

**“EVALUACIÓN DE LA CABEZA DEL  
NERVIO ÓPTICO MEDIANTE LÁSER  
CONFOCAL DE BARRIDO  
(HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH  
II) EN LAS FASES INICIALES DEL  
GLAUCOMA”**

**Tesis doctoral**

**María Aránzazu Pérez Iñigo**

**Hospital Universitario Miguel Servet**

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET  
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA  
Prof. Dr. F. M. HONRUBIA LÓPEZ

**“EVALUACIÓN DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO  
MEDIANTE LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO  
(HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH II) EN LAS  
FASES INICIALES DEL GLAUCOMA”**

Trabajo de investigación presentado por

D<sup>a</sup>. María Aránzazu Pérez Iñigo

para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Octubre de 2004

Zaragoza

D. FRANCISCO M. HONRUBIA LÓPEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “EVALUACIÓN DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO (HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH II) EN LAS FASES INICIALES DEL GLAUCOMA” que presenta D<sup>a</sup> MARÍA ARÁNZAZU PÉREZ IÑIGO, Licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, ha sido llevado a cabo en dicho Servicio de Oftalmología bajo mi dirección, no existiendo impedimento para su defensa como Tesis Doctoral.

En Zaragoza, a 14 de Octubre de 2004.

Fdo. Prof. Francisco M. Honrubia López

D. JOSÉ M. LARROSA POVES, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

D. VICENTE POLO LLORENS, Doctor en Medicina y Cirugía y Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

Certifican:

Que el trabajo de investigación titulado “EVALUACIÓN DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO MEDIANTE LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO (HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH II) EN LAS FASES INICIALES DEL GLAUCOMA” que presenta D<sup>a</sup> MARÍA ARÁNZAZU PÉREZ IÑIGO, Licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, ha sido llevado a cabo en dicho Servicio de Oftalmología bajo nuestra dirección, no existiendo impedimento para su defensa como Tesis Doctoral.

En Zaragoza, a 14 de Octubre de 2004.

Fdo. D. José M. Larrosa Poves      Fdo. D. Vicente Polo Llorens



A Eduardo.

A mi familia.

## AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer el esfuerzo realizado para llevar a cabo este proyecto a un grupo de personas excepcionales.

Al Profesor Honrubia, por la confianza que depositó en mí desde el primer momento, por su constante apoyo, y estímulo en todas las fases del trabajo.

Al Dr. Larrosa por su inestimable ayuda en todo momento, por su paciencia y su dedicación y al Dr. Polo por sus continuos estímulos, por su tutela y gran apoyo científico.

Mi gratitud al Dr. Ferreras por su importante ayuda en la fase de recogida de datos de esta Tesis.

A todos los compañeros y también amigos del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, por todos los momentos que hemos compartido a lo largo de mi formación como especialista y que espero sigamos compartiendo en el futuro.

“ Estudiad como si fuerais a vivir siempre, vivid como si fuerais a morir mañana”.

San Isidoro de Sevilla.

# ÍNDICE

<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.</b>	<b>1</b>
<b>2. HIPÓTESIS.</b>	<b>5</b>
2.1 Hipótesis conceptual.	6
2.2 Hipótesis operativa.	6
2.3 Objetivos concretos.	6
<b>3.INTRODUCCIÓN .</b>	<b>8</b>
3.1 Glaucoma crónico simple.	9
3.1.1. Definición de glaucoma.	9
3.1.2. Epidemiología.	10
3.1.3. Curso natural de la enfermedad.	11
3.1.3.1. Papila óptica normal.	13
3.1.3.2. Papila óptica en el glaucoma.	15
3.1.3.3. Pérdida glaucomatosa de campo visual.	18
3.1.4. Factores de riesgo.	19
3.2. Parámetros de sospecha glaucomatosa. Diagnóstico precoz.	24
3.2.1. Perimetría Automatizada Convencional.	24
3.2.2. Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta (PALOC).	26
3.2.3. Perimetría de Duplicación de Frecuencia (PDF).	27
3.2.4. Estudios sobre Potencial Evocado Visual (PEV) y Electrorretinograma (ERG).	29
3.2.5. Estudios sobre la visión del color y sensibilidad al contraste.	30
3.2.6. Exploración fotográfica monocromática de la	

capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).-----	31
3.3. Evaluación clínica del nervio óptico.-----	35
3.3.1. Estudios papilares: oftalmoscopia, fotografía y planimetría. -----	35
3.3.2. Tomografía de coherencia óptica (OCT). -----	39
3.3.3. Analizador de la capa de fibras nerviosas (GDx). -----	41
3.3.4. Analizador de grosor retiniano (RTA). -----	42
3.3.5. Láser confocal de barrido. (HRT). -----	43
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO. -----</b>	<b>55</b>
4.1. Selección de la muestra para el estudio clínico. -----	56
4.1.1. Grupo Control. -----	58
4.1.2. Grupo con Hipertensión Ocular. -----	58
4.1.3. Grupo con Glaucoma. -----	59
4.2. Historia clínica y exploración oftalmológica. -----	59
4.2.1. Consentimiento informado. -----	59
4.2.2. Protocolo exploratorio. -----	60
4.3. Perimetría Automatizada Convencional. -----	63
4.3.1. Criterios de fiabilidad. -----	64
4.3.2. Criterios de anormalidad perimétrica. -----	64
4.4. Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta.(PALOC). -----	65
4.4.1. Criterios de fiabilidad. -----	66
4.4.2. Criterios de anormalidad perimétrica. -----	66
4.5. Evaluación clínica del nervio óptico. -----	67
4.6. Láser confocal de barrido. HRT. -----	68
4.6.1. Adquisición de imágenes papilares. -----	68
4.6.2. Factores de magnificación. (Queratometría y refracción). -----	70

4.6.3. Procesado de la imagen. -----	71
4.6.3.1. Delimitación del contorno papilar. -----	71
4.6.3.2. Cálculo del plano de referencia. -----	72
4.6.4. Análisis e interpretación de los resultados del estudio papilar. -----	72
4.6.4.1. Parámetros morfométricos papilares. -----	72
4.6.4.1.1. Funciones discriminantes de daño glaucomatoso. -----	76
4.6.4.2. Análisis de la distribución del anillo neuroretiniano (Base de Datos del Hospital de Moorfields ). -----	78
4.7. Metodología y test estadísticos. -----	79
4.7.1. Estadística descriptiva. -----	80
4.7.2. Pruebas de significación estadística empleadas. -----	80
4.7.3. Estudio del test. -----	81
4.7.4. Análisis de correlación. -----	82
<b>5. RESULTADOS. -----</b>	<b>83</b>
5.1. Descripción de la muestra. -----	84
5.1.1. Grupo Control. -----	84
5.1.2. Grupo con Hipertensión Ocular.-----	85
5.1.3. Grupo con Glaucoma. -----	85
5.2. Evaluación de los parámetros morfológicos papilares mediante láser confocal de barrido-HRT II-. -----	89
5.2.1. Análisis comparativo del estudio topográfico papilar entre sujetos Normales, Hipertensos oculares y Glaucomas. -	89
5.2.1.1. Grupo con Glaucoma. -----	89
5.2.1.2. Grupo con Hipertensión Ocular. -----	90
5.2.2. Parámetros estructurales en las diferentes	

