetros de medida de CFNR de SD-OCT Spectralis en el estudio de valorar la capacidad de discriminación entre el grupo 1 respecto al grupo 2, con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

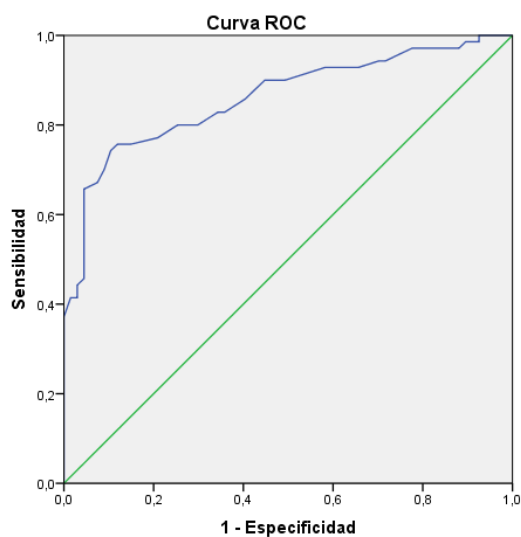
<b>GRUPO 1 - GRUPO 2</b>				
<b>SD-OCT SPECTRALIS</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>Superior</b>	<b>0.587</b>	0.077	31,4	11,4
<b>Nasal</b>	0.521	0.676	28,6	7,1
<b>Temporal</b>	0.490	0.841	14,3	4,3
<b>Inferior</b>	0.444	0.260	12,9	8,6
<b>NS</b>	0.557	0.251	22,9	10,0
<b>TS</b>	0.564	0.196	28,6	11,4
<b>NI</b>	0.477	0.637	21,4	14,3
<b>TI</b>	0.451	0.319	14,3	7,1
<b>Global</b>	0.503	0.945	28,6	12,9

**4.2.2.- GRUPO 1 VS. GRUPO 3**

Respecto a la capacidad de discriminar entre grupo 1 y grupo 3, las AUC se muestran en la tabla siguiente, junto con los valores de p y sensibilidad para especificidad prefijada al 85% y al 95%. Todas tuvieron valores de  $p \leq 0,05$ .

GRUPO 1 - GRUPO 3				
SD-OCT SPECTRALIS	AUC	P	S (E 85%)	S (E 95%)
Superior	0,801	<0,001	64,3	45,7
Nasal	0,791	<0,001	64,3	40,0
Temporal	0,655	0,002	41,4	18,60
Inferior	0,857	<0,001	72,9	57,1
NS	0,727	<0,001	50,0	40,0
TS	0,822	<0,001	72,9	47,1
NI	0,809	<0,001	60,0	29,0
TI	0,832	<0,001	74,3	52,9
Global	<b>0,861</b>	<0,001	75,7	65,7

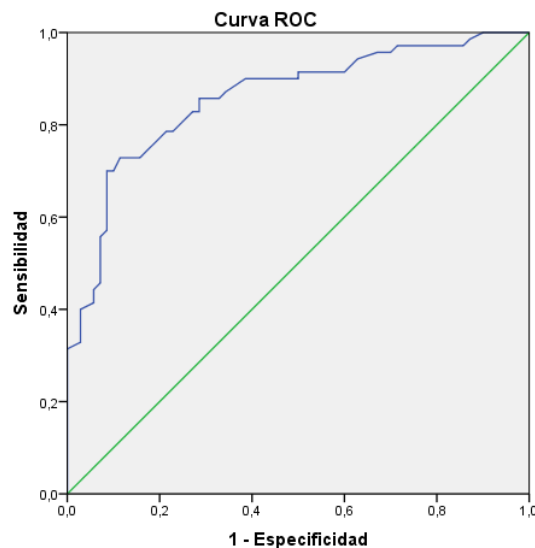
El parámetro con mejor AUC fue la variable: Global (medida global de la CNFR), teniendo un AUC de 0,861 (Figura 49), su índice de Youden ( $S = 74,2\%$ ,  $E = 89,5\%$ ) obtuvo un valor de punto de corte -84.5.



**Figura 49:** Curva ROC del parámetro de medida Global de CFNR de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 vs. grupo 3.

#### **4.2.3.- GRUPO 2 VS. GRUPO 3**

Al valorar la capacidad discriminativa de SD-OCT Spectralis entre pacientes hipertensos oculares y glaucomas, se muestra a continuación la curva ROC de la variable que obtuvo mejor AUC, que fue la correspondiente al análisis del sector inferior de CFNR, con AUC=0,858. (Figura 50), su índice de Youden (S= 70,0%, E= 91,4%) obtuvo un valor de punto de corte -102.



**Figura 50:** Curva ROC del parámetro sector inferior de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 2 vs. grupo 3.

Respecto al resto de parámetros de SD-OCT Spectralis, en la discriminación entre grupo 2 y 3, se muestran en la tabla siguiente los valores del AUC, nivel de significación y sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

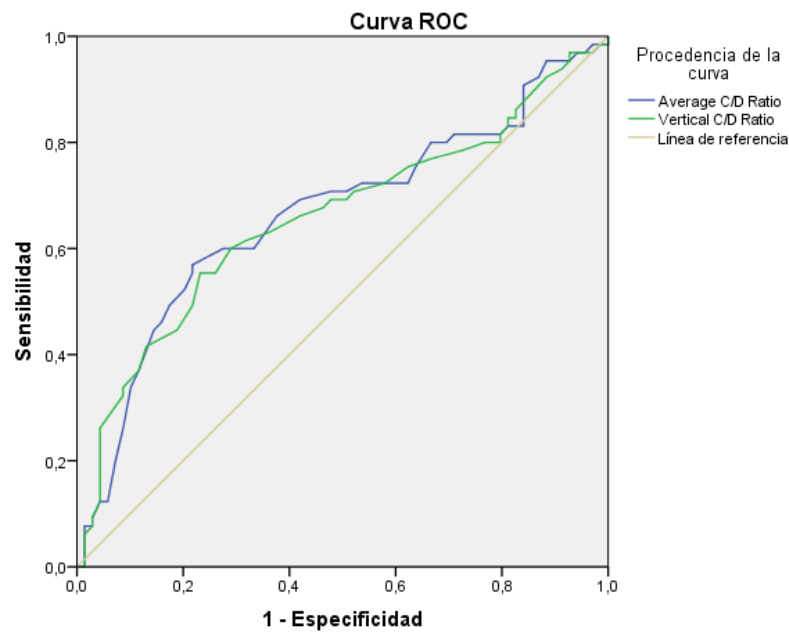
<b>GRUPO 2 - GRUPO 3</b>				
<b>SD-OCT SPECTRALIS</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>Superior</b>	0,739	<b>&lt;0,001</b>	50,0	41,4
<b>Nasal</b>	0,768	<b>&lt;0,001</b>	54,3	38,6
<b>Temporal</b>	0,665	<b>0,001</b>	44,3	25,7
<b>Inferior</b>	<b>0,858</b>	<b>&lt;0,001</b>	72,9	41,4
<b>NS</b>	0,693	<b>&lt;0,001</b>	44,3	38,6
<b>TS</b>	0,76	<b>&lt;0,001</b>	51,4	25,7
<b>NI</b>	0,8	<b>&lt;0,001</b>	57,1	42,9
<b>TI</b>	0,842	<b>&lt;0,001</b>	78,6	41,4
<b>Global</b>	0,838	<b>&lt;0,001</b>	74,3	41,4

**4.3.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS  
CON HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS PAPILAR Y ANÁLISIS MACULAR  
ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1), HIPERTENSOS OCULARES  
(GRUPO 2) Y GLAUCOMA (GRUPO 3)**

**4.3.1.- GRUPO 1 VS. GRUPO 2, ANÁLISIS PAPILAR**

Para valorar la capacidad discriminativa de HD-OCT Cirrus de los parámetros de CNO y CFNR que se obtienen del análisis papilar, entre el grupo control (1) e hipertensos oculares (2), valoramos las curvas ROC de las variables que con el análisis de ANOVA y Bonferroni habían mostrado diferencias estadísticamente significativas. El parámetro con mejor AUC fue la relación excavación/disco con un valor de AUC=0,665, su índice de Youden (S= 56,9%, E= 78,2%) obtuvo un valor de punto de corte -0,575.

La relación excavación/disco vertical fue la siguiente mejor AUC, con un valor=0,658. (Figura 51)



**Figura 51:** Curvas ROC de los parámetros Relación excavación/disco y Relación excavación/disco vertical, al valorar grupo 1 y grupo 2.

A continuación se muestra una tabla con las AUC al valorar la capacidad de discriminación entre el grupo 1 respecto al grupo 2, con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

<b>GRUPO 1 - GRUPO 2</b>				
<b>HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS PAPILAR</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>Average Cup/Disc ratio</b>	<b>0.665</b>	<b>0.001</b>	44,6	12,3
<b>Vertical Cup/Disc ratio</b>	<b>0.658</b>	<b>0.002</b>	43,1	12,3

**4.3.2.- GRUPO 1 VS. GRUPO 2 ANÁLISIS MACULA**

Respecto a la capacidad de discriminar entre grupo 1 (control) y grupo 2 (hipertensos oculares) por parte del análisis macular de CCG y CPI, ningún AUC obtuvo un valor de  $p > 0,05$ , aunque la mejor AUC fue para la medida del sector temporal inferior macular con un  $AUC = 0,572$  como se muestra en la tabla siguiente.

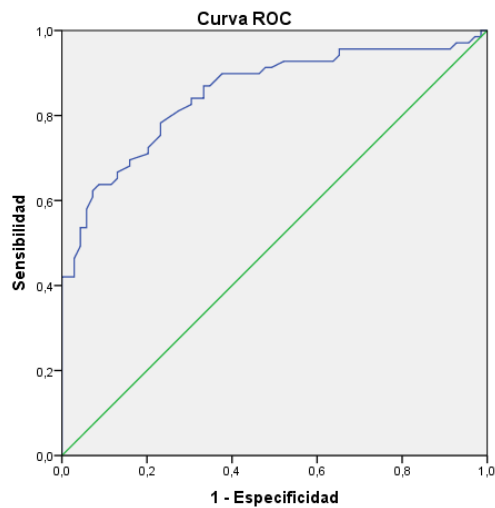
<b>GRUPO 1 - GRUPO 2</b>				
<b>HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS MACULAR</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>Average CGL Thickness</b>	0.549	0.332	18,8	6,3
<b>Minimun CGL Thickness</b>	0.515	0.765	17,2	6,3
<b>SUP</b>	0.542	0.400	7,8	15,6
<b>NS</b>	0.513	0.797	14,1	10,9
<b>TS</b>	0.530	0.549	17,2	4,7
<b>INF</b>	0.564	0.204	25,0	9,4
<b>NI</b>	0.555	0.271	23,4	12,5
<b>TI</b>	<b>0.572</b>	0.152	25,0	6,3

**4.3.3.- GRUPO 1 VS. GRUPO 3 ANÁLISIS PAPILAR**

Al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 y grupo 3, todos los parámetros de HD-Cirrus Análisis papilar obtuvieron AUC con  $p < 0,05$  como se muestra en la tabla siguiente, excepto el área del disco (que ya en nuestro análisis previo no había mostrado diferencias en el Test de Bonferroni entre ambos grupos a estudio).

GRUPO 1 - GRUPO 3				
HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS PAPILAR	AUC	P	S (E 85%)	S (E 95%)
RNFL thickness	0,840	<0,001	72,5	46,4
Rim area	<b>0,852</b>	<0,001	69,6	53,6
Average cup/disc ratio	0,81	<0,001	69,6	52,2
Vertical cup/disc ratio	0,829	<0,001	71,0	62,3
Cup volume	0,758	<0,001	66,7	37,7
QS	0,787	<0,001	69,6	42,0
QI	0,844	<0,001	69,6	53,6
QN	0,715	<0,001	46,4	27,5
QT	0,625	<b>0,011</b>	42,0	14,5

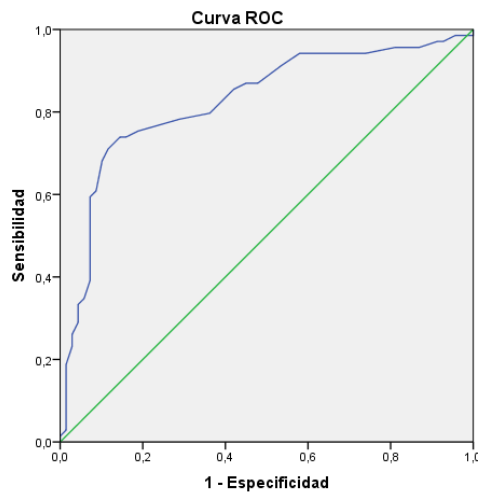
El parámetro con mejor AUC=0,852 correspondiente al parámetro: área del anillo. (Figura 52), su índice de Youden (S= 62,3%, E= 92,7%) obtuvo un valor de punto de corte -1,035.



**Figura 52:** Curva ROC del parámetro con mejor AUC para discriminar grupo 1 y grupo 3. AUC= 0,852.

#### **4.3.4.- GRUPO 1 VS. GRUPO 3 ANÁLISIS MACULAR**

Para el análisis macular entre estos mismos grupos (1 y 3), todos los parámetros mostraron curvas ROC con  $p < 0,05$ , siendo la mejor  $AUC = 0,826$  de la medida del sector Temporal-Inferior macular (Figura 53), su índice de Youden ( $S = 71,0\%$ ,  $E = 88,4\%$ ) obtuvo un valor de punto de corte  $-72,5$ .



**Figura 53:** Curva ROC del sector temporal-inferior de HD-OCT Cirrus Análisis macular con mejor AUC para discriminar grupo 1 y grupo 3.

A continuación se muestra una tabla con las AUC al valorar la capacidad de discriminación entre el grupo 1 respecto al grupo 3, con sus valores  $p$  correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

<b>GRUPO 1 - GRUPO 3</b>				
<b>HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS MACULAR</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>Average GCL Thickness</b>	0,779	<b>&lt;0,001</b>	59,4	13,0
<b>Minimun CGL Thickness</b>	0,804	<b>&lt;0,001</b>	60,9	8,7
<b>SUP</b>	0,736	<b>&lt;0,001</b>	47,8	30,4
<b>NS</b>	0,721	<b>&lt;0,001</b>	43,5	20,3
<b>TS</b>	0,735	<b>&lt;0,001</b>	55,1	8,7
<b>INF</b>	0,791	<b>&lt;0,001</b>	62,3	33,3
<b>NI</b>	0,757	<b>&lt;0,001</b>	47,8	39,1
<b>TI</b>	<b>0,826</b>	<b>&lt;0,001</b>	73,9	33,3

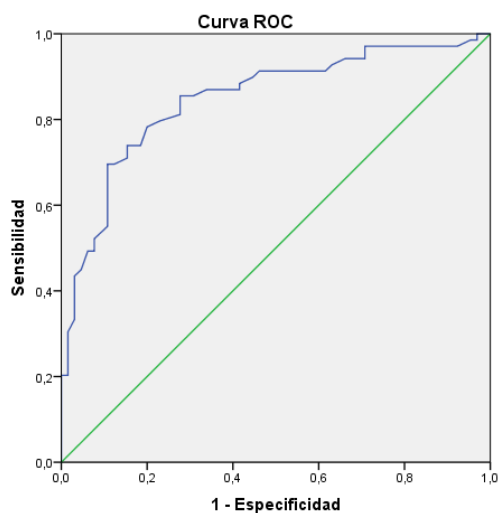
#### **4.3.5.- GRUPO 1 VS. GRUPO 3 ANÁLISIS PAPILAR Y MACULAR**

Estudiamos también un modelo constituido por la variable con la mejor AUC del análisis papilar (área del anillo) y la del análisis macular (cuadrante temporal-inferior), que denominamos “Combinación Cirrus 1” obteniendo un valor de AUC= 0,867. El índice de Youden tuvo un valor de punto de corte -0,185 (S=82,6% y E=81,1%).

#### **4.3.6.- GRUPO 2 VS. GRUPO 3 ANÁLISIS PAPILAR**

Finalmente, al estudiar con HD-Cirrus la capacidad discriminativa entre el grupo de hipertensos oculares y glaucoma, de nuevo todos los parámetros obtuvieron AUC con  $p < 0,05$  excepto el área del disco, siendo la mejor AUC para el parámetro de medida de grosor del cuadrante inferior (QI) con AUC=0,847 (Figura 54), su índice de Youden (S= 69,5%, E= 78,92%) obtuvo un valor de punto de corte -96,5.

## Resultados



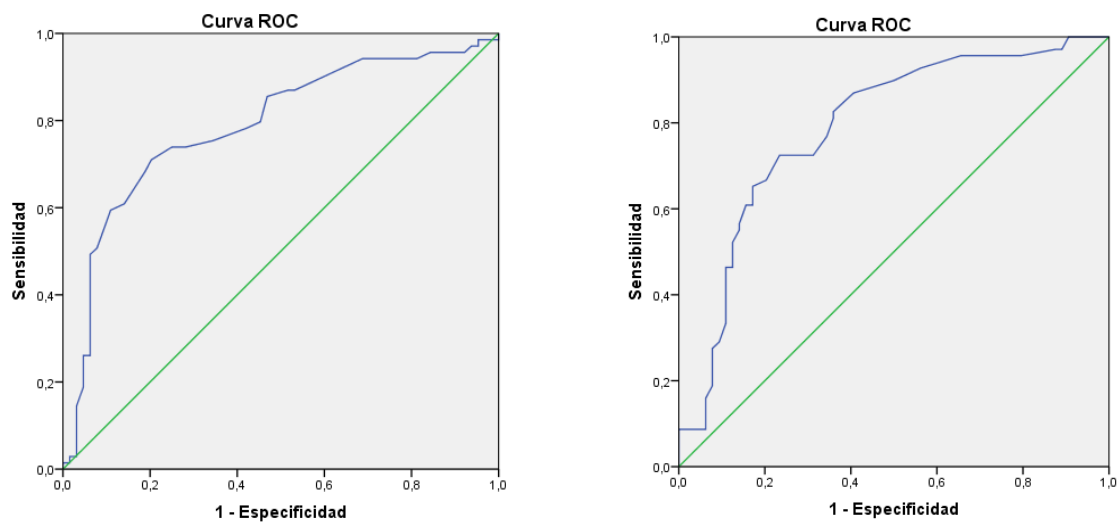
**Figura 54:** Curva ROC de la variable: sector inferior de HD-OCT Cirrus Análisis papilar con mejor AUC para discriminar grupo 2 y grupo 3.

En la tabla siguiente se muestran los valores de AUC, las p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

<b>GRUPO 2 - GRUPO 3</b>				
<b>HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS PAPILAR</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>RNFL thickness</b>	0,811	<b>&lt;0,001</b>	65,2	42,0
<b>Rim area</b>	0,78	<b>&lt;0,001</b>	58,0	43,5
<b>Average cup/disc ratio</b>	0,705	<b>&lt;0,001</b>	52,2	23,2
<b>Vertical cup/disc ratio</b>	0,729	<b>&lt;0,001</b>	55,1	27,5
<b>QS</b>	0,747	<b>&lt;0,001</b>	59,4	33,3
<b>QI</b>	<b>0,847</b>	<b>&lt;0,001</b>	73,9	44,9
<b>QN</b>	0,673	<b>0,001</b>	42,0	14,5
<b>QT</b>	0,631	<b>0,009</b>	42,0	15,9

#### **4.3.7.- GRUPO 2 VS. GRUPO 3 ANÁLISIS MACULAR**

En el caso del análisis macular, todas obtuvieron curvas con  $p < 0,05$ , siendo la mejor para el sector Temporal-inferior macular, con un  $AUC = 0,788$  como se muestra en la figura 55, su índice de Youden ( $S = 71,0\%$ ,  $E = 79,7\%$ ) obtuvo un valor de punto de corte  $-72,5$ . Y el mismo valor de  $AUC$  para la variable Minimum GCL-IPL Thickness, su índice de Youden ( $S = 72,5\%$ ,  $E = 76,5\%$ ) obtuvo un valor de punto de corte  $-70,5$ .



**Figura 55:** Curvas ROC de las variables: sector temporal-inferior de HD-OCT Cirrus Análisis macular (izquierda) y Minimum GCL-IPL Thickness (derecha) con mejor  $AUC$  para discriminar grupo 2 y grupo 3.

En la tabla siguiente se muestran los valores de  $AUC$ , las  $p$  correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95% para todas las variables del instrumento.

<b>GRUPO 2 - GRUPO 3</b>				
<b>HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS MACULAR</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>Average GCL Thickness</b>	0,745	<b>&lt;0,001</b>	53,6	11,6
<b>Minimun CGL-IPL Thickness</b>	<b>0,788</b>	<b>&lt;0,001</b>	60,9	8,7
<b>SUP</b>	0,705	<b>&lt;0,001</b>	43,5	15,9
<b>NS</b>	0,713	<b>&lt;0,001</b>	43,5	14,5
<b>TS</b>	0,721	<b>&lt;0,001</b>	53,6	17,4
<b>I</b>	0,743	<b>&lt;0,001</b>	62,3	7,2
<b>NI</b>	0,707	<b>&lt;0,001</b>	44,9	8,7
<b>TI</b>	<b>0,788</b>	<b>&lt;0,001</b>	60,9	26,1

#### **4.3.8.- GRUPO 2 VS. GRUPO 3 ANÁLISIS PAPILAR Y MACULAR**

Estudiamos también un modelo constituido por la variable con la mejor AUC del análisis papilar (cuadrante inferior) y la del análisis macular (cuadrante temporal-inferior), que denominamos “Combinación Cirrus 2” obteniendo un valor de AUC= 0,854, su índice de Youden tuvo un valor de punto de corte 0,083 (S= 79,7% y E= 82,8%).

