

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Comparación de la capacidad diagnóstica de los nuevos
softwares de SD-OCT Cirrus y Spectralis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Yanchen Chen

Directores

José María Martínez de la Casa
Federico Sáenz-Francés San Baldo
Julián García Feijóo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Departamento de Oftalmología y ORL



TESIS DOCTORAL

**COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS
NUEVOS SOFTWARES DE SD-OCT CIRRUS Y SPECTRALIS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADO POR

Yanchen Chen

Directores:

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

MADRID, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión
Departamento de Oftalmología y ORL



**COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS
NUEVOS SOFTWARES DE SD-OCT CIRRUS Y SPECTRALIS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADO POR

Yanchen Chen

Directores:

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

MADRID, 2021



AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todas aquellas personas que han contribuido a que esta Tesis Doctoral haya dejado de ser un sueño para convertirse en una realidad.

A los mejores codirectores que cualquiera desearía.

Al profesor Dr. José María Martínez de la Casa, tutor y director de esta tesis, por darme esta oportunidad única e irrepetible, por su paciencia, por sus continuas palabras de ánimo y apoyo y por su dedicación.

Al profesor Dr. Federico Sáenz-Francés, director de esta Tesis, por su capacidad de trabajo y perseverancia, por su amabilidad y generosidad, por estar siempre dispuesta a ayudarte sin pedir nada a cambio.

Al profesor Dr. Julián García Feijóo, director de esta Tesis, por su paciencia y entrega, así como por brindarme un apoyo incondicional, lo que me ha permitido alcanzar los objetivos planteados en esta tesis.

A todo el servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos: oftalmólogos, enfermeras, auxiliares y administrativos; en especial a mi profesor Dr. Enrique Santos Bueso.

A Juan José Salazar y a Victoria Mayenco por su ayuda y amabilidad.

A mis abuelos y mis padres, por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Y sobre todo, por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

Y a mi esposa Li Na, por haberme apoyado tanto en los buenos como en los malos momentos, así como por su paciencia y amor incondicional.

A mis hijos Yukun y Yuzhou.

Por último, agradecer a todos mis amigos que me han ofrecido su apoyo y comprensión para alcanzar la meta de realizar la tesis doctoral.

ÍNDICE

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ÍNDICE..... | 10 |
| ABREVIATURA | 15 |
| DIVULGACIÓN CIENTÍFICA | 17 |
| RESUMEN | 19 |
| ABSTRACT | 21 |
| INTRODUCCIÓN | 24 |
| 1. GLAUCOMA | 24 |
| 1.1. Concepto de glaucoma | 24 |
| 1.2. Clasificación de glaucoma..... | 24 |
| 1.3. Diagnóstico precoz de glaucoma..... | 27 |
| 1.4. Epidemiología del glaucoma | 28 |
| 1.5. Factores de riesgo del glaucoma de ángulo abierto..... | 29 |
| 1.6. Fisiopatología del glaucoma..... | 34 |
| 2. Anatomía y vascularización relevante de áreas estudiadas | 36 |
| 2.1. Anatomía y vascularización del nervio óptico | 36 |
| 2.2. Anatomía y vascularización de la mácula | 37 |
| 3. Métodos diagnósticos | 41 |
| 3.1. Tonometría..... | 41 |
| 3.2. Gonioscopía..... | 42 |
| 3.3. Paquimetría..... | 44 |
| 3.4. Campo visual..... | 44 |
| 3.5. Diagnóstico estructural en glaucoma. | 46 |
| 3.6. Tomografía de coherencia óptica (OCT)..... | 47 |
| JUSTIFICACIÓN | 67 |
| HIPÓTESIS | 70 |
| OBJETIVOS | 71 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 74 |
| 1. DISEÑO DEL ESTUDIO, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y SELECCIÓN DE LA | |

| | |
|--|-----|
| MUESTRA | 74 |
| 1.1. Diseño del estudio | 74 |
| 1.2. Consentimiento informado | 74 |
| 1.3. Selección de la muestra | 75 |
| 1.4. Protocolo de exploración..... | 79 |
| 2. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBA COMPLEMENTARIAS | 81 |
| 2.1. Tonometría..... | 81 |
| 2.2. Gonioscopía..... | 81 |
| 2.3. Paquimetría ultrasónica | 82 |
| 2.4. Perimetría automatizada convencional..... | 82 |
| 2.5. Tomografía de coherencia óptica..... | 85 |
| 3. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS | 92 |
| 3.1. Datos demográficos | 93 |
| 3.2. Exploración oftalmológica | 93 |
| 3.3. Campimetría | 93 |
| 3.4. Parámetros de Spectralis SD-OCT: | 94 |
| 3.5. Parámetros de Cirrus SD-OCT: PAPILAR (pRNFL Y CNO) Y MACULAR (mGCIPL)..... | 95 |
| 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS | 97 |
| 4.1. Estadística descriptiva | 97 |
| 4.2. Estadística analítica | 97 |
| RESULTADO | 101 |
| 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SU CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA. | 101 |
| 1.1. Sexo | 101 |
| 1.2. Lateralidad de ojo (Izquierdo o derecho) | 102 |
| 1.3. Edad..... | 103 |
| 1.4. Campimetría, defecto refractivo, paquimetría y presión intraocular..... | 104 |
| 2. EVALUACIÓN DE BMO-MRW, RNFL PERIPAPILAR, CNO Y PARÁMETROS MACULAR DEL SD-OCT SPECTRALIS Y CIRRUS. | 106 |

| | |
|--|-----|
| 2.1. Evaluación de los parámetros medidos con SD-OCT Spectralis en los distintos grupos de estudio..... | 107 |
| 2.2. Evaluación de los parámetros medidos con SD-OCT Spectralis segmentación automática de la capa macular en los distintos grupos de estudio. | 111 |
| 2.3. Evaluación de los parámetros medidos con HD-OCT Cirrus Análisis papilar en los distintos grupos de estudio. | 119 |
| 2.4. Evaluación de los parámetros medidos con HD-OCT Cirrus Análisis macular en los distintos grupos de estudio | 122 |
| 3. LA CONCORDANCIA DEL GROSOR DE RNFL PERIPAPILAR Y GCIPL MACULAR ENTRE LOS DOS DISPOSITIVOS DE OCT..... | 125 |
| 4. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS DE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE ANÁLISIS..... | 126 |
| 4.1. Capacidad discriminativa de los parámetros medidos con SD-OCT Spectralis análisis BMO-MRW, RNFLT y la segmentación de la capa macular entre el Grupo Control (Grupo 1), Glaucoma incipiente (Grupo 2), Glaucoma moderado (Grupo 3) y Grupo Glaucomatosos (Combinación del Grupo 2 y 3)..... | 128 |
| 4.2. Capacidad discriminativa de los parámetros medidos con HD-OCT Cirrus análisis papilar y análisis macular entre el Grupo Control (Grupo 1), Glaucoma incipiente (Grupo 2), Glaucoma moderado (Grupo 3) y Grupo glaucomatosos (Combinación de grupo 2 y 3) | 143 |
| 5. COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LAS VARIABLES DE DOS SD-OCT DE MEDIDA ENTRE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO..... | 154 |
| 6. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE SD-OCT SPECTRALIS Y HD-OCT CIRRUS. | 162 |
| 6.1 Capacidad discriminativa de los modelos de los distintos SD-OCT de medida entre el Grupo Control (Grupo 1) y el Grupo Glaucoma incipiente (Grupo 2)..... | 163 |
| 6.2 Capacidad discriminativa de los modelos de los distintos SD-OCT de medida entre el Grupo Control (Grupo 1) y Grupo Glaucomatosos (Combinación del Grupo 2 y 3) | 166 |
| 6.3 Capacidad discriminativa de los modelos de los distintos SD-OCT de medida entre | |

| | |
|---|-----|
| el Grupo Glaucoma incipiente (Grupo 2) y Grupo Glaucoma moderado (Grupo 3) .. | 169 |
| DISCUSIÓN | 173 |
| 1. DISEÑO Y LA METOLOGÍA DEL ESTUDIO | 173 |
| 2. DEMOGRAFÍA DEL ESTUDIO | 174 |
| 3. EL DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN EL GLAUCOMA. | 175 |
| 3.1. SD-OCT SPECTRALIS | 178 |
| 3.2. SD-OCT CIRRUS | 185 |
| 3.3. Consideraciones sobre la comparación entre los instrumentos de diagnóstico.... | 192 |
| 4. LA CONCORDANCIA DEL GROSOR DE RNFL PERIPAPILAR Y GCIPL MACULAR ENTRE LOS DOS DISPOSITIVOS DE OCT..... | 194 |
| 5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 197 |
| CONCLUSIONES | 199 |
| ANEXO | 202 |
| BIBLIOGRAFÍA | 205 |

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

PIO: presión intraocular

RGC: células ganglionares de la retina

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto

GNT: glaucoma normotensional

GAA: glaucoma de ángulo abierto

RNFL: capa de fibra nerviosa de la retina

CNO: cabeza del nervio óptico

GCC: grosor central corneal

OCT: tomografía de coherencia óptica

TD-OCT: tomografía óptica de coherencia en el dominio del tiempo

SD-OCT: tomografía óptica de coherencia en el dominio de espectro

HD-OCT: tomógrafos de coherencia óptica de alta definición

SS-OCT: tomógrafos de coherencia óptica de Swept-source

CCD: dispositivo de carga acoplada

APS: sistema de posicionamiento anatómico

BMO: abertura de la membrana de Bruch

BMO-MRW: apertura de la membrana de Bruch y la anchura del borde mínimo

mRNFL: capa de fibras nerviosas maculares

mGCL: capa de células ganglionares maculares

mIPL: capa del plexiforme interna macular

EPR: epitelio pigmentario de la retina

mGCIPL: grosor de las células ganglionares-plexiforme interna maculares

MD: defecto medio

CV: campo visual

RNFLT: capa de fibra nerviosa de la retina peripapilar en SD-OCT Spectralis

pRNFL: capa de fibra nerviosa de la retina peripapilar en HD-OCT Cirrus

AUC: áreas bajo la curva

ROC: Receiver operating characteristics

ABREVIATURAS EN INGLES

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

GPME: Glaucoma Module Premium Edition

EMGT: Early Manifest Glaucoma Trial

ILM: Membrana Limitante Interna

NMDA: N-metil-D-aspartato

OHTS: The Ocular Hypertension Treatment Study

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en panel en congresos:

Chen Y, Wang S, Sáenz-Francés F, Santos-Bueso E, Garcia Feijoo J, Martínez de la Casa JM. Comparación de la capacidad diagnóstica de los nuevos softwares de Cirrus y Spectralis. 95 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Madrid. 2019.

RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

Objetivo

Evaluar la capacidad diagnóstica de los más recientes softwares de diagnóstico incluidos en los tomógrafos de coherencia óptica de dominio espectral Cirrus y Spectralis.

Métodos

Estudio transversal en 109 ojos de 109 pacientes consecutivos (50 controles, 29 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto incipiente y 30 glaucoma primario de ángulo abierto moderado). Se obtuvieron parámetros basados en apertura de membrana de Bruch con fóvea a disco y segmentación de las capas internas maculares con Spectralis para compararlos con los análisis convencionales de papila y mácula con Cirrus. Se emplearon las áreas bajo las curvas ROC (AUROC) para comparar las capacidades de diagnóstico de los diferentes parámetros y se calculó la sensibilidad y especificidad y el índice de Youden para cada uno de ellos.

Resultados

Spectralis logra discriminar mejor entre el grupo de glaucoma incipiente y el glaucoma moderado. Los mejores parámetros de AUROC de los análisis de Spectralis fueron los siguientes: grosor del cuadrante inferotemporal de la RNFL peripapilar (0,725), grosor del cuadrante inferotemporal del BMO (0,711) y grosor del cuadrante temporal externo de la capa plexiforme interna (0,774). En Cirrus los mejores parámetros fueron: espesor

del cuadrante inferior de la capa de fibra (0,614) y el espesor del cuadrante inferotemporal de la capa plexiforme interna y las células ganglionares (0,795). Las diferencias significativas en AUROC entre los mejores parámetros de Spectralis y Cirrus oscilaron entre 0,111 y 0,203.

Conclusión

Utilizando las últimas mejoras diagnósticas incluidas en Cirrus y Spectralis se han encontrado diferencias en términos de rendimiento diagnóstico, Spectralis logra discriminar mejor el glaucoma incipiente del glaucoma moderado.

ABSTRACT

Objective

To evaluate the diagnostic capacity of the most recent diagnostic softwares included in the spectral domain optical coherence tomographers Cirrus and Spectralis.

Material and methods

A cross-sectional study in 109 eyes of 109 consecutive patients (50 controls, 29 patients with early primary open-angle glaucoma and 30 moderate primary open-angle glaucoma). We obtained parameters based on Bruch membrane aperture with fovea to disc and segmentation of the macular inner layers with Spectralis to compare them with conventional analysis of papilla and macula with Cirrus. The areas under the ROC curves (AUROC) were used to compare the diagnostic capabilities of the different parameters, the sensitivity, specificity and the Youden index were calculated for each of them.

Results

The best AUROC parameters of the Spectralis analyzes were the following: thickness of the inferotemporal peripapillary RNFL (0.725), thickness of the inferotemporal quadrant of BMO-MRW (0.711) and thickness of the outer temporal quadrant of Inner Plexiform Layer (0.774). In Cirrus the best parameters were: thickness of the lower quadrant of fiber layer (0.614) and the thickness of the inferotemporal quadrant of ganglion cell-inner plexiform layer (0.795). The significant differences in AUROC between the best parameters of Spectralis and Cirrus ranged between 0.111 and 0.203.

Conclusion

Using the latest diagnostic improvements included in Cirrus and Spectralis, we have found differences in terms of diagnostic yield, Spectralis manages to better discriminate early glaucoma from moderate glaucoma.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. GLAUCOMA

1.1. Concepto de glaucoma

El glaucoma se conoce en medicina desde la antigüedad romana, "Glaukoseis" que se describió por Hipócrates como ceguera que ocurre en las personas mayores.¹

Actualmente, el glaucoma se considera que es la causa principal de ceguera irreversible en el mundo y se estima influirá a más de 112 millones de enfermos en el año 2040.²

La definición de glaucoma, había evolucionado más de 100 años, pero hasta el día de hoy todavía ha sido impreciso. Podemos dar el concepto de glaucoma como un grupo de neuropatía óptica crónica, progresiva e irreversible con pérdida de las células ganglionares de la retina (RGC) y el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) acompañado con alteración estructural en el nervio óptico.^{3,4}

En 1982, Grant y Burke⁵ comentaron por primera vez que una vez hecho el diagnóstico, es necesario comenzar el tratamiento precoz. Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugería tomar las medidas necesarias para diagnosticar y tratar lo antes posible, para que prevenir la ceguera por glaucoma.⁶

1.2. Clasificación de glaucoma

Por diferentes criterios, el glaucoma tiene varios tipos de clasificación, lo más frecuente es clasificarlo como primario o secundario, considerando la presencia o ausencia de

patología del ojo relacionado. Sin embargo, lo más habitual, es clasificarlo según la morfología del ángulo que presenta de distinta forma del iris y la córnea.

Según la etiopatogenia, el glaucoma se puede clasificar determinando el lugar donde haya obstrucción a la salida del humor acuoso y si tiene implicados otros factores. Por lo demás, recientemente, en muchos estudios han aparecido nueva clasificación de glaucoma en relación con la genética y la bioquímica.

Siguiendo la quinta edición de las guías de la Sociedad Europea de Glaucoma,⁷ se presenta la clasificación en los siguientes grupos: (fig. 1)

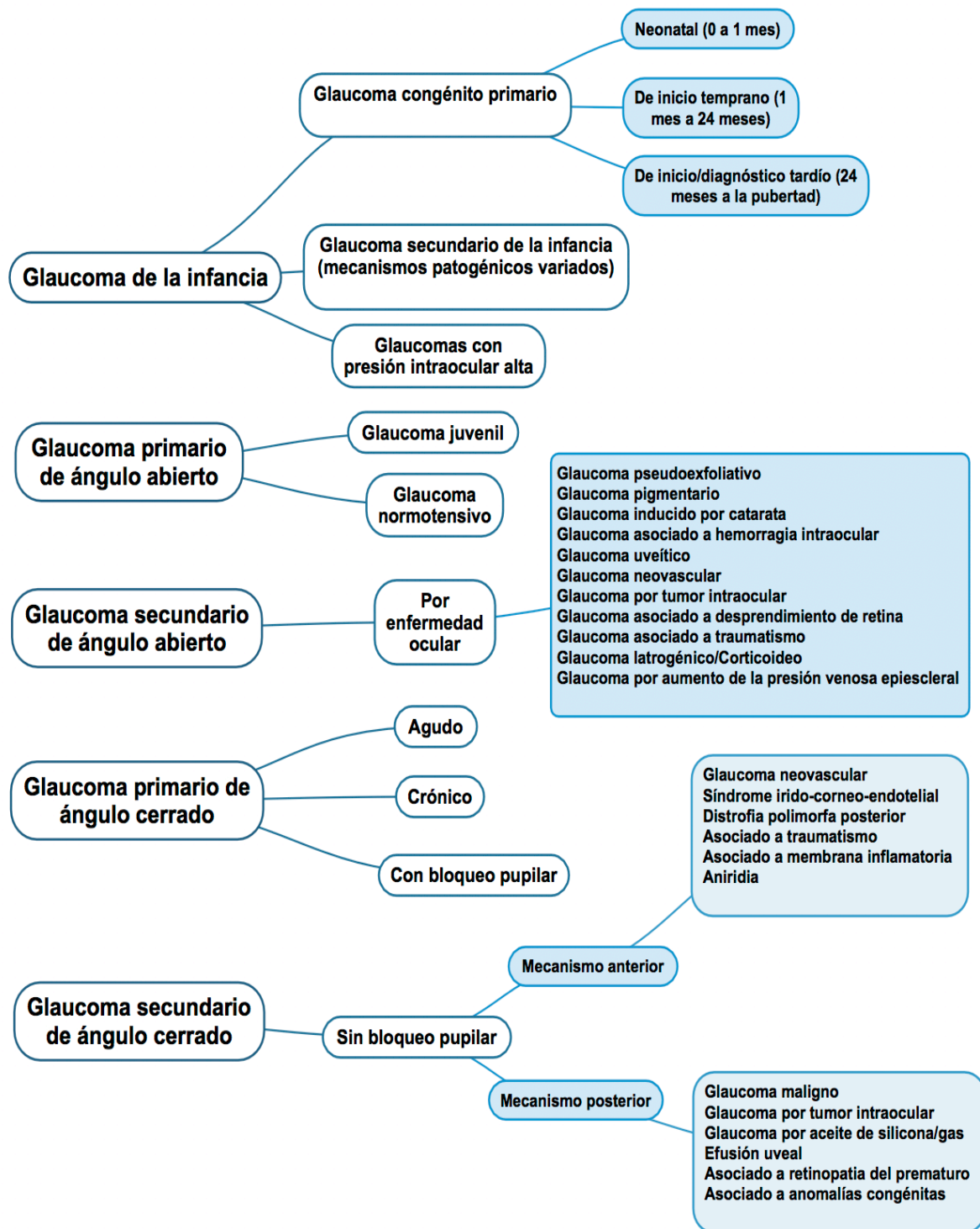


Figura 1. Clasificación de glaucoma.

1.3. Diagnóstico precoz de glaucoma.

El glaucoma provoca un daño irreversible en el nervio óptico, se caracteriza por la pérdida de campo visual, sin embargo, se puede detectar glaucoma más precozmente, para empezar antes el tratamiento y detener el avance de la enfermedad.

Generalmente, para evitar una pérdida funcional significativa, los oftalmólogos intentan diagnosticar el glaucoma en estadios iniciales, pero hasta el día de hoy todavía está siendo un reto y un mayor obstáculo en la práctica clínica. En los últimos años, han llevado muchos esfuerzos y numerosos estudios para explorar las técnicas nuevas de imagen que nos ayudan a encontrar las alteraciones estructurales del glaucoma en sus etapas tempranas.⁸⁻¹¹ Un grupo significativo de artículos, señalan que en los enfermos de glaucoma las alteraciones estructurales, preceden a las pérdidas funcionales.¹² En cuanto se diagnostique la enfermedad, se necesita un seguimiento a largo plazo incluso para toda la vida y vigilar un posible avance del daño en el campo visual.

Según varios estudios, la realización del cribado en la población general puede tener el beneficio de bajar la incidencia de glaucoma de estadio avanzado. Actualmente, no hay prueba electiva para obtener el diagnóstico definitivo porque existe una gran variación en las poblaciones normales. Sin embargo, está en discusión el tratar a todos los pacientes con hipertensión ocular o que tengan sospecha de glaucoma, pero supone una alternativa poder identificar los pacientes que tengan alto riesgo de desarrollar glaucoma, ya que podrían beneficiarse de un tratamiento precoz o un seguimiento más

estrecho. Por lo tanto, la realización de cribado a toda la población no es coste efectivo, pero sí puede ser útil en grupos de alto riesgo.¹³

En la actualidad, el manejo del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA) depende del riesgo que presenta el paciente para orientar el intervalo de revisiones de seguimiento, decidir el tipo de tratamiento precoz o frenar la enfermedad en estadio avanzado.¹⁴

1.4. Epidemiología del glaucoma

Se estima que el glaucoma afecta el 2,1% de la población mayor de 40 años. Aunque no se conoce la prevalencia real de esta enfermedad, se sabe que afecta más a la población negra y aumenta con la edad.^{15,16}

Los resultados estadísticos de la OMS muestran que se estima que existen 12,5 millones de personas ciega por la causa de glaucoma en el mundo,¹⁷ con un total de 3,5% de la población mundial afectada, actualmente se estima que 64,3 millones de personas tienen glaucoma. Debido al crecimiento de la población mundial, este número aumenta cada día más, además, la prevalencia del glaucoma incrementa con la edad, por lo que el número de afectados se alcanzará a 112 millones en el año 2040.^{2,18}

No se conoce con precisión la frecuencia de cada tipo de glaucoma y su distribución geográfica. El GPAA es el formado más común de glaucoma que afecta más a la población europea y caucásica.¹⁹⁻²¹

Un estudio de España ha tenido la cifra de la prevalencia de GPAA estimadas en un 2,1% y ha mostrado un 1,7% de la prevalencia de hipertensión ocular en la población, estas cifras son similares a los estudios realizados en la población de raza blanca.²²

Otro estudio longitudinal de Alemania ha analizado con un gran número de casos incidentes para investigar las distribuciones de sexo, de edad y de factores de riesgo del GPAA. Resulta que ha mostrado una tasa de incidencia y una prevalencia significativamente mayores en las hembras que los varones, además, la incidencia y la prevalencia del GPAA aumenta con el incremento de la edad.²³

1.5. Factores de riesgo del glaucoma de ángulo abierto

Numerosos estudios transversales han demostrado evidencia de los factores de riesgo para el glaucoma de ángulo abierto (GAA). Solo hay conclusiones firmes a partir de estudios poblacionales, longitudinales de cohortes, de factores de riesgo en el desarrollo del GAA.^{24,25}

1.5.1. Factores de riesgo para desarrollar glaucoma

a) Edad

Se señala en diversos artículos que el factor de riesgo se aumenta con la edad y los estudios longitudinales demuestran que el desarrollo del glaucoma está relacionado con la edad avanzada. Se señala en diversos artículos que el factor de riesgo se aumenta con la edad y los estudios longitudinales demuestran que el desarrollo del glaucoma está relacionado con la edad avanzada. A partir de los 40 años, la prevalencia de glaucoma

se multiplica por dos por cada década y se incrementa del riesgo entre el 4-6% al año.²⁴⁻

26

b) Presión intraocular elevada

Diversos estudios confirman que la presión intraocular (PIO) elevada y la fluctuación de la PIO están asociada con el aumento de incidencia y prevalencia de glaucoma. En la población caucásica de los estudios longitudinales, el riesgo de padecer glaucoma aumenta el 11-12% por cada mmHg de incremento de PIO; y en la población latina, este riesgo alcanza el 18%.^{7,21,25,26} La PIO elevada sigue siendo un factor de riesgo que no se puede ignorar, aunque las presiones oculares normales también pueden desarrollarse a glaucoma.²⁷ Hasta el día de hoy, la PIO es el único factor de riesgo modificable.

c) Raza/Etnia

La población afroamericana tiene mayor prevalencia del glaucoma que en la población latina, y varias veces mayor en la población caucásica^{15,17,27,28}.

d) Historia familiar de glaucoma

En los últimos años, los distintos loci y marcadores genéticos del glaucoma se han visto asociados con elevado PIO o la patología de GPAA.¹⁸ Por ejemplo: ABCA1, AFAP1, ARHGEF12, ATXN2, CAV1, CDKN2B-AS1, FOXC1, GAS7, GMDS, SIX1/SIX6, TMC01, y TXNRD2. Específicamente las mutaciones de Miocilina en el GPAA y las

variaciones de número de copias de TBK1 en Glaucoma normotensa (GNT) ilustran el potencial diagnóstico de las pruebas genéticas. Sin embargo, la contribución de la genética en la predicción del riesgo de glaucoma se ha limitado normalmente al conocimiento de los antecedentes familiares, ya que estas mutaciones solo ocupan el 6% de la población general.^{27,30} Se ha comprobado que los antecedentes familiares de glaucoma conllevan un riesgo relativo de 2,1 veces de estar asociados a un posible GPAA. Además, los pacientes con GPAA tienen antecedentes familiares positivo, y sus familiares de primer grado tienen un riesgo aproximadamente 9 veces mayor de desarrollo glaucoma.²⁹

e) Córneas delgadas

Según los resultados de dos estudios poblacionales, se demostraron que el adelgazamiento corneal por cada 40 μm aumenta la posibilidad de un 30 y un 41% de riesgo para desarrollar glaucoma.^{31,32}

f) Miopía alta

Un meta-análisis ha demostrado que las personas con miopía moderada y alta tienen un mayor riesgo de desarrollar un GPAA.³³ Un estudio transversal de población holandés mostró que la presencia de miopía mayor de -4 dioptrías presentaba un riesgo 2,3 veces mayor de desarrollar GAA.³⁴

g) Presión de perfusión ocular

Recientes estudios epidemiológicos y ensayos clínicos encontraron que una baja perfusión ocular estaba relacionada significativamente con la prevalencia de glaucoma, Aunque la importancia de estos factores no se ha determinado, existe una creciente evidencia de su papel en el desarrollo y / o progresión de glaucoma.³¹

h) Pseudoexfoliación

Los estudios que han analizado específicamente el síndrome pseudoexfoliativo que es un proceso generalizado de matriz fibrótica relacionado con la edad que tiene importancia porque aumenta el riesgo de desarrollar glaucoma.^{30,35,36}

i) Otros factores

Muchos otros factores podrían relacionarse con un alto riesgo para desarrollar glaucoma, tales como la hipertensión arterial descompensada, la presión arterial baja, la diabetes mellitus, la migraña, los anticonceptivos orales, la apnea obstructiva del sueño, el alcohol y el tabaquismo.^{37,38}

1.5.2. Hipertensión ocular a glaucoma como factores de riesgo y factores predictivos.

El estudio de “The Ocular Hypertension Treatment Study” (OHTS)³⁹ fue un ensayo aleatorio multicéntrico diseñado para identificar los factores de riesgo que predicen que sujetos con hipertensión ocular tienen más probabilidades de desarrollar pérdida del

campo visual y/o daño del nervio óptico debido al GPAA. En este estudio se presentaron los siguientes factores de riesgo en la gráfica (fig. 2):

| Factores de riesgo | Incidencia |
|---|--|
| Edad | aumento de un 26% de riesgo por década. |
| PIO | aumento de un 9% por cada milímetro de mercurio |
| La excavación papilar vertical y horizontal | aumento de un 19% de riesgo por cada 0,1 de excavación. |
| Desviación del patrón en el campo visual | aumento de un 13% por cada 0,2dB. |
| Córnea delgada | aumento de 2,04 veces el riesgo por cada 40 μm de adelgazamiento corneal. |

Figura 2. Los factores de riesgo que desarrollarían GPAA.

1.5.3. Factores pronósticos de progresión del glaucoma

a) Edad avanzada

La progresión del glaucoma es más rápida en las personas mayores y se relaciona significativamente con mayor riesgo en la edad avanzada.^{40,41}

b) Adelgazamiento de grosor central corneal

El Adelgazamiento de grosor central corneal era un factor de riesgo endeble para el pronóstico y la progresión del glaucoma en el Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT).⁴²

c) PIO elevada

Los estudios clínicos mencionan que el descenso de la PIO tiene un efecto positivo tanto en la iniciación como en la progresión del glaucoma. El “EMGT” ha demostrado

que el riesgo disminuye con cada mmHg de la presión intraocular, disminuyó un 10% de riesgo de progresión, tomando como referencia la PIO de la primera visita.³⁹ La fluctuación de la PIO en la progresión del glaucoma ha sido un factor impreciso y hace falta de una mayor investigación.⁴³

d) Hemorragias peripapilares

La existencia de hemorragias peripapilares se ha relacionado con un mayor riesgo de progresión del glaucoma en muy poco tiempo. Por lo tanto, la evolución y la exploración rutinaria de glaucoma debería detectar lo antes posible la presencia de hemorragias peripapilares.^{44,45}

1.6. Fisiopatología del glaucoma

El glaucoma es una neuropatía óptica caracterizada por el incremento progresivo del tamaño de la excavación del disco óptico, provocando una pérdida de células ganglionares retinianas y sus axones. La lesión es afectada también por el incremento de la presión intraocular, el daño de la malla trabecular y, probablemente, el factor isquémico del nervio óptico.^{3,46} Normalmente, el humor acuoso se produce por los procesos ciliares. La acumulación en la cámara posterior hace que aumente la presión y pasa hacia la cámara anterior a través de la pupila. El humor acuoso abandona el ojo, a través de las diferentes capas que constituyen la red trabecular, entra en el canal de Schlemm y sale del ojo mediante los canales colectores. Por lo tanto, la malla trabecular es la principal responsable de la resistencia a la salida del humor acuoso (fig. 3).

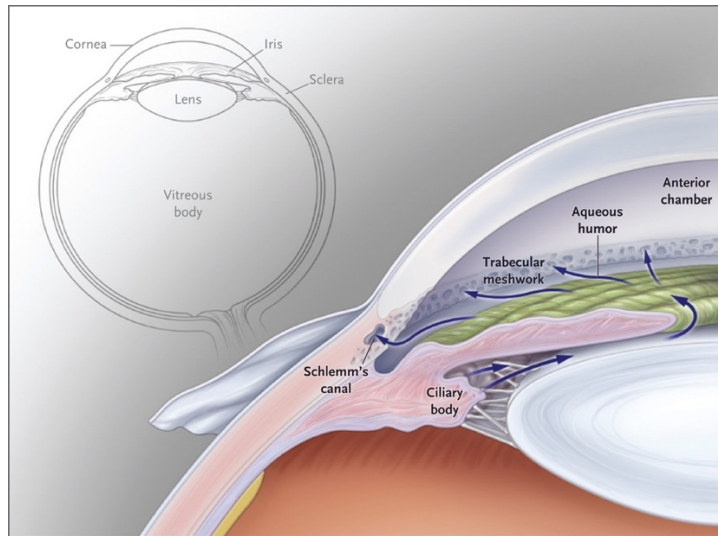


Figura 3. La circulación del humor acuoso²⁷

El glaucoma es un grupo de neuropatía óptica y hay varios mecanismos que contribuyen su desarrollo, por ejemplo: la mecánica, el deterioro de la microcirculación, la genética y las anomalías en la presión del líquido cefalorraquídeo.^{3,4}

Se cree que el estrés mecánico provocado por la PIO elevada se produce principalmente a nivel de la lámina cribosa, el punto en el que las fibras del nervio óptico penetran en la esclerótica posterior. Las fibras del nervio óptico forman los axones de las RGC, pero el estrés mecánico inducido por la PIO provoca el arqueamiento posterior y el adelgazamiento de la lámina, lo que interrumpe el transporte axonal. Como resultado, las RGC sufren una muerte celular apoptótica junto con la pérdida de tejido del borde neuroretiniano del disco óptico y el correspondiente agrandamiento del disco óptico.

En 1959, Harrington comentó por primera vez que el deterioro de la microcirculación es un factor para desarrollar el glaucoma.⁴⁸

En el caso del aumento de la PIO, la lámina cribosa se desplaza posteriormente, y se provoca una compresión de los capilares que irrigan el nervio óptico. Así que provoca un daño directo en las fibras nerviosas. Estudios posteriores han aportado más pruebas

de que las anomalías en la perfusión ocular pueden contribuir al desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa, especialmente en casos de PIO normal.

Las investigaciones más recientes también se han centrado en la posibilidad de que la baja presión del líquido cefalorraquídeo sea un mecanismo contribuyente a través de un gradiente de presión translaminar incrementado que puede exacerbar el hundimiento de la cabeza del nervio óptico.⁴⁹

2. Anatomía y vascularización relevante de áreas estudiadas

2.1. Anatomía y vascularización del nervio óptico

El nervio óptico o segundo par craneal se ubica en la parte posterior del ojo y se encarga de transmitir las sensaciones visuales desde la retina hasta el cerebro. La longitud es de aproximadamente 5 cm, y se divide en cuatro partes:^{50,51}

Primera parte: intraocular (1mm). Los axones de las células ganglionares de la retina van desde la papila óptica hasta la región postlaminar.

Segunda parte: intraorbitario. El nervio encapsulado en un cono formado por los músculos rectos del ojo queda inmerso en la grasa retroocular. El anillo fibroso que rodea el vértice de la órbita permite inserción a los músculos rectos (anillo de Zinn). En esta zona, el nervio se relaciona con la arteria oftálmica por arriba y con el ganglio oftálmico por fuera.

Tercera parte: intracanalicular. El nervio y la arteria oftálmica (cara inferior) atraviesan el foramen óptico. Las lesiones producidas por fracturas que exponen en peligro la base del cráneo y el vértice de la órbita son frecuentes.

Cuarta parte: intracraneal (10mm). Se encuentra ubicado entre el foramen y quiasma ópticos. Inferiormente se asocia con la tienda de hipófisis y el canal óptico de esfenoides; superiormente se asocia con la arteria cerebral anterior y la estría olfatoria medial; y lateralmente con la carótida interna.

La vascularización del nervio óptico está formada por los diferentes sistemas arteriales que están en cada una de estas divisiones anatómicas. Generalmente, podemos considerar que la parte anterior del nervio óptico (cabeza del nervio óptico anterior a la lámina cribosa) está irrigada por el anillo de Haller-Zinn, que es nutrida por las arterias ciliares posteriores cortas y los vasos coroideos; y la parte posterior del nervio óptico (posterior a la lámina cribosa) está nutrida por ramas piales de la arteria oftálmica.⁵²

2.2. Anatomía y vascularización de la mácula

La mácula obtiene una mayor relevancia en el globo ocular. Los anatomistas la describen como mínima área con la mancha de color amarillo que se encuentra en el interior de la retina. Esta zona del ojo tiene función como la visión de los detalles. Se encuentra la mácula en la zona posterior de la retina, ubicada entre las arcadas vasculares temporales, con un diámetro aproximadamente 5-6 mm centrada por la fovea y una capa de dos o más células ganglionares. Debido al contenido de pigmento

xantófilo (amarillo), esta área se considera como mácula luteína. Hay papel de actuar como antioxidante y ayudar a filtrar las longitudes de onda más azules, las cuales se corresponden con las más fototóxicas.⁵³

Podemos dividir la mácula en cuatro zonas que se explican detalladamente a continuación:⁵⁴

a) Fóvea

La fóvea se ubica en el centro de la mácula que corresponde con la visión central. La coloración es más oscura y el tamaño mide 1,5 milímetros aproximadamente. La oscuridad es a la causa de acumulación de las células del epitelio pigmentario. Además, en esta zona se encuentra mayor concentración de conos. La fóvea contiene una zona llamada zona avascular foveal que en las angiografías aparece más oscura debido a la ausencia de vascularización.

b) Foveola

La foveola se ubica en el interior de la fóvea, toma las medidas de 0,25 milímetros de diámetro y con altura de 130 μm , esta zona es bastante fina porque solo existen fotorreceptores, conos altamente actuados en ella. Esta zona genera una alta agudeza visual debido a los segmentos externos del cono que se alarga y tiene la función de unificar perfectamente de la luz.

c) Zona parafoveal

Es la zona de la retina con el mayor grosor, se dispersa 1,5 milímetros desde el centro de la fovea.

d) Zona perifoveal

Es el área rodeada de la zona parafoveal, se mide con unos 2,75 milímetros de diámetro.

La mácula está constituida por 10 capas que desde la más interna hasta la más externa son las siguientes:⁵⁵

- *Membrana limitante interna*: divide la retina del vítreo y está formada por las placas terminales de las células de Müller.

- *Capa de fibras nerviosas*: formada por los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico.

- *Capa de células ganglionares*: formada por células ganglionares incluyendo astrocitos, células endoteliales, células amacrinas, pericitos, etc. Esta capa está formada por más de la mitad de todas las células ganglionares de la retina y se dispersa hacia el vítreo para pasar a formar parte de la capa de fibras nerviosas de la retina.

- *Capa plexiforme interna*: formada por la sinapsis de las células bipolares, ganglionares y amacrinas con las células ganglionares.

-
- *Capa nuclear interna*: formada por los núcleos de las células bipolares, horizontales, de Müller y amacrinas.
 - *Capa plexiforme externa*: formada por la sinapsis entre los fotorreceptores y las células bipolares y horizontales.
 - *Capa nuclear externa*: formado por el núcleo de conos y bastones.
 - *Capa limitante interna*: constituye la zona de unión de Müller y los segmentos internos de los fotorreceptores.
 - *Capa de conos y bastones*: formada por los segmentos externos de los fotorreceptores incluyendo los discos de pigmentos visuales en su interior.
 - *Capa de epitelio pigmentario*: es una monocapa formada por los gránulos de melanina.

Desde las ramas más distales de las arterias ciliares cortas se inicia la vascularización macular y se considera la zona coroidea de mayor flujo sanguíneo y perfusión. Como contraste, la zona foveal es avascular, por lo que los conos de esta zona se nutren por la coriocapilar. La coriocapilar se disemina en toda la retina con excepción de la zona macular con la forma de panal de abeja. La mácula del 90% de la población se irriga por la arteria cilioretiniana, mientras que el 10% restante se nutre por la arteria central de la retina.^{55,56}

3. Métodos diagnósticos

La clave del diagnóstico es la detección de los morfológicos modificados en la cabeza del nervio óptico (CNO), la capa de fibra nerviosas y la pérdida de células ganglionares, aunque las anomalías estructurales de algunos pacientes se pueden detectar antes, el estudio funcional por campo visual sigue siendo un método de referencia.⁵⁷

3.1. Tonometría

La PIO es un parámetro clínico de base en el diagnóstico y el tratamiento del glaucoma. Actualmente, la PIO sigue siendo el factor de riesgo más estudiado. Es necesario conocer la PIO en cada paciente tanto para el diagnóstico como el objetivo de terapéuticas a alcanzar. Se recomienda que se establezca un rango de PIO objetivo como meta de tratamiento en el momento del diagnóstico. Existen varios tipos de tonometría, entre ellas, la tonometría de aplanación y tonometría de indentación.⁵⁸

El tonómetro de Perkins (fig. 4) es la herramienta de aplanación que se utiliza en el presente trabajo. Este tonómetro de aplanación portátil permite realizar la tonometría sin la necesidad de utilizar la lámpara de hendidura. Es un instrumento muy útil en pacientes que no se le pueden medir con la lámpara de hendidura por presentar dificultad en la movilidad, como en caso de pacientes encamados o que estén en el quirófano.



Figura 4. Tonómetro Perkins.⁵⁹

La tonometría de aplanación de Goldmann ha sido considerada como la referencia para medir la PIO clínicamente, la precisión de los parámetros realizados con el tonómetro Perkins es prácticamente comparable con la tonometría de Goldmann.⁵⁹

3.2. Gonioscopía

La gonioscopía es una prueba de diagnóstico que se realiza para determinar si el ángulo irido-corneal donde se une el iris y la córnea es abierto o cerrado. La meta principal de esta prueba es detectar anomalías angulares, por lo tanto, es una de las mejores técnicas para conocer si un glaucoma es de ángulo abierto o de ángulo cerrado.