subpoblaciones de Hipertensos Oculares (con o sin evidencia de daño glaucomatoso en la exploración clínica de la papila). -----	99
5.2.2.1. Subgrupo de Hipertensos Oculares (papila normal). -----	99
5.2.2.2. Subgrupo de Glaucomas pre-perimétricos. -----	100
5.2.2.3. Análisis comparativo de los parámetros estructurales papilares en las diferentes subpoblaciones de Hipertensos Oculares y Glaucomas pre-perimétricos.---	101
5.2.3. Parámetros estructurales en las subpoblaciones de Hipertensos Oculares en base a los resultados de la Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta (PALOC). -----	111
5.2.3.1. Población muestral. PALOC. -----	111
5.2.3.1.1. Subgrupo de Hipertensos Oculares con PALOC normal. -----	112
5.2.3.1.2. Subgrupo de Hipertensos Oculares con PALOC alterada.-----	112
5.2.3.1.3. Análisis comparativo de los parámetros estructurales papilares en las diferentes subpoblaciones de Hipertensos Oculares en base a los resultados de la PALOC. -----	114
5.2.4. Capacidad de discriminación entre normalidad-anormalidad de los diferentes parámetros morfológicos papilares. -----	123
5.3. Correlación de los parámetros morfológicos papilares y los índices globales de campo visual de la Perimetría Automatizada Convencional. -----	135

<b>6. DISCUSIÓN.</b> -----	<b>162</b>
6.1. Consideraciones generales. -----	163
6.2. Consideraciones sobre el Material y Método. -----	166
6.2.1. Selección de la muestra. -----	166
6.2.2. Trazado del contorno. -----	170
6.2.3. Plano de referencia. -----	171
6.3. Consideraciones sobre los resultados. -----	172
6.3.1. Estudio comparativo de las características topográficas papilares en los distintos grupos. -----	172
6.3.1.1. Comentarios sobre el estudio comparativo de las características topográficas papilares entre los sujetos Normales, Hipertensos Oculares y Glaucomas. ---	172
6.3.1.2. Comentarios sobre el estudio comparativo de las características topográficas papilares de los sujetos Normales, Hipertensos Oculares sin daño papilar, Glaucomas pre-perimétricos y Glaucomas. -----	192
6.3.1.3. Comentarios sobre el estudio comparativo de las características topográficas papilares de los sujetos Normales, Hipertensos Oculares con PALOC normal, Hipertensos Oculares con PALOC alterada y grupo de Glaucomas (con Perimetría Acromática Convencional alterada). -----	196
6.3.2. Consideraciones sobre el estudio de la capacidad de discriminación entre normalidad-anormalidad de los diferentes parámetros morfológicos papilares en los distintos grupos de sujetos. -----	201
6.3.2.1. Consideraciones generales sobre la capacidad de discriminación de daño por el HRT. -----	206

6.3.3. Consideraciones sobre la correlación de los parámetros morfológicos papilares y los índices globales de campo visual de la Perimetría Automatizada Convencional. -----	209
<b>7. CONCLUSIONES. -----</b>	<b>214</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA. -----</b>	<b>217</b>

## ABREVIATURAS Y TÉRMINOS EMPLEADOS CON FRECUENCIA

- Capa de fibras nerviosas de la retina. (CFNR)
- Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta. (PALOC)
- Analizador de la capa de fibras nerviosas. (GDx)
- Tomografía de coherencia óptica. (OCT)
- Láser confocal de barrido ó Heidelberg Retina Tomograph. (HRT)
- Presión intraocular. (PIO)
- Glaucoma primario de ángulo abierto. (GPAA)
- Organización Nacional de Ciegos Españoles. (ONCE)
- Sociedad Española de Oftalmología. (SEO)
- Dioptría. (D)
- Proporción excavación/disco. (E/D)
- Anillo neuroretiniano. (ANR)
- Diámetros de disco. (DD)
- Defecto medio. (DM)
- Desviación estándar del patrón. (PSD)
- Desviación estándar corregida del patrón. (CPSD)
- Ocular Hypertension Treatment Study. (OHTS)
- Early Manifest Glaucoma Trial. (EMGT)
- Advanced Glaucoma Intervention Study. (AGIS)
- Collaborative Normal Tension Glaucoma Study. (CNTG)
- Electrorretinograma patrón. (ERG-P)
- Potencial evocado visual. (PEV)
- Potencial evocado visual de estimulación estructurada. (PEVE)
- Sensibilidad al contraste. (S.C.)
- Perimetría de Duplicación de Frecuencia. (PDF)
- Perimetría Automatizada Convencional. (PA)
- Glaucoma Hemifield Test. (GHT)
- Analizador de grosor retiniano. (RTA)
- Cup shape measure ó índice de morfología de la excavación. (CSM)
- Función discriminante de Mikelberg. ( Función discriminante FSM)
- Función discriminante de Bathija. (Función discriminante RB)
- Hipertenso ocular. (HTO)
- Análisis de la varianza entre grupos. (ANOVA)

- Curvas de características operativas para el receptor. (ROC)
- Desviación estándar. (DE)
- Agudeza visual. (AV)
- Campo computerizado. (CC)
- Área de anillo neuroretiniano. (aANR)
- Volumen de anillo neuroretiniano. (volANR)
- Variación de la altura de contorno. (VAC)
- Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.(eCFNR)

## NORMAS DE NUMERACIÓN EMPLEADAS.

Para simplificar las notaciones empleadas se han utilizado números arábigos para fotografías, gráficos y tablas, bajo el nombre de “Figuras”, siguiendo su orden de aparición. El número de figura va precedido por el del capítulo en el que se encuentra. Se comienza nueva numeración en cada capítulo.

# **1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.**

El glaucoma es la segunda causa de pérdida visual en personas mayores de 40 años en el mundo occidental (1). La visión que se pierde es ya irrecuperable, sin embargo se puede evitar la progresión de la enfermedad por medio de un diagnóstico precoz, y un adecuado seguimiento y tratamiento.

El glaucoma es una enfermedad frecuente y grave, conocemos su historia natural y tenemos tratamientos que actuando precozmente pueden frenar su evolución antes de aparecer sus síntomas. Por estos motivos está justificada la búsqueda de métodos y tecnologías que nos ayuden con fiabilidad y de forma inocua a obtener un diagnóstico más precoz de la misma.

La investigación de nuevas técnicas para la detección y el correcto seguimiento del glaucoma ha avanzado considerablemente en los últimos años, siendo un punto de enorme interés por sus beneficios sociales y económicos. Un mejor control terapéutico de la enfermedad evitará la progresión de la misma hacia fases avanzadas, con el importante deterioro de la función visual que conlleva.

