

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y
OTORRINOLARINGOLOGÍA**



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la relación del grosor corneal central y no
central con los parámetros estereométricos de la papila
determinados mediante HRT**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Jerez Fidalgo

DIRECTORES

**Federico Sáenz-Francés San Baldomero
José María Martínez de la Casa
Luis Jañez Escalada**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Oftalmología

Departamento de Oftalmología y ORL



ESTUDIO DE LA RELACIÓN DEL GROSOR CORNEAL
CENTRAL Y NO CENTRAL CON LOS PARÁMETROS
ESTEREOMÉTRICOS DE LA PAPILA DETERMINADOS
MEDIANTE HRT.

Maria Jerez Fidalgo

Directores: Dr. D. Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.
Universidad Complutense. Madrid. España.

Prof. D. José María Martínez de la Casa.
Profesor Titular de Oftalmología.
Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.
Universidad Complutense. Madrid. España.

Prof. D. Luis Jañez Escalada.
Catedrático de Psicología Matemática.
Instituto de Tecnología del Conocimiento.
Universidad Complutense. Madrid. España.

Madrid 2015

ÍNDICE

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS	5 -
AGRADECIMIENTOS.....	7 -
ABREVIATURAS.....	9 -
RESUMEN	11 -
SUMMARY	15 -
INTRODUCCIÓN	19 -
1. DEFINICIÓN.....	19 -
2. EPIDEMIOLOGIA	19 -
3. SCREENING EN GLAUCOMA	20 -
4. FACTORES DE RIESGO EN EL GLAUCOMA	22 -
5. LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO	23 -
6. EVALUACIÓN CLÍNICA EN GLAUCOMA.....	23 -
7. LA CORNEA.....	24 -
8. IMPACTO DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL	25 -
9. DETERMINACION DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL.....	27 -
10. PENTACAM.....	28 -
11. ANÁLISIS DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO.....	31 -
12. HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH.....	32 -
JUSTIFICACIÓN	41 -
HIPÓTESIS	43 -
OBJETIVOS.....	45 -
MATERIAL Y MÉTODOS	47 -
1. POBLACIÓN OBJETIVO; CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN.	47 -
2. GENERACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	50 -
2.1 PROCEDIMIENTO PARA LA SEGMENTACIÓN ESPACIAL DE LA CÓRNEA.....	57 -
3. RECOGIDA Y DEPURACIÓN DE LOS DATOS.....	60 -
4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	60 -
5. ANALISIS ESTADÍSTICO	61 -
RESULTADOS	64 -
1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	64 -
2. NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.....	64 -

3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	65 -
4. COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS.....	71 -
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. CORRELACION DE VARIABLES CORNEALES Y DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO.....	74 -
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. REGRESIÓN LINEAL UNIVARIABLE. 2º OBJETIVO.	75 -
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. REGRESIÓN LOGÍSTICA. 3º OBJETIVO.	81 -
DISCUSIÓN.....	93 -
CONCLUSIONES	109 -
BIBLIOGRAFIA.....	111 -

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Octubre 2015

D. Federico Sáenz-Francés San Baldomero, D. José María Martínez de la Casa y D. Luis Jañez Escalada como directores de la tesis doctoral titulada "Estudio de la relación del grosor corneal central y no central con los parámetros estereométricos de la papila determinados mediante HRT", realizada por D^a. María Jerez Fidalgo, consideran que:

Revisado el trabajo de investigación, la doctoranda posee un amplio conocimiento del estado actual de su tema de investigación como pone de manifiesto en la introducción.

Las hipótesis de trabajo que han sido planteadas, tales como que las características de la córnea podrían estar relacionados con las características de la cabeza del nervio óptico y que por tanto estas características corneales pudieran ayudarnos a discernir entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma y a mejorar los algoritmos diagnósticos del HRT, motiva el desarrollo de una nueva vía de investigación original y de innegable interés científico, técnico y clínico.

Los tres objetivos planteados dan lugar a un proyecto bien planificado y metodológicamente correcto en todos sus aspectos.

Los resultados del estudio ponen de manifiesto la existencia de relación entre las variables corneales y las variables de la cabeza del nervio óptico así como que la introducción de dichas variables corneales mejora el rendimiento diagnóstico del HRT.

La discusión de los resultados es amplia y exhaustiva, remarca el valor de los resultados obtenidos y que se concretan en cuatro conclusiones concisas, bien definidas y acordes con los objetivos previamente planteados.

La bibliografía consultada es extensa y actual. Por todo ello, considero que se trata de un trabajo científico original de gran valor que abre camino a nuevas vías de investigación.

AGRADECIMIENTOS

Que es la vida si no un desconocido e impredecible camino que recorrer. Y ¿qué sería de ese camino si no pudiéramos recorrerlo al lado de aquellas personas a las que se quiere?... Gracias Carlos por acompañarme en este camino, por compartir tu vida conmigo. Gracias Carlitos y Blanca por dar sentido a mi vida. Gracias mamá y papá por animarme siempre a seguir hacia delante. Gracias Vicente, Ignacio, Lourdes, Cristina y Alfonso por ayudarme siempre que os necesito. Gracias Federico por tu incondicional amistad y tu inmensa e inigualable ayuda para hacer la tesis. Gracias a todos mis compañeros oftalmólogos, de aquí y de allá, que me han enseñado tanto. Gracias a todos.

ABREVIATURAS -

OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study

EMGT: Eearly Manifest Glaucoma Trial

PIO: presión intraocular

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto

TAG: tonometría de aplanación de Goldman

GCT: grosor corneal central

CNO: cabeza del nervio óptico

HTO: hipertensión ocular

ORA: analizador de respuesta ocular

PU: paquimetría ultrasónica

PF: punto focal

NO: nervio óptico

HRT: Heidelberg Retina Tomograph

MRA: Moorfields Regression Analysis

GPS: Glaucoma Probability Score

RESUMEN

OBJETIVOS

Correlacionar las variables de grosor corneal obtenidas mediante un modelo de segmentación virtual de la córnea consistente en un área central de 1mm de diámetro y centrado en el ápex corneal (zona I) y cinco anillos concéntricos de 1mm de ancho (zonas II-VI) con variables de la cabeza del nervio óptico en sujetos sanos y sujetos diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto.

Analizar si las variables corneales pudieran tener cierto papel predictor sobre las variables de la cabeza del nervio óptico que se relacionan con el glaucoma.

Estudiar si este mismo modelo de segmentación corneal, podría mejorar la eficacia diagnóstica de los sistemas de análisis MRA y GPS del HRT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las medidas se llevaron a cabo en 75 ojos de voluntarios sanos y en 73 ojos de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Las variables corneales se recogieron con el Pentacam y fueron: grosor corneal central, grosor corneal medio, grosor medio de la zona I, de la zona II, de la zona III, de la zona IV, de la zona V y de la zona VI. Las variables de la cabeza del nervio óptico se recogieron con el Heidelberg Retina Tomograph (HRT-III). La correlación entre los dos grupos de variables de las dos poblaciones de estudio se llevó a cabo mediante el cálculo de los coeficientes de correlación de Pearson. El efecto predictor de las variables corneales sobre las variables

del nervio óptico se analizó mediante sendos análisis de regresión lineal (uno por cada par de variable corneal-variable del nervio óptico).

Además se construyeron seis modelos de regresión logística (MOD-A1, MOD-A2, MOD-B1, MOD-B2, MOD-C1, y MOD-C2) para evaluar la eficacia diagnóstica del HRT, donde la variable dependiente era la presencia o no de glaucoma y la variable predictora fue el resultado del análisis de la cabeza del nervio óptico (MOD-A1), el resultado del análisis del MRA (MOD-B1), el resultado del análisis del GPS (MOD-C1), el resultado del análisis de la cabeza del nervio óptico junto con variables corneales (MOD-A2), el resultado del análisis del MRA junto con variables corneales (MOD-B2) y el resultado del análisis del GPS junto con variables corneales (MOD-C2) respectivamente. La eficacia de los modelos fue comparada usando las curvas ROC de cada modelo.

RESULTADOS

En el grupo de control las siguientes variables obtuvieron una correlación significativa: GCT-area del disco (D_{Ar}) (-0.48), Zona I-D_{Ar} (-0.503), Zona II-D_{Ar} (-0.443) y Zona I- mean cup depth (-0,359). En el grupo de casos las variables que obtuvieron correlación significativa fueron: GCT-relación excavación papila (CDR_a) (-0.402), Zona I- CDR_a (-0.418), Zona II-CDR_a (-0.599), Zona I-cup shape measure (-0.545), Zona II-cup shape measure (-0.589), Zona IV-height variation contour (0.388); Zone V-height variation contour (0.407).

Para el conjunto de la muestra (casos + controles) los resultados del análisis de regresión lineal fueron: GCT-CDR_a: B -0,002, IC 95%(-0,0029- [-0,0018]), Zona I- CDR_a: B -0,0031, IC 95% (-0,0038- [-0,0021]), Zona II-CDR_a: B -0,0027, IC 95%(-

0,0033- [-0,0023]), Zona I-CSM: B -0,01, IC 95% (-0,009- [-0,014]), Zona II-CSM: B -0,05, IC 95% (-0,09- [-0,009]), Zona IV-HVC: B 0,001, IC 95% (0,0002- [-0,002]), Zona V-HVC: B 0,008, IC 95% (0,004-0,012).

El resultado del análisis de regresión logística fue: MOD-A1-AUC: 0.771, Sensibilidad 67.86%, Especificidad 74.19%; MOD-A2-AUC: 0.88, Sensibilidad 78.57%, Especificidad 80.65%; MOD-B1-AUC: 0.736, Sensibilidad 64.29%, Especificidad 73.28%; MOD-B2-AUC:0.845, Sensibilidad 71.43%, Especificidad 81.75%; MOD-C1-AUC: 0.712, Sensibilidad 67.86%, Especificidad 74.19%; MOD-C2-AUC: 0.838, Sensibilidad 78.57%, Especificidad 80.65%.

CONCLUSIONES

En sujetos sanos se detectó correlación negativa significativa entre grosor corneal central y paracentral con el área del disco. Por el contrario los sujetos con glaucoma mostraron correlación negativa significativa entre cornea central y paracentral con la relación excavación papila y el cup shape measure y significativa positiva entre la córnea periférica y el height variation contour.

El GCT, el grosor de la zona I y el de la zona II tienen relación negativa significativa con la relación excavación papila. El grosor de la zona I y el de la zona II tiene relación negativa significativa con el cup shape measure. El grosor de la zona IV y V tienen relación positiva significativa con el height variation contour.

Las variables corneales mejoran la capacidad diagnóstica del MRA y del GPS.

SUMMARY

OBJECTIVES

To correlate corneal variables -obtained through a corneal thickness segmentation model, consisting of a central circular zone of 1 mm diameter centered at the corneal apex (zone I) and five concentric rings of 1 mm width (zones II to VI)- with optic nerve head (ONH) variables both in healthy subjects and patients diagnosed with primary open angle glaucoma (POAG).

To analyze whether the corneal variables might have the potential for predicting the levels of those ONH variables that characterized the glaucomatous optical nerve.

To study whether the proposed model has the potential to boost the diagnostic accuracy of HRT's MRA and GPS.

MATERIAL AND METHODS

Measurements were taken from 75 healthy eyes and 73 eyes with POAG. The corneal variables determined using the Pentacam were the following: central corneal thickness, overall corneal thickness, the mean thickness of zones I to VI. The ONH variables were determined using the Heidelberg Retina Tomograph (HRT). The correlations between the two sets of variables in the two subject groups were assessed via Pearson's correlation coefficients.

Six binary multivariate logistic regression models were constructed for the evaluation of the diagnosis accuracy of HRT (MOD-A1, MOD-A2, MOD-B1, MOD-B2, MOD-C1, and MOD-C2). The dependent variable was the presence of glaucoma. In MOD-A1, the predictor was the result (presence of glaucoma) of the analysis of the

stereophotography of the optic nerve head. In MOD-B1 the predictor was the result of the MRA and in MOD-C1 the result of the GPS. This scheme was reproduced for model MOD-A2 (the predictors were the result of the stereophotography analysis along with the corneal variables), for MOD-B2 (the result of MRA along with the corneal variables) and for MOD-C2 (the result of GPS along with the corneal variables). The models were compared using the area under the receiver operator characteristic curve (AUC).

RESULTS

The following pairs of variables were correlated in the control group: CCT-disc area (DAr) (-0.48), Zone I-DAr (-0.503) and Zone II-DAr (-0.443); and in the POAG group: GCT-cup-to-disc area ratio (CDRa) (-0.402), Zone I-CDRa (-0.418), Zone II-CDRa (-0.599), Zone I-cup shape measure (CSM) (-0.545), Zone II-CSM (-0.589), Zone IV-height variation contour (HVC) (0.388); Zone V-HVC (0.407).

The results obtain for the lineal regression were: GCT-CDRa: B -0,002, IC 95% (-0,0029- -0,0018), Zona I-CDRa: B -0,0031, IC 95% (-0,0038- -0,0021), Zona II-CDRa: B -0,0027, IC 95%(-0,0033- -0,0023), Zona I-CSM: B -0,01, IC 95% (-0,009- -0,014), Zona II-CSM: B -0,05, IC 95% (-0,09- -0,009), Zona IV-HVC: B 0,001, IC 95% (0,0002- 0,002), Zona V-HVC: B 0,008, IC 95% (0,004-0,012).

The results obtained for the binary multivariate logistic regression were: MOD-A1-AUC: 0.771, Sensibility 67.86%, Specificity 74.19%; MOD-A2-AUC: 0.88, Sensibility 78.57%, Specificity 80.65%; MOD-B1-AUC: 0.736, Sensibility 64.29%, Specificity 73.28%; MOD-B2-AUC:0.845, Sensibility 71.43%, Specificity 81.75%; MOD-C1-AUC: 0.712, Sensibility 67.86%, Specificity 74.19%; MOD-C2-AUC: 0.838, Sensibility 78.57%, Specificity 80.65%.

CONCLUSIONS

Significant negative correlation was detected between central and paracentral corneal thickness and optic disc area in healthy subjects. In contrast, the POAG patients showed significant negative correlation between central and paracentral corneal thickness and the cup-disc ratio and CSM, and positive correlation between peripheral corneal thickness and HVC.

Significant negative relation was detected between central and paracentral corneal thickness and cup-disc ratio. Significant negative relation was detected between paracentral corneal thickness and cup shape measure. Significant positive relation was detected between paracentral corneal thickness and height variation contour.

Corneal thickness variables enhance ONH assessment and HRT's MRA and GPS diagnostic capacity

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN

Actualmente el glaucoma es considerado como una neuropatía óptica multifactorial, en la que existe una pérdida adquirida y progresiva de las células ganglionares de la retina que produce un daño característico en la cabeza del nervio óptico además de la desaparición de las fibras nerviosas de la retina y que se traduce en una alteración del campo visual¹.

2. EPIDEMIOLOGIA

El glaucoma es la causa más común de ceguera irreversible en el mundo². En 1997³ se estimó que la prevalencia sería de 1,55% en población de más de 40 años y la incidencia estimada sería de 0,06% pacientes/año a la edad de 55 años y de 0,2% pacientes/año a los 75 años. La organización mundial de la salud estimó en 2002 que el número de personas ciegas por glaucoma fueron 4,4 millones, lo que supone el 12,3% de las personas ciegas en el mundo.

El porcentaje de casos no diagnosticados es alto en todas las regiones del mundo: en Europa y Australia por ejemplo puede llegar a alcanzar el 50%, mientras que en Asia y África llega al 90% según los distintos estudios publicados. Los factores que pueden contribuir a esto incluyen un escaso o nulo conocimiento acerca de la enfermedad por parte de la población general y un difícil acceso a los servicios de salud (especialmente en países menos desarrollados). En los países más desarrollados en los que los servicios

optométricos y oftalmológicos son más accesibles, suele ser la falta de métodos de screening eficaces que permitan el diagnóstico en pacientes asintomáticos, lo que ocasiona este importante porcentaje de casos no diagnosticados.

De cualquier forma, existen muchos otros factores con peso en este fenómeno de retraso en el diagnóstico, como son la etnia, la edad avanzada o el bajo nivel socioeconómico.

3. SCREENING EN GLAUCOMA

Hace 40 años, Wilson y Junger propusieron 6 prerequisites que permiten valorar la idoneidad sobre la puesta en marcha de un método de screening⁴. Son los siguientes:

- Que la enfermedad suponga un problema de salud importante.
- Que exista un tratamiento eficaz que disminuya la morbilidad, y que el inicio precoz del mismo suponga una ventaja sobre su inicio tardío.
- Que existan métodos adecuados para su diagnóstico y tratamiento.
- Que exista un test de screening fiable y apropiado.
- Que la historia natural de la enfermedad sea entendida y estudiada
- Que el coste del diagnóstico este balanceado.

Todas estas condiciones se cumplen para el caso del glaucoma. A día de hoy nadie duda de la importancia y necesidad del diagnóstico precoz del glaucoma a través de métodos de screening eficaces.

Pero, ¿Qué se considera exactamente un diagnóstico precoz? Con frecuencia se considera como tal el diagnóstico en una fase extremadamente temprana de la enfermedad en la que no existen síntomas o en una fase en el que ni siquiera ha tenido lugar ningún

daño. Desde el punto de vista de la medicina pública esto puede representar un coste inasumible. Por tanto, el objetivo debería ser conseguir una detección en estadios precoces de la enfermedad, en los que pudiera existir ya algún daño.

Dado que en el glaucoma el desarrollo de síntomas suele tener lugar en estadios muy avanzados de la enfermedad, casi cualquier estadio del glaucoma se consideraría diagnóstico precoz desde el punto de vista del screening, lo cual supondría un fracaso desde el punto de vista preventivo.

El Ocular Hypertension Treatment Study⁵ (OHTS) demostró una reducción en el desarrollo de glaucoma, si personas que presentaban hipertensión ocular eran tratadas con hipotensores oculares. De hecho, solo el 4,4% acababan desarrollando glaucoma. Esto contrasta con el resultado del Early Manifest Glaucoma Trial⁶ (EMGT) en el cual se trataba a los pacientes una vez la enfermedad era diagnosticada como resultado de un método de screening. En este estudio la tasa de progresión del glaucoma, en un periodo de estudio similar, en el grupo de tratamiento fue del 45%. Visto así, pudiera parecer que es mejor opción prevenir el glaucoma si detectamos y tratamos la hipertensión ocular, más que esperar a que el glaucoma se desarrolle para iniciar el tratamiento. Sin embargo, al comparar el grupo de tratamiento con el grupo control nos damos cuenta que esto no es así: en el OHTS solo el 9,5% del grupo de no tratados desarrolló glaucoma, mientras que en el grupo control del EMGT fue del 62%. EL EMGT mostró una reducción absoluta del riesgo del 17%, mientras que el OHTS del 5,1%.

El motivo que puede explicar esto es que existan factores de riesgo y factores protectores, no todos conocidos, que pueden afectar al desarrollo de la enfermedad. Por tanto, se plantearía lo siguiente: ¿Qué sería más conveniente, realizar un screening de los factores de riesgo de padecer glaucoma o pruebas de screening para el diagnóstico de la enfermedad?

4. FACTORES DE RIESGO EN EL GLAUCOMA⁷

Indudablemente, el principal factor de riesgo tanto para el desarrollo como para la progresión del glaucoma es la presión intraocular (PIO) elevada. Los factores que influyen en la fluctuación de la PIO no son completamente conocidos, pero en cualquier caso es fundamental un correcto conocimiento de las características de la variación de la PIO para un adecuado manejo del paciente con glaucoma^{8 9 10 11}. Recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de las variaciones a lo largo de la curva circadiana de la PIO como factor de riesgo independiente para esta enfermedad^{12 13}.

Otro factor de riesgo a tener en cuenta es la historia familiar de glaucoma; si bien se han comunicado incrementos de 5 veces en el riesgo de esta enfermedad cuando existe historia familiar a los 40 años incrementándose a 10 veces a los 89 años, este dato crudo está muy condicionado por las características de dicha historia familiar, no siendo igual el incremento en el riesgo relativo en función de la gravedad del glaucoma o de la penetrancia del mismo en la familia en cuestión.

La raza negra supone aproximadamente tres veces más riesgo de desarrollo de glaucoma, siendo además su curso más severo¹⁴; a esta asociación parece que subyace un mecanismo genético, pero además, recientemente se ha invocado la posibilidad de que el hecho de que los negros tengan una cabeza de nervio óptico (CON) más grande pueda tener cierto papel. Así mismo también se ha observado que los negros tienen corneas más finas^{15 16}.

Cada vez más se está comprobando la importancia del grosor corneal como factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa, siendo además un factor independiente de su efecto de confusión sobre los distintos

sistemas de tonometría; así, a menor grosor corneal, se incrementaría el riesgo de glaucoma y de su progresión y viceversa.

5. LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO

La cabeza del nervio óptico tiene un especial interés desde un punto de vista biomecánico¹⁷ ya que supone un punto débil en un entorno por otro lado fuerte como es la pared corneoescleral del ojo. La lamina cribosa provee de soporte estructural y funcional a los axones de las células ganglionares de la retina, que a través de este punto salen de un entorno de relativa alta presión como es el ojo, hacia un espacio de baja presión como es el área retrobulbar. Se trata de una compleja estructura compuesta de una red tridimensional de puentes flexibles de tejido conectivo. Tiene además un sistema vascular propio procedente este de las arterias ciliares posteriores cortas¹⁸. Cada vez más estudios sugieren que en los pacientes con glaucoma es justo la lámina cribosa el principal lugar donde tiene lugar el daño de los axones de las células ganglionares de la retina^{19 20}²¹. Como ya se ha mencionado anteriormente el glaucoma es una enfermedad multifactorial

6. EVALUACIÓN CLÍNICA EN GLAUCOMA.

La tonometría es una exploración de capital importancia en el paciente glaucomatoso. Además de esta se debe explorar el segmento anterior en busca de indicios de neovascularización iridiana, pseudoexfoliación o signos de dispersión pigmentaria. La valoración de ángulo iridocorneal es también obligada en esta entidad, siendo clave para determinar si se trata de un glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o un glaucoma

por cierre angular; asimismo, a este nivel se deben buscar signos de neovascularización, sinequias, pigmento, etc.

Dado el efecto del grosor corneal sobre la tonometría de aplanación de Goldman^{22 23} y su papel como factor de riesgo de la enfermedad, la medida del grosor corneal central es también crucial en el estudio de los pacientes afectados de esta entidad.

Además de lo antedicho, el estudio del paciente glaucomatoso gira entorno a la evaluación del daño del nervio óptico: desde un aspecto estructural, ya sea evaluando la CNO mediante observación directa, fotografías estereoscópicas o los actuales sistemas computarizados de análisis de la CNO y de la capa de fibras nerviosas de la retina de la región peripapilar, y desde un aspecto funcional, evaluando el campo visual mediante los modernos sistemas de perimetría automatizada.