Existe varias clasificaciones de ángulo irido-corneal, la más utilizada fue la clasificación creada por Shaffer.⁶⁰ Esta clasificación utiliza una medida indirecta de la amplitud angular para la visualización de las estructuras angulares. Para realizar correctamente la prueba del ángulo iridocorneal, debe tener en cuenta intentar no haga

la fuerza con la lente contra la córnea para que no modificar la amplitud del ángulo. Cuando la lente se ubica en la posición sobre las estructuras del ángulo irido-corneal, podemos definir la amplitud angular mediante el resultado de la gonioscopía indirecta.

La clasificación de Shaffer (fig. 5) puede dividir los siguientes grados⁶¹ según la anatómica ángulo irido-corneal y se muestra en la siguiente tabla:

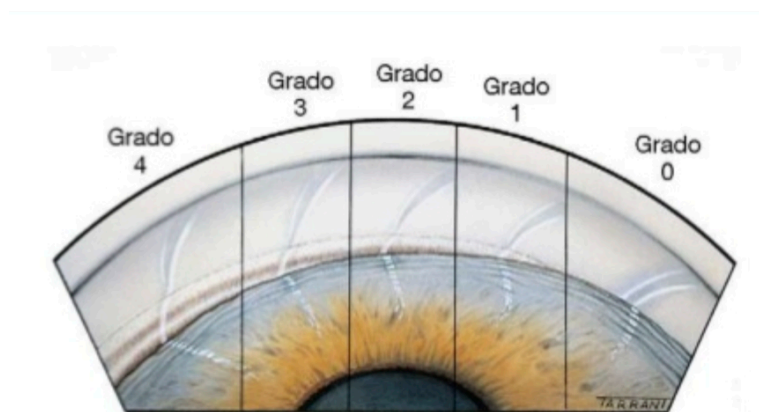


Figura.5 La clasificación de Shaffer.⁶¹

| Clasificación | Ángulo irido-corneal (grados) | Ángulo irido-corneal (forma) | Características |
|---------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Grado 4 | 35-45 | Ángulo máximo | Se observa fácilmente la estructura cuerpo ciliar. |
| Grado 3 | 25-35 | Ángulo abierto | Se visualiza como mínimo el espolón escleral. |
| Grado 2 | 20 | Ángulo moderadamente estrecho | Se identifica el trabeculum. |

| | | | |
|---------|----|---------------------|---|
| Grado 1 | 10 | Ángulo muy estrecho | Se identifica la línea de Schwalbe y en algunos la parte superior del trabeculum. |
| Grado 0 | 0 | Ángulo cerrado | No se pueden visualizar las estructuras angulares. |

3.3. Paquimetría

El grosor central corneal (GCC) es un parámetro que influye la exactitud de la mayoría de los tonómetros. En cuando las córneas más delegadas o finas, la PIO tiende a subestimarse. Por lo tanto, el GCC más fino se relaciona con un mayor riesgo que hipertensión ocular se convierte en glaucoma y presenta alto riesgo de progresión del glaucoma en modelos multivariantes. Sin embargo, no hay pruebas sólidas de que el GCC sea un factor de riesgo independiente. Los algoritmos de corrección de la PIO basados en el GCC no están validados y deben evitarse.⁷

3.4. Campo visual

La prueba de campo visual es un estudio que detecta el daño funcional de los pacientes glaucomatosos. La publicación de Traquiar et al⁶² ha demostrado que el campo visual es como una isla de visión rodeada por un mar de ceguera que corresponde a la mancha ciega. La fovea es el punto máximo en la isla de visión y se disminuyen hacia la periférica. Esta isla de visión se extiende 60° hacia el sector superior y nasal, 70°-75°

hacia el sector inferior y 100°-110° hacia el sector temporal. En general hay dos tipos de perimetría: cinética y estática.⁶³

Perimetría cinética: se realiza mayoritariamente con el perímetro de Goldmann (fig. 6), aunque también se han utilizado el perímetro Humphrey Field Analyzer.⁶⁴ Este tipo de perimetría se basa en emplear un estímulo de intensidad fija en un punto de la periferia que no puede ser percibido por el individuo a examen y se mueve a una velocidad aproximada de 4° por segundo hacia el punto de fijación, parándose en la zona donde el sujeto examinado puede visualizarlo. Este proceso se repite en los distintos meridianos separando 15° hasta completar los 360° del campo visual. Al finalizar la exploración, el examinador conecta los distintos puntos entre sí, dibujando una isóptera que se corresponde al estímulo realizado.



Figura 6. Campímetro de Goldmann.⁶⁴

Perimetría estática (fig. 7): es el que presenta estímulos de luminancia variable en el mismo sitio para obtener el umbral de sensibilidad en cada punto del campo visual del sujeto. A mayor número de puntos evaluados, mayor número de respuestas serán encontradas y cuantificadas. Tras la examinación de aproximadamente 80 puntos, el paciente disminuye significativamente la precisión y consistencia de sus respuestas al estímulo, provocando lo que se conoce como efecto fatiga. La perimetría automatizada convencional emplea la perimetría estática en la examinación del campo visual.⁶⁵



Figura 7. Campímetro estático.⁶⁵

3.5. Diagnóstico estructural en glaucoma.

Realmente, la exploración de biomicroscopía y las fotografías fueron los métodos principales de estudio para valorar la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras peripapilar.⁶⁶ A día de hoy, estos métodos siguen siendo necesarios, sin embargo,

presentan dos defectos: la variabilidad interobservador y la dificultad para la valoración de cambios a lo largo del tiempo.

El avance de la tecnología de imagen ha permitido inventar los nuevos instrumentos, no solamente para evitar estas dificultades, sino también para valorar el daño estructural. El más utilizado es la tomografía de coherencia óptica (OCT), que es el método que permite, de manera objetiva, la evaluación tanto cuantitativa como cualitativa de los parámetros de la cabeza del nervio óptico, la capa de fibras nerviosas peripapilar y las células ganglionares maculares.⁶⁷

3.6. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

El acrónimo inglés de OCT es “tomografía de coherencia óptica”. El OCT es un estudio de imágenes sencillo, no invasiva y más utilizado para la exploración en detalle de las partes del nervio óptico, la retina y restantes estructuras oculares.^{67,68} Recientemente, la exploración por imagen ha constituido uno de los elementos de mayor desarrollo en el diagnóstico médico, porque son herramientas revolucionarias que permiten la visualización directa in vivo de tejidos.

La primera OCT de retina fue realizado en el año 1989 por David Huang en el laboratorio de James Fujimoto.⁶⁹ Cinco años después de la primera imagen obtenida con OCT (1994), la tecnología inició su carrera imparable hasta convertirse en lo que conocemos actualmente, al cambiar de manos la patente registrada a Carl Zeiss Meditec. En 1995 Fercher adquirió las primeras imágenes patológicas de la retina, con un

prototipo basado en un biomicroscopio de lámpara de hendidura modificado.^{70,71} En 1996, se inventó la primera OCT disponible comercialmente, el OCT 100.⁷² El OCT 200 fue introducido en el año 2000. A parte de este momento, el OCT se convirtió en una prueba estándar de atención en oftalmología.

Las primeras OCT utilizaban la detección en el dominio del tiempo (TD-OCT), tenían una fuente de luz con una baja coherencia y un interferómetro con un brazo de referencia de barrido. Unos años después, para disminuir el tiempo de captura de las imágenes, apareció el OCT dominio de espectro (SD-OCT) en el año 2001. En el mismo tiempo, el grupo de Wojtkowsk y se tomaron las primeras imágenes por SD-OCT.⁷³ La ventaja del SD-OCT respecto al TD-OCT, muestra una mejora técnica, siendo capaz de escanear un área con alta velocidad, lo que permite obtener imágenes de más alta definición, y menor artefactos por movimientos.⁷⁴⁻⁷⁶ Después de los años, la OCT fue mejorando en resolución como el actualmente existente del HD-OCT (tomógrafos de coherencia óptica de alta definición) que es de dominio spectral o fourier.^{77,78}

Recientemente, swept-source OCT (SS-OCT) es la nueva generación de OCT y ha sido introducido comercialmente. El SS-OCT de fuente barrida utiliza una longitud de onda más larga (generalmente 1050 nm) en comparación con la SD-OCT (840 nm).⁷⁹ Las investigaciones mostraban que con el SD-OCT, era difícil obtener imágenes de estructuras profundas.⁸⁰⁻⁸³ El SS-OCT tiene capacidad de escanear a más profundidad, con mayor velocidad y puede adquirir escaneos de amplia visión de alta calidad que

contienen una gran área del polo posterior, incluyendo tanto el disco óptico como la mácula.^{84,85}

La aplicación del OCT también se ha extendido recientemente a la angiografía con la medición del flujo sanguíneo. Las técnicas de realizar angiografía OCT se han comercializado últimamente y muchos estudios están investigando la relación entre el flujo sanguíneo y el glaucoma.⁸⁶

3.6.1. La teoría de la tecnología OCT.

La manera más intuitiva para entender el funcionamiento del OCT es desde la ecografía, porque el funcionamiento de ambas es análogo, son la medición de la latencia y la intensidad de la onda que se refleja tras hacer afectar una sentenciada onda sobre un tejido.

Podemos entender la OCT como dos ultrasonidos en dos direcciones, A-scan se considera que se ha obtenido un registro axial; B-scan se obtiene con múltiples A-scans que desplaza el haz incidido sobre el tejido y es un corte transversal. De la misma forma, múltiples B-scans en paralelo genera un cubo tridimensional, donde se encuentra toda la información del tejido sobre el que hemos incidido la radiación en profundidad.

El OCT se basa en la interferometría de baja coherencia que acorta la distancia en micras gracias a la utilización de las fuentes de luz de banda ancha (fuentes que emiten luz en una amplia gama de frecuencias).

El aparato está formado por el interferómetro de Michelson y por un láser diodo hiperluminiscente.⁸⁷ Mediante una fibra óptica, el láser de diodo proyecta un haz de luz de baja coherencia con una longitud de onda que mide cerca al del infrarrojo, de 820 a 840 nm. Esta longitud de onda cercana al infrarrojo es idónea para estudiar los tejidos gracias a su limitada absorción por los mismos. Este haz de luz coherente es guiado hacia un espejo divisorio que lo refleja de manera parcial y lo fracciona en dos haces de la misma longitud de onda, un haz de referencia y un haz de exploración. Este último es el que entrará en contacto con la microestructura de los tejidos que queremos investigar y se reflejará con diferente retraso según el grosor y la distinta reflectividad de los mismos. El haz de referencia se maneja desde el espejo divisorio hacia un espejo de referencia, que varía su posición en función del haz de exploración con la misión de uniformar ambos haces. Estos dos haces, que proceden uno de la retina y el otro del espejo de referencia, combaten entre sí creando unas “interferencias” que se derivan en una imagen captada por un detector fotosensible. El detector toma la medida de la potencia de los haces de luz y por tanto los dos retrasos, el retraso sufrido por las ondas de exploración tras la realización del tejido explorado, y el retraso inducido artificialmente por el espejo en el haz de referencia. El fenómeno de interferencia se manifiesta sólo cuando la longitud del camino recorrido por los haces de referencia y de exploración presentan el mismo retraso. Se puede decidir la distancia a la que está la estructura de la retina que encaja con el reflejo que proviene del espejo de referencia, ya que se conoce la distancia donde se encuentra el espejo de referencia. La señal eléctrica conseguida es incrementada, filtrada, transformada a formato digital y

acumulada en un ordenador, el cual recopila según la diferente reflectividad de los tejidos en diferentes colores.

Aunque anteriormente la OCT más ampliamente utilizado ha sido el Strauss OCT, actualmente SD-OCT ha sustituido su lugar. Comparando el TD-OCT y la SD-OCT, el espejo de referencia está fija y permite mayor velocidad de captación sin influir los elementos mecánicos. Estos aparatos buscan obtener la imagen en profundidad del tejido simultáneamente en todos los puntos, empleando en el brazo de referencia un espejo de referencia estacionario. La interferencia entre los reflejos de la muestra (retina) y la referencia es separada espectralmente y capturada por una cámara de línea. Después de reflejarse el haz en el tejido, pasa por un colimador que difracta los rayos, estos se dividen según su frecuencia y todos ellos son captados a la vez por un dispositivo de carga acoplada (CCD). El CCD está formado por múltiples fotorreceptores y cada uno es sensible a una determinada frecuencia. Mediante la modificación de Fourier, se puede medir la profundidad de la que procede la radiación, de acuerdo con el teorema de Wiener-Khintchine, que establece la relación entre la función de correlación y la densidad de poder espectral, sin necesidad de movimiento del espejo de referencia. Como hemos dicho anteriormente, la combinación de múltiples A-scans nos permite adquirir los cortes y los cubos tridimensionales (fig. 8).^{88,89}

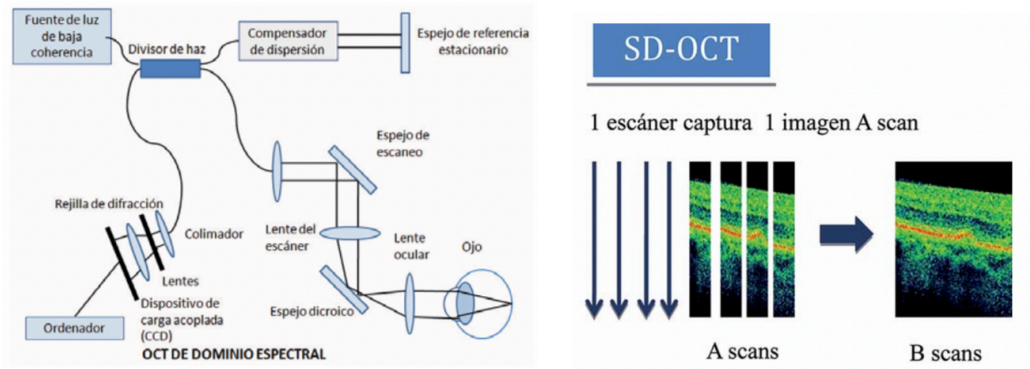


Figura 8. Funcionamiento de SD-OCT.⁸⁹

Los SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering) y Cirrus (Carl Zeiss Meditech) son los modelos comerciales más utilizados en el mundo. (figs. 9 y 10)



Figura 9. SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering).⁹⁰



Figura 10. HD-OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditech).⁹⁸

3.6.2. SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering)

El SD-OCT Spectralis (fig. 9) está formado por la unión de un OCT de dominio espectral y un oftalmoscopio láser confocal de barrido con un sistema de fijación ocular láser.

Las principales características técnicas de SD-OCT Spectralis se presentan en la **tabla 1**.⁹⁰

En la realización del estudio que se empleó el protocolo de Glaucoma Module Premium Edition y el protocolo de segmentación macular automática.

Protocolos de estudio de Glaucoma Module Premium Edition

El SD-OCT ha permitido entender más en profundidad el conocimiento anatómico de las estructuras del nervio óptico, reforzado la delimitación del margen de la CNO.^{91,92}

La mayoría de las herramientas comerciales para detectar el daño estructural del glaucoma se basan en la evaluación de la CNO y la RNFL. Al contrario, el Glaucoma Module Premium Edition (GMPE)⁹³ del software versión 6.0 de SD-OCT Spectralis que incluye un sistema de posicionamiento anatómico (APS), que determina con precisión el tejido del borde neuroretiniano midiendo la distancia mínima entre la abertura de la membrana de Bruch (BMO) y la membrana limitante interna (ILM).^{76,94}

La evaluación de la apertura de la membrana de Bruch y la anchura del borde mínimo (BMO-MRW) proporciona la medición más precisa desde el punto de vista geométrico del borde neuroretiniano (fig. 11). El software segmenta automáticamente los 48 puntos BMO de los 24 B-scan radiales, así como la ILM (fig. 12-A-1). Los parámetros de BMO-MRW se calcularon el tejido del borde neuroretiniano midiendo la distancia mínima entre la abertura de la BMO y ILM. Además, se calcula el parámetro global de BMO-MRW, así como los cuatro parámetros regionales de BMO-MRW de 40° (superotemporal, inferotemporal, superonasal e inferonasal), uno de 90° (temporal) y uno de 110° (nasal) (fig.12-B-1). La medición del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFLT) se obtuvo a través de las exploraciones circulares peripapilares de 768 A-scans con los diámetros de círculo de 3,5 mm, 4,1 mm y 4,7 mm y subtendidos 12°, 14° y 16°, respectivamente (fig.12-A-2).⁹⁴

Todas las orientaciones eran relativas al eje de la fovea a la BMO. El estudio de Chauhan et al. ha demostrado que BMO-MRW del SD-OCT Spectralis es capaz de

diferenciar ojos sanos y ojos glaucomatosos e indicaron que el valor global de BMO-MRW muestra el mejor rendimiento diagnóstico.⁹⁵

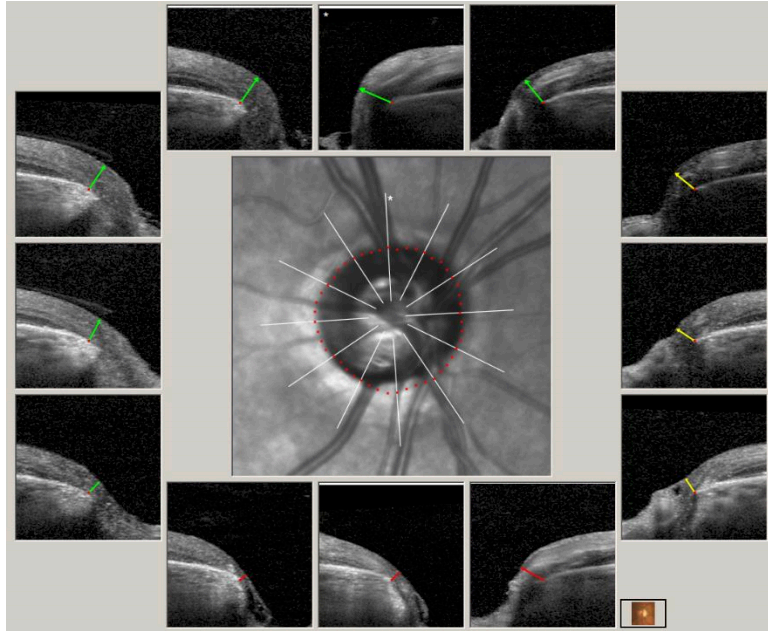


Figura 11. Medida parámetro “BMO-MRW”

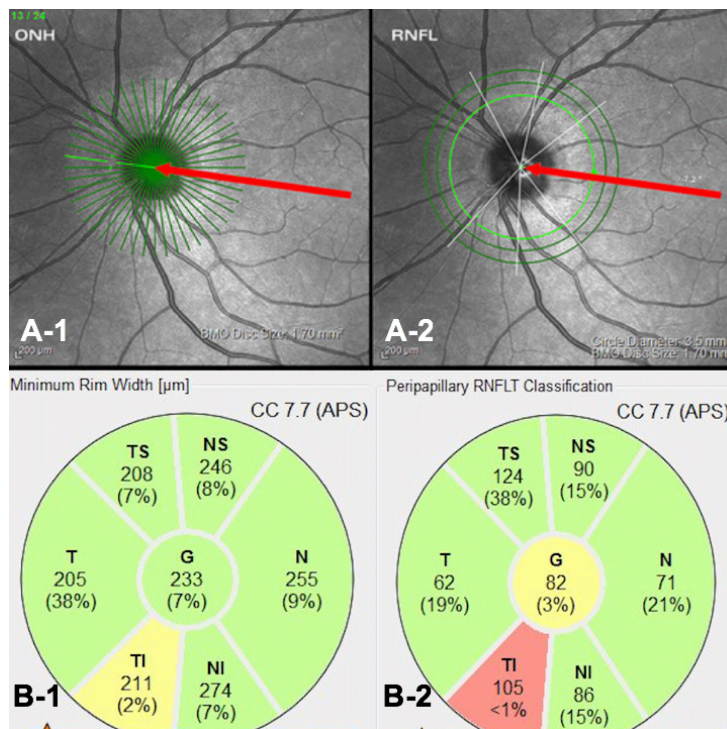


Figura 12. Los parámetros de BMO-MRW y RNFLT

Protocolos de estudio de la mácula⁹⁶

El SD-OCT Spectralis presenta múltiples protocolos para el estudio de la mácula y en esta investigación se utilizó el protocolo “dense” para el escaneo macular. La segmentación macular automática de cada capa de la retina permite obtener valores del grosor en nueve sectores maculares explicados en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (fig.13).

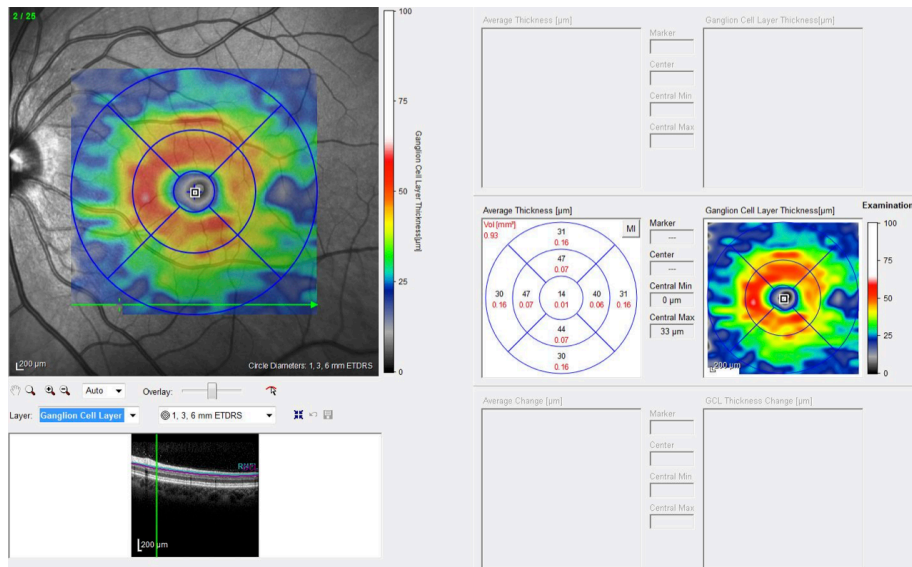


Figura 13. Mapa de grosores de una de las capas maculares segmentadas.

Últimamente, Heidelberg Engineering ha creado un nuevo software para SD-OCT Spectralis que permite la segmentación automática de la capa macular y el análisis del grosor de cada una de las capas de la retina de manera individual (fig.14): grosor retiniano total, la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL), la capa de células ganglionares maculares (mGCL), la capa del plexiforme interna macular (mIPL), la capa del nuclear interna macular, la capa del plexiforme externa macular, la capa del

nuclear externa macular, epitelio pigmentario de la retina (EPR) y capa de fotorreceptores.^{96,97}

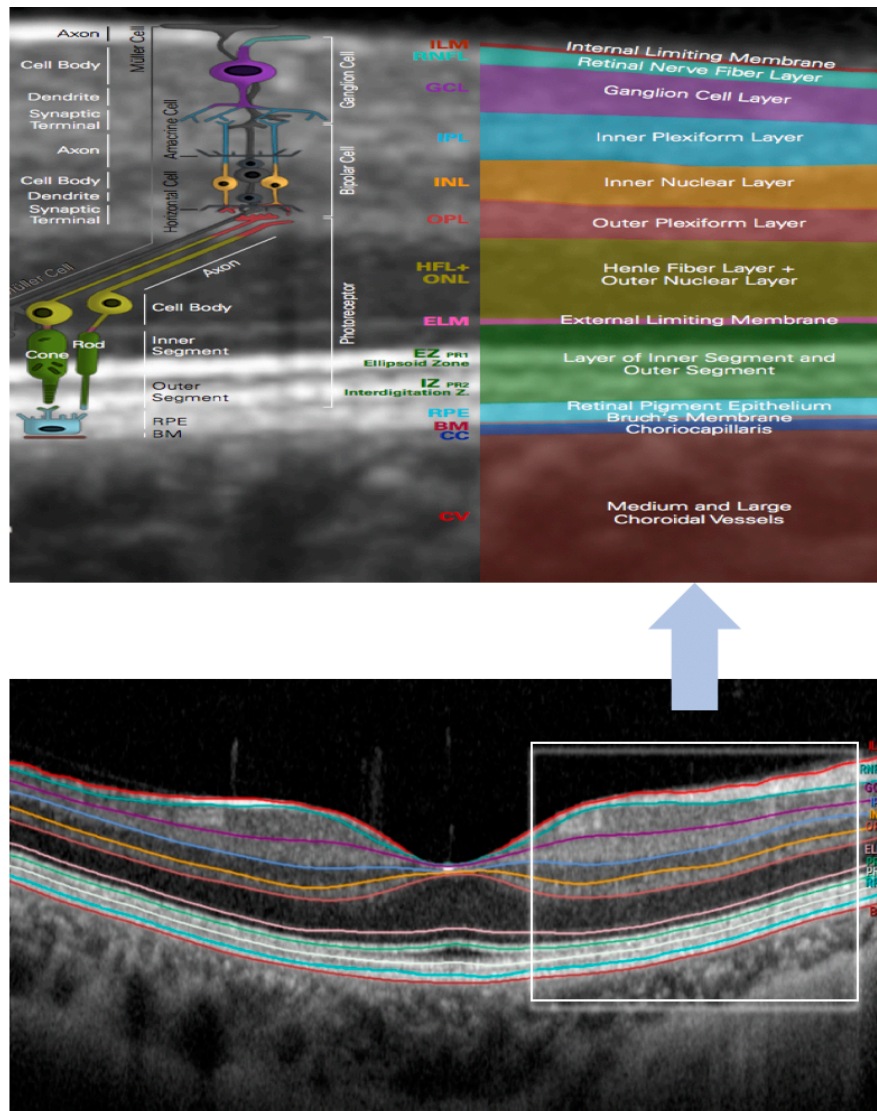


Figura 14. Tomografía de coherencia óptica obtenida y segmentada automáticamente mediante SD-OCT Spectralis.

El SD-OCT Spectralis es el único que permite estudiar cada capa de la retina de manera individual. Se utiliza la edición de software más actualizada de la segmentación

macular en la que se consiguió una gran mejoría para el reconocimiento de las distintas capas de la retina y sus límites.

Los resultados obtenidos son estudiados a partir de las imágenes con la versión 6.0 del software de segmentación en el presente trabajo. Además, cabe acentuar que ningún ajuste manual fue realizado a posteriori tras obtener dichas imágenes.

En este trabajo, cuando se realizó la obtención de las imágenes no había una normativa base incluida en el aparato con la que poder determinar si los resultados que se obtuvieron eran patológicos o no.

3.6.3. Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditech)

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

Las principales características técnicas de HD-OCT Cirrus se presentan en la **tabla. 1**.⁹⁸

En nuestro trabajo se empleó el Cirrus HD-OCT con el Software Versión 6.0.2.81, que permite implantar el análisis tanto papilar como macular, establecido mediante un protocolo del análisis de célula ganglionar macular.

Protocolos de estudio de la capa de fibras de nerviosas peripapilar y la cabeza de nervio óptico

El protocolo la capa de fibras de nerviosas peripapilar y la CNO.⁹⁹

Cubo de disco óptico 200x200: crea a través de una cuadrícula de 6 mm un cubo de datos y se obtiene unas 200 tomografías lineales horizontales que componen, a su vez, en 200 tomografías A cada una. El cubo de disco óptico 200x200 presenta las mismas dimensiones de tomografía que presenta el cubo macular 200x200, a excepción de que no se obtiene tomografías de alta definición y el objetivo de fijación se desplaza para que el centro de nervio óptico se mueva al centro del patrón de la tomografía. Además, la superposición del patrón de tomografía consiste en la cooperación de los anillos concéntricos que alinean el disco óptico.

El análisis de pRNFL y CNO permite reconocer el área que puede ser de interés clínico comparando el grosor medido de pRNFL y CNO con los datos relacionados a la edad de estos en la Normative Database. (fig. 15)

RNFL y ONH:Optic Disc Cube 200x200

OD ● ● OS

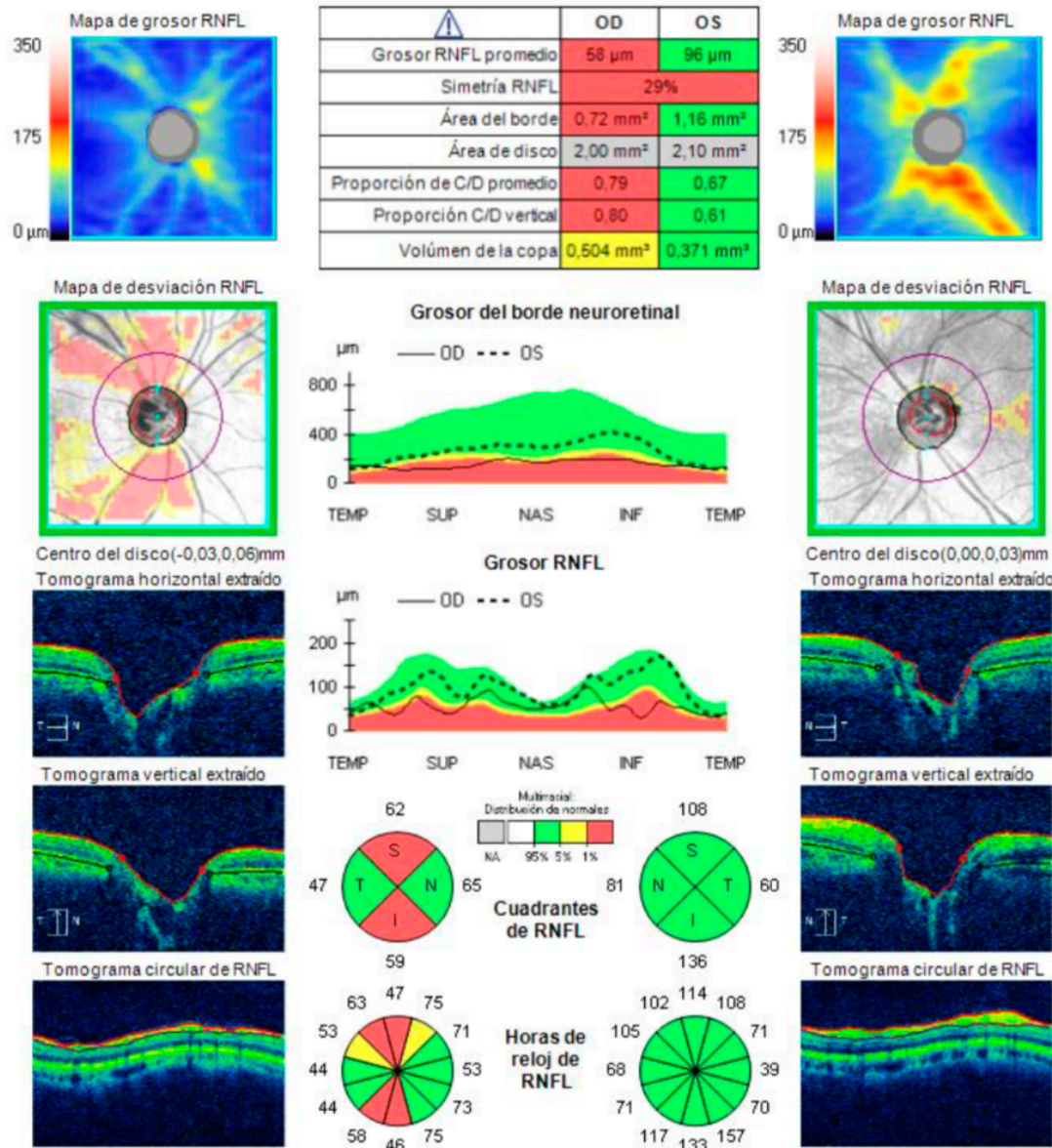


Figura 15. Ejemplo de análisis de pRNFL y CNO con Cirrus HD-OCT en paciente con glaucoma ojo derecho.

Protocolos de estudio la mácula

El protocolo macular, se usa para el estudio de la análisis de célula ganglionar.¹⁰⁰

Cubo macular 512x128: Crea un cubo de datos a través de una cuadrícula de 6 mm obtenido una serie de 128 barridos lineales horizontales compuestos, a su vez, de 512 barridos A cada uno. Además, se obtiene primero una tomografía de retículo objetivo de alta definición. Cada tomografía de alta definición se compone de 1024 barridos A.

(fig.16)

El análisis de grosor de la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna macular mediante Cirrus HD-OCT versión 6.0.2.81 consiste midiendo la suma de grosor de ambas capas (mGCIPL) utilizando los datos de la imagen obtenida mediante el cubo macular, que en nuestro estudio se usó el cubo de 512x128. Entonces, se comparó con la base de datos estándar que presentaba el software del aparato.

Análisis de células ganglionares: Macular Cube 512x128 OD ● ● OS

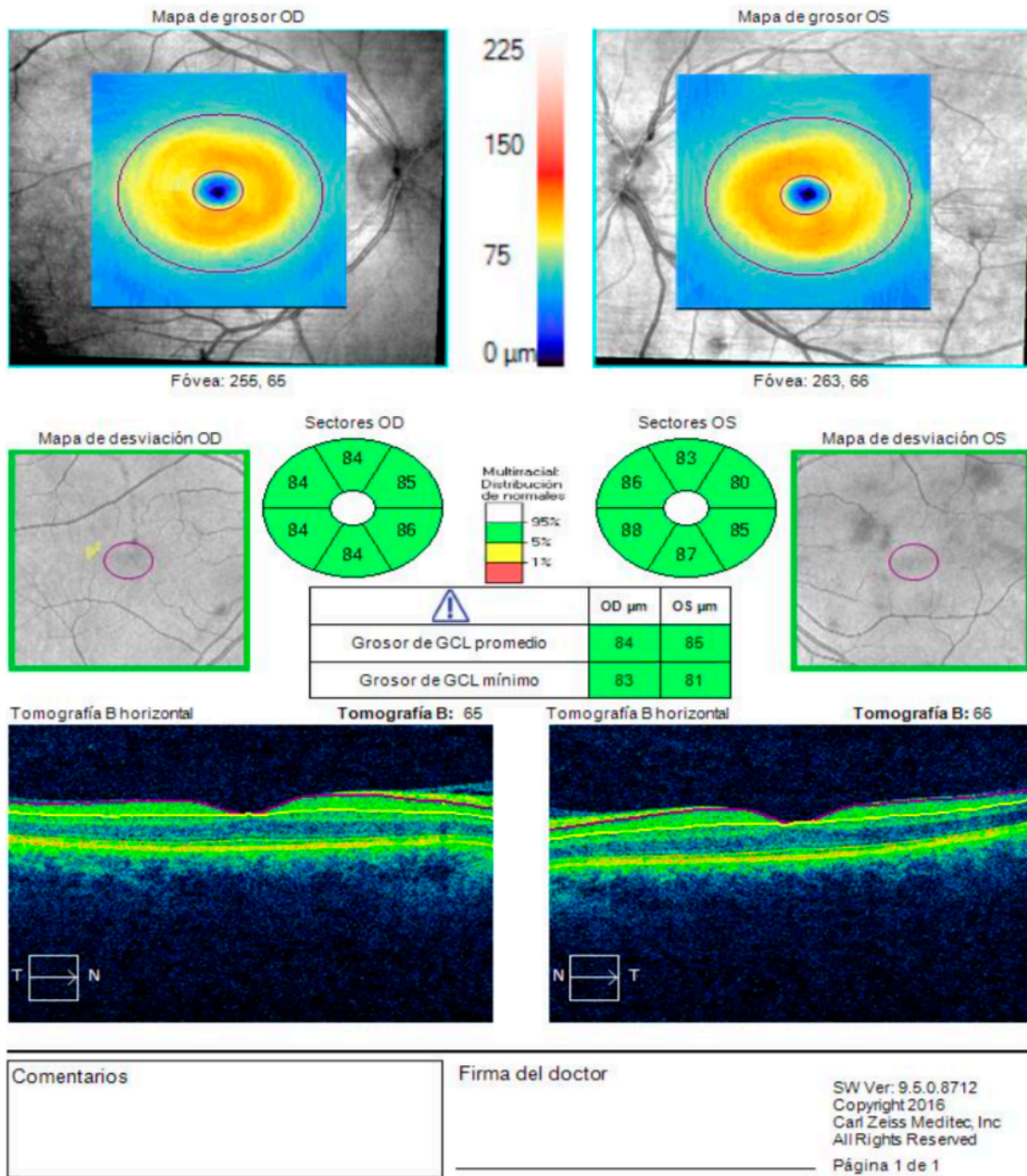


Figura.16 Ejemplo de análisis de células ganglionares macular (ACG) con Cirrus HD-OCT en control sano.

3.6.4. Artefactos del SD-OCT

El SD-OCT es un instrumento más empleado para ayudar a los oftalmólogos y optometristas en el diagnóstico del glaucoma y vigilar su progresión. Los artefactos podrían influir en los resultados por lo que es importante detectar las consecuencias en el manejo de los individuos con glaucoma. De esta manera, es necesario saber discriminarlos y obviarlos dentro de lo posible, porque la baja calidad de las imágenes puede afectar a la capacidad de la OCT de diagnosticar el glaucoma y monitorizar su progresión.¹⁰¹⁻¹⁰³

Menciona los principales artefactos del OCT:

Mala agudeza visual: puede obstaculizar con la colaboración del paciente durante la investigación.

Ojo seco: es frecuente el cambio de las condiciones de la superficie ocular en los pacientes que están tratados con medicamentos antiglaucomatosos y puede influir a la calidad de la tomografía adquirida, disminuyendo la medida de espesores. Hay que tener cuenta los altos falsos positivos en la detección o presión del glaucoma. Se puede pedir al paciente a parpadear justo antes de la obtención de la imagen o aplicar unas gotas de lagrimas artificiales antes de la captura de imagen.

Diámetro pupilar < 2 mm: Los HD-OCT Cirrus y Spectralis, según estudios hechos anteriores, es posible aplicar tomografías en pupilas que midan más de 2 mm sin encontrar diferencias significativas en el espesor de la RNFL peripapilar antes y

después de la dilatación de la pupila. Por lo tanto, si se encuentran artefactos en pupilas de tamaño normal, se puede dilatar para disminuir la variabilidad.

Presencia de catarata: Cuando aumenta la severidad de la catarata es más posible que en la exploración se obtenga al menos un artefacto porque baja la intensidad de la señal. Es frecuente también en el glaucoma, ya que ambas son enfermedades de alta prevalencia en la población de edad avanzada. Es mejor ajustar el alineamiento de la cámara para posicionar el rayo de luz hacia la zona de menor opacidad. Sin embargo, en otras ocasiones solo se podría corregir mediante la cirugía de cataratas.

Miopía elevada: Consideramos que hasta el 50% de los miopes de moderado a alto grado tendrán anomalía de los resultados de OCT. Es un problema real, porque los pacientes con miopía tienen alto riesgo de desarrollar glaucoma y, por tanto, las mediciones exactas de la RNFL peripapilar son importantes.

Opacidades vítreas: A medida que obstaculicen el barrido, pueden producir pérdidas focales de señal provocando un defecto en la medición que, dependiendo de la zona, podría presentar un falso adelgazamiento de la RNFL peripapilar. Se tendría que analizar la imagen capturada y verificar ha sido correcta la segmentación en todo el escaneado. A veces, se puede corregir pidiendo al paciente que mueva los ojos antes de fijarlos para el escaneo.

3.6.5. Comparación de sistema SD-OCT

El alto coste de esta herramienta dificulta la obtención de varios aparatos en cada centro y la comparación entre distintos sistemas y aparatos comerciales ha fomentado un gran interés. Esta comparación permite evaluar los resultados obtenidos de los distintos ojos explorados por diferentes sistemas, pudiendo analizar si las distintas medidas son debidas a los cambios reales o a los diferentes sistemas.

Mayoritariamente estos sistemas se han empleado para valorar el grosor retiniano y nervioso, por lo que estas zonas han sido el centro de la mayor parte de los estudios comparativos realizados hasta la actualidad.¹⁰⁴

A continuación, se menciona los detalles técnicos de los dos instrumentos OCT disponibles en el mercado utilizados se muestran en **tabla 1**.