Y un modelo constituido por la variable Minimun CGL-IPL Thickness (que compartía el mismo valor de AUC que el cuadrante temporal inferior de Cirrus Macular) y la del análisis papilar con mejor AUC (cuadrante inferior), que denominamos “Combinación Cirrus 3” obteniendo un valor de AUC= 0,857, su índice de Youden tuvo un valor de punto de corte 0,078 (S=78,3% y E=84,4%).

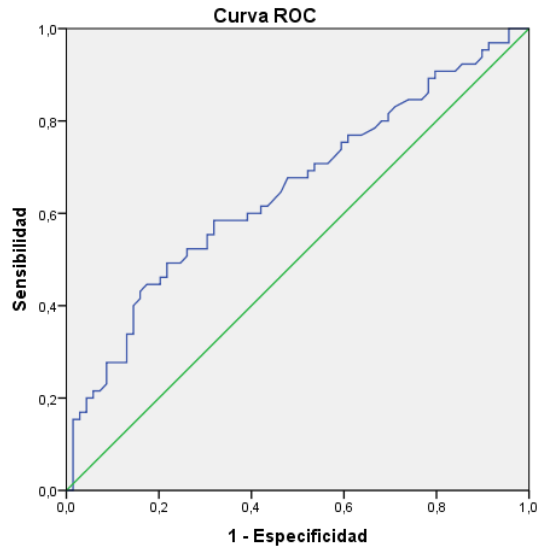
**4.4.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS CON HRT 3 ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1), HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA (GRUPO 3).**

**4.4.1.- GRUPO 1 VS. GRUPO 2**

Para valorar la capacidad discriminativa de HRT 3 de los parámetros que se obtienen del análisis papilar, entre el grupo control (1) e hipertensos oculares (2), valoramos las curvas ROC de las variables que con el análisis de ANOVA y Bonferroni habían mostrado diferencias estadísticamente significativas entre dichos grupos. A continuación se muestran en la tabla los valores de área bajo la curva y los valores de p, así como la sensibilidad para valores prefijados de especificidad al 85% y 95%.

<b>GRUPO 1 - GRUPO 2</b>				
<b>HRT</b>	<b>AUC</b>	<b>P</b>	<b>S (E 85%)</b>	<b>S (E 95%)</b>
<b>Disc Area</b>	0,65	<b>0,002</b>	34,3	20,0
<b>Cup Area</b>	0,649	<b>0,003</b>	41,4	28,6
<b>Cup/Disc Area</b>	0,628	<b>0,009</b>	41,4	14,3
<b>Rim/Disc Area</b>	0,628	<b>0,009</b>	41,4	14,3
<b>Cup volume</b>	<b>0,651</b>	<b>0,002</b>	38,6	14,3
<b>Horizontal Cup/Disc ratio</b>	0,615	<b>0,020</b>	34,3	18,6
<b>Linear Cup/Disc Ratio</b>	0,628	<b>0,009</b>	41,4	14,3

El parámetro que mostró el mejor valor de AUC fue Cup volume AUC=0,651 (Figura 56).



**Figura 56:** Curva ROC de la variable: Cup volume, para discriminar grupo 1 y grupo 2.

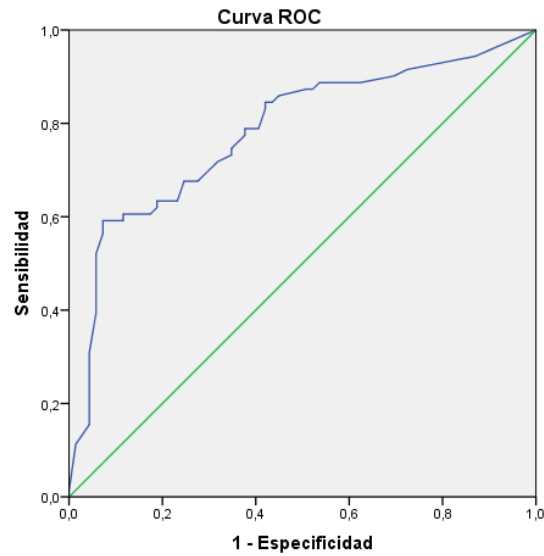
#### **4.4.2.- GRUPO 1 VS. GRUPO 3**

Al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 y grupo 3, evaluamos todos los parámetros que habían mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos al analizar con ANOVA y Bonferroni, que fueron todos excepto Variación de la altura de contorno.

En la siguiente tabla se muestran los valores de áreas bajo la curva, valores de p y sensibilidad para valores prefijados de especificidad al 85% y 95%.

GRUPO 1 - GRUPO 3				
HRT 3	AUC	P	S (E 85%)	S (E 95%)
<b>Glaucoma Probability Score</b>	<b>0,782</b>	<b>&lt;0,001</b>	60,6	52,1
<b>Disc area</b>	0,626	<b>0,048</b>	27,5	17,4
<b>Cup area</b>	0,756	0,410	62,3	37,7
<b>Rim area</b>	0,672	<b>0,001</b>	39,1	21,7
<b>Cup/disc area ratio</b>	0,763	0,410	65,2	37,7
<b>Rim/disc area ratio</b>	0,763	<b>&lt;0,001</b>	65,2	40,6
<b>Cup volume</b>	0,741	0,420	56,5	37,7
<b>Rim volume</b>	0,728	<b>&lt;0,001</b>	47,8	27,5
<b>Mean cup depth</b>	0,648	<b>0,047</b>	40,6	11,6
<b>Maximum cup depth</b>	0,625	<b>0,048</b>	29,0	11,6
<b>Mean RFNL thickness</b>	0,764	<b>&lt;0,001</b>	60,9	40,6
<b>Cup shape measure</b>	0,705	<b>0,045</b>	43,5	24,6
<b>RNFL cross sectional area</b>	0,746	<b>&lt;0,001</b>	50,7	29,0
<b>Horizontal cup/disc ratio</b>	0,699	<b>&lt;0,001</b>	46,4	33,3
<b>Vertical cup/disc ratio</b>	0,768	<b>&lt;0,001</b>	37,7	58,0
<b>Maximum contour elevation</b>	0,768	<b>&lt;0,001</b>	52,2	59,4
<b>Maximum contour depression</b>	0,665	<b>&lt;0,001</b>	36,2	14,5
<b>Linear cup disc ratio</b>	0,764	<b>&lt;0,001</b>	65,2	37,7

La curva ROC con la mejor AUC, fue la correspondiente a la variable Glaucoma Probability Score (GPS), con AUC=0,782. (Figura 57), su índice de Youden (S= 59,1%, E= 92,7%) obtuvo un valor de punto de corte 0,735.



**Figura 57:** Curva ROC de la variable GPS, para discriminar grupo 1 y grupo 3.

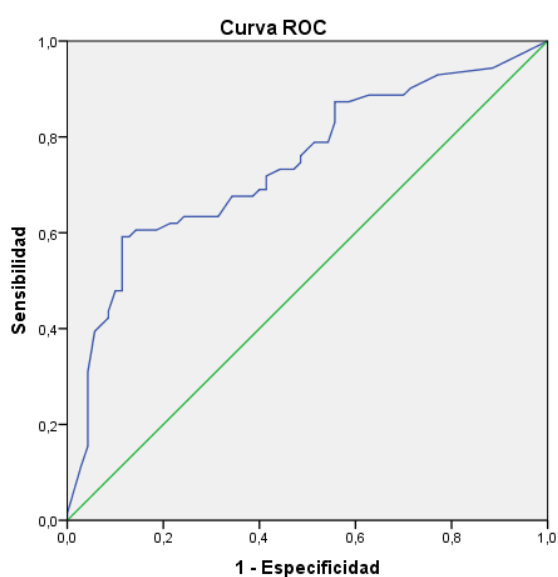
#### **4.4.3.- GRUPO 2 VS. GRUPO 3**

Al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 2 y grupo 3, sucedió lo mismo que al comparar grupo 1 y grupo 3, es decir, evaluamos todos los parámetros que habían mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos al analizar con ANOVA y Bonferroni, que fueron todos excepto Variación de la altura de contorno.

En la siguiente tabla se muestran los valores de áreas bajo la curva, valores de p y sensibilidad para valores prefijados de especificidad al 85% y 95%.

GRUPO 2 - GRUPO 3				
HRT	AUC	P	S (E 85%)	S (E 95%)
<b>Glaucoma Probability Score</b>	<b>0,742</b>	<b>&lt;0,001</b>	60,6	39,4
<b>Cup area</b>	0,615	<b>0,020</b>	30,4	10,1
<b>Rim area</b>	0,665	<b>0,001</b>	44,9	34,8
<b>Cup/disc area ratio</b>	0,653	<b>0,002</b>	37,7	18,8
<b>Rim disc area ratio</b>	0,653	<b>0,002</b>	37,7	18,8
<b>Rim volume</b>	0,673	<b>&lt;0,001</b>	37,7	26,1
<b>Cup shape measure</b>	0,661	<b>0,001</b>	29,0	14,5
<b>Mean RNFL thickness</b>	0,68	<b>&lt;0,001</b>	40,6	18,8
<b>RNFL cross sectional area</b>	0,684	<b>&lt;0,001</b>	47,8	7,2
<b>Vertical cup/disc ratio</b>	0,69	<b>&lt;0,001</b>	44,9	29,0
<b>Maximum contour elevation</b>	0,711	<b>&lt;0,001</b>	55,1	8,7
<b>Maximum contour depression</b>	0,65	<b>0,002</b>	36,2	23,2
<b>Linear cup disc ratio</b>	0,653	<b>0,002</b>	37,7	18,8

La curva ROC con la mejor AUC, fue la correspondiente a la variable Glaucoma Probability Score (GPS), con AUC=0,742. (Figura 58), su índice de Youden (S= 59,1%, E= 88,6%) obtuvo un valor de punto de corte 0.735.



**Figura 58:** Curva ROC de la variable GPS, para discriminar grupo 2 y grupo 3.

## 5.- COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LAS VARIABLES DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO

Una vez analizada la capacidad discriminativa de las variables de los instrumentos de medida para los distintos grupos de diagnóstico, se escogieron los parámetros que mostraron mejores áreas bajo la curva con  $p \leq 0,05$ .

A continuación en las siguientes tablas se muestra el análisis del test estadístico DeLong para la comparación de las curvas ROC de dichas variables, entre los distintos grupos de diagnóstico.  $P > 0,05$  significa que en el intervalo de confianza se incluye el valor 0, es decir, que la diferencia de las curvas entre las variables puede ser debida al azar, o lo que es lo mismo, que no podemos decir que una variable sea mejor respecto a su rentabilidad diagnóstica a pesar de que ofrezca un área bajo la curva más próxima al valor 1 que otra.

<b>GRUPO CONTROL VS. HIPERTENSOS OCULARES</b>	
<b>VARIABLE A - B</b>	<b>P (DeLong)</b>
Average Cup/Disc ratio Cirrus Papilar - Cup volume HRT	0,810

<b>GRUPO CONTROL VS. GLAUCOMA</b>	
<b>VARIABLE A - B</b>	<b>P (DeLong)</b>
Rim area Cirrus Papilar - TI Cirrus Macular	0,534
Rim area Cirrus Papilar - NFI GDx	0,739
Rim area Cirrus Papilar - TI Cirrus Macular	0,750
Rim area Cirrus Papilar - GPS HRT	0,080
TI Cirrus Macular - NFI GDx	0,656
TI Cirrus Macular - Global SD-OCT Spectralis	0,239
TI Cirrus Macular - GPS HRT	0,392
NFI GDx - Global SD-OCT Spectralis	0,557
NFI GDx - Global SD-OCT Spectralis	0,125
Global SD-OCT Spectralis - GPS HRT	0,074

En el caso del análisis combinado papilar y macular de HD-OCT Cirrus que denominamos “Combinación Cirrus 1”, entre glaucoma vs. control, al compararlo con las variables papilar y macular de Cirrus (Rim area Cirrus Papilar y TI Cirrus Macular respectivamente) obtuvo valores de  $p < 0,001$  en ambos casos. Respecto al test de DeLong al compararlo con las variables de los otros instrumentos, se muestran en la tabla siguiente los valores de p.

<b>GRUPO CONTROL VS. GLAUCOMA</b>	<b>P (DeLong)</b>
<b>VARIABLE A - B</b>	
Combinación Cirrus 1 - NFI GDx	0,485
Combinación Cirrus 1 -Global SD-OCT Spectralis	0,871
Combinación Cirrus 1 - GPS HRT	<b>0,044</b>

<b>GRUPO HIPERTENSOS OCULARES VS. GLAUCOMA</b>	<b>P (DeLong)</b>
<b>VARIABLE A - B</b>	
QI Cirrus Papilar - TI Cirrus Macular	0,067
QI Cirrus Papilar - Minimun GCL IPL thickness Cirrus Macular	0,086
QI Cirrus Papilar - NFI GDx	0,106
QI Cirrus Papilar - Inferior SD-OCT Spectralis	0,531
<b>QI Cirrus Papilar - GPS HRT</b>	<b>0,023</b>
TI Cirrus Macular - Minimun GCL IPL thickness Cirrus Macular	0,971
TI Cirrus Macular - NFI GDx	0,995
<b>TI Cirrus Macular - Inferior SD-OCT Spectralis</b>	<b>0,039</b>
TI Cirrus Macular - GPS HRT	0,467
Minimun GCL IPL thickness Cirrus Macular - NFI GDx	0,856
Minimun GCL IPL thickness Cirrus Macular - Inferior SD-OCT Spectralis	0,056
Minimun GCL IPL thickness Cirrus Macular - GPS HRT	0,482
<b>NFI GDx - Inferior SD-OCT Spectralis</b>	<b>0,045</b>
NFI GDx - GPS HRT	0,357
<b>Inferior SD-OCT Spectralis - GPS HRT</b>	<b>0,008</b>

## Resultados

En el caso del análisis combinado papilar y macular de HD-OCT Cirrus que denominamos “Combinación Cirrus 2”, entre glaucoma vs. hipertensos, al compararlo con las variables papilar y macular de Cirrus (QI Cirrus Papilar y TI Cirrus Macular) obtuvo un valor de  $p < 0,001$  respecto a TI Cirrus Macular y  $p = 0,363$  con QI Cirrus Papilar. Respecto al test de DeLong al compararlo con las variables de los instrumentos, se muestran en la tabla siguiente los valores de p.

<b>GRUPO HIPERTENSOS OCULARES VS. GLAUCOMA</b>	<b>P (DeLong)</b>
<b>VARIABLE A - B</b>	
Combinación Cirrus 2 - NFI GDx	0,082
Combinación Cirrus 2 - Global SD-OCT Spectralis	0,746
Combinación Cirrus 2 - GPS HRT	<b>0,015</b>
Combinación Cirrus 2 - Minimun GCL IPL thickness Cirrus Macular	0,057

En el caso del análisis combinado papilar y macular de HD-OCT Cirrus que denominamos “Combinación Cirrus 3”, entre glaucoma vs. hipertensos, al compararlo con las variables papilar y macular de Cirrus (QI Cirrus Papilar y Minimun GCL IPL thickness Cirrus Macular) obtuvo un valor de  $p < 0,001$  respecto a Minimun GCL IPL thickness Cirrus Macular y  $p = 0,111$  con QI Cirrus Papilar. Respecto al test de DeLong al compararlo con las variables de los instrumentos, se muestran en la tabla siguiente los valores de p.

<b>GRUPO HIPERTENSOS OCULARES VS. GLAUCOMA</b>	<b>P (DeLong)</b>
<b>VARIABLE A - B</b>	
Combinación Cirrus 3 - NFI GDx	0,065
Combinación Cirrus 3 - Global SD-OCT Spectralis	0,918
Combinación Cirrus 3 - GPS HRT	<b>0,015</b>
Combinación Cirrus 3 - TI Cirrus Macular	<b>0,019</b>

## **6.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE GDx, SD-OCT SPECTRALIS, HD-OCT CIRRUS Y HRT 3**

La regresión logística es similar a la regresión lineal, pero en este caso la variable dependiente (respuesta) es binaria, normalmente presencia o ausencia de una condición (en nuestro estudio presencia o ausencia de enfermedad glaucomatosa).

La regresión logística múltiple puede introducir más de una variable, ya sea numérica o categórica, en el modelo de regresión logística. El objetivo es buscar relaciones entre las variables independientes y la dependiente, que permitan establecer un modelo que pueda predecir sus valores a partir del conocimiento de los valores de las variables independientes. Dicho análisis, por lo tanto, nos aportará un modelo resultante y también podremos obtener la probabilidad estimada para cada individuo según el modelo, pudiendo realizar un análisis de curva ROC sobre ella, que es lo que realizamos en el análisis de nuestro estudio. A continuación se mostrarán para los distintos grupos de diagnóstico el modelo obtenido de cada instrumento (son modelos con constante, en las tablas se muestran los valores de las variables y se omite el de la constante) y la curva ROC que se genera respecto a la probabilidad estimada del modelo.

**6.1.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE LOS DISTINTOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1) Y EL GRUPO HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2)**

**6.1.1.- Modelo HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS PAPILAR**

El modelo obtenido a partir de las variables de HD-OCT Cirrus respecto a la variable dependiente de comparación entre grupo 1 y grupo 2, fue el expuesto a continuación:

Variables en la ecuación						
HD-OCT Cirrus Análisis Papilar	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
<b>Average Cup/Disc Ratio</b>	3,573	1,289	7,677	1	0,006	35,616

La curva ROC, fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,665,  $p < 0,001$ , S (E 85%)= 44,6, S (E 95%)= 12,3.

**6.1.2.- Modelo HRT 3**

El modelo obtenido a partir de HRT 3 respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo 2, estaba formado por una única variable, expuesta a continuación:

Variables en la ecuación						
HRT 3	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
<b>Cup area</b>	1,487	0,478	9,692	1	0,002	4,426

La curva ROC fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,649,  $p < 0,001$ , S (E 85%)= 41,4, S (E 95%)= 28,6.

**6.2.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE LOS  
DISTINTOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE EL GRUPO  
CONTROL (GRUPO 1) Y EL GRUPO GLAUCOMA (GRUPO 3)**

**6.2.1.- Modelo GDx ECC**

El modelo de regresión logística binaria estableciendo como variables independientes los parámetros de medida de GDx ECC y como dependiente el grupo 1 respecto a grupo 3, fue el siguiente:

Variables en la ecuación						
GDx ECC	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
NFI	0,111	0,023	23,165	1	<b>0,000</b>	1,117

La curva ROC fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable NFI de forma aislada [AUC=0,842, S (E 85%)= 71,2 y S (E 95%)= 53,0], ya que es lo mismo calcular la curva ROC respecto la probabilidad estimada del modelo cuando dicho modelo sólo tiene una variable, que hacerlo directamente respecto los valores de la variable independiente utilizada.

**6.2.2.- Modelo SD-OCT SPECTRALIS**

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de SD-OCT Spectralis respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo 3, fue el expuesto a continuación:

<b>Variables en la ecuación</b>						
<b>SD-OCT SPECTRALIS</b>	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>Global</b>	-0,122	0,021	32,583	1	<b>0,000</b>	0,885

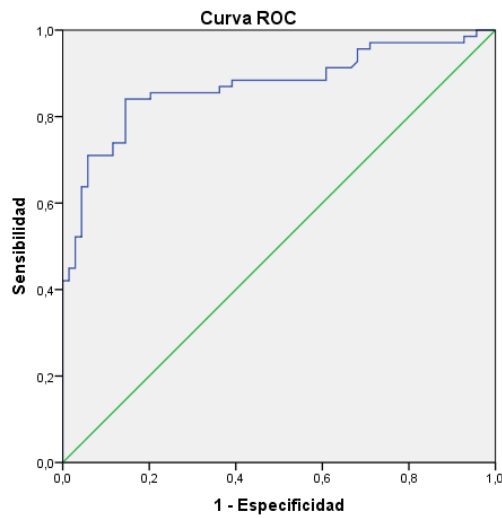
La curva ROC fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable: Global Spectralis de forma aislada [AUC=0,861, S (E 85%)= 75,7 y S (E 95%)= 65,7].

**6.2.3.- Modelo HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS PAPILAR**

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus Análisis papilar respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo 3, estaba formado por dos variables: Rim area (área del anillo) y RNFL thickness (grosor de CFNR):

<b>Variables en la ecuación</b>						
<b>HD-Cirrus Análisis Papilar</b>	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>RNFLthickness</b>	-0,080	0,025	10,583	1	<b>0,001</b>	0,923
<b>Rim Area</b>	-3,001	0,965	9,661	1	<b>0,002</b>	0,050

La curva ROC fue AUC=0,872, con un valor de  $p < 0,001$  y con una S (E 85%)= 84,1 y S (E 95%)= 71,0 (Figura 59)



**Figura 59:** Curva ROC del modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar, para discriminar grupo 1 y grupo 3.