7. LA CORNEA.

La cornea normal es un tejido transparente y avascular. Tiene un diámetro horizontal de 11-12 mm siendo algo menor el vertical (10-11 mm); su forma es la de un segmento de esfera con una zona de máxima elevación (punto más anterior de la córnea, también llamado cúspide o vértice) excéntrica, situada en nasal superior. El radio de curvatura en el vértice es de 7,8 mm en la cara anterior y 6,6 mm en la endotelial lo que supone un poder refractivo de 43 dioptrías. La media de grosor corneal en el vértice es de 550 μm de media si bien el intervalo de confianza al 95% de esta media es muy amplio (485-610 μm). Este grosor se va incrementando según nos alejamos del vértice hacia el limbo alcanzándose fácilmente las 700-800 μm en la región perilímbica^{25 26}

La córnea cumple una función refractiva para lo cual ha de ser un tejido transparente; por esta razón es un tejido avascular. Su capa más superficial, el epitelio corneal, está

recubierto por la película lagrimal; el epitelio consiste en un poliestrato de células, más planas en superficie, más cúbicas sobre la membrana basal. El estroma corneal subyacente al epitelio supone el 90% del espesor corneal y consiste en un tejido estromal avascular. Por debajo del estroma, un fino entramado de colágeno: la membrana de Descemet por debajo de la cual descansa una monocapa de células que configuran el endotelio corneal y cuya misión es bombear agua desde la córnea hacia la cámara anterior para mantener así la transparencia corneal.

8. IMPACTO DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL

Los teóricos efectos del GCT sobre la GAT fueron confirmados en 1975: Ehlers observó que la GAT proporcionaba una PIO más fiable cuanto más similar era el GCT a 520 micras²⁷. Otros estudios posteriores han confirmado estos hallazgos²⁸.

La importancia del GCT en el manejo de los pacientes con glaucoma y especialmente en el manejo de los pacientes con HTO la puso en alza el OHTS: entre los participantes de este estudio, los de raza afroamericana presentaron corneas más finas en comparación con los participantes caucásicos. Además, un 25% de los participantes presentaban valores de GCT por encima de 600 micras. Por otra parte, el análisis multivariante de las características basales de los participantes realizado para buscar factores predictores de glaucoma demostró que el GCT fue el más potente de ellos²⁹.

Los resultados del OHTS y del European Glaucoma Prevention Study³⁰ sugieren que muchos pacientes están siendo clasificados erróneamente en términos de riesgo de padecer glaucoma, ocasionado esto por una determinación errónea de la PIO obtenida mediante TAG.

Un tema muy en auge en estos momentos es el llegar a dilucidar si la importancia del GCT en el glaucoma se limita únicamente a su efecto de confusión sobre los resultados de la tonometría o si, además, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de esta entidad. Quizás existe una asociación biológica entre algunos aspectos de la parte anterior del ojo y que pueden ser medidos (tanto el GCT como la histéresis corneal) y la estructura, deformabilidad y fisiología de la lámina cribosa y la esclera peripapilar. Esto podría justificar que el GCT se erija como un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión del glaucoma.

Desde el desarrollo del analizador de respuesta ocular (ORA)^{31 32 33} parámetros tales como la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal han cobrado interés en la práctica clínica diaria. La histéresis corneal es un parámetro que calcula este tonómetro a partir de la deformación corneal y posterior recuperación de la forma previa en respuesta a un chorro de aire dirigido contra la superficie de la córnea.

Por otro lado, un modelo teórico³⁴ ha demostrado que la elasticidad de la córnea induce un mayor error en las medidas de PIO, mayor incluso que el inducido por el GCT o la curvatura corneal. Hay que tener en cuenta que el GCT presenta una correlación positiva con la elasticidad corneal en sujetos sanos, aunque una relación más compleja en el caso de patología de la superficie corneal o en pacientes que hayan sufrido cirugía corneal.

En cualquier caso, no debemos olvidar que la histéresis corneal y la elasticidad no son términos intercambiables. Lo que si es cierto es que la histéresis tiene una buena correlación con el GCT³⁵ y por tanto puede verse influenciado por la elasticidad de la córnea. Hasta ahora los estudios en torno a este tema son algo contradictorios y no han arrojado demasiada luz. De lo que no cabe ninguna duda es de la necesidad e importancia de la medición del GCT en todos nuestros pacientes con glaucoma para valorarlos de una

forma más completa y así conseguir un adecuado tratamiento que permita el control de la enfermedad. Asimismo, y probablemente como consecuencia de la heterogeneidad de las muestras empleadas en los grandes ensayos para establecer la influencia del GCT en las medidas de los diferentes sistemas de tonometría, los nomogramas desarrollados para establecer una corrección exacta de la medida de la PIO se han revelado ineficaces.

9. DETERMINACION DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL

El método más difundido para determinar el GCT es la paquimetría ultrasónica (PU)^{36 37}. Se considera el Gold standard³⁸ y es la técnica más usada clásicamente, al considerarse un método válido y fiable para ello. En este procedimiento, un examinador emplaza una sonda sobre el centro de la córnea del paciente; el tiempo necesario para que una señal ultrasónica atraviese la córnea se traduce en grosor. El emplazamiento de la sonda en el centro de la córnea, así como su disposición lo más perpendicular posible a la misma, dependen del criterio del examinador; pese a este hecho, la reproducibilidad de este sistema ha sido ampliamente validada. Como desventaja presenta la necesidad de tocar la superficie corneal, la necesidad de instilar anestesia tópica, y el consecuente malestar ocular en el paciente. Existe un riesgo de infección y de daño epitelial asociado. La exactitud de la medida depende de la perpendicularidad con la que el terminal se apoya en la córnea³⁹.

Las técnicas de microscopía confocal o especular usadas para obtener imágenes corneales permiten también el cálculo del grosor corneal.⁴⁰

La paquimetría óptica utiliza una señal luminosa y el retardo de la misma al atravesar la córnea se emplea para el cálculo de su grosor. Se han comunicado márgenes de error superiores con este sistema que con la PU (10-20 μm).^{41 42} Ha sido usada en diversas

poblaciones en distintos estudios de glaucoma. El paquímetro de Haag-Streit (Haag-Streit, Bern, Suiza) es probablemente el más utilizado para paquimetría óptica. Para ser usado con la lámpara de hendidura Haag-Streit 900. Sus principales ventajas son la evaluación del grosor corneal de forma dinámica, la posibilidad de medir prácticamente cualquier zona de la córnea, y que se trata de un instrumento sencillo y económico⁴³.

Tanto la biomicroscopía ultrasónica como la tomografía de coherencia óptica (y su variante: la interferometría de coherencia parcial),⁴⁴ métodos ambos empleados para el diagnóstico por imagen del segmento anterior, han demostrado ser, además, útiles para determinar el grosor corneal de manera fiable y reproducible.

La tecnología de mapas de elevación del sistema Orbscan (OrbteK, Inc.) también se ha revelado como un excelente sistema para obtener el grosor corneal^{45 46}. Basado en el principio de Scheimpflug, el Pentacam, diseñado como sistema topográfico y de análisis del segmento anterior, se ha mostrado como un método altamente eficaz en la medición del grosor corneal.

10. PENTACAM.

El principio de Scheimpflug es una regla geométrica que describe la orientación del plano de foco de un sistema óptico (por ejemplo, una cámara) cuando el plano de la lente no se sitúa paralelo al plano de la imagen. Theodor Scheimpflug fue un capitán del Ejército Imperial Austríaco que desarrolló el principio que lleva su nombre para corregir la distorsión que se produce en las fotografías aéreas^{47 48}. Normalmente, los planos de la lente y la imagen son paralelos y, por tanto, el plano de foco (PF) es paralelo también a ellos. Si cierta figura es también paralela al plano de la imagen, puede coincidir con el PF; sin embargo, si esta figura no es paralela al plano de la imagen sólo estará en foco a

lo largo de aquella línea en la que el plano de la figura intersecta con el PF. Si se traza una tangente oblicua desde el plano de la imagen, esta intersectará con otra tangente oblicua trazada desde el plano de la lente, punto por el cual también pasa el PF. La aplicación de este principio a las lentes fotográficas permite que un observador cuyo plano no está ubicado paralelo al plano de la imagen que observa, esté completamente enfocado en la misma. La ley o principio de Scheimpflug establece que, en una cámara de gran formato, se consigue la máxima profundidad de campo en el plano del motivo cuando las prolongaciones imaginarias de éste, las del objetivo y las de la imagen coinciden en un punto común. Se utiliza sobre todo para determinar la posición óptima de la cámara cuando el motivo ocupa un plano oblicuo a la misma.

El Pentacam es un aparato que combina un sistema de lámpara de hendidura y una cámara Scheimpflug, la cual rota alrededor del ojo.



Figura 1: Oculus Pentacam

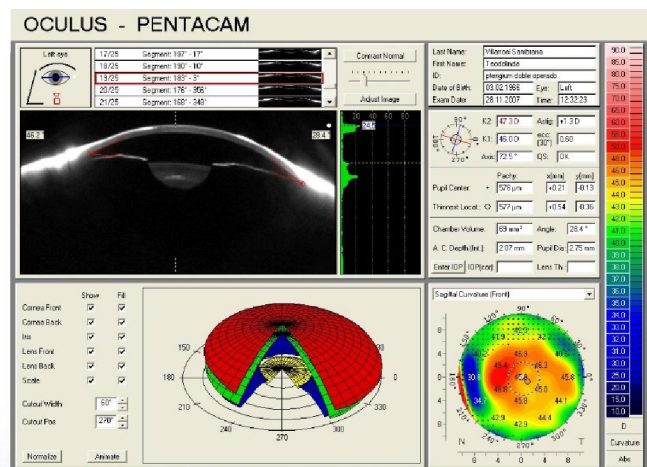


Figura 2: hoja de resultados Oculus Pentacam

Es un instrumento diseñado para llevar a cabo un estudio topográfico-refractivo, así como para el diagnóstico por imagen del segmento anterior. Consiste en una cámara rotatoria

de Scheimpflug; el procedimiento de examen rotatorio generará imágenes tridimensionales. El aparato tarda máximo 2 segundos en tomar hasta 50 imágenes, que van desde la superficie de la corneal hasta la superficie posterior del cristalino (si la pupila está dilatada) y de toda la cámara anterior del ojo. Cualquier movimiento del ojo será captado por una segunda cámara cuya función será corregir el proceso del examen. A partir de estos datos el Pentacam calcula un modelo tridimensional de la cara anterior del ojo. La topografía y paquimetría es calculada y descrita de limbo a limbo. El análisis del segmento anterior del ojo incluye un cálculo del ángulo de la cámara anterior del ojo, su volumen y altura y una función de examen manual que permite el análisis en cualquier punto de la cámara anterior del ojo. El Pentacam también aporta datos sobre la densitometría corneal y del cristalino y realiza el análisis de Zernicke para las superficies anterior y posterior de la córnea. Las imágenes de Scheimpflug tomadas durante el examen serán digitalizadas y transmitidas al ordenador.

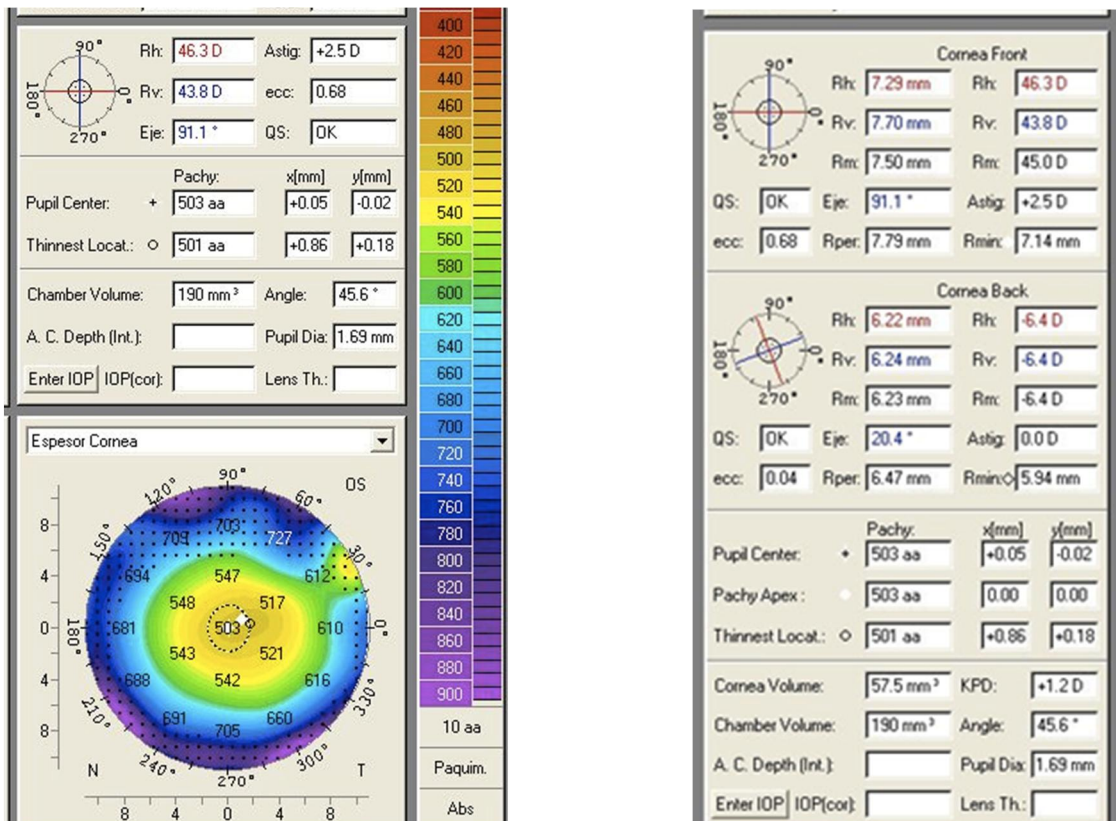


Figura 3: Datos relativos a la queratometría y al análisis paquimétrico que presenta el software del aparato: el grosor corneal en el eje pupilar (“pupil center”) y el grosor corneal mínimo de la córnea (“thinnest local”) junto con su ubicación relativa al ápex corneal; en la parte inferior se muestra un mapa paquimétrico de toda la superficie corneal cuyo código de colores aparece en la columna de la derecha de la imagen. En la otra hoja de resultados, se presenta además un tercer parámetro relativo a la paquimetría: el grosor del vértice o ápex corneal (“pachy apex”).

11. ANÁLISIS DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO.

Como ya se ha dicho anteriormente el glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por la existencia de cambios en la cabeza del nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas de la retina que con frecuencia preceden a la aparición de cambios en el

campo visual. De ahí la necesidad de un seguimiento estrecho del aspecto del NO en la práctica clínica diaria. Hoy día nadie duda de que la valoración clínica del NO es subjetiva y suele ser muy imprecisa. Por eso el desarrollo de técnicas de imagen que analizan el NO han proliferado de una forma muy importante en las últimas décadas.

12. HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH

La tecnología basada en el láser confocal de barrido está disponible para el estudio del glaucoma desde 1992. El instrumento HRT (Heidelberg Retinal Tomograph) utiliza la tecnología de la oftalmoscopia con láser confocal para la toma de imágenes. EL HRT tiene tres generaciones de instrumentos para la toma de estas imágenes: HRT, HRT II, HRT 3. Este tipo de tecnología es capaz de obtener imágenes tridimensionales de la cabeza del nervio óptico mediante la obtención de imágenes de alta resolución adquiridas en los tres planos, x, y, z. Los sistemas de láser confocal usan un láser como fuente de luz que se enfoca en un punto determinado del objeto sometido a estudio. La luz reflejada desde ese punto vuelve por el mismo camino, se separa del haz incidente y es desviado hacia un detector. Esto permite estudiar la luz reflejada en un único punto del objeto. Para conseguir una imagen bidimensional, el haz de luz incidente se hace desviar periódicamente por medio de espejos en dos dimensiones perpendiculares (x, y) al eje óptico.



Figura 4: HRT

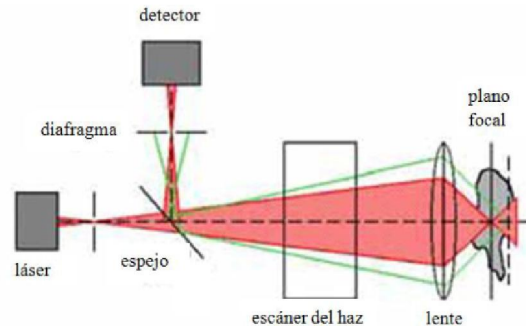


Figura 5: sistema de iluminación del láser confocal de barrido

En un sistema óptico confocal la luz se enfoca a través de un pequeño diafragma (agujero estenopeico) localizado en un plano conjugado desde el punto de vista óptico con el plano focal del sistema de iluminación. El objetivo de este diafragma es eliminar la luz reflejada desde los puntos adyacentes y que se difumina en los planos axiales y laterales, para evitar la entrada de rayos procedentes de láminas o planos adyacentes a la estructura de la imagen, asegurando de esta manera que toda la luz que se refleja desde las estructuras situadas en el mismo plano focal son registradas en el detector.

Una imagen bidimensional es una sección óptica en el plano focal. De esta manera desplazamos el plano focal y adquirimos diferentes imágenes bidimensionales a diferentes profundidades. Cuando superponemos estas imágenes creamos una imagen tridimensional y esto es lo que se conoce como tomografía con láser confocal.

El láser confocal de barrido Heidelberg II emplea una luz láser de diodo con una longitud de onda de 675 nanómetros para iluminar el fondo de ojo. Realiza un escaneado de una serie de puntos en una dimensión especificada (x, y) para construir una imagen

bidimensional de los tejidos oculares. Las imágenes en dos dimensiones se pueden ver en formato digital en tiempo real.

El instrumento realiza varios barridos de la papila y, al realizar esta operación sucesivamente en planos superpuestos obtiene información de múltiples planos. Así, obtiene una serie de 16-64 planos equidistantes, que se distribuyen en una profundidad de entre 0,5 y 4 mm. El tiempo de adquisición de cada sección óptica es de 32 milisegundos. Para que la imagen sea muy precisa y así poder reducir los posibles efectos de los movimientos de la cabeza y/o de los ojos al realizar estos cortes, el aparato toma no una, si no tres series de imágenes del área de la retina en la que se enfoca en un tiempo aproximado de 1,6 segundos. La irradiación máxima de la retina durante el estudio es de 15 mW/cm². Se pueden realizar medidas de un campo de 10°, 15° o 20°.

El láser utilizado es un láser monocromático por lo que la imagen de reflectancia en un primer momento se obtiene en blanco y negro. Para visualizar con mayor claridad la matriz resultante del análisis con HRT se utilizan unos pseudocolores para la mejor interpretación de los resultados (figura 6). En el estudio del glaucoma la aplicación del HRT se utiliza para el análisis de la cabeza del nervio óptico y el estudio de la capa de fibras nerviosas, aunque su uso está más extendido para el primero de los análisis mencionados.

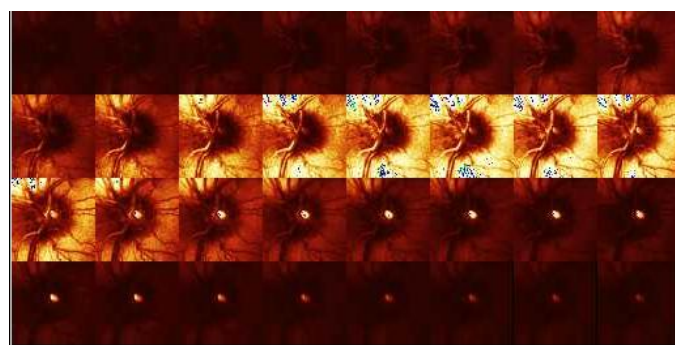


Figura 6: pseudocolores utilizados por el HRT

La altura media de la capa de fibras se determina con un anillo de medidas que se coloca en los márgenes de la imagen topográfica. El anillo de referencia es circular y se centra en la imagen. El sistema permite también tomar las medidas a partir de un anillo que coloque el observador alrededor del nervio óptico. Una papila normal daría una imagen de doble joroba; los picos corresponderían a la parte más gruesa de la capa de fibras. El análisis topográfico de la cabeza del nervio óptico mediante HRT requiere un análisis estereométrico de la imagen obtenida. Para ello una vez que obtenemos la imagen el observador dibuja el contorno de la cabeza del nervio óptico, y la estructura englobada dentro de esa línea de contorno es analizada tridimensionalmente.

El resultado de este análisis tridimensional arroja una serie de parámetros estereométricos los cuales representan el área de la papila, el área del anillo neuroretiniano, el área excavación papilar, el volumen del anillo neuroretiniano, el volumen de excavación papilar, la media y el máximo de excavación papilar, la medida tridimensional de la forma de la excavación papilar y el grosor medio de la capa de fibras nerviosas medida en la línea de contorno papilar. Para la determinación de todas estas medidas se debe establecer un plano de referencia. Este plano de referencia se basa en la delineación del contorno de la cabeza del nervio óptico. El plano de referencia se sitúa 50 micras posterior a la altura media hallada en el análisis de la superficie de la línea de contorno de los 6° del sector inferior temporal (haz papilo-macular). La razón para llevar a cabo la determinación en este punto es que durante el desarrollo del glaucoma las fibras del haz papilo-macular se mantienen intactas durante un mayor periodo de tiempo, y el grosor aproximado de la capa de fibras nerviosas en esta localización es de 50 micras. Las estructuras por encima de este plano de referencia se consideran como anillo

neurorretiniano y las estructuras por debajo de este plano de referencia se consideran como excavación papilar.

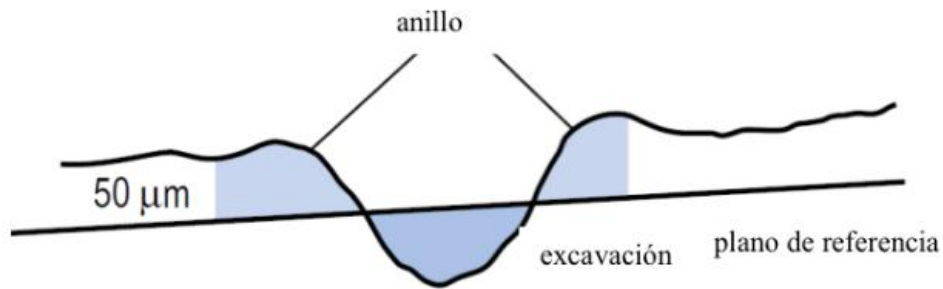


Figura 7: estimación del plano de referencia

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

El análisis de seguimiento en un mismo paciente que realiza el HRT no necesita una nueva definición del contorno papilar ya que el programa superpone las imágenes y emplea el mismo contorno de la imagen original, por lo que esta fuente de variabilidad se minimiza.

El HRT incorpora dos sistemas diferentes con los que se puede realizar un análisis de los parámetros obtenidos tras la realización de la prueba:

1. El análisis de regresión de Moorfields (MRA) (figura 5) es un análisis que se lleva a cabo con las medidas obtenidas de los diferentes resultados

estereométricos, plano de referencia, anillo, excavación. Este sistema realiza un análisis de la papila global y por sectores y nos proporciona la probabilidad de que el nervio óptico que hemos analizado tenga o no glaucoma

Este análisis se fundamenta en una base de datos de 112 individuos de raza caucásica que presentaban un error refractivo menor de 6 dioptrías y con un tamaño de papila óptica entre 1,2 y 2,8 mm, que sirvió para establecer unos valores de normalidad en cada uno de los sectores en que se divide el análisis morfológico.

- si el área del anillo neuroretiniano es menor del valor del 99,9% del intervalo predictivo esperado, este segmento del nervio óptico se considera patológico.
- si el área del anillo neuroretiniano se encuentra entre el 95% y 99,9% del intervalo predictivo, este segmento se clasifica como "borderline"
- si el área del anillo neuroretiniano se encuentra por encima del 95% del valor predictivo podemos decir que éste área se encuentra dentro de los límites de la normalidad.

La sensibilidad y especificidad del análisis de regresión de Moorfields para discriminar entre una papila glaucomatosa y una papila normal se ha establecido en 84,3% y 96,3% respectivamente.