Existen diversas técnicas de valoración estructural y funcional de las fibras nerviosas, encaminadas al diagnóstico precoz del glaucoma. Desde el punto de vista estructural, destaca el estudio mediante fotografía monocromática de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), técnica de evaluación cualitativa que precisa amplia experiencia en su interpretación y unas condiciones oculares muy óptimas para su realización. Desde el punto de vista funcional, destaca la perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC), cuyos resultados y

aplicabilidad clínica se encuentran condicionados por su variabilidad inter e intratest, secundaria muchas veces a la duración de la prueba y dificultad que conlleva para el paciente su realización.

El test “gold standard” en el manejo del glaucoma, desde el punto de vista funcional, es sin duda la perimetría automatizada convencional, con el inconveniente fundamental de que los defectos son detectados cuando la pérdida de axones se sitúa en torno a un 40% de los mismos (2).

Junto a éstas y otras técnicas, la evaluación clínica de la papila óptica ha constituido uno de los pilares básicos en los que se ha apoyado el diagnóstico y manejo del sujeto glaucomatoso. La evolución natural de la enfermedad glaucomatosa determina cambios en la región intrapapilar y peripapilar de la cabeza del nervio óptico tales como la pérdida de tejido neuroretiniano, adelgazamientos focales o difusos del anillo neuroretiniano y hemorragias papilares (3), sin embargo la evaluación de todos estos cambios en la morfología papilar depende de la experiencia y subjetividad del observador. Esta circunstancia ha condicionado que durante los últimos años se haya prestado una especial dedicación al desarrollo de técnicas de evaluación objetiva y mediciones cuantitativas de las estructuras del nervio óptico, buscando una mayor precisión diagnóstica, una mejor reproducibilidad y una menor dependencia de la interpretación por parte del explorador. Dentro de esta corriente de investigación de los métodos de análisis de las estructuras neuroretinianas, las técnicas de análisis digital de imagen han mejorado sustancialmente la precisión y reproducibilidad de las mediciones buscando permitir detectar las alteraciones estructurales que acontecen en las fases más iniciales del glaucoma. Las técnicas más destacadas en este momento son: la polarimetría láser mediante el analizador de la capa de fibras nerviosas

(GDx), la tomografía de coherencia óptica (OCT), y el láser confocal de barrido Heidelberg Retina Tomograph (HRT). Es éste último método en el que vamos a centrar nuestro estudio.

## **2.HIPÓTESIS**

### **2.1 Hipótesis conceptual.**

El análisis topográfico de la cabeza del nervio óptico mediante láser confocal de barrido (HRT), permite cuantificar las alteraciones estructurales características de enfermedad glaucomatosa.

### **2.2 Hipótesis operativa.**

Existen algunos parámetros estructurales obtenidos mediante HRT de mayor poder discriminante que otros, y permitirán valorar mejor las diferencias existentes entre las poblaciones de sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomas.

### **2.3 Objetivos concretos.**

“Evaluación de la cabeza del nervio óptico mediante láser confocal de barrido (tomógrafo retiniano de Heidelberg) en las fases iniciales del glaucoma” es un estudio transversal diseñado para valorar los resultados de la exploración del nervio óptico de una muestra poblacional de sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomas, que tiene como objetivos concretos:

1. Seleccionar una muestra poblacional para la realización de un estudio transversal que incluya sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomas y llevar a cabo una evaluación oftalmológica completa a todos ellos , incluyendo el análisis de la cabeza del nervio óptico mediante HRT.

2. Comparar los parámetros cuantitativos papilares obtenidos en los distintos grupos de sujetos (normales, hipertensos oculares y glaucomas).

3. Evaluar la capacidad diagnóstica de los diferentes parámetros topográficos en el grupo de hipertensos oculares estableciendo subpoblaciones: primero según el aspecto clínico de la papila (estructura), y en segundo lugar según la perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC) (función).

4. Evaluar la eficacia clínica de los diferentes parámetros morfológicos obtenidos por el HRT II para detectar la presencia de daño glaucomatoso.

5. Establecer la correlación existente entre los parámetros estructurales del nervio óptico obtenidos mediante el HRT II, y los índices globales de campo visual (defecto medio –DM- y desviación estándar corregida del patrón –CPSD- ), obtenidos mediante perimetría automatizada convencional, en cada uno de los grupos de sujetos, con el fin de evaluar la repercusión que los cambios estructurales determinan en la función visual.

## **3.INTRODUCCIÓN**

### **3.1 GLAUCOMA CRÓNICO SIMPLE.**

#### **3.1.1 Definición de glaucoma.**

El glaucoma es una familia de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica adquirida, caracterizada por una excavación (o acopamiento) de la papila óptica y un adelgazamiento del borde neuroretiniano. Se sabe que el daño en la cabeza del nervio óptico se asocia con la pérdida progresiva de campo visual pudiendo conducir a una ceguera total e irreversible. Antes de que esta pérdida sea cuantificable, se puede perder una cantidad importante de tejido nervioso papilar o de la CFNR(2); por ello, para diagnosticar un glaucoma no es necesaria la pérdida del campo visual.

La presión intraocular (PIO) elevada, debe considerarse un factor de riesgo para el glaucoma, pero no necesaria para la enfermedad (4, 5), algo que produce cierta confusión porque los glaucomas se clasifican, en parte, por el mecanismo de aumento de la PIO y se tratan mediante la disminución de esta última, el único factor de riesgo que puede modificarse. Por otra parte, no se conoce el nivel de PIO que puede conducir en cada caso a producir el daño glaucomatoso, ni se comprende totalmente el mecanismo íntimo por el que se produce la atrofia del nervio óptico.

La forma más frecuente de esta enfermedad es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). No está asociado a alteraciones sistémicas u oftalmológicas obvias que puedan provocarlo. Cursa de manera asintomática en sus primeras fases, provocando una pérdida progresiva e irreversible de campo visual.

### **3.1.2 Epidemiología**

Existe cierta disparidad de resultados en los estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre la enfermedad glaucomatosa. Esto es debido a los distintos criterios diagnósticos adoptados y a la evolución de los conceptos sobre diagnóstico de ésta y otras enfermedades visuales a lo largo de los últimos años.

Según Coleman y Brigatti, el glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo (6); se estima que unos 66,8 millones de personas tienen glaucoma y unos 6,7 millones presentan ceguera bilateral por esta causa (1). Aunque las cataratas son una causa más común de ceguera, esta última es reversible (o al menos, si se dispone de la atención médica apropiada).

Según el Beaver Dam Study (7). La prevalencia total de la enfermedad es del 2,1%, incrementando con la edad (del 0,9% en personas de 30 a 54 años al 4,7% en mayores de 75 años).

En España la prevalencia se sitúa entre el 1% y 2%, aumentando al 3-4% en mayores de 70 años y al 10% si los padres padecen la enfermedad. Una octava parte de los casos de ceguera son debidos a esta enfermedad (8).

Estudios recientes llevados a cabo en Australia, sitúan al glaucoma como la 3ª causa de ceguera bilateral por encima de los 50 años tras la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y las cataratas (9).