Tabla 1. Características técnicas de Cirrus y Spectralis SD-OCT y detalles del protocolo de adquisición de cada dispositivo.

| | Cirrus | Spectralis |
|---|--------------------|-------------------|
| Fabricante | Carl Zeiss Meditec | Heidelberg Eng. |
| Velocidad A-scan (por segundo) | 27,000 | 40,000 |
| Longitud onda (nm) | 840 | 870 |
| Resolución axial máxima (μm) | 5 μm | 4-7 μm |
| Resolución transversal (μm) | 15 micras | 14 micras |
| Patrón de escaneo | 512 \times 128 | 512 \times 49 |
| Area de escaneo macular | 6 x 6 mm | 6 x 6 mm |

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo.^{2,5} Debido a que el glaucoma es una enfermedad tratable, el diagnóstico precoz y el seguimiento adecuado son cada día más importantes. Además, teniendo en cuenta que su prevalencia aumenta con la edad, el progresivo envejecimiento de la población hace que las cargas económicas directas e indirectas asociadas al glaucoma aumenten cada año.¹⁰⁵

La Tomografía Coherencia Óptica (OCT) se ha convertido en una herramienta fundamental para la evaluación de diversas enfermedades de la retina y en particular el glaucoma.

El daño del glaucoma está relacionado principalmente con las células ganglionares.^{106,107} Por lo tanto, la segmentación de la capa macular mediante OCT nos permite analizar directamente la capa de células ganglionares por separado y observar directamente el lugar del daño. De hecho, la segmentación de mGCIPL puede identificar cambios y diagnosticar correctamente el glaucoma con una sensibilidad similar a la del RNFL o los parámetros de la cabeza del nervio óptico (CNO).^{12,108}

Recientemente, los estudios han demostrado la mejor capacidad diagnóstica en glaucoma utilizando la apertura de la membrana de Bruch y la anchura del borde mínimo del anillo (BMO-MRW) y con alta asociación de los parámetros funcionales en comparación con los parámetros convencionales del borde.^{95,109}

La BMO-MRW también mostró una alta reproducibilidad, similar a los parámetros de grosor del RNFL, y una independencia de los cambios de la presión intraocular (PIO) interindividual.¹¹⁰

El alto coste de esta herramienta dificulta la obtención de varios aparatos en cada centro y la comparación entre distintos sistemas y aparatos comerciales ha fomentado un gran interés. Esta comparación permite evaluar los resultados obtenidos de los distintos ojos explorados por diferentes sistemas, pudiendo analizar si las distintas medidas son debidas a los diferentes sistemas.

En este estudio, determinamos si dos marcas de la OCT de dominio espectral utilizada y sus respectivos programas de BMO-MRW, RNFL peripapilar y la segmentación de macular presentan diferente capacidad diagnóstica. Además, se realiza una evaluación entre los diferentes estadios del glaucoma.

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que compara dos sistemas de OCT diferentes y evalúa la capacidad diagnóstica con sus respectivos programas de BMO-MRW, RNFL peripapilar y segmentación de la capa de la mácula.

Sin embargo, la comparación entre ambos sistemas a nivel del BMO-MRW, RNFL peripapilar y la capa macular conjunto no se ha realizado en ningún estudio, por lo que es necesario comparar la rentabilidad diagnóstica de nuevos parámetros en un número suficientemente grande de pacientes y controles, tanto sanos como pacientes de los diferentes estadios del glaucoma, intentando simular los pacientes que se hallan en la consulta oftalmología de un hospital del tercer nivel.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El empleo del sistema SD-OCT Spectralis con los softwares nuevos permite obtener imágenes de segmentación automática de la capa macular, valorar la apertura de la membrana de Bruch y la anchura del borde mínimo y obtener el grosor de fibras nerviosas de la retina peripapilar, permitiendo la evaluación capacidad diagnóstico más completo de ojos respecto a los sistemas HD-OCT Cirrus.

En aquellos pacientes en los que la evaluación es posible con ambos sistemas, no deberían existir diferencias significativas en la rentabilidad diagnóstica, en la valoración del nervio óptico ni en el análisis de la segmentación macular, tanto en ojos sanos como en aquellos que presenten patología o entre las diferentes estadios del glaucoma.

OBJETIVOS

Con el fin de verificar esta hipótesis se han desarrollado los siguientes objetivos:

1. Seleccionar de una muestra poblacional para la realización de un estudio transversal que incluya tres grupos de clasificación diagnóstica: sujetos normales, glaucoma incipiente y glaucoma moderado.
2. Comparar los parámetros obtenidos por los instrumentos de diagnóstico estructural SD-OCT Spectralis y HD-OCT Cirrus, tanto los relacionados con la cabeza del nervio óptico, como la apertura de la membrana de Bruch y la anchura del borde mínimo (BMO-MRW), los de capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) peripapilar y las variables obtenidas con los software de segmentación automática de la macular entre los distintos grupos de estudio: controles sanos, glaucoma incipiente y glaucoma moderado.
3. Evaluar la concordancia entre los valores de grosor de RNFL peripapilar y GCIPL macular entre SD-OCT Spectralis y la HD-OCT Cirrus.
4. Evaluar la capacidad para discriminar la existencia de daño glaucomatoso precoz de cada uno de los parámetros obtenidos con dos SD-OCT sistemas de análisis.
5. Evaluar la capacidad para discriminar la existencia de daño glaucomatoso de cada uno de los parámetros obtenidos con dos SD-OCT sistemas de análisis.

-
6. Evaluar la capacidad para clasificar el diferente grado de glaucoma de cada uno de los parámetros obtenidos con dos SD-OCT sistemas de análisis.

 7. Comparar la capacidad discriminativa en cada grupo de los mejores parámetros proporcionados por ambos SD-OCT sistemas de análisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

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

1.1. Diseño del estudio

Se realiza un estudio descriptivo, transversal y observacional, cuya con el objetivo de evaluar la capacidad diagnóstica de los más recientes softwares de diagnóstico incluidos en los tomógrafos de coherencia óptica de dominio espectral Cirrus y Spectralis.

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.

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 I) en el que se explicaban los objetivos del estudio, las exploraciones a realizar y las pruebas complementarias.

También se informó 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.

A lo largo del periodo del estudio los resultados obtenidos fueron tenidos en cuenta a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

1.3. Selección de la muestra

La selección de la muestra se realizó a partir de las consultas del Departamento de Oftalmología General y de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Se preseleccionó una muestra de 112 pacientes para el estudio tras firmar el consentimiento informado.

En los sujetos con glaucoma se utilizó la clasificación del estadio de daño glaucomatoso según Hodapp,¹¹¹ basada en el defecto medio (MD) del campo visual (CV).

- Glaucoma incipiente:

- MD \leq -6 dB,

- Menos del 25% de los puntos están deprimidos por debajo del nivel del 5% y menos de 10 puntos están deprimidos por debajo el nivel del 1% en la gráfica de desviación del patrón,

- Todos los puntos en los 5 grados centrales deben tener una sensibilidad de al menos 15 dB.

- Glaucoma moderado;

- MD entre -6dB y -12 dB,

- Menos del 50% de los puntos están deprimidos por debajo del nivel del 5% y menos

de 20 puntos están deprimidos por debajo el nivel del 1% en la gráfica de desviación del patrón,

- Ningún punto en los 5 grados centrales puede tener una sensibilidad de 0 dB,
- Solo un hemisferio puede tener un punto con una sensibilidad de 15 dB dentro de los 5 grado de la fijación.

Se dividió la muestra en tres grupos según el diagnóstico:

- **Grupo 1: Control. Los sujetos voluntarios sanos:** fueron seleccionados de la consulta de oftalmología general, que incluían a las personas acompañantes que acudían sin presentar patología oftalmológica y que aceptaron la participación en el estudio.
- **Grupo 2: Glaucoma incipiente. Los sujetos glaucoma incipiente:** fueron seleccionados de la consulta de glaucoma.
- **Grupo 3: Glaucoma moderado. Los sujetos glaucoma moderado:** fueron seleccionados de la consulta de glaucoma.

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

1. Edad \geq 40 años
2. Agudeza visual mejor corregida \geq 5/10 (20/40 en la escala de Snellen)
3. Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico, menos de 3 dioptrías de astigmatismo.

4. Obtención de la firma del consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio.

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

6. Criterios de calidad de la OCT:

-Imágenes bien centradas en el disco óptico y la fovea, con una intensidad de señal superior a 20 dB y una segmentación automática bien realizada por el SD-OCT Spectralis siguiendo los límites de las diferentes capas estudiadas;

-HD-OCT Cirrus con la calidad de imágenes mayor de 7. (Si las imágenes no cumplían los criterios de calidad: se intentaba retomar la imagen 2 veces más, y finalmente hubo 3 pacientes en los que no se pudo realizar la prueba por criterios de calidad del OCT (en ambos grupos de OCT))

En los pacientes seleccionados para el grupo 1: sujetos controles debían cumplir, además, otra serie de criterios de inclusión:

-PIO < 21 mmHg

-Disco óptico sin apariencia glaucomatosa

En el caso de pacientes seleccionados para los **grupos de glaucoma (grupo 2: glaucoma incipiente, grupo 3: glaucoma moderado)**, debían cumplir, además, otros criterios de inclusión:

-PIO > 21 mmHg o con tratamiento antihipertensivo

-CV: Perimetría Perimetría Modelo Octopus 600 estrategia orientada por tendencias (TOP; tendency-oriented perimetry): con resultado de patrón de afectación glaucomatoso.

-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 cumplimiento de los criterios de inclusión.

-Cirugías oculares previas en los últimos 6 meses.

-Antecedente de retinopatías o maculopatías de cualquier tipo o 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.

-Enfermedades o situaciones oculares que contraindiquen la realización de las pruebas previstas.

-Cualquier enfermedad ocular activa (p. ej., uveítis, infecciones oculares o sequedad

ocular intensa).

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

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

1.4. Protocolo de exploración

A todos los pacientes se les realizaron los siguientes exámenes en una única visita a la consulta:

Anamnesis general:

-Datos epidemiológicos: Nombre, sexo, edad.

-Antecedentes personales generales (diabetes, hipertensión, enfermedades neurológicas y/o neurodegenerativas y cualquier enfermedad general no controlada) con el fin de descartar la presencia de cualquier criterio de exclusión del estudio.

-Antecedentes personales oftalmológicos (glaucoma, hipertensión ocular, cirugías previas y/o tratamientos con láser, uveítis, degeneración macular, patologías retinianas o neurooftalmológicas) con el fin de descartar la presencia de cualquier criterio de exclusión del estudio.

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) (fig.4)

Pruebas complementarias:

-Perimetría automatizada convencional: Se utilizó el Campímetro Octopus 600 (Haag-Streit, Berna, Suiza) estrategia TOP (fig. 17).¹¹² Se realizó para clasificar a los pacientes del grupo de glaucoma incipiente (grupo 2) y los pacientes con enfermedad glaucoma moderado (grupo 3).



Figura 17. Perímetro modelo Octopus 600 basic, 30°, con mentonera y mesa marca

Haag-StreitOrigen Suiza.¹¹²

-Tomografía de coherencia óptica mediante Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering Inc. Heidelberg, Alemania) (figura 9)

-Tomografía de coherencia óptica mediante Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA, USA.) (figura 10)

2. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

2.1. Tonometría

Se utilizó la tonometría de aplanación con el tonometro de Perkins en los pacientes procedentes del Hospital Clínico San Carlos tras la instilación de fluoresceína sódica 2,5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España). No se realizaron ajustes por paquimetría de los valores de presión intraocular..

2.2. Gonioscopía

Mediante la escala de Shaffer, se clasificó el ángulo iridocorneal. La clasificación de Shaffer se basa tanto en la amplitud angular (en grados de arco) como en las estructuras visibles para clasificar el ángulo iridocorneal observado.en grados numéricos.

La exploración gonioscópica se basa en la utilización de lente de 3 espejos (Volk three mirror ANF. Ocular instruments Bellevue, Wa. USA) usando gel en la interfase como Methocel al 2% (Laboratorios Ciba Vision Faure, 07104 Annonay France) y después de la instilación de colirio anestésico Colicursi® anestésico doble (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU).

2.3. Paquimetría ultrasónica

Se utilizó un paquímetro ultrasónico OcuScan RxP Ophthalmic Ultrasound System para calcular el grosor central corneal con la instilación previa de anestésico doble (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU). Se realizó con el paciente sentado indicándole que mirase un punto fijo situado delante de él. El valor seleccionado para el estudio se obtuvo mediante la media del cálculo de tres medidas tomadas en cada ojo. Estas medidas eran tomadas por un mismo operador.

2.4. Perimetría automatizada convencional

Se realizó con un perímetro Octopus 600 (Haag-Streit, Bern, Switzerland) con la estrategia TOP (fig. 17). Para el análisis de los datos perimétricos el perímetro que incorpora un programa específico.

Antes de realizar la prueba se explicó detalladamente al paciente el objetivo de la misma y las instrucciones para su correcta realización. Este aparato permite controlar la prueba desde el monitor que incorpora, en este monitor procederemos a la selección de los programas como los movimientos y centrado del ojo a estudiar. Para el ajuste de la altura de la mentonera y la correcta alineación del aparato y el ojo del paciente el aparato consta de un joystick que nos permitirá realizar movimientos de ajuste una vez el paciente esté posicionado en la mentonera que incorpora. Además, 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.

Una vez realizada la prueba, esta otorga unos resultados gráficos en una escala de grises y del mismo modo incorpora una serie de datos numéricos, tales como la comparación con valores normales, sensibilidad media, defecto medio, varianza de pérdida, falsos positivos, falsos negativos, etc.

El campímetro tiene que estar conectado a un ordenador que permita el almacenamiento de los datos obtenidos para futuras comparaciones y a una impresora para imprimir los resultados de la prueba (fig.18).

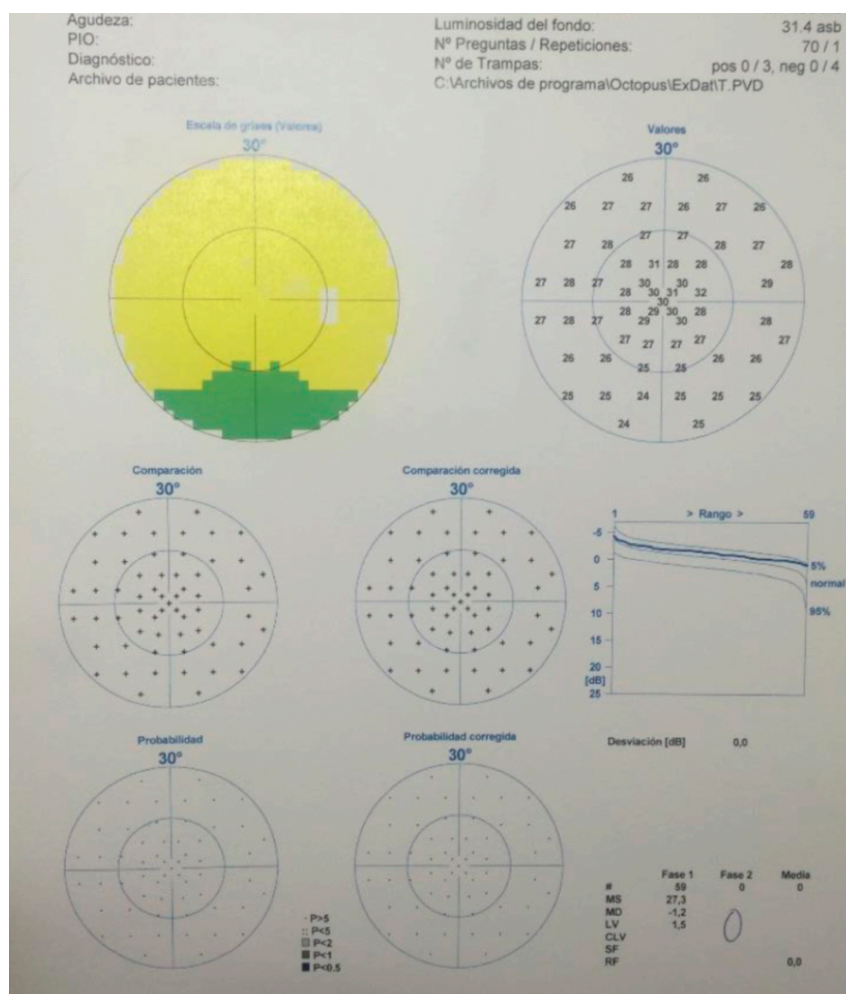


Figura 18. Imagen de hoja de resultado de campo visual Octopus.

El Octopus 600 es un tipo de perimetría más nuevo. El programa permite explorar en campo visual de 30 grados y tiene ventaja de minimiza los tiempos de exploración al realizar el examen. Además no presenta estímulos cuando existe falta de fijación, en este momento, el instrumento avisa a la persona que está dirigiendo la prueba con una señal acústica, para valorar si existe o no una correcta fijación, el aparato consta de una cámara de infrarrojos que detecta la pupila del paciente y la detección del parpadeo, de forma que si el paciente tiene el ojo cerrado cuando se presenta un estímulo, el sistema repetirá la emisión de dicho estímulo.

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

Además, permite la exploración con distintas estrategias: umbral completo, dinámica y TOP. En nuestro estudio se ha empleado el CV realizado con estrategia TOP.

En nuestro estudio se consideraba una campimetría como fiable si cumplía los siguientes criterios incluidos en las guías de la Sociedad Europea de Glaucoma:

- Las pérdidas de fijación no deben superar al 20% una vez sea localizada correctamente la mancha ciega al inicio de la prueba.
- Los falsos positivos no deberían superar el 20%, Este porcentaje señala las veces que el paciente señala positivamente sin que haya estímulo luminoso.
- Los falsos negativos tampoco deberían superar el 20% para considerar la prueba como válida. 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.

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

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

Como ya se ha comentado previamente, de acuerdo con los resultados obtenidos se pudo aplicar la clasificación del estadio de daño glaucomatoso según Hodapp,¹¹¹ la cual se empleó también para la clasificación de los grupos 2 y 3 en nuestro estudio.

2.5. Tomografía de coherencia óptica

2.5.1. Tomografía de coherencia óptica (SD-OCT Spectralis)

El aparato utilizado en el estudio fue el Spectralis SD-OCT versión 6.0c (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany).

El Spectralis SD-OCT, permite obtener imágenes tomográficas de la BMO-MAW, RNFLT y la mRNFL, mGCL, mIPL y mGCIPL (mGCL+ mIPL) de la mácula.

Como se había enunciado de forma detallada en la introducción de esta tesis doctoral, no se explicarán en este apartado las bases físicas de la técnica y el método de adquisición de la imagen puesto de forma exhaustiva.

El SD-OCT Spectralis también incluye un sistema de seguimiento de mirada (Eye-tracking) para adquirir siempre la imagen en la misma posición, descinde la

variabilidad de resultados de las mediciones evita artefactos y adquiere escaneos 3D con una alta resolución.

La obtención de imágenes de mejor la mejor calidad posible se debe realizar mediante un protocolo de obtención que incluya los siguientes pasos:

-Ajuste del desplazamiento Z (posición axial del barrido): Este ajuste es necesario ya que la longitud axial de la imagen topográfica que vamos a realizar es de 2 mm, mientras que la longitud del globo ocular es mucho mayor. Por lo que, si el rango axial no se sitúa en el plano correcto que queremos medir, en este caso la estructura retiniana o el nervio óptico, no obtendremos las imágenes deseadas. 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. Esta maniobra se realiza por parte del examinador moviendo el aparato de OCT en el eje Z (acercándolo o separándolo más o menos del ojo del paciente). En el momento en que nos situamos en el plano imagen tomográfica en la pantalla del ordenador que está conectado a la OCT.

-Optimización del enfoque: El examinador deberá realizar un correcto enfoque de la imagen cuando se ha situado en el plano deseado. Así, se podría ajustar la señal interferométrica permitiendo mejorar la calidad de la imagen que obtendríamos.

Mediante el análisis de imágenes obtenidas se determinan una serie de criterios de calidad de las imágenes resultantes donde se valora una serie de parámetros como: la relación entre la señal y el ruido para una correcta calidad, la correcta realización del

centrado del anillo de medida sobre el disco óptico o papila y la correcta dirección del haz sobre la imagen retiniana.

La escala de la calidad de imagen medida en base relación señal/ruido se gradúa entre 0: ninguna señal y 40 calidad excelente Solo las imágenes que estaban bien centradas y con una calidad mayor a 20 fueron incluidas en el análisis.

Para la obtención de imágenes, se procede a indicar al paciente cómo debe colocarse en la mentonera del dispositivo. Posteriormente indicamos a nuestro paciente que mire la luz que emite el aparato. Este método se denomina fijación interna (y fue posible en este estudio ya que la agudeza visual de todos los sujetos incluidos en el estudio lo permitía). Cuando el paciente a examinar conseguía fijar la mirada en el punto luminoso que proyectaba la lente ocular del instrumento, se procedía a la obtención de las tomografías.

El Spectralis SD-OCT, incorpora una base de datos normativa que permite comparar los valores del grosor de la apertura de la membrana de Bruch y la anchura del borde mínimo (BMO-MRW) y la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (RNFLT) (en los sectores retinianos) y los valores de los diferentes parámetros analizados, con los valores de normalidad incluidos en dicha base de datos.

El programa del aparato interpreta los valores que se encuentran dentro del intervalo de confianza de 95% 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 BMO-MRW y la RNFLT

más altos ajustados por edad), si está entre el 95% y el 99% se representa en amarillo y por encima del 99% en rojo (fig 11).

El software de esta segmentación macular se obtuvo un mapa de valores de grosores por sectores maculares en cada una de las capas de la retina. En el momento en que se realizó nuestro estudio, este software utilizado no existía una base de datos normativa que permitiera la comparación con valores de referencia.

El instrumento permite segmentar automáticamente y de manera individual ocho capas de la retina: la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL), la capa de células ganglionares maculares (mGCL), la capa plexiforme interna macular (mIPL), la capa nuclear interna macular, la capa plexiforme externa macular, la capa nuclear externa macular, la capa de fotorreceptores y la capa de epitelio pigmentario de la retina (fig.15).

Es necesario recalcar que, para la recogida de los datos del grosor de las células ganglionares-plexiforme interna maculares (mGCIPL), el aparato no permitía su recogida directa. mGCIPL se compone de mGCL y mIPL, por lo tanto, fue necesario sumar el grosor de la medición de mGCL y mIPL para obtener su valor de manera indirecta.

2.5.2 Tomografía de coherencia óptica (HD-OCT Cirrus)

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.

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 (fig. 10).

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.

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.

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 RNFL peripapilar y mGCIPL.

El análisis del paciente se compara con los datos de la base de datos normativa de la que dispone el aparato. La función RNFL peripapilar y mGCIPL Normative Database utilizan 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% ≤ Amarillo < 5% sospechosa).

-El 90% de las mediciones se incluyen en el área verde (5% ≤ verde ≤ 95%);

-El 5% de las mediciones de mayor grosor se incluyen en el área blanca (blanco > 95%).

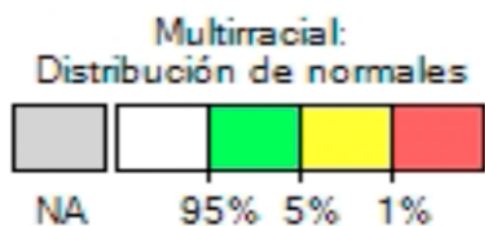


Figura 19. Código de colores para la distribución de los valores normales.

En el caso de nuestro estudio se utilizó 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 células ganglionares macular:

-Cubo de disco óptico 200 x 200: Esta exploración genera un cubo de datos mediante una rejilla cuadrada de 6 mm adquiriendo una serie de 200 líneas de tomografía horizontales con 200 tomografías A cada una. La superposición del patrón de tomografía está constituida por anillos concéntricos que facilitan la alineación del disco

óptico.

-Cubo macular 512x128: Crea un cubo de datos mediante una cuadrícula cuadrada de 6 mm adquiriendo una serie de 128 barridos lineales horizontales compuestos, a su vez, de 512 barridos A cada uno. Además, se obtiene primero una tomografía de retículo objetivo de alta definición. Cada tomografía de alta definición se compone de 1024 barridos A.

El análisis de CNO y RNFL peripapilar permite identificar áreas de CNO y RNFL peripapilar que pueden ser de interés clínico comparando el grosor de CNO y RNFL peripapilar medido con los datos asociados a la edad en la CNO y RNFL peripapilar Normative Database (fig. 15).

El análisis del grosor de las células ganglionares-plexiforme interna maculares (mGCIPL) que ofrece Cirrus HD-OCT consiste en la medición de la suma de grosor de la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna (mGCL+mIPL) usando los datos desde la imagen adquirida través del cubo macular, que en el caso de nuestro estudio fue el cubo de 512x128.

La pantalla del análisis de células ganglionares maculares contiene: (fig. 16)

-Mapa de grosor: que muestra los grosores de mGCL+mIPL 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 mGCL+mIPL (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 mGCL+mIPL 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.

3. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS

Para analizar con los datos obtenidos en la anamnesis y las exploraciones complementarias realizadas, se diseñó una base de datos a partir de una tabla de Microsoft Excel (Microsoft Office 2017, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU)

Para cada ojo seleccionado para el estudio se recogieron y seleccionaron las siguientes variables que después fueron analizadas según su naturaleza:

-
1. Datos demográficos
 2. Resultados de la exploración oftalmológica
 3. Resultados de la campimetría Octopus.
 4. Resultados de la exploración realizada con SD-OCT Spectralis Papilar (RNFLT, BMO) y Macular (mRNFL, mGCL, mIPL y mGCIPL)
 5. Resultados de la exploración realizada con Datos de la exploración realizada con HD-OCT Cirrus: Papilar (pRNFL y CNO) y Macular (mGCIPL)

3.1. Datos demográficos

los siguientes datos de cada individuo fueron los que se recogieron: el número de historia clínica, sexo, edad, y la lateralidad (ojo derecho o izquierdo).

3.2. Exploración oftalmológica

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

3.3. Campimetría

Se recogieron los valores de MD (defecto medio). Este dato fue utilizado únicamente para la correcta clasificación de los individuos a estudio en el caso de los pacientes del grupo de pacientes glaucomatosos.

3.4. 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 BMO-MRW de los sectores nasal (N), temporal (T), nasal-superior (NS), temporal-superior (TS), nasal-inferior (NI), temporal-inferior (TI) y grosor global. (G) (fig.12-B-1)

-Parámetros de medida de espesor de RNFLT de los sectores nasal (N), temporal (T), nasal-superior (NS), temporal-superior (TS), nasal-inferior (NI), temporal-inferior (TI) y grosor global (Global). (fig.12-B-2)

-Parámetros de medida de espesor de cada una de las ocho capas de la retina a nivel de la mácula en los ocho sectores definidos previamente en el estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS):

Nasal interno: IN; Nasal externo: ON; Inferior interno: II; Inferior externo: IO;
Temporal interno: IT; Temporal externo: OT, Superior interno: IS; Superior externo: OS (fig.20).

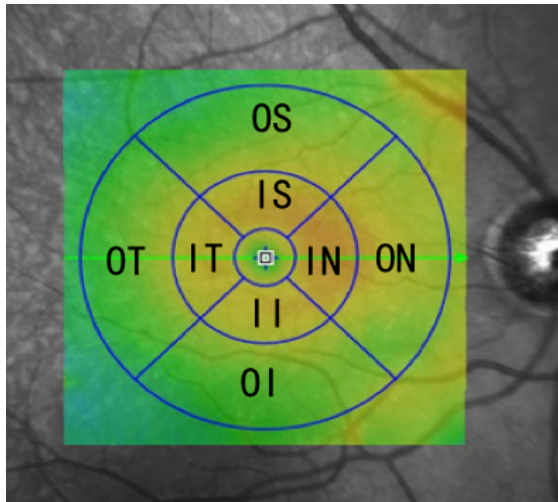


Figura 20. Sectores maculares: Nasal interno: IN; Nasal externo: ON; Inferior interno: II; Inferior externo: IO; Temporal interno: IT; Temporal externo: OT, Superior interno: IS; Superior externo: OS.

3.5. Parámetros de Cirrus SD-OCT: PAPILAR (pRNFL Y CNO) Y MACULAR (mGCIPL)

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

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

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

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

-Parámetros de medida 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 células ganglionares se emplearon los valores obtenidos del análisis de:

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

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

-Parámetros de espesor los sectores superior (SUP), nasal-superior(SN), temporal-superior (ST), inferior (INF), nasal-inferior (IN) y temporal-inferior (IT) (fig.21).

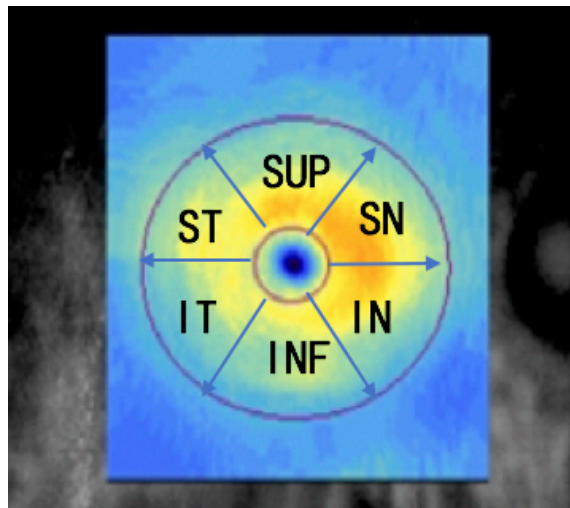


Figura 21. Sectores maculares: los sectores superior (SUP), nasal-superior(SN), temporal- superior (ST), inferior (INF), nasal-inferior (IN) y temporal-inferior (IT)

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El análisis de los datos se realizó utilizando el software del programa estadístico SPSS para MAC versión 26.0 (SPSS Inc., Chicago, EEUU) y el paquete estadístico MedCalc® versión 16.8.4, tras importar la base de datos creada en formato Excel.

4.1. Estadística descriptiva

Las características de los sujetos participantes 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: Gráfico circular, histograma y diagrama de cajas.

4.2. Estadística analítica

En primer lugar, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov, para identificar que los datos recogidos de la muestra a estudio obedecían una distribución normal. Este test estipula que la hipótesis nula (H_0) considera 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), la cual determina que los valores de la muestra no siguen una distribución normal.

Respecto a las variables sexo, se realizó 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.

Después, se aplicó el test estadístico ANOVA de 1 factor (compara variables cuantitativas de 3 grupos) entre los dos dispositivos de SD-OCT para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las variables descritas anteriormente en la comparación entre los grupos de estudio (grupo 1: control, grupo 2: glaucoma incipiente, grupo 3: glaucoma moderado, grupo glaucoma combinado: glaucoma incipiente + glaucoma moderado). Considerando como significativa una $p \leq 0,05$, mediante de esta prueba, evaluado su habilidad para detectar cambios atribuibles al 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 $p \leq 0,05$. 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 identificado en la totalidad de los casos.

Segundo, para evaluar la concordancia de la medida del valor medio de mGCIPL y de RNFL peripapilar entre los dos dispositivos de SD-OCT, se realizaron análisis de Bland-Altman¹¹³ que mostrando las diferencias entre las técnicas de medida en función de su media y gráficamente el grado de desacuerdo.

Tercera, para determinar la capacidad de discriminación de 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 con el test estadístico DeLong¹¹³ si existían diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros que tenían las mejores curvas ROC de cada SD-OCT.

Por otro lado, para cada aparato se realizó un modelo de regresión logística que elijaba las tres mejores parámetros combinados en papilar y macular 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, o si alguno de los modelos clasificaba de forma significativa mejor de diferente glaucomatosa.

Por último, las áreas bajo la curva se compararon mediante el test de DeLong.¹¹⁴ 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.

Resultados

RESULTADO

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SU CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Se incluyeron inicialmente 112 ojos de 112 pacientes de los cuales 3 fueron excluidos porque no eran de suficiente calidad imágenes de OCT (en ambos grupos de OCT). Por lo tanto, la muestra finalmente se incluyó con 109 sujetos de los cuales 50 eran sanos (grupo 1), 29 ojos correspondían a paciente con glaucoma incipiente (grupo 2) y 30 ojos correspondían a paciente con glaucoma moderado (grupo 3).

A continuación se presentan los detalles de las características de la muestra para las variables: sexo, lateralidad de ojo, edad, campimetría, defecto refractivo, paquimetría y presión intraocular.

1.1. Sexo

La distribución del sexo tuvo un 40,4% de hombres y un 59,6% de mujeres.



En la tabla de contingencia se presenta los detalles de la distribución de la variable sexo en la muestra.

| Diagnóstico | Sexo | | Total |
|---------------------|--------|-------|--------|
| | Hombre | Mujer | |
| Grupo Control | 20 | 30 | 50 |
| | 40% | 60% | 100,0% |
| Glaucoma Incipiente | 15 | 14 | 29 |
| | 51,7% | 48,3% | 100,0% |
| Glaucoma Moderado | 9 | 21 | 30 |
| | 30% | 70% | 100,0% |
| Total | 44 | 65 | 109 |
| | 40,4% | 59,6% | 100,0% |

Como se obtuvo un $p=0,235$ en el test estadístico Chi, se concluye que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de diagnóstico de nuestra muestra respecto al sexo.

1.2. Lateralidad de ojo (Izquierdo o derecho)

La distribución de la variable lateralidad de ojo se presenta en la siguiente tabla de contingencia.

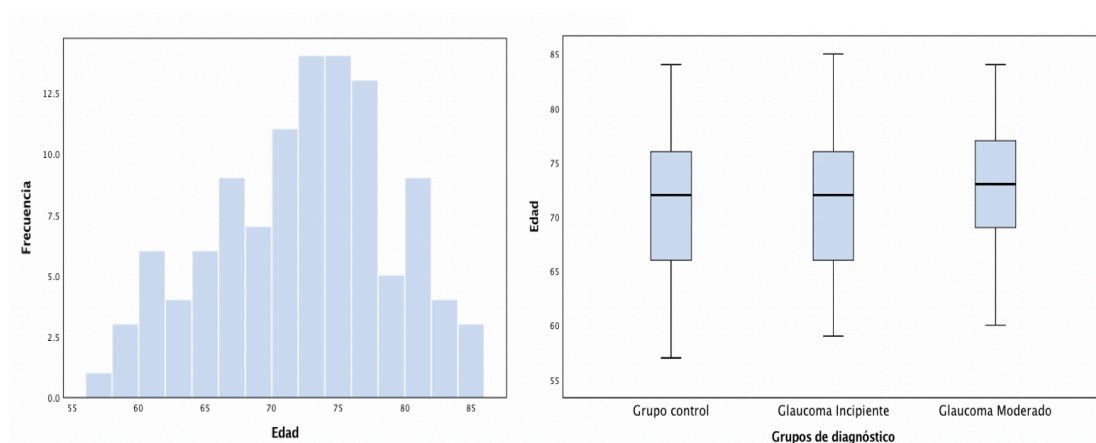
| Diagnóstico | Ojo | | Total |
|---------------------|---------|-----------|--------|
| | Derecho | Izquierdo | |
| Grupo Control | 22 | 28 | 50 |
| | 44% | 56% | 100,0% |
| Glaucoma Incipiente | 16 | 13 | 29 |
| | 55,2% | 44,8% | 100,0% |
| Glaucoma Moderado | 14 | 16 | 30 |
| | 46,7% | 53,3% | 100,0% |
| Total | 52 | 57 | 109 |
| | 47,7% | 52,3% | 100,0% |

Como se obtuvo un $p=0,626$ en el test estadístico Chi cuadrado, se concluye que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Además, la selección de un ojo por cada paciente de nuestra muestra era de forma aleatoria.

1.3. Edad

La edad media fue 71,8 años y la desviación típica de 6,592. En el siguiente histograma se muestra la distribución de la edad en la muestra total y el diagrama de caja se muestra la distribución de la edad por grupo.

Al estudiar la variable en los distintos grupos de diagnóstico, en el grupo 1 la edad media fue de $71,2 \pm 7,04$, en el grupo 2 fue $71,5 \pm 6,65$ y en el grupo 3 fue $73,1 \pm 5,75$.



El test de Kolmogorov-Smirnov se comprobó la variable edad, seguía una distribución normal y obtuvo un valor de $p=0,075$.

El test ANOVA de un factor obtuvo un valor $p=0,36$. Después, se realizó el test de Bonferroni (test de comparaciones múltiples) obteniendo un valor de $p=1,000$ al comparar el grupo 1 respecto al grupo 2, $p=0,671$ al comparar grupo 1 respecto a grupo

3 y $p=1,000$ al comparar grupo 2 respecto a grupo 3, los detalles se exponen 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 | -0,317 | 1,542 | 1,000 | -4,07 | 3,43 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | -1,867 | 1,525 | 0,671 | -5,58 | 1,84 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | -1,549 | 1,72 | 1,000 | -5,73 | 2,64 |

1.4. Campimetría, defecto refractivo, paquimetría y presión intraocular.

Se presentan los valores de campimetría, defecto refractivo, paquimetría y presión intraocular (PIO) media y la desviación estándar para cada grupo de estudio en la siguiente tabla.

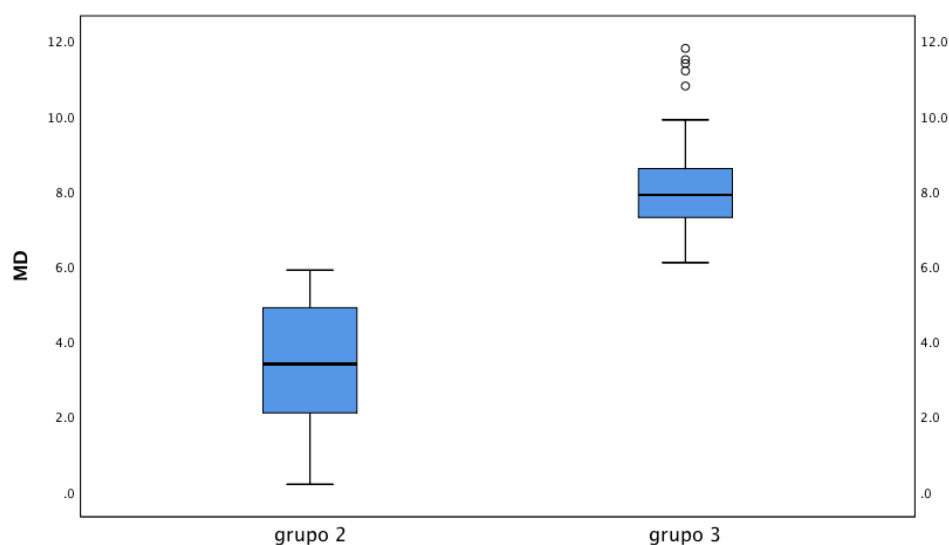
| Parámetro | Grupo 1 | | Grupo 2 | | Grupo 3 | |
|--------------------------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
| | MEDIA | DESV.TÍP. | MEDIA | DESV.TÍP. | MEDIA | DESV.TÍP. |
| MD (dB) | | | -3,4 | 1,7 | -8,2 | 1,7 |
| Defecto refractivo (dioptrías) | -0,59 | 1,5 | -0,62 | 1,6 | -0,47 | 1,4 |
| Paquimetría (μm) | 554,07 | 33,713 | 552,7 | 35,259 | 548,23 | 27,547 |
| PIO (mmHg) | 13,7 | 2,0 | 14,1 | 2,2 | 14,8 | 2,3 |

La prueba de Kolmogorov-Smirnov se comprobaron que dicha los siguientes parámetros que tenían una distribución normal y obtuvieron los valores $p>0,05$.

Entre los grupos glaucomatosos, se analizaron las variables MD de los campos visuales y se empleó T-test para la comparación entre los dos grupos de estudio, teniendo como resultado para la variable MD una $p < 0,001$, es decir, existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio para esta variable estudiada.

El valor de la mediana de MD fue -3,4 en el Grupo 2 y el valor de la mediana de MD fue -8,2 en el Grupo 3.

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



Se compararon los parámetros de defecto refractivo, paquimetría y PIO en los distintos grupos de estudio mediante el test ANOVA de un factor y se obtuvieron los resultados $p=0,103$; $p=0,895$; $p=0,609$, es decir, no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aun así, realizamos el test de Bonferroni (test de

comparaciones múltiples) que mostró un valor de $p=1,00$; $p=1,00$; $p=1,00$ al comparar el grupo de 1 respecto a grupo 2, $p=1,00$; $p=1,00$; $p=0,10$ al comparar grupo 1 respecto a grupo 3 y también $p=1,00$; $p=1,00$; $p=0,704$ al comparar el grupo 2 con grupo 3, por lo que concluimos que no existían diferencias estadísticamente significativas de las medidas del defecto refractivo, paquimetría y PIO entre los grupos de estudio.