2. "Glaucoma Probability Score" (GPS) (figura 6) es un análisis independiente del trazado de la línea de contorno alrededor del disco y que nos proporciona la probabilidad de tener la enfermedad. Este software analiza la cabeza del nervio óptico y recrea un modelo tridimensional para lo cual utiliza 5 parámetros: tamaño de la excavación, profundidad de la excavación, pendiente del anillo neuroretiniano y la capa de fibras nerviosas tanto en disposición horizontal como vertical. El modelo completo tridimensional es

analizado y se calcula la probabilidad de anormalidad estructural en función de lo cerca que se encuentra el modelo del paciente de la morfología de referencia para un sujeto sano.:

- Probabilidad $\leq 28\%$ examen dentro de los límites de la normalidad.
- Probabilidad entre 28%-64%: examen "borderline"
- Probabilidad $\geq 64\%$: examen con valores fuera de la normalidad

Cuando se realiza un escáner por medio de un HRT sólo los resultados que se obtienen con buena calidad pueden ser interpretados. Una de las formas de evaluar si la imagen obtenida es de buena calidad es valorar la desviación estándar de la variabilidad de un mismo pixel analizado por los tres barridos diferentes. La casa comercial establece los siguientes valores de desviación estándar para valorar la calidad de la imagen tomada por el tomógrafo: < 10: Calidad excelente, 11-20: Calidad muy buena, 21- 30: Calidad buena, 31- 40: Calidad aceptable, 41- 50: Baja calidad, > 50: Muy baja calidad

Una de las limitaciones más importantes de este aparato es la necesidad de establecer el contorno papilar por parte del operador, esto sin duda produce una variabilidad inter-observador sustancial⁵³. Existe una variabilidad inter-observador nada despreciable, donde los parámetros más dependientes fueron el volumen del anillo neuroretiniano y el volumen de la papila óptica y los valores menos dependientes del observador fueron la altura de del contorno y la forma de la excavación⁵⁴. Otra de las limitaciones es que las medidas pueden estar afectadas por los vasos que salen del nervio óptico. Es a veces complicado diferenciar el borde nasal de la papila del nervio óptico debido a que es una zona donde se acumulan los vasos de salida del nervio óptico.

El HRT tiende a sobrestimar el anillo neuroretiniano en papilas ópticas de pequeño tamaño y viceversa tiene a infra estimar el anillo neuroretiniano en papilas ópticas de tamaño grande.

El tamaño del disco óptico es uno de los parámetros de mayor influencia en la interpretación de los demás resultados. La gran variabilidad interindividual en cuanto al tamaño del disco óptico es una fuente de error importante en el diagnóstico del glaucoma, por eso, la posibilidad de realizar mediciones objetivas de los mismos, puede aumentar nuestra precisión diagnóstica.

La realización de exploraciones sucesivas en un mismo paciente no requiere una nueva definición del contorno papilar ya que el programa superpone las imágenes y emplea el mismo contorno de la imagen original, por lo que esta fuente de variabilidad se minimiza.

JUSTIFICACIÓN

El glaucoma representa la primera causa de ceguera irreversible en el mundo. Es una enfermedad muy frecuente y prevalente que presenta un gran impacto social y económico.

El glaucoma es además una enfermedad en la que resulta fundamental la realización de un diagnóstico precoz para alcanzar a tiempo un buen control de la enfermedad y de esta manera evitar la ceguera en un porcentaje muy alto de pacientes.

Según la definición actual de glaucoma, para llevar a cabo de manera acertada su diagnóstico sería suficiente la demostración de que existen daños típicos en la cabeza del nervio óptico, ya sean estos daños funcionales o estructurales, y con independencia del nivel de presión intraocular, aún a pesar de que la presión intraocular es el principal y más conocido factor de riesgo para padecer glaucoma.

Tanto las pruebas funcionales (perimetría) como las pruebas estructurales (OCT, GDx y HRT) se han mostrado útiles para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Actualmente no hay un acuerdo acerca de cuáles son las técnicas más sensibles para el diagnóstico de daño precoz en el glaucoma. Algunos estudios publicados recientemente demuestran que la combinación de pruebas estructurales y funcionales aumenta la sensibilidad diagnóstica. La capacidad del HRT para detectar cambios glaucomatosos ha sido ampliamente demostrada.

La importancia del grosor corneal en el ámbito del glaucoma ha sido puesta de manifiesto en múltiples estudios; este hecho tiene dos vertientes fundamentales: el papel del grosor corneal como factor de confusión de los sistemas de tonometría ocular y el ser el grosor corneal un demostrado factor de riesgo independiente tanto en el desarrollo como en la

progresión del glaucoma.¹⁻⁴⁰ Por otro lado, existen evidencias de que el grosor corneal difiere entre pacientes glaucomatosos, hipertensos oculares y controles sanos; se ha podido comprobar como, al comparar pacientes afectos de GPAA y controles sanos, las diferencias tienen capacidad de discriminar entre ambas poblaciones. La córnea juega un papel determinante en el glaucoma aunque aún no está claro el mecanismo subyacente.

HIPÓTESIS

1. Las características paquimétricas de la córnea podrían estar relacionados con las características morfométricas de la cabeza del nervio óptico.
2. La medición y análisis de determinadas variables corneales podrían ayudar a discernir entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma
3. La introducción de variables corneales en los algoritmos diagnósticos del HRT podrían mejorar su rendimiento diagnóstico.

OBJETIVOS

1. Estudiar la existencia de correlación entre los parámetros estereométricos de la ONH determinados mediante HRT con los parámetros de grosor corneal generados en un modelo de segmentación virtual de la córnea en zonas circulares de 1 mm de diámetro y centrado apical.
2. Estudiar la capacidad predictiva de las antedichas variables corneales sobre aquellas variables de la ONH que se afectan en el contexto del GPAA.
3. Establecer si la adición de las variables corneales precitadas a la evaluación de la ONH, al análisis de regresión de Moorfields del HRT (MRA) y al “glaucoma probability score” del HRT (GPS) respectivamente, mejora su capacidad diagnóstica del GPAA.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN OBJETIVO; CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN.

Se planteó un estudio transversal con dos grupos, un grupo formado por controles sanos y otro por pacientes afectados de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).

La muestra de controles se formó por sujetos sin patología tanto sistémica como ocular y se reclutaron de entre trabajadores del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, España, a los que se les ofreció el beneficio de una exploración oftalmológica completa si accedían a participar en el estudio.

La muestra de casos de GPAA fueron reclutados de entre los pacientes adscritos a la atención del Departamento de Glaucoma del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, España. El protocolo del ensayo se ajustó a las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado previamente por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado incluido en el antedicho protocolo antes de proceder a la realización de las pruebas. A todos los sujetos se les practicó una exploración oftalmológica completa que comprendió:

- Registro de la agudeza visual mejor corregida en base a escala de logaritmos martesianos,
- Biomicroscopía del polo anterior del ojo
- Evaluación del fondo de ojo bajo midriasis farmacológica,
- Gonioscopia con lente de Goldman de tres espejos

- Perimetría automatizada con el campímetro Octopus TG1X
- Paquimetría ultrasónica (Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Salt Lake City, UT, USA)
- Heidelberg Spectralis RNFL thickness OCT (Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany)
- Retinógrafo no midriático (Topcón) TRC-NW8F
- Pentacám (Pentacam, Oculus USA)
- Tomografía laser confocal de barrido (HRT-3, Heidelberg Engineering, Germany)
- Medida de la PIO mediante tonometría de aplanación de Goldman y tonometría de contorno dinámico.

Todas las pruebas del estudio se realizaron en una única sesión. La sospecha de elegibilidad de los participantes se estableció en base al examen de la perimetría que fue la primera exploración realizada. A continuación, se realizaron las pruebas de no contacto: Pentacám, OCT y HRT; Las restantes exploraciones del estudio (gonioscopia, funduscopia, toma de PIO, etc.), se realizaron seguidamente según la práctica clínica habitual.

Se estudió un solo ojo por sujeto; la decisión de estudiar el derecho o el izquierdo se determinó de forma aleatoria (www.randomization.com).

Criterios de inclusión.

Para ser incluidos en el estudio, los voluntarios sanos debían tener:

- una agudeza visual mejor corregida mayor o igual a 0,8

- biomicroscopía normal
- funduscopia normal
- perimetría normal
- ángulo iridocorneal abierto (grado III o superior en todos los sectores según la clasificación de Shaffer) y anatómicamente normal
- presión intraocular menor de 23 mmHg.

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes del grupo de GPAA debían presentar:

- resultados anormales, reproducibles y compatibles con lesión glaucomatosa en al menos tres perimetrías automatizadas consecutivas (Octopus TOP-G1X)
- evidencia de daño glaucomatoso en la cabeza del nervio óptico compatible con la lesión perimétrica
- ángulo abierto en la gonioscopia

Criterios de exclusión.

Se excluyeron aquellos sujetos normales:

- con equivalente esférico mayor de 5 dioptrías y/o astigmatismo superior a 3 dioptrías
- con PIO superior a 22 mmHg independientemente de la normalidad perimétrica.
- que presentaran o refirieran alguna patología sistémica.

De entre los pacientes con glaucoma se excluyeron:

- sujetos con diagnóstico distinto de glaucoma primario de ángulo abierto: pseudoexfoliación, dispersión pigmentaria, neovascularización, glaucoma de ángulo cerrado, etc.
- sujetos sometidos a cirugía ocular previa
- sujetos con defectos en el campo visual ocasionados por otra causa diferente al glaucoma: enfermedad desmielinizante, neuropatía óptica no glaucomatosa, enfermedad del sistema nervioso central
- sujetos con equivalente esférico mayor de 5 dioptrías y/o astigmatismo superior a 3 dioptrías
- sujetos cuyo resultado obtenido tras el análisis del GPS y/o del MRA del HRT estuviera catalogado con la opción de “borderline”.

2. GENERACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

La evaluación de la cabeza del nervio óptico se llevó a cabo mediante el tomógrafo de láser barrido de Heidelberg HRT III.

Mediante un método de fijación interna se consigue centrar la imagen de la cabeza del nervio óptico. Una vez se ha conseguido el centrado, si el ajuste es adecuado se adquieren las imágenes. En concreto el aparato captura tres imágenes tridimensionales. Si cualquiera de las tres series de imágenes no puede ser utilizada por cualquier motivo, automáticamente se adquieren más imágenes. Una vez adquiridas las imágenes el examinador procede a dibujar el contorno papilar y tras esto el propio instrumento realiza un análisis automático de los parámetros estereométricos.

El HRT III, incorpora una base de datos normativa que permite comparar los diferentes valores de la CNO en los distintos sectores retinianos con los valores de normalidad. Si estos valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 95% de la distribución de normalidad, el programa lo interpreta como un valor normal, y es presentado de color verde; si está entre el 95% y el 99% se representa en amarillo y por encima del 99% en rojo.

Usando el tomógrafo retiniano de Heidelberg se determinaron las siguientes variables de la cabeza del nervio óptico (ONH):

- área del disco (DAr), área total incluida dentro de la línea de contorno
- área de la excavación (CAr), área incluida dentro de la línea de contorno y situada por debajo del plano de referencia
- área del anillo (RAr), área localizada por dentro de la línea de contorno y situada por encima del plano de referencia.
- relación excavación-papila (CDRa).
- volumen de la excavación (CVol), volumen por dentro de la línea de contorno y por debajo del plano de referencia.
- volumen del anillo (RVol), volumen por dentro de la línea de contorno y por encima del plano de referencia.
- profundidad media de la excavación (MCD).
- profundidad máxima de la excavación (MaCD).
- variación de la altura de la línea de contorno (HVC), equivale a la diferencia en altura entre los puntos más elevados y los puntos más deprimidos de la línea de contorno.

- “cup shape measure” (CSM) o índice de morfología de la excavación, es un potente indicador de que las paredes de la excavación están cambiando como resultado del daño glaucomatoso. Es capaz de discriminar sujetos normales de glaucomas incipientes con un elevado grado de precisión diagnóstica.

- grosor medio de la capa de fibras nerviosas peripapilar a nivel de la línea de contorno (MRNFL),

- área de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar a nivel de la línea de contorno (RNFLAr),

- máxima elevación de la línea de contorno (MCEle)

- mínima depresión de la línea de contorno (MCDep).

La segmentación de la córnea se elaboró a partir de los mapas paquimétricos proporcionados por el Pentacam (figura 7). Este instrumento realiza medidas del grosor de toda la superficie corneal, perpendiculares a la superficie de la córnea, estando separada cada medida de las adyacentes por 1 micrómetro exportando los resultados en una hoja de cálculo que mantiene, en dos dimensiones, la forma de la superficie corneal (figuras 8-13).

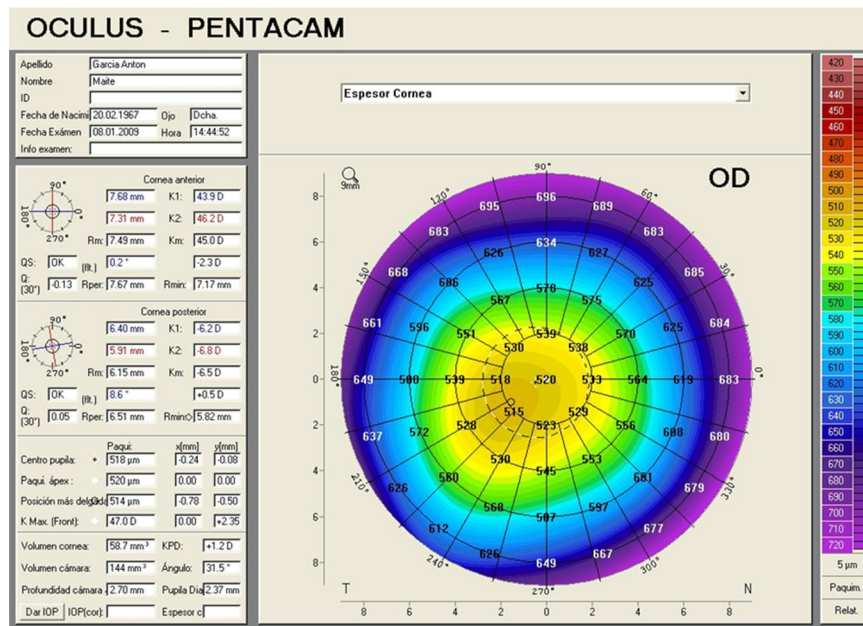


Figura 7. Hoja de resultado del análisis paquimétrico del pentacam

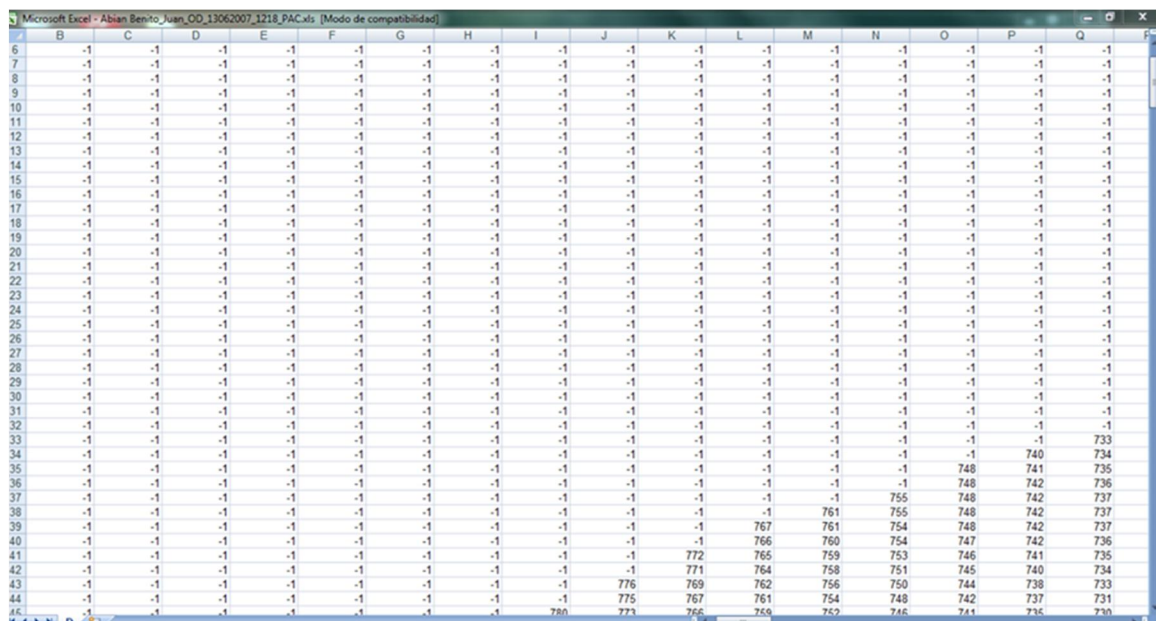
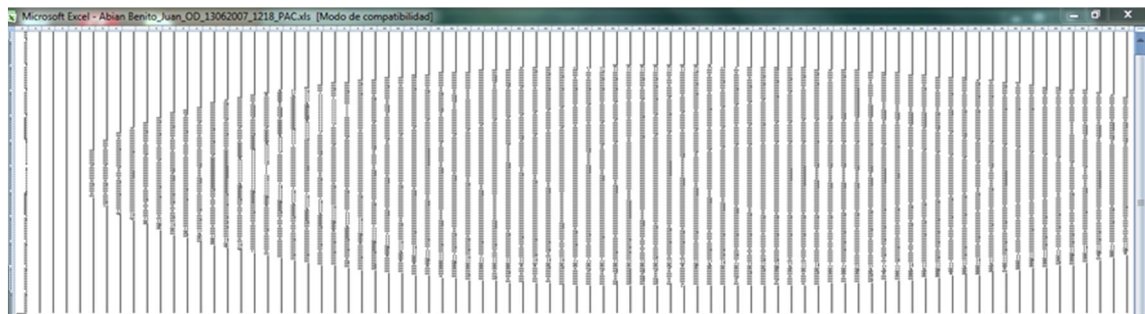
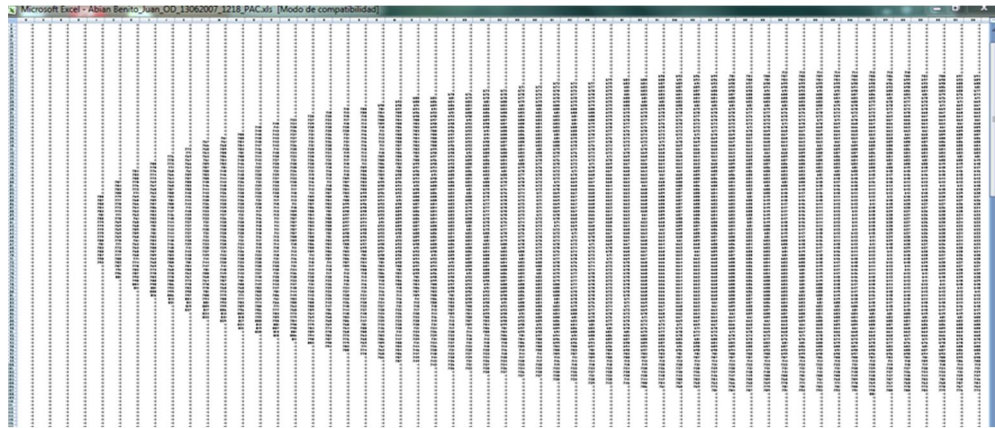


Figura 8. Detalle de los datos paquimétricos exportados del Pentacam a una hoja de Excel



Figuras 9 y 10. Se muestra el aspecto del mapa de grosores en la hoja de cálculo; nótese el aspecto elipsoidal u oblongo de los resultados; este hecho es el resultado de que la hoja de cálculo presenta sus resultados en celdas más anchas que altas.

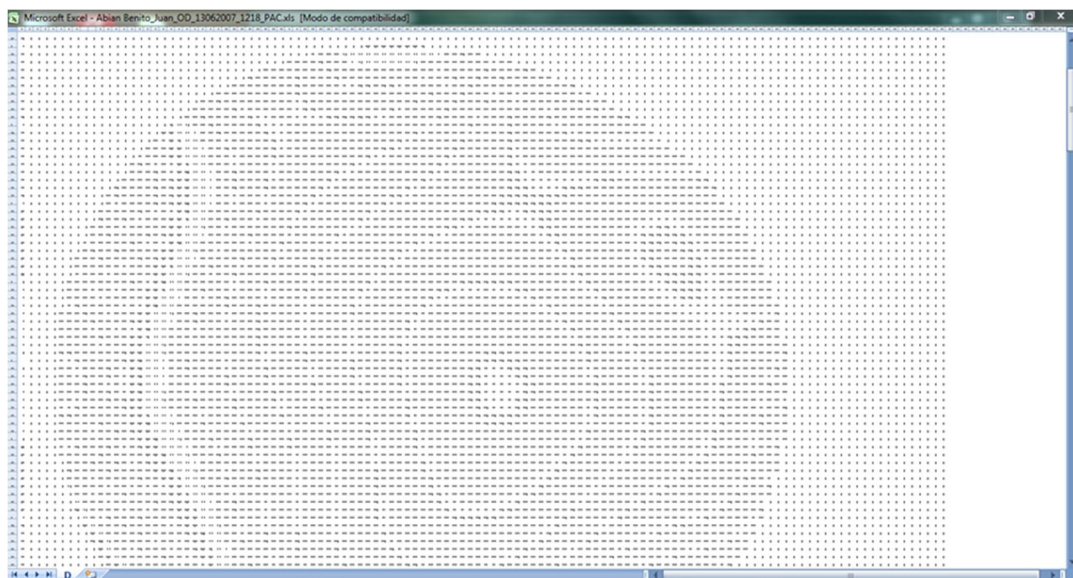


Figura 11. Si igualamos anchura y altura de dichas celdas, la matriz resultante se ajusta al aspecto de la superficie corneal.



Figura 12. se han resaltado en verde aquellas casillas con información de grosor corneal para diferenciarlas de las exteriores que no contienen información y en las que aparece el resultado “-1” por defecto.

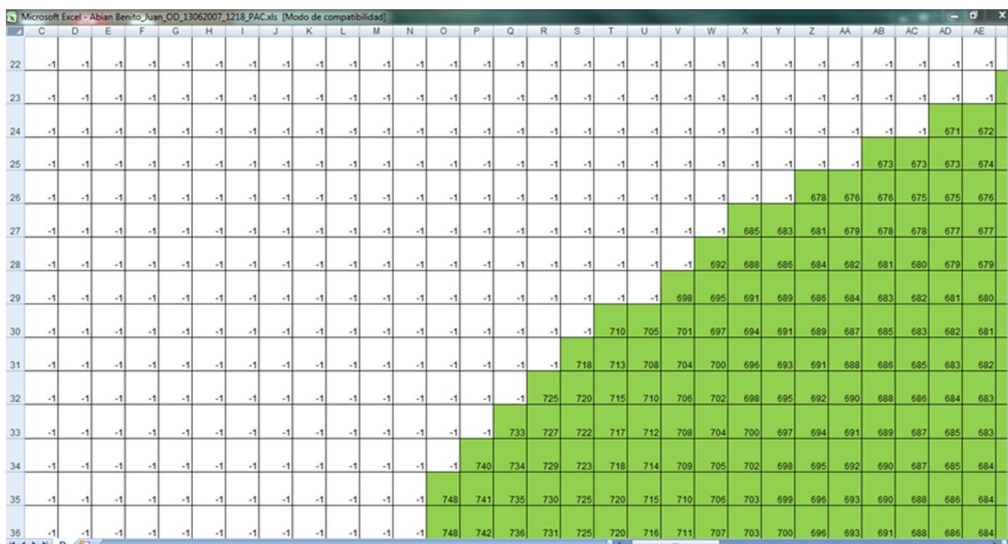


Figura 13. Se ha ampliado el tamaño de la fuente de texto de la hoja de cálculo para ilustrar como presenta cada casilla los resultados de las medidas de grosor.