Al comparar la curva ROC de este modelo respecto a la variable aislada del aparato con mejor AUC (Rim area) mediante un análisis de la desviación para comparar modelos de regresión logística anidados mediante un test de Chi cuadrado, se obtuvo un valor de  $p < 0,001$ . (Podemos asumir que el modelo tiene mejor rendimiento diagnóstico que la variable Rim area de forma aislada para el diagnóstico de control vs. glaucoma).

**6.2.4.- Modelo HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS MACULAR**

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus Análisis macular respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo 3, estaba formado por una única variable de parámetros del instrumento de medida, expuesta a continuación:

<b>Variables en la ecuación</b>						
<b>HD-OCT Cirrus Análisis Macular</b>	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>TI</b>	-0,107	0,021	26,228	1	0,000	0,898

La curva ROC fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable AUC=0,826, S (E 85%)= 73,9 y S (E 95%)= 33,3.

**6.2.5.- Modelo HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS MACULAR Y PAPILAR COMBINADO**

El modelo (Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 1), obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus, tanto del análisis papilar como del análisis macular, respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo 3, estaba formado por tres variables: Rim area (área del anillo), RNFL thickness (grosor de CFNR) y TI (sector temporal inferior macular).

<b>Variables en la ecuación</b>						
<b>HD-OCT CIRRUS Papilar +Macular</b>	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>TI Cirrus Macular</b>	-0,050	0,021	5,684	1	<b>0,017</b>	0,951
<b>Rim Area Cirrus Papilar</b>	-2,811	0,985	8,147	1	<b>0,004</b>	0,060
<b>RNFL thickness Cirrus Papilar</b>	-0,060	0,025	6,029	1	<b>0,014</b>	0,941

El AUC que se obtuvo tuvo un valor de 0,883, su índice de Youden fue 0,530 (S=88,4%, E=79,7%).

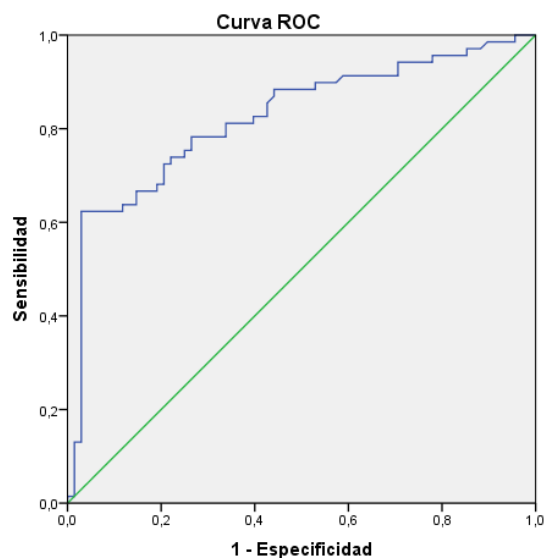
### **6.2.6.- Modelo HRT 3**

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HRT 3 respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo 3, está formado por dos parámetros de HRT 3, detallados en la tabla siguiente:

<b>Variables en la ecuación</b>						
<b>HRT 3</b>	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>Glaucoma Probability Score</b>	3,214	0,711	20,451	1	<b>0,000</b>	24,882
<b>Mean RNFLthickness</b>	-7,131	2,588	7,589	1	<b>0,006</b>	0,001

La curva ROC calculada a partir de la probabilidad estimada del modelo, fue AUC=0,824, con un valor de  $p < 0,001$  y con una S (E 85%)= 66,7 y S (E 95%)=62,3.

(Figura 60)



**Figura 60:** Curva ROC del modelo HRT 3, para discriminar grupo 1 y grupo 3.

## Resultados

Al comparar la curva ROC de este modelo con respecto a la variable aislada del aparato con mejor AUC mediante un análisis de la desviación para comparar modelos de regresión logística anidados mediante un test de Chi cuadrado,  $p=0,003$ . (Podemos asumir que el modelo tiene mejor rendimiento diagnóstico que la variable GPS de forma aislada para el diagnóstico de control vs. glaucoma).

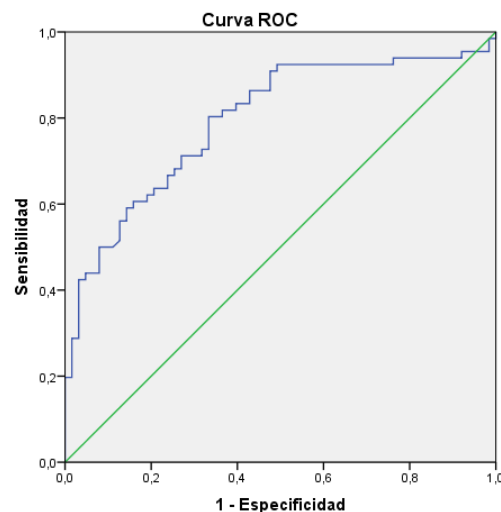
**6.3.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE LOS  
DISTINTOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE EL GRUPO  
HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y EL GRUPO GLAUCOMA  
(GRUPO 3)**

**6.3.1.- Modelo GDx ECC**

El modelo de regresión logística binaria estableciendo como variables independientes los parámetros de medida de GDx ECC y como dependiente el grupo 2 respecto a grupo 3, fue el siguiente:

Variables en la ecuación						
GDx	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Inferior	-0,066	0,033	3,964	1	<b>0,046</b>	0,936
DS TSNIT	-0,150	0,070	4,556	1	<b>0,033</b>	0,861

La curva ROC tuvo AUC=0,795, con un valor de  $p < 0,001$  y con una S (E 85%)= 60,6 y S (E 95%)=43,9. (Figura 61)



**Figura 61:** Curva ROC del modelo GDx, para discriminar grupo 2 y grupo 3.

## Resultados

Al comparar la curva ROC de este modelo respecto a la variable aislada con DeLong,  $p=0,823$ . (No hemos demostrado diferencias estadísticamente significativas entre el rendimiento diagnóstico del modelo y la variable NFI de forma aislada, para el diagnóstico de hipertenso vs. glaucoma).

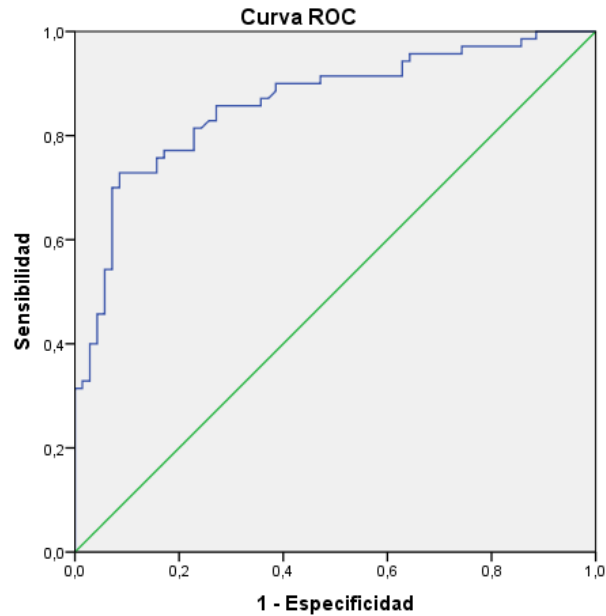
### **6.3.2.- Modelo SD-OCT SPECTRALIS**

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de SD-OCT Spectralis respecto a la variable dependiente: grupo 2 y grupo 3, fue el expuesto a continuación:

Variables en la ecuación						
SD-OCT Spectralis	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Inferior	-0,058	0,014	18,587	1	<b>0,000</b>	0,943
TI	-0,006	0,007	0,712	1	0,399	0,994

La curva ROC mostró  $AUC=0,863$ ,  $S(E 85\%)= 75,7$  y  $S(E 95\%)= 54,3$ . (Figura 62)

Al comparar la curva ROC de este modelo con respecto a la variable aislada del aparato con mejor AUC mediante un análisis de la desviación para comparar modelos de regresión logística anidados mediante un test de Chi cuadrado, se obtuvo  $p=0,060$ . (No podemos asumir que el modelo tenga mejor rendimiento diagnóstico que la variable Inferior Spectralis de forma aislada para el diagnóstico de hipertenso vs. glaucoma).



**Figura 62:** Curva ROC del modelo SD-OCT Spectralis, para discriminar grupo 2 y grupo 3.

### **6.3.3.- Modelo HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS PAPILAR**

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus Análisis papilar (CNFR y CNO) respecto a la variable dependiente: grupo 2 y grupo 3, estaba formado por una única variable del aparato: cuadrante inferior de CFNR, como se muestra a continuación:

<b>Variables en la ecuación</b>						
<b>HD-OCT Cirrus Análisis papilar</b>	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>QI</b>	-0,065	0,011	32,268	1	<b>0,000</b>	0,937

La curva ROC fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC=0,847, P<0,001, S (E 85%)= 73,9 y S (E 95%)= 44,9.

**6.3.4.- Modelo HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS MACULAR**

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus Análisis macular respecto a la variable dependiente: grupo 2 y grupo 3, estaba formado por una única variable como se muestra a continuación:

Variables en la ecuación						
HD-OCT Cirrus Análisis Macular	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
TI	-0,082	0,019	19,443	1	0,000	0,921

La curva ROC fue la misma que la obtenida con el análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,788, S (E 85%)= 60,9 y S (E 95%)=26,1.

**6.3.5.- Modelo HD-OCT CIRRUS ANÁLISIS MACULAR Y PAPILAR COMBINADO**

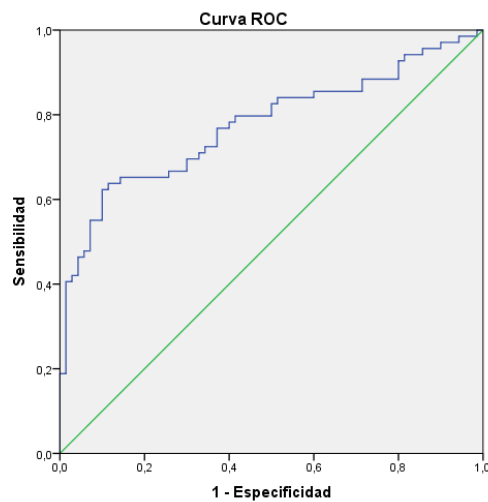
El modelo (Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 2) obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus, tanto del análisis papilar como del análisis macular, respecto a la variable dependiente: grupo 2 y grupo 3, estaba formado por una única variable: cuadrante inferior de CFNR, por lo que los valores obtenidos en este modelo fueron los mismos que en el caso del Modelo HD-OCT Cirrus Análisis Papilar.

### 6.3.6.- Modelo HRT 3

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HRT 3 respecto a la variable dependiente: grupo 2 y grupo 3, está formado por tres parámetros de HRT 3, detallados en la tabla siguiente:

Variables en la ecuación						
HRT 3	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
<b>Glaucoma probability Score</b>	3,807	0,841	20,497	1	<b>0,000</b>	45,033
<b>Cup area</b>	-1,090	0,522	4,365	1	<b>0,037</b>	0,336
<b>Rim area</b>	-1,760	0,652	7,279	1	<b>0,007</b>	0,172

La curva ROC obtuvo AUC=0,776, con un valor de  $p < 0,001$  y con una S (E 85%)= 65,2 y S (E 95%)= 47,8. (Figura 63)



**Figura 63:** Curva ROC del modelo HRT 3, para discriminar grupo 2 y grupo 3.

## Resultados

Al comparar la curva ROC de este modelo con respecto a la variable aislada del aparato con mejor AUC mediante un análisis de la desviación para comparar modelos de regresión logística anidados mediante un test de Chi cuadrado, se obtuvo  $p=0,010$ . (Podemos asumir que el modelo tiene mejor rendimiento diagnóstico que la variable GPS de forma aislada para el diagnóstico de hipertenso vs. glaucoma).

## 7.- COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO

A continuación en las siguientes tablas se muestra el análisis del test estadístico DeLong para la comparación de las curvas ROC de los modelos entre los distintos grupos de diagnóstico.

**7.1.- Grupo control vs. Hipertensos:** los modelos de los aparatos Cirrus Análisis papilar y HRT 3 están constituidos por una única variable. En el caso de Cirrus HD-OCT es average cup/disc ratio y cup area en el de HRT-3. El valor de p obtenido con el test DeLong en la comparación entre ambos modelos fue de  $p=0,917$ .

**7.2.- Grupo Control vs. Glaucoma:** en la tabla siguiente se muestran los valores de p obtenidos con el test DeLong en la comparación de las curvas ROC obtenidas a partir de la probabilidad estimada de los modelos.

GRUPO CONTROL VS. GLAUCOMA		P (DeLong)
MODELO A - B		
Modelo GDx - Modelo HD-OCT Cirrus Análisis macular		0,656
Modelo GDx - Modelo SD-OCT Spectralis		0,557
Modelo GDx - Modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar		0,345
Modelo GDx - Modelo HRT		0,467
Modelo HD- OCT Cirrus Análisis macular - Modelo SD-OCT Spectralis		0,231
Modelo HD- OCT Cirrus Análisis macular - Modelo Cirrus Análisis papilar		0,188
Modelo HD-OCT Cirrus Análisis macular - Modelo HRT		0,886
Modelo SD-OCT Spectralis - Modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar		0,655
Modelo SD-OCT Spectralis - Modelo HRT		0,305
Modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar - Modelo HRT		0,176

## Resultados

En el caso del modelo de regresión de HD-OCT Cirrus papilar y macular combinado, al compararlo con los modelos de regresión de los distintos instrumentos con el test de DeLong, se obtuvieron los siguientes valores de p.

<b>GRUPO CONTROL VS. GLAUCOMA</b>		<b>P (DeLong)</b>
<b>MODELO A - B</b>		
Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 1 - Modelo HD-OCT Cirrus Análisis macular		<b>0,049</b>
Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 1 - Modelo SD-OCT Spectralis		0,337
Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 1 - Modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar		0,167
Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 1 - Modelo GDx		0,200
Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 1 - Modelo HRT		0,107

**7.3.- Grupo Hipertensos oculares vs. Glaucoma:** en la tabla a continuación se muestran los valores obtenidos con DeLong que comparan si existía diferencia  $p \leq 0,05$  entre las curvas proporcionadas por los modelos.

<b>GRUPO HIPERTENSOS OCULARES VS. GLAUCOMA</b>		<b>P (DeLong)</b>
<b>MODELO A - B</b>		
Modelo GDx - Modelo HD-OCT Cirrus Análisis macular		0,892
<b>Modelo GDx - Modelo SD-OCT Spectralis</b>		<b>0,034</b>
Modelo GDx - Modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar		0,149
Modelo GDx - Modelo HRT		0,685
<b>Modelo HD- OCT Cirrus Análisis macular - Modelo SD-OCT Spectralis</b>		<b>0,033</b>
Modelo HD- OCT Cirrus Análisis macular - Modelo Cirrus Análisis papilar		0,067
Modelo HD-OCT Cirrus Análisis macular - Modelo HRT		0,825
Modelo SD-OCT Spectralis - Modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar		0,376
<b>Modelo SD-OCT Spectralis - Modelo HRT</b>		<b>0,035</b>
Modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar - Modelo HRT		0,211

En el caso del modelo de regresión de HD-OCT Cirrus papilar y macular combinado, como estuvo constituido por la misma variable que formó el modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar las comparaciones con DeLong son las mismas que para dicho modelo.

## **8.- CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE UN MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA OBTENIDO A PARTIR DEL ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LOS MODELOS DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA: “MODELO GENERAL”**

Finalmente, se generó un modelo de regresión logística binaria para los distintos grupos de diagnóstico, realizado a partir de las variables del modelo obtenido en cada instrumento de medida. Se analizó la probabilidad estimada de enfermedad del “modelo general” obtenido, para los grupos de diagnóstico, y se obtuvieron las curvas ROC correspondientes, para evaluar el rendimiento diagnóstico.

### **8.1.- GRUPO 1 VS. GRUPO 2**

El “modelo general” (obtenido a partir del análisis de las variables que habían sido seleccionadas para los modelos por aparatos previamente) para la variable dependiente (grupo 1 vs. grupo 2) estuvo formado por una única variable: Cup area, con un AUC igual a la obtenida en el modelo del instrumento y por lo tanto a la obtenida en el estudio de la variable de forma aislada.

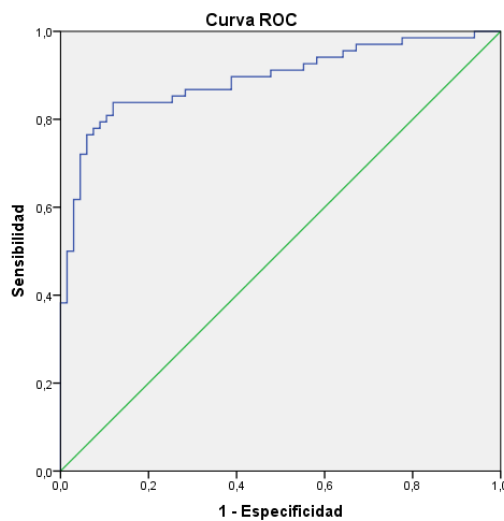
**8.2.- GRUPO 1 VS. GRUPO 3**

El modelo obtenido a partir del análisis de las variables que habían sido seleccionadas para los modelos por aparatos previamente, para la variable dependiente (grupo 1 vs. grupo 3) fue el expuesto a continuación:

Variables en la ecuación						
MODELO GENERAL	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Rim Area HD-OCT CIRRUS	-2,390	1,060	5,081	1	0,024	0,092
Global SD-OCT SPECTRALIS	-0,091	0,024	14,158	1	0,000	0,913
Glaucoma probability score HRT	1,745	0,894	3,812	1	0,051	5,727

La curva ROC obtuvo un valor de AUC= 0,892, S (E 85%)= 83,8, S (E 95%)= 72,1

(Figura 64)



**Figura 64:** Curva ROC del “modelo general” para discriminar grupo 1 vs. grupo 3.

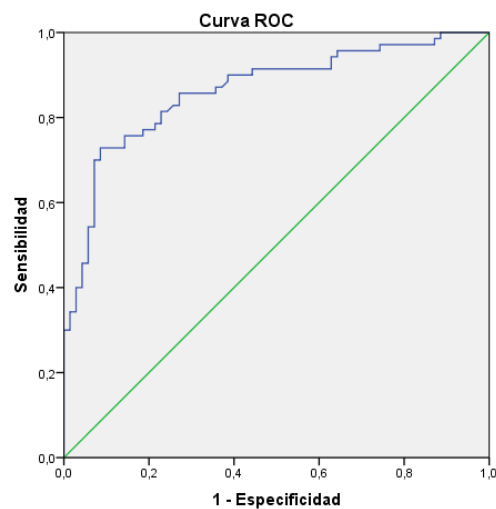
**8.3.- GRUPO 2 VS. GRUPO 3**

El modelo obtenido a partir del análisis de las variables que habían sido seleccionadas para los modelos por aparatos previamente, para la variable dependiente (grupo 2 vs. grupo 3) fue el expuesto a continuación:

<b>Variables en la ecuación</b>						
	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>Inferior SD-OCT SPECTRALIS</b>	-0,057	0,019	9,242	1	<b>0,002</b>	0,944
<b>TI SD-OCT SPECTRALIS</b>	-0,008	0,013	0,372	1	0,542	0,992

La curva ROC obtuvo un valor de AUC= 0,864, S (E 85%)= 75,7, S (E 95%)= 54,3.

(Figura 65)



**Figura 65:** Curva ROC del “modelo general”, para discriminar grupo 2 vs. grupo 3.

## 9.- COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DEL “MODELO GENERAL” CON LOS MODELOS DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA ENTRE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO

**9.1.- Grupo control vs. Hipertensos:** el “modelo general” obtenido está formado por una única variable: área de la excavación (cup area). La comparación con el modelo HRT obtiene un valor de  $p=1$  (ya que el modelo HRT está formado por la misma variable) y al compararlo con el modelo de HD-OCT Cirrus análisis papilar (formado por la variable average cup/disc ratio) obtiene una  $p=0,917$ .

**9.2.- Grupo Control vs. Glaucoma:** en la tabla siguiente se recogen los valores de  $p$  al comparar los modelos por aparatos con el “modelo general” con el test de DeLong.

<b>GRUPO CONTROL VS. GLAUCOMA</b>	
<b>MODELO GENERAL - MODELOS APARATOS</b>	<b>P (DeLong)</b>
Modelo General - Modelo GDx	0,070
Modelo General - Modelo SD-OCT Spectralis	0,060
Modelo General - Modelo HD-OCT Cirrus análisis papilar	0,147
<b>Modelo General - Modelo HD-OCT Cirrus análisis macular</b>	<b>0,038</b>
Modelo General – Modelo HD-OCT Cirrus análisis papilar+macular 1	0,451
<b>Modelo General - Modelo HRT</b>	<b>0,011</b>

**9.3.- Grupo Hipertensos oculares vs. Glaucoma:** en la tabla siguiente se recogen los valores de p al comparar los modelos por aparatos con el “modelo general” con el test de DeLong.