2. EVALUACIÓN DE BMO-MRW, RNFL PERIPAPILAR, CNO Y PARÁMETROS MACULAR DEL SD-OCT SPECTRALIS Y CIRRUS.

En el presente estudio, a todos los individuos de la muestra de estudio se realizaron exploraciones con herramientas de diagnóstico estructural: SD-OCT Spectralis y Cirrus (protocolo de análisis BMO-MRW, CNO, RNFL peripapilar y segmentación automática de la capa macular y macular de células ganglionares).

Para cada grupo de diagnóstico se muestran los valores medidos por cada herramienta en las siguientes tablas.

En primer lugar, se utilizó el test Kolmogorov-Smirnov (K-S) y después de obtener $p>0,05$ en todas las variables estudiadas se realizó el test ANOVA de 1 factor que compara la media de cada variable obtenida con distintos instrumentos de diagnóstico entre los grupos a estudio.

En segundo lugar, se utilizó el test de Bonferroni para comparar y ver las diferencias que había entre los grupos 2 a 2. Como este test es más restrictivo es más difícil obtener resultados significativos con él.

2.1. Evaluación de los parámetros medidos con SD-OCT Spectralis en los distintos grupos de estudio.

A continuación, se presentan los valores medios, máximos, mínimos y la desviación típica, de las variables aportadas en el análisis que realiza SD-OCT Spectralis para la medición del BMO-MRW y la RNFLT, de forma global y en el análisis por sectores, para cada grupo de diagnóstico: grupo control (tabla 2, 5), grupo glaucoma incipiente (tabla 3, 6) y grupo glaucoma moderado (tabla 4, 7).

| GRUPO CONTROL | | | | | | | | |
|------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|
| BMO-MRW (µm) | Global | NS | N | NI | TI | T | TS | BMO Area |
| MEDIA | 327,5 | 367,5 | 358,5 | 395,2 | 342,6 | 237,9 | 316,2 | 1,8798 |
| DESV.TÍP. | 56,2 | 80,0 | 64,7 | 74,5 | 77,8 | 49,3 | 66,3 | 0,43296 |
| Mínimo | 214 | 238 | 219 | 251 | 25 | 162 | 187 | 0,99 |
| Máximo | 479 | 561 | 504 | 570 | 494 | 381 | 482 | 3,11 |

| GLAUCOMA INCIPIENTE | | | | | | | | |
|---------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|
| BMO-MRW (µm) | Global | NS | N | NI | TI | T | TS | BMO Area |
| MEDIA | 205,0 | 216,4 | 235,0 | 247,2 | 201,2 | 155,4 | 175,2 | 1,96 |
| DESV.TÍP. | 43,0 | 59,8 | 64,4 | 62,2 | 55,6 | 36,3 | 47,3 | 0,43357 |
| Mínimo | 142 | 116 | 139 | 132 | 54 | 100 | 73 | 1,32 |
| Máximo | 349 | 405 | 443 | 397 | 309 | 232 | 292 | 2,94 |

| GLAUCOMA MODERADO | | | | | | | | |
|-------------------|--------|----|---|----|----|---|----|----------|
| BMO-MRW (µm) | Global | NS | N | NI | TI | T | TS | BMO Area |

| | | | | | | | | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
| MEDIA | 181,0 | 205,2 | 214,5 | 210,8 | 153,6 | 138,1 | 159,7 | 1,7577 |
| DESV.TÍP. | 49,6 | 59,2 | 66,4 | 73,9 | 70,4 | 40,4 | 54,3 | 0,28854 |
| Mínimo | 122 | 134 | 106 | 38 | 42 | 52 | 67 | 1,34 |
| Máximo | 351 | 362 | 420 | 414 | 347 | 255 | 319 | 2,44 |

| GRUPO CONTROL | | | | | | | | | | |
|----------------------|---------------|------------|----------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| RNFLT (µm) | Global | SUP | N | T | INF | NS | NI | TI | TS | Average |
| MEDIA | 97,7 | 121,68 | 82,8 | 68,1 | 128,02 | 122,7 | 111,5 | 144,5 | 120,6 | 99,66 |
| DESV.TÍP. | 8,4 | 135,495 | 13,2 | 8,0 | 152,289 | 21,1 | 19,5 | 17,9 | 16,8 | 84,369 |
| Mínimo | 81 | 91 | 63 | 53 | 93,5 | 68 | 73 | 80 | 85 | 82,4 |
| Máximo | 112 | 158,5 | 113 | 86 | 159,5 | 189 | 158 | 185 | 152 | 114,2 |

| GLAUCOMA INCIPIENTE | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------|------------|----------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| RNFLT (µm) | Global | SUP | N | T | INF | NS | NI | TI | TS | Average |
| MEDIA | 72,6 | 87,017 | 60,8 | 55,8 | 93,414 | 85,9 | 84,0 | 102,8 | 88,1 | 73,928 |
| DESV.TÍP. | 10,1 | 182,319 | 12,7 | 9,3 | 203,396 | 23,9 | 21,9 | 23,1 | 20,4 | 103,868 |
| Mínimo | 51 | 52,5 | 20 | 41 | 45 | 48 | 36 | 47 | 54 | 51,4 |
| Máximo | 102 | 137,5 | 90 | 175 | 149,5 | 157 | 156 | 143 | 124 | 104,8 |

| GLAUCOMA MODERADO | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---------------|------------|----------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| RNFLT (µm) | Global | SUP | N | T | INF | NS | NI | TI | TS | Average |
| MEDIA | 67,6 | 80,883 | 61,6 | 52,6 | 79,483 | 83,9 | 75,8 | 83,2 | 77,8 | 68,42 |
| DESV.TÍP. | 8,0 | 143,741 | 11,8 | 11,1 | 183,286 | 17,7 | 16,8 | 28,6 | 21,1 | 8,055 |
| Mínimo | 54 | 57 | 33 | 29 | 46 | 56 | 51 | 29 | 44 | 54,9 |
| Máximo | 86 | 112 | 83 | 83 | 119,5 | 123 | 114 | 154 | 123 | 86,7 |

Tablas 2, 3, 4, 5, 6, 7: Datos de las variables aportadas por el instrumento SD-OCT Spectralis de las medidas de BMO-MRW y RNFLT, para los pacientes del Grupo 1, Grupo 2 y Grupo 3 respectivamente.

SUP: sector superior, INF: sector inferior, N: sector nasal, T: sector temporal, NS: sector nasal-superior, TS: sector temporal-superior, NI: sector nasal-inferior, TI: sector temporal-inferior, Global: medición global de RNFLT, Average: el grosor medio de RNFL peripapilar, BMO Área: medición de la área BMO.

Todos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio fue comprobado con K-S la normalidad de la distribución de la variable, después 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, excepto para la variable area del BMO: BMO área ($p=0,149$).

El siguiente paso, se realizó el test de Bonferroni para comparar los grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en las tablas siguientes.

| Test Estadístico Bonferroni | | | | | | | |
|--|------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------|--------------|--------------------------------------|------------------------|
| Variable BMO-MRW (μm) | Diagnóstico (A) | Diagnóstico (B) | Diferencia de medias (A-B) | Error típico | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Global | Grupo 1 | Grupo 2 | 122,466* | 11,95 | 0,000 | 93,4 | 151,54 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 146,467* | 11,824 | 0,000 | 117,7 | 175,23 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 24,001 | 13,333 | 0,224 | -8,43 | 56,43 |
| NS | Grupo 1 | Grupo 2 | 151,106* | 16,277 | 0,000 | 111,51 | 190,7 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 162,353* | 16,104 | 0,000 | 123,18 | 201,53 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 11,247 | 18,16 | 1,000 | -32,93 | 55,42 |
| N | Grupo 1 | Grupo 2 | 123,520* | 15,192 | 0,000 | 86,56 | 160,48 |

| | | | | | | | |
|---------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 144,020* | 15,031 | 0,000 | 107,46 | 180,58 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 20,5 | 16,949 | 0,687 | -20,73 | 61,73 |
| NI | Grupo 1 | Grupo 2 | 147,919* | 16,641 | 0,000 | 107,44 | 188,4 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 184,360* | 16,465 | 0,000 | 144,31 | 224,41 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 36,441 | 18,566 | 0,157 | -8,72 | 81,61 |
| TI | Grupo 1 | Grupo 2 | 141,428* | 16,456 | 0,000 | 101,4 | 181,46 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 189,033* | 16,281 | 0,000 | 149,43 | 228,64 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 47,606* | 18,36 | 0,033 | 2,95 | 92,27 |
| T | Grupo 1 | Grupo 2 | 82,521* | 10,226 | 0,000 | 57,65 | 107,4 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 99,833* | 10,118 | 0,000 | 75,22 | 124,44 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 17,313 | 11,409 | 0,396 | -10,44 | 45,07 |
| TS | Grupo 1 | Grupo 2 | 140,993* | 13,672 | 0,000 | 107,73 | 174,25 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 156,500* | 13,527 | 0,000 | 123,59 | 189,41 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 15,507 | 15,254 | 0,935 | -21,6 | 52,61 |
| BMO Área | Grupo 1 | Grupo 2 | -0,0802 | 0,0931 | 1,000 | -0,3067 | 0,1463 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 0,12213 | 0,09211 | 0,563 | -0,1019 | 0,3462 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,20233 | 0,10387 | 0,162 | -0,0503 | 0,455 |

| Test Estadístico Bonferroni | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------------|--|----------------------------|
| Variable RNFLT (μm) | Diagnóstico (A) | Diagnóstico (B) | Diferencia de medias (A-B) | Error típico | Sig. | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Global | Grupo 1 | Grupo 2 | 25,079* | 2,054 | 0,000 | 20,08 | 30,08 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 30,100* | 2,032 | 0,000 | 25,16 | 35,04 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 5,021 | 2,292 | 0,092 | -0,55 | 10,60 |
| NS | Grupo 1 | Grupo 2 | 36,789* | 4,912 | 0,000 | 24,84 | 48,74 |

| | | | | | | | |
|-----------|----------------|----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 38,753* | 4,86 | 0,000 | 26,93 | 50,58 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,964 | 5,48 | 1,000 | -11,37 | 15,3 |
| N | Grupo 1 | Grupo 2 | 21,967* | 2,97 | 0,000 | 14,74 | 29,19 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 21,193* | 2,938 | 0,000 | 14,05 | 28,34 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | -0,774 | 3314 | 1,000 | -8,83 | 7,29 |
| NI | Grupo 1 | Grupo 2 | 27,466* | 4,546 | 0,000 | 16,41 | 38,52 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 35,700* | 4,498 | 0,000 | 24,76 | 46,64 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 8,234 | 5,072 | 0,322 | -4,1 | 20,57 |
| TI | Grupo 1 | Grupo 2 | 41,747* | 5,284 | 0,000 | 28,89 | 54,6 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 61,373* | 5,228 | 0,000 | 48,66 | 74,09 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 19,626* | 5,895 | 0,004 | 5,29 | 33,97 |
| T | Grupo 1 | Grupo 2 | 12,347* | 2,174 | 0,000 | 7,06 | 17,64 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 15,573* | 2,151 | 0,000 | 10,34 | 20,81 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 3,226 | 2,426 | 0,559 | -2,67 | 9,13 |
| TS | Grupo 1 | Grupo 2 | 32,537* | 4,442 | 0,000 | 21,73 | 43,34 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 42,840* | 4,394 | 0,000 | 32,15 | 53,53 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 10,303 | 4,955 | 0,120 | -1,75 | 22,36 |

2.2. Evaluación de los parámetros medidos con SD-OCT Spectralis segmentación automática de la capa macular en los distintos grupos de estudio.

A continuación, se muestran los valores medios, máximos, mínimos y la desviación típica, de las variables aportadas en la segmentación automática de la capa macular que realiza SD-OCT Spectralis que proporciona datos relacionados con la medición de mRNFL, mGCL, mIPL y mGCIPL por los sectores excepto de forma global. Se muestran los valores para cada grupo de diagnóstico: grupo control (tabla 8, 11, 14, 17), grupo hipertensos oculares (tabla 9, 12, 15, 18) y grupo glaucoma (tabla 10, 13, 16, 19).

| GRUPO CONTROL | | | | | | | | |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| mRNFL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 25,12 | 22,58 | 26,86 | 18,48 | 39,22 | 52,48 | 41,4 | 21,26 |
| DESV,TÍP, | 3,075 | 2,223 | 2,792 | 1,502 | 4,761 | 9,21 | 5,736 | 4,919 |
| Mínimo | 19 | 18 | 20 | 16 | 31 | 24 | 24 | 17 |
| Máximo | 33 | 29 | 35 | 23 | 52 | 83 | 53 | 53 |

| GLAUCOMA INCIPIENTE | | | | | | | | |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| mRNFL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 23,55 | 21,45 | 23,79 | 19,55 | 31,28 | 43,48 | 33,21 | 21,48 |
| DESV,TÍP, | 3,738 | 2,785 | 3,876 | 1,938 | 5,993 | 10,214 | 6,7 | 8,153 |
| Mínimo | 17 | 17 | 18 | 17 | 19 | 20 | 19 | 16 |
| Máximo | 33 | 28 | 33 | 27 | 44 | 68 | 45 | 56 |

| GLAUCOMA MODERADO | | | | | | | | |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| mRNFL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 23,13 | 21,37 | 22,2 | 18,97 | 30,53 | 41,63 | 27,73 | 19,23 |
| DESV,TÍP, | 3,298 | 2,173 | 3,112 | 1,974 | 5,722 | 8,632 | 7,812 | 1,851 |
| Mínimo | 17 | 17 | 17 | 17 | 22 | 31 | 16 | 16 |
| Máximo | 31 | 25 | 28 | 26 | 42 | 62 | 43 | 24 |

| GRUPO CONTROL | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| mGCL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 52,5 | 51,28 | 51,9 | 46,7 | 34,06 | 36,22 | 31,66 | 34,24 |
| DESV,TÍP, | 3,893 | 4,495 | 3,851 | 4,344 | 3,152 | 3,576 | 3,048 | 3,756 |
| Mínimo | 45 | 42 | 45 | 37 | 27 | 26 | 26 | 28 |
| Máximo | 60 | 61 | 61 | 56 | 40 | 45 | 39 | 41 |

| GLAUCOMA INCIPIENTE | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| mGCL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 44,72 | 44,38 | 42,48 | 37,55 | 27,9 | 31,41 | 26,69 | 26,83 |
| DESV,TÍP, | 5,669 | 6,355 | 5,047 | 6,727 | 3,352 | 2,784 | 1,873 | 3,771 |
| Mínimo | 29 | 29 | 29 | 24 | 19 | 26 | 24 | 19 |

| | | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Máximo | 55 | 55 | 52 | 53 | 33 | 38 | 30 | 33 |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|

| GLAUCOMA MODERADO | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| mGCL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 42,43 | 42,4 | 34,4 | 31,23 | 27,07 | 30,3 | 24,3 | 23,7 |
| DESV,TÍP, | 7,29 | 6,457 | 11,174 | 7,142 | 3,362 | 3,109 | 3,354 | 3,761 |
| Mínimo | 26 | 25 | 16 | 20 | 21 | 24 | 19 | 16 |
| Máximo | 52 | 54 | 52 | 47 | 33 | 37 | 31 | 31 |

| GRUPO CONTROL | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| mIPL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 40,76 | 41,78 | 40,1 | 40,92 | 27,62 | 27,8 | 25,58 | 31,04 |
| DESV,TÍP, | 2,774 | 3,032 | 2,901 | 2,87 | 2,555 | 2,77 | 2,434 | 2,785 |
| Mínimo | 35 | 35 | 33 | 34 | 21 | 20 | 21 | 24 |
| Máximo | 48 | 47 | 46 | 47 | 33 | 35 | 32 | 37 |

| GLAUCOMA INCIPIENTE | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| mIPL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 36 | 37,62 | 34,55 | 36,14 | 23,59 | 24,41 | 22,24 | 27,03 |
| DESV,TÍP, | 4,036 | 3,904 | 2,947 | 3,281 | 2,472 | 2,323 | 1,431 | 2,228 |
| Mínimo | 26 | 30 | 26 | 25 | 17 | 21 | 19 | 24 |
| Máximo | 41 | 44 | 41 | 41 | 28 | 30 | 25 | 33 |

| GLAUCOMA MODERADO | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| mIPL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT |
| MEDIA | 34,87 | 36,27 | 30,37 | 32,07 | 23,43 | 24,33 | 21,63 | 24,73 |
| DESV,TÍP, | 5,704 | 4,441 | 6,272 | 4,941 | 3,213 | 2,733 | 1,956 | 2,212 |
| Mínimo | 22 | 23 | 18 | 21 | 18 | 20 | 18 | 19 |
| Máximo | 48 | 44 | 40 | 41 | 33 | 33 | 25 | 30 |

| GRUPO CONTROL | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|
| mGCIPL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT | Average -3mm | Average -6mm |
| MEDIA | 91,44 | 90,92 | 89,76 | 85,44 | 60,76 | 63,08 | 56,16 | 63,9 | 91,485 | 76,77 |
| DESV,TÍP, | 9,689 | 11,111 | 11,549 | 11,251 | 6,675 | 7,497 | 6,335 | 7,846 | 6,353 | 5,37 |
| Mínimo | 44 | 37 | 42 | 36 | 39 | 36 | 33 | 35 | 79 | 66,63 |
| Máximo | 108 | 107 | 106 | 103 | 72 | 80 | 70 | 76 | 105 | 89,5 |

| GLAUCOMA INCIPIENTE | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|
| mGCIPL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT | Average -3mm | Average -6mm |
| MEDIA | 80,55 | 81,72 | 77,24 | 73,76 | 51,76 | 56,14 | 49,28 | 53,97 | 78,36 | 65,44 |
| DESV,TÍP, | 9,105 | 9,761 | 7,9 | 9,631 | 5,926 | 5,167 | 3,545 | 5,382 | 7,69 | 4,97 |
| Mínimo | 55 | 60 | 56 | 49 | 38 | 47 | 43 | 43 | 56,5 | 53,75 |
| Máximo | 95 | 96 | 93 | 94 | 61 | 68 | 59 | 66 | 90,25 | 73,5 |

| GLAUCOMA MODERADO | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|------|--------------|--------------|
| mGCIPL(μm) | IS | IN | II | IT | OS | ON | OI | OT | Average -3mm | Average -6mm |
| MEDIA | 77,93 | 79,47 | 65,87 | 64,27 | 50,7 | 54,8 | 46,13 | 48,8 | 71,008 | 60,44 |
| DESV,TÍP, | 12,736 | 10,401 | 16,958 | 11,383 | 6,347 | 5,333 | 4,71 | 5,61 | 10,59 | 6,72 |
| Mínimo | 48 | 48 | 36 | 42 | 40 | 44 | 38 | 38 | 51 | 48,375 |
| Máximo | 96 | 98 | 90 | 85 | 66 | 66 | 55 | 61 | 88,75 | 73,5 |

Tablas 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19: Datos de las variables aportadas por el instrumento SD-OCT Spectralis de las medidas de mRNFL, mGCL, mIPL y mGCIPL por la segmentación automática de la capa macular para los pacientes del Grupo 1, Grupo 2 y Grupo 3 respectivamente.

IN: Nasal interno; ON: Nasal externo; II: Inferior interno; IO: Inferior externo; IT: Temporal interno; OT: Temporal externo, IS: Superior interno; OS: Superior externo. Average mGCIPL Thickness: espesor medio de capa de células ganglionares + capa plexiforme interna.

Todos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio fue comprobado con K-S la normalidad de la distribución de la variable, después 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, excepto para las variables mRNFL por sector superior interno: mRNFL-IS ($p=0,021$); mRNFL por sector nasal interno: mRNFL-IN ($p=0,04$); mRNFL por sector temporal interno: mRNFL-IT ($p=0,036$); mRNFL por sector temporal externo: mRNFL-OT ($p=0,198$).

El siguiente paso, se realizó el test de Bonferroni para la comparación de grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en las tablas siguientes.

| Test Estadístico Bonferroni | | | | | | | |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|--------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| Variable mRNFL (μm) | Diagnóstico (A) | Diagnóstico (B) | Diferencia de medias (A-B) | Error típico | Sig, | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| II | Grupo 1 | Grupo 2 | 3,067* | 0,746 | 0,000 | 1,25 | 4,88 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 4,660* | 0,738 | 0,000 | 2,86 | 6,46 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,593 | 0,833 | 0,175 | -0,43 | 3,62 |
| OS | Grupo 1 | Grupo 2 | 7,944* | 1,255 | 0,000 | 4,89 | 11 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 8,687* | 1,242 | 0,000 | 5,67 | 11,71 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,743 | 1,401 | 1 | -2,66 | 4,15 |
| ON | Grupo 1 | Grupo 2 | 8,997* | 2,179 | 0,000 | 3,7 | 14,3 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 10,847* | 2,156 | 0,000 | 5,6 | 16,09 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,849 | 2,431 | 1 | -4,06 | 7,76 |
| OI | Grupo 1 | Grupo 2 | 8,193* | 1,544 | 0,000 | 4,44 | 11,95 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 13,667* | 1,528 | 0,000 | 9,95 | 17,38 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 5,474* | 1,723 | 0,006 | 1,28 | 9,66 |

| Test Estadístico Bonferroni | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------|-------|----------------------------------|--------------------|
| Variable mGCL (μm) | Diagnóstico (A) | Diagnóstico (B) | Diferencia de medias (A-B) | Error típico | Sig, | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| IS | Grupo 1 | Grupo 2 | 7,776* | 1,279 | 0,000 | 4,66 | 10,89 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 10,067* | 1,266 | 0,000 | 6,99 | 13,15 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 2,291 | 1,427 | 0,334 | -1,18 | 5,76 |
| IN | Grupo 1 | Grupo 2 | 6,901* | 1,308 | 0,000 | 3,72 | 10,08 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 8,880* | 1,294 | 0,000 | 5,73 | 12,03 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,979 | 1,46 | 0,534 | -1,57 | 5,53 |
| II | Grupo 1 | Grupo 2 | 9,417* | 1,613 | 0,000 | 5,49 | 13,34 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 17,500* | 1,596 | 0,000 | 13,62 | 21,38 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 8,083* | 1,799 | 0,000 | 3,71 | 12,46 |
| IT | Grupo 1 | Grupo 2 | 9,148* | 1,374 | 0,000 | 5,81 | 12,49 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 15,467* | 1,359 | 0,000 | 12,16 | 18,77 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 6,318* | 1,533 | 0,000 | 2,59 | 10,05 |
| OS | Grupo 1 | Grupo 2 | 6,163* | 0,762 | 0,000 | 4,31 | 8,02 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 6,993* | 0,754 | 0,000 | 5,16 | 8,83 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,83 | 0,85 | 0,993 | -1,24 | 2,9 |
| ON | Grupo 1 | Grupo 2 | 4,806* | 0,76 | 0,000 | 2,96 | 6,66 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 5,920* | 0,752 | 0,000 | 4,09 | 7,75 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,114 | 0,848 | 0,576 | -0,95 | 3,18 |
| OI | Grupo 1 | Grupo 2 | 4,970* | 0,672 | 0,000 | 3,33 | 6,61 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 7,360* | 0,665 | 0,000 | 5,74 | 8,98 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 2,390* | 0,75 | 0,006 | 0,56 | 4,21 |
| OT | Grupo 1 | Grupo 2 | 7,412* | 0,878 | 0,000 | 5,28 | 9,55 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 10,540* | 0,869 | 0,000 | 8,43 | 12,65 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 3,128* | 0,979 | 0,006 | 0,74 | 5,51 |

| Test Estadístico Bonferroni | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------|-------|----------------------------------|--------------------|
| Variable mIPL (μm) | Diagnóstico (A) | Diagnóstico (B) | Diferencia de medias (A-B) | Error típico | Sig, | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| IS | Grupo 1 | Grupo 2 | 4,760* | 0,956 | 0,000 | 2,44 | 7,08 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 5,893* | 0,945 | 0,000 | 3,59 | 8,19 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,133 | 1,066 | 0,871 | -1,46 | 3,73 |
| IN | Grupo 1 | Grupo 2 | 4,159* | 0,863 | 0,000 | 2,06 | 6,26 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 5,513* | 0,854 | 0,000 | 3,44 | 7,59 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,354 | 0,963 | 0,488 | -0,99 | 3,7 |
| II | Grupo 1 | Grupo 2 | 5,548* | 0,961 | 0,000 | 3,21 | 7,89 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 9,733* | 0,951 | 0,000 | 7,42 | 12,05 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 4,185* | 1,072 | 0,001 | 1,58 | 6,79 |
| IT | Grupo 1 | Grupo 2 | 4,782* | 0,852 | 0,000 | 2,71 | 6,86 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 8,853* | 0,843 | 0,000 | 6,8 | 10,9 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 4,071* | 0,951 | 0,000 | 1,76 | 6,38 |
| OS | Grupo 1 | Grupo 2 | 4,034* | 0,637 | 0,000 | 2,48 | 5,58 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 4,187* | 0,631 | 0,000 | 2,65 | 5,72 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,153 | 0,711 | 1 | -1,58 | 1,88 |
| ON | Grupo 1 | Grupo 2 | 3,386* | 0,618 | 0,000 | 1,88 | 4,89 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 3,467* | 0,612 | 0,000 | 1,98 | 4,95 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,08 | 0,69 | 1 | -1,6 | 1,76 |
| OI | Grupo 1 | Grupo 2 | 3,339* | 0,485 | 0,000 | 2,16 | 4,52 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 3,947* | 0,48 | 0,000 | 2,78 | 5,11 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,608 | 0,542 | 0,792 | -0,71 | 1,93 |
| OT | Grupo 1 | Grupo 2 | 4,006* | 0,583 | 0,000 | 2,59 | 5,42 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 6,307* | 0,577 | 0,000 | 4,9 | 7,71 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 2,301* | 0,65 | 0,002 | 0,72 | 3,88 |

| Test Estadístico Bonferroni | | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------|------|----------------------------------|--|
| Variable mGCIPL (μm) | Diagnóstico (A) | Diagnóstico (B) | Diferencia de medias (A-B) | Error típico | Sig, | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
|------------|---------|---------|---------|-------|-------|-----------------|-----------------|
| IS | Grupo 1 | Grupo 2 | 10,888* | 2,444 | 0,000 | 4,94 | 16,83 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 13,507* | 2,419 | 0,000 | 7,62 | 19,39 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 2,618 | 2,727 | 1 | -4,02 | 9,25 |
| IN | Grupo 1 | Grupo 2 | 9,196* | 2,468 | 0,001 | 3,19 | 15,2 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 11,453* | 2,442 | 0,000 | 5,51 | 17,39 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 2,257 | 2,754 | 1 | -4,44 | 8,96 |
| II | Grupo 1 | Grupo 2 | 12,519* | 2,923 | 0,000 | 5,41 | 19,63 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 23,893* | 2,892 | 0,000 | 16,86 | 30,93 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 11,375* | 3,261 | 0,002 | 3,44 | 19,31 |
| IT | Grupo 1 | Grupo 2 | 11,681* | 2,541 | 0,000 | 5,5 | 17,86 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 21,173* | 2,514 | 0,000 | 15,06 | 27,29 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 9,492* | 2,834 | 0,003 | 2,6 | 16,39 |
| OS | Grupo 1 | Grupo 2 | 9,001* | 1,493 | 0,000 | 5,37 | 12,63 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 10,060* | 1,477 | 0,000 | 6,47 | 13,65 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,059 | 1,665 | 1 | -2,99 | 5,11 |
| ON | Grupo 1 | Grupo 2 | 6,942* | 1,491 | 0,000 | 3,31 | 10,57 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 8,280* | 1,475 | 0,000 | 4,69 | 11,87 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,338 | 1,664 | 1 | -2,71 | 5,38 |
| OI | Grupo 1 | Grupo 2 | 6,884* | 1,234 | 0,000 | 3,88 | 9,89 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 10,027* | 1,221 | 0,000 | 7,06 | 13,00 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 3,143 | 1,377 | 0,073 | -0,21 | 6,49 |
| OT | Grupo 1 | Grupo 2 | 9,934* | 1,561 | 0,000 | 6,14 | 13,73 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 15,100* | 1,544 | 0,000 | 11,34 | 18,86 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 5,166* | 1,741 | 0,011 | 0,93 | 9,4 |
| mGCIPL-6mm | Grupo 1 | Grupo 2 | 11,326* | 1,324 | 0,000 | 8,104 | 14,548 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 16,328* | 1,31 | 0,000 | 13,14 | 19,516 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 5,002* | 1,478 | 0,003 | 1,407 | 8,597 |
| mGCIPL-3mm | Grupo 1 | Grupo 2 | 13,123* | 1,882 | 0,000 | 8,546 | 17,70 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 20,477* | 1,862 | 0,000 | 15,948 | 25,01 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 7,354* | 2,10 | 0,002 | 2,247 | 12,46 |

2.3. 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, mínimos y la desviación típica, de las variables aportadas en el análisis que realiza HD-OCT Cirrus utilizando el análisis papilar para la medida de parámetros relacionados con la pRNFL y de parámetros de CNO. Se muestran los valores para cada grupo de diagnóstico: grupo control (tabla 20), grupo glaucoma incipiente (tabla 21) y grupo glaucoma moderado (tabla 22).

| GRUPO CONTROL | | | | | | | | | | |
|------------------|----------|-----------|-------------------|--------------------|------------|---------------|-----------|---------|-----------|---------|
| Variable | Rim Area | Disc Area | Average C/D Ratio | Vertical C/D Ratio | Cup Volume | pRNFL-Average | pRNFL-SUP | pRNFL-N | pRNFL-INF | pRNFL-T |
| MEDIA | 1,417 | 1,866 | 0,438 | 0,431 | 0,103 | 92,34 | 115 | 72,32 | 119,28 | 62,3 |
| DESV.TÍP. | 0,270 | 0,350 | 0,177 | 0,177 | 0,090 | 8,397 | 14,661 | 12,255 | 14,045 | 8,17 |
| Mínimo | 1 | 1,14 | 0,06 | 0,05 | 0 | 74 | 82 | 55 | 90 | 47 |
| Máximo | 2,15 | 3,15 | 0,7 | 0,69 | 0,356 | 110 | 152 | 116 | 145 | 87 |

| GLAUCOMA INCIPIENTE | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|-----------|-------------------|--------------------|------------|---------------|-----------|---------|-----------|---------|
| Variable | Rim Area | Disc Area | Average C/D Ratio | Vertical C/D Ratio | Cup Volume | pRNFL-Average | pRNFL-SUP | pRNFL-N | pRNFL-INF | pRNFL-T |
| MEDIA | 0,934 | 1,915 | 0,696 | 0,706 | 0,377 | 68,59 | 82,66 | 59,48 | 83,52 | 48,66 |
| DESV.TÍP. | 0,213 | 0,385 | 0,117 | 0,105 | 0,209 | 7,008 | 13,592 | 7,244 | 17,121 | 8,512 |
| Mínimo | 0,45 | 1,33 | 0,27 | 0,33 | 0,018 | 57 | 56 | 44 | 54 | 35 |
| Máximo | 1,46 | 2,74 | 0,87 | 0,85 | 0,897 | 96 | 126 | 78 | 132 | 68 |

| GLAUCOMA MODERADO | | | | | | | | | | |
|-------------------|----------|-----------|-------------------|--------------------|------------|---------------|-----------|---------|-----------|---------|
| Variable | Rim Area | Disc Area | Average C/D Ratio | Vertical C/D Ratio | Cup Volume | pRNFL-Average | pRNFL-SUP | pRNFL-N | pRNFL-INF | pRNFL-T |
| MEDIA | 0,811 | 1,836 | 0,732 | 0,748 | 0,416 | 66,4 | 78,93 | 59,43 | 77,37 | 50,17 |
| DES.V.TÍP. | 0,208 | 0,294 | 0,112 | 0,088 | 0,229 | 6,246 | 12,384 | 7,999 | 14,077 | 8,297 |
| Mínimo | 0,53 | 1,35 | 0,31 | 0,45 | 0,002 | 52 | 53 | 46 | 53 | 36 |
| Máximo | 1,54 | 2,44 | 0,85 | 0,85 | 0,991 | 82 | 102 | 75 | 112 | 70 |

Tablas 20, 21, 22: 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.

pRNFL thickness: grosor medio de RNFL peripapilar, 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, SUP: cuadrante superior, INF: cuadrante inferior, N: cuadrante nasal, T: cuadrante temporal.

Todos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio fue comprobado con K-S la normalidad de la distribución de la variable, después 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 en la comparación inter-grupos, excepto para la variable área del disco: disc área ($p=0,679$).

El siguiente paso, se realizó el test de Bonferroni para la comparación de grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en las tablas siguientes.

| 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 |
| Rim Area | Grupo 1 | Grupo 2 | 0,48281* | 0,0559 | 0,000 | 0,3468 | 0,6188 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 0,60560* | 0,05531 | 0,000 | 0,4711 | 0,7401 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,12279 | 0,06236 | 0,155 | -0,0289 | 0,2745 |
| Average C/D Ratio | Grupo 1 | Grupo 2 | -,25781* | 0,03428 | 0,000 | -0,3412 | -0,1744 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | -,29360* | 0,03392 | 0,000 | -0,3761 | -0,2111 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | -0,03579 | 0,03825 | 1 | -0,1288 | 0,0572 |
| Vertical C/D Ratio | Grupo 1 | Grupo 2 | -,27452* | 0,03253 | 0,000 | -0,3537 | -0,1954 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | -,31667* | 0,03219 | 0,000 | -0,395 | -0,2384 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | -0,04215 | 0,0363 | 0,744 | -0,1304 | 0,0461 |
| Cup Volume | Grupo 1 | Grupo 2 | -,273550* | 0,040248 | 0,000 | -0,3715 | -0,17564 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | -,312731* | 0,039822 | 0,000 | -0,4096 | -0,21586 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | -0,039182 | 0,044904 | 1 | -0,1484 | 0,07005 |
| pRNFL-Average | Grupo 1 | Grupo 2 | 23,754* | 1,75 | 0,000 | 19,5 | 28,01 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 25,940* | 1,732 | 0,000 | 21,73 | 30,15 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 2,186 | 1,953 | 0,796 | -2,56 | 6,94 |
| pRNFL-SUP | Grupo 1 | Grupo 2 | 32,345* | 3,218 | 0,000 | 24,52 | 40,17 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 36,067* | 3,184 | 0,000 | 28,32 | 43,81 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 3,722 | 3,591 | 0,907 | -5,01 | 12,46 |
| pRNFL-N | Grupo 1 | Grupo 2 | 12,837* | 2,343 | 0,000 | 7,14 | 18,54 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 12,887* | 2,318 | 0,000 | 7,25 | 18,53 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,049 | 2,614 | 1 | -6,31 | 6,41 |
| pRNFL-INF | Grupo 1 | Grupo 2 | 35,763* | 3,484 | 0,000 | 27,29 | 44,24 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 41,913* | 3,447 | 0,000 | 33,53 | 50,3 |

| | | | | | | | |
|---------|----------------|----------------|----------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 6,151 | 3,887 | 0,35 | -3,31 | 15,61 |
| pRNFL-T | Grupo 1 | Grupo 2 | 13,645* | 1,936 | 0,000 | 8,93 | 18,36 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 12,133* | 1,916 | 0,000 | 7,47 | 16,79 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | -1,511 | 2,16 | 1 | -6,77 | 3,74 |

2.4. 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, mínimos y la desviación típica, de las variables aportadas en el análisis que realiza HD-OCT Cirrus utilizando el análisis macular, que aporta datos relacionados con la medición de la mGCL y mIPL por sectores excepto de forma global. Se muestran los valores para cada grupo de diagnóstico: grupo control (tabla 23), grupo hipertensos oculares (tabla 24) y grupo glaucoma (tabla 25).

| GRUPO CONTROL | | | | | | | | |
|------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| mGCLPL (µm) | Average | Min | SUP | NS | NI | INF | TI | TS |
| MEDIA | 80,92 | 78,04 | 82,9 | 81,98 | 80,5 | 79,18 | 80,72 | 80,32 |
| DESV.TÍP. | 5,816 | 7,459 | 6,674 | 7,539 | 6,348 | 5,727 | 6,344 | 5,954 |
| Mínimo | 70 | 51 | 69 | 57 | 67 | 68 | 67 | 68 |
| Máximo | 93 | 92 | 97 | 97 | 95 | 93 | 92 | 93 |

| GLAUCOMA INCIPIENTE | | | | | | | | |
|---------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| mGCLPL (µm) | Average | Min | SUP | NS | NI | INF | TI | TS |
| MEDIA | 61,28 | 68,52 | 69,17 | 71,52 | 67,76 | 65,41 | 68,66 | 68,69 |
| DESV.TÍP. | 8,102 | 4,626 | 6,263 | 6,544 | 7,931 | 7,443 | 6,252 | 6,03 |

| | | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Mínimo | 39 | 59 | 54 | 57 | 50 | 43 | 55 | 57 |
| Máximo | 71 | 76 | 78 | 81 | 85 | 83 | 79 | 77 |

| GLAUCOMA MODERADO | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| mGCLPL (µm) | Average | Min | SUP | NS | NI | INF | TI | TS |
| MEDIA | 55,63 | 64,83 | 67,57 | 70,97 | 65,6 | 60,63 | 60,07 | 64,47 |
| DESV.TÍP. | 8,344 | 6,075 | 9,825 | 8,56 | 7,463 | 7,993 | 8,153 | 7,399 |
| Mínimo | 41 | 53 | 49 | 51 | 52 | 49 | 45 | 53 |
| Máximo | 74 | 76 | 85 | 86 | 79 | 75 | 75 | 81 |

Tablas 23, 24, 25: 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 mGCIPL 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.

Todos los valores de las variables de medición del instrumento para cada grupo de estudio fue comprobado con K-S la normalidad de la distribución de la variable, después 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.

El siguiente paso, se realizó el test de Bonferroni para la comparación de grupos 2 a 2, obteniendo los valores que se muestran en las tablas siguientes.

| Test Estadístico Bonferroni | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------|-------|----------------------------------|--------------------|
| mGCIPL (μm) | Diagnóstico (A) | Diagnóstico (B) | Diferencia de medias (A-B) | Error típico | Sig, | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Average | Grupo 1 | Grupo 2 | 12,403* | 1,308 | 0,000 | 9,22 | 15,58 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 16,087* | 1,294 | 0,000 | 12,94 | 19,23 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 3,684* | 1,459 | 0,039 | 0,13 | 7,23 |
| Min | Grupo 1 | Grupo 2 | 16,764* | 1,839 | 0,000 | 12,29 | 21,24 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 22,407* | 1,82 | 0,000 | 17,98 | 26,83 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 5,643* | 2,052 | 0,021 | 0,65 | 10,63 |
| SUP | Grupo 1 | Grupo 2 | 13,728* | 1,768 | 0,000 | 9,43 | 18,03 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 15,333* | 1,749 | 0,000 | 11,08 | 19,59 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 1,606 | 1,972 | 1 | -3,19 | 6,4 |
| NS | Grupo 1 | Grupo 2 | 10,463* | 1,772 | 0,000 | 6,15 | 14,77 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 11,013* | 1,753 | 0,000 | 6,75 | 15,28 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 0,551 | 1,977 | 1 | -4,26 | 5,36 |
| NI | Grupo 1 | Grupo 2 | 12,741* | 1,658 | 0,000 | 8,71 | 16,78 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 14,900* | 1,641 | 0,000 | 10,91 | 18,89 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 2,159 | 1,85 | 0,738 | -2,34 | 6,66 |
| INF | Grupo 1 | Grupo 2 | 13,766* | 1,605 | 0,000 | 9,86 | 17,67 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 18,547* | 1,588 | 0,000 | 14,68 | 22,41 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 4,780* | 1,791 | 0,026 | 0,42 | 9,14 |
| TI | Grupo 1 | Grupo 2 | 12,065* | 1,602 | 0,000 | 8,17 | 15,96 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 20,653* | 1,585 | 0,000 | 16,8 | 24,51 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 8,589* | 1,788 | 0,000 | 4,24 | 12,94 |
| TS | Grupo 1 | Grupo 2 | 11,630* | 1,494 | 0,000 | 8 | 15,26 |
| | Grupo 1 | Grupo 3 | 15,853* | 1,478 | 0,000 | 12,26 | 19,45 |
| | Grupo 2 | Grupo 3 | 4,223* | 1,667 | 0,038 | 0,17 | 8,28 |

3. LA CONCORDANCIA DEL GROSOR DE RNFL PERIPAPILAR Y GCIPL MACULAR ENTRE LOS DOS DISPOSITIVOS DE OCT.

Se utilizaron gráficos de Bland-Altman con análisis de regresión para comparar los valores de grosor del RNFL peripapilar y mGCIPL macular entre los dos dispositivos OCT. La tabla 26. resume los resultados. Aunque todos los valores estaban dentro de los límites de la concordancia, existían sesgos proporcionales significativos. La figura.24 muestra dos gráficos de Bland-Altman representativos con una correlación significativa (fig. 22A para el promedio de mGCIPL-3mm, y fig. 22C para el promedio de RNFL peripapilar).

| Diferencia media Spectralis-Cirrus | Diferencia entre resultado de Spectralis y resultado de Cirrus | | | Bland-Altman gráficos de regresión entre $(X+Y)/2$ y $(X-Y)$ | | | |
|------------------------------------|--|---------------|----------------|--|-----------------------------|----------------|----------------|
| | Diferencia Media(μm) | 95% | P ¹ | Predisposición fija | Predisposición proporcional | P ² | R ² |
| S-mGCIPL (3mm)-C-mGCIPL | 9,17 | 8,28 to 10,05 | <0,0001 | -12,05 | 0,27 | <0,0001 | 0,36 |
| S-mGCIPL (6mm)-C-mGCIPL | -3,93 | 3,56 to 4,3 | <0,0001 | -3,71 | -0,003 | 0,741 | 0,032 |
| RNFL peripapilar | 5,33 | 4,22 to 6,45 | <0,0001 | -7,43 | 0,16 | <0,0001 | 0,41 |

Tabla 26. Concordancia y diferencia entre mGCIPL, RNFL peripapilar medidas promedio obtenidos por cada instrumento.