La intención preliminar fue realizar una segmentación centrada en el ápex corneal (zona de la córnea con mayor altura o radio de curvatura, típicamente temporal al eje pupilar) y consistente en una región circular central y sendas regiones anulares excéntricas a la antedicha región circular, hasta llegar al limbo; a fin de ponderar la importancia de los segmentos o regiones, se decidió que todos debían tener la misma anchura o diámetro; para determinar la anchura o diámetro de cada segmento se consideró que, tratándose de diferentes áreas de la córnea, los grosores medios de cada una, bien podrían presentar una importante hipercorrelación con las adyacentes lo que devendría en fenómenos de colinealidad en los modelos de regresión desarrollados para contestar a los objetivos principales antes planteados; por ello, se decidió que los segmentos tuvieran la mayor anchura posible pero buscando una colinealidad tolerable en los modelos de regresión lineal construidos para determina el efecto de las variables corneales sobre las variables obtenidas del examen con el HRT; en este sentido, se consideró ausencia de colinealidad si la tolerancia era inferior a 0,1 y el factor de incremento de la variancia superior a 10. Las regiones o segmentos así generados se notaron en números romanos de más central a más limbar: I para el círculo de centro apical, II para el anillo circundante al segmento I y así sucesivamente (figura 14).

Además de las variables corneales citadas anteriormente, del pentacam también se obtuvieron:

- grosor corneal total medio (OvCT)
- volumen corneal (CVol)
- grosor corneal central (GCT).

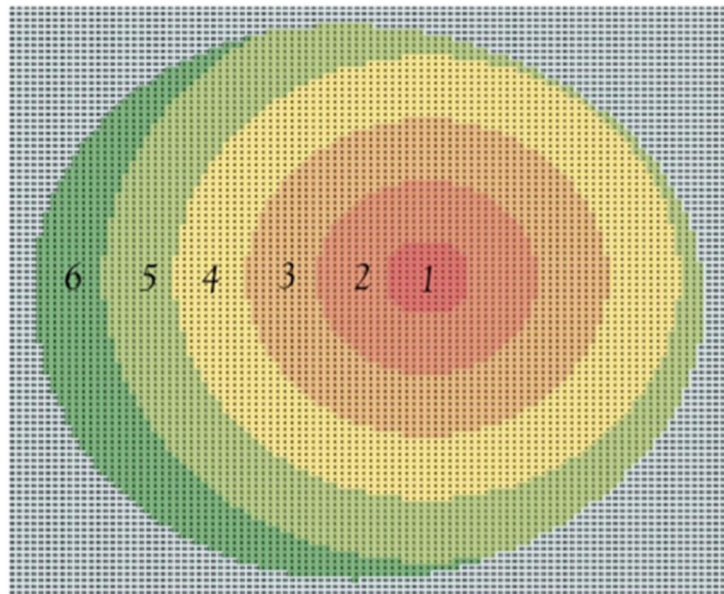


Figura 14. Aspecto corneal tras la segmentación corneal.

2.1 PROCEDIMIENTO PARA LA SEGMENTACIÓN ESPACIAL DE LA CÓRNEA

Como se comentó anteriormente, el Pentacam posee un sistema de exportación de datos en matrices bidimensionales ubicadas en hojas de cálculo de Excel. Denominaremos R a una matriz de datos de estas características. De esta suerte, una matriz R tendrá f filas y c columnas. Un elemento dado sito en una fila i y columna j (a_{ij}) se corresponderá con el valor de grosor corneal en el punto ij de la matriz R . Aquellos puntos de la hoja de cálculo sitios por fuera de la córnea presentan un dato nulo (-1 por convenio).

Las dimensiones de las matrices R varían de ojo en ojo y, más aún, el centro anatómico de la córnea, no coincide con el centro geométrico de la matriz. Estos hechos condicionan la necesidad de estandarizar los datos de tal manera que se posibilite el análisis de distintas matrices correspondientes con distintos ojos de diferentes

dimensiones. Este propósito se logra merced a la creación de una matriz canónica X de igual dimensión para todos los casos, cuyo centro coincide con el centro anatómico de la córnea (entendido este como el ápex corneal).

El tamaño de la matriz X ha de ser mayor que la mayor matriz R para así, asegurar que esta estará contenida en la primera; de esta manera, establecimos que el tamaño de la matriz X había de ser de 201*201. Sean la fila p y la columna q las coordenadas del ápex corneal en una matriz R dada (habitualmente el ápex corneal se sitúa en p=101 y q=101). La matriz R dada es insertada en una submatriz de la matriz X de tal manera que se ubica las coordenadas del ápex en el centro de la matriz (coordenadas 0, 0) manteniéndose el valor convenido de -1 para aquellas casillas que se encuentran por fuera del perímetro corneal. Así, la matriz canónica X se crea siguiendo el siguiente criterio:

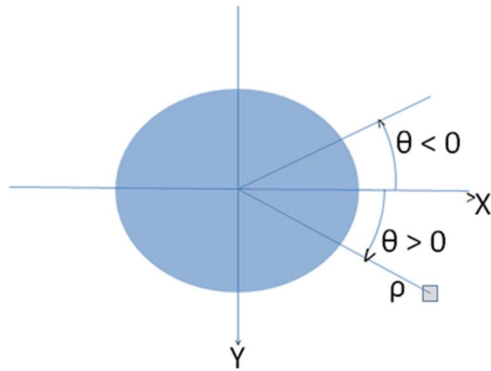
$$x_{ij} = \begin{cases} r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} & \text{iff } r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} \text{ es definido} \\ -1 & \text{iff } r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} \text{ es indefinido} \end{cases}$$

Ecuación 1.

En relación al sistema de coordenadas de la matriz X, las coordenadas (x=0, y=0) son las del ápex corneal. Los valores positivos para las abscisas (x) se corresponden con localizaciones sitas hacia la derecha del ápex mientras que valores positivos en las ordenadas (y) se corresponden con localizaciones inferiores al ápex (de forma opuesta al sistema cartesiano convencional). Desde un punto de vista angular (esquema 1), el origen se sitúa en el radio derecho horizontal, creciendo positivamente en el sentido positivo de las agujas del reloj.

El proceso de segmentación comienza con la creación de una matriz intermedia S con las mismas dimensiones que la matriz X y en la cual cada valor S_{ij} de la misma, se corresponde con la recodificación de cada valor X_{ij} de la matriz X en el código numérico

correspondiente con la posición que ocupa el valor X_{ij} en la matriz X . Así, para la segmentación que nos ocupa, esto es, un círculo central de r sendos anillos concéntricos (n zonas) de la misma anchura, se crea un vector V con $n+1$ valores con el radio de cada región a crear: círculo central, 1º anillo, 2º anillo, n º anillo: $V = (V_1, V_2, \dots, V_{n+1})$.



Esquema 1.

La máscara de segmentación (matriz S) se crea, como se explicó anteriormente, asignando un número de codificación a cada valor S_{ij} en función de en qué región se encuentra el valor X_{ij} de la matriz X (código 1 para el círculo central, 2 para el primer anillo y así sucesivamente). Así:

$$s_{ij} \begin{cases} 1 & \text{si } \rho(s_{ij}) \leq v_1 \\ 2 & \text{si } v_1 < \rho(s_{ij}) \leq v_2 \\ \dots & \\ n+1 & \text{si } v_n < \rho(s_{ij}) \leq v_{n+1} \\ -1 & \text{si } \rho(s_{ij}) > v_{n+1} \end{cases}$$

Donde

$$\rho(s_{ij}) = \sqrt{w_x^2 (i-p)^2 + w_y^2 (j-q)}$$

Ecuación 2.

Siendo w_x y w_y respectivamente la distancia horizontal y vertical existente entre cada punto S_{ij} (o casilla de la matriz) al centro del eje de coordenada (ápex corneal).

3. RECOGIDA Y DEPURACIÓN DE LOS DATOS.

Los datos de las variables antedichas se recogieron en una hoja de cálculo de Excel; se tabularon disponiendo las variables en columnas y los datos de cada paciente (casos) en filas.

Se analizó la calidad de los datos atendiendo:

1) A las pérdidas de registro.

2) A la presencia de valores anómalos en las variables; estos valores se definieron como todos aquellos situados por fuera de un intervalo centrado en la mediana y comprendidos entre el producto de 1,5 por la distancia intercuartílica.

El tratamiento previsto en caso de pérdidas de registro fue excluir todo el caso del análisis. En caso de presencia de valores anómalos, se consideraron cada uno de estos valores para determinar si se trataba de errores de registro (valores incompatibles con la variable en cuestión) o valores atípicos; en caso de errores de registro se optó por excluir el todo el caso del análisis y en caso de valores atípicos se decidió mantenerlos para, posteriormente, en el análisis de los residuales de los modelo de regresión, determinar si su presencia invalidaba dicho modelo en cuyo caso serían eliminados.

4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

Para cada grupo (casos y controles), la normalidad de las variables cuantitativas del estudio se verificó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk, así como merced al análisis de los y diagramas de caja.

De cada variable cuantitativa se determinó su media, desviación estándar, mediana, deciles y cuartiles; se representó gráficamente la distribución de cada variable mediante diagramas de caja.

5. ANALISIS ESTADÍSTICO

Objetivo 1.

Se calculó el tamaño muestral para ambos grupos (casos y controles) a fin de detectar un ρ mayor o igual a $\pm 0,35$ asumiendo un riesgo β del 20% y un riesgo α del 5%.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (ρ) entre el grupo de variables corneales y las del ONH en ambos grupos (casos y controles). Atendiendo al número de comparaciones a realizar se introdujo la corrección de Bonferroni al nivel de significación estadística requerido quedando este fijado en $p < 0,0004$.

Objetivo 2.

Empleando aquellas variables de la ONH que mostraron una correlación (ρ) significativa con las variables corneales y que poseen una capacidad diagnóstica conocida de glaucoma, se construyeron sendos modelos de regresión lineal univariable a fin de determinar la influencia de cada variable corneal en cada variable de la ONH ajustando esta influencia por el tamaño del disco (DAR), por la edad y por el sexo. La potencia de cada modelo de regresión univariable se estableció a posteriori asumiendo un riesgo α del 5%.

Objetivo 3.

A fin de establecer si las variables corneales descritas hasta ahora podrían mejorar la capacidad diagnóstica, respectivamente de la evaluación directa de estereofotografías de la ONH, del MRA y del GPS, 6 modelos de regresión logística. En todos ellos la variable dependiente fue la presencia o no de glaucoma y la/s variable/s predictor/a/s fue/ fueron distinta/s para cada uno de los modelos construidos:

1)Modelo A1: la variable predictora fue el resultado del análisis de la estereofotografía por parte de un oftalmólogo experto, que catalogaba la papila tras su análisis como glaucomatosa SI/NO. Este oftalmólogo fue distinto al oftalmólogo que llevó a cabo el resto de pruebas en base a las cuales se clasificarían a los sujetos como casos o controles estando además enmascarado a sus resultados. Se ajustó por edad, sexo y tamaño del disco (D_{Ar}).

2)Modelo A2: la variable predictora la misma que en el modelo anterior (A1) junto con las variables de grosor corneal. Se ajustó por edad, sexo y tamaño del disco (D_{Ar}).

3)Modelo B1: la variable predictora fue el resultado MRA ajustado por edad, el sexo y tamaño del disco (D_{Ar}).

4)Modelo B2: la variable predictora la misma que en el modelo anterior (B1) junto con las variables de grosor corneal. Se ajustó por edad, sexo y tamaño del disco (D_{Ar}).

5)Modelo C1: la variable predictora fue el resultado GPS ajustado por edad, el sexo y tamaño de disco.

6)Modelo C2: la variable predictora la misma que en el modelo anterior (C1) junto con las variables de grosor corneal. Se ajustó por edad, sexo y tamaño del disco (D_{Ar}).

Determinamos la capacidad discriminante entre glaucoma y normalidad para cada variable predictora de cada modelo mediante el cálculo de la Odds Ratio (OR) de padecer glaucoma. Los modelos creados se evaluaron mediante la comparación de las áreas bajo la curva (AUC) de las curvas ROC, así como el índice Nagelkerke R² de cada modelo.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para la detección de glaucoma se calcularon para cada uno de los modelos.

La diferenciación estadística de las áreas bajo la curva de cada pareja de modelos (MOD-A1 y MOD-A2, MOB-B1 y MOD-B2, y MOD-C1 y MOD-C), se estableció mediante la realización de sendos test de DeLong para comparar las diferencias entre dos curvas ROC (un test para cada pareja comparada).

La influencia del estadio del glaucoma en la exactitud diagnóstica de cada modelo (categorizada esta como una variable dicotómica, denotada EFI: clasificación correcta o clasificación incorrecta) también fue evaluada por medio del uso de regresión logística univariable, en la que la variable predictora fue el estadio del glaucoma: estadio temprano o moderado (ya que los pacientes con glaucoma severo no formaron parte del estudio) y la variable dependiente la variable EFI.

RESULTADOS

1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se hizo en base al primer objetivo. Asumiendo un riesgo α del 5 % y un riesgo β del 20% para detectar una ρ mayor de 0,35 ó menor de -0,35 ($\rho > |0,35|$) se calculó un tamaño muestral de 62 ojos para cada uno de los grupos de estudio: casos y controles.

Finalmente se incluyeron en el estudio:

- 75 ojos de 75 voluntarios sanos (controles), alcanzando de esta manera una potencia de 87,3%
- 73 ojos de 73 pacientes afectados de GPAA (casos), alcanzando así una potencia de 86,4%

2. NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.

El nivel de significación estadística requerido para la consecución del primer objetivo, es decir para el estudio de las correlaciones entre el grupo de variables corneales y las variables de la ONH fue ajustado en base al método de Bonferroni habida cuenta de realizarse comparaciones múltiples resultando en una $p < 0,0004$.

Para el resto de estudios la significación estadística requerida fue la estándar, es decir una $p < 0,05$.

3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

VARIABLES CORNEALES (tablas 1 y 2, figura 15)

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
GCT	545,75	34,38	500,00	630,00	519,50	540,00	565,00
TOTAL	662,75	60,45	584,87	765,99	615,92	640,42	721,29
ZONA_I	572,62	46,55	512,90	641,19	526,11	571,92	625,02
ZONA_II	583,18	47,62	523,98	655,72	538,52	580,51	637,71
ZONA_III	607,97	51,56	543,39	701,31	563,69	597,62	658,78
ZONA_IV	643,24	58,57	567,95	752,30	598,68	618,94	692,66
ZONA_V	687,02	64,43	595,50	808,36	632,46	667,05	744,80
ZONA_VI	749,15	71,63	636,35	886,04	680,04	731,09	813,27

Tabla 1. Esta tabla recoge la media y la desviación estandar del grosor corneal central, del grosor total y del grosor de cada uno de los anillos corneales de los sujetos sanos (CONTROLES). También la mínima y máxima medición en cada una de las localizaciones asi como su distribución en percentiles.

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
GCT	564,16	30,47	500,00	620,00	550,00	570,00	594,00
TOTAL	660,85	30,64	604,07	735,34	637,72	656,74	680,58
ZONA_I	566,12	31,69	504,69	638,10	546,83	559,37	589,04
ZONA_II	575,14	30,23	514,15	645,81	557,67	570,15	594,52
ZONA_III	598,20	28,32	540,73	668,74	580,20	597,96	609,46
ZONA_IV	635,11	29,15	581,72	712,89	615,72	632,22	648,39
ZONA_V	683,62	35,91	616,58	771,44	660,08	680,72	704,02
ZONA_VI	746,67	44,15	652,93	843,57	721,95	745,96	771,21

Tabla 2. Esta tabla recoge la media y desviación estandar del grosor corneal central, del grosor total y del grosor de cada uno de los anillos corneales de los sujetos afectados de GPAA (CONTROLES). También la mínima y máxima medición en cada una de las localizaciones asi como su distribución en percentiles.

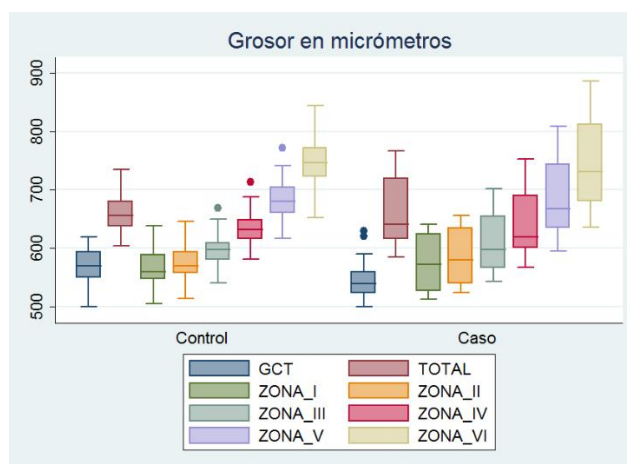


Figura 15. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de los grosores corneales de los casos y de los controles en cada una de las áreas analizadas.

VARIABLES DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO (tablas 3 y 4, figuras 16-26)

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
DAr	2,12	0,50	1,27	3,40	1,76	2,06	2,49
CAr	0,67	0,49	0,07	1,84	0,34	0,49	0,93
RAr	1,45	0,37	0,79	2,66	1,18	1,42	1,66
CDRa	0,29	0,17	0,05	0,70	0,18	0,25	0,39
CVol	0,15	0,16	0,00	0,64	0,03	0,10	0,21
RVol	0,38	0,17	0,11	0,64	0,22	0,42	0,55
MCD	0,22	0,08	0,10	0,41	0,17	0,22	0,28
MaCD	0,63	0,18	0,30	1,01	0,50	0,62	0,78
HVC	0,41	0,11	0,16	0,54	0,35	0,43	0,50
CSM	-0,17	0,07	-0,28	0,05	-0,23	-0,17	-0,13
MRNFL	0,21	0,10	0,01	0,36	0,11	0,24	0,31
RNFLAr	1,08	0,48	0,05	1,76	0,61	1,24	1,49
MCEle	-0,10	0,12	-0,27	0,15	-0,17	-0,09	-0,02
MCDep	0,31	0,12	0,07	0,57	0,21	0,28	0,41

Tabla 3. Esta tabla recoge la media y la desviación estándar de todas y cada una de las variables recogidas con el HRT tras el análisis de la cabeza del nervio óptico de los sujetos sanos (CONTROLES). También la mínima y máxima medición, así como su distribución en percentiles.

	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
					25	50	75
DAr	2,07	0,49	1,42	3,24	1,57	2,19	2,44
CAr	0,93	0,51	0,04	1,88	0,46	0,92	1,28
RAr	1,14	0,29	0,55	1,70	0,98	1,11	1,36
CDRa	0,43	0,18	0,02	0,73	0,29	0,46	0,57
CVol	0,29	0,26	0,00	1,16	0,09	0,22	0,42
RVol	0,25	0,14	0,07	0,60	0,15	0,24	0,30
MCD	0,30	0,13	0,07	0,62	0,21	0,33	0,39
MaCD	0,73	0,25	0,22	1,18	0,52	0,76	0,95
HVC	0,36	0,10	0,18	0,56	0,29	0,35	0,40
CSM	-0,12	0,09	-0,23	0,11	-0,20	-0,13	-0,06
MRNFL	0,18	0,09	0,00	0,38	0,12	0,17	0,23
RNFLAr	0,90	0,47	0,01	2,04	0,65	0,86	1,23
MCEle	-0,02	0,14	-0,34	0,22	-0,10	-0,01	0,07
MCDep	0,33	0,15	-0,07	0,57	0,25	0,35	0,45

Tabla 4. Esta tabla recoge la media y desviación estándar de todas y cada una de las variables recogidas con el HRT tras el análisis de la cabeza del nervio óptico de sujetos enfermos (CASOS). También la mínima y máxima medición, así como su distribución en percentiles.

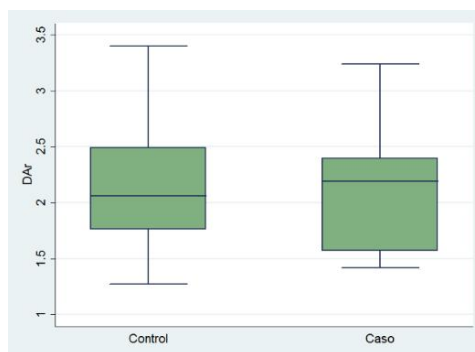


Figura 16. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Area del disco en casos y controles.

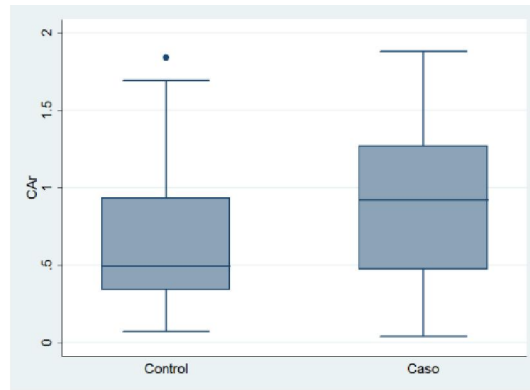


Figura 17. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Area de la excavación en casos y controles.

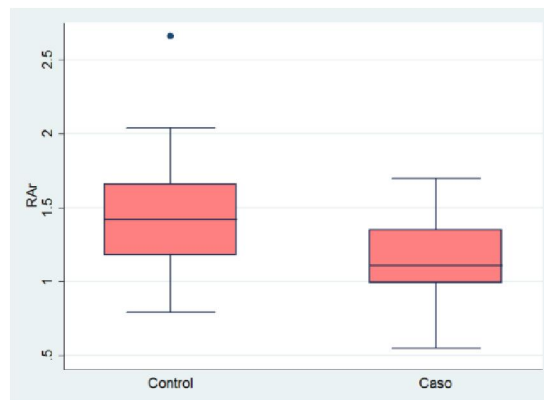


Figura18. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Area del anillo en casos y controles.



Figura 19. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Relación excavación-papila en casos y controles.

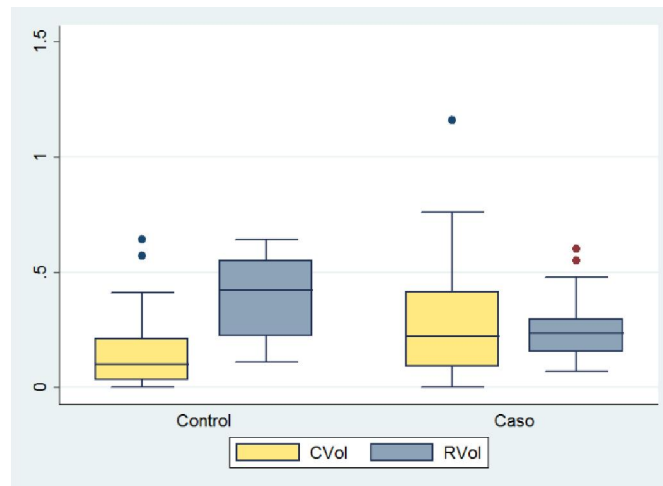


Figura 20. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de las variables Volumen de la excavación y Volumen del anillo en casos y controles.