<b>GRUPO HIPERTENSOS OCULARES VS. GLAUCOMA</b>	
<b>MODELO GENERAL - MODELOS APARATOS</b>	<b>P (DeLong)</b>
<b>Modelo General - Modelo GDx</b>	<b>0,032</b>
Modelo General - Modelo SD-OCT Spectralis	0,523
Modelo General - Modelo HD-OCT Cirrus análisis papilar	0,355
<b>Modelo General - Modelo HD-OCT Cirrus análisis macular</b>	<b>0,031</b>
<b>Modelo General - Modelo HRT</b>	<b>0,033</b>

En el caso del modelo de regresión de HD-OCT Cirrus papilar y macular combinado, como estuvo constituido por la misma variable que formó el modelo HD-OCT Cirrus Análisis papilar la comparación con DeLong fue la misma que para dicho modelo.



## **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

### **1.- CONSIDERACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL DE LA ENFERMEDAD GLAUCOMATOSA MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN**

Los métodos diagnósticos y de seguimiento de glaucoma se dividen fundamentalmente en dos tipos, por un lado aquellos que se encargan de detectar o evaluar el daño funcional del nervio óptico y por otro, aquellos que tienen por objetivo detectar o evaluar el daño anatómico de las células ganglionares de la retina, con mediciones a nivel del soma o de los axones.

Desde hace varias décadas 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 funcionales, de esta manera, los defectos funcionales definidos como típicos de la patología glaucomatosa aparecerían años después de los defectos morfológicos.<sup>159, 160, 161</sup>

Al ser el glaucoma una enfermedad crónica progresiva, que se inicia con la muerte de las células ganglionares por apoptosis que induce la consiguiente pérdida de axones neuronales y finalmente conduce a la ceguera, el diagnóstico precoz es necesario para un mejor manejo del enfermo.<sup>23</sup> En el caso concreto del glaucoma crónico simple, tanto su frecuencia como la existencia de un tratamiento eficaz y una población diana de riesgo de padecer la enfermedad, justifican la necesidad de que exista una detección precoz.

## Discusión

Es indudable la importancia de dicho diagnóstico precoz para reducir el coste personal y social de la ceguera producida por el glaucoma<sup>162</sup>, en esta línea, la enfermedad glaucomatosa cumpliría los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que justifican un programa de screening y que se basan en que sea un problema de salud importante, que pueda ser reconocido precozmente antes de que los síntomas aparezcan, que los métodos de screening sean apropiados y razonablemente seguros y que el coste del mismo sea aceptable, sin embargo no existe un acuerdo unánime universalmente aceptado para la patología glaucomatosa.

Dentro de la evaluación estructural del glaucoma se ha experimentado un gran avance gracias a la aparición de diferentes técnicas de imagen como instrumentos diagnósticos del glaucoma. Tradicionalmente, en la práctica clínica, el estudio de las características estructurales del glaucoma se ha realizado mediante la oftalmoscopia indirecta y la biomicroscopia en lámpara de hendidura. La oftalmoscopia directa es el método más antiguo y sencillo de examen de las estructuras de fondo de ojo (ya empleado por Von Helmholtz en 1850) y la indirecta se introdujo en 1947 por Schepens, teniendo estos métodos como principales limitaciones la dificultad de comparación con futuras exploraciones y la subjetividad inter e intraobservador. En el desarrollo de técnicas de imagen, han sido también empleadas la fotografía ocular y la planimetría, en un intento de apreciar mejor los detalles papilares, mejorando la documentación y análisis del daño glaucomatoso en la cabeza del nervio óptico. Las limitaciones fundamentales de estos métodos siguen siendo la alta subjetividad y la dependencia de la experiencia del explorador.<sup>163, 164</sup> Por este motivo se han desarrollado métodos de técnicas de imagen que proporcionan mediciones cuantitativas de las estructuras que se ven comprometidas en la enfermedad

glaucomatosa, de manera objetiva y menos sujetas a la influencia del examinador sobre los resultados.

Actualmente y en este sentido, diversas tecnologías basadas en diferentes propiedades de la luz y en las características anatómicas de la retina y de la cabeza del nervio óptico, permiten que los defectos estructurales por glaucoma puedan ser medidos de tres maneras diferentes: una de ellas mediante el análisis de la pérdida de espesor de las células ganglionares de la retina a nivel macular (la más novedosa), otra mediante el análisis del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y la otra evaluando estructuralmente los cambios topográficos de la cabeza del nervio óptico.

Las variaciones sufridas a lo largo del tiempo en los instrumentos diagnósticos por imagen les han permitido mejorar algunas limitaciones que presentaban inicialmente, por ejemplo el aumento de la resolución y velocidad de adquisición de las tomografías en la tomografía de coherencia óptica así como el análisis segmentado de las capas de la retina, la mejora en el análisis de las imágenes en el HRT y la compensación corneal mejorada de GDx ECC.

En nuestro estudio evaluamos la capa de fibras nerviosas peripapilar mediante los instrumentos SD-OCT Spectralis, HD-OCT Cirrus, GDx y HRT 3, la topografía de la cabeza del nervio óptico mediante HRT 3 y HD-OCT Cirrus, y las células ganglionares maculares con HD-OCT Cirrus. Dichas técnicas de imagen son inocuas, rápidas y sencillas. El coste del aparato es alto pero una vez adquirido, el coste que supone su repetición en numerosos pacientes es mínimo.

## **2.- CONSIDERACIONES SOBRE EL DISEÑO Y LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

El diseño del estudio fue prospectivo transversal. Se eligió este diseño por la mayor sencillez y rapidez en su ejecución, dado que el glaucoma es una enfermedad de baja incidencia<sup>165 166</sup> y con un largo periodo de latencia hasta que es posible detectarla. Así, pudimos obtener datos sobre la capacidad diagnóstica de las tecnologías de diagnóstico estructural de forma rápida y efectiva.

El hecho de que sea transversal conlleva limitaciones ya que, entre otras, impide evaluar información que también es aportada por los instrumentos de medida empleados en este estudio, en concreto los sistemas diseñados por los aparatos para el seguimiento de la patología glaucomatosa, lo que requeriría como es lógico un estudio con un diseño de tipo longitudinal.

Existen diferentes diseños y criterios según los estudios para la clasificación de sospechosos de glaucoma, hipertensos oculares y glaucomas incipientes que hacen difícil la comparación de resultados entre los diferentes trabajos publicados.<sup>167, 168</sup>

Los pacientes incluidos en nuestro estudio se seleccionaron de las consultas de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos. Dependiendo del grupo de diagnóstico se seleccionaron de un departamento u otro, en el caso de los pacientes hipertensos oculares se seleccionaron del departamento de oftalmología general y de glaucoma. Esto pudo producir en nuestra muestra un sesgo de selección en este subgrupo de pacientes, ya que la morfología papilar podía presentarse en algunos pacientes como “más sospechosa” aunque fuera clasificado como hipertenso ocular, al tratarse de un hospital de tercer nivel donde las derivaciones de pacientes (desde los centros

de especialidades del área correspondiente a dicho hospital) con hipertensión ocular, corresponden en muchas ocasiones a pacientes que presentan papilas de gran tamaño que suponen al oftalmólogo general dudas sobre si existe o no patología glaucomatosa.

En cuanto al criterio de selección de PIO, la elección de 21 mmHg como punto de corte, se basó en trabajos previos que sitúan en este valor un punto de inflexión a partir del cual aumenta de modo importante el riesgo relativo de padecer la enfermedad<sup>34, 169, 170</sup> y el hecho de que ésta es la cifra empleada en la mayoría de los estudios, con lo que los resultados obtenidos pueden ser comparados. Simultáneamente con este criterio se excluyeron del estudio los casos que corresponderían a glaucoma normotensivo.

Con el objetivo de dar mayor valor a los análisis realizados en el estudio se decidió incluir un solo ojo por paciente (siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión). En aquellos que ambos ojos cumplieran criterios, se asignó de manera aleatoria cuál de ellos se incluía en el estudio.

La realización e interpretación de todas las pruebas complementarias, excepto la campimetría, fue realizada por el mismo explorador con el objetivo de obtener una mayor precisión y reproducibilidad de las mediciones. Los campos visuales fueron realizados por las enfermeras dedicadas a su realización de forma habitual en la práctica clínica del servicio, por lo que tenían ya experiencia y conocían el desarrollo y manejo de esta prueba.

Se prestó especial atención a la hora de diseñar la base de datos, ya que de no ser así, no se habría podido procesar de forma correcta con los programas estadísticos. Se establecieron qué variables fueron cuantitativas y cualitativas y se codificaron

## Discusión

de forma correcta para un análisis posterior adecuado. Las variables correspondientes a los valores perimétricos se anotaron de manera manual, así como las variables correspondientes a SD-OCT Spectralis, HD-OCT Cirrus y GDx que se anotaron manualmente desde la pantalla de análisis de datos del ordenador y se fueron incorporando de manera sucesiva a la base de datos (se realizó un repaso de la transcripción de los datos a la hoja Excel con ayuda de otro explorador). Las variables correspondientes al instrumento HRT 3 se exportaron de forma computarizada, seleccionando posteriormente las variables cuantitativas que se emplearon en el estudio y respecto a la variable cualitativa que aporta del parámetro Moorfields Regression Analysis se recodificó para que se tratara de una variable cualitativa dicotómica, tal y como se ha realizado en otros estudios.<sup>171, 172, 173, 174, 175</sup> También para el estudio con MRA y comparación con otros estudios, la variable Glaucoma probability score, además de haberse analizado como cuantitativa, se codificó como cualitativa dicotómica.

### **3.- CONSIDERACIONES SOBRE RESULTADOS**

#### **3.1.- CONSIDERACIONES RESPECTO A LAS CARACTERÍSTICAS**

##### **DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA A ESTUDIO**

Respecto a la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, lo que permite realizar una comparación más fiable y equitativa, evitando así que los cambios fisiológicos producidos por el envejecimiento en las células ganglionares de la retina pudieran ser atribuidos al daño glaucomatoso. En distintos estudios se ha constatado que con la edad se reduce el espesor de la CFNR y por tanto diferencias de edad entre los grupos muestrales hubieran producido que los resultados entre ellos no hubiesen sido comparables.<sup>176,</sup>

177

Los grupos fueron similares en cuanto a distribución por sexo y lateralidad de ojo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. De este hecho junto con el de la edad comentado en el párrafo anterior, se puede deducir que las características de la muestra a estudio fueron homogéneas haciendo que dicha muestra fuera representativa de la población de referencia.

El resultado de la campimetría en nuestro estudio se empleó para definir la clasificación diagnóstica, realizándose en el grupo de hipertensos oculares y glaucomas. Para que fuera considerada patológica se exigió la presencia de defectos glaucomatosos. Existieron diferencias estadísticamente significativas de los índices perimétricos DM, DSM y LV entre ambos grupos. Obviamente estas diferencias eran lo que esperábamos debido a los criterios de clasificación en los grupos utilizados en este estudio, el grupo de hipertensos oculares debía presentar campimetría

normal y el grupo de glaucomas debía presentar el daño funcional de apariencia glaucomatosa en la campimetría. Una limitación de nuestro estudio es que la campimetría no fue realizada en pacientes del grupo control.

### **3.2.- CONSIDERACIONES SOBRE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA**

Los algoritmos de clasificación en los instrumentos de diagnóstico estructural HRT, GDx y OCT están basados en bases de datos normativas para diferenciar entre ojos sanos y enfermos.

Conforme la tecnología avanza, diferentes versiones de dichos instrumentos han sido comercializadas en los últimos diez años con mejoras en la resolución, precisión y reproducibilidad de las bases normativas.<sup>178, 179, 180</sup> En este estudio hemos empleado los aparatos equipados que disponen de las últimas versiones de la tecnología desarrollada (OCT de dominio espectral con protocolo de segmentación de capas intrarretinianas, HRT 3 y GDx ECC).

Dentro de la gran cantidad de estudios acerca del diagnóstico de glaucoma con pruebas estructurales, podemos encontrar algunos con unas excelentes rentabilidades diagnósticas de los instrumentos antes descritos, muy superiores a las observadas en otros estudios. Estas diferencias se deben a que los grupos evaluados están muy alejados en términos de severidad de la enfermedad, siendo relativamente sencilla la diferenciación entre ambos grupos en la práctica clínica, por lo que no resultaría tan necesaria la prueba de imagen como ayuda al diagnóstico. Por ello, es importante tener en cuenta las características de las

muestras de los distintos trabajos para interpretar y comparar de forma correcta los resultados.<sup>181, 168</sup>

### **3.2.1.- CONSIDERACIONES SOBRE GDx ECC**

En la práctica clínica diaria, el análisis de CFNR con instrumentos de medida puede detectar defectos estructurales no detectados en el CV.<sup>181</sup> Algunos estudios muestran que con el instrumento GDx VCC se mejora la visualización de defectos localizados glaucomatosos no confirmados con el CV por ejemplo, en el caso de defectos en cuña. <sup>181, 182, 183</sup>

En nuestro estudio se ha empleado GDx ECC. El nuevo software ECC se ha desarrollado para mejorar la relación señal/ruido mientras mantiene la compensación corneal diseñada previamente en VCC.<sup>184</sup> Puede incorporarse en el instrumento VCC y no requiere cambios en el hardware.<sup>185, 186, 187</sup>

Para justificar la introducción y uso de una nueva tecnología, en este caso ECC frente al previo VCC, es importante demostrar su superioridad de rendimiento para la detección de una enfermedad bajo diferentes circunstancias.<sup>188, 189</sup> Algunos estudios ya publicados en esta línea, han sugerido que ECC da una mejor morfología de la CFNR que el VCC. <sup>186, 188</sup>

El estudio de Medeiros y cols<sup>185</sup>, tuvo como objetivo comparar la precisión diagnóstica de los dos métodos (VCC y ECC), empleando una muestra de 102 glaucomas y 94 controles. El criterio de selección para los glaucomas fue una pérdida progresiva en el CV o tener una papila glaucomatosa, obteniendo una MD en la muestra de glaucomas de -4,03 y en los controles MD -0,05. Al analizar los

## Discusión

parámetros y sus curvas ROC el mejor parámetro para diferenciar ambos grupos fue NFI con una  $p < 0,05$  al comparar entre ECC y VCC, siendo mejor en ECC. El resto de parámetros: TSNIT, superior e inferior también tuvieron AUC mejores que las obtenidas con VCC (con diferencias ECC-VCC,  $p < 0,05$ ), aunque para el parámetro DS TSNIT no hubo diferencias entre ambos métodos. Esto se atribuyó a que la existencia de patrones atípicos en el VCC se asocia con peor rendimiento diagnóstico de éste, ya que el resultado del modelo de regresión ROC para el mejor parámetro NFI mostraba una influencia significativa de dichos patrones atípicos en el VCC. ECC mostró, por lo tanto, mejor rendimiento diagnóstico para detectar glaucoma, además de que las diferencias en el rendimiento fueron más marcadas para la detección de daño en pacientes con ARP con VCC. Los resultados apoyaron que ECC es un método mejor de evaluación de NFI que VCC. Además, mientras VCC rendía menos en pacientes con ARP, en ECC no se afectaba. La falta de efecto significativo de TSS (Typical scan score) en el rendimiento de ECC indica que los escáneres que se obtienen no están afectados por ARP (TSS es una variable continua que resulta de un análisis del instrumento, que clasifica en típico vs. atípico basándose en la apariencia del scan).

Otros estudios, como Reus y col<sup>190</sup> también encontraron un mayor rendimiento diagnóstico de NFI y el resto de parámetros en ECC respecto a VCC. O, por ejemplo, Mai Ta y cols<sup>186</sup> mostraron que la relación estructura-función (estructura medida con GDx VCC y ECC, y función medida con la sensibilidad del CV) fue mayor con imágenes obtenidas con ECC que con VCC, concluyendo que si la forma de CFNR es mejor con ECC que con VCC, se espera que la relación estructura-función también lo sea. Asimismo, Bowd y col<sup>191</sup> concluyeron que las asociaciones del grosor de CFNR con la sensibilidad del CV son más fuertes usando ECC que VCC, lo que sugiere que

ECC proporciona una mejor representación de forma transversal de la función visual que VCC.

Para nuestro estudio, por los hallazgos de los estudios comentados anteriormente, escogimos la realización del modelo ECC de GDx.

La medición de parámetros de GDx en nuestro estudio mostró valores medios más bajos en glaucomas respecto a controles y en glaucomas respecto a hipertensos oculares, excepto NFI que como era de esperar, fue a la inversa; todos ellos con diferencias  $p < 0,05$  entre dichos grupos, analizados con Bonferroni. En el caso de controles vs. hipertensos oculares los parámetros no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El estudio de Saito y col<sup>192</sup>, demostró también que todos los parámetros de GDx ECC fueron significativamente menores en glaucomas que en controles (U Mann-Whitney  $p < 0,001$ ) y NFI mayor en glaucomas ( $p < 0,001$ ).

Bertuzzi y col<sup>193</sup> también obtuvo parámetros con valores medios más bajos para glaucomas respecto a controles y respecto a hipertensos oculares. Obtuvo  $p < 0,001$  en la comparación entre dichos grupos, y no en el caso de controles vs. hipertensos oculares, lo que concuerda con lo encontrado en nuestro trabajo.

Respecto al rendimiento diagnóstico, en nuestro estudio el parámetro con mejor valor de discriminación entre el grupo control y glaucoma fue NFI con un AUC 0,842, hecho que se corresponde con los resultados de los estudios de Medeiros y col<sup>185</sup>, Reus y col<sup>190</sup>. Así como para la discriminación entre hipertensos oculares y glaucomas, en nuestro estudio NFI AUC 0,789, pero no fue capaz de discriminar controles vs. hipertensos oculares. Estos resultados se corresponden de nuevo con

## Discusión

los encontrados por Bertuzzi<sup>151</sup>, que también estableció NFI como parámetro con mejor rendimiento diagnóstico para controles vs. glaucoma y para hipertensos oculares vs. glaucoma. Bertuzzi<sup>151</sup> obtuvo mejores valores de AUC para dicho parámetro que las de nuestro estudio (NFI control vs. glaucoma AUC= 0,99, control+hipertenso vs. glaucoma AUC=0,98), lo que podría justificarse por las diferencias en la muestra de ambos estudios, por ejemplo, la cohorte de glaucoma de Bertuzzi<sup>193</sup> estaba constituida por glaucomas más avanzados, ya que describen un valor de MD en dicho grupo de -6,49.

Rao y col<sup>194</sup>, analizaron la capacidad diagnóstica de GDx ECC y de SD-OCT con RTVue en un grupo control (enviados por sospecha a través de oftalmólogos generales basados en la forma de su nervio óptico, pero definido como control por especialistas de glaucoma por tratarse de variaciones fisiológicas de la normalidad) vs. glaucoma (definido por aspecto del nervio óptico y defecto de CV). Respecto a los resultados que obtuvieron de GDx, igual que en nuestro estudio, todos los parámetros tuvieron diferencias de medida  $p < 0,001$  entre los dos grupos, y el parámetro de mejor AUC fue NFI obteniendo AUC=0,876 que se asemeja mucho al valor de nuestro trabajo (NFI AUC=0,842). Además, para una especificidad prefijada al 95% NFI mostró la mejor sensibilidad (59,4%) que fue similar a la obtenida en nuestro estudio (E 95%, NFI S= 53%).

Yadav y col<sup>195</sup> en su estudio de GDx VCC y ECC con pacientes controles y glaucomas (preperimétricos, incipientes, moderados y severos), obtuvieron valores de las variables tanto en el grupo control como en el de glaucoma más bajos que los dos grupos de dichos diagnósticos de nuestro estudio. La edad media en su estudio era menor que en los grupos del nuestro, pero en la cohorte de glaucomas de Yadav<sup>195</sup>

se incluyeron glaucomas moderados y severos (MD -6 a -12 db, y >-12 db), lo que podría justificar dicha diferencia en el grupo de glaucoma. Respecto a las AUC de los parámetros al comparar control vs. glaucoma incipiente (MD <-6 db) el mejor parámetro que determinaron fue NFI (AUC=0,850), resultado muy similar a nuestro estudio. Además, también hubo semejanzas en cuanto al nivel de sensibilidad de NFI para valores prefijados de especificidad, Yadav y col<sup>195</sup> obtuvieron NFI S=73,0 y nuestro estudio NFI S= 71,2 para E 85%, y NFI S=53,0 y NFI S= 48,0 para E 95% respectivamente.

Benítez del Castillo y col<sup>196</sup> al estudiar con GDx y comparar controles vs. glaucomas (54,5% incipientes y 45,4% moderados), obtuvieron también valores con diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros de CFNR GDx, aunque en su caso existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad entre los grupos (siendo mayor en el grupo de glaucomas), por lo que la diferencia entre sus grupos pudo estar influenciada por el factor edad.