P¹: Para la diferencia de medias, P²: Para la presencia de correlación entre la diferencia en la comparación por pares y su media, tras ajustar las correlaciones entre ojos.

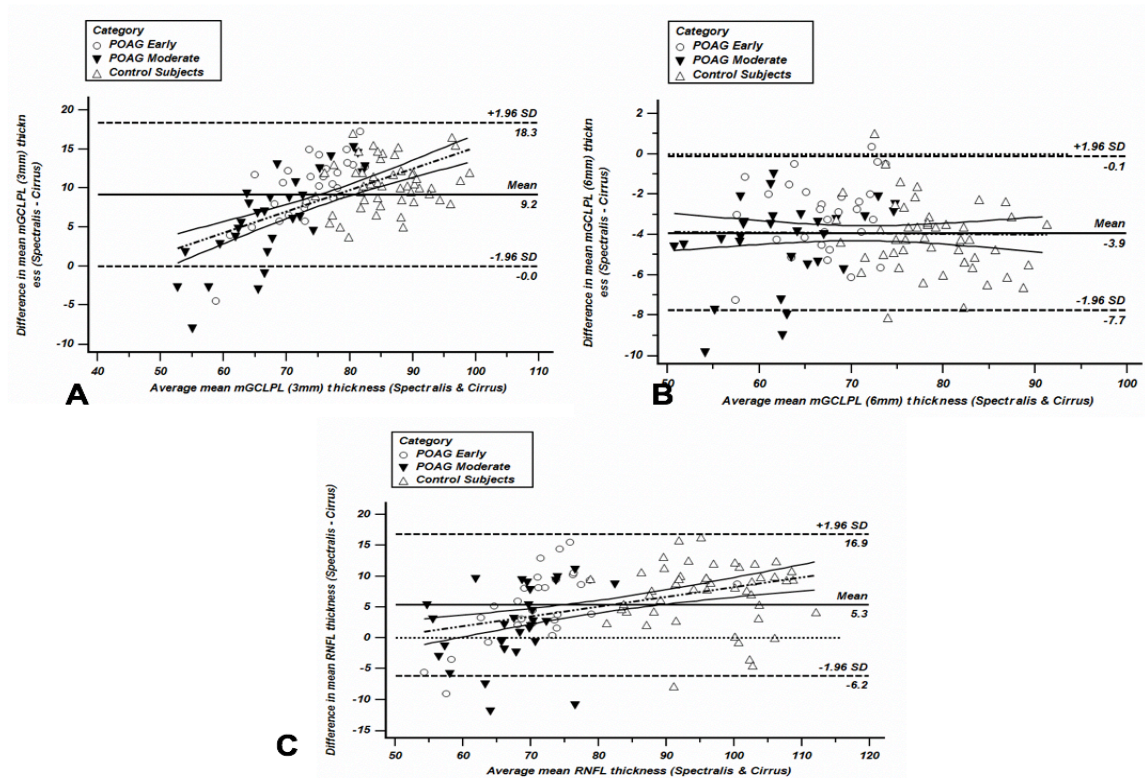


Figura 22: Gráficos de Bland-Altman que muestran la concordancia entre los dos dispositivos de OCT empleados en cuanto a la medida del grosor del mGCIPL y RNFL peripapilar. A: Grosor medio del mGCIPL-3mm ($y = -12.0460 + 0.2727 x$), B: Grosor medio del mGCIPL (6mm) ($y = -3,7137 + -0,003037 x$), C: Grosor medio del RNFL peripapilar ($y = -7,4340 + 0,1566 x$).

Círculo: Glaucoma incipiente, triángulo invertido: Glaucoma moderado, triángulo: sujetos de control.

4. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS PARÁMETROS DE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE ANÁLISIS.

Hemos demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre distintos parámetros de BMO-MRW, RNFL peripapilar, CNO y GCIPL macular proporcionados por dos SD-OCT entre los diferentes grupos. De esta manera, con el objetivo de determinar dicha capacidad discriminativa de los pacientes glaucomatosos

y controles, y de clasificar los pacientes glaucoma incipientes y glaucoma moderado por cada uno de los parámetros estudiados por SD-OCT Spectralis y Cirrus (análisis BMO-MRW, papilar y macular) se establecieron y calcularon las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

La capacidad discriminativa de un test diagnóstico se refiere a su habilidad para distinguir pacientes sanos versus los pacientes glaucomatosos, y discriminar glaucomatosos incipientes versus glaucomatosos moderados. Por lo tanto, un gráfico de curva ROC muestra 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.

Un test diagnóstico presentará 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, es decir, 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), mejor será su capacidad discriminativa.

Tras realizar el análisis con curvas ROC, se seleccionan el parámetro con mejor AUC y también se obtuvieron los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%. Asimismo, en nuestro estudio se calculó el índice de Youden para los parámetros que tenga la mejor AUC. 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%. Se necesita precisar que el índice de Youden identifica el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más alta conjuntamente (para un mismo punto), no obstante, dicho punto de corte no es necesario que determine 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 beneficioso 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 SD-OCT Spectralis análisis BMO-MRW, RNFLT y la segmentación de la capa macular entre el Grupo Control (Grupo 1), Glaucoma incipiente (Grupo 2), Glaucoma moderado (Grupo 3) y Grupo Glaucomatosos (Combinación del Grupo 2 y 3).

4.1.1. Grupo 1 VS Grupo 2. Análisis BMO-MRW y Papilar

Con SD-OCT Spectralis, todos parámetros de BMO-MRW y RNFLT mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (grupo 1) respecto al grupo de glaucoma incipiente (grupo 2) al llevar a cabo el estudio con ANOVA y

Bonferroni, tal y como hemos analizado en el apartado anterior de este capítulo. Por lo tanto, realizamos el análisis con curvas ROC.

Ningún AUC obtuvo un valor de $p > 0,05$, sin embargo, la mejor $AUC = 0,962$ fue para el parámetro sector Temporal Superior (medida Temporal Superior del BMO-MRW). (fig. 23) su índice de Youden ($S = 96\%$, $E = 89,7\%$).

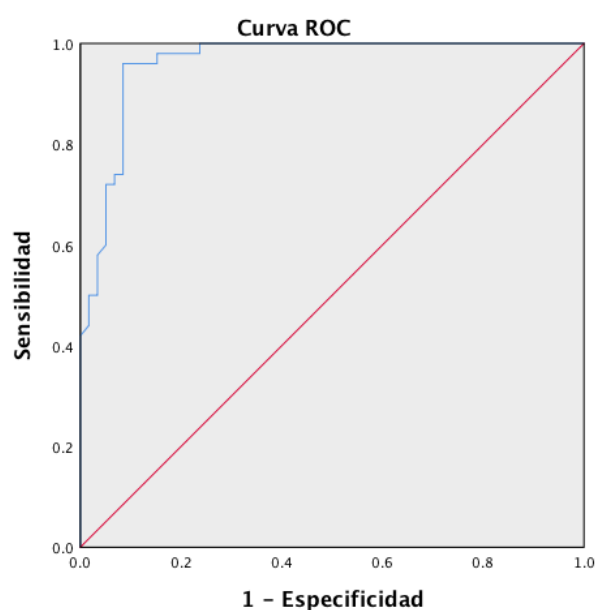


Figura 23: Curva ROC del parámetro sector temporal superior de BMO-MRW de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 vs. grupo 2.

El parámetro con mejor AUC fue la variable: Global (medida global de la RNFLT), teniendo un AUC de 0,974 (fig. 24), su índice de Youden ($S = 96\%$, $E = 96,6\%$)

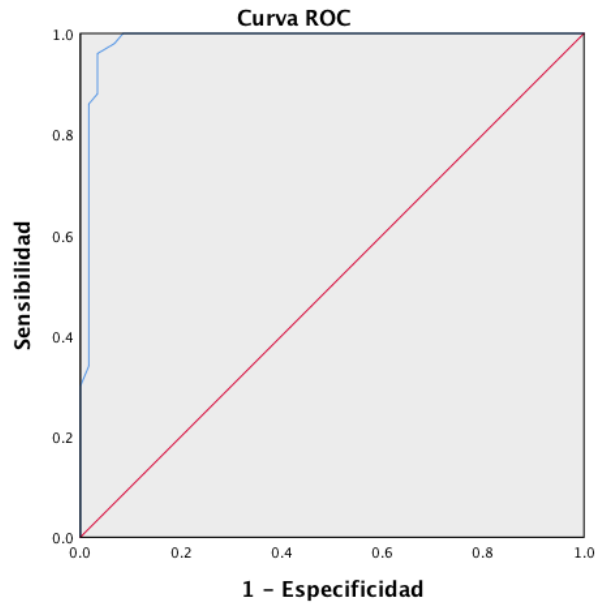


Figura 24: Curva ROC del parámetro de medida Global de RNFLT de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 vs. grupo 2.

En la siguiente tabla, se muestra las AUC de los parámetros de medida de BMO-MRW y RNFLT de SD-OCT Spectralis en el estudio que evalúa 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%.

| GRUPO 1-GRUPO 2 | | | | | |
|--------------------------|--------------------|----------|-----------------------|------------------|----------------|
| SD-OCT Spectralis | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| BMO-MRW (µm) | | | | | |
| Global | 0,96(0,912-1) | <0,0001 | 0,837 | 96 | 82 |
| NS | 0,948(0,895-1) | <0,0001 | 0,766 | 86 | 80 |
| N | 0,910(0,836-0,984) | <0,0001 | 0,737 | 84 | 70 |
| NI | 0,941(0,892-0,991) | <0,0001 | 0,766 | 90 | 80 |
| TI | 0,944(0,892-0,997) | <0,0001 | 0,831 | 92 | 90 |
| T | 0,923(0,864-0,982) | <0,0001 | 0,742 | 88 | 66 |

| | | | | | |
|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------|-----------|-----------|
| TS | 0,962(0,917-1) | <0,0001 | 0,857 | 98 | 74 |
| RNFLT (µm) | | | | | |
| Global | 0,974(0,928-1) | <0,0001 | 0,926 | 98 | 96 |
| NS | 0,886(0,802-0,969) | <0,0001 | 0,679 | 78 | 64 |
| N | 0,899(0,827-0,971) | <0,0001 | 0,621 | 78 | 52 |
| NI | 0,847(0,753-0,942) | <0,0001 | 0,662 | 80 | 44 |
| TI | 0,936(0,883-0,989) | <0,0001 | 0,762 | 92 | 82 |
| T | 0,839(0,746-0,931) | <0,0001 | 0,512 | 60 | 36 |
| TS | 0,889(0,816-0,961) | <0,0001 | 0,604 | 74 | 58 |

4.1.2. Grupo 1 VS Grupo 2. Análisis de segmentación automática de la capa macular

Respecto a la capacidad de discriminar entre grupo 1 (control) y grupo 2 (glaucoma incipiente) por el software de la segmentación automática de la capa macular, todos los AUC obtuvieron un valor de $p < 0,05$, la mejor AUC fue para la medida del sector Inferior Interno de la mGCL macular con un $AUC = 0,954$ (fig. 25), su índice de Youden ($S = 92\%$, $E = 82,8\%$).

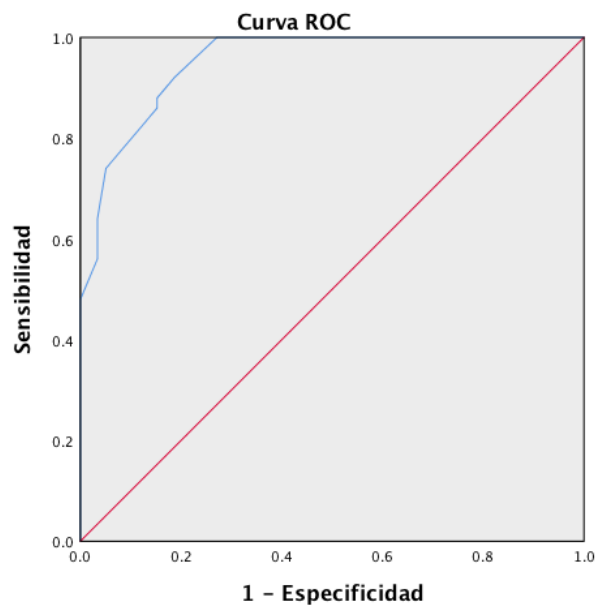


Figura 25: Curva ROC del parámetro de medida Inferior Interno de mGCL de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 vs. grupo 2

En la tabla siguiente, se muestra las AUC de los parámetros de medida de mRNFL, mGCL, mIPL y mGCIPL de SD-OCT Spectralis en el estudio que evalúa 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%.

| GRUPO 1-GRUPO 2 | | | | | |
|-------------------|--------------------|---------|----------------|-----------|---------|
| SD-OCT Spectralis | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| mRNFL (µm) | | | | | |
| IS | 0,657(0,524-0,79) | <0,021 | 0,303 | 30 | 4 |
| IN | 0,65(0,514-0,786) | <0,027 | 0,308 | 20 | 6 |
| II | 0,747(0,623-0,871) | <0,0001 | 0,463 | 42 | 18 |
| IT | 0,305(0,189-0,421) | <0,04 | NA | 24 | 6 |
| OS | 0,858(0,763-0,952) | <0,0001 | 0,653 | 76 | 38 |

| | | | | | |
|--|---------------------------|-------------------|--------------|-----------|-------------|
| ON | 0,767(0,651-0,883) | <0,0001 | 0,47 | 38 | 32 |
| OI | 0,822(0,725-0,919) | <0,0001 | 0,53 | 52 | 44 |
| OT | 0,65(0,513-0,787) | <0,027 | 0,297 | 24 | 6 |
| mGCL (μm) | | | | | |
| IS | 0,896(0,823-0,969) | <0,0001 | 0,688 | 86 | 66 |
| IN | 0,814(0,715-0,914) | <0,0001 | 0,508 | 68 | 40 |
| II | 0,954(0,910-0,997) | <0,0001 | 0,748 | 92 | 10,3 |
| IT | 0,878(0,793-0,963) | <0,0001 | 0,688 | 84 | 50 |
| OS | 0,918(0,860-0,975) | <0,0001 | 0,686 | 86 | 80 |
| ON | 0,857(0,775-0,940) | <0,0001 | 0,588 | 76 | 68 |
| OI | 0,919(0,863-0,975) | <0,0001 | 0,66 | 84 | 76 |
| OT | 0,921(0,864-0,978) | <0,0001 | 0,644 | 84 | 70 |
| mIPL (μm) | | | | | |
| IS | 0,855(0,774-0,936) | <0,0001 | 0,542 | 82 | 52 |
| IN | 0,793(0,692-0,895) | <0,0001 | 0,441 | 58 | 42 |
| II | 0,915(0,851-0,979) | <0,0001 | 0,737 | 88 | 84 |
| IT | 0,884(0,813-0,956) | <0,0001 | 0,597 | 80 | 70 |
| OS | 0,874(0,799-0,950) | <0,0001 | 0,651 | 86 | 72 |
| ON | 0,840(0,747-0,933) | <0,0001 | 0,602 | 82 | 54 |
| OI | 0,883(0,811-0,956) | <0,0001 | 0,662 | 90 | 70 |
| OT | 0,876(0,793-0,958) | <0,0001 | 0,651 | 84 | 72 |
| mGCIPL (μm) | | | | | |
| Average (3mm) | 0,918(0,86-0,976) | <0,0001 | 0,711 | 86 | 76 |
| Average (6mm) | 0,95(0,908-0,991) | <0,0001 | 0,766 | 88 | 80 |
| IS | 0,866(0,785-0,947) | <0,0001 | 0,628 | 80 | 68 |
| IN | 0,79(0,688-0,892) | <0,0001 | 0,524 | 60 | 36 |
| II | 0,901(0,829-0,973) | <0,0001 | 0,766 | 86 | 82 |
| IT | 0,858(0,77-0,947) | <0,0001 | 0,642 | 80 | 60 |
| OS | 0,856(0,775-0,938) | <0,0001 | 0,617 | 76 | 66 |
| ON | 0,805(0,707-0,903) | <0,0001 | 0,531 | 68 | 60 |
| OI | 0,86(0,776-0,943) | <0,0001 | 0,611 | 76 | 68 |
| OT | 0,881(0,804-0,957) | <0,0001 | 0,657 | 82 | 68 |

4.1.3. Grupo 1 y Grupo Glaucomatosos. Análisis BMO-MRW y Papilar

Con SD-OCT Spectralis, respecto a la capacidad de discriminar entre grupo 1 (control)

y grupo glaucomatosos (combinación de grupo 2 y 3) por BMO-MRW y RNFLT.

Ningún AUC obtuvo un valor de $p > 0,05$, sin embargo, la mejor AUC de BMO-MRW fue para la medida del Global con un $AUC = 0,964$ (fig. 26), su índice de Youden ($S = 96\%$, $E = 88,1\%$).

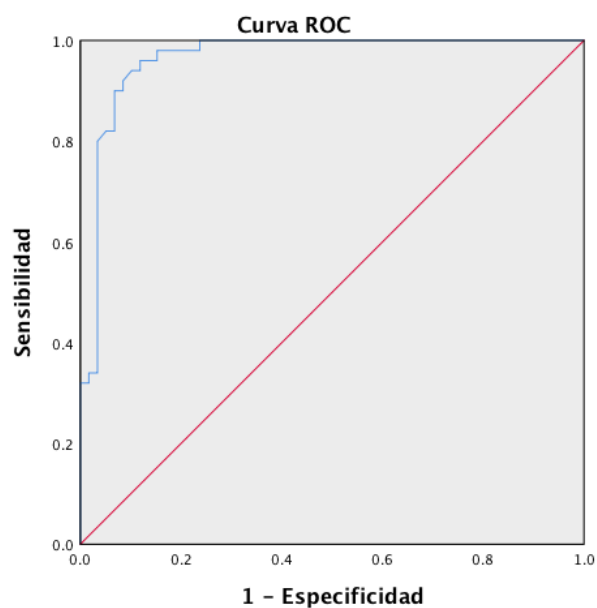


Figura 26: Curva ROC del parámetro de medida Global de BMO-MRW de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 vs grupo glaucomatosos.

El parámetro con mejor AUC fue la variable: Global (medida global de la RNFLT), teniendo un AUC de 0,985 (fig. 27), su índice de Youden ($S = 96\%$, $E = 96,6\%$)

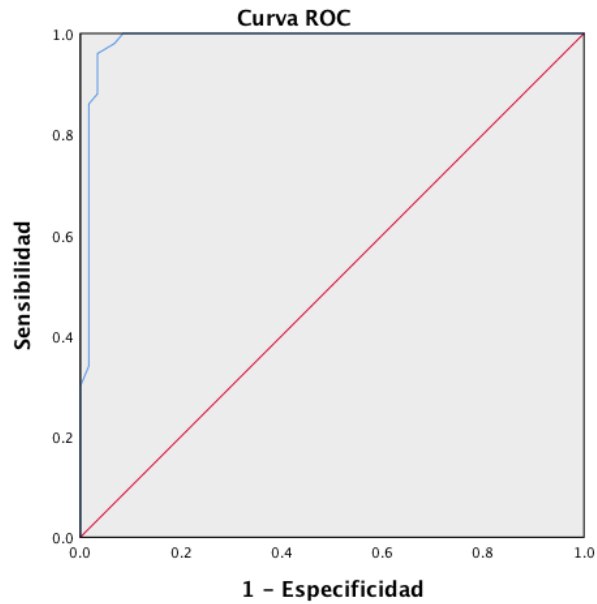


Figura 27: Curva ROC del parámetro Global de RNFLT de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 vs grupo glaucomatosos.

En la siguiente tabla, se muestra AUC de los parámetros de medida de BMO-MRW y RNFLT de SD-OCT Spectralis en el estudio que evalúa la capacidad de discriminación entre el grupo 1 respecto al grupo glaucomatosos, con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

| Grupo 1 VS Grupo Glaucomatosos (Grupo 2 y 3) | | | | | |
|---|---------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| SD-OCT Spectralis | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| BMO-MRW (µm) | | | | | |
| Global | 0,964(0,930-0,998) | <0,0001 | 0,841 | 96 | 82 |
| NS | 0,949(0,910-0,987) | <0,0001 | 0,797 | 90 | 80 |
| N | 0,920(0,865-0,974) | <0,0001 | 0,767 | 92 | 54 |
| NI | 0,953(0,917-0,989) | <0,0001 | 0,777 | 90 | 80 |
| TI | 0,949(0,901-0,997) | <0,0001 | 0,852 | 92 | 86 |
| T | 0,937(0,893-0,980) | <0,0001 | 0,778 | 88 | 66 |

| | | | | | |
|---|---------------------------|-------------------|--------------|------------|-----------|
| TS | 0,961(0,928-0,994) | <0,0001 | 0,875 | 98 | 72 |
| RNFLT (μm) | | | | | |
| Global | 0,985(0,962-1,000) | <0,0001 | 0,926 | 100 | 98 |
| NS | 0,905(0,846-0,964) | <0,0001 | 0,717 | 86 | 56 |
| N | 0,896(0,839-0,952) | <0,0001 | 0,644 | 78 | 56 |
| NI | 0,881(0,816-0,945) | <0,0001 | 0,698 | 80 | 74 |
| TI | 0,942(0,898-0,986) | <0,0001 | 0,784 | 92 | 74 |
| T | 0,863(0,794-0,931) | <0,0001 | 0,592 | 60 | 30 |
| TS | 0,913(0,863-0,963) | <0,0001 | 0,66 | 74 | 58 |

4.1.4. Grupo 1 y Grupo Glaucomatosos. Análisis de segmentación automática de la capa macular

Respecto a la capacidad de discriminar entre grupo 1 y grupo Glaucomatosos (grupo 2 y 3), por el software de la segmentación automática de la capa macular, todos los AUC obtuvieron un valor de $p < 0,05$.

El parámetro con mejor AUC de fue la variable: Average (6mm) (medida Average-6mm del mGCIPL), teniendo un AUC de 0,961 (fig. 28), su índice de Youden ($S = 88\%$, $E = 88,1\%$).

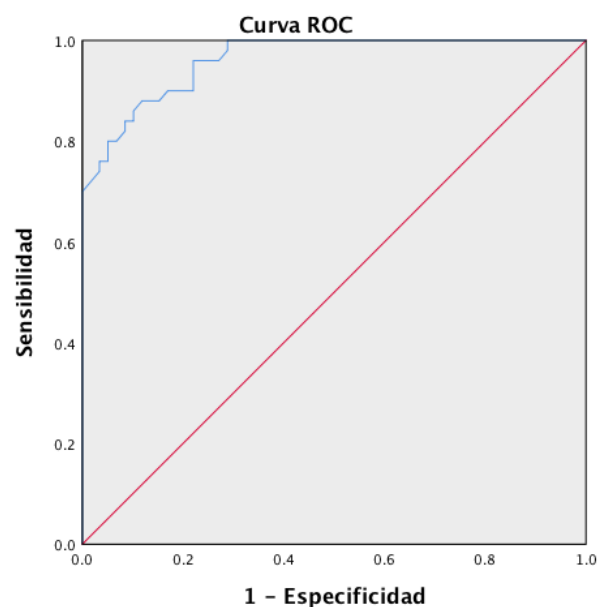


Figura 28: Curva ROC del parámetro mGCIPL-Average (6mm) de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 1 vs grupo glaucomatosos.

Las AUC se muestran en la tabla siguiente, junto con los valores de p y sensibilidad para especificidad prefijada al 85% y al 95%.

| Grupo 1 VS Grupo Glaucomatosos (Grupo 2 y 3) | | | | | |
|---|--------------------|----------|-----------------------|------------------|----------------|
| SD-OCT Spectralis | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| mRNFL (µm) | | | | | |
| IS | 0,677(0,566-0,768) | <0,003 | 0,295 | 38 | 4 |
| IN | 0,644(0,541-0,747) | <0,01 | 0,284 | 10 | 6 |
| II | 0,803(0,721-0,885) | <0,0001 | 0,522 | 56 | 26 |
| IT | 0,922(0,872-0,973) | <0,0001 | 0,738 | 8 | 0 |
| OS | 0,865(0,797-0,932) | <0,0001 | 0,64 | 60 | 38 |
| ON | 0,791(0,706-0,877) | <0,0001 | 0,502 | 47 | 20 |
| OI | 0,865(0,798-0,932) | <0,0001 | 0,603 | 64 | 44 |
| OT | 0,69(0,591-0,79) | <0,001 | 0,33 | 24 | 6 |
| mGCL (µm) | | | | | |
| IS | 0,9(0,844-0,956) | <0,0001 | 0,657 | 80 | 60 |
| IN | 0,847(0,775-0,919) | <0,0001 | 0,569 | 68 | 40 |
| II | 0,951(0,917-0,986) | <0,0001 | 0,734 | 88 | 74 |
| IT | 0,922(0,872-0,973) | <0,0001 | 0,738 | 88 | 50 |
| OS | 0,924(0,877-0,972) | <0,0001 | 0,691 | 86 | 72 |
| ON | 0,877(0,812-0,943) | <0,0001 | 0,607 | 76 | 68 |
| OI | 0,934(0,892-0,976) | <0,0001 | 0,677 | 84 | 66 |
| OT | 0,951(0,917-0,985) | <0,0001 | 0,751 | 92 | 70 |
| mIPL (µm) | | | | | |
| IS | 0,853(0,779-0,920) | <0,0001 | 0,532 | 68 | 52 |
| IN | 0,825(0,749-0,901) | <0,0001 | 0,504 | 58 | 42 |
| II | 0,925(0,877-0,973) | <0,0001 | 0,704 | 84 | 74 |
| IT | 0,919(0,871-0,968) | <0,0001 | 0,681 | 80 | 70 |
| OS | 0,862(0,793-0,931) | <0,0001 | 0,601 | 72 | 50 |
| ON | 0,836(0,758-0,914) | <0,0001 | 0,571 | 74 | 34 |
| OI | 0,892(0,831-0,953) | <0,0001 | 0,632 | 80 | 70 |
| OT | 0,918(0,864-0,972) | <0,0001 | 0,704 | 84 | 72 |
| mGCIPL (µm) | | | | | |
| Average (3mm) | 0,936(0,896-0,977) | <0,0001 | 0,707 | 86 | 70 |

| Average (6mm) | 0,961(0,932-0,991) | <0,0001 | 0,761 | 88 | 78 |
|---------------|--------------------|---------|-------|----|----|
| IS | 0,855(0,781-0,928) | <0,0001 | 0,591 | 76 | 48 |
| IN | 0,811(0,727-0,895) | <0,0001 | 0,563 | 66 | 36 |
| II | 0,907(0,847-0,968) | <0,0001 | 0,715 | 82 | 68 |
| IT | 0,894(0,827-0,961) | <0,0001 | 0,687 | 84 | 66 |
| OS | 0,859(0,788-0,931) | <0,0001 | 0,618 | 76 | 66 |
| ON | 0,823(0,741-0,905) | <0,0001 | 0,557 | 68 | 42 |
| OI | 0,885(0,819-0,952) | <0,0001 | 0,617 | 76 | 68 |
| OT | 0,913(0,853-0,973) | <0,0001 | 0,701 | 84 | 68 |

4.1.5. Grupo 2 y Grupo 3. Análisis BMO-MRW y Papilar

Anteriormente, hemos utilizado el análisis de ANOVA y Bonferroni para evaluar los parámetros de BMO-MRW y RNFLT entre grupo 2 (glaucoma incipiente) y grupo 3 (glaucoma moderado) mediante SD-OCT Spectralis, resulta que existían diferencias estadísticamente significativas.

Para evaluar la capacidad discriminativa de los parámetros anteriores mediante las curvas ROC de las variables. La mejor AUC fue sector Temporal Inferior de BMO-MRW con un AUC=0,711 (fig. 29), su índice de Youden (S= 86,2% E= 50%).

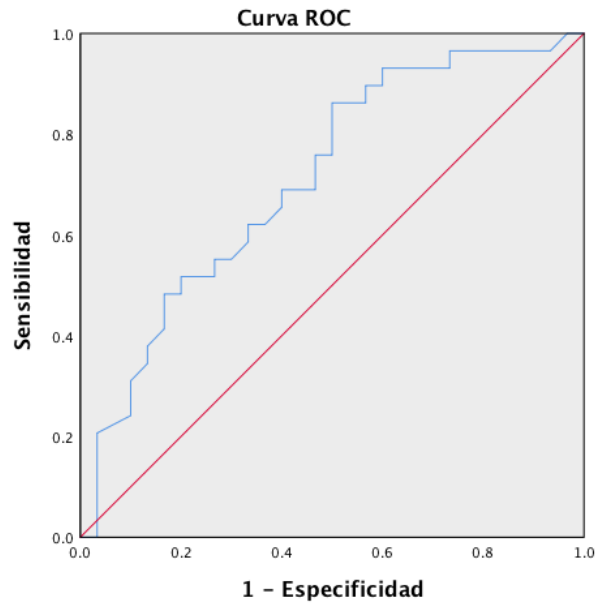


Figura 29: Curva ROC del parámetro de sector Temporal Inferior de BMO-MRW de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 2 vs. grupo 3.

El parámetro con mejor AUC fue sector Temporal Inferior de RNFLT con un valor de AUC= 0,725 (fig. 30), su índice de Youden (S= 58,6% E= 86,7%).

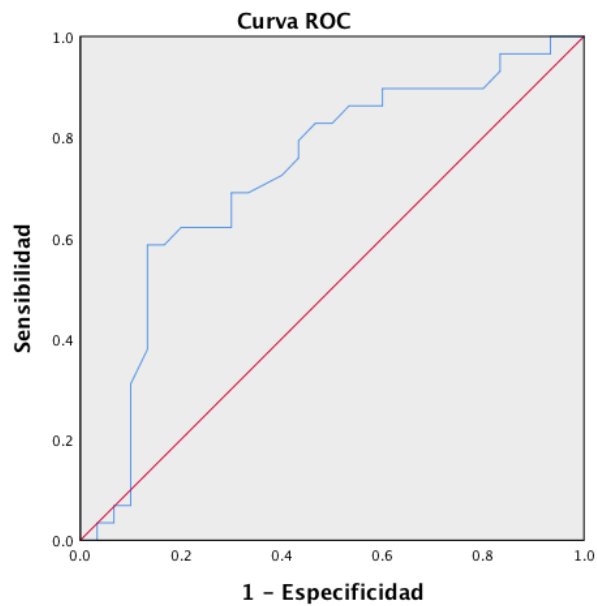


Figura 30: Curva ROC del parámetro de sector Temporal Inferior de RNFLT de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 2 vs. grupo 3.

En la siguiente tabla, se muestra AUC de los parámetros de medida de BMO-MRW y RNFLT de SD-OCT Spectralis en el estudio que evalúa la capacidad de discriminación entre el grupo 2 respecto al grupo 3, con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

| GRUPO 2-GRUPO 3 | | | | | |
|--------------------------|---------------------------|------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| SD-OCT Spectralis | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| BMO-MRW (µm) | | | | | |
| Global | 0,676(0,539-0,814) | <0,02 | 0,329 | 44,8 | 10,3 |
| NS | 0,575(0,427-0,723) | 0,321 | 0,192 | 27,6 | 10,3 |
| N | 0,619(0,475-0,763) | 0,117 | 0,224 | 37,9 | 17,2 |
| NI | 0,665(0,526-0,804) | <0,03 | 0,293 | 44,8 | 13,8 |
| TI | 0,711(0,579-0,843) | <0,005 | 0,362 | 48,3 | 27,6 |
| T | 0,624(0,481-0,767) | 0,102 | 0,252 | 31 | 13,8 |
| TS | 0,634(0,489-0,780) | <0,019 | 0,388 | 27,6 | 10,3 |
| RNFLT (µm) | | | | | |
| Global | 0,678(0,537-0,818) | <0,019 | 0,35 | 55,2 | 27,6 |
| NS | 0,507(0,357-0,657) | 0,928 | 0,145 | 27,6 | 13,8 |
| N | 0,474(0,322-0,625) | 0,727 | 0,107 | 24,1 | 6,9 |
| NI | 0,621(0,475-0,766) | 0,111 | 0,298 | 24,1 | 13,8 |
| TI | 0,725(0,590-0,859) | <0,003 | 0,453 | 58,6 | 6,9 |
| T | 0,610(0,465-0,755) | 0,148 | 0,226 | 34,5 | 13,8 |
| TS | 0,644(0,502-0,786) | 0,058 | 0,324 | 27,6 | 20,7 |

4.1.6. Grupo 2 y Grupo 3 Análisis de segmentación automática de la capa macular

Respecto a la capacidad de discriminar entre grupo 2 y grupo 3 que se obtienen por el software de la segmentación automática de la capa macular.

El parámetro con mejor AUC de fue sector Temporal Externo de mIPL, teniendo un AUC de 0,774 (fig. 31), su índice de Youden (S= 79,3%, E= 70%).

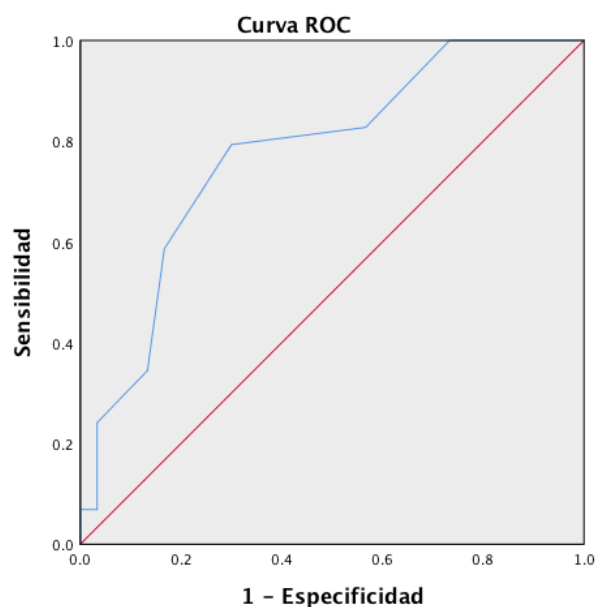


Figura 31: Curva ROC del parámetro de sector Temporal Externo de mIPL de SD-OCT Spectralis, al estudiar la capacidad discriminativa entre grupo 2 vs. grupo 3.

Se muestran en la tabla siguiente los valores del AUC, nivel de significación y sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

| GRUPO 2-GRUPO 3 | | | | | |
|--------------------------|--------------------|----------|-----------------------|------------------|----------------|
| SD-OCT Spectralis | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| mRNFL (µm) | | | | | |
| IS | 0,515(0,366-0,664) | 0,844 | 0,072 | 24 | 10,3 |
| IN | 0,481(0,331-0,631) | 0,802 | 0,105 | 24,1 | 17,2 |
| II | 0,619(0,475-0,763) | 0,117 | 0,243 | 31 | 27,6 |
| IT | 0,617(0,469-0,764) | 0,124 | 0,291 | 10,3 | 6,9 |
| OS | 0,548(0,399-0,696) | 0,529 | 0,155 | 17,2 | 13,8 |
| ON | 0,580(0,434-0,727) | 0,289 | 0,154 | 24 | 6,9 |
| OI | 0,714(0,581-0,847) | <0,005 | 0,398 | 31 | 17,2 |

| | | | | | |
|--------------------|---------------------------|-------------------|--------------|-------------|-------------|
| OT | 0,566(0,418-0,713) | 0,387 | 0,143 | 31 | 13,8 |
| mGCL (µm) | | | | | |
| IS | 0,582(0,436-0,729) | 0,383 | 0,261 | 13,8 | 3,4 |
| IN | 0,605(0,459-0,715) | 0,168 | 0,212 | 37,9 | 13,8 |
| II | 0,724(0,584-0,863) | <0,003 | 0,495 | 13,8 | 3,4 |
| IT | 0,737(0,610-0,864) | <0,002 | 0,388 | 34,5 | 24,1 |
| OS | 0,583(0,437-0,731) | 0,268 | 0,224 | 37,9 | 13,8 |
| ON | 0,603(0,457-0,749) | 0,175 | 0,253 | 17,2 | 93,3 |
| OI | 0,723(0,589-0,857) | <0,003 | 0,433 | 52,2 | 10,3 |
| OT | 0,721(0,591-0,852) | <0,004 | 0,424 | 44,8 | 27,6 |
| mIPL (µm) | | | | | |
| IS | 0,566(0,417-0,715) | 0,383 | 0,192 | 13,8 | 6,9 |
| IN | 0,58(0,434-0,727) | 0,289 | 0,143 | 31 | 17,2 |
| II | 0,693(0,551-0,835) | <0,011 | 0,429 | 10,3 | 3,4 |
| IT | 0,754(0,629-0,879) | <0,001 | 0,422 | 55,2 | 20,7 |
| OS | 0,564(0,41-0,718) | 0,4 | 0,288 | 6,9 | 3,4 |
| ON | 0,518(0,37-0,667) | 0,808 | 0,077 | 13,8 | 6,9 |
| OI | 0,594(0,447-0,741) | 0,214 | 0,226 | 13,8 | 6,9 |
| OT | 0,774(0,654-0,894) | <0,0001 | 0,493 | 58,6 | 34,5 |
| mGCIPL (µm) | | | | | |
| Average (3mm) | 0,718(0,582-0,854) | <0,004 | 0,43 | 41,4 | 6,9 |
| Average (6mm) | 0,732(0,6-0,864) | <0,002 | 0,426 | 41,4 | 10,3 |
| IS | 0,52(0,368-0,672) | 0,791 | 0,229 | 13,8 | 3,4 |
| IN | 0,564(0,417-0,712) | 0,396 | 0,185 | 27,6 | 13,8 |
| II | 0,704(0,564-0,844) | <0,007 | 0,43 | 20,7 | 3,4 |
| IT | 0,739(0,611-0,866) | <0,002 | 0,388 | 48,3 | 24,1 |
| OS | 0,574(0,426-0,723) | 0,328 | 0,221 | 17,2 | 10,3 |
| ON | 0,579(0,432-0,726) | 0,299 | 0,184 | 27,6 | 6,9 |
| OI | 0,696(0,559-0,833) | <0,01 | 0,392 | 31 | 10,3 |
| OT | 0,753(0,628-0,878) | <0,001 | 0,428 | 44,8 | 37,9 |

4.2. Capacidad discriminativa de los parámetros medidos con HD-OCT Cirrus análisis papilar y análisis macular entre el Grupo Control (Grupo 1), Glaucoma incipiente (Grupo 2), Glaucoma moderado (Grupo 3) y Grupo glaucomatosos (Combinación de grupo 2 y 3)

4.2.1. Grupo 1 VS. Grupo 2, Análisis papilar.

Para evaluar la capacidad discriminativa de HD-OCT Cirrus de los parámetros de CNO y RNFL peripapilar que se consiguen del análisis papilar, entre el grupo control (grupo 1), Glaucoma incipiente (grupo 2), evaluamos 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 Average de pRNFL con un valor de $AUC=0,977$, (fig. 32) su índice de Youden ($S=98\%$, $E=96,6\%$)

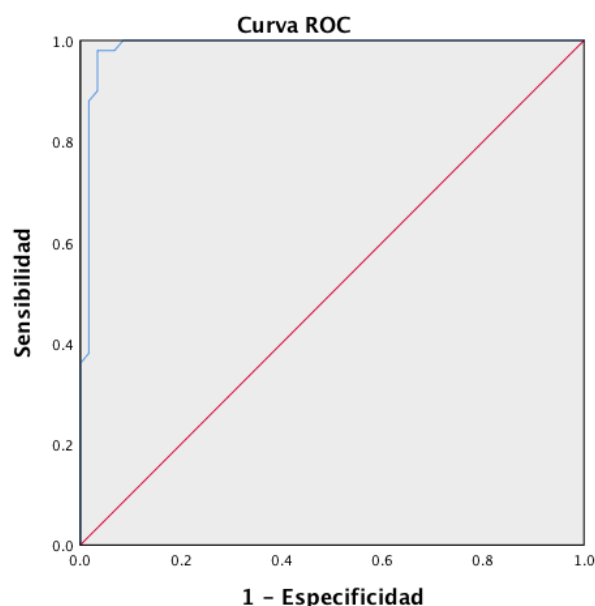


Figura 32: Curva ROC de la variable: Average de pRNFL de HD-OCT Cirrus Análisis papilar con mejor AUC para discriminar grupo 1 y grupo 2.