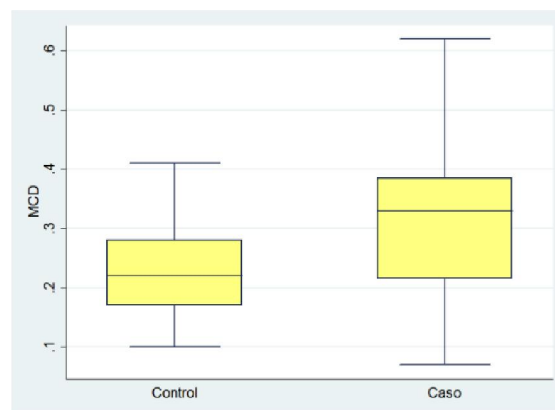


Figura 21. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Mean Cup Depth (profundidad media de la excavación) en casos y controles.

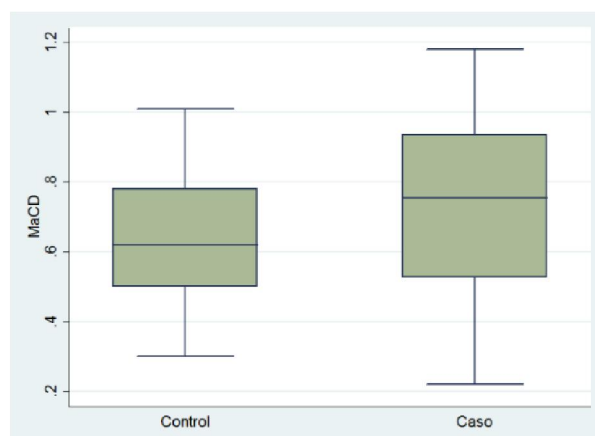


Figura 22. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Profundidad máxima de la excavación en casos y controles.

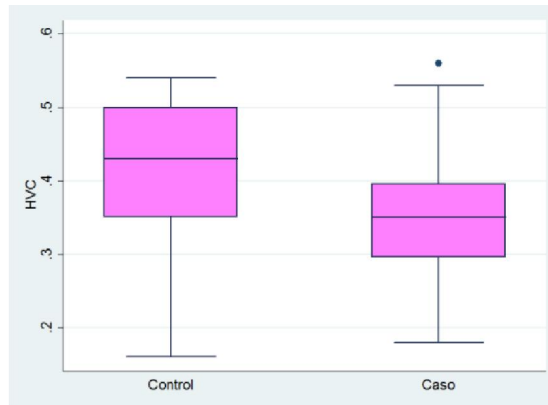


Figura 23. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Heigth Variation Contour (variación de la altura de la línea de contorno) en casos y controles.



Figura 24. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Cup Shape Measure (índice de morfología de la excavación) en casos y controles.

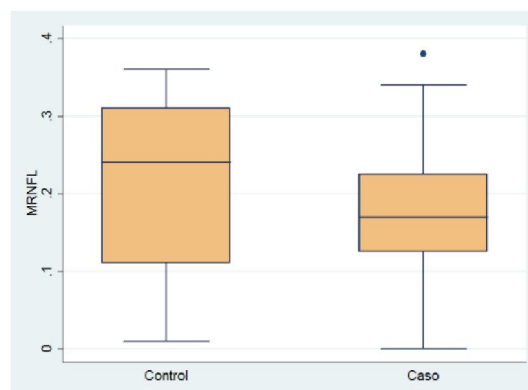


Figura 25. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Grosor medio de la capa de fibras nerviosas peripapilar a nivel de la línea de contorno en casos y controles.

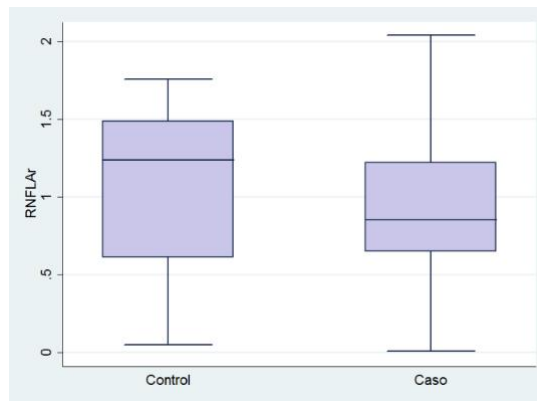


Figura 26. Diagrama de cajas donde se representa la distribución de la variable Area de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar a nivel de la línea de contorno en casos y controles.

4. COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS.

Al haberse comprobado que las variables cuantitativas no vulneran los supuestos de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk) y dado el tamaño muestral, el test empleado para comparar las medias de las variables cuantitativas fue un t-test para muestras independientes (tablas 5 y 6). La comparación de las variables entre los normales y los glaucomas (se realizó un test de Levene para comprobar la homocedasticidad de las dos muestras) reveló la presencia de diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables(tabla):

- Edad ($p < 0,002$)
- Grosor corneal central ($p < 0,033$)
- Area del anillo ($p < 0,001$)
- Relación excavación papila ($p < 0,005$)
- Volumen de la excavación ($p < 0,015$)
- Volumen del anillo ($p < 0,002$)
- Profundidad media de la excavación ($p < 0,008$)
- Cup shape measure ($p < 0,017$)

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
EDAD	Equal variances assumed	5,47	0,02	-3,17	0,00	-10,53	3,32	-17,18	-3,87
	Equal variances not assumed			-3,23	0,00	-10,53	3,26	-17,07	-3,98
GCT	Equal variances assumed	0,02	0,89	2,18	0,03	18,41	8,44	1,51	35,32
	Equal variances not assumed			2,17	0,03	18,41	8,50	1,38	35,44
TOTAL	Equal variances assumed	19,76	0,00	-0,15	0,88	-1,91	12,30	-26,53	22,72
	Equal variances not assumed			-0,15	0,88	-1,91	12,68	-27,55	23,74
ZONA_I	Equal variances assumed	11,63	0,00	-0,63	0,53	-6,50	10,28	-27,09	14,08
	Equal variances not assumed			-0,62	0,54	-6,50	10,48	-27,58	14,58
ZONA_II	Equal variances assumed	12,73	0,00	-0,78	0,44	-8,04	10,28	-28,63	12,55
	Equal variances not assumed			-0,76	0,45	-8,04	10,51	-29,21	13,13
ZONA_III	Equal variances assumed	16,76	0,00	-0,91	0,36	-9,77	10,69	-31,17	11,64
	Equal variances not assumed			-0,89	0,38	-9,77	10,99	-31,96	12,43
ZONA_IV	Equal variances assumed	18,41	0,00	-0,69	0,50	-8,13	11,87	-31,90	15,64
	Equal variances not assumed			-0,66	0,51	-8,13	12,24	-32,90	16,64
ZONA_V	Equal variances assumed	13,21	0,00	-0,25	0,80	-3,40	13,41	-30,25	23,45
	Equal variances not assumed			-0,25	0,81	-3,40	13,78	-31,22	24,42
ZONA_VI	Equal variances assumed	8,93	0,00	-0,16	0,87	-2,48	15,33	-33,17	28,21
	Equal variances not assumed			-0,16	0,88	-2,48	15,69	-34,09	29,14

Tabla 5. Comparación de variables corneales y de la edad entre casos y controles

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
DAr	Equal variances assumed	0,00	0,99	0,43	0,67	0,06	0,13	-0,20	0,32
	Equal variances not assumed			0,43					
CAr	Equal variances assumed	0,27	0,60	-1,96	0,05	-0,26	0,13	-0,52	0,00
	Equal variances not assumed			-1,96					
RAr	Equal variances assumed	0,68	0,41	3,64	0,00	0,31	0,09	0,14	0,49
	Equal variances not assumed			3,68					
CDRa	Equal variances assumed	0,18	0,68	-2,92	0,00	-0,13	0,05	-0,23	-0,04
	Equal variances not assumed			-2,92					
CVol	Equal variances assumed	5,01	0,03	-2,50	0,02	-0,14	0,06	-0,25	-0,03
	Equal variances not assumed			-2,44					
RVol	Equal variances assumed	3,08	0,08	3,19	0,00	0,13	0,04	0,05	0,21
	Equal variances not assumed			3,22					
MCD	Equal variances assumed	5,18	0,03	-2,75	0,01	-0,08	0,03	-0,13	-0,02
	Equal variances not assumed			-2,69					
MaCD	Equal variances assumed	2,97	0,09	-1,75	0,09	-0,10	0,06	-0,21	0,01
	Equal variances not assumed			-1,72					
HVC	Equal variances assumed	0,40	0,53	1,98	0,05	0,05	0,03	0,00	0,11
	Equal variances not assumed			1,98					
CSM	Equal variances assumed	2,12	0,15	-2,47	0,02	-0,05	0,02	-0,09	-0,01
	Equal variances not assumed			-2,44					
MRNFL	Equal variances assumed	2,06	0,16	1,58	0,12	0,04	0,02	-0,01	0,09
	Equal variances not assumed			1,59					
RNFLAr	Equal variances assumed	0,29	0,59	1,48	0,14	0,18	0,12	-0,07	0,43
	Equal variances not assumed			1,48					

Tabla 6. Comparación de variables de la cabeza del nervio óptico entre casos y controles

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. CORRELACION DE VARIABLES CORNEALES Y DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO.

El estudio de correlación llevado a cabo demostró la existencia de correlación significativa entre algunas variables corneales y algunas variables de la cabeza del nervio óptico tanto en sujetos sanos como en sujetos con glaucoma y se muestran en las siguientes tablas (tabla 7 y 8):

Variables	ρ	Significación (p)
CCT-DAR	-0,48	<0.0001
Zona I-DAR	-0,503	<0.0001
Zona II-DAR	-0,443	<0.0001
Zona I-MCD	-0,359	<0.0001

Tabla 7. Recoge las correlaciones significativas encontradas entre las variables corneales y las variables de la cabeza del nervio óptico en el grupo de los sujetos sanos o controles.

Variables	ρ	Significación (p)
CCT-CDRa	-0,402	<0.0001
Zona I-CDRa	-0,418	<0.0001
Zona II-CDRa	-0,599	<0.0001
Zona IV-HVC	0,388	0.0002
Zona V-HVC	0,407	<0.0001
Zona I-CSM	-0,545	<0.0001
Zona II-CSM	-0,589	<0.0001

Tabla 8. Recoge las correlaciones significativas encontradas entre las variables corneales y las variables de la cabeza del nervio óptico en el grupo de los casos.

El resto de correlaciones que no se muestran en las tablas no mostraron significación estadística.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. REGRESIÓN LINEAL UNIVARIABLE. 2º OBJETIVO.

Los resultados de los modelos de regresión lineal contruidos para determinar la influencia de cada variable corneal en cada variable de la cabeza del nervio óptico (siempre que esta última pueda tener un significado en el contexto del GPAA) ajustando por el sexo, la edad y el área del disco, combinando ambas muestras (n=148) se presentan en la siguiente tabla (tabla 9).

Variable dependiente- Variable predictora	B	IC 95% de B		Adj-R2 (%)	Potencia (%)
		Límite inf.	Límite sup.		
CCT-CDRa	-0,002	-0,0029	-0,0018	8	95,8
Zona I-CDRa	-0,0031	-0,0038	-0,0021	9,3	97,2
Zona II-CDRa	-0,0027	-0,0033	-0,0023	5,1	96,1
Zona I-CSM	-0,01	-0,009	-0,014	11,7	96,9
Zona II-CSM	-0,05	-0,09	-0,009	11,9	96,1
Zona IV-HVC	0,001	0,0002	0,002	4,9	93
Zona V-HVC	0,008	0,004	0,012	9,9	94,3

Tabla 9. Modelos de regresión lineal que mostraron significación estadística. Se representa el coeficiente B, el intervalo de confianza, el índice de Nagelkerke R² y la potencia.

Las rectas de regresión lineal de las variables que mostraron significación estadística se muestran en las siguientes figuras (figura 27 -33):

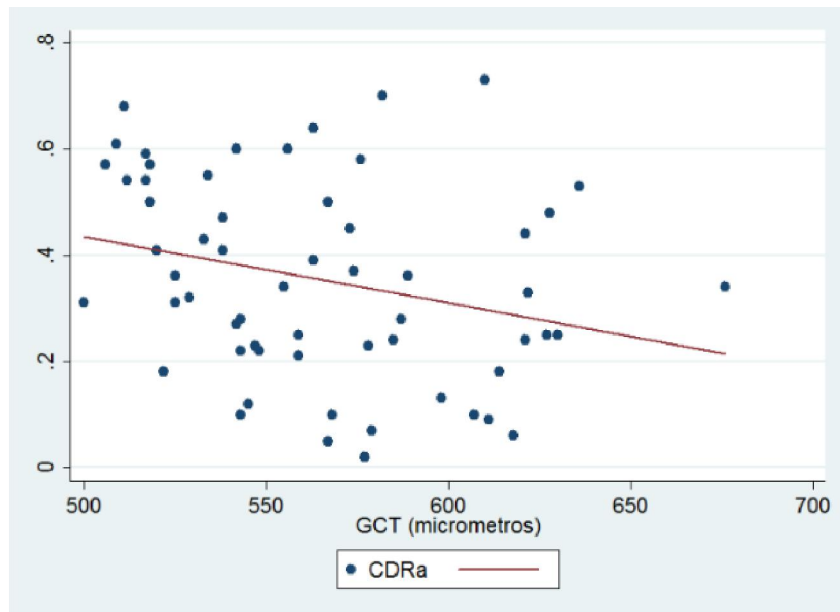


Figura 27. Recta de regresión lineal. Representa la relación entre grosor corneal central y relación excavación papila ajustado por área de disco, edad y sexo.

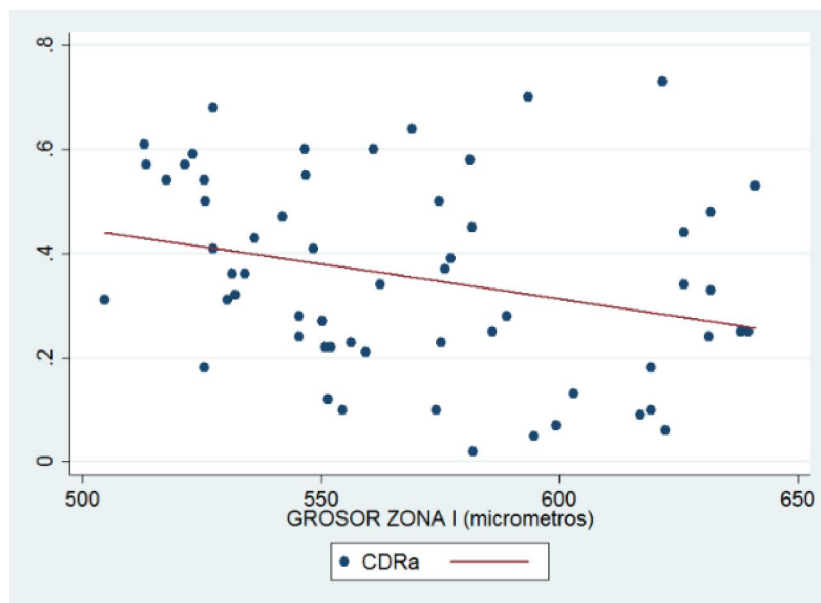


Figura 28. Recta de regresión lineal. Representa relación entre grosor corneal medio en el anillo I y la relación excavación papila, ajustado por área de disco, edad y sexo.

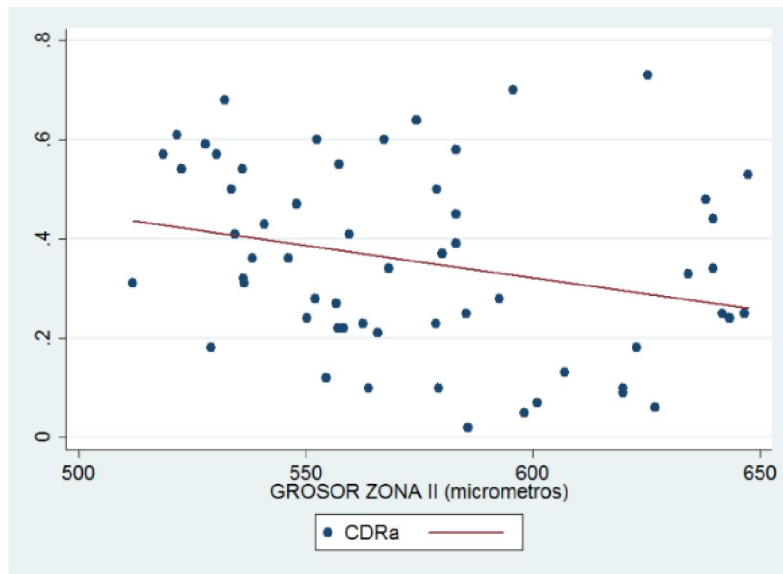


Figura 29. Recta de regresión lineal. Representa relación entre grosor corneal medio en el anillo II y relación excavación papila ajustado por área de disco, edad y sexo.

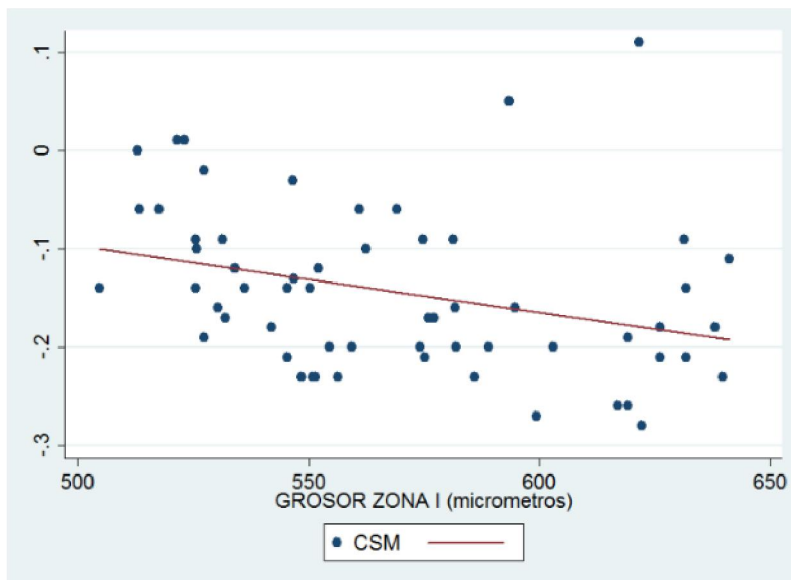


Figura 30. Recta de regresión lineal. Representa relación entre grosor corneal medio en el anillo I con la variable “cup shape measure” ajustado por área de disco, edad y sexo.

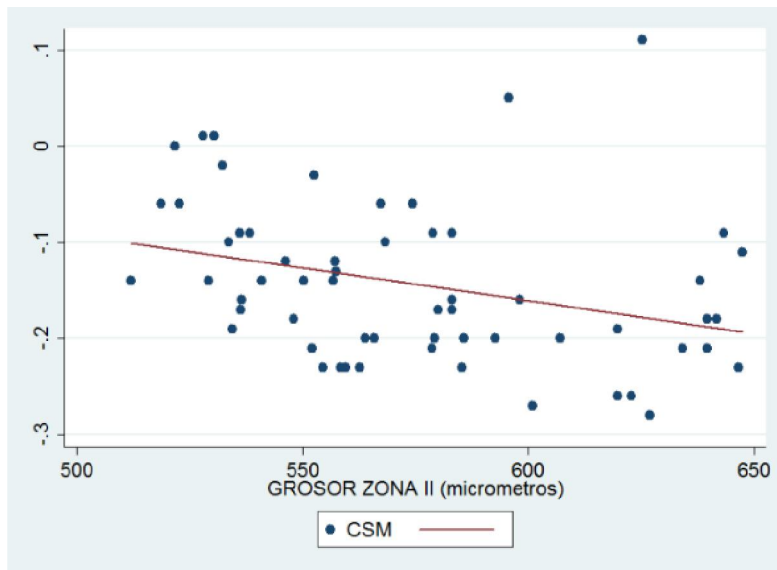


Figura 31. Recta de regresión lineal. Representa la relación entre grosor corneal medio en el anillo II con la variable “cup shape measure” ajustado por área de disco, edad y sexo.

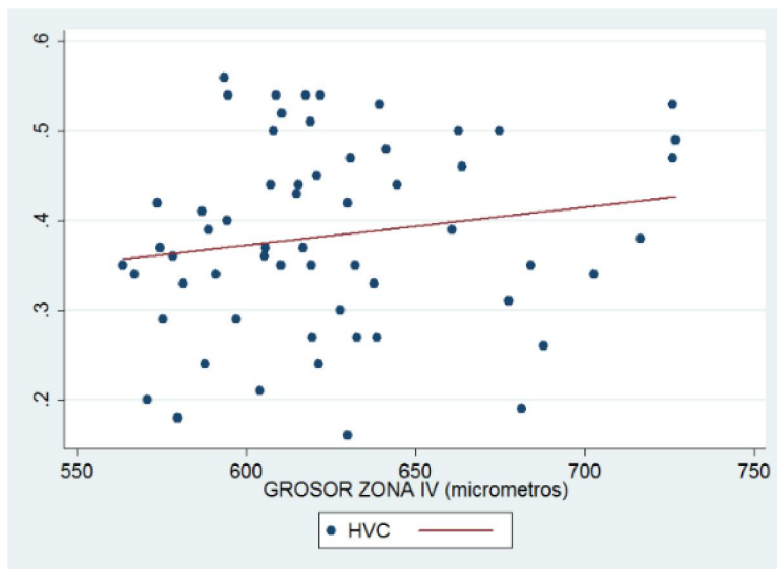


Figura 32. Recta de regresión lineal. Representa relación entre grosor corneal medio en el anillo IV con la variable “Height variation contour” ajustado por área de disco, edad y sexo.

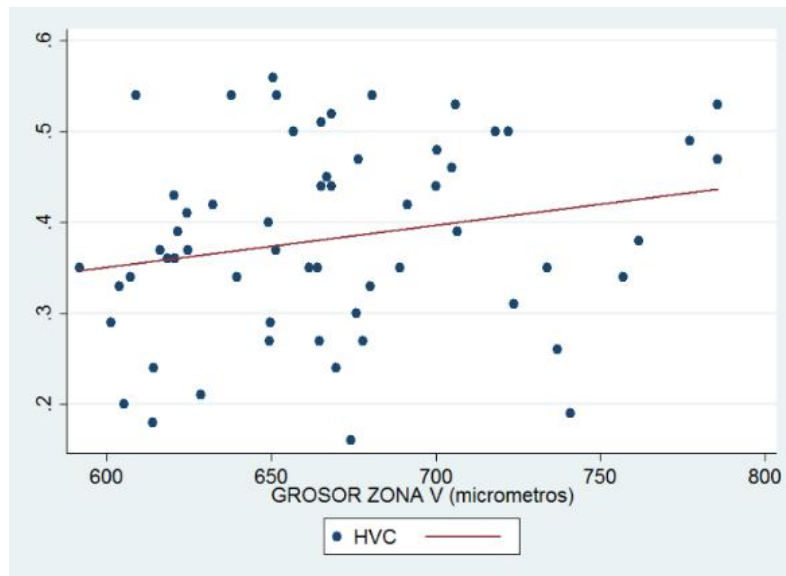


Figura 33. Recta de regresión lineal. Representa relación entre grosor corneal medio en el anillo V con la variable “Height variation contour” ajustado por área de disco, edad y sexo.

Las variables sexo, edad y área de disco se emplearon como variables de control a fin de modelar los fenómenos de interacción y/o confusión entre estas y las variables predictoras (corneales). Para ello se estudió la significación de las interacciones (entendidas estas como el producto cartesiano) de las variables predictoras y las variables de control, así como el efecto en las variables predictoras de la presencia de las variables de control.