El progresivo envejecimiento de la población mundial acentúa las dimensiones de este problema social. En un estudio estadounidense se refleja el incremento en las cifras de prevalencia entre el año 1991 y 1999, en una población mayor de 65 años, pasando el GPAA de un 4,6% en 1991 a un 13,8% en 1999 y la DMAE de un 5% en 1991 a un 27.1% en 1999 (10).

### **3.1.3 Curso natural de la enfermedad.**

El conocimiento del curso natural de la enfermedad es un hecho fundamental en la evaluación de la misma, siendo la presencia y la evolución del daño glaucomatoso la principal guía tanto para la instauración de tratamiento como para el seguimiento de la enfermedad.

Se asume que con la elevación de la PIO aumenta la probabilidad de pérdida del campo visual, sin embargo, este factor al que al principio se dio un valor desproporcionado, no debe ser considerado como la herramienta principal de diagnóstico de la enfermedad.

Los cambios microestructurales de la papila óptica son principalmente la atrofia de las fibras nerviosas del nervio óptico y la depresión de la papila (11).

La atrofia de las fibras nerviosas, axones de las células ganglionares, es el primer cambio producido en el nervio óptico desde el inicio de la enfermedad empezando en el cuadrante infero-temporal, a continuación el cuadrante supero-temporal de la papila y posteriormente la zona temporal más horizontal, siguiendo el cuadrante nasal inferior y por último el sector

nasal superior llegándose en estadios finales a sustituir todo el tejido nervioso del nervio óptico por tejido glial (12).

La depresión del área papilar, excavación de la papila óptica, se inicia con la concavidad de la lámina cribosa (11). El área deprimida de la papila óptica está rellena de cuerpo vítreo, aunque a veces sobre su superficie se produce una proliferación de tejido neuroglial que en ocasiones puede rellenar todo el espacio vacío de la excavación papilar y aun hacer protusión hacia la cavidad vítrea.

Las dos teorías principales acerca de la lesión de la papila óptica son: la teoría mecánica y la vascular. La teoría mecánica propone que la compresión de los axones contra la lámina cribosa afecta el flujo axoplasmático y conduce a la muerte de los axones. En animales con PIO elevadas, la compresión y la fusión de las placas de la lámina comprimen los axones; la interrupción del flujo axoplasmático producida por esta compresión puede iniciar la apoptosis, conduciendo a la muerte celular programada (13). La teoría vascular afirma que el flujo sanguíneo de la papila óptica está afectado. La isquemia resultante puede dificultar la nutrición de los axones y el flujo axoplasmático. En el nervio óptico normal, los vasos se autorregulan para acomodarse a las variaciones de presión de perfusión; una anomalía en esta autorregulación puede desempeñar un papel en la lesión glaucomatosa.

Parece que ambos mecanismos tienen una función en esta enfermedad. Los efectos mecánicos pueden tener un papel mayor con PIO alta y los efectos vasculares pueden estar más implicados en lesiones glaucomatosas con PIO normal.

El reconocimiento por parte del examinador de los cambios patológicos que acontecen en la papila requiere una familiarización con el rango de posibilidades que presenta la apariencia de la papila óptica normal.

#### 3.1.3.1. Papila óptica normal

El disco óptico está oftalmoscópicamente delimitado por el anillo escleral de Elschnig, más claramente visible en el lado temporal. Presenta una forma discretamente oval en sentido vertical, siendo el diámetro vertical un 9% mayor que el horizontal.

El tamaño del disco papilar posee una elevada variabilidad interindividual y está condicionado por la amplitud del canal escleral. No existe ninguna correlación entre el tamaño de la papila y la edad, sexo, ojo derecho o izquierdo. Sin embargo las papilas son significativamente más grandes en ojos con errores refractivos superiores a  $-8$  dioptrías (D) y significativamente más pequeñas en ojos con errores refractivos superiores a  $+5$  D (14).

La excavación papilar se define como la depresión central de la papila por debajo del plano retiniano, delimitada por el contorno interno del anillo neuroretiniano. Puede ser estimada por el cambio de contorno de la superficie papilar para lo que es indispensable la visión estereoscópica o por la desviación de los pequeños vasos. La excavación papilar fisiológica presenta una morfología discretamente oval en el eje horizontal, siendo el diámetro horizontal un 7% mayor que el vertical ya que es en los polos superior e inferior de la papila por donde penetran un mayor número de fibras nerviosas.

La superficie de la excavación presenta una elevada variabilidad interindividual que está en dependencia de la acomodación de los axones retinianos al espacio del canal escleral (15). Se trata de un problema de continente y contenido: mientras el contenido, es decir, el número de axones de células ganglionares retinianas permanece relativamente estable en personas normales o sanas ( $1.158.000 \pm 222.000$ , con un rango entre 77.000- 1.679.000) (16), el continente o tamaño del canal escleral varía considerablemente (17), en correlación con la longitud axial ocular (18, 19). De modo que, cuanto mayor es el tamaño del canal escleral y papila, mayor es el de la excavación y viceversa.

El contorno de las paredes de la excavación está influenciado por la oblicuidad del canal coroideo y escleral, habitualmente una de las paredes es escarpada y la opuesta posee un declive suave. La simetría de excavación en ojos sanos es la norma, encontrándose en el 95% de los casos. En la exploración oftalmoscópica el anillo neuroretiniano es el tejido neural papilar que se encuentra delimitado por el contorno de la excavación y el límite interno del anillo escleral de Elschnig. Se considera el equivalente intrapapilar de la capa de fibras nerviosas de la retina. Presenta una coloración rosada y está discretamente elevado sobre la superficie retiniana. Es significativamente más ancho en los polos superior e inferior por donde penetran en la papila un mayor número de axones ganglionares y su porción más delgada corresponde al sector temporal. Los rebordes del anillo neural discurren paralelamente, resultando uniformes y continuados sin escotaduras o cambios bruscos del radio de curvatura.

Habitualmente siempre se estima la proporción excavación/disco (E/D), a pesar de que son los cambios del anillo neural los que determinan esta proporción. Debido a la dependencia que existe en la proporción E/D

con respecto al tamaño del canal escleral, diferentes autores postulan que la medición del área del anillo neuroretiniano (ANR) refleja más estrechamente el número de axones que pasan a través del canal escleral en sujetos normales (16).

Rodeando el contorno papilar podemos distinguir la banda o anillo escleral de Elschnig. Por fuera de este anillo pueden encontrarse zonas de atrofia coriorretiniana.

Las zonas de atrofia peripapilar se dividen en Alfa y Beta. La zona Alfa, más periférica, se caracteriza por la presencia de áreas de hipo e hiperpigmentación irregular. En la zona Beta o interna puede reconocerse la esclera y los grandes vasos coroideos. En casi todos los ojos normales es posible distinguir la zona Alfa, sin embargo, es muy raro encontrar una zona Beta, cuya localización más frecuente es la temporal inferior.

En la región peripapilar se puede distinguir el patrón estriado característico de la capa de fibras nerviosas de la retina, más fácilmente visible con luz aneritra.