La Rim Area fue la siguiente mejor AUC en CNO, con un valor=0,932. (fig. 33), su índice de Youden (S= 100%, E=72,4%)

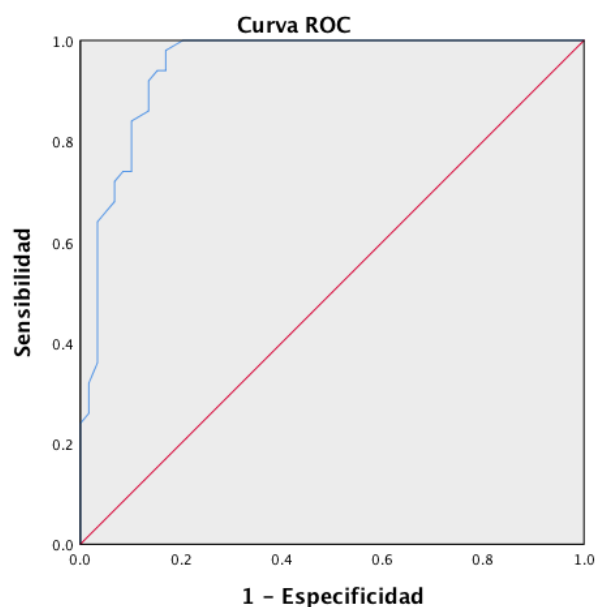


Figura 33: Curvas ROC de los parámetros Rim Area de HD-OCT Cirrus Análisis papilar con siguiente mejor AUC para discriminar grupo 1 y grupo 2.

En la siguiente tabla, se muestra AUC al evaluar 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%.

| GRUPO 1-GRUPO 2 | | | | | |
|------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| HD-OCT Cirrus | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| pRNFL (µm) | | | | | |
| Rim Area | 0,932(0,873-0,991) | <0,0001 | 0,724 | 86 | 72 |
| Average | 0,977(0,935-1) | <0,0001 | 0,946 | 100 | 98 |
| SUP | 0,952(0,895-1) | <0,0001 | 0,826 | 98 | 86 |
| N | 0,827(0,736-0,917) | <0,0001 | 0,491 | 62 | 56 |
| INF | 0,943(0,882-1) | <0,0001 | 0,808 | 98 | 72 |
| T | 0,871(0,778-0,964) | <0,0001 | 0,699 | 84 | 36 |

4.2.2. Grupo 1 VS. Grupo 2 Análisis macular

Respecto a la capacidad de discriminar entre grupo 1 (control) y grupo 2 (glaucoma incipiente) por parte del análisis macular de mGCIPL, todos AUC obtuvieron un valor de $p < 0,05$, siendo la mejor AUC fue Average de mGCIPL con un $AUC = 0,965$ (fig. 34), su índice de Youden ($S = 86\%$, $E = 96,6\%$).

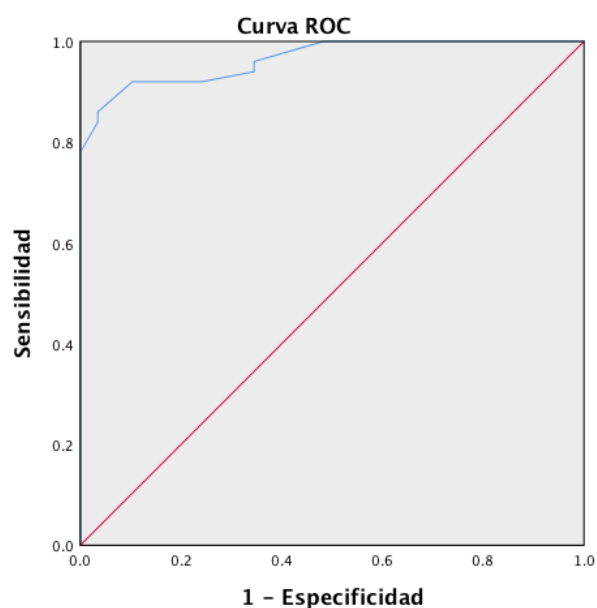


Figura 34: Curva ROC de la variable: Average de mGCIPL de HD-OCT Cirrus Análisis macular con mejor AUC para discriminar grupo 1 y grupo 2..

En la siguiente tabla, se muestra 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%.

| GRUPO 1-GRUPO 2 | | | | | |
|------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| HD-OCT Cirrus | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| mGCIPL (µm) | | | | | |
| Average | 0,965(0,931-0,999) | <0,0001 | 0,826 | 92 | 86 |
| Min | 0,958(0,912-1) | <0,0001 | 0,88 | 96 | 88 |
| SUP | 0,947(0,902-0,993) | <0,0001 | 0,786 | 92 | 82 |
| NS | 0,878(0,802-0,954) | <0,0001 | 0,648 | 82 | 60 |
| NI | 0,901(0,828-0,974) | <0,0001 | 0,671 | 78 | 74 |
| INF | 0,945(0,886-1) | <0,0001 | 0,797 | 96 | 82 |
| TI | 0,917(0,858-0,975) | <0,0001 | 0,677 | 84 | 72 |
| TS | 0,933(0,882-0,984) | <0,0001 | 0,691 | 84 | 76 |

4.2.3. Grupo 1 VS. Grupo glaucomatosos (combinación de grupo 2 y 3) Análisis papilar

Para evaluar la capacidad discriminativa de HD-OCT Cirrus de los parámetros de CNO y RNFL peripapilar que se obtienen del análisis papilar, entre el grupo control (1) y grupo glaucomatoso (combinación de grupo 2 y 3), evaluamos 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 Average de pRNFL con un valor de AUC=0,987 (fig. 35), su índice de Youden (S= 98%, E= 96,6%).

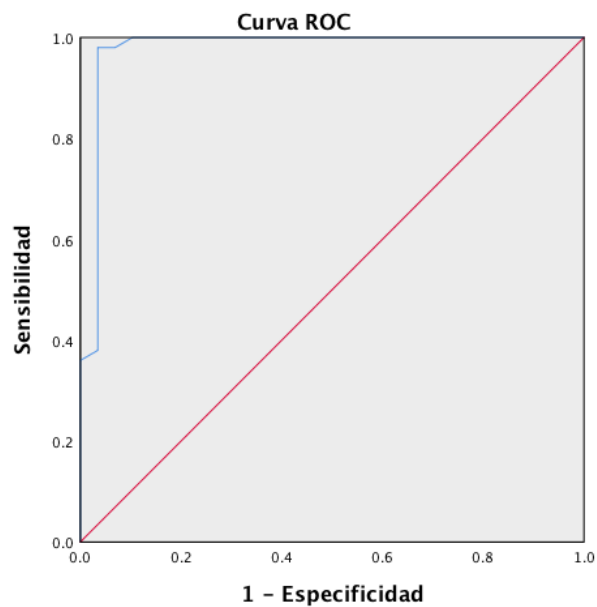


Figura 35: Curva ROC de la variable: Average de pRNFL de HD-OCT Cirrus Análisis papilar con mejor AUC para discriminar grupo 1 y grupo glaucomatoso.

La Rim Area fue la siguiente mejor AUC, con un valor=0,948 (fig. 36), su índice de Youden (S= 98%, E= 83,1%).

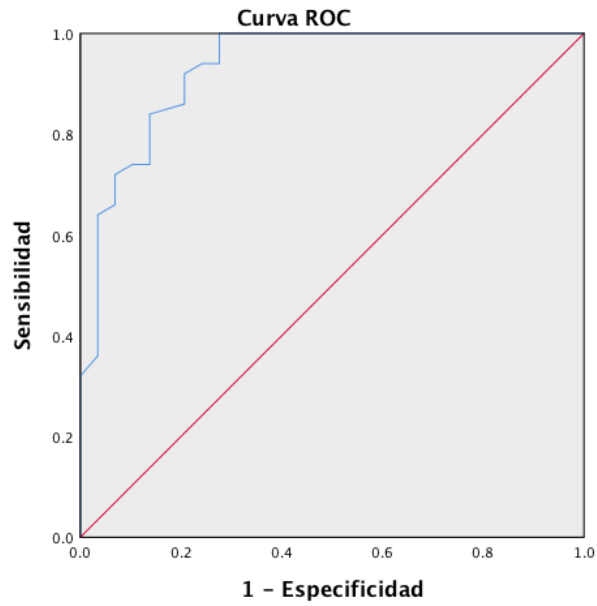


Figura 36: Curvas ROC de los parámetros Rim Area de HD-OCT Cirrus Análisis papilar con mejor AUC para discriminar grupo 1 y grupo glaucomatoso.

En la siguiente tabla, se muestra AUC al evaluar la capacidad de discriminación entre el grupo 1 respecto al grupo glaucomatoso (combinación de grupo 2 y 3), con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

| GRUPO 1-GRUPO GLAUCOMATOSO | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| HD-OCT Cirrus | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| pRNFL (µm) | | | | | |
| Rim Area | 0,948(0,907-0,988) | <0,0001 | 0,811 | 94 | 66 |
| Average | 0,987(0,965-1) | <0,0001 | 0,946 | 100 | 98 |
| SUP | 0,965(0,931-0,999) | <0,0001 | 0,827 | 98 | 86 |
| N | 0,820(0,742-0,897) | <0,0001 | 0,515 | 60 | 40 |
| INF | 0,962(0,928-0,996) | <0,0001 | 0,844 | 98 | 72 |
| T | 0,861(0,790-0,932) | <0,0001 | 0,669 | 58 | 30 |

4.2.4. Grupo 1 VS. Grupo Glaucomatoso (combinación de Grupo 2 y 3) Análisis macular.

En el caso del análisis macular de mGCIPL, todos AUC obtuvieron curvas con $p < 0,05$, siendo la mejor Average de mGCIPL con un $AUC = 0,972$ (fig. 37), su índice de Youden ($S = 92\%$, $E = 89,8\%$).

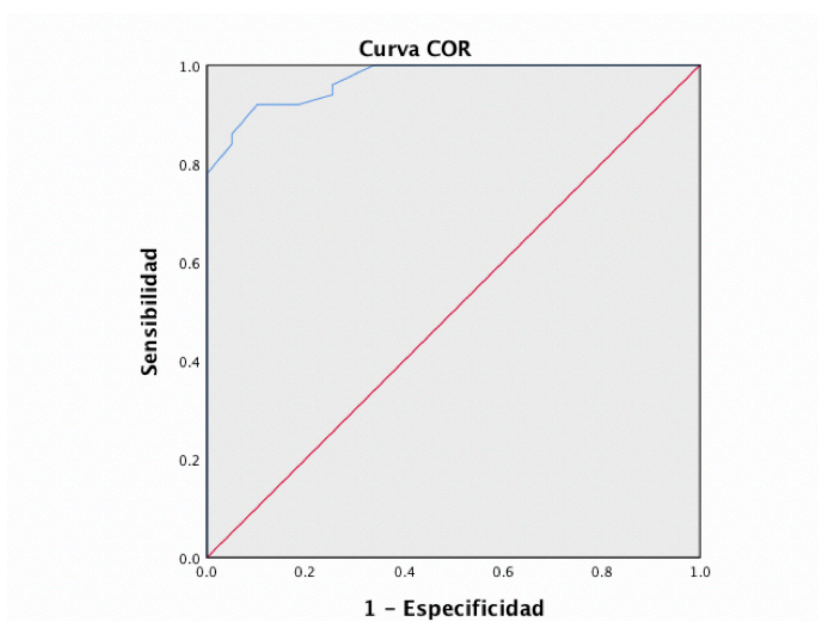


Figura 37: Curva ROC de la variable: Average de mGCIPL de HD-OCT Cirrus Análisis papilar con mejor AUC para discriminar grupo 1 y grupo glaucomatoso.

En la siguiente tabla, se muestra AUC al valorar la capacidad de discriminación entre el grupo 1 respecto al grupo glaucomatoso (combinación de grupo 2 y 3) con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

| GRUPO 1-GRUPO GLAUCOMATOSO | | | | | |
|--|---------------------------|-------------------|---------------------------|----------------------|----------------|
| mGCIPL (μm) | | | | | |
| HD-OCT Cirrus | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| Average | 0,972(0,948-0,996) | <0,0001 | 0,818 | 92 | 86 |
| Min | 0,965(0,927-1) | <0,0001 | 0,846 | 96 | 88 |
| SUP | 0,924(0,875-0,972) | <0,0001 | 0,711 | 88 | 74 |
| NS | 0,862(0,791-0,933) | <0,0001 | 0,617 | 72 | 60 |
| NI | 0,918(0,868-0,968) | <0,0001 | 0,672 | 78 | 66 |
| INF | 0,961(0,926-0,995) | <0,0001 | 0,815 | 96 | 82 |
| TI | 0,48(0,911-0,984) | <0,0001 | 0,737 | 90 | 78 |
| TS | 0,945(0,906-0,983) | <0,0001 | 0,723 | 84 | 76 |

4.2.5. Grupo 2 VS. Grupo 3 Análisis papilar

Para evaluar la capacidad discriminativa de HD-OCT Cirrus de los parámetros de CNO y RNFL peripapilar que se obtienen del análisis papilar, entre el Glaucoma incipiente (grupo 2) y Glaucoma moderado (grupo 3), evaluamos 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 Rim Area, con un valor=0,702. (fig. 38), su índice de Youden (S= 75,9%, E= 63,3%)

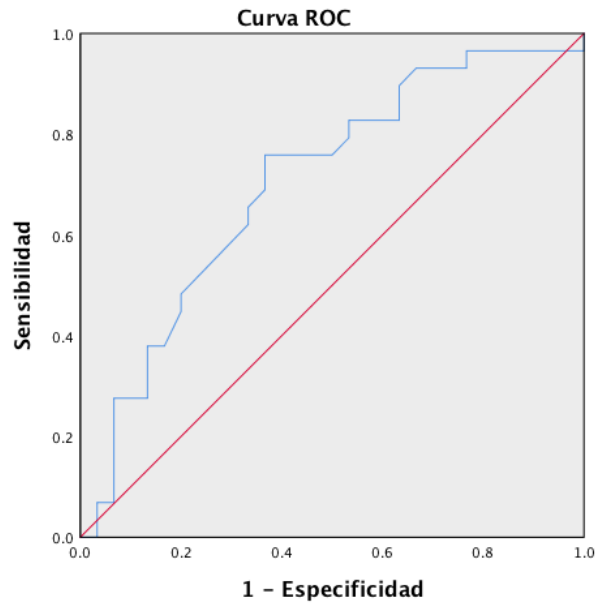


Figura 38: Curvas ROC de los parámetros Rim Area de HD-OCT Cirrus Análisis papilar con mejor AUC para discriminar grupo 2 y grupo 3.

El sector Inferior fue la siguiente mejor AUC, con un valor=0,614. (fig. 39), su índice de Youden (S= 69%, E= 60%)

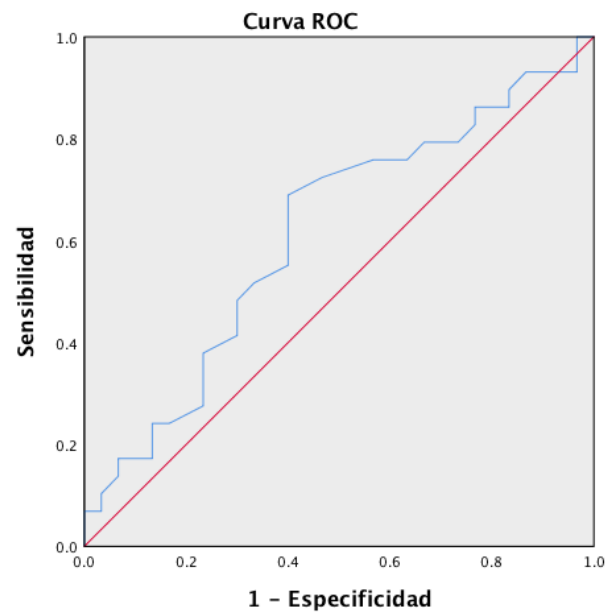


Figura 39: Curva ROC de la variable: sector Inferior de pRNFL de HD-OCT Cirrus
Análisis papilar con mejor AUC para discriminar grupo 2 y grupo 3.

En la siguiente tabla, se muestra AUC al evaluar la capacidad de discriminación entre el grupo 2 respecto al grupo 3, con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

| GRUPO 2-GRUPO 3 | | | | | |
|------------------------|---------------------------|------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| HD-OCT Cirrus | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| pRNFL (µm) | | | | | |
| Rim Area | 0,702(0,567-0,837) | <0,008 | 0,392 | 37,5 | 27,6 |
| Average | 0,571(0,423-0,719) | 0,351 | 0,209 | 34,5 | 27,6 |
| SUP | 0,576(0,428-0,724) | 0,317 | 0,226 | 20,7 | 10,3 |
| N | 0,498(0,348-0,649) | 0,982 | 0,164 | 13,8 | 3,4 |
| INF | 0,614(0,468-0,759) | 0,133 | 0,29 | 24,1 | 17,2 |
| T | 0,436(0,288-0,584) | 0,4 | 0,01 | 17,2 | 3,4 |

4.2.6. Grupo 2 VS. Grupo 3 Análisis macular

En el caso del análisis mGCIPL en la macular, ningún AUC obtuvo un valor de $p > 0,05$, sin embargo, la mejor AUC fue para el sector Temporal-Inferior de mGCIPL en la macular (AUC=0,795), como se muestra en la figura 40, su índice de Youden (S= 71,0%, E= 79,7%)

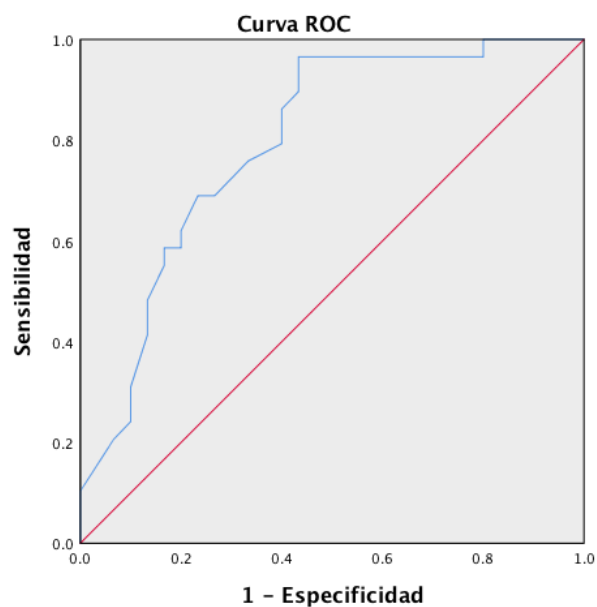


Figura 40: Curva ROC de la variable: sector Temporal Inferior de mGCIPL de HD-OCT Cirrus Análisis papilar con mejor AUC para discriminar grupo 2 y grupo 3.

En la siguiente tabla, se muestra AUC al valorar la capacidad de discriminación entre el grupo 2 respecto al grupo 3, con sus valores p correspondientes y los valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 85% y 95%.

| GRUPO 2-GRUPO 3 | | | | | |
|--|--------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| HD-OCT Cirrus | AUC | P | Youden index J | S (E 85%) | S (95%) |
| mGCIPL (μm) | | | | | |
| Average | 0,688(0,550-0,826) | <0,013 | 0,329 | 34,5 | 3,4 |
| Min | 0,701(0,563-0,838) | <0,008 | 0,457 | 34,5 | 3,1 |
| SUP | 0,548(0,396-0,7) | 0,529 | 0,222 | 3,4 | NA |
| NS | 0,505(0,354-0,656) | 0,946 | 0,159 | 13,8 | 6,9 |
| NI | 0,591(0,444-0,739) | 0,228 | 0,257 | 17,2 | 13,8 |
| INF | 0,669(0,526-0,811) | <0,026 | 0,364 | 0,207 | 0,103 |
| TI | 0,795(0,679-0,91) | <0,0001 | 0,533 | 58,6 | 20,7 |
| TS | 0,68(0,544-0,817) | 0,17 | 0,322 | 37,9 | 20,7 |

5. COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LAS VARIABLES DE DOS SD-OCT DE MEDIDA ENTRE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO.

Para analizar la capacidad discriminativa de las variables de los dos SD-OCT de medida para los distintos grupos de diagnóstico, se eligieron por separado dos mejores parámetros de los variables de BMO-MRW, de RNFL peripapilar y de macular, además se incluyeron los parámetros significativo en la clínica, por ejemplo: la forma global del BMO-MRW, RNFLT y Average de pRNFL. Todos los parámetros mostraron mejores áreas bajo la curva con $p \leq 0,05$.

La comparación de las curvas ROC de dichas variables entre los distintos grupos de diagnóstico mediante el test estadístico DeLong se expone en las siguientes tablas. $P > 0,05$ 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.

En el caso del análisis BMO-MRW, papilar y macular de SD-OCT Spectralis y Cirrus , entre grupo control vs. glaucoma incipiente, grupo control vs. grupo glaucomatoso, al compararlo con todas las variables papilar y macular de ambos OCT, obtuvieron valores de $p > 0,05$ en los casos. La comparación de los resultados del test de DeLong con las variables de otras herramientas, se expone en la siguiente tabla con los valores de p.

| Grupo Control VS Grupo Glaucoma Incipiente | |
|--|-------------------|
| Comparación de las mejores AUC con SD-OCT Spectralis y Cirrus | |
| Spectralis: Papilar VS Macular | P (Delong) |
| S-BMO-G VS S-BMO-TS | 0,8593 |
| S-BMO-G VS S-RNFLT-G | 0,6777 |
| S-BMO-G VS S-mGCL-II | 0,85 |
| S-BMO-G VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,7427 |
| S-BMO-TS VS S-RNFLT-G | 0,7047 |
| S-BMO-TS VS S-mGCL-II | 0,7777 |
| S-BMO-TS VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,6443 |
| S-RNFLT-G VS S-mGCL-II | 0,5405 |
| S-RNFLT-G VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,4481 |
| S-mGCL-II VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,8475 |
| Cirrus: Papilar VS Macular | P (Delong) |
| C-Rim Area VS C-pRNFL-Average | 0,1998 |
| C-Rim Area VS C-mGCLPL-Average | 0,3598 |
| C-pRNFL-Average VS C-mGCLPL-Average | 0,6608 |
| Spectralis VS Cirrus | P (Delong) |
| S-BMO-G VS C-Rim Area | 0,3508 |
| S-BMO-G VS C-pRNFL-Average | 0,5988 |
| S-BMO-G VS C-mGCLPL-Average | 0,8749 |
| S-BMO-TS VS C-Rim Area | 0,2599 |
| S-BMO-TS VS C-pRNFL-Average | 0,6166 |
| S-BMO-TS VS C-mGCLPL-Average | 0,9286 |
| S-RNFLT-G VS C-Rim Area | 0,2442 |
| S-RNFLT-G VS C-pRNFL-Average | 0,3482 |
| S-RNFLT-G VS C-mGCLPL-Average | 0,7538 |
| S-mGCL-II VS C-Rim Area | 0,5114 |
| S-mGCL-II VS C-pRNFL-Average | 0,4612 |
| S-mGCL-II VS C-mGCLPL-Average | 0,5799 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-Rim Area | 0,6354 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-pRNFL-Average | 0,3741 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-mGCLPL-Average | 0,2692 |

| Grupo Control – Grupo Glaucomatoso | |
|--|-------------------|
| Comparación de las mejores AUC con SD-OCT Spectralis y Cirrus | |
| Spectralis: Papilar VS Macular | P (Delong) |
| S-BMO-G VS S-RNFLT-G | 0,2845 |
| S-BMO-G VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,8851 |
| S-RNFLT-G VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,1948 |
| Cirrus: Papilar VS Macular | P (Delong) |
| C-Rim Area VS C-pRNFL-Average | 0,0823 |
| C-Rim Area VS C-mGCLPL-Average | 0,2846 |
| C-pRNFL-Average VS C-mGCLPL-Average | 0,3646 |
| Spectralis VS Cirrus | P (Delong) |
| S-BMO-G VS C-Rim Area | 0,2998 |
| S-BMO-G VS C-pRNFL-Average | 0,2636 |
| S-BMO-G VS C-mGCLPL-Average | 0,699 |
| S-RNFLT-G VS C-Rim Area | 0,0843 |
| S-RNFLT-G VS C-pRNFL-Average | 0,634 |
| S-RNFLT-G VS C-mGCLPL-Average | 0,4224 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-Rim Area | 0,5386 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-pRNFL-Average | 0,1662 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-mGCLPL-Average | 0,2466 |

En cuanto a la comparación de HD-OCT Cirrus por los análisis papilar y macular, entre grupo glaucoma incipiente vs. glaucoma moderado, al compararlo con las variables papilar y macular de Cirrus (pRNFL Average Cirrus Papilar VS mGCIPL Temporal Inferior Cirrus Macular, pRNFL Inferior Cirrus Papilar VS mGCIPL Temporal Inferior Cirrus Macular respectivamente) (figs.39 y 40) obtuvieron valores de $p < 0,05$ en ambos casos. La comparación de los resultados del test de DeLong con las variables de otras herramientas, se expone en la siguiente tabla con los valores de p.

En el caso de la comparación de SD-OCT Spectralis y Cirrus, entre grupo glaucoma incipiente vs. glaucoma moderado, al compararlo con las variables papilar y macular de ambos OCT (RNFLT Temporal Inferior Spectralis Papilar VS pRNFL Inferior

Cirrus Papilar (fig.41), mIPL Temporal Inferior Spectralis Macular y pRNFL Average Cirrus Papilar respectivamente) (fig.42) obtuvieron valores de $p < 0,05$ en ambos casos. La comparación de los resultados del test de DeLong con las variables de otras herramientas, se expone en la siguiente tabla con los valores de p.

| Grupo Glaucoma Incipiente VS Grupo Glaucoma Moderado | |
|--|-------------------|
| Comparación de las mejores AUC con SD-OCT Spectralis y Cirrus | |
| Spectralis: Papilar VS Macular | P (DeLong) |
| S-BMO-G VS S-BMO-TI | 0,5305 |
| S-BMO-G VS S-RNFL-TI | 0,4876 |
| S-BMO-G VS S-RNFL-G | 0,9874 |
| S-BMO-G VS S-mIPL-OT | 0,2362 |
| S-BMO-G VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,4195 |
| S-BMO-TI VS S-RNFL-TI | 0,8035 |
| S-BMO-TI VS S-RNFL-G | 0,6392 |
| S-BMO-TI VS S-mIPL-OT | 0,3994 |
| S-BMO-TI VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,7501 |
| S-RNFL-TI VS S-RNFL-G | 0,4857 |
| S-RNFL-TI VS S-mIPL-OT | 0,5057 |
| S-RNFL-TI VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,9281 |
| S-RNFL-G VS S-mIPL-OT | 0,2258 |
| S-RNFL-G VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,3955 |
| S-mIPL-OT VS S-mGCIPL-Average (6mm) | 0,5256 |
| Cirrus: Papilar VS Macular | P (DeLong) |
| C-Rim Area VS C-pRNFL-Average | 0,1313 |
| C-Rim Area VS C-mGCLPL-Average | 0,8717 |
| C-Rim Area VS C-pRNFL-INF | 0,3434 |
| C-Rim Area VS C-mGCLPL-TI | 0,2689 |
| C-pRNFL-Average VS C-pRNFL-INF | 0,5224 |
| C-pRNFL-Average VS C-mGCLPL-Average | 0,1912 |
| C-pRNFL-Average VS C-mGCLPL-TI | 0,0118 |
| C-pRNFL-INF VS C-mGCLPL-TI | 0,01 |
| C-pRNFL-INF VS C-mGCLPL-Average | 0,4043 |
| C-mGCLPL-Average VS C-mGCLPL-TI | 0,0624 |
| Spectralis VS Cirrus | P (DeLong) |
| S-BMO-G VS C-Rim Area | 0,5546 |
| S-BMO-G VS C-pRNFL-Average | 0,2006 |

| | |
|---|---------------|
| S-BMO-G VS C-pRNFL-INF | 0,4581 |
| S-BMO-G VS C-mGCLPL-TI | 0,0939 |
| S-BMO-TI VS C-Rim Area | 0,8891 |
| S-BMO-TI VS C-pRNFL-Average | 0.1189 |
| S-BMO-TI VS C-pRNFL-INF | 0,207 |
| S-BMO-TI VS C-mGCLPL-TI | 0,1384 |
| S-RNFLT-G VS C-Rim Area | 0,7712 |
| S-RNFLT-G VS C-pRNFL-Average | 0,0759 |
| S-RNFLT-G VS C-pRNFL-INF | 0,3663 |
| S-RNFLT-G VS C-mGCLPL-TI | 0,0764 |
| S-RNFLT-TI VS C-Rim Area | 0,7825 |
| S-RNFLT-TI VS C-pRNFL-Average | 0,0648 |
| S-RNFLT-TI VS C-pRNFL-INF | 0,0338 |
| S-RNFLT-TI VS C-mGCLPL-TI | 0,1581 |
| S-mIPL-OT VS C-Rim Area | 0,4195 |
| S-mIPL-OT VS C-pRNFL-Average | 0,0295 |
| S-mIPL-OT VS C-pRNFL-INF | 0,0593 |
| S-mIPL-OT VS C-mGCLPL-Average | 0,6631 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-Rim Area | 0,7017 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-pRNFL-Average | 0,07 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-pRNFL-INF | 0,1827 |
| S-mGCIPL-Average (6mm) VS C-mGCLPL-TI | 0,2428 |

Entre grupo glaucoma incipiente vs. glaucoma moderado, al compararlo con pRNFL Average Cirrus Papilar y mGCIPL Temporal Inferior Cirrus Macular, obtuvo valores de $p=0,0118$ ($P<0,05$).

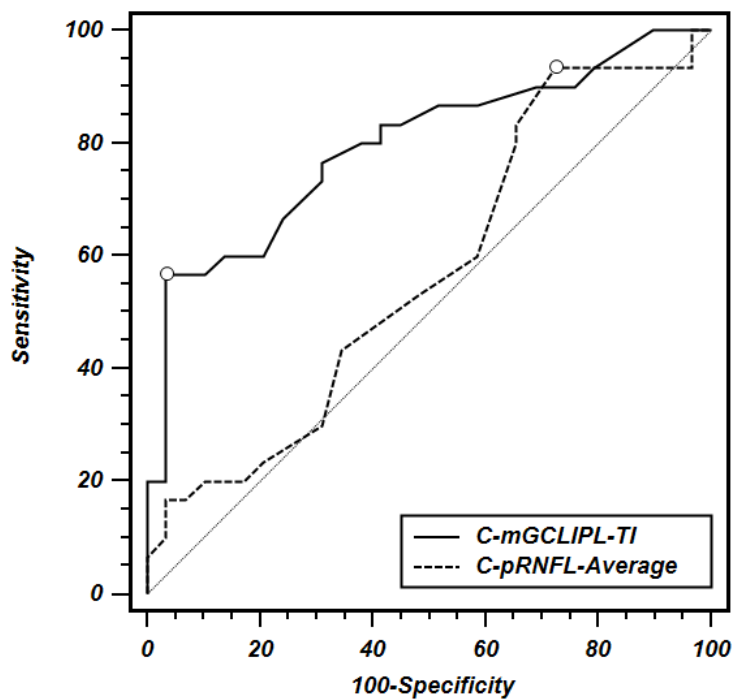


Figura 41. La comparación entre pRNFL Average Cirrus Papilar y Temporal Inferior Cirrus Macular, obtuvo valores de $p=0,0118$.

Entre grupo glaucoma incipiente vs. glaucoma moderado, al compararlo con pRNFL Inferior Cirrus Papilar y mGCIPL Temporal Inferior Cirrus Macular, obtuvo valores de $p=0,01$ ($P<0,05$).

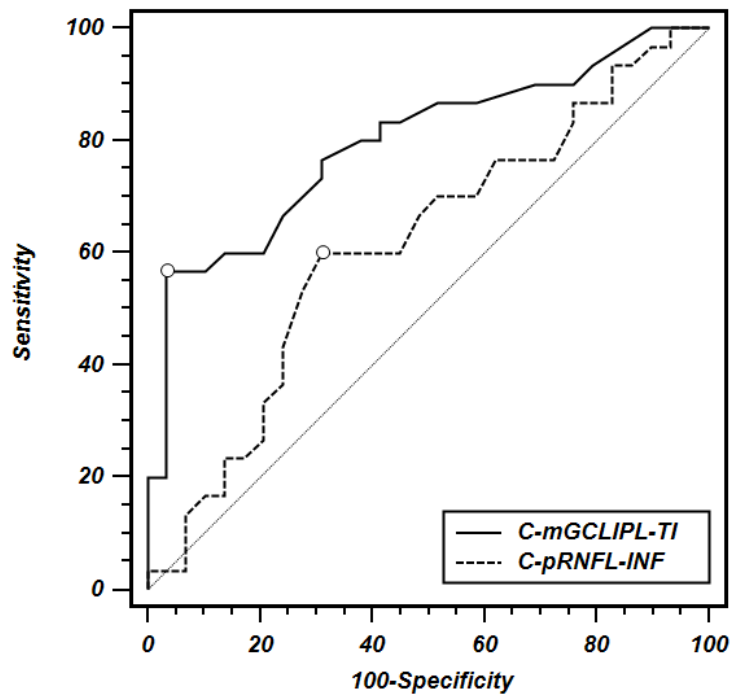


Figura 42. La comparación entre pRNFL Inferior Cirrus Papilar y Temporal Inferior Cirrus Macular, obtuvo valores de $p=0,01$.

Entre grupo glaucoma incipiente vs. glaucoma moderado, al compararlo con RNFLT Temporal Inferior Spectralis Papilar y pRNFL Inferior Cirrus Papilar, obtuvo valores de $p=0,0338$ ($P<0,05$).

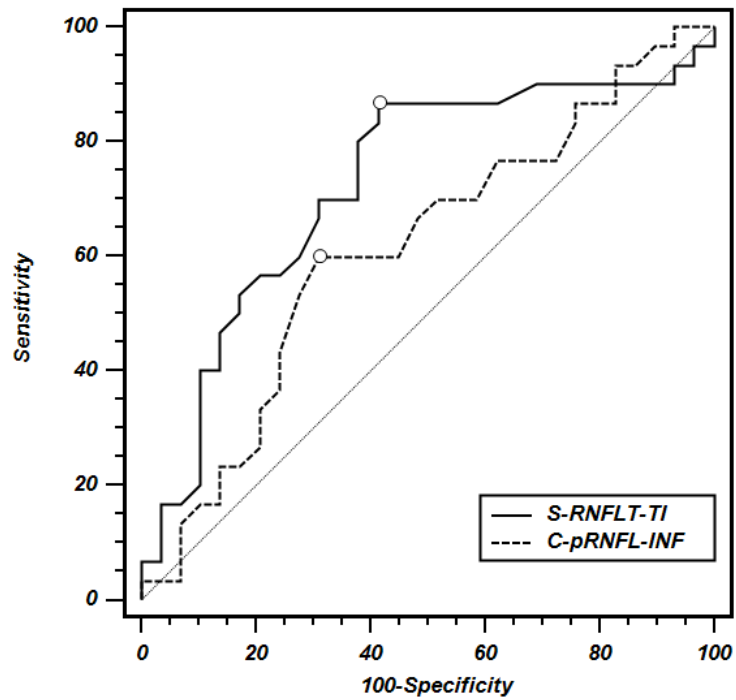


Figura 43. La comparación entre RNFLT Temporal Inferior Spectralis Papilar y pRNFL Inferior Cirrus Papilar, obtuvo valores de $p=0,0338$.

Entre grupo glaucoma incipiente vs. glaucoma moderado, al compararlo con mIPL Temporal Inferior Spectralis Macular y pRNFL Average Cirrus Papilar, obtuvo valores de $p=0,0295$ ($P<0,05$).

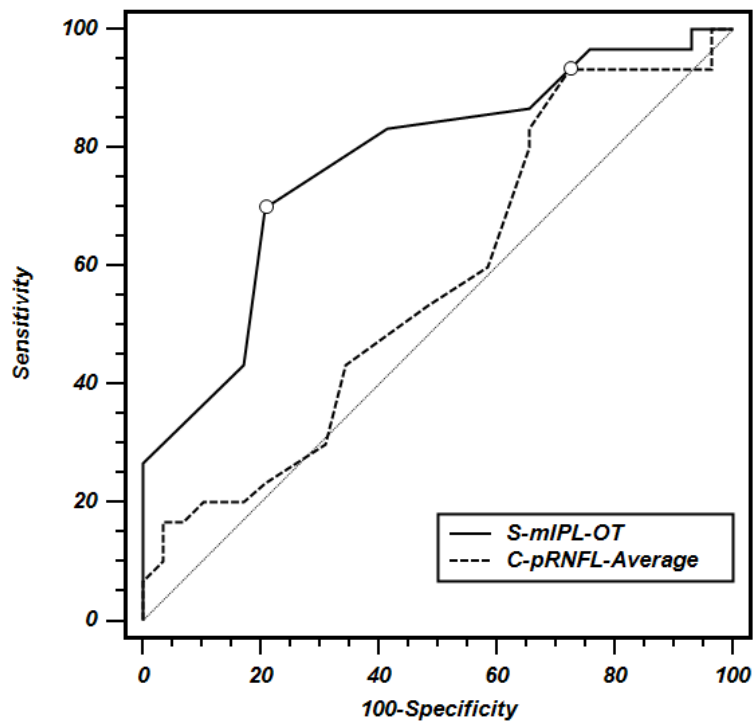


Figura 44. La comparación entre mIPL Temporal Inferior Spectralis Macular y pRNFL Average Cirrus Papilar, obtuvo valores de $p=0,0295$.

6. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE SD-OCT SPECTRALIS Y HD-OCT CIRRUS.

La regresión logística binaria se aplica cuando la variable dependiente es una variable binaria, normalmente presencia o ausencia de una condición (en nuestro estudio: 1. presencia o ausencia de enfermedad glaucomatosa; 2. Discrimina de glaucoma incipiente al glaucoma moderado). El objetivo de esta prueba 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.

En cada modelo del SD-OCT análisis de nuestro estudio, seleccionamos los tres mejores parámetros de papilar y macular que constituye un modelo resultante.

Por lo tanto, mediante del modelo resultante podremos conseguir la probabilidad estimada para cada variable según el modelo, pudiendo realizar un análisis de curva ROC sobre ella.

El modelo obtenido de cada instrumento (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 se mostrarán para los distintos grupos de diagnóstico.