No se encontró ninguna interacción estadísticamente significativa en ninguno de los modelos de regresión lineal ($p < 0,05$). Asimismo, no se encontró que ninguna de las variables de control afectase de forma relevante (cambio superior al 10%) en el efecto de las variables predictoras sobre las variables de control.

Lo anterior permitió descartar la presencia de fenómenos de interacción y/o confusión por parte de las variables de control (DAR, sexo y edad) sobre el efecto de las

variables predictoras (variable corneal) en las variables dependientes (variable ONH) de cada modelo de regresión lineal.

Comprobación de la validez de los modelos de regresión lineal propuestos: se verifico merced a:

α .-Identificación de valores alejados en la variable dependiente: se hizo mediante revisión de los residuales externamente estudentizados considerándose como anormal un 5% o más residuales externamente estudentizados por fuera del intervalo ± 2 : ningún valor cumplió este criterio.

β .-Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): se hizo mediante análisis de los valores de influencia centrados (leverage); se consideraron anómalos aquellos casos con valor de influencia centrado superior a $2 \cdot (q+1) / n$: ningún valor cumplió este criterio.

γ .-Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): se hizo mediante examen de la distancia de Cook (se consideraron anómalas distancias mayores de 1), del estadístico DFBETAS (se consideraron anómalos valores superiores al cociente de 2 entre la raíz cuadrada del tamaño muestral), del estadístico DFFITS (se consideraron anómalos valores superiores a la raíz cuadrada del cociente del producto de 4 por la suma de q más 1 entre el tamaño muestral) y de la razón de covarianza considerándose anómalos valores por fuera del intervalo $1 \pm 3 \cdot (q+1) / n$: ningún valor cumplió estos criterios.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. REGRESIÓN LOGÍSTICA. 3º OBJETIVO.

Los resultados del análisis de regresión logística llevado a cabo para evaluar la capacidad diagnóstica de los diferentes modelos se muestran en la siguiente tabla (tabla 9):

MODELOS	VARIABLES PREDICTORAS	OR	OR 95% CI	
			Lower bound	Higher bound
A1	ESTEREOFOTOGRAFIAS	4.83	1.23	15.44
A2	ESTEREOFOTOGRAFIAS	9.43	5.11	12.81
	ZONA I	0.94	0.098	0.97
	ZONA III	1.33	1.19	1.49
	ZONA V	1.1	1.01	1.13
	ZONA VI	1.2	1.19	1.28
	GROSOR TOTAL MEDIO	0.85	0.69	0.87
B1	ESTEREOFOTOGRAFIAS	2.15	1.08	6.04
B2	ESTEREOFOTOGRAFIAS	2.79	1.11	7.88
	ZONA I	0.97	0.94	0.99
	GROSOR TOTAL MEDIO	0.98	0.96	0.99
C1	ESTEREOFOTOGRAFIAS	1.36	1.05	4.8
C2	ESTEREOFOTOGRAFIAS	1.63	1.09	3.28
	ZONA I	0.97	0.95	0.98
	GROSOR TOTAL MEDIO	0.89	0.76	0.95

Tabla 9. Se muestra el Odds Ratio, así como el intervalo de confianza de cada modelo.

Los resultados del análisis llevado a cabo para evaluar la eficacia diagnóstica de los diferentes modelos se muestran en la siguiente tabla (tabla 10):

MODELO	AUC	SENSITIVIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (%)	NAGELKERKE R2 (%)
A1	0.711	67.86	74.19	70.37	71.87	29.01
A2	0.88	78.57	80.65	78.71	84.14	52.14
B1	0.736	64.29	73.28	69.23	69.69	22.74
B2	0.845	71.43	81.75	76.92	75.76	44.92
C1	0.712	67.86	74.19	65.52	70.01	20.02
C2	0.838	78.57	80.65	75.11	75.41	44.07

Tabla 10. Muestra el área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y el índice de Nagelkerke R2 de cada modelo

MODELO A1

El modelo MOD-A1 demostró que el análisis de la cabeza del nervio óptico llevada a cabo por un oftalmólogo especialista en glaucoma muestra una capacidad discriminante entre normalidad y GPAA significativa (OR = 4.83; 95% CI: 1.23–15.44). NO se observaron interacciones por parte de la edad ni del tamaño del disco ni del sexo.

El área bajo la curva de este modelo fue 0.771 (95% CI: 0.651–0.891) (figura 34). La sensibilidad 67.86%; la especificidad 74.19% y el índice de NagelkerkeR² de 29,01%.

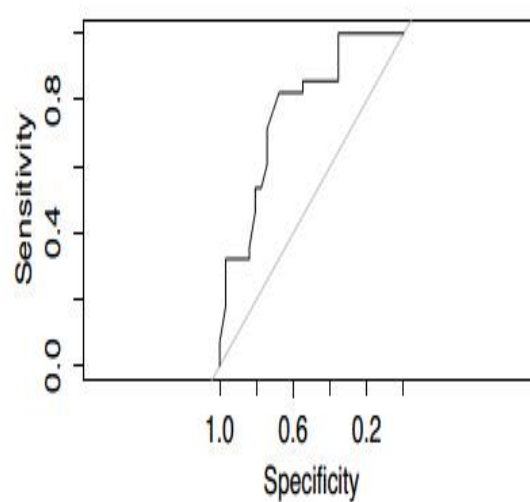


Figura 34. Curva ROC para el MOD-A1

MODELO A2

Al incluir variables corneales como variables predictoras en el modelo MOD-A2 observamos como la capacidad diagnóstica del análisis de las fotografías del nervio óptico por parte de un experto mejoraba (OR=9.43;95%CI:5.11–12.81) (figura 35). Además del análisis de las estereofotografías, otras variables corneales mostraron capacidad de discriminación entre glaucoma y normalidad. Estas fueron:

- Grosor corneal medio de la zona I: OR= 0.94; IC 95%: 0.098-0.97
- Grosor corneal medio en la zona III: OR= 1.1; IC 95%: 1,19-1.49
- Grosor corneal medio en la zona V: OR= 1.1; IC 95%: 1.01-1.13
- Grosor corneal medio en la zona VI: OR= 1.2; IC 95%: 1,19-1.28
- Grosor corneal medio: OR= 0.85; IC 95%: 0.69-0.87

El área bajo la curva para este modelo fue 0.88 (95% CI: 0.791–0.969) (figura 35).

La sensibilidad de 78.57%, la especificidad de 80.65% y el índice de Nagelkerke R^2 52.14%.

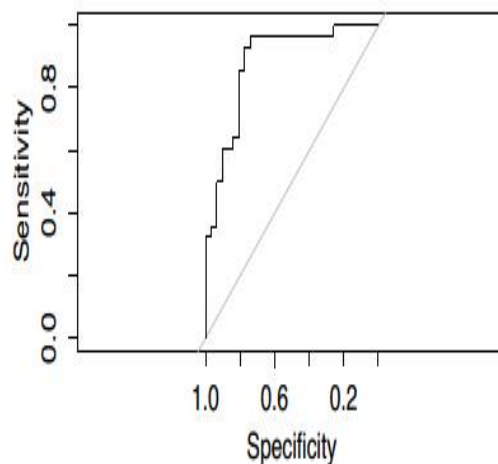


Figura 35. Curva ROC para modelo MOD-A2

MODELO B1

El modelo MOD-B1 reveló que también el software MRA tiene capacidad diagnóstica de glaucoma (OR = 2.15; 95% CI: 1.08–6.04) y tampoco se encontró interacción significativa por parte de la edad, el sexo o el tamaño de disco en el resultado del MRA.

El área bajo la curva de este modelo fue de 0.736 (95% CI: 0.61–0.739 (figura 36)), la sensibilidad de 64.29%, la especificidad de 73.28% y el índice de Nagelkerke R^2 de 22.74%.

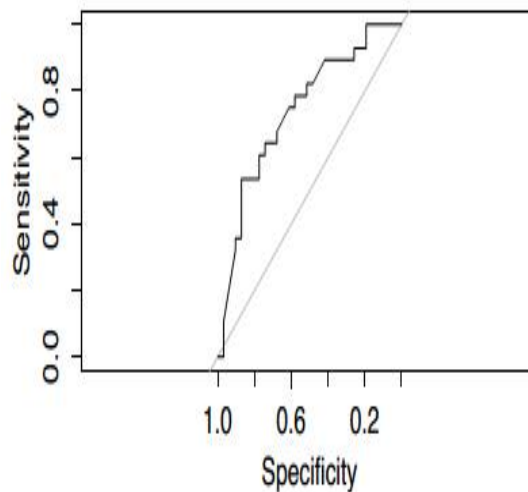


Figura 36. Curva ROC para MOD-B1

MODELO B2

En el modelo MOD-B2 observamos algo similar a lo observado con el MOD-A1, y es que al introducir las variables corneales en el modelo la capacidad diagnóstica del MRA mejoraba (OR = 2.79; 95% CI: 1.11–7.88). En este caso las variables corneales que mostraron capacidad para discriminar entre glaucoma y normalidad fueron:

- Grosor medio en la zona I: OR= 0.97; IC 95%: 0.94-0.99
- Grosor corneal medio: OR= 0.98; IC 95%: 0.96-0.99

El área bajo la curva de este modelo fue 0.845 (95% CI: 0.746–0.943) (figura 37). La sensibilidad del modelo fue de 71.43%, la especificidad 81.75% y el índice de Nagelkerke R^2 de 4,92%.

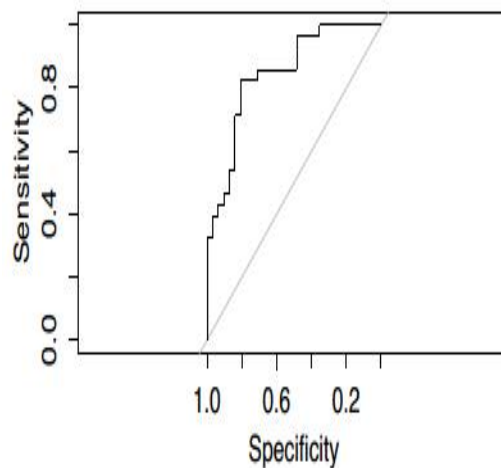


Figura 37. Curva ROC para MOD-B2

MODELO C1

EL modelo MOD-C1 también demostró que el software GPS posee capacidad diagnóstica para el glaucoma (OR = 1.36; 95% CI: 1.05–4.8). Tampoco se encontró interacción de la edad, ni del sexo ni del tamaño del disco óptico.

El área bajo la curva para este modelo fue 0.712 (95% CI: 0.575–0.849) (figura 38). La sensibilidad fue de 67.86%, la especificidad de 74.19% y el índice de Nagelkerke R^2 20,02%.

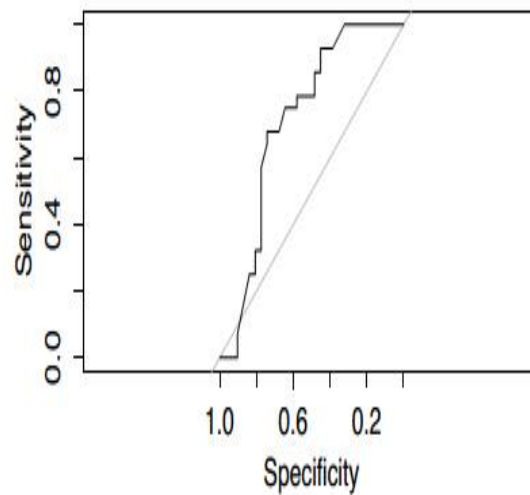


Figura 38. Curva ROC para MOD-C1

MODELO C2

El modelo MOD-C2 también demostró que al introducir las variables corneales incrementamos la capacidad diagnóstica del GPS (OR=1.63;95%CI:1.09–3.28). Las variables corneales con capacidad discriminadora entre normalidad y glaucoma en este caso fueron:

- Grosor corneal medio en la zona I: OR= 0.97; IC 95% 0.95-0.98
- Grosor corneal medio: OR= 0.89; IC 95% 0.76-0.95

El área bajo la curva de este modelo fue 0.838 (95% CI: 0.736–0.939) (figura 39), la sensibilidad de 78.57%, la especificidad de 80.65% y el índice de NagelkerkeR² de 44,07%.

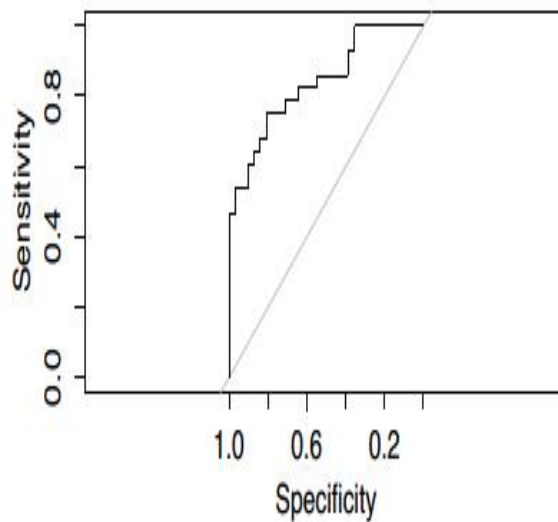


Figura39. Curva ROC para MOD-C2

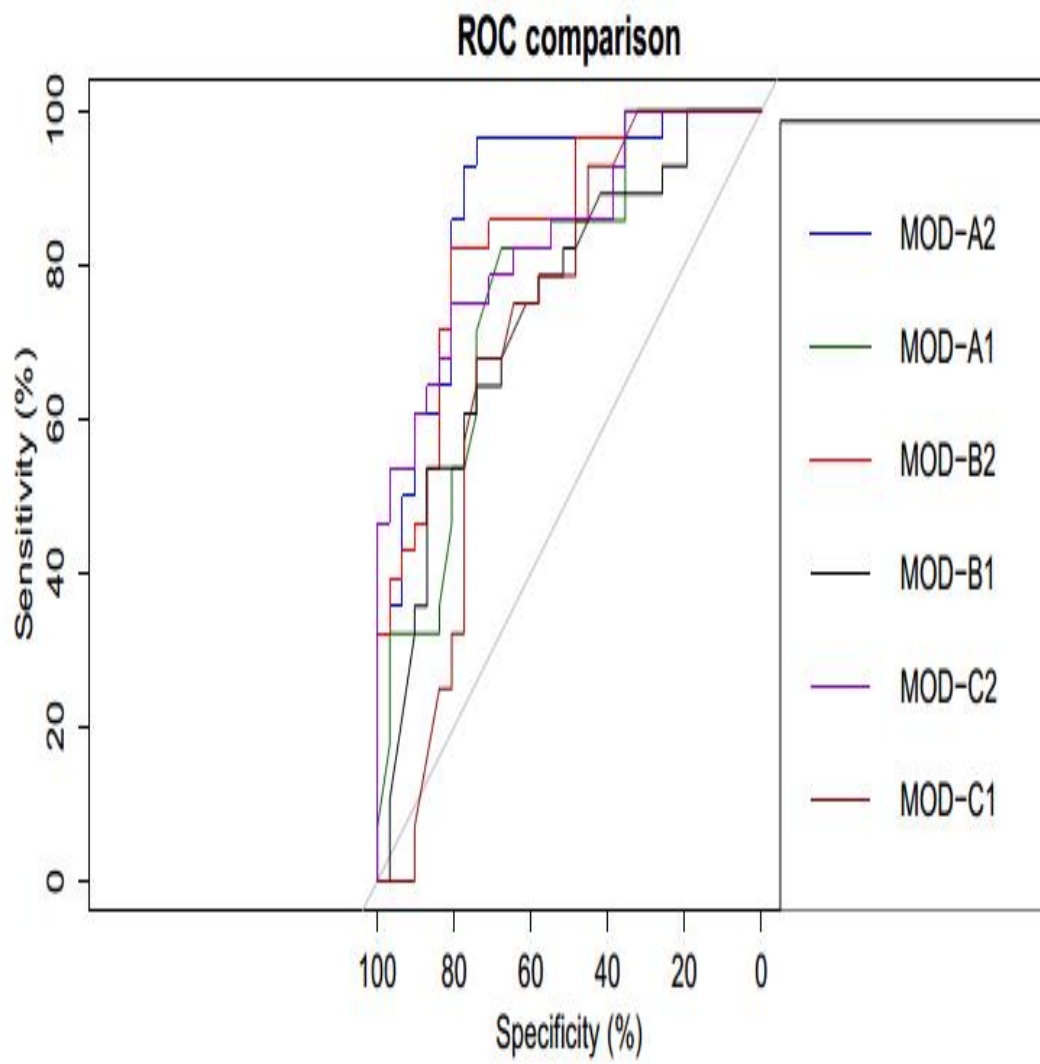


Figura 40. Representación de las curvas ROC de todos y cada uno los modelos estudiados.

Con el fin de evaluar si se había producido o no una mejoría en el rendimiento diagnóstico de los distintos métodos de análisis de la cabeza del nervio óptico, tras la introducción en los diferentes modelos de las variables corneales y de acuerdo con el test de DeLong's para la comparación de dos curvas ROC (figura 40) encontramos que:

- Existen diferencias significativas entre el área bajo la curva de MOD-A1 y MOD-A2 ($Z = 2.138$; $P = 0.032$);
- Existen diferencias significativas entre el área bajo la curva de MOD B-1 y MOD-B2 ($Z = 1.965$; $P = 0.049$)
- Existen diferencias significativas entre el área bajo la curva de MOD-C1 y MOD-C2 ($Z = 2.01$; $P = 0.044$).

Análogamente a lo hecho con los modelos de regresión lineal, en los modelos de regresión logística propuestos, (en todos ellos: A1, A2, B1, B2, C1, C2) se modelaron los eventuales fenómenos de interacción confusión merced a la inclusión de las siguientes variables de control a saber, sexo, edad y DAR.

El estudio de la presencia de interacción entre las variables predictoras y las variables de control se hizo comprobando la significación estadística de los productos cartesianos entre las variables predictoras y las variables de control.

El estudio de la presencia de fenómenos de confusión se analizó merced a la comprobación del efecto en las ORs de cada variable predictora de la inclusión de las variables predictoras (en conjunto y por separado), considerando como relevante cambio en la/las ORs de los predictores mayores o iguales a un 10%.

Ninguna interacción alcanzó la significación estadística ($p < 0,05$) ni ninguna variable de control (aisladamente o junto a las restantes) produjo cambio mayor o igual al 10% en las ORs de los respectivos predictores.

Así, y de conformidad con lo anterior, se descartó la presencia de interacciones y fenómenos de confusión por parte de las variables de control sexo, edad y DAr.

La validez de los modelos de regresión logística se verificó mediante:

- α .-Identificación de valores alejados en la variable dependiente: se hizo mediante revisión de los residuales externamente estudentizados considerándose como anormal un 5% o más residuales externamente estudentizados por fuera del intervalo ± 2 : ningún cumplió este criterio.
- β .-Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): se hizo mediante análisis de los valores de influencia centrados (leverage); se consideraron anómalos aquellos casos con valor de influencia centrado superior a $2 \cdot (q+1) / n$: ningún valor cumplió este criterio.
- γ .-Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): se hizo mediante examen de la distancia de Cook considerándose anómalas distancias mayores de $4/(n-q)$ y del estadístico DFBETAS (se consideraron anómalos valores superiores al cociente de 2 entre la raíz cuadrada del tamaño muestral): ningún valor cumplió este criterio.

De acuerdo con el análisis de regresión logística univariable planteado para determinar el efecto del estadio del glaucoma (Clasificación de Hodapp, Parrish, y Anderson: normalidad, estadio precoz y glaucoma moderado) en la eficacia diagnóstica de los modelos construidos (Eficacia SI, si el modelo acierta el diagnóstico de glaucoma. Eficacia NO, si el modelo hierra el diagnóstico de glaucoma), observamos que:

- la eficacia diagnóstica para el MOD-A1 depende del estadio del glaucoma (OR= 4.21;95% CI: 1.7–12.12).
- la eficacia diagnóstica del MOD-A2 también depende del estadio del glaucoma (OR = 3.79; 95% CI: 1.55–10.69),
- la eficacia diagnóstica del MOD-B1 depende del estadio del glaucoma (OR = 2.44; 95%CI: 1.07–6.08),
- la eficacia diagnóstica del MOD-B2 depende del estadio del glaucoma (OR = 3.7; 95% CI: 1.53–10.29),
- la eficacia diagnóstica del MOD-C2 depende del estadio del glaucoma (OR = 3.02; 95% CI: 1.28–8.04).
- No ocurrió lo mismo con el modelo MOD-C1, ya que la eficacia diagnóstica del modelo no se vio influenciada por el estadio del glaucoma (OR = 1.87; 95% CI: 0.84–4.51).

DISCUSIÓN

El glaucoma es una enfermedad multifactorial en la que el factor de riesgo más conocido y estudiado es la presión intraocular elevada, siendo además el único factor de riesgo susceptible de ser tratado al ser el único médica o quirúrgicamente modificable⁵⁵⁵⁶⁵⁷⁵⁸⁵⁹⁶⁰. La PIO influye tanto en la aparición como en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, cada vez se tiene más evidencia de que no todo en el glaucoma tiene su justificación en una PIO elevada; ningún oftalmólogo es ajeno a la existencia de situaciones clínicas en las que se puede objetivar un daño estructural progresivo en la cabeza del nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas de la retina junto con su consecuente daño funcional reflejado en el campo visual, y sin embargo la presión intraocular no se encuentra elevada. Por tanto, es lógico pensar que deben existir otros factores de riesgo distintos con peso tanto en el desarrollo como en la progresión del glaucoma.

Si bien no existe una univocidad completa al respecto, numerosos estudios han puesto de manifiesto la importancia del grosor corneal central como condicionante de las medidas de la PIO hechas con la tonometría de aplanación de Goldman. No obstante, la experiencia acumulada a lo largo de años de estudio ha revelado como ineficaces los nomogramas desarrollados para corregir la PIO determinada mediante la TAG a partir del GCT, lo que no hace sino sugerir que este es sólo uno de los factores que pueden confundir las medidas de aquella⁶¹.

El afán por superar la dependencia de las medidas de la TAG de diferentes factores corneales, entre los que, insistimos, prima el GCT, ha determinado en los últimos años un, nos atreveríamos a decir que, impresionante desarrollo tecnológico que se ha

materializado en el desarrollo de nuevos sistemas de tonometría ocular; entre estos destacan el analizador de respuesta ocular, la tonometría de rebote y la tonometría de contorno dinámico o de Pascal. Esta última, pese a no destacar por su versatilidad dada la dificultad para obtener medidas fiables en córneas muy irregulares, parece revelarse como una opción prometedora al mostrarse sus medidas, cuando menos, más independientes de las características corneales que las obtenidas con los restantes tonómetros.

Si antes aludíamos al despliegue tecnológico habido en los últimos años en el ámbito de la tonometría, no puede sino sorprendernos que este no haya coincidido con otro similar en el campo de la paquimetría. A este respecto, no podemos olvidar que esta es el principal condicionante de las medidas de la tonometría clásica. Así, resulta sorprendente a nuestro juicio que, a día de hoy, el método más difundido para registrar el GCT sea la paquimetría ultrasónica, tratándose de un sistema cuyo procedimiento de registro se nos antoja un tanto burdo, habida cuenta de que depende del emplazamiento que se hace “a ojo” de la sonda del paquímetro en el centro de la córnea estando también la verticalidad de dicha sonda sujeta a la pericia y criterio del examinador. Los recientes avances en el ámbito de la paquimetría, si bien muy interesantes, son más una consecuencia del desarrollo de nuevos sistemas creados para el campo de la cirugía refractiva y del diagnóstico por imagen del segmento anterior que un producto de la investigación en el campo del glaucoma; así, los glaucomatólogos hemos utilizado las medidas de grosor corneal que se pueden obtener, entre otros, de sistemas como el OCT y el Pentacam; precisamente, este último instrumento incorpora un software para calcular de forma automática tres parámetros relacionados con el concepto clásico de GCT: el grosor corneal en el eje pupilar, el grosor corneal en el ápex corneal y el grosor corneal mínimo.