### 3.1.3.2. Papila óptica en el glaucoma

-Relación E/D grande: El aumento generalizado de la excavación de la papila óptica es el cambio más frecuente (pero menos específico) de la papila óptica glaucomatosa. Existe una gran variabilidad interindividual en la proporción E/D lo que puede dificultar la diferenciación de una excavación grande (como resultado del glaucoma) de una excavación fisiológicamente grande. Las excavaciones grandes también son más profundas, y hacen más visible la lámina cribosa; esto es cierto tanto si el

origen del aumento de la excavación es fisiológico como si es glaucomatoso. En general puede considerarse como sugestiva de patología una proporción E/D mayor de 0,6. Es muy importante utilizar una visión estereoscópica para determinar la inclinación. También ayuda seguir los pequeños vasos que se acercan al borde de la papila.

- Aumento progresivo de la excavación: Un aumento en el tamaño de la excavación al comparar con fotografías o dibujos previos, es virtualmente patognomónico de glaucoma.

- Excavación vertical y muescas: La lesión glaucomatosa en la papila óptica es más probable en el borde neuroretiniano infero-temporal, seguida en frecuencia por la lesión supero-temporal (12).

Esta pérdida selectiva de tejido nervioso conduce a una orientación vertical de la excavación muy indicativa de glaucoma. A medida que las fibras se lesionan, el nervio óptico puede desarrollar una muesca en el borde infero-temporal o supero-temporal. Una proporción E/D vertical 0,2 DD (diámetros de disco) mayor que la proporción E/D horizontal puede considerarse como sugestiva de patología.

- Excavación asimétrica de la papila óptica: Una diferencia en las proporciones E/D entre el ojo derecho y el izquierdo mayor de 0,2 indica la lesión en el ojo con una proporción mayor. Esto es cierto incluso si ambos nervios ópticos tienen bordes neuroretinianos aparentemente sanos.

-Cambios en el anillo neuroretiniano: La exploración del nervio óptico no debe limitarse a la excavación, ya que su aspecto puede inducir errores diagnósticos. Se debe prestar especial atención tanto a la

distribución del ANR, como a su uniformidad y a su coloración (20). La pérdida se localiza inicialmente en los polos temporales inferior y superior, para afectarse en estadios muy evolucionados la región nasal. Este patrón característico ha sido atribuido al mayor número, menor grosor y superior vulnerabilidad de los axones temporales superiores e inferiores (21, 12).

- Hemorragia del disco: Con frecuencia, en el glaucoma se observan pequeñas hemorragias en forma de llama en el nervio óptico. Estas hemorragias cruzan el margen del disco y se reabsorben. Generalmente son indicativas de enfermedad en curso. Su localización más frecuente es temporal inferior. Son más típicas en el glaucoma de tensión normal.

- Atrofia peripapilar: La presencia de áreas de atrofia peripapilar puede correlacionarse con el daño glaucomatoso (22). La frecuencia de aparición de la zona Beta en los ojos con glaucoma es significativamente mayor que en los ojos normales. Las áreas de atrofia están correlacionadas con la pérdida de anillo neuroretiniano (23).

- CFNR: Pérdida del patrón estriado de la capa de fibras nerviosas, apareciendo defectos que pueden ser lineales, en sector o difusos.

- Cambios del estadio terminal: Delgado borde de tejido neuroretiniano en la parte nasal del extremo superior del nervio óptico. A veces los vasos que cruzan el borde desaparecen en una copa profunda y vuelven a reaparecer sobre la superficie del disco. Se denominan “en bayoneta”.

### 3.1.3.3. Pérdida glaucomatosa de campo visual:

Cualquier defecto del campo visual debido al glaucoma debe encajar con la orientación de las fibras nerviosas en su recorrido. Las fibras nerviosas en la parte nasal de la retina tienen orientación radial, mientras que en la zona temporal deben pasar alrededor del fascículo papilomacular y entrar en el nervio óptico en los polos supra e infratemporal. Al ser éstas las fibras más sensibles al daño, es frecuente que se produzca un defecto focal en el campo visual nasal correspondiente como resultado del glaucoma.

La perimetría cinética alcanzó su máximo desarrollo con el perímetro de Goldmann, aunque hoy en día es más utilizada para el estudio de procesos neurológicos que para el estudio del glaucoma. Es la perimetría estática automatizada la que hoy se utiliza mayoritariamente en el seguimiento del glaucoma. A pesar de ello, algunos de los defectos que se nombran a continuación y que son típicos del glaucoma, se interpretan con mayor facilidad en una perimetría tipo Goldmann.

La pérdida de campo visual en el glaucoma puede producirse de varias maneras:

1. Depresión y contracción del campo visual.

- Depresión generalizada del campo visual, aunque esto no es específico del glaucoma. (El tratamiento con mióticos, los defectos de refracción, las cataratas y otras opacidades van a producir este tipo de defectos.) Se produce un aumento negativo del defecto medio (DM) con desviación del patrón normal ( desviación estándar del patrón (PSD) y desviación estándar corregida del patrón (CPSD)).

- Depresiones focales, con alteración de la PSD y la CPSD.
- Exclusión de mancha ciega (es una forma de depresión focal).
- Contracción concéntrica generalizada.
- Contracción focal.

## 2. Escotomas.

- Escotoma de Seidel.
- Escotomas paracentrales.
- Escotomas arqueados (Bjerrum).
- Escalón nasal.

## 3. Pérdida de hemicampo.

## 4. Estadios finales

- Isla central.
- Isla temporal.

Existe una curva de aprendizaje para las pruebas, en especial para la perimetría automatizada. Para determinar si el paciente avanza realmente o está estable, pueden ser necesarios varios campos.

### **3.1.4. Factores de riesgo.**

Para detectar la presencia de glaucoma en la población general, deben buscarse factores de riesgo que puedan indicar una mayor predisposición o probabilidad individual.

Entre los factores de riesgo, cabe destacar la **PIO**. El riesgo de presentar glaucoma aumenta de forma paralela al incremento de la PIO. Pese a esta relación directa, no existe un nivel seguro de PIO que pueda prevenir la aparición del daño glaucomatoso. La sensibilidad a la lesión glaucomatosa es muy variable. Entre la quinta parte y la mitad de todos los pacientes con glaucoma presentan una PIO inicial inferior a 21 mmHg, mientras que no todos los pacientes con PIO elevada desarrollan pérdida de campo visual por glaucoma (24).

Los resultados de estudios multicéntricos como el OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) diseñados para evaluar y analizar los factores de riesgo implicados en la enfermedad así como la capacidad de los mismos de predecir el desarrollo de un daño glaucomatoso han determinado que, junto a la PIO, la edad, la relación excavación/disco papilar, los índices de campo visual y el espesor corneal representan los factores más importantes a tener en cuenta en pacientes hipertensos oculares para determinar si el riesgo de desarrollo de enfermedad glaucomatosa es moderado o alto (25). En este estudio realizado en 22 centros de Estados Unidos en pacientes con presión intraocular elevada, se distribuyó a los mismos en dos ramas, una con medicación y otra sin ella. A los 60 meses de seguimiento el riesgo de glaucoma en el grupo tratado fue de 4,4%, mientras que en el de observación ascendió a un 9,5%, lo cual demuestra la importancia de la PIO como factor de riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque también debemos tener en cuenta que un 90% de los pacientes hipertensos no tratados no desarrollaron glaucoma.