6.1 Capacidad discriminativa de los modelos de los distintos SD-OCT de medida entre el Grupo Control (Grupo 1) y el Grupo Glaucoma incipiente (Grupo 2)

6.1.1. Modelo SD-OCT Spectralis análisis papilar y macular combinado.

El modelo (Modelo SD-OCT Spectralis Papilar+Macular) obtenido a partir de las variables independientes de SD-OCT Spectralis, tanto del análisis papilar como del análisis macular, respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo 2, estaba constituyendo por tres mejores variables: cuadrante temporal superior de BMO-MRW, grosor global de RNFLT y cuadrante inferior interno de mGCL, fue exponiendo en la siguiente tabla:

| Variables en la ecuación | | | | | | |
|--------------------------|--------|----------------|-------|----|-------|--------|
| Modelo SD-OCT Spectralis | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
| BMO-MRW-TS | -0,201 | 0,248 | 0,656 | 1 | 0,418 | 0,818 |
| RNFLT-G | -2,504 | 3,282 | 0,582 | 1 | 0,446 | 0,082 |
| mGCL-II | -6,149 | 7,985 | 0,593 | 1 | 0,441 | 0,002 |

La curva ROC, fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,998, $p < 0,0001$, S (E 85%)= 100, S (E 95%)= 100. (fig.45)

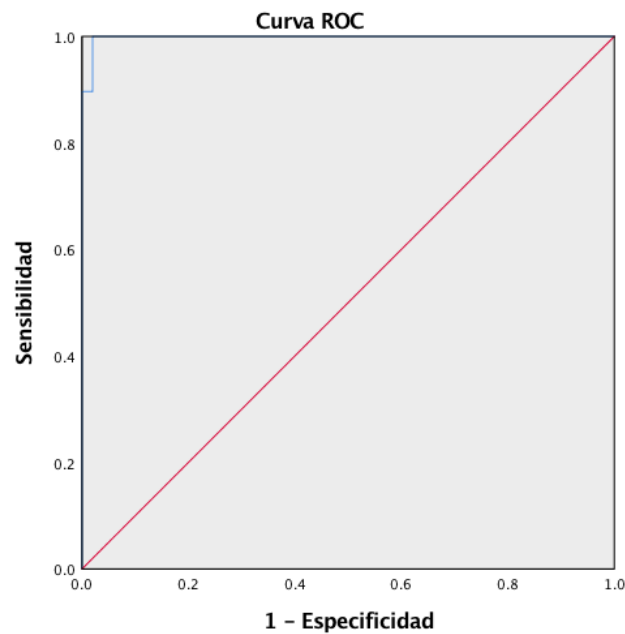


Figura 45. Curva ROC del modelo SD-OCT Spectralis, para discriminar grupo 1 y grupo 2.

6.1.2. Modelo HD-OCT Cirrus análisis papilar y macular combinado

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo 2, está constituyendo por tres mejores parámetros de HD-OCT Cirrus, la tabla siguiente se muestra los detalles:

| Variables en la ecuación | | | | | | |
|--------------------------|--------|----------------|-------|----|-------|--------|
| Modelo HD-OCT Cirrus | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
| pRNFL-Average | -0,256 | 0,165 | 2,396 | 1 | 0,122 | 0,774 |
| Rim area | -13,97 | 9,934 | 1,978 | 1 | 0,16 | 0 |
| mGCLPL-Average | -1,14 | 0,668 | 2,909 | 1 | 0,088 | 0,32 |

La curva ROC, fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,997, $p < 0,0001$, S (E 85%)= 100, S (E 95%)= 100. (fig.46)

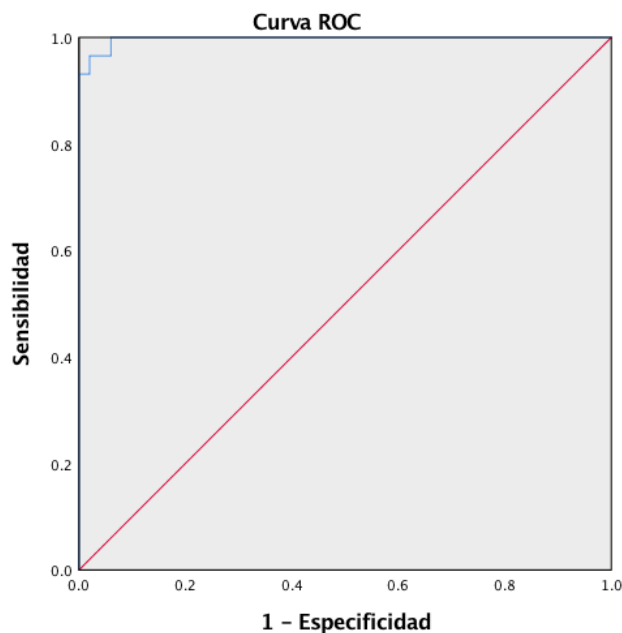


Figura 46. Curva ROC del modelo HD-OCT Cirrus para discriminar grupo 1 y grupo 2.

Según la comparación de la curva ROC de estos dos modelos con respecto a la variable aislada del aparato con mejor AUC a través de un análisis de la desviación para comparar modelos de regresión logística combinado con los tres mejores parámetros mediante un test de Chi cuadrado, se obtuvieron $p > 0,05$. Por lo tanto, los modelos no conseguían mejor rendimiento diagnóstico que los mejores parámetros Spectralis para el diagnóstico de sujetos control vs. Glaucoma incipiente.

6.2 Capacidad discriminativa de los modelos de los distintos SD-OCT de medida entre el Grupo Control (Grupo 1) y Grupo Glaucomatosos (Combinación del Grupo 2 y 3)

6.2.1. Modelo SD-OCT Spectralis análisis papilar y macular combinado

El modelo (Modelo SD-OCT Spectralis Papilar + Macular) obtenido a partir de las variables independientes de SD-OCT Spectralis, tanto del análisis papilar como del análisis macular, respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo glaucomatosos, estaba constituyendo por tres mejores variables: cuadrante global de BMO-MRW, cuadrante global de RNFLT y Average de mGCIPL, fue exponiendo en la siguiente tabla:

| Variables en la ecuación | | | | | | |
|---------------------------------|----------|-----------------------|-------------|-----------|--------------|---------------|
| Modelo SD-OCT Spectralis | B | Error estándar | Wald | gl | Sig, | Exp(B) |
| BMO-MRW-G | -0,017 | 0,011 | 2,203 | 1 | 0,138 | 0,984 |
| RNFLT-G | -0,207 | 0,073 | 8,038 | 1 | 0,005 | 0,813 |
| mGCIPL-Average-6mm | -0,25 | 0,155 | 2,593 | 1 | 0,107 | 0,779 |

La curva ROC, fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,994, $p < 0,0001$, S (E 85%)= 98,3, S (E 95%)= 96,6. (fig.47)

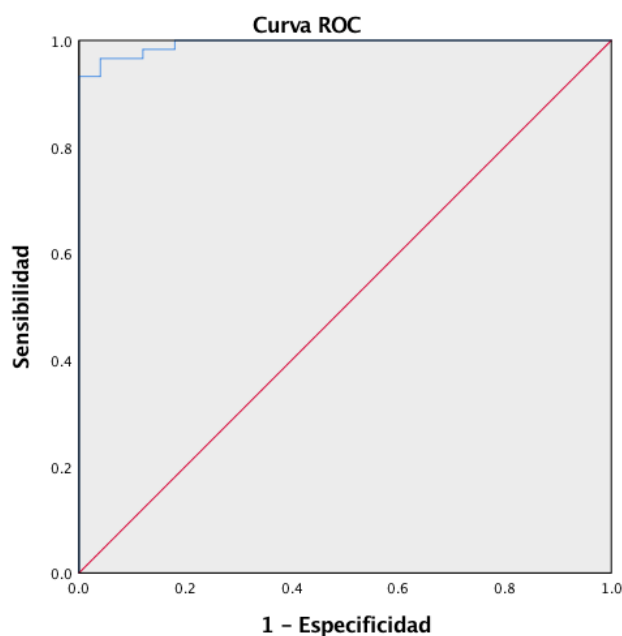


Figura 47. Curva ROC del modelo SD-OCT Spectralis, para discriminar grupo 1 y grupo glaucomatosos.

6.2.2. Modelo HD-OCT Cirrus análisis papilar y macular combinado

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus respecto a la variable dependiente: grupo 1 y grupo glaucomatosos, está formado por tres mejores parámetros de HD-OCT Cirrus, la tabla siguiente se muestra los detalles:

| Variables en la ecuación | | | | | | |
|--------------------------|--------|----------------|-------|----|--------------|--------|
| Modelo HD-OCT Cirrus | B | Error estándar | Wald | gl | Sig, | Exp(B) |
| pRNFL-Average | -0,263 | 0,101 | 6,799 | 1 | 0,009 | 0,769 |
| Rim area | -2,589 | 2,992 | 0,749 | 1 | 0,387 | 0,075 |
| mGCLPL-Average | -0,546 | 0,256 | 4,546 | 1 | 0,033 | 0,579 |

La curva ROC, fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,995, $p < 0,0001$, S (E 85%)= 100, S (E 95%)= 96,6. (fig.48)

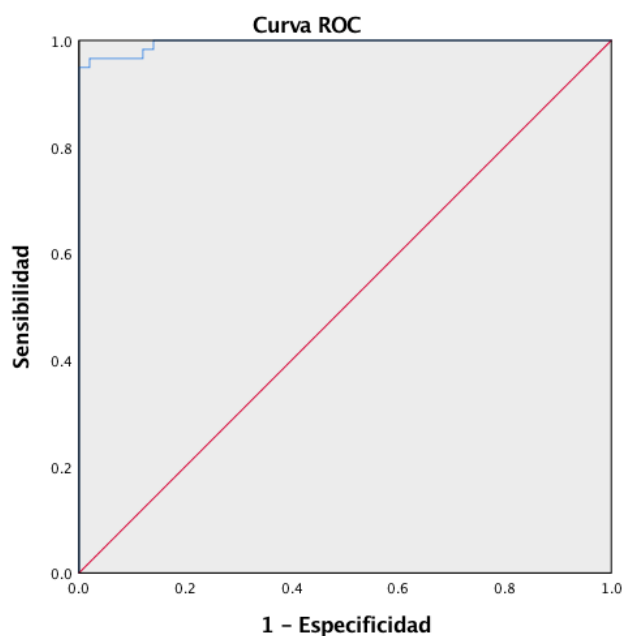


Figura 48. Curva ROC del modelo HD-OCT Cirrus para discriminar grupo 1 y grupo glaucomatosos.

Según la comparación de la curva ROC de estos dos modelos con respecto a la variable aislada del aparato con mejor AUC a través de un análisis de la desviación para comparar modelos de regresión logística combinado con los tres mejores parámetros mediante un test de Chi cuadrado, se obtuvieron $p > 0,05$. Por lo tanto, los modelos no conseguían mejor rendimiento diagnóstico que los mejores parámetros Spectralis para el diagnóstico de sujetos control vs. Glaucoma incipiente + moderado.

6.3 Capacidad discriminativa de los modelos de los distintos SD-OCT de medida entre el Grupo Glaucoma incipiente (Grupo 2) y Grupo Glaucoma moderado (Grupo 3)

6.3.1. Modelo SD-OCT Spectralis análisis papilar y macular combinado

El modelo (Modelo SD-OCT Spectralis Papilar+Macular) obtenido a partir de las variables independientes de SD-OCT Spectralis, tanto del análisis papilar como del análisis macular, respecto a la variable dependiente: grupo 2 y grupo 3, estaba constituyendo por tres mejores variables: cuadrante temporal inferior de BMO-MRW, cuadrante temporal inferior de RNFLT y cuadrante temporal externo de mIPL, fue exponiendo en la siguiente tabla:

| Variables en la ecuación | | | | | | |
|--------------------------|--------|----------------|-------|----|--------------|--------|
| Modelo SD-OCT Spectralis | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
| BMO-MRW-TI | -0,004 | 0,007 | 0,366 | 1 | 0,545 | 0,996 |
| RNFLT-TI | -0,008 | 0,017 | 0,241 | 1 | 0,624 | 0,992 |
| mIPL-OT | -0,418 | 0,172 | 5,874 | 1 | 0,015 | 0,659 |

La curva ROC, fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,797, $p < 0,0001$, S (E 85%)= 66,7, S (E 95%)= 40. (fig.49)

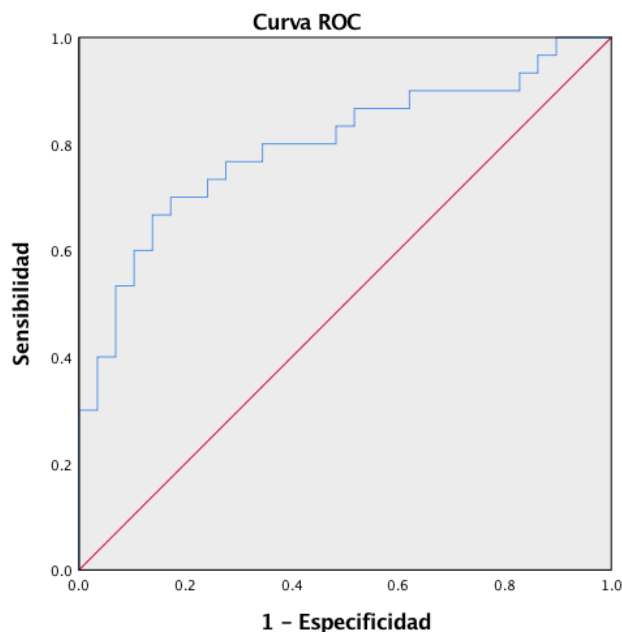


Figura 49. Curva ROC del modelo SD-OCT Spectralis, para discriminar grupo 2 y grupo 3.

6.3.2. Modelo HD-OCT Cirrus análisis papilar y macular combinado

El modelo obtenido a partir de las variables independientes de HD-OCT Cirrus respecto a la variable dependiente: grupo 2 y grupo 3, está constituyendo por tres mejores parámetros de HD-OCT Cirrus, la tabla siguiente se muestra los detalles:

| Variables en la ecuación | | | | | | |
|--------------------------|--------|----------------|-------|----|--------------|--------|
| Modelo HD-OCT Cirrus | B | Error estándar | Wald | gl | Sig, | Exp(B) |
| Rim area | -1,425 | 1,605 | 0,789 | 1 | 0,374 | 0,24 |
| pRNFL-INF | 0,014 | 0,023 | 0,41 | 1 | 0,522 | 1,015 |
| mGCL IPL-TI | -0,158 | 0,051 | 9,811 | 1 | 0,002 | 0,854 |

La curva ROC, fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada, AUC= 0,806, $p < 0,0001$, S (E 85%)= 56,7, S (E 95%)= 50. (fig.50)

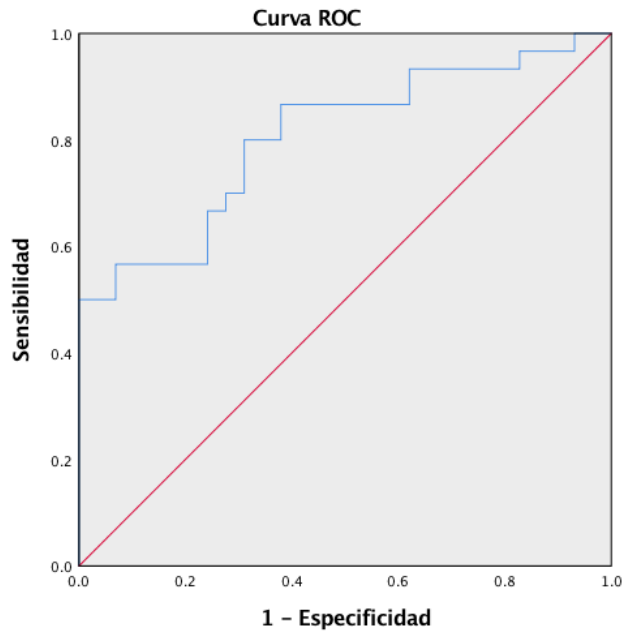


Figura 50. Curva ROC del modelo HD-OCT Cirrus para discriminar grupo 2 y grupo 3.

Según la comparación de la curva ROC de estos dos modelos con respecto a la variable aislada del aparato con mejor AUC a través de un análisis de la desviación para comparar modelos de regresión logística combinado con los tres mejores parámetros mediante un test de Chi cuadrado, se obtuvieron $p > 0,05$. Por lo tanto, los modelos no conseguían mejor rendimiento diagnóstico que los mejores parámetros Spectralis para el diagnóstico de Glaucoma incipiente vs. Glaucoma moderado.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. DISEÑO Y LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

El diseño del estudio fue transversal con reclutamiento prospectivo o de corte prospectivo. Debido que el glaucoma es una enfermedad de alta incidencia y con un largo periodo de latencia hasta que es posible detectarla, se seleccionó este diseño por la mayor sencillez y rapidez en su ejecución.¹¹⁵ Así, pudimos adquirir los 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 valorar información que también es proporcionada por los dos SD-OCT de medida empleados en este estudio, en concreto los sistemas diseñados por los aparatos para el seguimiento de la patología glaucomatosa, lo que necesitaría como es lógico un estudio con un diseño de tipo longitudinal.

Existen diferentes diseños y criterios según los estudios para la clasificación de sujeto control, glaucoma incipiente y glaucoma moderado que hacen difícil la comparación de resultados entre los diferentes trabajos publicados.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Los pacientes incluidos en nuestro estudio se seleccionaron de las consultas de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos. Dependiendo del grupo de diagnóstico se eligieron de un departamento u otro, en el caso de los sujetos controles se seleccionaron del departamento de oftalmología general y los acompañante de los paciente glaucoma. Los pacientes glaucomatosos se seleccionaron del departamento de glaucoma de la oftalmología. 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, sospecha de glaucoma y diferente tipo de glaucoma, por lo tanto, es importante tener un diagnóstico preciso para detectar precoz a los pacientes glaucomatosos y clasificar diferente estado de glaucoma para poder tratar exacto y personalizado.

El hecho de incluir un solo ojo por paciente permite dar mayor valor a los análisis realizados y evitar la duplicidad. En las situaciones que ambos ojos cumplieran los criterios de inclusión, se seleccionó cualquier ojo al azar para incluir en el estudio.

Un mismo explorador realizaba la efectucción de todos los SD-OCT, tanto peripapilares como maculares. De esta manera, podía mejorar la reproducibilidad en las mediciones.

La adquisición y la interpretación de los valores también fueron realizados por el mismo explorador. Sin embargo, las campimetrías eran realizadas por las enfermeras del Departamento de Oftalmología dedicadas a ello habitualmente y solo se utilizaban para la clasificación de los diferentes subgrupos de glaucoma.

2. DEMOGRAFÍA DEL ESTUDIO

Con respecto a la edad, no existieron diferencias significativas entre los grupos de estudio, lo que permitía realizar una comparación más fiable y justa, para evitar que el envejecimiento de las células ganglionares de la retina produjera cambios fisiológicos que pudieran considerarse como causa de la producción de un daño glaucomatoso.^{119,120}

Se ha establecido el espesor de la RNFL peripapilar disminuye con la edad y por eso,

si esta variable fuese diferente entre los grupos presentados podría haber hecho que los resultados entre ellos no hubiesen sido comparables.¹²¹

Las características de los grupos eran similares tanto en la distribución por sexo como la lateralidad de ojo sin existir diferencias significativas entre ellos. Por lo tanto, la variable sexo junto con la variable edad mencionado anteriormente, se podría inferir que nuestra muestra de estudio tenía características homogéneas que permitía que fuera representativa para la población de referencia.

La obtención de los resultados en el test de campimetría se aplicó solamente en los sujetos glaucomatosos para realizar la clasificación de Hodapp.¹¹¹ Sin embargo, como limitación del estudio encontramos que esta evaluación de campimetría no se hizo al grupo control.

3. EL DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN EL GLAUCOMA.

Generalmente, se considera que analizar el daño funcional del nervio óptico y evaluar o localizar el daño anatómico de las células ganglionares de la retina, con calculos del soma o de los axones, son dos métodos principales para diagnosticar y monitorizar el glaucoma.

Tradicionalmente, el diagnóstico de glaucoma se basa en el hallazgo de daño del campo visual con perimetría automatizada, daño glaucomatoso en la cabeza del nervio óptico, o ambos.²¹

El daño del campo visual se evalúa habitualmente con una perimetría automatizada. En los estudios de cohorte se han adoptado diversos sistemas de puntuación del campo visual o algoritmos para diagnosticar la presencia de glaucoma.¹²²⁻¹²⁶ Sin embargo, todavía no se ha aceptado ningún sistema de puntuación como estándar de referencia. Además, el examen del campo visual no es completamente fiable y pueden ser necesarias pruebas repetidas para diagnosticar casos con daños modestos.^{127,128}

El estudio de Sommer A et al.¹²⁹ publicado en el año 1991 con título de “Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss”, concluye que los cambios estructurales en la capa de fibras nerviosas pueden tener un daño previamente a la afectación del campo visual. Los principales cambios patológicos en el CNO son el adelgazamiento progresivo del borde neuroretiniano y el aumento de la relación copa/disco, o en los casos más graves una excavación prácticamente total del disco.¹²⁶

La evaluación del disco óptico suele basarse en la biomicroscopía o la fotografía del fondo de ojo. Una desventaja de la evaluación directa del disco óptico con biomicroscopía o fotografía es que estos métodos, especialmente la biomicroscopía, dependen de la habilidad y la experiencia del médico que podría conducir una variación considerable entre las evaluaciones.¹³⁰ Las técnicas de imagen proporcionan resultados más fiables y cuantitativos. En la práctica clínica, las investigaciones por imagen podrían contribuir a estandarizar el diagnóstico del glaucoma y a mejorar el seguimiento.

Gracias al desarrollo de las técnicas de imagen, nos permiten profundizar más en la evaluación estructural de glaucoma.

Últimamente, numerosas tecnologías basadas en diferentes propiedades de la luz y en las características anatómicas de la cabeza del nervio óptico y de la retina, permiten detectar los defectos estructurales por glaucoma, normalmente se pueden medir por 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 valorando estructuralmente el parámetro de grosor mínimo del anillo basado en la apertura de la membrana de Bruch (BMO-MRW) y lo más habitual mediante el análisis del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar.¹⁰⁹

Con el desarrollo de los SD-OCT, las limitaciones iniciales han mejorado muchísimo. La tomografía de coherencia óptica se ha establecido como el tipo de tecnología de imagen más usada habitualmente para el manejo de neuropatías ópticas y de enfermedades retinianas.

En nuestro estudio hemos utilizado dos dispositivos de SD-OCT,⁷⁷ SD-OCT Spectralis y HD-OCT Cirrus,¹³¹ que han proporcionado parámetros de BMO-MRW, la capa de fibras nerviosas peripapilar y la segmentación de la capa macular mediante los instrumentos SD-OCT Spectralis, la capa de fibras nerviosas peripapilar y la capa plexiforme interna de las células ganglionares de HD-OCT Cirrus. Las técnicas de imagen que han ido evolucionando a lo largo del tiempo, se han considerado que son más seguras, sencillas y rápidas. El aparato tiene un coste elevado, sin embargo, una

vez obtenido, el precio que supone la utilización repetida en distintos pacientes es mínimo.

3.1. SD-OCT SPECTRALIS

Tras comparar las medidas obtenidas con BMO-MRW y RNFLT del grupo control y del grupo de glaucoma incipiente y glaucoma moderado, todos los parámetros obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, excepto para la variable área del BMO ($p=0,149$). Todos los valores obtenidos del grosor eran menores en el grupo de glaucomas, conclusión que concuerda con los estudios previamente publicados usando tanto el dominio temporal como el espectral en distintos aparatos de OCT.¹³²⁻¹³⁵

Sin embargo, al comparar grupo glaucoma incipiente versus glaucomas moderado, los parámetros de cuadrante temporal inferior de BMO-MRW y RNFLT tuvieron diferencias con valores de $p<0,05$.

Los resultados de la segmentación automática de la capa macular, al comparar las medidas de grosor de mRNFL, mGCL, mIPL y mGCIPL de los parámetros del grupo control respecto al grupo de glaucoma incipiente y glaucoma moderado, todos los parámetros obtuvieron diferencias estadísticamente significativas excepto cuadrante superior interno, nasal interno, temporal interno, temporal externo de mRNFL.

Sin embargo, al comparar grupo glaucoma incipiente versus glaucomas moderado, los parámetros de medida de grosor de mRNFL, mGCL, mIPL y mGCIPL, el cuadrante inferior externo de mRNFL, inferior interno de mGCL, mIPL y mGCIPL, temporal interno de mGCL, mIPL y mGCIPL, inferior externo de mGCL, mIPL y mGCIPL,

temporal externo de mGCL, mIPL y mGCIPL, mGCIPL-Average (3mm) y (6mm) tuvieron diferencias con valores de $p < 0,05$.

3.1.1. Análisis y grupo glaucoma incipiente.

Es importante tener un diagnóstico precoz del glaucoma, por lo tanto, como se ha mencionado en aportados previos, es una enfermedad irreversible y progresiva se caracteriza por la pérdida de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas..⁹⁻¹³

Al investigar la capacidad discriminativa de los parámetros entre el grupo control y el grupo glaucoma incipiente, dichos parámetros mostraron áreas bajo la curva mayores de 0,750 con $p < 0,05$, siendo el parámetro de análisis global de RNFLT el de mejor valor con $AUC=0,974$ y el parámetro de análisis cuadrante temporal superior de BMO-MRW el mejor valor con $AUC=0,962$, no se encontró diferencias estadísticas entre ellos, además de que también mostró los mejores valores de sensibilidad al fijar la especificidad al 85% y al 95%, siendo 98 y 96; 98 y 74 respectivamente.

En la estructura a nivel macular, los parámetros con mayor AUC han sido el cuadrante inferior interno de mGCL: 0,954; mGCIPL average (6mm): 0,95 comparado estos datos aislados con los mejores parámetros de BMO-MRW y RNFLT, no se encontraron diferencias estadísticas entre ellos.

En los siguientes párrafos se plantearán comparaciones de algunos estudios donde se han presentado que la capacidad diagnóstica de BMO-MRW y de la macular, sobre todo la capa plexiforme interna de las células ganglionares, son similares a la capa de

fibras peripapilar. Sin embargo, otros estudios consideran todavía que la capa de fibras peripapilar sigue siendo superior.

Un estudio de Stagg. BC et al.¹³⁶ ha sugerido que la RNFLT es más capaz de identificar el daño glaucomatoso preperimétrico en los sospechosos de glaucoma que la BMO-MRW. Así que las medidas de RNFLT sean más útiles que los parámetros de BMO-MRW para el oftalmólogo en cuando evalúa a los sospechosos de glaucoma.

Un estudio reciente de Bambo MP et al.¹³⁷ ha concluido que no encontró diferencias en la precisión diagnóstica entre los parámetros BMO-MRW y RNFLT (obtenidos mediante el nuevo software GMPE en la aplicación estándar Spectralis SD-OCT Glaucoma) al comparar en pacientes con glaucoma incipiente.

Por otro lado, en un estudio de Lin et al.¹³⁸ recalcaron, con especificidad prefijada al 80%, una sensibilidad para el global de la capa de fibras peripapilar de 0.938, para el cuadrante inferior externo de la capa de células ganglionares de 0.867, sacando como conclusión que la capacidad diagnóstica de la capa de células ganglionares respecto a la capa de fibras peripapilar era comparable en pacientes con glaucoma incipiente.

El otro estudio de Bambo MP et al.¹³⁹ ha indicado que el cuadrante temporal interno de la capa de células ganglionares, tiene buena capacidad diagnóstico para diferenciar glaucoma incipiente de los controles; sin embargo, la RNFL peripapilar (AUC= 0,886) con la mejor capacidad diagnóstica y la mayor sensibilidad diagnóstico para detectar el glaucoma.

El estudio de Pazos et al.¹⁴⁰, también está centrando en los pacientes con glaucomas incipientes y los resultados que obtuvieron son comparables a los obtenidos en nuestro

trabajo, es decir, hay una alta capacidad diagnóstica de los parámetros maculares en la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna de las células ganglionares, además en su caso del complejo ganglionar, entre sujetos sanos y con glaucoma incipiente. Aunque al igual que en nuestro estudio, sus resultados no superan la capacidad discriminativa de los parámetros de la capa de fibras peripapilar.

Otro estudio recién publicado de Aborol S. et al.¹⁴¹ ha valorado la capacidad discriminativa entre sospecha de glaucoma, glaucoma incipiente y sujetos controles. Concluyendo que el grosor medio, los cuadrantes superior e inferior de la capa plexiforme interna de las células ganglionares junto con el análisis del volumen macular pueden corroborar el análisis de los parámetros de RNFL peripapilar en el diagnóstico, además, pueden vigilar seriada y hacer el seguimiento de los pacientes glaucoma incipiente y los sospechosos.

3.1.2. Análisis y grupo glaucoma

Al valorar la capacidad discriminativa de los parámetros entre el grupo control y grupo glaucomatoso (combinación de grupo glaucoma incipiente y moderado), dichos parámetros mostraron áreas bajo la curva mayores de 0,750 con $p < 0,05$, siendo el parámetro de análisis global de RNFLT el de mejor valor con $AUC=0,985$ y el parámetro de análisis global de BMO-MRW el mejor valor con $AUC=0,964$, no se encontraron diferencias estadísticas entre ellos, además mostró los mejores valores de

sensibilidad al prefijar la especificidad al 85% y al 95%, siendo 100 y 98; 96 y 82 respectivamente.

En la estructura a nivel macular, los parámetros con mayor AUC han sido mGCIPL-average (6mm): 0,961 y el sector temporal externo de mGCL: 0,951; comparado estos datos aislados con los mejores parámetros de BMO-MRW y RNFLT, no se encontró diferencias estadísticas entre ellos.

Actualmente, similar a nuestros resultados, hay varios estudios que ha confirmado que la capa de fibras peripapilar, BMO-MRW, la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna de las células ganglionares existen buena capacidad diagnóstico de glaucoma.^{90,142}

El estudio de Leite MT. et al.¹⁴² demostró la capacidad diagnóstica de diferentes SD-OCT. A diferencia de los resultados de SD-OCT Spectralis la mejor AUC fue para el cuadrante superior y el global (AUC=0,880), mostrando el análisis global de RNFL peripapilar los mejores valores de sensibilidad para especificidades prefijadas al 80% (S=81,0) y 90% (S=68,6), que en nuestro estudio se obtuvieron mejores resultados S=100,0 para E 85%, S=98,0 para E 95%.

El estudio de Wu HJ. et al.⁹⁰, que estudió la capacidad diagnóstica de SD-OCT Spectralis comparando un grupo control vs. grupo glaucomas. El parámetro que se determinó con mayor rentabilidad diagnóstica fue el grosor global de RNFL peripapilar con un valor de AUC=0.952, resultados que se asemejan a los de nuestro estudio, coincidiendo en que el grosor global de RNFL peripapilar (AUC=0.985) fue el

parámetro con mejor AUC obtenido por SD-OCT Spectralis para discriminar entre controles y glaucomas.

El estudio de Brandao LM. et al.¹¹⁶ también se compararon la rentabilidad diagnóstica de los parámetros macular entre dos SD-OCTs. Respecto a los resultados de SD-OCT Spectralis la mejor AUC a nivel macular fue para el mGCIPL (AUC=0,886), resultados que fue más bajo que nuestro estudio, la posible razón es que ello solamente analizó valores medios de un área circular de 3mm (diámetro central 3mm) de mGCIPL, pero nuestro resultado analizamos dos áreas circulares diferentes (diámetro central 3mm y 6mm), el AUC fue 0,936 y 0,961, por lo tanto, el mayor diámetro parece mejor capacidad diagnóstico.

Kim HJ et al.¹⁴³ comparó las capacidades diagnósticas específicas de la segmentación automática de la capa macular y la RNFL circumpapilar para discriminar entre ojos normales y glaucoma mediante SD-OCT Spectralis. Se concluyó que la capacidad diagnóstica del cuadrante temporal interno de mGCIPL (AUC=0,929) para discriminar entre ojos normales y con glaucoma es alta y comparable a la del grosor del RNFL circumpapilar (0,878).

Aunque nuestro estudio ha mostrado que obtuvo una rentabilidad diagnóstica similar entre BMO-MRW y RNFLT, en otro estudio de Uzair N. et al.¹⁴⁴ que ha propuesto que BMO-MRW es un mejor indicador del daño glaucomatoso en los ojos miopías moderada al comparar con el análisis del RNFL peripapilar.

Sobre la comparación de capacidad diagnostica de glaucoma entre los parámetros de BMO-MRW, RNFLT y mGCIPL, no ha encontrado ningún estudio, pero existe un

estudio de Nguyen J. et al.¹⁴⁵ aplicaron estos tres parámetros que confirmó la utilidad de la OCT para proporcionar información valiosa sobre el proceso de la enfermedad de la Esclerosis Múltiple (EM).

3.1.3. Análisis entre grupo glaucoma incipiente y moderado.

Al analizar la capacidad discriminativa de dichos parámetros mediante las curvas ROC en nuestro estudio entre el grupo glaucoma incipiente y grupo glaucoma moderado, dichos parámetros mostraron áreas bajo la curva mayores de 0,7 con $p < 0,05$, siendo el parámetro de análisis global de RNFLT el de mejor valor con $AUC = 0,725$ y el parámetro de análisis global de BMO-MRW el mejor valor con $AUC = 0,711$, no se encontró diferencias estadísticas entre ellos. En la estructura a nivel macular, los parámetros con mayor AUC han sido el cuadrante temporal externo de mIPL: 0,774 y el sector temporal externo de mGCIPL: 0,753.

Las variables de medida de espesor de cuadrante temporal externo de mIPL y de mGCIPL muestra un AUC derivada de su probabilidad estimada con valor más alto que el mejor parámetro de BMO-MRW y RNFLT entre ambos grupos, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas áreas bajo la curva con DeLong ($p > 0,05$), por lo que se concluye que tiene una rentabilidad diagnóstica similar entre los parámetros de BMO-MRW, RNFLT y macular de SD-OCT Spectralis en nuestro estudio para discriminar glaucoma incipiente vs. moderado.

3.1.4. Evaluar la rentabilidad diagnóstica por los modelos multivariados.

En el estudio presente, no solamente se estudian las variables y su capacidad diagnóstica de forma individual, sino también se evalúan si un modelo multivariados podría mejorar la rentabilidad diagnóstica mayor. El modelo que se obtuvo a partir de un análisis de regresión logística binaria para el grupo sujeto control vs. grupo glaucoma incipiente, grupo sujeto control vs. grupo glaucomatosos (combinación glaucoma incipiente + moderado), grupo glaucoma incipiente vs. grupo glaucoma moderado estaban formados por tres mejores variables, sin embargo, los modelos no lo conseguían mejor rendimiento diagnóstico que los mejores parámetros SD-OCT Spectralis para el diagnóstico entre los grupos. Por lo tanto, no tiene sentido hacer las comparaciones entre los modelos obtenidos.

3.2. HD-OCT CIRRUS

Los parámetros de RNFL peripapilar (pRNFL) de las OCT, en concreto la medida del grosor global de pRNFL, han sido los más utilizados en la ayuda al diagnóstico del glaucoma; pero la formación 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.¹⁴⁶ En cuanto al uso de HD-OCT Cirrus en nuestro estudio, utilizamos el análisis papilar y macular.

3.2.1. Análisis y grupo glaucoma.

Respecto al análisis control vs. glaucoma incipiente, hubo diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros de medida a nivel macular, aunque ninguna de sus AUC (0,977) fue mayor a las obtenidas por los parámetros significativos de análisis de grosor medio de pRNFL del análisis papilar, hecho que también se presentó al comparar control vs. glaucomatosos (Combinación de grupo glaucoma incipiente y moderado). Al comparar las curvas de los diferentes parámetros, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos análisis (macular y papilar), por lo que se puede concluir que las mejores variables de forma aislada de ambos análisis son capaces de discriminar dichos grupos con una rentabilidad diagnóstica similar.

El estudio de Leung CK et. al,⁷⁴ se realizó con HD-OCT Cirrus entre controles y glaucomas, mostró la mayor rentabilidad diagnóstica para el parámetro de grosor medio de RNFL, el mejor valor con AUC=0,956, es similar que en nuestro estudio.

Los haces de la RNFL peripapilar son más gruesas 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 cuadrantes nasal y sobre todo temporal, fue más baja en nuestro trabajo, coincidente con estudios publicados previamente.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Esto corresponde al patrón de daño típico esperado en sujetos con glaucoma. El rendimiento menor del sector nasal puede ser causado porque la adquisición de la imagen y las medidas de RNFL en dicho sector son influidos por el ángulo de la incidencia del láser.¹⁵⁰ El rendimiento del sector temporal es causado por el daño incipiente en nuestra

población y el espesor del haz papilomacular está bastante bien preservado en la región del haz papilo-macular hasta estadios más avanzados de la enfermedad.

Cada vez la evidencia científica es mayor en que las medidas de las capas internas retinianas maculares pueden ser variables de interés para el diagnóstico del glaucoma. Ciertos estudios han demostrado que el análisis de mGCIPL es un buen indicador de glaucoma y tiene un rendimiento similar a RNFL, tal y como nuestro estudio obtuvo y otros publicados también.^{147,152-154}

El estudio de Xu XY et al.¹⁴⁷ se evaluó la capacidad diagnóstica de los parámetros de grosor del mGCIPL para discriminar el GNT o el GPAA de los sujetos normales. El mejor parámetro de macular fue mGCIPL mínimo, con valor AUC=0,960, el grosor medio de pRNFL fue el mejor parámetro, con valor AUC=0,957, en nuestro estudio, el parámetro de mGCIPL mínimo fue el siguiente mejor AUC, pero tiene mayor valor de Youden índice J (0,846) entre todos los parámetros de mGCIPL. Igual que nuestro resultado, ambos análisis son capaces de discriminar dichos grupos con una rentabilidad diagnóstica similar.

Mwanza et. al.¹⁰⁸ encontró en su estudio resultados acordes a lo descrito en el párrafo anterior. Su estudio se basaba en 49 controles y 50 glaucomas incipientes y se obtuvieron valores de menor grosor para todos los parámetros de RNFL y mGCIPL con $p < 0,05$ en el grupo de glaucomas y descubrió que las mediciones del grosor mínimo e inferotemporal del mGCIPL eran los mejores parámetros para discriminar entre los grupos con glaucoma incipiente y los grupos normales, su rendimiento era tan bueno

como las mediciones del grosor peripapilar del RNFL. EL AUC de mGCIPL mínimo fue el siguiente mejor parámetro al comparar con nuestro trabajo.

Otros estudios como el de Sung et al.¹⁵⁵ y Kim et al.¹⁵⁶ concluyeron que el rendimiento era igual de eficaz para los parámetros de RNFL y análisis macular evaluando el rendimiento diagnóstico de mGCIPL analizado con HD-OCT Cirrus en glaucoma preperimétrico.

Jeung et al.¹⁵⁷ también estudió el rendimiento de parámetros del instrumento SD OCT Cirrus (utilizando el mismo software de análisis que en nuestro estudio). Al comparar glaucomas perimétricos respecto a controles, obtuvo la misma conclusión que los dos estudios anteriores, es decir, una potencia diagnóstica similar entre mGCIPL, RNFL. Los mejores valores de AUC fueron para los parámetros de grosor medio de RNFL (AUC=0,897) y mGCIPL mínimo (AUC 0,902) muy parecido a nuestro trabajo. Aunque sugerían que el análisis macular podría ser el marcador más beneficioso para diagnosticar el glaucoma incipiente que RNFL por presentar algunas características beneficiosas, como por ejemplo: que la pérdida inicial de células ganglionares retinianas produce daño aislado en áreas paracentrales y que la tomografía macular es menos variable entre individuos controles que otras áreas de estudio (como la RNFL peripapilar y), pero en su estudio no pudieron demostrarlo inequívocamente al no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros.

3.2.2. Análisis entre grupo glaucoma incipiente y moderado.

Entre el grupo glaucoma incipiente y glaucoma moderado en nuestro estudio, solamente algunos parámetros fueron capaces de distinguir los pacientes, y respecto a la rentabilidad diagnóstica, en la papilar el parámetro con mejor valor de AUC fueron el rim area con AUC=0,702 y el cuadrante inferior de pRNFL con AUC=0,614; en el nivel macular el parámetro con mejor valor de AUC fue el cuadrante inferotemporal de mGCIPL con AUC=0,795. Debido al parámetro de grosor medio de pRNFL es clínicamente significativo en términos de diagnóstico y, por lo tanto, también se incorporará a la comparativa, así como el parámetro de mGCIPL mínimo.