En nuestro trabajo, además del estudio de las variables y su capacidad diagnóstica de forma individual, quisimos valorar si un modelo multivariable podría ofrecer una rentabilidad diagnóstica mayor. El modelo que obtuvimos a partir de un análisis de regresión logística binaria para el grupo control vs. glaucoma estuvo constituido por la variable NFI, por lo que concluimos que es el mejor parámetro aportado por GDx para la discriminación entre ambos grupos en nuestro estudio. En el caso del estudio entre hipertensos oculares y glaucoma, el modelo estuvo formado por las variables DS TSNIT y sector inferior de CFNR mostrando un AUC con valor más elevado que el mejor parámetro aislado NFI, pero sin llegar a obtener diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas áreas bajo la curva con el test

estadístico DeLong, por lo que no podemos concluir que el modelo obtenido tenga una rentabilidad diagnóstica superior a la variable NFI en nuestro estudio para discriminar hipertensos oculares vs. glaucoma.

A la vista de lo comentado, podemos afirmar que GDx tiene buena capacidad diagnóstica para discriminar pacientes glaucomatosos respecto a controles e hipertensos oculares, especialmente el parámetro NFI.

### **3.2.2.- CONSIDERACIONES SOBRE HRT 3**

HRT es un instrumento de medida que como se ha explicado en la introducción de esta tesis doctoral, ha evolucionado a lo largo del tiempo.

El HRT 3, que ha sido el empleado en nuestro estudio, conserva las características técnicas del HRT II y además incorpora entre sus mejoras la variable Glaucoma probability Score (GPS).<sup>197, 198, 199, 200</sup> Dicho parámetro es automático, sin la necesidad de hacer la línea de contorno o el plano de referencia y proporciona un valor de probabilidad de que una papila se ajuste a un modelo de glaucoma en función de la morfología papilar y de la retina peripapilar; en otras palabras, el GPS proporciona una valoración estructural objetiva de la cabeza del nervio óptico. Ajusta un modelo a la cabeza del nervio óptico examinada. El modelo que es usado describe la topografía de la cabeza del nervio óptico como la suma de dos funciones matemáticas. El disco óptico se representa como un cono (según la función de distribución Gaussiana) y la capa de fibras peripapilares como una superficie cuadrada. En el modelo de los ojos glaucomatosos la curvatura de la superficie cuadrática está alterada comparada con el modelo de ojo normal: la capa de fibras

peripapilares es más plana, la función de distribución Gaussiana es más ancha, profunda e inclinada.<sup>110</sup>

Existen numerosos estudios que han empleado HRT para analizar la capacidad de diagnóstico entre pacientes controles y glaucomas, y muchos de ellos se han centrado en la comparación entre las variables GPS y Moorfields regression analysis (MRA)<sup>199, 171, 201, 202</sup>, así como en una comparación de variables estereométricas seleccionadas.<sup>203, 204, 174</sup>

Respecto a los parámetros estereométricos en nuestro estudio, existen diferencias entre el área del disco de grupo control vs. glaucoma y grupo control vs. hipertensos oculares, lo que dificulta la interpretación y resta potencial al valor diagnóstico de los resultados obtenidos.

Al comparar el grupo control vs. hipertensos oculares, el análisis de algunas variables de topografía de CNO tuvo diferencias estadísticamente significativas, como es el caso del área de la excavación, relación excavación/disco, relación anillo/disco, volumen de la excavación y relación lineal excavación/papila. Aunque al estudiar la capacidad discriminativa no obtuvieron buenos valores de AUC (el mayor fue para el parámetro volumen de la excavación,  $AUC=0,651$ ). Estas diferencias encontradas podrían relacionarse con una limitación de nuestro trabajo, que sería un sesgo de selección en el que además de que los pacientes hipertensos oculares tuvieran papilas de mayor tamaño respecto a los controles (como consecuencia del método de selección de pacientes ya explicado en el apartado correspondiente), existiera la inclusión de algunos glaucomas preperimétricos en la cohorte de hipertensos oculares.

## Discusión

Este hecho plantea la necesidad de estandarizar un criterio de diagnóstico de los grupos en los estudios<sup>205</sup>, ya que en otros trabajos publicados también ha existido esta limitación<sup>194, 206, 207</sup>, relacionada con que no existe un standard de referencia perfectamente establecido para la enfermedad. En ausencia de pérdida de CV, un diagnóstico de certeza de glaucoma requiere demostrar una historia progresiva de cambios glaucomatosos del nervio óptico.<sup>208</sup> Es posible que pacientes con glaucoma preperimétrico fueran incluidos como hipertensos oculares, ya que pudo ocurrir que la enfermedad no progresara en ellos durante el tiempo de seguimiento en nuestro centro. Si lo analizamos, algunos de los parámetros que fueron distintos ( $p < 0,05$ ) entre ambos grupos fueron los descritos por Miglior y col<sup>209</sup> cuando estudiaron las medidas de HRT que estuvieron asociadas con el desarrollo de GPAA en pacientes con HTO en el European Glaucoma Prevention Study (EGPE), entre los que se encontraban los valores anormales de FSM, profundidad media de la excavación, relación lineal excavación/disco, área de la excavación (que en nuestro estudio constituyó el modelo al comparar grupo control vs. hipertensos oculares), área del anillo, volumen de la excavación (que en nuestro estudio fue el que mayor AUC presentó entre controles vs. hipertensos oculares), volumen del anillo, profundidad máxima de la excavación y medida de la forma de la excavación, aunque en dicho estudio estuvieron ajustados por el tamaño del área del disco.

Respecto a las variables entre el grupo control y glaucoma, todas tuvieron valores con diferencias estadísticamente significativas excepto el parámetro variación de altura del contorno, de lo que deducimos que no diferencia entre ambos diagnósticos (además de que se comprobó que no tenía capacidad discriminativa con el análisis de su curva ROC, valor de  $AUC=0,588$  ( $p=0,076$ )).

Entre el grupo de hipertensos y glaucomas no hubo diferencias estadísticamente significativas para el área del disco, variación de altura del contorno, volumen de la excavación, profundidad media de la excavación, profundidad máxima de la excavación y relación horizontal excavación/disco, pero sí para el resto de parámetros.

En esta línea de estudio de parámetros estereométricos, Moreno Montañés y col<sup>210</sup> evaluaron el uso de medidas de CFNR con HRT 3 en controles, hipertensos oculares y glaucomas. Los criterios de selección de la muestra fueron para el grupo de hipertensos los mismos que en nuestro trabajo y en el caso de glaucomas subdividieron un grupo de GPAA incipiente ( $MD < -5$  DB). Usaron dos parámetros para evaluar HRT 3 entre los grupos (Height variation contour (HVC) y RNFL thickness). En sus resultados, al comparar controles vs. hipertensos oculares no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el valor de los parámetros estudiados ( $p=0,43$  para RNFL thickness y  $p=0,97$  para HVC), sí existiendo  $p < 0,05$  al comparar controles vs. glaucomas para RNFL thickness aunque no para HVC ( $p=0,170$ ), resultados congruentes con nuestro estudio. Al comparar la capacidad discriminativa entre controles vs. glaucomas con las curvas ROC, el AUC para RNFL thickness fue de 0,720 y para HVC  $AUC=0,540$  (similares a la de nuestro trabajo), por lo que concluyeron que HVC no es útil para la detección de glaucoma y además, al hacer el estudio con el subgrupo de glaucomas incipientes, mostraron que la sensibilidad de HRT era menor en glaucoma temprano comparado con avanzado.

Este último hecho está en acuerdo con otros estudios en los que se determina que los rendimientos diagnósticos de los test se afectan de forma significativa por la severidad de la enfermedad (a mayor daño producido por la enfermedad, más

## Discusión

capacidad de diagnóstico tiene el test), como por ejemplo comprobaron Begum y col<sup>207</sup> con HRT al estudiar un grupo de glaucomas preperimétricos vs. perimétricos, observando que los valores de las AUC de los parámetros fueron mejores en los que presentaban la enfermedad más avanzada (glaucomas perimétricos).

Roberti y col<sup>211</sup> también emplearon HRT 3 para valorar la precisión diagnóstica entre controles vs. glaucomas, en este caso incluyendo en el análisis los parámetros disc area, rim area, rim volume, cup volume, cup area y cup/disc ratio de forma global y por sectores, así como MRA. Los parámetros con mejores valores de AUC fueron rim volume, rim area y cup/disc ratio, con valores de 0,84, 0,83, 0,83 respectivamente, más altos que los obtenidos en nuestro trabajo, aunque podría relacionarse con que su muestra de glaucoma incluía pacientes con un estadio de la enfermedad más avanzado.

Kratz y col<sup>212</sup> se basaron en el estudio de los parámetros rim area, disc area, cup volume y average cup/disc ratio de HRT 3. Los valores de disc area fueron comparables ( $p > 0,05$ ) entre el grupo controls vs. glaucoma, siendo el resto de parámetros diferentes entre ambos grupos con  $p < 0,05$ . Las mejores AUC fueron para rim area y cup/disc ratio, 0,76 y 0,72 respectivamente. Observaron que para especificidad fijada al 95% la sensibilidad era pobre, pero si la especificidad se fijaba al 80% la sensibilidad se convertía en moderada (62,25 para rim area, 37,65 para cup volume y 57,65 para cup/disc ratio).

Rao y col<sup>213</sup> emplearon una muestra de 79 controles y 98 glaucomas (MD -7,3) para estudiar la capacidad diagnóstica de los parámetros estereométricos de HRT II y HRT 3, así como de funciones discriminantes FSM (FS Mickelberg) y RB (R Bathija), y de diagnóstico GPS y MRA. Respeto a los primeros, el mejor AUC fue para vertical

cup/disc ratio con un valor de 0,869, coincidente con lo que ocurrió en nuestro estudio, aunque el valor obtenido fue algo menor (AUC=0,768), que en el caso de Rao también obtuvo el valor más alto de sensibilidad al prefijar la especificidad al 95%.

Respecto a los resultados de investigaciones comparando MRA y GPS, son bastante conflictivos, particularmente respecto a la sensibilidad y a la capacidad de diferenciar ojos glaucomatosos de normales. El coeficiente de concordancia en la clasificación entre MRA y GPS varía también según los estudios. Además, la sensibilidad y especificidad tanto del MRA y GPS varían en función de si los resultados borderline se consideran negativos o positivos. La sensibilidad del MRA varía según diferentes estudios del 30,61-39,8% al 93,2-98% y la especificidad varía entre el 57,14-68,7% al 83-98%. En el caso del GPS la sensibilidad varía del 71,7-81,63% al 69,7-73,47% y la especificidad del 85,5-95,92% al 34,69-54,2%.<sup>214, 215</sup>

En nuestro estudio, la variable MRA se analizó como cualitativa dados los datos que aporta HRT 3 de forma automática y como hemos explicado al inicio de la discusión, se recodificó en dicotómica (los valores borderline se incluyeron como anormales). En el caso de GPS se analizó como variable cuantitativa continua, aunque también a la hora de compararla con otros estudios se analizó como cualitativa dicotómica (valores <0,24 normales, valores borderline (0,24-0,64) y fuera de límites normales (>0,64) como anormales).<sup>171</sup> Esta última, GPS, en nuestro trabajo al estudiarla de forma cuantitativa, no tuvo diferencias entre el grupo control vs. hipertensos oculares, pero por otro lado fue la que mejor AUC obtuvo al comparar grupo control vs. glaucoma y grupo hipertensos oculares vs. glaucoma, y formó parte de los

## Discusión

modelos obtenidos para la comparación de los grupos anteriores y del modelo general de controles vs. glaucomas.

Respecto a la comparación entre GPS y MRA en nuestro estudio, observamos que GPS mostró sensibilidades más altas con especificidades más bajas respecto a MRA, con diferencias estadísticamente significativas entre grupo control vs. glaucomas y grupo hipertensos vs. glaucomas, como ocurrió en otros estudios que se comentan a continuación.

De León Ortega<sup>216</sup> comparó MRA y GPS de HRT 3 con MRA de HRT 2, así como los parámetros estereométricos, considerando valores borderline como anormales. Obtuvo en sus resultados valores en HRT 3 más bajos que con HRT 2 ( $p < 0,05$ ) para los parámetros estereométricos pero no hubo diferencias entre ambos modelos para los ratios. El mejor parámetro de discriminación basado en las curvas ROC y AUC fue vertical cup/disc ratio para HRT 2 y HRT 3 y el sector temporal de GPS (AUC=0,741), que en el caso de nuestro estudio fue GPS global (ya que no analizamos los parámetros por sectores). Se evidenció una mejora en la capacidad diagnóstica de MRA HRT 3 respecto a HRT II, que la clasificación de GPS de forma nominal mostró una sensibilidad similar pero menos especificidad que MRA y que la eficacia diagnóstica de GPS se asoció con variaciones del área del disco.

Varios estudios, como Ferreras y col<sup>217</sup>, Moreno Montañes y col<sup>214</sup>, Rao y col<sup>213</sup> que también han considerado borderline como anormal, han concluido la misma apreciación que De Leon Ortega<sup>216</sup> y que la nuestra, siendo GPS más sensible pero menos específico que MRA. GPS proporcionaría una mejor información para confirmar un disco como normal, mientras que el MRA es más útil en confirmar una sospecha de glaucoma.

A la vista de lo comentado anteriormente, HRT tiene buen rendimiento diagnóstico para discriminar la patología glaucomatosa, aunque hay que tener en cuenta que la efectividad de sus variables para discriminar se ve influida además de por el grado de severidad de la enfermedad (como ocurre en distintos instrumentos de diagnóstico) por el tamaño del disco óptico.

En nuestro trabajo, además del estudio de las variables y su capacidad diagnóstica de forma individual, quisimos valorar si un modelo multivariable podría ofrecer una rentabilidad diagnóstica superior. El modelo que obtuvimos a partir de un análisis de regresión logística binaria para el grupo control vs. glaucoma estuvo constituido por las variables GPS y RNFL Thickness. En el caso del estudio entre hipertensos oculares y glaucoma, el modelo estuvo formado por las variables GPS, Cup area y Rim area. Mostraron en ambos casos un valor de AUC más elevado que el mejor parámetro aislado GPS, con diferencias estadísticamente significativas al comparar las áreas bajo la curva con el test estadístico DeLong, por lo que el modelo obtenido tuvo rentabilidad diagnóstica superior a la variable GPS aislada en nuestro estudio tanto para discriminar glaucoma vs. hipertensos oculares como glaucoma vs. controles.

### **3.2.3.- CONSIDERACIONES SOBRE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA**

La tomografía de coherencia óptica se ha establecido como el tipo de tecnología de imagen más usada habitualmente para el manejo de enfermedades retinianas y de neuropatías ópticas, específicamente de la neuropatía óptica glaucomatosa.<sup>218</sup> Permite una visualización de alta resolución de las microestructuras oculares con una cuantificación del grosor del tejido y su cambio de forma objetiva.

## Discusión

En nuestro estudio hemos empleado dos aparatos de OCT, ambos de dominio espectral<sup>219</sup>, SD-OCT Spectralis y HD-OCT Cirrus,<sup>220</sup> que han aportado parámetros de CFNR y de morfología de disco óptico, así como medidas análisis de capa de células ganglionares de la retina a nivel macular.

### **3.2.3.1.- CONSIDERACIONES SOBRE SD-OCT SPECTRALIS**

Respecto al análisis con SD-OCT Spectralis en nuestro estudio, al comparar las medidas de CFNR de los parámetros del grupo control respecto al grupo de hipertensos oculares ninguno obtuvo diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, al comparar grupo control versus glaucomas y grupo hipertensos oculares versus glaucomas todos los parámetros de medida de grosor de CFNR de forma global y por sectores tuvieron diferencias con valores de  $p < 0,05$ , teniendo todos ellos valores de grosor menores en el grupo de glaucomas, hecho que concuerda con estudios previamente publicados usando distintos aparatos de OCT tanto de dominio temporal como espectral.<sup>221, 222, 223, 224, 225</sup>

Al estudiar la capacidad discriminativa de dichos parámetros mediante las curvas ROC en nuestro estudio entre el grupo control e hipertensos oculares, ninguna variable mostró un valor de área bajo la curva mayor de 0,750, además de que obtenían valores de  $p > 0,05$  (en el intervalo de confianza estaba incluido el valor 0,5), por lo que podemos concluir que en nuestro estudio OCT Spectralis no fue capaz de establecer diferencias entre ambos grupos de diagnóstico.

Por otro lado, al estudiar la capacidad discriminativa de los parámetros entre el grupo control y el grupo glaucoma, dichos parámetros mostraron áreas bajo la curva

mayores de 0,750 con  $p < 0,05$ , siendo el parámetro de análisis global de CFNR el de mejor valor con  $AUC = 0,861$ , además de que también mostró los mejores valores de sensibilidad al prefijar la especificidad al 85% y al 95%, siendo 75,7 y 65,7 respectivamente.

Entre el grupo hipertensos oculares y glaucomas en nuestro estudio, también todos los parámetros fueron capaces de discriminar los pacientes, y respecto a la rentabilidad diagnóstica, el parámetro con mejor valor de AUC fue el sector inferior del grosor de CFNR con  $AUC = 0,858$ . En cuanto al parámetro que mostró mejor sensibilidad para especificidad prefijada al 85% fue el sector temporal-inferior con  $S = 78,6$  y con una especificidad del 95% fue el sector nasal-inferior con  $S = 42,9$ .

En la última década, el rendimiento diagnóstico de los aparatos de OCT para la detección del glaucoma con distintos métodos ha llegado a valores entre 0,7 y 0,9. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones con distintos grados de daño glaucomatoso. Distintos estudios han confirmado que las SD-OCT son más sensibles cuando la enfermedad es más avanzada<sup>168, 226, 227</sup>, por lo que hay que interpretar los resultados poniendo especial atención a las características de las muestras estudiadas.

El estudio de Wu y col<sup>228</sup>, que analizó la capacidad diagnóstica de SD-OCT Spectralis comparando un grupo control vs. grupo glaucomas, con una muestra total de 146 pacientes, y las características de diseño y demográficas respecto a edad y distribución de sexo similares a las de nuestro estudio, encontró un valor medio de grosor global de CFNR en el grupo de controles  $94.3 \pm 8.8 \mu\text{m}$  y  $65.3 \pm 16.5 \mu\text{m}$  en los glaucomas, valores algo inferiores a los determinados en nuestros grupos muestrales. El parámetro que determinaron con mayor rentabilidad diagnóstica fue

## Discusión

el grosor global de CFNR con un valor de AUC=0.952, seguido por el sector temporal-inferior AUC= 0.947, cuadrante superior AUC=0.925, sector temporal-superior AUC= 0.911 y cuadrante inferior AUC=0.905; resultados que se asemejan a los de nuestro estudio, coincidiendo en que el grosor global de CFNR fue el parámetro con mejor AUC aportado por SD-OCT Spectralis para discriminar entre controles y glaucomas, aunque en nuestro estudio el valor fue menor, posiblemente relacionado con que en nuestra muestra los glaucomas seleccionados tenían un estadio de progresión de la enfermedad menor.

El estudio de Leung y col<sup>229</sup> también realizado con SD-OCT Spectralis entre controles y glaucomas, mostró la mayor rentabilidad diagnóstica para el parámetro de grosor global de CFNR, con AUC=0,858, de nuevo más alta que en nuestro estudio, y de nuevo relacionada esta diferencia con las características de la enfermedad en las muestras, ya que la MD en este estudio era de -10.36 de media en el grupo de glaucomas frente a un valor menor en el nuestro.

Yamada y col<sup>230</sup> también mostró en su estudio un AUC similar al valor de Leung<sup>221</sup> para el análisis global de CFNR, siendo en su caso AUC=0,875.

Leite y col<sup>231</sup> analizaron la capacidad diagnóstica de diferentes OCT de dominio espectral. Respecto a los resultados de SD-OCT Spectralis la mejor AUC fue para el sector superior y el global (AUC=0,880), mostrando el análisis global de CFNR los mejores valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 80% (S=81,0) y 90% (S=68,6), que se asemeja a nuestros resultados S=75,0 para E 85%, S=65,7 para E 95%.

Los haces de la CFNR tienen mayor espesor en las áreas superior e inferior, y menos en las áreas temporal y nasal. La OCT mide de forma más fácil los cambios en el eje

vertical. La rentabilidad de los sectores nasal y sobretodo temporal, fue más baja en nuestro trabajo, coincidente con estudios publicados previamente.<sup>232, 233, 234</sup> Esto corresponde al patrón de daño típico esperado en pacientes con glaucoma. El rendimiento menor del sector nasal se podría explicar porque el ángulo de incidencia del láser podría influir en la adquisición de la imagen y las medidas de CFNR en dicho sector.<sup>235</sup> El rendimiento del sector temporal podría ser explicado por el daño incipiente en nuestra población y que el espesor del haz papilomacular está bastante bien preservado en la región del haz papilo-macular hasta estadios finales de la enfermedad. Si tuviéramos una población con daño severo, seguramente el AUC del sector temporal alcanzaría más rentabilidad diagnóstica, como en el estudio de Leung y col<sup>229</sup> que obtuvo un valor de AUC=0,880.