En otro gran estudio multicéntrico, el EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial) se comparó el efecto de la progresión de la enfermedad según los cambios detectados en el campo visual o en el disco óptico en el

glaucoma de ángulo abierto recién diagnosticado y no tratado previamente. Se distribuyó a los pacientes en dos ramas, bien para recibir un tratamiento inmediato, bien para no tratar o retrasar el inicio de tratamiento. Al cabo de 6 años, el riesgo de progresión de la enfermedad fue reducido a la mitad en el grupo tratado frente al grupo control.

En el AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study), se observó en el seguimiento de 6 años de los pacientes incluidos, que las fluctuaciones en el nivel medio de presión intraocular se relacionaron directamente con la progresión del campo visual.

En el CNTG (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study) se vio que realmente la presión intraocular es un factor clave también en el glaucoma de tensión normal puesto que una reducción del 30% de la presión intraocular disminuía considerablemente el riesgo de progresión del glaucoma.

De todos estos estudios podemos concluir que la PIO elevada no sólo es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, sino que también lo es para su progresión.

La **edad avanzada** es un factor de riesgo muy importante para desarrollar un GPAA (26). En algunos estudios la edad es un factor de riesgo incluso más importante que el aumento de la PIO. El GPAA, es infrecuente por debajo de los 40 años y, de hecho, se considera que aquellos pacientes que lo presentan en esa edad tienen una enfermedad diferenciada (glaucoma de ángulo abierto de inicio juvenil). Los individuos de 80 años tienen una probabilidad 10 veces superior a un paciente con 40 años, de desarrollar un glaucoma. Aunque existe un aumento de la PIO con

la edad, se cree que en la susceptibilidad del nervio óptico también están involucrados otros factores de carácter estructural o bioquímico.

En los familiares de primer grado de pacientes con GPAA el riesgo de glaucoma es del 4-16%, en comparación con el 1-2% de la población general. El 25-50% de los pacientes con GPAA tienen **antecedentes familiares de glaucoma**. El patrón de herencia se ha etiquetado como multifactorial o poligénico. Recientemente se ha descubierto un gen que provoca el 3% de todos los GPAA. Este gen (GLC1A, o MYOC) produce una proteína llamada miocilina (27).

La **raza** negra tiene una prevalencia mucho mayor (4-16 veces mayor) de glaucoma que la raza blanca. En los primeros, la edad de diagnóstico es menor y la enfermedad puede ser más difícil de tratar. La tasa de ceguera es hasta ocho veces mayor y la relación basal entre excavación y papila óptica es superior en negros que en blancos. Parece que estas diferencias raciales pueden ser debidas a factores biológicos y no a diferencias en el acceso al oftalmólogo, ya que no aparecen en otras causas de ceguera como la maculopatía senil o la retinopatía diabética (28). En un estudio de la Duke University Eye Center, de Durham (Estados Unidos), los resultados mostraron un espesor corneal central significativamente menor en la población negra, con una media de 537 $\mu$ m, que en la blanca, con una media de 556  $\mu$ m.

El OHTS es el primer estudio prospectivo que expone que un **espesor corneal central** más delgado que la media puede predecir el desarrollo de un GPAA (25). De acuerdo con la escala del Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), las córneas más delgadas presentaban una asociación significativa con las puntuaciones de

empeoramiento de la desviación media del campo visual, con incremento de la relación excavación/disco y con el número de fármacos necesarios para tratar la enfermedad (29). La importancia del valor paquimétrico en la evaluación general de un paciente se centra fundamentalmente en: Evitar el tratamiento en un “pseudohipertenso” ocular, detectar hipertensión ocular en córneas delgadas con tonometría normal e individualizar la PIO diana. En la actualidad, no existe todavía ningún algoritmo de corrección de la PIO validado en nuestro país.

En una segunda línea han quedado un número extenso de factores de riesgo como son la miopía, el síndrome de pseudoexfoliación, el síndrome de dispersión pigmentaria, o las alteraciones cardiovasculares y circulatorias.

## **3.2 PARÁMETROS DE SOSPECHA GLAUCOMATOSA. DIAGNÓSTICO PRECOZ.**

El reconocimiento de los cambios más precoces que acontecen en el GPAA es de particular importancia ya que en la actualidad resulta difícil identificar de antemano, y con fiabilidad, aquellos individuos con hipertensión ocular que desarrollarán cambios característicos en el campo visual y nervio óptico.

Como hemos señalado con anterioridad, la presión ocular no es el único factor y algunos individuos desarrollan daño con presiones dentro del rango normal, mientras que otros con presiones oculares elevadas no desarrollan el daño característico tras largos periodos de tiempo. Es por ello que los esfuerzos deben centrarse en intentar evidenciar los signos de daño glaucomatoso en fases precoces, con objeto de instaurar el tratamiento que evite la progresión del mismo. En este sentido se han ido desarrollando numerosas investigaciones centradas en las distintas esferas de la enfermedad, como son el componente funcional y el estructural, diseñadas para lograr evidenciar los cambios característicos del glaucoma en sus fases más incipientes.

### **3.2.1. Perimetría automatizada convencional.**

La exploración del campo visual en el marco de la oftalmología ha constituido una piedra angular en la detección, control evolutivo y valoración de la eficacia terapéutica de múltiples afecciones oculares.

Desde los primeros aparatos en los que se incorporaban ciertas funciones semiautomatizadas hasta los modernos sistemas perimétricos

existentes en la actualidad se ha producido una continua evolución en los instrumentos, características técnicas exploratorias y sistemas de soporte informático.

En la actualidad, la perimetría automatizada convencional (perimetría estática automatizada de umbral) representa el test psicofísico y funcional empleado por excelencia (gold standard) en el manejo del paciente glaucomatoso. Sus principales ventajas respecto a la perimetría de Goldmann son su reproducibilidad, su sensibilidad frente a defectos leves, la existencia de datos numéricos comparables estadísticamente y el menor requerimiento de habilidad por parte del perimetrista. El auge de esta técnica ha condicionado un completo y profundo desarrollo y conocimiento de los diferentes aspectos tanto técnicos como clínicos de esta prueba.

Los actuales perímetros (Humphrey y Octopus) incorporan complejos “paquetes estadísticos” que facilitan el análisis e interpretación de los resultados del campo visual de una forma cuantitativa; se han establecido criterios clínicos que permiten definir un campo visual como patológico, se han estudiado los diferentes factores (fatiga, aprendizaje, refracción, datos incorrectos...) que pueden “artefactar” los resultados de la misma (30) y se han llevado a cabo múltiples estudios orientados a profundizar en el conocimiento de las características campimétricas de la afectación glaucomatosa, de los patrones de daño neuropático (2), de la reproducibilidad de los defectos y de las correlaciones existentes entre los resultados de diversos índices de campo y los resultados de otras pruebas tanto estructurales como funcionales empleadas en el diagnóstico del glaucoma.