Nuestro estudio ha evaluado el rendimiento diagnóstico de los parámetros papilar y macular analizado con HD-OCT Cirrus entre glaucoma incipiente y moderado.

Respecto al estudio de glaucoma incipiente vs. moderado, al comparar ambas áreas bajo la curva con DeLong ($p < 0.05$), mostró en AUC del cuadrante inferotemporal de mGCIPL rentabilidad diagnóstica superior respecto al cuadrante inferior de pRNFL ($p = 0,0338$) y grosor medio de pRNFL ($p = 0,0295$), por lo tanto, concluimos que los parámetros de mGCIPL ha mostrado mejor rendimiento que los parámetros de pRNFL al estudio de glaucoma incipiente vs. moderado.

He realizado una revisión de la literatura en PubMed (FECHA: 20 de abril de 2021, términos de búsqueda: optical coherence tomography, different stages of glaucoma, thickness, and diagnostic ability), solamente tres publicaciones relacionado con la comparación del rendimiento diagnóstico entre glaucoma incipiente y moderado.^{118,158,159,xxx,xxx}

El estudio de Lee SY. et al.¹⁵⁸ que comparó las capacidades diagnósticas de la tomografía de coherencia óptica swept source DRI-OCT y HD-OCT Cirrus para el glaucoma en adultos coreanos. Respecto a la rentabilidad diagnóstica entre el grupo glaucoma incipiente y moderado, en la papilar el parámetro con mejor valor de AUC fue el cuadrante inferior de pRNFL con AUC=0,831; en el nivel macular el parámetro con mejor valor de AUC fue el cuadrante inferotemporal de mGCIPL con AUC=0,705. Los mejores valores de AUC son los mismos que en nuestro estudio, sin embargo, está claro que sus valores son mejores que los nuestros. La posible causa fue la diferencia de la profundidad de defecto del campo visual.(EG: -3,4, -2,38; MG: -8,2, -11,9). Varios estudios han concluido que la SD-OCT es más sensible cuando la enfermedad está en estadios más avanzados,¹⁶⁰⁻¹⁶² de manera que habría que interpretar los resultados analizando con cuidado las características de las muestras estudiadas.

Otro estudio de Delbarre M et al.¹¹⁸ fue evaluada la capacidad diagnóstica de la segmentación de las distintas capas internas maculares mediante Cirrus SD-OCT y compararla con la de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en el POAG. Respecto a la rentabilidad diagnóstica entre el grupo glaucoma incipiente y moderado, en las variables papilares el parámetro con mejor valor de AUC fue el grosor medio de pRNFL con AUC=0,678; en el nivel macular el parámetro con mejor valor de AUC fue el mGCIPL mínimo con AUC=0,659. Los mejores valores de AUC no son los mismos, sin embargo, son muy similares a los obtenidos en nuestro estudio. La posible cause fue por el grado similar de defectos del campo visual. (EG: -3,4, -3,63; MG: -8,2, -8,9).

El estudio de Ustaoglu M. et al.¹⁵⁹ trato de determinar el rendimiento discriminatorio de los parámetros de la capa plexiforme interna de las células ganglionares maculares entre todos los estadios del glaucoma (desde el sano hasta el glaucoma de moderado a grave), y compararlo con los rendimientos discriminatorios de los parámetros de la capa de fibras peripapilar. El mGCIPL mínimo, el grosor medio de RNFL y el Rim área (AUC=0,900, 0,858, 0,768, respectivamente) fueron los mejores parámetros para discriminar a los pacientes con glaucoma moderado-grave de los pacientes con glaucoma incipiente. Al igual que mencionado previamente, estas diferencias pueden ser causada por la diferencia en el grado de defecto del campo visual. (EG: -3,4, -3,66; MG: -8,2, -15,05).

3.2.4. Evaluar la rentabilidad diagnóstica por los modelos multivariantes.

En el estudio presente, no solamente se estudia de manera individual las variables y su capacidad diagnóstica, sino también evalúa si un modelo multivariable podría mejorar aumentando la rentabilidad diagnóstica. Los modelos que se obtuvieron a partir de un análisis de regresión logística binaria para el grupo sujeto control vs. grupo glaucoma incipiente, grupo sujeto control vs. grupo glaucomatosos (combinación glaucoma incipiente + moderado), grupo glaucoma incipiente vs. grupo glaucoma moderado estuvieron formado por tres mejores variables, sin embargo, los modelos no conseguían un rendimiento diagnóstico mejor que los mejores parámetros Cirrus para el diagnóstico entre los grupos. Por lo tanto, no tenía sentido hacer las comparaciones entre los modelos obtenidos.

3.3. Consideraciones sobre la comparación entre los instrumentos de diagnóstico.

La comparación entre estudios es difícil 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.^{163,164} Si se define como daño de CV, las medidas funcionales mostrarán una precisión mayor que las estructurales y viceversa.¹⁶⁴

El diagnóstico clínico del glaucoma se realiza gracias a las pruebas de imagen, como se ha visto en los resultados previamente descritos. Además del estudio por aparatos de forma aislada, diferentes publicaciones previas han querido comparar la capacidad de discriminación de criterios aportados por OCT.

En nuestro trabajo de investigación, la comparación de los parámetros aportados por SD-OCT Spectralis (BMO-MRW, RNFLT y la segmentación automática de la capa macular), HD-OCT Cirrus (macular y papilar de forma separada), no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, de manera que todas las herramientas mostraron una capacidad discriminativa similar entre controles y glaucoma incipiente. Se observó la misma rentabilidad diagnóstica para diferenciar glaucomatosos (combinación de glaucoma incipiente y moderado) vs. controles con dicho aparato respecto a ambos SD-OCT al análisis del protocolo papilar y macular por separado.

Al analizar los parámetros entre glaucoma incipiente y moderado, sí que hubo diferencias entre SD-OCT Spectralis (el cuadrante inferotemporal de RNFLT) y el cuadrante inferior de RNFL de HD-OCT Cirrus, y así como entre el cuadrante temporal externo de mIPL de SD-OCT Spectralis y medio de pRNFL de HD-OCT Cirrus. Se observó superioridad en la rentabilidad diagnóstica para diferenciar glaucoma

incipiente vs. moderado, al utilizar los protocolos SD-OCT Spectralis y HD-OCT Cirrus de análisis de la papila y la mácula. Por lo tanto, ambos protocolos SD-OCT Spectralis tuvieron mejor capacidad diagnóstica que análisis de la papila en HD-OCT Cirrus.

Akashi et. al.¹⁶⁵ compararon en su estudio la habilidad de diferentes SD-OCT para la medida de RNFL peripapilar 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. Encontraron que la variable grosor medio de RNFL peripapilar era que tenía mejor AUC de entre todos los parámetros, en todas las herramientas utilizadas y las medidas del complejo de células ganglionares de la retina a nivel macular no presentaban diferencias entre los distintos instrumentos, lo que estuvo en concordancia con otros estudios que compararon Cirrus con RTVue y Spectralis.¹⁶⁹

En el estudio de Brandao LM et al.¹¹⁶ mencionado previamente se comparó la rentabilidad diagnóstica de los parámetros macular entre dos SD-OCT. No encontraron diferencias significativas entre las AUC de la mGCIPL en Cirrus (AUC=0,879) y Spectralis (AUC=0,886). Ya hemos discutido previamente que existen causas posibles para explicar la discrepancia entre los diferentes valores de mGCIPL de Spectralis. El valor de AUC mGCIPL mínimo en Cirrus tuvo 0,930 fue similar que nuestro estudio. Ambos aparatos tienen capacidad de diferenciar a los pacientes de los controles con significación estadística.

Silverman AL. et al.¹³¹ ha demostrado que las bases de datos de referencia de Spectralis y Cirrus tienen una alta especificidad para identificar ojos sanos, y una buena concordancia para la detección de ojos con daños tempranos de glaucoma.

4. LA CONCORDANCIA DEL GROSOR DE RNFL PERIPAPILAR Y GCIPL MACULAR ENTRE LOS DOS DISPOSITIVOS DE OCT.

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral es una tecnología de imagen muy útil que se está aplicado para el diagnóstico y el tratamiento del glaucoma.^{67,142,166-}

168

Entre las investigaciones previas relevantes, Leite et al.,¹⁶⁹ Patel NB et al.¹⁷⁰ y Faghihi et al.,¹⁷¹ evaluaron la concordancia de RNFL peripapilar del SD-OCT Spectralis y Cirrus para ojos sanos y glaucomatosos, mientras que Brandao LM et al.¹¹⁶ y Kim YK et al.¹¹⁷ evaluaron la concordancia de mGCIPL macular del SD-OCT Spectralis y Cirrus para ojos normales y glaucomatosos, utilizaron los dispositivos OCT empleados por nosotros.

Igual que nuestro estudio, todos los trabajos mostraron una excelente concordancia entre los dos instrumentos. En los primeros tres estudios¹⁶⁸⁻¹⁷⁰, el grosor del RNFL peripapilar era más grueso para las mediciones de la SD-OCT Spectralis que, para la Cirrus, estos resultados coincidían con los nuestros (diferencia: 5,33 μm).

En evaluar la concordancia de mGCIPL macular, estos dos estudios^{116,117} utilizaron métodos diferentes para los valores de mGCIPL obtenidos por SD-OCT Spectralis.

Brandao LM et al.¹¹⁶, el grosor del mGCIPL se calculó con los valores del círculo de 3

mm de la cuadrícula ETDRS, sin embargo, Kim YK et al.¹¹⁷, utilizaron los valores de los círculos de 3 y 6 mm de la cuadrícula ETDRS, en ambos casos excluyendo la zona central (de 1 mm de radio) que correspondía a la foveola. Por lo tanto, nuestro estudio utilizó dos métodos diferentes para hacer la evaluación. El grosor del mGCIPL-3mm era mayor para las mediciones de la SD-OCT Spectralis que para la Cirrus (diferencia: 9,17 μm), resulta que hemos coincidido con los resultados de Brandao LM et al.,¹¹⁵ en que había pocas diferencias. (diferencia: 9,8 μm). Mientras que el grosor del mGCIPL-6mm era más fino para la SD-OCT Spectralis que para la Cirrus (diferencia: -3,93 μm), estos resultados no coinciden con los de Kim YK et al.¹¹⁷. Pero hay algunas diferencias, en primer lugar, Kim et al incluyeron sujetos asiáticos, mientras que en nuestro trabajo la población es caucásicas, así que puede explicar las diferencias. En segundo lugar, a diferencia del estudio de Kim et al., no hemos incluido ojos con glaucoma preperimétrico; por último, la edad media de los sujetos en nuestro estudio es mayor que en el trabajo de Kim et al., por lo tanto, podría haber dado lugar a mostrar una mayor discrepancia en la medición de la mGCIPL entre los dos dispositivos OCT.

Aunque la mayoría de los valores obtenidos actualmente estaban dentro del límite de concordancia identificado a partir de los gráficos de Bland-Altman, el grosor no era intercambiable entre los dos dispositivos OCT, porque existía un sesgo proporcional significativo en la mayoría de los cuadrantes. La existencia de un sesgo proporcional indica que los métodos no coinciden por igual en toda la gama de mediciones y, de hecho, existe una tendencia significativa al desacuerdo. Este resultado también es coherente con los estudios anteriores mencionados previamente.^{116,117,169-171} Las

razones de estos desacuerdos, que son dos, deben ser consideradas. En primer lugar, la adquisición de imágenes y el protocolo de análisis son diferentes.

La SD-OCT Spectralis analiza el grosor de la mGCIPL en un área circular de diámetro 6 mm, mientras que la HD-OCT Cirrus analiza un área elíptica macular de $4,8 \times 4,0$ para la medición de la mGCIPL. En lo que respecta a la mGCIPL, ésta se vuelve relativamente más gruesa cerca de la fovea, por lo que la SD-OCT, con su menor área de análisis, muestra valores más gruesos. Por lo tanto, el grosor promedio de S-mGCIPL-3mm > C-mGCIPL > S-mGCIPL-6mm.¹⁷²

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La primera limitación de nuestro estudio ha sido el tipo del diseño, tratando un diseño transversal, por lo tanto, no permite el seguimiento y monitorización de las alteraciones estructurales detectables. Solamente permite el análisis de los valores obtenidos en un momento puntual del tiempo.

Como todos los sujetos que se han incluido en nuestro estudio se seleccionaron de la Consulta General y del Departamento de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos, esto puede suponer un sesgo de selección.

Otra limitación de nuestro estudio es no haber realizado campimetría al grupo control.

En la fecha en la que se realiza la redacción de este trabajo no existe una base normativa en los parámetros maculares como sí existe en la capa de fibras peripapilar, aunque empiezan a publicarse los primeros trabajos sobre datos en población normal⁶⁵.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los parámetros de ambos SD-OCT permiten detectar diferencias estructurales de BMO-MRW, RNFL peripapilar y GCIPL maculares para discriminar entre el grupo de controles y glaucomas, y entre el grupo de glaucoma incipiente y glaucoma moderado.

2. Al comparar pacientes glaucoma incipiente y sujetos sanos, no existen diferencias entre los mejores parámetros de los dos SD-OCT analizados. El cuadrante superotemporal de BMO-MRW, global de RNFL peripapilar e inferior interna de mGCL del SD-OCT Spectralis fueron comparables en rendimiento diagnóstico al grosor medio de RNFL peripapilar y mGCIPL del HD-OCT Cirrus.

3. Al comparar pacientes con glaucoma incipiente y glaucoma moderado, existen diferencias entre los mejores parámetros de RNFL peripapilar de los instrumentos, el cuadrante inferotemporal de RNFL peripapilar de SD-OCT Spectralis fue superior al cuadrante inferior de RNFL peripapilar HD-OCT Cirrus.

4. Al comparar pacientes glaucoma incipiente y glaucoma moderado, existen diferencias entre los mejores parámetros de los dos SD-OCT. El cuadrante temporal externo de mIPL del SD-OCT Spectralis fue comparable en rendimiento diagnóstico al cuadrante temporal inferior de mGCIPL de HD-OCT Cirrus análisis macular. Sin embargo, el cuadrante temporal inferior de mGCIPL de HD-OCT Cirrus análisis

macular fue superior al cuadrante grosor medio y inferior de RNFL peripapilar de HD-OCT Cirrus, el cuadrante temporal externo de mIPL del SD-OCT Spectralis también fue superior al medio de RNFL peripapilar de HD-OCT Cirrus entre dos grupos, existiendo diferencias significativas estadísticamente.

5. Existen diferencias significativas entre las mediciones de los SD-OCT Spectralis y Cirrus, lo que no permite el intercambio libre de dos instrumentos.

ANEXO

ANEXO



Hospital Clínico San Carlos

Servicio de Oftalmología

Unidad de Glaucoma

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS NUEVOS SOFTWARES DE SD-OCT CIRRUS Y SPECTRALIS.

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. Todas las pruebas se le realizarán en una única visita, serán las habituales y sin más riesgos añadidos que en una consulta rutinaria de Oftalmología.

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.

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. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con el Dr. Yanchen Chen (investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mi atención médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Grewe R. [The history of glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1986 Feb;188(2):167–9.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014.
3. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *Jama* [Internet]. 2014;311(18):1901. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.3192>
4. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999 Jan;18(1):39–57.
5. Zhang Y, Jin G, Fan M, Lin Y, Wen X, Li Z, et al. Time trends and heterogeneity in the disease burden of glaucoma, 1990-2017: a global analysis. *J Glob Health*. 2019 Dec;9(2):20436.
6. Grant WM, Burke JFJ. Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology*. 1982 Sep;89(9):991–8.
7. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2020. 17–125 p.
8. Aydogan T, Akçay BİS, Kardeş E, Ergin A. Evaluation of spectral domain optical coherence tomography parameters in ocular hypertension, preperimetric, and early glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017 Nov;65(11):1143–50.
9. Mansoori T, Viswanath K, Balakrishna N. Ability of spectral domain optical coherence tomography peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements to identify early glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(6):455–9.
10. Sharifipour F, Morales E, Lee JW, Giaconi J, Afifi AA, Yu F, et al. Vertical Macular Asymmetry Measures Derived From SD-OCT for Detection of Early Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Aug;58(10):4310–4317.
11. Hirasawa K, Takahashi N, Matsumura K, Kasahara M, Shoji N. Diagnostic capability of Pulsar perimetry in pre-perimetric and early glaucoma. *Sci Rep*. 2017 Jun;7(1):3293.
12. Mwanza J-C, Budenz DL, Godfrey DG, Neelakantan A, Sayyad FE, Chang RT, et al. Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell--inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):849–54.
13. Distanto P, Lombardo S, Verticchio Vercellin AC, Raimondi M, Rolando M, Tinelli C, et al. Structure/Function relationship and retinal ganglion cells counts to discriminate glaucomatous damages. *BMC Ophthalmol*. 2015 Dec;15:185.
14. Rudnicka AR, Frost C, Owen CG, Edgar DF. Nonlinear behavior of certain optic nerve head parameters and their determinants in normal subjects. *Ophthalmology*. 2001 Dec;108(12):2358–68.

-
15. Gupta P, Zhao D, Guallar E, Ko F, Boland M V, Friedman DS. Prevalence of Glaucoma in the United States: The 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 May;57(6):2905–2913.
 16. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG De. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med.* 2020 Mar;9(3).
 17. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Glaucoma: diagnosis and management. National Guideline. London; 2017.
 18. Abu-Amero K, Kondkar AA, Chalam K V. An Updated Review on the Genetics of Primary Open Angle Glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec;16(12):28886–911.
 19. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WLM. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med.* 2009 Mar;360(11):1113–24.
 20. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Jan;38(1):83–91.
 21. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol.* 2017 May;101(5):73–127.
 22. 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 Oct;13(5):371–6.
 23. Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, Frech S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma - a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health.* 2019 Jul;19(1):851.
 24. 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 Sep;44(9):3783–9.
 25. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J, et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology.* 1996 Nov;103(11):1721–6.
 26. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus.* 2020 Nov;12(11):e11686.
 27. Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 2017 Jul;160:62–84.
 28. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet [Internet].* 2004;363(9422):1711–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604162570>
 29. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1998 Dec;116(12):1640–5.

-
30. Sakurada Y, Mabuchi F. Genetic Risk Factors for Glaucoma and Exfoliation Syndrome Identified by Genome-wide Association Studies. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7):933–41.
 31. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 Mar;20(2):73–8.
 32. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, et al. Corneal Thickness Measurement in the Management of Primary Open-angle Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* [Internet]. 2007;114(9):1779–87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642007007737>
 33. Marcus MW, de Vries MM, Montolio FGJ, Jansonius NM. Myopia as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* [Internet]. 2011;118(10):1989-1994.e2. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642011002508>
 34. Springelkamp H, Wolfs RC, Ramdas WD, Hofman A, Vingerling JR, Klaver CC, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss after two decades of follow-up: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2017 Aug;32(8):691–9.
 35. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: Results from the visual impairment project. *Ophthalmology* [Internet]. 2001;108(11):1966–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642001007990>
 36. Kang JH, Wiggs JL, Pasquale LR. Relation between time spent outdoors and exfoliation glaucoma or exfoliation glaucoma suspect. *Am J Ophthalmol*. 2014 Sep;158(3):605-14.e1.
 37. Wang R, Wiggs JL. Common and rare genetic risk factors for glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Sep;4(12):a017244.
 38. Song BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and Risk Factors for Glaucoma in Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016 Dec;16(12):124.
 39. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2002 Jun;120(6):714–30.
 40. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007 Nov;114(11):1965–72.
 41. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2271–6.
 42. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2003 Jan;121(1):48–56.
 43. Konstas AG, Kahook MY, Araie M, Katsanos A, Quaranta L, Rossetti L, et al. Diurnal and 24-h Intraocular Pressures in Glaucoma: Monitoring Strategies and Impact on Prognosis and Treatment. *Adv Ther*. 2018 Nov;35(11):1775–804.

-
44. Prata TS, De Moraes CG V, Teng CC, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Factors affecting rates of visual field progression in glaucoma patients with optic disc hemorrhage. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):24–9.
 45. Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jun;129(6):707–14.
 46. Labrada Rodríguez YH. Algunas consideraciones sobre la fisiopatología del glaucoma . Vol. 20, *Revista Cubana de Oftalmología* . scielocu ; 2007. p. 0.
 47. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill* 1960). 1981 Apr;99(4):635–49.
 48. Mroczkowska S, Ekart A, Sung V, Negi A, Qin L, Patel SR, et al. Coexistence of macro- and micro-vascular abnormalities in newly diagnosed normal tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmol*. 2012 Nov;90(7):e553-9.
 49. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):259–66.
 50. Palomar Mascaró FJ. *Neurooftalmología*, 2nd Edición. Elsevier-M. Madrid; 2008. 456 p.
 51. ROUVIÉRE H. *Anatomía Humana: Descriptiva, topográfica y funcional*. 11a.ed. Masson E, editor. Barcelona; 2005.
 52. Kerr NM, Chew SSSL, Danesh-Meyer H V. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: a review and update. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2009 Aug;16(8):994–1000.
 53. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG V, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Jan;32:1–21.
 54. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*. 1984 Jun;91(6):603–12.
 55. Alm, Alberto; L.Kaufman P. *Adeler Fisiología del ojo: aplicación clínica*. 10 edition. Madrid; 2004. 906 p.
 56. Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom*. 2005 Sep;88(5):269–81.
 57. Tatham AJ, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Strategies to improve early diagnosis in glaucoma. *Prog Brain Res*. 2015;221:103–33.
 58. Chiara GF, Semes LP, Potter JW, Cutter GR, Tucker WR. Portable tonometers: a clinical comparison of applanation and indentation devices. *J Am Optom Assoc*. 1989 Feb;60(2):105–10.
 59. Arora R, Bellamy H, Austin M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:605–10.
 60. SHAFFER RN. Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy and perimetry. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1960;64:112–27.

-
61. Murakami Y, Wang D, Burkemper B, Lin SC, Varma R. A Population-Based Assessment of the Agreement Between Grading of Goniophotographic Images and Gonioscopy in the Chinese-American Eye Study (CHES). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Aug;57(10):4512–6.
 62. Traquair HM. The Field of Vision and the Anatomy of the Visual Nerve Path. *Edinb Med J*. 1939 Feb;46(2):83–94.
 63. Hood DC. Objective measurement of visual function in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003 Apr;14(2):78–82.
 64. Bevers C, Blanckaert G, Van Keer K, Fils J-F, Vandewalle E, Stalmans I. Semi-automated kinetic perimetry: Comparison of the Octopus 900 and Humphrey visual field analyzer 3 versus Goldmann perimetry. *Acta Ophthalmol*. 2019 Jun;97(4):e499–505.
 65. Schiefer U, Pätzold J, Wabbels B, Dannheim F. [Conventional perimetry. Part 3: Static perimetry: grid--strategy--visualisation]. *Ophthalmologe*. 2006 Feb;103(2):145–9.
 66. SNYDACKER D. THE NORMAL OPTIC DISC. OPHTHALMOSCOPIC AND PHOTOGRAPHIC STUDIES. *Am J Ophthalmol*. 1964 Dec;58:958–64.
 67. Dong ZM, Wollstein G, Schuman JS. Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul;57(9):OCT556-67.
 68. Mendoza Santiesteban CE, Santiesteban Freixas R, González García A, González Hess L, Perdomo Trujillo Y, Alemañy Rubio E, et al. La tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de enfermedades de la retina y el nervio óptico . Vol. 18, *Revista Cubana de Oftalmología* . scielocu ; 2005. p. 0.
 69. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov;254(5035):1178–81.
 70. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):217–29.
 71. Schuman JS, Hee MR, Arya A V, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995 Apr;6(2):89–95.
 72. Fujimoto J, Swanson E. The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul;57(9):OCT1–13.
 73. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002 Jul;7(3):457–63.
 74. Leung CK-S, Cheung CY-L, 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 Jul;116(7):1257–63, 1263.e1-2.

-
75. Ortega JDL, Kakati B, Girkin CA. Artifacts on the optic nerve head analysis of the optical coherence tomography in glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *J Glaucoma*. 2009 Mar;18(3):186–91.
 76. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:426–58.
 77. Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2004 Mar;29(5):480–2.
 78. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto J, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express*. 2004 May;12(11):2404–22.
 79. Mansouri K, Nuyen B, N Weinreb R. Improved visualization of deep ocular structures in glaucoma using high penetration optical coherence tomography. *Expert Rev Med Devices*. 2013 Sep;10(5):621–8.
 80. Miki A, Ikuno Y, Jo Y, Nishida K. Comparison of enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography for imaging deep optic nerve head and parapapillary structures. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1995–2001.
 81. Nadler Z, Wang B, Wollstein G, Nevins JE, Ishikawa H, Bilonick R, et al. Repeatability of in vivo 3D lamina cribrosa microarchitecture using adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2014 Apr;5(4):1114–23.
 82. Park H-YL, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):10–20.
 83. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, Suh MH, Kang M, Park KH, et al. Three-dimensional evaluation of the lamina cribrosa using spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jan;53(1):198–204.
 84. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):445–50.
 85. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):811–5.
 86. Nakazawa T. Ocular Blood Flow and Influencing Factors for Glaucoma. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa)*. 2016;5(1):38–44.
 87. Kim J, Brown W, Maher JR, Levinson H, Wax A. Functional optical coherence tomography: principles and progress. *Phys Med Biol*. 2015 May;60(10):R211–37.
 88. Keane PA, Bhatti RA, Brubaker JW, Liakopoulos S, Sadda SR, Walsh AC. Comparison of clinically relevant findings from high-speed fourier-domain and conventional time-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):242–248.e1.

-
89. Francisco José Muñoz Negrete GRF, Llopis MD. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA. Sociedad E. 2011. Capítulo 1,28-31.
 90. Wu H, de Boer JF, Chen TC. Diagnostic capability of spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012 May;153(5):815-826.e2.
 91. Strouthidis NG, Yang H, Reynaud JF, Grimm JL, Gardiner SK, Fortune B, et al. Comparison of clinical and spectral domain optical coherence tomography optic disc margin anatomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4709–18.
 92. Reis ASC, Sharpe GP, Yang H, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):738–47.
 93. Heidelberg. Glaucoma Module Premium Edition. *J Biomed Opt Trans Am Ophthalmol Soc Invest Ophthalmol Vis Sci Ophthalmol Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014;(97467):41204254–2811206. Available from: <https://innovamed.com/sites/default/files/downloads/HEIDELBERG-SPECTRALIS-GLAUCOMA-PREMIUM-EDITION-MODULE-2016.pdf>
 94. Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):218-227.e2.
 95. Chauhan BC, O’Leary N, AlMobarak FA, Reis ASC, Yang H, Sharpe GP, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):535–43.
 96. Nieves-Moreno M, Martínez-de-la-Casa JM, Cifuentes-Canorea P, Sastre-Ibáñez M, Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, et al. Normative database for separate inner retinal layers thickness using spectral domain optical coherence tomography in Caucasian population. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180450.
 97. Vandewalle E, García-Feijó J, Martínez-de-la-Casa JM, Morales-Fernández L, Stalmans I, Nieves-Moreno M, et al. New Normative Database of Inner Macular Layer Thickness Measured by Spectralis OCT Used as Reference Standard for Glaucoma Detection. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(1):20.
 98. Hwang YH, Kim YY, Kim HK, Sohn YH. Ability of cirrus high-definition spectral-domain optical coherence tomography clock-hour, deviation, and thickness maps in detecting photographic retinal nerve fiber layer abnormalities. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1380–7.
 99. Kim GA, Kim JH, Lee JM, Park KS. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral domain optical coherence tomography in pseudophakic eyes. *Korean J Ophthalmol* [Internet]. 2014/03/14. 2014 Apr;28(2):138–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688256>

-
100. Nouri-Mahdavi K, Nowroozizadeh S, Nassiri N, Cirineo N, Knipping S, Giaconi J, et al. Macular ganglion cell/inner plexiform layer measurements by spectral domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer measurements. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(6).
 101. Hardin JS, Taibbi G, Nelson SC, Chao D, Vizzeri G. Factors Affecting Cirrus-HD OCT Optic Disc Scan Quality: A Review with Case Examples [Internet]. Vol. 2015, *Journal of Ophthalmology*. Hindawi Publishing Corporation; 2015 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351574/>
 102. Liu Y, Simavli H, Que CJ, Rizzo JL, Tsikata E, Maurer R, et al. Patient characteristics associated with artifacts in Spectralis optical coherence tomography imaging of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2015 Mar;159(3):565-76.e2.
 103. Chen JJ, Kardon RH. Avoiding Clinical Misinterpretation and Artifacts of Optical Coherence Tomography Analysis of the Optic Nerve, Retinal Nerve Fiber Layer, and Ganglion Cell Layer. *J neuro-ophthalmology Off J North Am Neuro-Ophthalmology Soc*. 2016 Dec;36(4):417–38.
 104. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol*. 2004 Aug;138(2):218–25.
 105. Lorenz K, Wolfram C, Breitscheidel L, Schlaen M, Verboven Y, Pfeiffer N. Direct cost and predictive factors for treatment in patients with ocular hypertension or early, moderate and advanced primary open-angle glaucoma: the CoGIS study in Germany. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2013;251(8):2019–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2354-z>
 106. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna RJ, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jan;139(1):44–55.
 107. 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 Mar;41(3):741–8.
 108. Mwanza J-C, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1151–8.
 109. Pollet-Villard F, Chiquet C, Romanet J-P, Noel C, Aptel F. Structure-function relationships with spectral-domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer and optic nerve head measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 May;55(5):2953–62.

-
110. Enders P, Bremen A, Schaub F, Hermann MM, Diestelhorst M, Dietlein T, et al. Intraday Repeatability of Bruch's Membrane Opening-Based Neuroretinal Rim Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Oct;58(12):5195–200.
 111. Hodapp E, Parrish RI AD. *Clinical decisions in glaucoma*. Mosby Incorporated.; 1993. pp. 52–61.
 112. Hirasawa K, Shoji N, Kasahara M, Matsumura K, Shimizu K. Comparison of size modulation and conventional standard automated perimetry with the 24-2 test protocol in glaucoma patients. *Sci Rep [Internet]*. 2016 May 5;6:25563. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149561>
 113. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999 Jun;8(2):135–60.
 114. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics [Internet]*. 1988 Oct 27;44(3):837–45. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2531595>
 115. 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 [Internet]*. 2003 Mar 1;44(3):1031–4. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0304>
 116. Brandao LM, Ledolter AA, Schötzau A, Palmowski-Wolfe AM. Comparison of Two Different OCT Systems: Retina Layer Segmentation and Impact on Structure-Function Analysis in Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2016;2016:8307639.
 117. Kim EK, Park H-YL, Park CK. Segmented inner plexiform layer thickness as a potential biomarker to evaluate open-angle glaucoma: Dendritic degeneration of retinal ganglion cell. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182404.
 118. Delbarre M, El Chehab H, Francoz M, Zerrouk R, Marechal M, Marill AF, et al. [Diagnostic use of macular layer analysis by SD-OCT in primary open angle glaucoma]. *J Fr Ophtalmol*. 2013 Nov;36(9):723–31.
 119. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology [Internet]*. 2014;121(11):2081–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
 120. Sung KR, Wollstein G, Bilonick RA, Townsend KA, Ishikawa H, Kagemann L, et al. Effects of Age on Optical Coherence Tomography Measurements of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer, Macula, and Optic Nerve Head. *Ophthalmology [Internet]*. 2009;116(6):1119–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642009000293>
 121. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology [Internet]*. 2005;112(1):3–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642004011315>

-
122. Ederer F, Gaasterland DE, Sullivan EK. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 1. Study design and methods and baseline characteristics of study patients. *Control Clin Trials*. 1994 Aug;15(4):299–325.
 123. Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma*. 2006 Feb;15(1):40–6.
 124. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999 Apr;106(4):653–62.
 125. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):24–30.
 126. Spaeth GL, Lopes JF, Junk AK, Grigorian AP, Henderer J. Systems for Staging the Amount of Optic Nerve Damage in Glaucoma: A Critical Review and New Material. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2006;51(4):293–315. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039625706000816>
 127. Katz J, Quigley HA, Sommer A. Repeatability of the Glaucoma Hemifield Test in automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Jul 1;36(8):1658–64.
 128. Spry PGD, Johnson CA, McKendrick AM, Turpin A. Measurement error of visual field tests in glaucoma. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jan 1;87(1):107 LP – 112. Available from: <http://bjo.bmj.com/content/87/1/107.abstract>
 129. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al. Clinically Detectable Nerve Fiber Atrophy Precedes the Onset of Glaucomatous Field Loss. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1991 Jan 1;109(1):77–83. Available from: <https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080010079037>
 130. Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL, Quigley HA, Varma R. Agreement among Optometrists, Ophthalmologists, and Residents in Evaluating the Optic Disc for Glaucoma. *Ophthalmology* [Internet]. 1994;101(10):1662–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642094311183>
 131. Silverman AL, Hammel N, Khachatryan N, Sharpsten L, Medeiros FA, Girkin CA, et al. Diagnostic Accuracy of the Spectralis and Cirrus Reference Databases in Differentiating between Healthy and Early Glaucoma Eyes. *Ophthalmology* [Internet]. 2015/10/31. 2016 Feb;123(2):408–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526632>
 132. Chen H-Y, Chang Y-C. Meta-analysis of stratus OCT glaucoma diagnostic accuracy. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2014 Sep;91(9):1129–39.
 133. Chen H-Y, Huang M-L. Discrimination between normal and glaucomatous eyes using Stratus optical coherence tomography in Taiwan Chinese subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol*. 2005 Sep;243(9):894–902.
 134. 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.
135. Baniasadi N, Paschalis EI, Haghzadeh M, Ojha P, Elze T, Mahd M, et al. Patterns of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Different Subtypes of Open Angle Glaucoma Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2016 Oct;25(10):865–72.
136. Stagg BC, Medeiros FA. A Comparison of OCT Parameters in Identifying Glaucoma Damage in Eyes Suspected of Having Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma* [Internet]. 2020;3(2):90–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589419619303497>
137. Bambo MP, Fuentemilla E, Cameo B, Fuertes I, Ferrandez B, Güerri N, et al. Diagnostic capability of a linear discriminant function applied to a novel Spectralis OCT glaucoma-detection protocol. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2020;20(1):35. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12886-020-1322-8>
138. Lin P-W, Chang H-W, Lin J-P, Lai I-C. Analysis of peripapillary retinal nerve fiber layer and inner macular layers by spectral-domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(7):1163–72.
139. Bambo MP, Cameo B, Hernandez R, Fuentemilla E, Güerri N, Ferrandez B, et al. Diagnostic ability of inner macular layers to discriminate early glaucomatous eyes using vertical and horizontal B-scan posterior pole protocols. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198397.
140. Pazos M, Dyrda AA, Biarnés M, Gómez A, Martín C, Mora C, et al. Diagnostic Accuracy of Spectralis SD OCT Automated Macular Layers Segmentation to Discriminate Normal from Early Glaucomatous Eyes. *Ophthalmology*. 2017 Aug;124(8):1218–28.
141. Abrol S, Gupta S, Naik M, Agarwal S. Can We Corroborate Peripapillary RNFL Analysis with Macular GCIPL Analysis? Our 2-Year Experience at a Single-Centre Tertiary Healthcare Hospital Using Two OCT Machines and a Review of Literature. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3763–74.
142. 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 Jul;118(7):1334–9.
143. Kim HJ, Lee S-Y, Park KH, Kim DM, Jeoung JW. Glaucoma Diagnostic Ability of Layer-by-Layer Segmented Ganglion Cell Complex by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Sep;57(11):4799–805.
144. Uzair N, Shamim M, Mamoon SA, Naz S, Feroz L, Kumari K. Comparison of Retinal Nerve Fibre Layer versus Bruch Membrane Opening-Minimum Rim Width as an Optical Coherence Tomography-based Marker for Glaucoma in Myopia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 Feb;31(2):162–5.
145. Nguyen J, Rothman A, Gonzalez N, Avornu A, Ogbuokiri E, Balcer LJ, et al. Macular Ganglion Cell and Inner Plexiform Layer Thickness Is More Strongly Associated With Visual Function in Multiple Sclerosis Than Bruch Membrane

-
- Opening-Minimum Rim Width or Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses. *J neuro-ophthalmology Off J North Am Neuro-Ophthalmology Soc.* 2019 Dec;39(4):444–50.
146. 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. *J Glaucoma.* 2013 Dec;22(9):713–8.
147. Xu X-Y, Lai K-B, Xiao H, Lin Y-Q, Guo X-X, Liu X. Comparisons of ganglion cell-inner plexiform layer loss patterns and its diagnostic performance between normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma: a detailed, severity-based study. *Int J Ophthalmol [Internet].* 2020 Jan 18;13(1):71–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956573>
148. Sehi M, Grewal DS, Sheets CW, Greenfield DS. Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. *Am J Ophthalmol [Internet].* 2009/07/09. 2009 Oct;148(4):597–605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589493>
149. 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 (Chicago, Ill 1960).* 2009 Dec;127(12):1603–9.
150. 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 Jan;51(1):335–43.
151. 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 Feb;9(1):56–62.
152. 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 Mar;54(3):2296–304.
153. Kotowski J, Folio LS, Wollstein G, Ishikawa H, Ling Y, Bilonick RA, et al. Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *Br J Ophthalmol.* 2012 Nov;96(11):1420–5.
154. 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 [Internet].* 2014;58(3):244–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10384-014-0315-7>
155. Sung M-S, Yoon J-H, Park S-W. 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):e144-51.
156. 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 Apr;55(4):2079–87.
157. Jeoung JW, Choi YJ, Park KH, Kim DM. Macular ganglion cell imaging study: glaucoma diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jul;54(7):4422–9.
158. Lee SY, Bae HW, Seong GJ, Kim CY. Diagnostic Ability of Swept-Source and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma. *Yonsei Med J [Internet].* 2018 Sep;59(7):887–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30091323>
159. Ustaoglu M, Solmaz N, Onder F. Discriminating performance of macular ganglion cell-inner plexiform layer thicknesses at different stages of glaucoma. *Int J Ophthalmol [Internet].* 2019 Mar 18;12(3):464–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918817>
160. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Mar;47(3):1008–15.
161. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Sample PA, et al. Effect of disease severity on the performance of Cirrus spectral-domain OCT for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Aug;51(8):4104–9.
162. Garudadri CS, Rao HL, Parikh RS, Jonnadula GB, Selvaraj P, Nutheti R, et al. Effect of optic disc size and disease severity on the diagnostic capability of glaucoma imaging technologies in an Indian population. *J Glaucoma.* 2012 Sep;21(7):475–80.
163. Ismail R, Azuara-Blanco A, Ramsay CR. Outcome Measures in Glaucoma: A Systematic Review of Cochrane Reviews and Protocols. *J Glaucoma.* 2015 Sep;24(7):533–8.
164. Hamzah JC, Azuara-Blanco A. What is the best method for diagnosing glaucoma? *Expert Rev Ophthalmol [Internet].* 2010 Aug 1;5(4):463–74. Available from: <https://doi.org/10.1586/eop.10.33>
165. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jul;54(7):4478–84.
166. Aref AA, Budenz DL. Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. *Ophthalmic surgery, lasers imaging Off J Int Soc Imaging Eye.* 2010;41 Suppl:S15-27.
167. Bussell II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol.* 2014 Jul;98 Suppl 2(Suppl 2):ii15-9.
168. Gracitelli CPB, Abe RY, Medeiros FA. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis. *Open Ophthalmol J [Internet].* 2015 May 15;9:68–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069519>
169. Leite MT, Rao HL, Weinreb RN, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, et al. Agreement among spectral-domain optical coherence tomography instruments

-
- for assessing retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1).
170. Patel NB, Wheat JL, Rodriguez A, Tran V, Harwerth RS. Agreement between retinal nerve fiber layer measures from Spectralis and Cirrus spectral domain OCT. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2012 May;89(5):E652–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105330>
171. Faghihi H, Hajizadeh F, Hashemi H, Khabazkhoob M. Agreement of two different spectral domain optical coherence tomography instruments for retinal nerve fiber layer measurements. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014 Jan;9(1):31–7.
172. Lee SY, Bae HW, Kwon HJ, Seong GJ, Kim CY. Repeatability and Agreement of Swept Source and Spectral Domain Optical Coherence Tomography Evaluations of Thickness Sectors in Normal Eyes. *J Glaucoma*. 2017 Feb;26(2):e46–53.