En nuestro trabajo, además del estudio de las variables y su capacidad diagnóstica de forma individual, quisimos valorar si un modelo multivariable podría ofrecer una rentabilidad diagnóstica mayor. El modelo que obtuvimos a partir de un análisis de regresión logística binaria para el grupo control vs. glaucoma estuvo constituido por la variable de medida de espesor global, por lo que concluimos que es el mejor parámetro aportado por SD-OCT Spectralis en nuestro estudio para la discriminación entre ambos grupos. En el caso del estudio entre hipertensos oculares y glaucoma, el modelo estuvo formado por las variables de medida de espesor de sector inferior y temporal inferior mostrando un AUC derivada de su probabilidad estimada con valor más elevado que el mejor parámetro aislado entre ambos grupos (sector inferior), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas áreas bajo la curva con DeLong ( $p=0,060$ ), por lo que no podemos concluir que el modelo obtenido tenga una rentabilidad diagnóstica

superior a la variable sector inferior de SD-OCT Spectralis en nuestro estudio para discriminar hipertensos oculares vs. glaucoma.

### **3.2.3.2.- CONSIDERACIONES SOBRE HD-OCT CIRRUS**

Los parámetros de CFNR de las OCT, en concreto la medida del grosor global de CFNR, han sido los más empleados en la ayuda al diagnóstico del glaucoma; pero el desarrollo de nuevos parámetros en instrumentos de distintas casas comerciales, como el análisis segmentado de las capas de la retina a nivel macular ha mejorado la utilidad clínica de las OCT.<sup>236</sup> En el caso del uso de HD-OCT Cirrus en nuestro estudio, empleamos el análisis papilar y macular.

En nuestro estudio encontramos que ningún parámetro de análisis de espesor tanto de CFNR a nivel papilar como de CCG+CPI a nivel macular, mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupo control vs. hipertensos oculares, sí existiendo diferencias  $p < 0,05$  para los parámetros de topografía: relación excavación/disco y relación excavación/disco vertical, que tuvieron AUCs no superiores a 0,75 y que podríamos interpretar como diferencias debidas a un posible sesgo de selección de la muestra de hipertensos oculares explicado anteriormente por los mismos resultados obtenidos con la topografía papilar de HRT 3.

Respecto al análisis control vs. glaucomas, todos los parámetros de medida a nivel macular tuvieron diferencias estadísticamente significativas, aunque ninguna de sus AUC fue mayor a las proporcionadas por los parámetros significativos de análisis de topografía y grosor de CFNR del análisis papilar, hecho que también ocurrió al comparar hipertensos vs. glaucomas. Al comparar las curvas de los diferentes

parámetros, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos análisis (macular y papilar), por lo que podemos asumir que las mejores variables de forma aislada de ambos análisis son capaces de discriminar dichos grupos con una rentabilidad diagnóstica similar.

Chen y col<sup>206</sup> estudiaron con Cirrus una muestra de controles, hipertensos, sospechosos y glaucomas. La potencia diagnóstica fue pobre, con sensibilidades bajas en el caso de hipertensos. Aunque tuvieron como limitación para comparar sus resultados la escasa bibliografía publicada respecto a la rentabilidad diagnóstica de los aparatos en grupos de hipertensos y sospechosos (limitación que también presenta nuestra discusión), mostraron como conclusión que el poder de discriminación de la OCT (en su caso emplearon OCT Cirrus y OCT Stratus) no fue bueno para discriminar controles vs. hipertensos oculares, aunque sí que obtuvieron mejores resultados con Cirrus vs. Stratus.

Akashi y col<sup>237</sup> compararon en su estudio la habilidad de diferentes OCT para la medida de CFNR y análisis macular, para discriminar entre controles y glaucomas. Emplearon el análisis de cubo papilar 200x200 y cubo macular 200x200 con Cirrus, RTVue y 3D OCT Cirrus. Encontraron la variable grosor medio de CFNR como la mejor AUC entre todos los parámetros, en todos los instrumentos empleados y las medidas del complejo de células ganglionares de la retina a nivel macular no tenían diferencias entre los diferentes aparatos, lo que estuvo en concordancia con otros estudios que compararon Cirrus con RTVue y Spectralis.

Barella<sup>238</sup>, que estudió 57 GPAA tempranos (MD -4) y 46 controles, en su análisis obtuvo como mejores AUC los parámetros de topografía papilar medidos con SD-OCT: cociente excavación/disco (AUC=0,843) y relación área excavación/disco

## Discusión

(AUC=0,846) y cociente excavación/disco vertical (AUC=0,832), similar a lo obtenido en nuestro trabajo aunque en nuestros resultados el mejor parámetro fue área del anillo (AUC=0,852)

La evidencia científica ha ido siendo cada vez mayor respecto al hecho de que las medidas de las capas internas retinianas a nivel macular pueden ser parámetros de uso para el diagnóstico del glaucoma. Algunos estudios han mostrado que el análisis de CCG+CPI es un buen indicador de glaucoma y tiene un rendimiento similar a CFNR, tal y como obtuvimos en nuestro estudio y en otros publicados.<sup>239, 240, 241</sup>

Mwanza<sup>242</sup> en su estudio encontró resultados acordes a lo descrito en el párrafo anterior. En su estudio de 49 controles y 50 glaucomas incipientes (MD-2,96) obtuvo valores de menor grosor para todos los parámetros de CFNR y CCG+CPI con  $p < 0,05$  en el grupo de glaucomas y concluyó con su análisis que el rendimiento del análisis macular era comparable al de CFNR y de CNO, aunque en su estudio como diferencia respecto a nuestros hallazgos, el parámetro que mejor rendimiento ofreció a nivel macular fue el grosor de CCG+CPI mínimo, seguido por el sector temporal inferior y el grosor medio.

Begum y col<sup>207</sup> evaluó el rendimiento de CCG+CPI en glaucomas perimétricos (MD - 11.4 DB) y preperimétricos, comparándolo con CNO y CFNR de HD-OCT Cirrus. Los parámetros que mejores AUC obtuvieron fueron similares a nuestro trabajo al analizar control vs. glaucomas perimétricos. Para dicho análisis, de CNO los mejores valores de AUC fueron para relación excavación/disco vertical, área del anillo y relación excavación/disco, en el análisis de CFNR los sectores inferior y global (también como en nuestro estudio) y en el caso de CCG+CPI para los sectores inferior, temporal-inferior, global y mínimo. Concluyó al compararlos que la

capacidad diagnóstica de CCG+CPI fue similar a la de CNO y CFNR en glaucoma perimétrico, aunque el AUC de la relación excavación/disco vertical fue significativamente mayor al grosor global de CCG+CPI. Aunque los parámetros de topografía papilar tuvieron AUC superiores a parámetros de CFNR lo relacionó con un probable sesgo de selección del grupo control. Por otro lado, al analizar control vs. glaucomas preperimétricos, los parámetros con mejores AUC fueron los mismos que en la comparación previa excepto que los parámetros maculares con mejores AUC fueron los sectores superior y supero-temporal. Obtuvo un rendimiento más bajo para el análisis macular comparado con el análisis tradicional topográfico y de CFNR peripapilar en la comparación entre controles vs. glaucomas preperimétricos, justificando este hallazgo por dos razones: la primera por cuestiones de diseño de estudio y la segunda razón que plantearon fue la reflexión de que aunque la mácula tiene la densidad más alta de células ganglionares, la región macular medida por el anillo elíptico de HD-OCT está constituida por un 50% del total de las células ganglionares de la retina. Un daño fuera de dichas medidas de anillo no se detectaría en el algoritmo de análisis, mientras que el análisis de CFNR peripapilar evalúa los axones de todas las células de la retina.

Otros estudios como Sung y col<sup>243</sup> y Kim y col<sup>244</sup>, que evaluaron el rendimiento diagnóstico de CCG+CPI analizado con HD-OCT Cirrus en glaucoma preperimétrico, concluyeron que el rendimiento era igual de bueno para los parámetros de CNO, CFNR y análisis macular.

Jeoung<sup>245</sup> que también estudió el rendimiento de parámetros del instrumento HD-OCT Cirrus (habiendo empleado el mismo software de análisis que en nuestro estudio). Al estudiar glaucomas perimétricos respecto a controles, concluyó lo

## Discusión

mismo que los dos estudios anteriores, es decir, una potencia diagnóstica similar entre CCG+CPI, CFNR y CNO. Las mejores AUC fueron para los parámetros grosor medio de CFNR (AUC=0,897), área del anillo (AUC 0,855) muy similar a nuestro trabajo y CCG+CPI grosor mínimo (AUC 0,902). Aunque proponían que el análisis macular podría ser mejor marcador para diagnóstico de glaucoma temprano que CFNR al presentar algunas ventajas, como por ejemplo: que la pérdida inicial de células ganglionares retinianas da lugar a daño aislado en áreas paracentrales y que la topografía macular es menos variable entre individuos controles que otras áreas de estudio (como la CFNR peripapilar y CNO), en su estudio no pudieron asumirlo al no haber obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros.

En nuestro trabajo, además del estudio de las variables y su capacidad diagnóstica de forma individual, quisimos valorar si un modelo multivariable podría ofrecer una rentabilidad diagnóstica mayor. El modelo que obtuvimos a partir de un análisis de regresión logística binaria en el caso del análisis papilar de Cirrus para el grupo control vs. glaucoma estuvo constituido por las variables RNFL Thickness y Rim area, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa respecto a Rim area, por lo que el modelo obtenido tuvo una rentabilidad diagnóstica superior a la variable de forma aislada; no se llegaron a obtener diferencias estadísticamente significativas al comparar el área bajo la curva de dicho modelo con el test estadístico DeLong respecto a las AUC del resto de modelos de los instrumentos. En el caso del estudio entre hipertensos oculares y glaucomas, el modelo estuvo formado por la variable cuadrante inferior, y no hubo diferencias estadísticamente significativas al compararlo con las AUC de los modelos de los instrumentos. Respecto al modelo de regresión logística del análisis macular de Cirrus para el grupo glaucoma vs. control y glaucomas vs. hipertensos estuvo formado por una

única variable: sector temporal-inferior, sin existir diferencias con el resto de modelos de aparatos en el primer caso (glaucoma vs. control) y con  $p < 0,05$  respecto al modelo de SD-OCT Spectralis (al estudiar glaucoms vs. hipertensos).

Además, en esta tesis hemos querido estudiar si la combinación de los parámetros ofrecidos en el análisis macular y papilar de HD-OCT Cirrus ofrecía una rentabilidad diagnóstica superior que el uso de dichos dos protocolos de manera separada. Al comparar el modelo formado por las mejores variables de cada protocolo (denominado en nuestro estudio Combinación Cirrus 1) con dichas variables aisladas, en el estudio de glaucomas vs. controles, encontramos que mostró mayor rentabilidad diagnóstica ( $p < 0,05$ ) que ambas, así como al compararlo con la mejor variable de HRT, pero no respecto a las mejores variables del resto de instrumentos. Al estudiar un modelo de regresión logística que combinaba el análisis papilar y macular (denominado en nuestro estudio Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 1) obtuvo mayor rentabilidad diagnóstica respecto al modelo de HD-OCT Cirrus macular ( $p = 0,049$ ) en el caso de glaucomas vs. controles, aunque no con respecto al resto de modelos de aparatos. Respecto al estudio de glaucoma vs. hipertensos, al comparar los modelos formados por las mejores variables de cada análisis (denominados en nuestro estudio Combinación Cirrus 2 y 3) con dichas variables aisladas, mostró en ambos casos rentabilidad diagnóstica superior ( $p < 0,001$ ) respecto a la variable macular y similar rentabilidad ( $p > 0,05$ ) respecto a la variable papilar y al resto de mejores variables de los instrumentos excepto respecto a HRT, que fue superior. También fue superior el modelo Combinación Cirrus 3 (formado por la variable papilar cuadrante inferior y la macular Minimum GCL-IPL Thickness) respecto al sector temporal-inferior del análisis macular. Al estudiar un modelo de regresión logística que combinaba el análisis papilar y macular para dichos grupos

de diagnóstico (glaucomas vs. hipertensos) denominado en nuestro estudio “Modelo HD-OCT Cirrus Papilar+Macular 2” estuvo formado por una única variable: cuadrante inferior del análisis papilar de HD-OCT Cirrus, por lo que la relación con el resto de modelos sería idéntica a la del modelo de regresión logística del HD-OCT Cirrus análisis papilar (también constituido únicamente por dicha variable).

### **3.3.- CONSIDERACIONES SOBRE LA COMPARACIÓN ENTRE LOS INSTRUMENTOS DE DIAGNÓSTICO**

La comparación entre estudios es dificultosa debido a las diferentes poblaciones evaluadas, la falta de un estándar de referencia independiente, el efecto variable de la enfermedad y la propia definición de glaucoma.<sup>246, 247</sup> Si se define como daño de CV, las medidas funcionales mostrarán una precisión mayor que las estructurales y viceversa.<sup>247</sup>

El diagnóstico clínico del glaucoma está facilitado por las pruebas de imagen, como hemos observado en los resultados previamente detallados. Además del estudio por aparatos de forma aislada, distintas publicaciones previas han intentado comparar la capacidad de discriminación de criterios aportados por HRT, OCT y GDx, tal y como hemos hecho en nuestro trabajo.

En nuestro estudio, la comparación de los parámetros aportados por OCT Cirrus (macular y papilar de forma separada), SD-OCT Spectralis, HRT 3 y GDx ECC no obtuvo diferencias estadísticamente significativas, por lo que todos los instrumentos mostraron una capacidad discriminativa similar entre controles y glaucomas, aunque las AUC de HRT eran menores que las de OCT y GDx. En el caso

de que el mismo análisis se realizara estableciendo un análisis combinado papilar+macular de HD-OCT Cirrus, sí se observó superioridad en rentabilidad diagnóstica para diferenciar glaucoma vs. control de dicho aparato respecto a HRT-3 y al análisis del protocolo papilar y macular por separado.

Al analizar los parámetros entre hipertensos y glaucomas, sí que hubo diferencias entre OCT-Spectralis (sector inferior) y el sector temporal-inferior macular de HD-OCT Cirrus, y también con NFI de GDx y GPS de HRT, así como entre el sector inferior de HD-OCT Cirrus y GPS de HRT. Si el análisis se realizó con el análisis combinado papilar+macular de HD-OCT Cirrus, se observó superioridad en rentabilidad diagnóstica para diferenciar glaucoma vs. hipertensos de dicho aparato respecto a GPS de HRT-3 y al análisis del protocolo papilar y macular por separado.

En el análisis por modelos, ningún modelo fue significativamente ( $p < 0,05$ ) mejor que otro al comparar controles vs. glaucomas, sí hubo diferencias al estudiar hipertensos vs. glaucomas siendo mejor el modelo de SD-OCT Spectralis respecto al macular de Cirrus, al de GDx y al de HRT 3. Si el análisis fue empleando el análisis combinado papilar+macular de HD-OCT Cirrus, sí encontramos una  $p = 0,049$  respecto al modelo de HD-OCT Cirrus macular, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de instrumentos al estudiar glaucomas vs. controles. Como se ha explicado en el apartado correspondiente anteriormente, en el caso de glaucomas vs. hipertensos, como el modelo del análisis combinado papilar+macular de HD-OCT Cirrus fue constituido igual que el modelo de HD-OCT Cirrus análisis papilar, los resultados fueron equivalentes para ambos modelos.

## Discusión

Medeiros y col<sup>248</sup> en un estudio similar al nuestro pero empleando software anteriores de los instrumentos, compararon la capacidad de GDx VCC, HRT II y Stratus OCT entre controles y glaucomas perimétricos. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los mejores parámetros aportados por los aparatos, que fueron NFI de GDx, grosor inferior de CFNR de OCT y función de discriminación lineal (FSM) de HRT II. Todos los parámetros habían mostrado diferencias  $p < 0,05$  al comparar los grupos de estudio con el test estadístico Bonferroni, excepto el parámetro asimetría de GDx, área del disco y variación de altura del contorno de HRT.

Otros estudios anteriores a Medeiros<sup>248</sup>, como el de Zangwill y col<sup>249</sup> y Greabey y col<sup>250</sup>, compararon también las curvas ROC de medidas usando tecnología de imagen más antigua, sin encontrar diferencias entre los mejores parámetros de GDx, OCT 2000 y HRT I, aunque los parámetros de OCT y HRT tuvieron sensibilidades más altas que el mejor parámetro de GDx. Como en el estudio de Pueyo y col<sup>251</sup>, al estudiar una muestra de controles vs. glaucomas en este caso con OCT Stratus, HRT II y GDx, no obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre las AUC de los parámetros, aunque las AUC fueron mayores en OCT y HRT que en GDx.

Banister y col<sup>252</sup> comparó los parámetros MRA y GPS de HRT (incluyendo los valores borderline de dichas variables cualitativas como patológicos), NFI de GDx y la clasificación de CFNR de OCT, estableciendo como estándar diagnóstico el CV conjuntamente con la evaluación de un experto en glaucoma. Concluyeron que la combinación de dos test no mejoraba la precisión diagnóstica de forma significativa y que aunque los test pueden ayudar al diagnóstico, no pueden usarse de forma

aislada ya que pueden no diagnosticar casos de glaucoma moderado. Este hecho ocurre porque ningún test muestra una S y E del 100%.

Schulze y col<sup>253</sup> estudiaron 93 GPAA, 58 HTO y 60 controles con GDx VCC, HRT 3 y RTVue 100 (OCT). En el caso de controles vs. hipertensos ningún parámetro mostró diferencias entre dichos grupos, al estudiar controles vs. glaucomas el mejor parámetro de OCT fue relación excavación/disco, de GDx fue NFI y de HRT 3 fue relación excavación/disco. Mostraron en sus resultados una precisión diagnóstica similar entre HRT y GDx, y una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,047$ ) entre OCT y HRT para diferenciar glaucomas de controles, es decir, concluyeron que OCT y GDx presentan una habilidad similar para diagnóstico de controles vs. glaucoma y que la precisión diagnóstica de HRT fue comparable con GDx y mínimamente inferior que OCT. Oddone y col<sup>254</sup> también tuvieron resultados similares, obteniendo una precisión diagnóstica similar entre HRT 3, GDx y OCT Cirrus, con buena capacidad para glaucomas vs. controles, siendo HRT levemente inferior.

Pueyo y col<sup>251</sup> en su publicación de estudio de capacidad diagnóstica de HRT II, OCT Stratus y GDx entre grupo control, HTO y glaucomas, obtuvieron como mejores parámetros el NFI de GDx, el espesor medio de CFNR de OCT y FSM de HRT. Concluyeron que los tres aparatos mostraban elevada capacidad discriminativa para el glaucoma crónico simple, sin haber diferencia entre ellos.

Por otro lado, Yeh y col<sup>255</sup> presentaron un trabajo en ARVO 2008. Compararon OCT Stratus, GDx y HRT II, obteniendo mejor rentabilidad diagnóstica para OCT en relación a GDx y HRT, a diferencia de los resultados en otros estudios y en el nuestro.

## Discusión

Michelessi y col<sup>256</sup> en su meta-análisis recientemente publicado, analizaron 106 estudios, de los que 40 estudiaban GDx, 18 HRT y 63 OCT. 12 del total comparaban 2 ó 3 test. La mayoría eran caso control, por lo que indican que puede sobreestimarse la precisión y se reduce la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica diaria. En el estudio de las variables, NFI era el parámetro con mejor precisión diagnóstica de GDx (Sensibilidad 0,55-0,77; Especificidad 0,92 a 0,95), para HRT el mejor parámetro era relación excavación/disco vertical (Sensibilidad 0,60-0,68; Especificidad 0,92-0,95) y con OCT en algunos estudios el grosor medio de CFNR y sector inferior así como la relación excavación/disco vertical en otros trabajos. Al comparar los parámetros con las más altas OR de cada aparato en un modelo, concluyeron que el rendimiento de GDx, HRT y OCT fue similar para diagnosticar la enfermedad glaucomatosa. Además de que mostraron que la sensibilidad estimada era mayor en estudios con glaucoma más severo (peor valor de MD).

Por último, además de los modelos por aparatos ya comentados anteriormente, en nuestro estudio quisimos crear un modelo multivariable constituido por parámetros de todos los instrumentos a estudio. El modelo general que obtuvimos para el diagnóstico entre hipertensos y controles estuvo formado por una única variable: Cup area de HRT, y dado que el modelo de regresión logística a partir de variables estadísticamente significativas entre ambos grupos fue para la misma variable de HRT, p tuvo un valor=1 y respecto al modelo de HD-OCT Cirrus papilar (también constituido por una única variable: average cup/disc ratio) tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en su rentabilidad diagnóstica. El modelo general para el diagnóstico entre glaucomas vs. controles estuvo constituido por las variables Rim area de HD-OCT Cirrus, Global de SD-OCT Spectralis y GPS de HRT, y

no mostró ser con diferencia estadísticamente significativa mejor en su rentabilidad diagnóstica respecto a los modelos de los instrumentos por separado, excepto en el caso de la comparación con el modelo de HD-OCT Cirrus macular y de HRT. El modelo general para el diagnóstico de glaucomas vs. hipertensos estuvo constituido por dos variables de SD-OCT Spectralis: cuadrante inferior y sector temporal-inferior, y mostró con diferencia estadísticamente significativa ser mejor en su rentabilidad diagnóstica respecto a los modelos de los instrumentos por separado, excepto para el caso del modelo SD-OCT Spectralis y HD-OCT Cirrus análisis papilar (y por lo tanto también HD-OCT Cirrus análisis macular+papilar).