Sin embargo, se ha establecido que la detección de pérdidas funcionales o defectos campimétricos con estas técnicas convencionales se evidencia cuando se ha producido una pérdida manifiesta de axones de las células ganglionares de la retina que se podría situar en torno a un 40% de los axones del nervio óptico (2, 31). Este condicionante representa una limitación intrínseca de estas técnicas en relación a una detección y diagnóstico precoz de la enfermedad.

### **3.2.2. Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta. PALOC.**

La Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta (PALOC) comenzó a desarrollarse en 1987 siendo Johnson (Universidad de California, Davis) y Sample (Universidad de California, San Diego) dos de los principales pioneros e impulsores en el diseño de este procedimiento perimétrico.

Para la realización de la PALOC se incorporan una serie de modificaciones en las características técnicas del perímetro que tienen por objeto aislar y medir la actividad de los elementos neuronales sensibles a los estímulos de longitud de onda corta. De forma estándar se utiliza una iluminación de fondo de la cúpula de color amarillo, de alta luminancia ( $100 \text{ cd/m}^2$ ) conseguida mediante la interposición de un filtro (Filtro Shott OG-530) en las fuentes luminosas de la hemiesfera. La fuente emisora del estímulo incorpora un filtro, a través del cual se puede realizar una estimulación retiniana selectiva de 440 nm., de color azul, siendo el tamaño del estímulo de la escala V y su duración de 200 mseg.

Esta técnica permite detectar las pérdidas funcionales glaucomatosas en las fases iniciales de la enfermedad presentando una sensibilidad superior a la encontrada con la perimetría automatizada convencional (32, 33, 34, 35). Así mismo se ha demostrado la correspondencia existente entre los defectos campimétricos y los cambios estructurales valorados en la CFNR y en la papila óptica (36, 37).

Sin embargo existen diferentes aspectos limitantes asociados a la PALOC. Las características intrínsecas de la prueba (duración, medios ópticos, fatiga...) determinan que el perfil de pacientes ideales para su realización se centre en adultos jóvenes con medios transparentes, experiencia perimétrica y una buena colaboración (38). Así mismo el hecho de explorar vías neuronales con escasa representación celular supone una limitación a la hora de poder cuantificar la posible progresión de los defectos campimétricos en los estadios más avanzados de la enfermedad.

En conjunto la PALOC representa una prueba selectiva situada en la esfera del diagnóstico precoz del glaucoma que aporta grandes ventajas en el manejo del paciente glaucomatoso así como una serie de limitaciones en referencia a su aplicabilidad clínica.

### **3.2.3. Perimetría de Duplicación de Frecuencia –PDF-.**

La Perimetría de Duplicación de Frecuencia (PDF) representa una nueva técnica perimétrica de reciente aparición diseñada para la detección rápida y eficaz de la pérdida del campo visual que se produce tanto en el glaucoma como en otras enfermedades oculares.

Fisiológicamente, el estímulo empleado en la prueba está conformado por un patrón de franjas sinusoidales (franjas anchas, borrosas, claras y oscuras) de frecuencia espacial baja (0,25 ciclos por grado) y frecuencia temporal alta (25 Hz). Con estas condiciones exploratorias se aislan y exploran un subgrupo de células ganglionares de la retina (células magnocelulares tipo My) que presentan una especial susceptibilidad al daño en la enfermedad glaucomatosa (39).

Con respecto al patrón exploratorio, en la PDF se suelen explorar 17 áreas (C-20) en los 20 grados centrales del campo visual, que incluyen un área central y cuatro áreas en cada uno de los cuatro cuadrantes correspondientes. Técnicamente constituye una prueba rápida y sencilla con una elevada comodidad para el paciente (40).

Desde el punto de vista diagnóstico la PDF ha evidenciado una sensibilidad similar a la mostrada por la perimetría convencional en términos generales, presentando una elevada correlación con los parámetros papilares en sujetos glaucomatosos. En términos de especificidad se presenta como una prueba excelente, hecho que unido a la posibilidad de realizar estrategias exploratorias cortas le confieren un valor adicional en su empleo como prueba de despistaje (38). Se han realizado estudios, relacionando la PDF y la perimetría convencional Humphrey, con la finalidad de establecer una gradación del estadio de la enfermedad glaucomatosa, y han demostrado una buena correlación en la separación de grupos entre ambas pruebas (41, 42).

Sin embargo, y al igual que cualquier prueba diagnóstica, la PDF presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, la sensibilidad diagnóstica es relativamente inferior a la perimetría convencional en los

defectos incipientes del campo visual. Así mismo, desconocemos la distribución topográfica de los defectos del campo visual y su relación con las áreas estructurales del nervio óptico. En la actualidad no sabemos que capacidad presenta esta técnica para monitorizar el seguimiento de los pacientes glaucomatosos así como la influencia del tamaño del estímulo y área explorada en la capacidad de detectar una progresión y empeoramiento del campo visual (40).

#### **3.2.4. Estudios sobre Potencial Evocado Visual (PEV) y Electrorretinograma (ERG).**

La utilización de técnicas electrofisiológicas en la valoración del paciente glaucomatosos data de varios años, sufriendo estos procedimientos exploratorios una continua evolución en un intento de mejorar la capacidad de detección de alteraciones funcionales de la retina y nervio óptico.

El empleo de una variante del electroretinograma clásico denominada “Patrón” (ERG-P) evidenció alteraciones en los diferentes componentes del electroretinograma (el componente positivo P1 o P50, y el segundo componente negativo N2 o N95) en pacientes sospechosos de glaucoma que presentaban un ERG convencional (tipo flash) y ERG flicker normales (43, 44). Ello es debido a que esta prueba monitoriza una respuesta bioeléctrica de componentes que se originan en la retina proximal y valora la integridad funcional de las células ganglionares. Así mismo se ha demostrado una significativa correspondencia entre la reducción de amplitud del componente positivo y los cambios papilares y alteraciones campimétricas en sujetos glaucomatosos (45, 46). En los diferentes estudios sobre hipertensión ocular sin disfunción clínica glaucomatosa y ERG-P, los porcentajes de pacientes con anomalías varían

considerablemente, desde un 91% que refiere Porciatti (47) hasta el 11% de Trick (48). Las grandes diferencias existentes entre las series se deben a las diferentes condiciones de estimulación y registro utilizadas así como a los distintos criterios utilizados en la selección de la muestra, circunstancias que han limitado el conocimiento del verdadero poder diagnóstico de esta prueba en el glaucoma.