Sorprendente resulta también, el limitadísimo número de estudios diseñados en el ámbito del estudio del glaucoma en los que además del GCT se considere el grosor corneal de otro punto diferente del centro. Rüfer et al⁶² compararon el GCT con el grosor corneal situado a 3 mm del ápex corneal en cuatro cuadrantes corneales entre pacientes afectados de GPAA, hipertensos oculares y voluntarios sanos encontrando que, mientras que el GTC era significativamente menor en los glaucomas, esta tendencia no resultó significativa para la medida de grosor excéntrica. Jordan et al⁶³ compararon el GCT y el grosor corneal paracentral (4 cuadrantes) entre una muestra de hipertensos oculares y otra de pacientes afectados de glaucoma normotensivo encontrando valores significativamente inferiores en todas las medidas en el grupo de glaucoma. Amaral et al⁶⁴ estudiaron la influencia del GCT y del grosor corneal periférico sobre las medidas de PIO proporcionadas por el tonopén encontrando que ambos grosores afectan a las lecturas de este instrumento. Mohamed-Noor et al⁶⁵ estudiaron la correlación entre el GCT y el grosor escleral anterior encontrando que esta era estadísticamente significativa en pacientes afectados de glaucoma normotensivo pero no en hipertensos oculares o enfermos de GPAA.

Precisamente el hecho de entender la importancia del grosor corneal como algo no limitado a un punto central de aproximadamente $1 \mu\text{m}^2$ de área, es la idea que ha animado el diseño de este trabajo.

Son justamente las limitaciones de la TAG, tales como la dependencia de sus mediciones del grosor corneal central, las que han determinado por un lado el desarrollo de nuevos tonómetros que sean menos influenciados por las variables corneales y por otro lado el interés creciente en el mejor conocimiento de la estructura corneal^{66 67 68 69}. De hecho, el análisis del grosor corneal central ha revelado su papel no solo como factor

de confusión para la medición de la PIO sino como un factor de riesgo en sí mismo para el desarrollo y progresión del glaucoma ^{70 71 72 73}.

Como consecuencia de esta idea han surgido en los últimos años numerosos estudios que tratan de poner de manifiesto la existencia de una asociación entre determinadas propiedades corneales tales como el grosor corneal, y la susceptibilidad para padecer glaucoma⁷⁴. Estos estudios evalúan la importancia de la córnea y de sus características tanto físicas como biomecánicas en la aparición y progresión del glaucoma. Ya en el Ocular Hypertension Treatment Study se pudo comprobar como los pacientes con hipertensión ocular solían tener córneas más gruesas que aquellos pacientes afectados de glaucoma, por tanto, el GCC fue identificado como un factor predictor de aquellos pacientes hipertensos oculares que tenían un mayor riesgo de evolucionar a glaucoma. Así por ejemplo aquellos ojos con 550 micras o menos de espesor corneal central tenían tres veces más riesgo de desarrollar glaucoma si los comparáramos con sujetos con grosores corneales iguales o superiores a 588 micras ⁷⁵.

Como hemos dicho, el efecto predictor del GCT no se puede explicar en su totalidad por el error que induce en las medidas de PIO que ofrece el TAG, constituyéndose el GCT en un factor de riesgo independiente tanto para el desarrollo como para la progresión del GPAA; la explicación de este hecho podría radicar en muchos otros factores, desconocidos hasta el momento, como por ejemplo el hecho de que exista una asociación entre el grosor corneal y otras medidas estructurales relacionadas con el riesgo de padecer glaucoma tales como el grosor escleral y el grosor de la lámina cribosa. En relación a esto Jung et al ha observado recientemente que la superficie anterior de la lámina cribosa está localizada más profundamente en pacientes con glaucoma al ser comparados con sujetos sanos⁷⁶. También Brand et al ha sugerido la posibilidad de que el GCT sea un biomarcador de factores estructurales y físicos que están envueltos en la

patogénesis del glaucoma⁷⁷. Por su parte Coste et al ha podido observar diferencias en las propiedades biomecánicas de la córnea de sujetos sanos y sujetos con glaucoma al comparar los parámetros obtenidos con el Ocular Response Analyzer y con la cámara Corvis ST, aparatos ambos que miden datos tales como la histéresis corneal, la amplitud de la deformabilidad de la córnea y el factor de resistencia corneal entre otros. Concluyendo que la córnea de ojos con glaucoma pudiera ser menos deformable⁷⁸.

En este sentido últimamente han proliferado los estudios donde la histéresis corneal cobra una gran importancia ya que su conocimiento podría proporcionar información útil para el entendimiento de diferentes aspectos del glaucoma. Múltiples estudios han observado la existencia de correlación entre la histéresis corneal y la morfología del nervio óptico⁷⁹. Se ha podido demostrar como aquellos ojos con mayor histéresis corneal experimentan mayor deformación de la cabeza del nervio óptico como consecuencia del aumento de la PIO, siendo este un proceso que permitiría al ojo disipar las fuerzas mecánicas y por tanto ejercer como factor protector para la capa de fibras nerviosas de la retina⁸⁰. También Hussnain et al ha podido comprobar en sujetos con glaucoma como la histéresis corneal, que suele ser más alta en sujetos normales^{81 82}, sufre una disminución progresiva a lo largo de la evolución de la enfermedad⁸³.

En otro estudio se ha podido demostrar que aquellos pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que tienen además corneas más finas tienden a tener un daño más severo en el examen inicial llevado a cabo por un oftalmólogo especialista. Por tanto el grosor corneal central se muestra como un factor predictor bastante potente del estadio del glaucoma⁸⁴.

Varios estudios han comprobado que el grosor corneal medio de sujetos de raza negra es significativamente menor que el grosor medio de sujetos de raza blanca. Esto

ayudaría a explicar porque el glaucoma es entre 4 y 5 veces más frecuentes en pacientes de raza negra⁸⁵.

Una de las razones que se ha aducido tradicionalmente para explicar el porqué del GCT como factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión del glaucoma ha sido su posible relación con la lámina cribosa habida cuenta de existir una evidente continuidad anatómica entre sendas estructuras. Hay estudios donde se ha observado que el grosor de la lámina cribosa aumenta significativamente con la edad en ojos humanos sanos, sin embargo hasta la fecha los estudios que analizan su asociación con el grosor corneal arrojan resultados contradictorios: hay estudios que no encuentran asociación entre estas dos estructuras oculares^{86 87 88} mientras que otros demuestran que la lámina cribosa es más delgada en ojos afectados de glaucoma normotensivo⁸⁹.

Todo este contexto que hemos descrito, justifica el hecho de que la córnea juega un papel muy importante en el desarrollo del glaucoma (aunque no se sepa con exactitud de qué manera) y por tal cosa nosotros nos planteamos la consecución de nuestro primer y segundo objetivo, es decir, evaluar la posibilidad de que determinados parámetros corneales pudieran estar de alguna manera relacionados con las características morfométricas de la cabeza del nervio óptico. Existen ya en la literatura numerosos estudios que han tratado de buscar un vínculo entre estos dos tipos de variables: cornea y cabeza del nervio óptico, con resultados ciertamente contradictorios.

En sujetos sanos la relación descrita por Cankaya et al entre cornea y nervio óptico podría ser a su juicio especialmente relevante para explicar la resistencia estructural de la cabeza del nervio óptico en la patogénesis de glaucoma⁹⁰. Pakravan pudo observar como el GCT está inversamente relacionado con el área del disco, de forma que a mayor grosor corneal menor área de disco; así aquellos ojos con corneas más gruesas tendrían nervios ópticos más pequeños y por tanto serían más robustos, mientras que aquellas personas

con córneas más finas aparte de infra estimar la PIO real, tendrían nervios ópticos más grandes y con mayor facilidad para la deformación⁹¹. Este hallazgo concuerda con los nuestros. Kourkoutas detectó la existencia de relación entre GCT y el volumen del anillo nasal analizado con HRT en pacientes con glaucoma⁹². También Tajimi encontró influencia del GCT sobre determinados parámetros del OHN⁹³. Otros estudios sin embargo no han encontrado relación clínica significativa⁹⁴ ⁹⁵entre ambos tipos de variables.

En nuestro estudio nosotros hemos encontrado asociación entre determinadas variables corneales medidas con Pentacam y algunas variables de la cabeza del nervio óptico medidas con el HRT3 tanto en sujetos sanos como en sujetos con glaucoma. Nuestro enfoque difiere de los que se han llevado a cabo con anterioridad ya que en nuestro caso no hemos considerado la córnea como un todo NO limitándonos a analizar el grosor corneal central. Por el contrario, proponemos un modelo de segmentación virtual de la córnea: además del GCT hemos tenido en cuenta el grosor medio de distintas áreas de la córnea. Hemos utilizado este modelo de segmentación corneal con la finalidad de segmentar la córnea en anillos concéntricos de diámetro preestablecido y centrados en el ápex corneal. Este modelo de segmentación fue descrito por Sáenz-Francés et al y ha servido para identificar algunos factores corneales que tienen cierta capacidad predictora de riesgo de padecer glaucoma⁹⁶ así como para evaluar los efectos del grosor corneal sobre la tonometría de aplanación de Goldman y sobre la tonometría de contorno dinámico⁹⁷.

En concreto, para el caso de sujetos sanos hemos observado que el grosor corneal central se correlaciona únicamente con el área del disco óptico, al igual que el grosor corneal medio de la zona 1 y de la zona 2. Por su parte el grosor corneal medio de la zona 1 también parece estar relacionado con la profundidad media de la excavación. Todas

estas correlaciones analizadas muestran una Ro negativa por tanto a mayor grosor corneal, menor es el valor del área del disco y de la profundidad media de la excavación. El resto de variables no mostraron correlación significativa.

Estos hallazgos son similares a los encontrados en el Bridlington Eye Assessment Project en el cual no se encontraron diferencias entre GCT y variables de la cabeza del nervio óptico en un grupo de sujetos de raza caucásica similar al nuestro. Lo mismo se encontró en el Singapore Malay Eye Study⁹⁸. Solamente en el Tajimi Study se ha podido detectar una correlación débil entre GCT y volumen de la excavación en sujetos japoneses sanos.

Para el caso de sujetos afectados de glaucoma encontramos sin embargo relación entre el grosor corneal central, el grosor medio de la zona I y el de la zona II con la relación excavación-papila. Encontramos también relación entre el grosor medio de la zona IV y V con el parámetro Height variation contour (HVC); y relación entre el grosor medio en la zona I y II con el cup shape measure (CSM). Por tanto, en este grupo de pacientes sí que pudimos objetivar correlación de la córnea con parámetros del disco óptico con relevancia en el diagnóstico de glaucoma. De la misma forma que lo observado en sujetos sanos, en los pacientes con glaucoma las correlaciones significativas muestran una Ro negativa, de forma que a mayor grosor corneal menor la relación excavación papila, menor el HCV y por tanto menor asimetría en el grosor de la CFNR, y valor más negativo para el CSM, es decir valor más próximo a la normalidad.

Varios estudios realizados sobre pacientes diagnosticados de GPAA han demostrado una asociación entre GCT y el área del disco y también entre GCT y volumen del anillo. Otros han detectado una correlación negativa entre GCT y la relación excavación papila y una correlación positiva entre GCT y área del anillo⁹⁹.

Nuestros resultados son coincidentes con estos últimos estudios aunque con una marcada diferencia, y es que en nuestro caso los resultados no están limitados al grosor corneal central puesto que también hemos involucrado la córnea paracentral en el análisis, gracias a la segmentación corneal llevada a cabo; y de esta forma hemos podido observar una correlación negativa entre el grosor medio de las zonas 1 y 2 con variables de la cabeza del nervio que se asocian a mayor riesgo de desarrollo y progresión del glaucoma como son la relación excavación papila y el cup shape measure^{100 101 102}. Esto es coincidente con el estudio ya mencionado previamente de Sáenz- Francés et al en el cual se pudo concluir que determinadas variables derivadas de la segmentación corneal (grosor corneal medio de las áreas IV y VI) se relacionaban con un riesgo aumentado de GPAA. Además de evaluar la correlación entre córnea y nervio, se construyeron sendos modelos de regresión lineal para determinar la influencia de las variables corneales sobre las variables de la cabeza del nervio óptico, ajustando dicha influencia por el tamaño del disco óptico, la edad y el sexo.

En nuestro estudio las correlaciones con significación estadística resultaron independientes del tamaño del disco. El tamaño de la papila es uno de los parámetros de mayor influencia en la interpretación de los resultados relativos al análisis de la cabeza del nervio óptico. La gran variabilidad interindividual que puede presentar el tamaño del disco óptico es una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma¹⁰³.

Si nos centramos en los grosores corneales de la media periferia y de la periferia corneal (zonas 3,4,5 y 6), nos damos cuenta que ninguno de estos anillos muestra relación con los parámetros de la cabeza del nervio óptico salvo con el parámetro Variación de la altura de la línea de contorno (HVC). De hecho encontramos relación positiva y significativa entre zonas 4 y 5 y esta variable. Más aún, tras el análisis de regresión lineal

detectamos que el grosor medio de estas dos áreas de la córnea poseen capacidad predictora sobre el HVC, de nuevo sin que exista influencia por parte del area del disco, la edad o el sexo.

En relación con lo anterior, el HVC se define como la diferencia en altura entre el punto más elevado y el punto más deprimido de la capa de fibras nerviosas de la retina a lo largo de la línea de contorno. Esta variable tiende a disminuir cuando la pérdida de fibras es difusa y a aumentar cuando tiene lugar una pérdida focal de fibras. La importancia de este parámetro estereométrico de la papila en la evaluación del glaucoma es contradictoria según los artículos publicados al respecto; Larrosa et al¹⁰⁴ no encontraron diferencias en el HVC al comparar sujetos sanos y sujetos con glaucoma. Sin embargo Uysal et al¹⁰⁵ encontraron que tanto el HVC como el cup shape measure, el volumen del anillo como el volumen de la excavación eran capaces de discriminar entre ojos con glaucoma y ojos normales, aunque esta capacidad no se mantenía al estratificar la muestra según el tamaño del disco óptico¹⁰⁶ a diferencia de lo que sucede en nuestro caso en el cual, insistimos, en la ausencia de influencia de dicho tamaño.

En vista de los resultados de los análisis de regresión lineal descritos, nos planteamos dar un paso más a fin de comprobar que efecto tendría sobre el rendimiento diagnóstico del HRT la introducción de las variables corneales obtenidas con nuestro modelo de segmentación.

Es bien sabido que el gold estándar para el diagnóstico estructural de glaucoma continúa siendo a día de hoy la valoración estereoscópica de la cabeza del nervio óptico por parte de un oftalmólogo especialista en glaucoma^{107 108}. Sin embargo la precisión atribuida a los expertos cuando evalúan la cabeza del nervio óptico es de lejos mucho mayor que la que puedan alcanzar los oftalmólogos generales en la práctica clínica diaria.

Añadido a esto hay que tener en cuenta que el acceso a las fotografías estereoscópicas de la cabeza del nervio no es algo que esté al alcance de cualquier consulta de oftalmología. Es de sobra conocido que para realizar un diagnóstico correcto de glaucoma debe llevarse a cabo una evaluación de la cabeza del nervio óptico junto con una valoración cuidadosa del campo visual, una medida de la PIO y del GCT y todo ello integrarlo en un examen oftalmológico completo y exhaustivo. Por eso está ampliamente extendido en la práctica clínica diaria la utilización de sistemas electrónicos que nos proporcionan un análisis estructural de la cabeza del nervio óptico y de la CFNR con la finalidad de ayudarnos en el diagnóstico del glaucoma, especialmente en aquellos casos más incipientes que son los que suelen generar más dudas.

Es por ello que en los últimos años hemos sido testigos de un impresionante desarrollo tecnológico en el campo del análisis estructural de la cabeza del nervio óptico, y esto ha derivado en la aparición en el mercado de numerosos aparatos de diagnóstico tales como el láser confocal de barrido (HRT) o el tomógrafo de coherencia óptica en sus diversas variantes. Sea como fuere no debemos olvidar que a pesar de los sofisticados programas de análisis que incorporan estos aparatos y de que su utilidad como herramientas diagnósticas auxiliares es incuestionable, ninguno de ellos proporciona resultados patognomónicos de glaucoma ni se han revelado como superiores al actual Gold standard.

El HRT ha demostrado ser un instrumento destacado para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma ya que, además de la eficacia conocida del MRA y GPS, es una excelente fuente de imágenes del nervio óptico así como de la capa de fibras nerviosas de la retina. El uso del HRT no reemplaza el examen clínico pero si que facilita el diagnóstico y manejo del glaucoma dependiendo claro está de la experiencia del observador; y está adquiriendo cada vez un papel más importante en la evaluación de la

progresión¹⁰⁹. Sánchez-Galeana et al¹¹⁰ observó una sensibilidad global media que oscilaba entre el 64% y el 75% y una especificidad media que oscilaba entre el 68% y el 80%.

Otro aspecto que concierne al HRT y específicamente al MRA es el hecho de que el resultado de este análisis depende no solo de las imágenes obtenidas y de las que se derivaran más tarde los parámetros estereométricos de la cabeza del nervio óptico, sino que también depende de la línea de contorno que el examinador ha de colocar alrededor de la imagen del nervio óptico; lógicamente esto se lleva a cabo siguiendo un criterio subjetivo, es decir, el examinador coloca la línea de contorno sobre la imagen que proporciona el aparato en los límites de la papila que él considere que son correctos. Este hecho ha sido objeto de numerosos análisis, en los que se ha podido comprobar que una modificación en la colocación de la línea de contorno puede tener impacto en el resultado final del análisis de los parámetros estereométricos, aunque no llega a alcanzar significación estadística. Es más, la nueva versión del HRT (HRT III) que incorpora el nuevo sistema de análisis GPS, el cual realiza su análisis de forma independiente a la línea de contorno trazada por el examinador, y que basa sus resultados en el análisis de la morfometría de la ONH y de la CFNR peripapilar no ha alcanzado una fiabilidad mayor que el MRA¹¹¹. Ferreras et al¹¹² ha observado que la clasificación global MRA tiene una sensibilidad del 73.9% y una especificidad del 91.5%, mientras que la clasificación global del GPS tiene una sensibilidad del 58.2% y una especificidad del 94.4%. En este estudio también detectaron que el GPS tiene una sensibilidad ligeramente mayor que el MRA, aunque menos especificidad cuando el daño en el campo visual es más leve; también que el MRA tiene la mejor capacidad discriminatoria en casos de glaucoma moderado y severo. Pusieron también de manifiesto que tanto el GPS como el MRA tienen menor

sensibilidad aunque mayor especificidad cuando el disco óptico es de pequeño tamaño (<1.7 mm) si lo comparamos con discos medios y grandes¹¹³.

Sin embargo, los resultados anteriores están lejos de ser homogéneos. De hecho Healey et al¹¹⁴ encontraron que la sensibilidad del MRA fue de 64.1%, y la especificidad de 85.7%, encontraron un valor predictivo positivo para detectar glaucoma de 21%, y un valor predictivo negativo de 97.6%. Ellos destacan el hecho de que al introducir en el análisis los casos border-line la sensibilidad mejora hasta el 87.0%, aunque a costa de la especificidad, que empeora hasta el 70.6%. Y, lo que es más, conforme aumenta el tamaño del disco óptico, cae la especificidad mientras que aumentan la sensibilidad.

Andersson et al¹¹⁵ han reportado que los resultados de los estudios en los que se compara MRA y GPS son hasta cierto punto conflictivos, particularmente en lo relativo a la sensibilidad y sobre todo por la clara influencia del tamaño del disco. De todos los estudios publicados cerca de un 30% muestran una sensibilidad significativamente mejor o ligeramente mejor para el MRA, cerca de un 50% indican mejor sensibilidad con el GPS y el restante 20% demuestran sensibilidad similar con ambos métodos. Si tenemos en cuenta la especificidad la mayoría de los estudios publicados coinciden en mostrar al MRA como método de análisis superior al GPS. Sin embargo si tenemos en cuenta la sensibilidad el GPS se muestra más eficaz y esto lo convertiría en una técnica con mayor utilidad en el campo del screening del glaucoma¹¹⁶. Como resumen diremos que en la literatura podemos encontrar resultados heterogéneos en cuanto a la exactitud diagnóstica del HRT.

Como ya se ha comentado previamente en esta discusión, existen evidencias científicas acerca de que los pacientes con glaucoma tienden a tener corneas más finas; y también evidencias de que el grosor corneal parece que actúa como factor de riesgo independiente para el desarrollo de glaucoma. Sin embargo, resulta sorprendente la

enorme atención científica que acapara el análisis de la cabeza del nervio óptico y el análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina en contraposición a lo que ocurre con el análisis de las características estructurales de la córnea, ya que el número de estudios que centran su atención en la relación córnea-glaucoma son más bien escasos.

Existen varios estudios publicados en los que se ha desarrollado y utilizado un modelo de segmentación corneal que se compone de anillos corneales centrados en el ápex, con el que se han analizado las diferencias existentes entre la córnea de sujetos sanos y la de sujetos con glaucoma observándose numerosas diferencias entre ellas^{117 118}¹¹⁹; El modelo de segmentación corneal propuesto, no siendo en sí mismo una prueba diagnóstica de glaucoma *ad hoc* exhibe una no desdeñable capacidad para diagnosticar esta entidad (sensibilidad 67,7% y especificidad 65,5%). Este mismo modelo es el que hemos reproducido nosotros para la realización de este estudio.

Visto que por sí solo el modelo de segmentación corneal posee cierta capacidad diagnóstica de glaucoma, en el 3º objetivo de este trabajo, nos planteamos comprobar si la adición de las variables de este modelo a la evaluación de la CNO, al resultado del MRA y al del GPS, respectivamente, podrían mejorar su rendimiento diagnóstico; además, incluimos como variables de control la edad, el sexo y, especialmente por las razones antes mencionadas, el tamaño del disco. Así pudimos demostrar en primer lugar que los tres métodos de análisis de la cabeza del nervio óptico evaluados, a saber, estereofotografías, MRA y GPS, son métodos con capacidad significativa de discriminación entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma. En segundo lugar, que los tres métodos evaluados incrementan de manera significativa su rentabilidad diagnóstica al introducir en el modelo los parámetros corneales del modelo de segmentación. Por último, comprobamos si la eficacia diagnóstica de cada uno de estos modelos podía estar influenciada por el estadio del glaucoma objetivando que esta rentabilidad diagnóstica

mejorada por los parámetros corneales se ve influenciada por el estadio evolutivo de la enfermedad de manera que cuanto más avanzado se encuentre el glaucoma mayor la precisión diagnóstica.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, a día de hoy no existe ningún estudio similar al nuestro publicado en la literatura, por tanto nos resulta imposible comparar nuestros resultados. Un estudio ha publicado recientemente como la evaluación de múltiples parámetros del HRT utilizando el método de Random Forest consigue realizar diagnósticos precisos de glaucoma incluso más fiables que los proporcionados por MRA y GPS¹²⁰.