## **CONCLUSIONES**

## Conclusiones

## CONCLUSIONES

1-La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, la tomografía confocal de barrido y la polarimetría láser permiten obtener parámetros de CFNR, CNO y capa de células ganglionares + capa plexiforme interna, que detectan la existencia de daño estructural en pacientes con glaucoma crónico simple.

2-Los parámetros de análisis de CFNR y complejo de CG maculares (CCG+CPI) de OCT, HRT y GDx no son capaces de detectar diferencias estructurales entre el grupo control e hipertensos oculares, mientras que algunos parámetros de topografía papilar de HD-OCT Cirrus análisis papilar y HRT sí.

3-Los parámetros de OCT, HRT y GDx permiten detectar diferencias estructurales a nivel de CFNR, CNO y complejo de CG maculares para discriminar entre el grupo de controles y glaucomas, y entre el grupo de hipertensos oculares y glaucomas.

4-Los parámetros con mayor capacidad para discriminar la existencia de daño glaucomatoso respecto a pacientes controles, de los instrumentos de diagnóstico empleados, tuvieron un rendimiento diagnóstico similar en la comparación entre dichos grupos de diagnóstico.

5- Al comparar pacientes hipertensos oculares y glaucomas, existen diferencias entre los mejores parámetros de los instrumentos. El sector inferior de SD-OCT Spectralis fue comparable en rendimiento diagnóstico al cuadrante inferior de HD-OCT Cirrus análisis papilar y superior respecto a la mejor variable del resto de instrumentos. Así como el cuadrante inferior de HD-OCT Cirrus análisis papilar fue superior a GPS de HRT entre dichos grupos.

## Conclusiones

6.- Los modelos multivariantes de los distintos instrumentos de diagnóstico presentaron un rendimiento diagnóstico similar entre el grupo control y glaucoma.

7.- Al comparar pacientes hipertensos oculares y glaucomas, existieron diferencias entre los modelos de los instrumentos. El modelo SD-OCT Spectralis fue superior en rendimiento diagnóstico respecto al modelo de GDx, HRT y HD-OCT Cirrus análisis macular.

8.- Los modelos multivariantes obtenidos en nuestro estudio no aportan, en general, mayor capacidad de discriminación entre los grupos de diagnóstico que las mejores variables de los instrumentos de forma aislada.

9.- El modelo general obtenido con la combinación de variables de los distintos instrumentos presenta mayor capacidad discriminativa al compararlo con los modelos de HRT y HD-OCT Cirrus análisis macular entre el grupo control y glaucoma.

10.- Al comparar el grupo de hipertensos oculares y glaucoma, el modelo general presenta mayor capacidad discriminativa que el modelo de GDx, HRT, HD-OCT Cirrus análisis macular.

11.- Para el diagnóstico de glaucomas y controles, HD-OCT Cirrus combinando los protocolos papilar y macular, tiene una rentabilidad diagnóstica superior que las mejores variables del protocolo macular y papilar de forma separada y que GPS de HRT-3. Como modelo multivariable, es similar al modelo general y a los modelos de los instrumentos, excepto respecto al modelo de HD-OCT Cirrus macular que es superior.

12.- Para el diagnóstico de glaucomas e hipertensos oculares, HD-OCT Cirrus combinando los protocolos papilar y macular, tiene una rentabilidad diagnóstica superior que la mejor variable del protocolo macular y que GPS de HRT-3. Como modelo multivariable, es igual que el modelo de HD-OCT Cirrus análisis papilar.



**ANEXO**



## **ANEXO**

### **ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO**



Hospital Clínico San Carlos

Servicio de Oftalmología

Unidad de Glaucoma

Título del estudio:

“Capacidad diagnóstica de las diferentes herramientas de diagnóstico estructural en el glaucoma”.

INTRODUCCIÓN.

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

## ANTECEDENTES Y OBJETIVO

Con este estudio, pretendemos comparar la capacidad diagnóstica de las versiones actualmente disponibles de las tecnologías estructurales para el glaucoma y su capacidad de discriminación entre ojos sanos, ojos hipertensos oculares y ojos glaucomatosos con pérdida de campo visual.

## DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO

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

Si cumple los requisitos del estudio, las pruebas se realizarán en una visita, haciéndola coincidir en la medida de lo posible con las revisiones que requiere su patología. En la visita, se le realizarán las pruebas de imagen, de su nervio óptico y su mácula. No se trata de pruebas invasivas ya que consisten básicamente en un sistema óptico que toma imágenes de su ojo, sin ponerse en contacto con él. No se han descrito complicaciones ni efectos secundarios tras la realización de estas pruebas. Los instrumentos de medida se emplean de manera habitual en la práctica clínica para el estudio de pacientes con glaucoma, otras patologías del nervio óptico y de la mácula como la degeneración macular asociada a la edad.

## EFECTOS SECUNDARIOS/ RIESGOS

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

No existen problemas descritos en la realización de estas pruebas.

## RIESGOS IMPREVISTOS

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

## CONFIDENCIALIDAD

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

## PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

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

## TERMINACIÓN PRECOZ

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

## NUEVOS HALLAZGOS

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

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.



Hospital Clínico San Carlos

Servicio de Oftalmología

Unidad de Glaucoma

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “Capacidad diagnóstica de las diferentes herramientas de diagnóstico estructural en el glaucoma”.

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

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

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Anexo

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

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

## **BIBLIOGRAFÍA**

## Bibliografía

# BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Quigley HA. "Number of people with glaucoma worldwide" Br J Ophthalmol. 1996;80(5):389-93. Review.
- <sup>2</sup> Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90: 262-7.
- <sup>3</sup> Rahman MM, Rahman N, Foster PJ et al. The prevalence of glaucoma in Bangladesh: a population based survey in Dhaka division. Br J Ophthalmol. 2004;88:1493-7.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Morgan RM. Open-angle glaucoma: an epidemiologist's view. Can J Ophthalmol. 1972; 7(1):75-9.
- <sup>6</sup> Iwase A, Suzuki Y, Araie M et al. Study group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2004;111:1641-8.
- <sup>7</sup> Giuffre G, Giammanco R, Dardanoni G, Ponte F. Prevalence of glaucoma and distribution of intraocular pressure in a population. The Casteldaccia Eye Study. Acta Ophthalmol Scand. 1995;73:222-5.
- <sup>8</sup> Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: Results from the visual impairment Project. Ophthalmology. 2001;108:1966-72.
- <sup>9</sup> 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
- <sup>10</sup> Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. Ophthalmology. 1994;101(11):1851-1855.
- <sup>11</sup> Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992;99(10):1499-1504.
- <sup>12</sup> Tielsch JM. The epidemiology and control of open angle glaucoma: a population-based perspective. Annu Rev Public Health. 1996;17:121-136.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> Gestal JJ. Minusvalías físicas, mentales y sensoriales. En Piédrola G editor. Medicina preventiva y salud pública. Barcelona Salvat;1991:978-1008.

- <sup>15</sup> Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma*. 2004;13(5):371-376.
- <sup>16</sup> Kleim BE, Klein R, Sponsel WE et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol*.1992;99:1499-504.
- <sup>17</sup> Coffey M, Reidy A, Wormald R et al. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:17-21.
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18(1):39-57.
- <sup>24</sup> Alward WLM. Glaucoma: los requisitos en oftalmología. Editorial Mosby. 2000.
- <sup>25</sup> García Feijoo J, García Sánchez j: Glaucoma. Editores Médicos S.A. Madrid. 1999; pág 5.
- <sup>26</sup> Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):741-748.
- <sup>27</sup> Quigley HA, Addicks EM, Green RW. 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.
- <sup>28</sup> Schottenstein EM. Intraocular Pressure and Tonometry. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). *The glaucomas*, Clinical Science. St. Louis: Mosby;1996;887-899.
- <sup>29</sup> Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3783-9.
- <sup>30</sup> Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107:186-188.

- 
- <sup>31</sup> Williams AL, Gatla S, Leiby BE, Fahmy I, Biswas A, de Barros DM, Ramakrishnan R, Bhardwaj S, Wright C, Dubey S, Lynch JF, Bayer A, Khandelwal R, Ichhpujani P, Gheith M, Siam G, Feldman RM, Henderer JD, Spaeth GL. The value of intraocular pressure asymmetry in diagnosing glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22(3):215-8.
- <sup>32</sup> Choudhari NS, George R, Baskaran M, Ve RS, Raju P, Vijaya L. Can intraocular pressure asymmetry indicate undiagnosed primary glaucoma? The Chennai Glaucoma Study. *J Glaucoma*. 2013;22(1):31-5.
- <sup>33</sup> Lee AJ, Rochtchina E, Mitchell P. Intraocular pressure asymmetry and undiagnosed open angle glaucoma in an older population. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):380-2.
- <sup>34</sup> Nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento del glaucoma. Chibret International. I.N.C. editors. Roma: 1992.
- <sup>35</sup> 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.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> Coleman DJ, Trokel S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. *Arch Ophthalmol*. 1969;82:637-640.
- <sup>38</sup> Cooper RL, Beale DG, Constable IJ, Grose GC. Continual monitoring of intraocular pressure: effect of central venous pressure, respiration, and eye movements on continual recordings of intraocular pressure in the rabbit, dog, and man. *Br J Ophthalmol*. 1979;63:799-804.
- <sup>39</sup> Liu JH, Bouligni RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4439-4442.
- <sup>40</sup> Kikzawa Y, Horie T: "Diurnal Variation of Intraocular Pressure in Primary Open-Angle Glaucoma" *Am J Ophthalmol*. 1975;79:557.
- <sup>41</sup> Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM: "Long-term IOP fluctuations and risk of conversion from Ocular Hypertension to Glaucoma". *Ophthalmology*. 2008;115:934-940.
- <sup>42</sup> Bengtsson B, Leske MC, Hyman L: "EMGT group: Fluctuation of Intraocular Pressure and Glaucoma progression in the EMGT" *Ophthalmology*. 2007;114:205-209.
- <sup>43</sup> Podos SM, Becker B, Morton WR. High myopia and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1966;62:1038-43.
- <sup>44</sup> Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, Ciancaglini M, Palma S. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 1992;2:33-5.
- <sup>45</sup> 81. Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between intraocular pressure and refractive error adjusting for age and central corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2004;24:41-5.

- <sup>46</sup> Tomlinson A, Phillips CI. Applanation tension and axial length of the eyeball. *Br J Ophthalmol.* 1970;54:548-53.
- <sup>47</sup> Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:714-20; discussion 829-30.
- <sup>48</sup> The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:499-512.
- <sup>49</sup> Hong Y, Shoji N, Morita T, Hirasawa K, Matsumura K, Kasahara M, Shimizu K. Comparison of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma patients with different visual field progression speed. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(7):973-8.
- <sup>50</sup> Pillunat KR, Hermann C, Spoerl E, Pillunat LE. Analyzing biomechanical parameters of the cornea with glaucoma severity in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(7):1345-51.
- <sup>51</sup> Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, Diniz-Filho A, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Corneal Hysteresis and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:29-36.
- <sup>52</sup> Eloia R, Stokez J. Monograph series on aging-related diseases: XI. Glaucoma. *Chronic Diseases in Canada.* 1998;19:157-69.
- <sup>53</sup> Landers J, Goldberg I, Graham SL. Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2002;30:242-7.
- <sup>54</sup> Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary Open angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4254-4261.
- <sup>55</sup> Gordon MO, Torri V, Miglior S, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2007;114(1):10-19.
- <sup>56</sup> Fraser S, Bunce C, Wormald R. Retrospective analysis of risk factors for late presentation of chronic glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:24-8.
- <sup>57</sup> Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, et al: Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4254-4261.
- <sup>58</sup> Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1981;65:46-49.
- <sup>59</sup> Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, et al. Racial variations in the prevalence of primary angle glaucoma: The Baltimore Eye Survey. *JAMA.* 1991;266:369-374.

- 
- <sup>60</sup> Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al: Racial differences in cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med.* 1991;325:1412-1417.
- <sup>61</sup> Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3783-9.
- <sup>62</sup> Fraser S, Bunce C, Wormald R. Risk factors for late presentation in chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2251-7.
- <sup>63</sup> Mehra KS, Roy PN, Khare BB. Tobacco smoking and glaucoma. *Ann Ophthalmol.* 1976;8:462-4.
- <sup>64</sup> Cheng AC, Pang CP, Leung AT, Chua JK, Fan DS, Lam DS. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Hong Kong Med J.* 2000;6:195-202.
- <sup>65</sup> Becker B, Kolker AE, Roth FD. Glaucoma family study. *Am Ophthalmol.* 1960;50:557-567.
- <sup>66</sup> Ray K, Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts. *J Genet.* 2009;88:451-467.
- <sup>67</sup> Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1640-1645.
- <sup>68</sup> Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology.* 2001;108:1015-22.
- <sup>69</sup> Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:69-73.
- <sup>70</sup> Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al: Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arc Ophthalmol.* 2002;120(10):1268-1279.
- <sup>71</sup> Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology.* 1995;102:48-53.
- <sup>72</sup> Richler M, Werner EB, Thomas D. Risk factors for progression of visual field defects in medically treated patients with glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 1982;17:245-8.
- <sup>73</sup> Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch ophthalmol.* 2002;120:954-9.
- <sup>74</sup> Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma.* 1999;8:212-219.

- <sup>75</sup> Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables and visual field defects. *Am J Epidemiol.* 1983;118:280-287.
- <sup>76</sup> Zhao XJ, Yang CC, Zhang JC, Zheng H, Liu PP, Li Q. Obstructive Sleep Apnea and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness: A Meta-analysis. *J Glaucoma.* 2016;25(4):e413-8.
- <sup>77</sup> Huerta C, Garcia Rodriguez LA, Moller CS, Arellano FM. The risk of obstructive airways disease in glaucoma population. *Pharmaco epidemol Drug Saf* 2001;0:157-63.
- <sup>78</sup> Monjon DS, Hess CW, Goldblum D et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106:1009-12.
- <sup>79</sup> Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.*1997;104:1714-9.
- <sup>80</sup> Gutteridge IF, Cole BL. Perspectives on migraine: prevalence and visual symptoms. *Clin Exp Optom.* 2001;84(2):56-70.
- <sup>81</sup> Allen C, Stetz D, Roman SH, et al. Prevalence and clinical associations of intraocular pressure changes in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:183–187.
- <sup>82</sup> Lin HC, Chien CW, Hu CC, Ho JD. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. *Ophthalmology.* 2010;117:2088-95.
- <sup>83</sup> Raviola E. The eye. En: Bloom W, Fawcett DW. *Textbook of Hystology.* 12<sup>a</sup> Ed. Pág. 963.
- <sup>84</sup> Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. *Exp Eye Res.* 2009;88:648-655.
- <sup>85</sup> Johnson M. What controls aqueous humor outflow resistance? *Exp Eye Res.* 2006;82:545–557.
- <sup>86</sup> Lütjen-Drecoll E, Rohen JW. Functional morphology of the trabecular meshwork. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology.* J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 2001;pp.1–30.
- <sup>87</sup> Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99:137-43.
- <sup>88</sup> Anderson DR. Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation. *Ophthalmologica.* 1996;210:257-62.
- <sup>89</sup> Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(3):299-305.
- <sup>90</sup> Stefansson E, Pederson DB, Jensen PK, La Cour M, Kilgaard JF, Bang K et al. Optic nerve oxygenation. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(3):307-32.

- 
- <sup>91</sup> Arey LB, Asible AJ. The nerve fibre composition of the optic nerve. *Anat rec.* 1934; 58 (suppl.): 3.
- <sup>92</sup> Radius RL, de Bruin J. Anatomy of the retinal nerve fibre layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;21:745-749.
- <sup>93</sup> Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 197;97:1154-1158.
- <sup>94</sup> 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.
- <sup>95</sup> Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement and depth: anatomy, physiology and perception. *Science.* 1988;240:740-9.
- <sup>96</sup> Macleod DI, Williams DR, Makaus W. A visual nonlinearity fed by single cones. *Vision Res.* 1992;32:347-63.
- <sup>97</sup> Levi DM, Klein SA. Sampling in spatial vision. *Nature.* 1986;320:360-2.
- <sup>98</sup> Johnson CA. The Glenn A. Fry Award Lecture. Early losses of visual field function in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 1995;72:359-70.
- <sup>99</sup> Turano KA, Huang AS, Quigley HA: Temporal filter of the motion sensor in glaucoma. *Vision Res.* 1997;37:2315-24.
- <sup>100</sup> Kamal DS, Viswanathan AC, Garway-Heath DF, Hitchings RA, Poinoosawmy D, Bunce C. Detection of optic disc change with the Heidelberg Retina Tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1998; 83:290-294.
- <sup>101</sup> Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M. Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Glaucoma.* 1993;2:101-103.
- <sup>102</sup> Heidelberg Engineering. Heidelberg Retina Tomograph II. Operating instructions. Heidelberg Engineering GmbH. 2001;33:12-27.
- <sup>103</sup> Nicoleta MT, Anton A, Asawaphureekorn S. Scanning laser tomography (HRT). En Weinreb RN, Greve E (edits). *Glaucoma Diagnosis. Structure and function.* Kluger Publications. Amsterdam. 2004:53-60.
- <sup>104</sup> Rohrschneider K, Burk R, Kruse FE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomography scanning device. *Ophthalmology.* 2001;101:1044-9.
- <sup>105</sup> Scheuerle AF, Schmidt E. *Atlas of Laser Scanning Ophthalmoscopy.* Germany. 2004.
- <sup>106</sup> Fingeret M, Flanagan JG, Liebmann JM. *The Essential HRT Primer.* United States of America. 2005.

- 107 Hertz BT, Parrish RK. ¿Qué tecnología dominará el análisis estructural del glaucoma? *Ophthalmology Times América Latina*. 2007;13-14.
- 108 Goldberg L. An Early Predictor of Glaucoma. The Heidelberg Retina Tomograph 3 measures variability and change over time. *Ophthalmology Management*. 2006.
- 109 Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, Ishikawa H, Kagemann L, Schuman JS. Glaucoma detection with the Heidelberg retina tomograph 3. *Ophthalmology*. 2007;114:466-71.
- 110 Engineering H. Glaucoma Module. Heidelberg Retina Tomograph (HRT II and HRT III), Operating Instructions Software Version 3.0. In: GmbH HE, editor. Heidelberg Retina Tomograph (HRT II and HRT III) Operating instructions Software Version 30. Germany. 2006.
- 111 Yi K, deBoer JF, Chen TC. Optic Nerve Head and Retinal Nerve Fiber Layer Imaging in Glaucoma. *Contemporary Glaucoma*. 2007; 6(30):1-7.
- 112 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;107:2272-7.
- 113 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.
- 114 Thomson S. Retinal topography with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Audiov Media Med*. 1994;17(4):156-60.
- 115 Andersson S, Heijl A, Bengtsson B. Optic disc classification by the Heidelberg Retina Tomograph and by physicians with varying experience of glaucoma. *Eye (Lond)*. 2011;25:1401-7.
- 116 Strouthidis N, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2008;19(2):141-148.
- 117 Zangwill LM, Bowd C. Retinal nerve fiber layer analysis in the diagnosis of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17(2):120-31.
- 118 Muñoz Negrete FJ, Ruiz Casas D, Losada Bayo D, Almendral Gómez A. Características diferenciales de las tecnologías OCT disponibles. En: Tomografía de coherencia óptica (Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz Llopis M, Eds.) Madrid; Sociedad Española de Oftalmología. 2011; Cap 3.1; pp: 61-62.
- 119 Radcliffe N., Kiss S. "The expanding role of SD OCT in practice," *Ophthalmology Management*, vol. 15, no. 7, pp. 24– 32, 2011.
- 120 Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;22;254:1178-81.
- 121 Lester m, Garway-Heath D, Lemij H. Análisis de la Cabeza del nervio Óptico y de las Fibras Nerviosas Retinianas. Savona, Italy. 2005.

- 
- <sup>122</sup> García Feijóo J, Martínez de la Casa J, García Sánchez J GS. Actualizaciones tecnológicas en oftalmología. Técnicas de exploración de la capa de fibras nerviosas de la retina. *Studium Ophthalmologicum*. 2004; XXII (1).
- <sup>123</sup> Griñó García-Pardo C, Lugo Quintás F, León M, Ruiz Moreno JM, Montero Moreno J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Funcionamiento y utilidad en patología macular (I). *Gaceta Óptica*. 2008;427:12-4.
- <sup>124</sup> 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.
- <sup>125</sup> 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.
- <sup>126</sup> 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.
- <sup>127</sup> 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.
- <sup>128</sup> Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannebaum SP, et al. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:228-235.
- <sup>129</sup> 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.
- <sup>130</sup> Moreno-Montañes 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.
- <sup>131</sup> 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.
- <sup>132</sup> Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmology*. 2004;137:156-169.
- <sup>133</sup> Zeimer RC, Mori MT, Khoobehi B: Feasibility of a new method to measure retinal thickness non invasively. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30:2099-2105.
- <sup>134</sup> Asrani S, Zeimer R, Goldberg MF, Zou S. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal disea- ses. *Ophthalmology*. 1997;104:1145-1151.
- <sup>135</sup> Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser po- larimetry to measure the nerve fi layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:627- 636.