Llegados a este punto lo que nos planteamos son cuestiones tales como si existe o no alguna característica estructural inherente a la córnea de pacientes glaucomatosos que permita diferenciarla de aquella de sujetos sanos; y, de existir, restaría por definir si esta diferencia es primaria u ocurre como consecuencia de la propia enfermedad. Dar respuesta a tales cuestiones trasciende el ámbito eminentemente clínico del presente trabajo. Así, estas cuestiones, junto con la verificación de su reproducibilidad en otros grupos étnicos o el efecto de otros patrones de segmentación corneal deberán analizarse en futuros estudios y sus resultados podrían repercutir en la consecución de un mejor diagnóstico de glaucoma, más sencillo e incluso en estadios más precoces de la enfermedad y de esta manera ayudar a evitar el mayor número posible de casos de ceguera.

En resumen, y para terminar, con este estudio se abre el camino de futuras investigaciones que pretendan evaluar la influencia exacta de la córnea en la aparición y desarrollo del glaucoma, así como la utilidad de su análisis en la obtención de un diagnóstico más preciso y precoz de la enfermedad.

CONCLUSIONES

1. Existe relación negativa entre el grosor corneal central y paracentral y la relación excavación-papila, de manera que a mayor grosor corneal, menor tiende a ser el tamaño de la excavación en relación al tamaño del disco.
2. Existe relación negativa entre el grosor de la zona central de la córnea (zonas I y II) con el parámetro cup shape measure.
3. Existe relación positiva entre el grosor corneal de zonas periféricas (zonas IV y V) y el parámetro height variation contour, de manera que a mayor grosor corneal mayor la asimetría en el grosor peripapilar de la capa de fibras nerviosas de la retina.
4. La incorporación de las variables de grosor obtenidas en el modelo de segmentación corneal propuesto, mejora la capacidad diagnóstica de un observador experimentado analizando estereofotografías de la cabeza del nervio óptico así como las capacidades diagnósticas de los sistemas de análisis que incorpora el HRT: Moorfields Regression Analysis y Glaucoma Probability Score.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ America Academy of Ophthalmology Glaucoma; 2005.
- ² Reskinoff S, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organization 2004; 82:844-851
- ³ 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.
- ⁴ Wilson JMG, Junger F. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers. Geneva: World Health Organization; 1968
- ⁵ Kass MA et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. Arch Ophthalmol 2002; 120:701-713.
- ⁶ Heijl A et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trials. Arch Ophthalmol 2002;120:1268-79.
- ⁷ Sommer A, Tielsch JM, and in reply Leske MC, Wu SY. Risk factors for open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1996; 114: 235.
- ⁸ Xu S, Jiao Q, Cheng Y, Sun J, Lu Q, Zhong Y. Short-Term Reproducibility of Twenty-Four-Hour Intraocular Pressure Curves in Untreated Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. PLoS One. 2015 Oct 14;10(10).
- ⁹ De Smedt S. Noninvasive intraocular pressure monitoring: current insights. Clin Ophthalmol. 2015 Jul 30;9:1385-92.
- ¹⁰ Tan S, Yu M, Baig N, Chan PP, Tang FY, Tham CC. Circadian Intraocular Pressure Fluctuation and Disease Progression in Primary Angle Closure Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Jul;56(8):4994-5005.

¹¹ Tojo N, Hayashi A, Otsuka M, Miyakoshi A. Fluctuations of the Intraocular Pressure in Pseudoexfoliation Syndrome and Normal Eyes Measured by a Contact Lens Sensor.

J Glaucoma. 2015 Jun 5

¹² Sit AJ. Intraocular pressure variations: causes and clinical significance Can J Ophthalmol. 2014 Dec;49(6):484-8.

¹³ Naito T¹, Yoshikawa K², Mizoue S³, Nanno M⁴, Kimura T⁵, Suzumura H⁶, Shiraga F¹. Relationship between progression of visual field defect and intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. Clin Ophthalmol. 2015 Jul 23;9:1373-8.

¹⁴ Khachatryan N, Medeiros FA, Sharpsten L, Bowd C, Sample PA, Liebmann JM, Girkin CA, Weinreb RN, Miki A, Hammel N, Zangwill LM. The African Descent and Glaucoma Evaluation Study (ADAGES): predictors of visual field damage in glaucoma suspects. Am J Ophthalmol. 2015 Apr;159(4):777-87.

¹⁵ Shimmyo M et al. Intraocular pressure, Goldman applanation tension, corneal thickness and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics and African americans. Am J ophthalmol 2003; 136849. 603-13

¹⁶ Wang SY¹, Melles R, Lin SC. The impact of central corneal thickness on the risk for glaucoma in a large multiethnic population. J Glaucoma. 2014 Dec;23(9):606-12.

¹⁷ Burgoyne CF et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. Prog Retin Eye Res 2005;24:39-73

¹⁸Kang MH, Law-Davis S, Balaratnasingam C, Yu DY. Sectoral variations in the distribution of axonal cytoskeleton proteins in the human optic nerve head. *Exp Eye Res.* 2014 Nov;128:141-50.

¹⁹Wang B, Nevins JE, Nadler Z, Wollstein G, Ishikawa H, Bilonick RA, Kagemann L, Sigal IA, Grulkowski I, Liu JJ, Kraus M, Lu CD, Hornegger J, Fujimoto JG, Schuman JS. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Dec 19;54(13):8270-4.

²⁰ Wu Z, Xu G, Weinreb RN, Yu M, Leung CK. Optic Nerve Head Deformation in Glaucoma: A Prospective Analysis of Optic Nerve Head Surface and Lamina Cribrosa Surface Displacement. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1317-29.

²¹ Lee EJ, Kim TW, Kim M, Kim H. Influence of lamina cribrosa thickness and depth on the rate of progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology.* 2015 Apr;122(4):721-9.

²² Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol.* 1993 15;115:592-6.

²³ Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 367-408

²⁴ Martínez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, Benitez del Castillo JM, Wasfi M, Garcia-Sanchez J. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and Goldmann tonometry. *Ophthalmology* 2006; 113: 2156-2162.

²⁵ Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas de oftalmología clínica. Madrid: Ediciones Harcourt, S. A; 2004: 6.2-6.7.

- ²⁶ Fawcett DW. Tratado de histología. Madrid: Interamericana, División de McGraw-Hill; 1995: 950-955.
- ²⁷ Ehler N et al. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol* 1975; 53(1): 34-43
- ²⁸ Felteng N et al. Correlation between central corneal thickness, applanation tonometry and direct intracameral readings. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(1): 85-87
- ²⁹ Gordon MO et al. Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714-20
- ³⁰ Pfeiffer N et al. Central corneal thickness in the european glaucoma prevention study. *Ophthalmology* 2007;114:454-459
- ³¹ Moreno-Montañés J, Maldonado MJ, García N, Mendiluce L, García-Gómez PJ, Seguí-Gómez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:968-74.
- ³² Wasielica-Poslednik J, Butsch C, Lampe C, Elflein H, Lamparter J, Weyer V, Pitz S. Comparison of Rebound Tonometry, Perkins Applanation Tonometry and Ocular Response Analyser in Mucopolysaccharidosis Patients. *PLoS One*. 2015 Aug 28;10
- ³³ Dabasia PL¹, Fidalgo BR¹, Edgar DF¹, Garway-Heath DF², Lawrenson JG³ Diagnostic Accuracy of Technologies for Glaucoma Case-Finding in a Community Setting. *Ophthalmology*. 2015 Sep 24.
- ³⁴ Liu J. et al. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(1): 146-155
- ³⁵ Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(1):156-162

- ³⁶ Gunvant P, Broadway DC, Watkins RJ. Repeatability and reproducibility of the BVI ultrasonic Pachymeter. *Eye* 2003; 17: 825-828.
- ³⁷ Beutelspacher SC, Serbecic N, Scheuerle AF. Assessment of central corneal thickness using OCT, ultrasound, optical low coherence reflectometry and Scheimpflug pachymetry. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21: 132-137.
- ³⁸ Nam SM, Im CY, Lee HK, Kim EK, Kim TI, Seo KY. Accuracy of RTVue optical coherence tomography, Pentacam, and ultrasonic pachymetry for the measurement of central corneal thickness. *Ophthalmology*. 2010;117:2096-2103.
- ³⁹ Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:367-408.
- ⁴⁰ Williams R, Fink BA, King-Smith PE, Mitchell GL. Central corneal thickness measurements: using an ultrasonic instrument and 4 optical instruments. *Cornea* 2011 Nov; : 1238-1243.
- ⁴¹Gorgun E, Yenerel NM, Dinc UA, Oncel B, Kucumen RB, Oral D, Ciftci F. Comparison of non-contact methods for the measurement of central corneal thickness. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011; 42: 400-407.
- ⁴² Gorgun E, Yenerel NM, Dinc UA, Oncel B, Kucumen RB, Oral D, Ciftci F. Comparison of non-contact methods for the measurement of central corneal thickness. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011; 42: 400-407.
- ⁴³ Li H, Leung CK, Wong L, et al. Comparative study of central corneal thickness measurement with slit-lamp optical coherence tomography and Visante optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2008;115:796-801.

- ⁴⁴ Li Y, Tang M, Zhang X, Salaroli CH, Ramos JL, Huang D. Pachymetric mapping with Fourier-domain optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36: 826-831.
- ⁴⁵ Jonascheit S, Doughty MJ. Repeatability of central corneal thickness measures by Orbscan pachymetry for right and left eyes. *Eye Contact Lens* 2009; 35: 20-25.
- ⁴⁶ Paul T, Lim M, Starr CE, Lloyd HO, Coleman DJ, Silverman RH. Central corneal thickness measured by the Orbscan II system, contact ultrasound pachymetry, and the Artemis 2 system. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1906-1912.
- ⁴⁷ Wegener A, Laser H. Image analysis and Scheimpflug photography of anterior segment of the eye--a review. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001; 218: 67-77.
- ⁴⁸ Huebscher H, Fink W, Steinbrück D, Seiler T. Scheimpflug records without distortion--a mythos? *Ophthalmic Res* 1999; 31: 134-139.
- ⁴⁹ Arthur SN. Agreement in assessing cup-to-disc ratio measurements among stereoscopic optic nerve head photographs, HRT and stratus OCT. *J. Glaucoma* 2006;15(3):183-189
- ⁵⁰ Jampel HD. Test-retest variability in structural and functional parameters of glaucoma damage in the glaucoma imaging longitudinal study. *J Glaucoma* 2006;15(2):152-157
- ⁵¹ Sihota R. Variables affecting test-retest variability of HRT. Stereometric parameters. *J Glaucoma* 2002;11(4):321-328
- ⁵² Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al. The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol* 2004;137:219-27
- ⁵³ Garway-Heath DF. Inter and intraobserver variation in the analysis of optic disc images: comparison of the HRT and computer assisted planimetry. *Br J Ophthalmol* 1999;83(6):664-669

- ⁵⁴ Hatch WV, Trope GE, Buys YM, Macken P, Etchells EE, Flanagan JG. Agreement in assessing glaucomatous discs in a clinical teaching setting with stereoscopic disc photographs, planimetry, and laser scanning tomography. *J Glaucoma* 1999;8:99-104.
- ⁵⁵ Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol*. 1983;118:166–191
- ⁵⁶ Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993;38(1):1-30
- ⁵⁷ Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993;115(5):592-596
- ⁵⁸ Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44(5):367-408
- ⁵⁹ Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Math Biol* 1999;61(3):551-572
- ⁶⁰ Gunvant P, O’Leary DJ, Baskaran M, Broadway DC, Watkins RJ, Vijaya L. Evaluation of tonometric correction factors. *J Glaucoma* 2005;14(5):337-343
- ⁶¹ Park SJ, Ang GS, Nicholas S, Wells AP. The effect of thin, thick, and normal corneas on Goldmann intraocular pressure measurements and correction formulae in individual eyes. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):443-9.
- ⁶² Rüfer F, Westphal S, Erb C. Comparison of central and peripheral corneal thicknesses between normal subjects and patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224: 636-640.

⁶³ Jordan JF, Joergens S, Dinslage S, Dietlein TS, Krieglstein GK. Central and paracentral corneal pachymetry in patients with normal tension glaucoma and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 177-182.

⁶⁴ Amaral WO, Teixeira RM, Alencar LM, Cronemberger S, Calixto N. Central and peripheral corneal thickness: influence on the iop measurement by Tonopen. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69: 41-45.

⁶⁵ Mohamed-Noor J, Bochmann F, Siddiqui MA, Atta HR, Leslie T, Maharajan P, Wong YM, Azuara-Blanco A. Correlation between corneal and scleral thickness in glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18: 32-36.

⁶⁶ Martínez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, et al. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and Goldmann tonometry. *Ophthalmology*.2006;113:2156 – 2162.

⁶⁷ Herdener S, Hafizovic D, Pache M, Lautebach S, Funk J. Is the PASCAL-Tonometer suitable for measuring intraocular pressure in clinical routine? long- and short-term reproducibility of dynamic contour tonometry. *Eur J Ophthalmol*.2008;18:39 – 43.

⁶⁸ Herdener S, Pache M, Lautebach S, Funk J. Dynamic contour tonometry (DCT) versus Goldmann applanation tonometry (GAT): a comparison of agreement and reproducibility. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.2007;245:1027–1030.

⁶⁹ Realini T, Weinreb RN, Hobbs G. Correlation of intraocular pressure measured with Goldmann and dynamic contour tonometry in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma*.2009;18:119 –123.

⁷⁰ Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology*.1995;102:1810 –1812.

⁷¹Chatterjee A, Shah S, Bessant DA, et al. Reduction in intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy: correlation with pre-treatment myopia. *Ophthalmology*.1997;104:355–359.

⁷² Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, et al. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1137–1141.

⁷³ Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*.2002;120:701–713

⁷⁴ Herdon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004;122(1):17-21

⁷⁵ Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:714–720

⁷⁶ Jung KI, Jung Y, Park KT, Park CK. Factors affecting plastic lamina cribrosa displacement in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Nov 4;55(12):7709-15.

⁷⁷ Brandt JD. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for POAG. *Ophthalmology* 2012;119:437-42

⁷⁸ Coste V, Schweitzer C, Paya C, Touboul D, Korobelnik JF Evaluation of corneal biomechanical properties in glaucoma and control patients by dynamic Scheimpflug corneal imaging technology. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Jun;38(6):504-13.

⁷⁹ Prata TS, Lima VC, Guedes LM, et al. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40:682–688.

⁸⁰ Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:3262–3268.

⁸¹ Abitbol O, Bouden J, Doan S, et al. Corneal hysteresis measured with the ocular response analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:116–119.

⁸² Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol* 2007; 52 Suppl 2:S109–S114.

⁸³ Hussnain SA, Alsberge JB, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM. Change in corneal hysteresis over time in normal, glaucomatous and diabetic eyes. *Acta Ophthalmol*. 2015 Apr 28.

⁸⁴ Iester M¹, Telani S, Frezzotti P, Manni G, Uva M, Figus M, Perdicchi A; Italian Glaucoma Register. Differences in central corneal thickness between the paired eyes and the severity of the glaucomatous damage. *Eye (Lond)*. 2012 Nov;26(11):1424-30.

⁸⁵ Wang SY, Melles R, Lin SC. The impact of central corneal thickness on the risk for glaucoma in a large multiethnic population. *J Glaucoma*. 2014 Dec;23(9):606-12.

⁸⁶ Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Suh MH, Kim H. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Mar;251(3):847-54. Lamina cribrosa thickness is not correlated with central corneal thickness or axial length in healthy eyes: central corneal thickness, axial length, and lamina cribrosa thickness.

⁸⁷ Ren R, Li B, Gao F, Li L, Xu X, Wang N, Jonas JB. Central corneal thickness, lamina cribrosa and peripapillary scleral histomorphometry in non-glaucomatous Chinese eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Nov;248(11):1579-85.

⁸⁸Jonas JB, Hayreh SS, Tao Y. Arch Ophthalmol. 2009 Oct;127(10):1395-6. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa and peripapillary sclera in monkeys.

⁸⁹Kwun Y, Han JC, Kee C. Comparison of lamina cribrosa thickness in normal tension glaucoma patients with unilateral visual field defect. Am J Ophthalmol. 2015 Mar;159(3):512-8.

⁹⁰ Cankaya AB¹, Elgin U, Batman A, Acaroglu G. Relationship between central corneal thickness and parameters of optic nerve head topography in healthy subjects. Eur J Ophthalmol. 2008 Jan-Feb;18(1):32-8.

⁹¹ Pakravan M, Parsa A, Sanagou M, Parsa CF. Central corneal thickness and correlation to optic disc size: a potential link for susceptibility to glaucoma. Br J Ophthalmol 2007;91(1):26-28

⁹² Kourkoutas D, Georgopoulos G, Maragos A, Apostolakis I, Tsekouras G, Karanasiou IS, Papaconstantinou D, Iliakis E, Moschos M. New nonlinear multivariable model shows the relationship between central corneal thickness and HRTII topographic parameters in glaucoma patients. Clin Ophthalmol 2009;3:313-323

⁹³ Abe H, Shirakashi M, Tsutsumi T, Araie M, Tomidokoro A, Iwase A, Tomita G, Yamamoto T; Tajimi Study Group. Laser scanning tomography of optic discs of the normal Japanese population in a population based setting. Ophthalmology 2009;116(2):223-230

⁹⁴ Terai N, Spoerl E, Pillunat LE, Kuhlisch E, Schmidt E, Boehm AG. The relationship between central corneal thickness and optic disc size in patients with primary open-angle glaucoma in a hospital-based population. Acta Ophthalmol 2011;89(6):556-559

⁹⁵Hawker MJ, Edmunds MR, Vernon SA, Hillman JG, MacNab HK. The relationship between central corneal thickness and the optic disc in an elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Eye(Lond)* 2009;23(1):56-62

⁹⁶ Saenz-Frances F, Garcia-Feijó J, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martinez de la Casa JM, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernández C, Santos-Bueso E, Reche-Frutos J, Garcia-Sánchez J. Comparing corneal variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3683-3688

⁹⁷ F. Saénz-Frances, L. Jañez, L. Borrego-Sanz et al., “Effect of corneal morphometry on dynamic contour and goldmann applanation tonometry,”*Journal of Glaucoma*,vol.22,no.5,pp.380–383, 2013.

⁹⁸ Wu RY, Zheng YF, Wong TY, Cheung CY, Loon SC, Chauhan BC, Aung T. Relationship of central corneal thickness with optic disc parameters: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1320-1324

⁹⁹ Kim JM¹, Park KH, Kim SH, Kang JH, Cho SW. The relationship between the cornea and the optic disc. *Eye (Lond)*. 2010 Nov;24(11):1653-7.

¹⁰⁰Saarela V, Airaksinen PJ. Heidelberg retina tomograph parameters of the optic disc in eyes with progressive retinal nerve fibre layer defects. *Acta Ophthalmol* 2008;86(6):603-608

¹⁰¹ Oddone F, Centofanti M, Rossetti L, Iester M, Fogagnolo P, Capris E, Manni G. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology* 2008;115(8):1358-1365

¹⁰² Ferreras A, Pablo LE, Larrosa JM, Polo V, Pajarín AB, Honrubia FM. Discriminating between normal and glaucoma-damaged eyes with the Heidelberg Retina Tomograph 3. *Ophthalmology* 2008;115(5):775-781.

- ¹⁰³ Lester M¹, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology*. 1997 Mar;104(3):545-8.
- ¹⁰⁴ Larrosa JM, Polo V, Pérez-Iñigo A, Ferreras A, García-Feijó J, Antón A, Honrubia FM. Optic nerve head parameters as measured by confocal scanning laser (Heidelberg Retina Tomograph II) in normal, ocular hypertensive and glaucomatous subjects. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83(7):407-415
- ¹⁰⁵ Uysal Y, Bayer A, Erdurman C, Kiliç S. Sensitivity and specificity of Heidelberg Retinal Tomography II parameters in detecting early and moderate glaucomatous damage: effect of disc size. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35(2):113-118
- ¹⁰⁶ Garudadri CS, Rao HL, Parikh RS, Jonnadula GB, Selvaraj P, Nutheti R, Thomas R. Effect of optic disc size and disease severity on the diagnostic capability of glaucoma imaging technologies in an Indian population. *J Glaucoma* 2012;21(7):475-480
- ¹⁰⁷ J.M.Martinez-De-La-Casa, F.Saenz-Frances, A.M.FernandezVidal et al., "Agreement between slit lamp examination and optical coherence tomography in estimating cup-disc ratios," *European Journal of ophthalmology*, vol.18, no.3, pp.423–428, 2008.
- ¹⁰⁸ H. Saito, T. Tsutsumi, A. Iwase, A. Tomidokoro, M. Araie, "Correlation of disc morphology quantified on stereophotographs to results by Heidelberg Retina Tomograph II, GDx variable corneal compensation, and visual field tests, *Ophthalmology* 2010;117(2):282–289. [Ophthalmology](#). 2010 Feb;117(2):282-9
- ¹⁰⁹ Hoffmann EM. Value of Heidelberg retinal tomography in glaucoma diagnostics. *Ophthalmologie*. 2015 Aug;112(8):646-53.
- ¹¹⁰ C.Sanchez-Galeana, C.Bowd, E.Z.Blumenthal, P.A.Gokhale, L. M. Zangwill, and R. N. Weinreb, Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108(10): 1812–1818.

¹¹¹ M. Iester, V. Mariotti, F. Lanza, and G. Calabria, “The effect of contour line position on optic nerve head analysis by Heidelberg Retina Tomograph,” *European Journal of Ophthalmology* 2009;19(6): 942–948.

¹¹² A. Ferreras, A. B. Pajarín, V. Polo, J. M. Larrosa, L. E. Pablo, and F. M. Honrubia, “Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis,” *Ophthalmology* 2007;114(11):1981–1987.

¹¹³ M. Iester, F. S. Mikelberg, and S. M. Drance, “The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph,” *Ophthalmology* 1997;104(3):545–548.

¹¹⁴ P. R. Healey, A. J. Lee, T. Aung, T. Y. Wong, and P. Mitchell. Diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph for glaucoma: a population-based assessment. *Ophthalmology* 2010;117(9): 1667–1673.

¹¹⁵ S. Andersson, A. Heijl, and B. Bengtsson, “Optic disc classification by the Heidelberg Retina Tomograph and by physicians with varying experience of glaucoma. *Eye* 2011;25(11):1401–1407.

¹¹⁶ Maslin JS, Mansouri K, Dorairaj SK. HRT for the Diagnosis and Detection of Glaucoma Progression. *Open Ophthalmol J.* 2015 May 15;9:58-67.

¹¹⁷ F. Saenz-Frances, L. Jañez, L. Borrego-Sanz et al., “Characterization of the thickness of different corneal zones in glaucoma: effect on dynamic contour, Goldmann and rebound tonometries,” *Acta ophthalmologica* 2013;91(8):620–627.

¹¹⁸ F. Saenz-Frances, R. Garcia-Catalan, M. Jerez-Fidalgo et al. Comparison of Goldmann applanation and dynamic contour tonometry measurements: effects of corneal morphometry, *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2011;86(9):287–291.

¹¹⁹ F. Sáenz-Frances, E. González-Pastor, L. Borrego-Sanz et al. Comparing central corneal thickness measured using ultrasound pachymetry and the Pentacam in healthy

subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Journal Francais d'Ophthalmologie* 2012;35(5):333–337.

¹²⁰Asaoka R¹, Iwase A, Tsutsumi T, Saito H, Otani S, Miyata K, Murata H, Mayama C, Araie M. Combining multiple HRT parameters using the 'Random Forests' method improves the diagnostic accuracy of glaucoma in emmetropic and highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 17;55(4):2482-90.