- <sup>136</sup> Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, et al. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology*. 1994;101:1044-9.
- <sup>137</sup> Niessen AG, Van Den Berg TJ, Langerhorst CT, et al. Retinal nerve fiber layer assessment by scanning laser polarimetry and standardized photography. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:484-93.
- <sup>138</sup> Tribble JR, Schultz RO, Robinson JC, et al. Accuracy of scanning laser polarimetry in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1298-304.
- <sup>139</sup> Weinreb RN, Zangwill LM, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1583-1590.
- <sup>140</sup> Greenfield DS, Knighton RW, Feuer WJ, et al. Correction for corneal polarization axis improves the discriminating power of scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:27-33.
- <sup>141</sup> Garway-Heath DF, Greaney MJ, Caprioli J. Correction for the erroneous compensation of anterior segment birefringence with the scanning laser polarimeter for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1465-74.
- <sup>142</sup> Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN. Association between scanning laser polarimetry measurements using variable corneal polarization compensation and visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:961-6.
- <sup>143</sup> Brusini P, Salvétat ML, Parisi L, Zeppieri M, Tosoni C. Discrimination between normal and early glaucomatous eyes with scanning laser polarimeter with fixed and variable corneal compensator settings. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15:468-76.
- <sup>144</sup> Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of the anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2221-228.
- <sup>145</sup> Zangwill LM, Medeiros FA, Bowd C, Weinreb RN. Optic nerve imaging: recent advances. In: Grehn F, Stamper R, eds. *Glaucoma*. Berlin: Springer; 2004:63-91.
- <sup>146</sup> Knighton RW, Huang XR. Analytical methods for scanning laser polarimetry. *Optics Express*. 2002;20:1179-89.
- <sup>147</sup> Bozkurt B, Irkeç, M, Gedik S, et al. Effect of peripapillary chorioretinal atrophy on GDx parameters in patients with degenerative myopia. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002;30:411-14.
- <sup>148</sup> Bagga H, Greenfield DS, Feuer WJ. Quantitative assessment of atypical birefringence images using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:437-46.
- <sup>149</sup> Yu S, Tanabe T, Hangai M, et al. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation and optical coherence tomography in tilted disk. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:475-82.

- 
- 150 Medeiros F, Zangwill LM, Bowd C et al. Comparison of scanning laser polarimetry using variable conical polarization compensation and retinal nerve fiber layer photography for detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:698-704.
- 151 Sehi M, Guaqueta DC, Greenfield DS. An enhancement module to improve the atypical birefringence pattern using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:749-53.
- 152 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*. *Clin Chem*. 2003;49:1-6.
- 153 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
- 154 Shaffer RN, Schwartz A. Gonioscopy. *Surv Ophthalmol*. 1957;2(5):389-409.
- 155 Friedman DS, He M. Anterior chamber angle assessment techniques. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(3):250-73.
- 156 Castañeda-Díez R, Mayorquín-Ruiz M, Jiménez-Román J. Glaucoma de ángulo cerrado. Perspectiva actual. *Rev Mex Oftalmol*. 2007;81(5):272-282.
- 157 DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
- 158 McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*. 1947;12:153-157.
- 159 Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. Methods and progressive changes in disc morphology. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:1444-8.
- 160 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.
- 161 Abecia E, Pinilla I, Gómez ML, Pablo LE, Honrubia FM. Early changes in ocular hypertensive eyes (Automated perimetry and retinal nerve fiber layer). *Ann Ophthalmol*. 1995;27:203-8.
- 162 Thygesen J, Aagren M, Arnavielle S, Bron A, Fröhlich SJ, Baggesen K, Azuara-Blanco A, Buchholz P, Walt JG. Late-stage, primary open-angle glaucoma in Europe: social and health care maintenance costs and quality of life of patients from 4 countries. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(6):1763-70.
- 163 Honrubia FM, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 1989;13:57-62.

- 164 Azuara-Blanco A, Katz LJ, Spaeth GL, Vernon FA, Spencer F, Lanz IM. Clinical agreement among glaucoma experts in the detection of glaucomatous changes of optic disc using simultaneous stereoscopic photographs. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:949-950.
- 165 Schoff EO, Hatternhauer MG, Ing HH, Hodge DO, Kennedy RH, Herman CD et al. Estimated incidence of open-angle glaucoma in Olmsted county, Minnesota. *Ophthalmology.* 2001;108:882-886.
- 166 Trautner C, Haastert B, Richter B, Berger M, Giani G. Incidence of blindness in southern Germany due to glaucoma and degenerative conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1031-1034.
- 167 Pablo LE, Ferreras A, Schlottmann PG. Retinal nerve fibre layer evaluation in ocular hypertensive eyes using optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in the diagnosis of early glaucomatous defects. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(1):51-5.
- 168 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C et al. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(3):1008-1015.
- 169 Sommer A, Tielsch JM, Katz J et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among White and black Americans. *Arch ophthalmol.* 1991;109:1090-5.
- 170 Davenger M, Ringvold A, Bilka S. The probability of having glaucoma at different IOP levels. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1991;69:565-8.
- 171 Jindal S, Dada T, Sreenivas V, Gupta V, Sihota R, Panda A. Comparison of the diagnostic ability of Moorfield's regression analysis and glaucoma probability score using Heidelberg retinal tomograph III in eyes with primary open angle glaucoma. *Indian Journal Ophthalmology.* 2010;58(6):487-92.
- 172 Choi BC. Slopes of a receiver operating characteristic curve and likelihood ratios for a diagnostic test. *Am J Epidemiol.* 1998;148:1127-1132.
- 173 Brown MD, Reeves MJ. Evidence-based emergency medicine/skills for evidence-based emergency care: interval likelihood ratios: another advantage for the evidence-based diagnostician. *Ann Emerg Med.* 2003;42:292-297.
- 174 García-Martín E, Pablo L, Ferreras A, Idoipe M, Pérez S, Pueyo V. Ability of Heidelberg Retina Tomograph III to predict progression in patients with early glaucoma or suspected primary open-angle glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2010;85(4):138-43.
- 175 Alencar LM, Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM, Sample PA, Medeiros FA. Comparison of HRT-3 Glaucoma Probability Score and Subjective Stereophotograph Assessment for Prediction of Progression in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2008;49(5):1898-1906.
- 176 Budenz DL, Michael A, Chang RT et al. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology.* 2005;112:3-9.

- 
- 177 Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: The effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *J. Opt. Soc. Am. A Opt Image Sci Vis.* 2002;19:197-207.
- 178 Sehi M, Grewal DS, Sheets CW, et al. Diagnostic ability of Fourier-domain vs. time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:597-605.
- 179 Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, et al. Rates of progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma measured by scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:908-915.
- 180 Greenfield DS, Weinreb RN. Role of optic nerve imaging in glaucoma clinical practice and clinical trials. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:598-603.
- 181 Pablo LE, Ferreras A, Schlottmann PG. Retinal nerve fibre layer evaluation in ocular hypertensive eyes using optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in the diagnosis of early glaucomatous defects. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(1):51-5.
- 182 Reus N, Colen T, Lemij H. Visualization of localized retinal nerve fiber layer defects with the GDx with individualized and with fixed compensation of anterior segment birefringence. *Ophthalmology.* 2003;110:1512-16.
- 183 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Fourier analysis of scanning laser polarimetry measurements with variable corneal compensation in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2606-12.
- 184 Garas A, Vargha P, Holló G. Comparison of diagnostic accuracy of the RTVue Fourier-domain OCT and the GDx-VCC/ECC polarimeter to detect glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(1):45-54.
- 185 Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, et al. Detection of glaucoma using scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3146-3153.
- 186 Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Structure-function relationship is stronger with enhanced corneal compensation than with variable corneal compensation in scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1651-8.
- 187 Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Retinal nerve fiber layer measurement repeatability in scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *J Glaucoma.* 2008;17:269-274.
- 188 Toth M, Holló G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarisation pattern. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1139-1142.
- 189 Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of scanning laser polarimetry with enhanced versus variable corneal compensation. *Ophthalmology.* 2007;114(11):1988-93.

- <sup>190</sup> Reus NJ, Zhou Q, Lemij HG. Enhanced imaging algorithm for scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(9):3870-7.
- <sup>191</sup> Bowd C, Tavares IM, Medeiros FA, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness and visual sensitivity using scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation. *Ophthalmology*. 2007;114(7):1259-65.
- <sup>192</sup> Saito H, Tomidokoro A, Yanagisawa M, Aihara M, Tomita G, Araie M. Scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(1):24-9.
- <sup>193</sup> Bertuzzi F, Benatti E, Esemplio G, Rulli E, Miglior S. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measurements for glaucoma detection: GDx ECC versus spectral-domain OCT. *Journal of Glaucoma*. 2014; 23(4):232-9.
- <sup>194</sup> Rao HL, Yadav RK, Addepalli UK, Chaudhary S, Senthil S, Choudhari NS, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation of spectral domain optical coherence tomograph and scanning laser polarimeter to diagnose glaucoma. *Eye*. 2014;28(6):654-61.
- <sup>195</sup> Yadav RK, Begum VU, Addepalli UK, Senthil S, Garudadri CS, Rao HL. Diagnostic Abilities of Variable and Enhanced Corneal Compensation Algorithms of GDx in Different Severities of Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016;25(2):e87-93.
- <sup>196</sup> Benítez-del-Castillo J, Martínez A, Regi T. Diagnostic capability of scanning laser polarimetry with and without enhanced corneal compensation and optical coherence tomography. *European Journal of Ophthalmology* 2011; 21 (3): 228-36.
- <sup>197</sup> Zelefsky JR, Harizman N, Mora R, et al. Assessment of a race-specific normative HRT-III database to differentiate glaucomatous from normal eyes. *J Glaucoma*. 2006;15:548-551.
- <sup>198</sup> Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Detection of glaucoma using operator-dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg Retinal Tomograph-III. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1390-1392.
- <sup>199</sup> Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes OH. Automated analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:5348-5355.
- <sup>200</sup> Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, Ishikawa H, Kagemann L, Schuman JS. Glaucoma detection with the Heidelberg Retina Tomograph 3. *Ophthalmology*. 2007;114:466-471.
- <sup>201</sup> Reddy S, Xing D, Arthur SN, Harizman N, Dorairaj S, Ritch R, Liebmann JM. HRT III glaucoma probability score and Moorfields regression across the glaucoma spectrum. *J Glaucoma*. 2009;18(5):368-72.

- 
- <sup>202</sup> Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Detection of glaucoma using operator- dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg retinal tomograph-III. *British Journal of Ophthalmology* 2006;90(11):1390–2.
- <sup>203</sup> Pablo LE, Ferreras A, Fogagnolo P, Figus M, Pajarin AB. Optic nerve head changes in early glaucoma: a comparison between stereophotography and Heidelberg retina tomography. *Eye*. 2010;24(1):123–30.
- <sup>204</sup> Badalà F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;144(5):724–32.
- <sup>205</sup> Ismail R, Azuara-Blanco A, Ramsay CR. Outcome Measures in Glaucoma: Systematic Review of Cochrane Reviews and Protocols. *J Glaucoma*. 2015;24(7):533-8.
- <sup>206</sup> Chen HY, Chang YC, Wang IJ, Chen WC. Comparison of glaucoma diagnoses using Stratus and Cirrus optical coherence tomography in different glaucoma types in a Chinese population. *Journal of Glaucoma*. 2013; 22(8):638–46.
- <sup>207</sup> Begum VU, Addepalli UK, Yadav RK, Shankar K, Senthil S, Garudadri CS, et al. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness of high definition optical coherence tomography in perimetric and preperimetric glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2014;55(8):4768–75.
- <sup>208</sup> Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Use of progressive glaucomatous optic disk change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:1010–1018.
- <sup>209</sup> Miglior S, Zeyen T, Hoffmann EM, Torri V, Rulli E, Floriani I, Poli D, Aliyeva S, Cunha-Vaz J, Pfeiffer N. Predictive value of heidelberg retina tomograph parameters for the development of glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(2):265-76.
- <sup>210</sup> Moreno-Montañés J, Antón A, García N, Olmo N, Morilla A, Fallon M. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness values using Stratus Optical Coherence Tomography and Heidelberg Retina Tomograph-III. *J Glaucoma*. 2009;18(7):528-34.
- <sup>211</sup> Roberti G, Centofanti M, Oddone F, Tanga L, Michelessi M, Manni G. Comparing optic nerve head analysis between confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral domain optical coherence tomography. *Current Eye Research*. 2014;39(10):1026–32.
- <sup>212</sup> Kratz A, Lim R, Goldberg I. Optic nerve head assessment: Comparison of Cirrus optic coherence tomography and Heidelberg Retinal Tomograph 3. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014;42 (8):734–44.
- <sup>213</sup> Rao HL, Babu GJ, Sekhar GC. Comparison of the diagnostic capability of the Heidelberg Retina Tomographs 2 and 3 for glaucoma in the Indian population. *Ophthalmology*. 2010;117(2):275-81.

- <sup>214</sup> Moreno-Montañés J, Antón A, García N, Mendiluce L, Ayala E, Sebastián A. Glaucoma probability score vs. Moorfields classification in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(2):360-8.
- <sup>215</sup> Ford BA, Artes PH, McCormick TA, Nicoletta MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1145-50.
- <sup>216</sup> De León-Ortega JE, Sakata LM, Monheit BE, McGwin G Jr, Arthur SN, Girkin CA. Comparison of diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph II and Heidelberg Retina Tomograph 3 to discriminate glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;144(4):525-32.
- <sup>217</sup> Ferreras A, Pajarín AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1981-7.
- <sup>218</sup> Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS. Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):556-67.
- <sup>219</sup> Nassif N, Cense B, Park BH et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2004;480-2.
- <sup>220</sup> Silverman AL, Hammel N, Khachatryan N, Sharpsten L, Medeiros FA, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN, Zangwill LM. Diagnostic Accuracy of the Spectralis and Cirrus Reference Databases in Differentiating between Healthy and Early Glaucoma Eyes. *Ophthalmology*. 2016;123(2):408-14.
- <sup>221</sup> Chen HY, Chang YC. Meta-analysis of stratus OCT glaucoma diagnostic accuracy. *Optom Vis Sci*. 2014;91(9):1129-39.
- <sup>222</sup> Chen HY, Huang ML. Discrimination between normal and glaucomatous eyes using Stratus optical coherence tomography in Taiwan Chinese subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(9):894-902.
- <sup>223</sup> Kaushik S, Singh Pandav S, Ichhpujani P, Gupta A, Gupta P. Retinal nerve fiber layer measurement and diagnostic capability of spectral-domain versus time-domain optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(5):566-72.
- <sup>224</sup> Baniyadi N, Paschalis EI, Haghzadeh M, Ojha P, Elze T, Mahd M, Chen TC. Patterns of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Different Subtypes of Open Angle Glaucoma Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2016;25(10):865-872.
- <sup>225</sup> Hua Z, Fang Q, Sha X, Yang R, Hong Z. Role of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Optic Disk Measurement by OCT on Early Diagnosis of Glaucoma. *Eye Sci*. 2015;30(1):7-12.
- <sup>226</sup> Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Sample PA, Medeiros FA. Effect of disease severity on the performance of Cirrus spectral-domain OCT for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(8):4104-9.

- 
- <sup>227</sup> Garudadri CS, Rao HL, Parikh RS, Jonnadula GB, Selvaraj P, Nutheti R, Thomas R. Effect of optic disc size and disease severity on the diagnostic capability of glaucoma imaging technologies in an Indian population. *J Glaucoma*. 2012;21(7):475-80.
- <sup>228</sup> Wu H, De Boer JF, Chen TC. Diagnostic capability of spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;153(5):815-26.
- <sup>229</sup> Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009;116:1257-1263.
- <sup>230</sup> Yamada H, Hangai M, Nakano N, Takayama K, Kimura Y, Miyake M, et al. Asymmetry analysis of macular inner retinal layers for glaucoma diagnosis. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;158(6):1318-29.
- <sup>231</sup> Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1334-9.
- <sup>232</sup> Sehi M, Grewal DS, Sheets CW, Greenfield DS. Diagnostic ability of Fourier-domain vs. time-domain optical coherence tomography for glaucomadetection. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):597-605.
- <sup>233</sup> Park SB, Sung KR, Kang SY, Kim KR, Kook MS. Comparison of glaucoma diagnostic Capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2009 Dec; 127(12):1603-9.
- <sup>234</sup> Moreno-Montañés J, Olmo N, Alvarez A, García N, Zarranz-Ventura J. Cirrus high-definition optical coherence tomography compared with Stratus optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):335-43.
- <sup>235</sup> Knighton RW, Qian C. An optical model of the human retinal nerve fiber layer: implications of directional reflectance for variability of clinical measurements. *J Glaucoma*. 2000;9(1):56-62.
- <sup>236</sup> Arintawati P, Sone T, Akita T, Tanaka J, Kiuchi Y. The applicability of ganglion cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes. *Journal of Glaucoma*. 2013;22(9):713-8.
- <sup>237</sup> Akashi A, Kanamori A, Nakamura M, Fujihara M, Yamada Y, Negi A. Comparative assessment for the ability of Cirrus, RTVue, and 3D-OCT to diagnose glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013;54(7):4478-84.
- <sup>238</sup> Barella KA, Costa VP, Goncalves Vidotti V, Silva FR, Dias M, Gomi ES. Glaucoma diagnostic accuracy of machine learning classifiers using retinal nerve fiber layer and optic nerve data from SD-OCT. *Journal of Ophthalmology*. 2013: Article ID 789129.
- <sup>239</sup> Choi YJ, Jeoung JW, Park KH, Kim DM. Glaucoma detection ability of ganglion cell-inner plexiform layer thickness by spectral-domain optical coherence tomography in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3):2296-304.

- 240 Kotowski J, Folio LS, Wollstein G, Ishikawa H, Ling Y, Bilonick RA, Kagemann L, Schuman JS. Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1420-5.
- 241 Kim YJ, Kang MH, Cho HY, Lim HW, Seong M. Comparative study of macular ganglion cell complex thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography in healthy eyes, eyes with preperimetric glaucoma, and eyes with early glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(3):244-51.
- 242 Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*. 2012;119:1151-1158.
- 243 Sung MS, Yoon JH, Park SW. Diagnostic validity of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness deviation map algorithm using cirrus HD-OCT in preperimetric and early glaucoma. *J Glaucoma*. 2014;23(8):144-51.
- 244 Kim MJ, Jeoung JW, Park KH, Choi YJ, Kim DM. Topographic profiles of retinal nerve fiber layer defects affect the diagnostic performance of macular scans in preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(4):2079-87.
- 245 Jeoung JW, Choi YJ, Park KH, Kim DM. Macular ganglion cell imaging study: glaucoma diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 2013;54(7):4422-9.
- 246 Ismail R, Azuara-Blanco A, Ramsay CR. Outcome Measures in Glaucoma: A Systematic Review of Cochrane Reviews and Protocols. *J Glaucoma*. 2015;24(7):533-8.
- 247 Hamzah, J. C., Azuara-Blanco, A. What is the best method for diagnosing glaucoma? *Expert Review of Ophthalmology*. 2010;5(4):463-474.
- 248 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:827-837.
- 249 Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:985-993.
- 250 Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL, Caprioli J. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:140-145.
- 251 Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Martínez-de-la-Casa JM, Honrubia FM. Diagnostic usefulness of optical coherence tomography (OCT), scanning laser tomography (HRT-II) and laser polarimetry (GDx) in open-angle glaucoma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2006;81(12):693-700.
- 252 Banister K, Boachie C, Bourne R, Cook J, Burr JM, Ramsay C, Garway-Heath D, Gray J, McMeekin P, Hernández R, Azuara-Blanco A. Can Automated Imaging for Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer Analysis Aid Glaucoma Detection? *Ophthalmology*. 2016;123(5):930-8.

---

<sup>253</sup> Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, Berisha F, Schmidtman I, Hoffmann EM. Comparison of Laser Scanning Diagnostic Devices for Early Glaucoma Detection. *J Glaucoma*. 2015;24(6):442-7.

<sup>254</sup> Oddone F, Virgili G, Parravano M, Brazzelli M, Novielli N, Michelessi M. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. doi: 10.1002/14651858.CD008803.

<sup>255</sup> Yeh JC, Lu A, Varma R, Huang D. Comparing the Glaucoma Diagnostic Accuracy of OCT, GDx, and HRT II Using Best Composite Scores. *ARVO*, May 2008.

<sup>256</sup> Michelessi M1, Lucenteforte E, Oddone F, Brazzelli M, Parravano M, Franchi S, Ng SM, Virgili G. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 30;(11):CD008803. doi:10.1002/14651858.CD008803.pub2.