El potencial evocado visual (PEV), recoge la actividad bioeléctrica del córtex visual primario, que se produce tras una estimulación visual y que después se transmite por la vía visual principal hasta la corteza. Teóricamente, en estas respuestas intervendrían las células ganglionares. Se han descrito anomalías en los potenciales evocados visuales de pacientes glaucomatosos. En la estimulación con flash (PEV flash) destaca la disminución de amplitud así como el aumento de latencia en los componentes positivos del trazado. En la estimulación estructurada (PEVE) se valoran los cambios de latencia en los trazados, pues hay gran variabilidad en los valores de amplitud. En la alteración glaucomatosa se observa un incremento en la latencia respecto a los sujetos normales (49). También en la población de hipertensos oculares se han encontrado alteraciones, aunque los resultados de los distintos autores son muy variados.

### **3.2.5. Estudios sobre la visión del color y sensibilidad al contraste.**

Las pérdidas adquiridas de la visión del color (discromatopsia adquirida), constituyen un hallazgo característico en la enfermedad glaucomatosa, produciéndose este defecto cromático principalmente en el

espectro azul-verde y azul-amarillo (defectos tritanópsicos) de la escala colorimétrica.

Los estudios cromáticos realizados empleando el test de Farnsworth-Munsell 100 o el Anomaloscopio de Pickford Nicholson evidenciaron que los defectos tritanópsicos presentes en sujetos sospechosos de glaucoma constituían un indicador del daño glaucomatoso precediendo el subsiguiente desarrollo de defectos campimétricos (50, 51, 52). Sin embargo la falta de especificidad de estas pruebas ha limitado sustancialmente su aplicación en la clínica.

Con respecto a la valoración de la sensibilidad al contraste (S.C.), determinados estudios han puesto en evidencia la utilidad de esta prueba para explorar las alteraciones funcionales que se producen en las fases iniciales del glaucoma (53). Se ha observado que en la enfermedad glaucomatosa se afectan principalmente las frecuencias espaciales medias-bajas, lo que determina un pico de descenso en la función de S.C. Sin embargo esta prueba presenta una relativa insensibilidad e inespecificidad en parte debida a la influencia en los resultados de la misma de factores extrínsecos tales como son la edad y el estado refractivo del sujeto.

### **3.2.6. Exploración fotográfica monocromática de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).**

La evaluación fotográfica de la CFNR representa una de las técnicas de diagnóstico precoz de glaucoma más relevantes desarrolladas en los últimos años. Desde que en 1972 Hoyt y col (54) describieron las primeras anomalías de la capa de fibras nerviosas en pacientes glaucomatosos hasta

la actualidad se ha ido profundizando en el conocimiento de las aplicaciones clínicas de esta técnica en el diagnóstico del glaucoma.

La evolución de los defectos en la capa de fibras nerviosas de la retina en los ojos hipertensos, es inicialmente la aparición de defectos focales en hendidura aislados, y cuando los defectos con el tiempo son difusos en la retina o son de tipo en sector, atrofia difusa o mixtos, es porque la enfermedad glaucomatosa está más evolucionada y pronto puede manifestarse con sus características clínicas de deterioro papilar y pérdida de campo visual (55).

El estudio fotográfico de la CFNR ha permitido detectar los cambios estructurales que se producen en las fases más iniciales del glaucoma. Esta técnica posee una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica lo que le confiere un gran valor en el estudio del paciente sospechoso de padecer glaucoma.

Para producirse la atrofia glaucomatosa de la papila y la pérdida irreparable de campo visual, se ha tenido que producir previamente la desaparición irreversible de gran número de axones de las células ganglionares de la retina (56). Distintos estudios de seguimiento a largo plazo realizados en pacientes sospechosos de glaucoma han permitido evidenciar que las alteraciones en la CFNR anteceden en 5 ó 6 años a la aparición de defectos en los campos visuales, lo cual otorga a esta exploración un elevado valor predictivo positivo en el diagnóstico de la enfermedad (57, 31). Esta circunstancia ha condicionado un cambio en el enfoque terapéutico del glaucoma estableciéndose que la aparición de defectos significativos de las fibras nerviosas es un criterio de inicio de tratamiento antiglaucomatoso.

El interés desatado por esta técnica diagnóstica ha determinado la aparición de numerosos estudios de investigación. Se ha evidenciado el patrón de daño estructural más frecuente (defecto difuso) tanto en la papila como en las fibras nerviosas de la retina (58), se han correlacionado los hallazgos obtenidos con otros índices de daño precoz en el glaucoma como la medida del área del ANR, los índices de campo visual computerizado (59, 36) y las afecciones en la sensibilidad al color o en otras cualidades de la función visual.

En nuestro medio debe ser destacado que los primeros estudios de la CFNR realizados fueron llevados a cabo por Honrubia y Calonge en 1987 representando una línea de investigación pionera en nuestro país (60, 61). En estos estudios se concluye que la técnica posee una elevada fiabilidad, sensibilidad (100% de defectos observados en ojos glaucomatosos), especificidad (90,2%), precocidad, bajo coste, rapidez y constituye una prueba no traumática.

Como inconveniente mayor de la técnica destacan las limitaciones en su aplicabilidad clínica relacionadas con la edad y las características fundoscópicas de los pacientes explorados. Los condicionantes técnicos de la prueba determinan la necesidad de presentar una transparencia de los medios oculares así como un nivel de pigmentación retiniana lo que supone una limitación etaria así como un limitado empleo en pacientes con hipopigmentación retiniana o alteración del epitelio pigmentario (62). Además requiere en su interpretación, una cierta experiencia por parte del explorador.

Caprioli en su estudio sobre la altura de la capa de fibras nerviosas de la retina describió el patrón de distribución de dicho espesor en la región peripapilar en sujetos normales y glaucomatosos, las diferencias existentes entre ambos y la capacidad de este parámetro para distinguir un grupo de otro. De su trabajo se puede concluir que en los ojos normales se encuentra el típico patrón en “doble joroba”, que corresponde a las zonas de mayor densidad de fibras existentes en los polos superior e inferior del disco óptico, patrón que se pierde en ojos con avanzadas pérdidas de campo visual. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de normales y de glaucomas, siendo la altura de la capa de fibras un marcador más sensible y específico de glaucoma que medidas como la proporción excavación/disco, el área del anillo neuroretiniano o el volumen de la excavación en esos mismos sujetos. Las diferencias más significativas se encontraron en los sectores superior e inferior del nervio óptico (63).

Actualmente, la existencia de técnicas más modernas de análisis de imagen como la oftalmoscopia con láser de barrido, permite la identificación de la pérdida de fibras de una forma igual de fiable que los métodos fotográficos tradicionales, pero más rápida y fácil en su realización (64).

### 3.3 EVALUACIÓN CLÍNICA DEL NERVIÓ ÓPTICO.

El proceso patológico esencial en el glaucoma es la pérdida de axones de las células ganglionares a nivel del nervio óptico. Conforme se pierden estos axones aparecen los cambios papilares característicos siendo estas modificaciones de la apariencia papilar el signo clínico más relevante de la enfermedad glaucomatosa.

Los cambios en la relación excavación/disco (E/D), en el grosor del anillo neuroretiniano (ANR), la asimetría entre los discos ópticos, la morfología vertical de la excavación, el grosor de la capa de fibras nerviosas a su paso por el anillo temporal del nervio óptico, las alteraciones pigmentarias peripapilares, etc... son algunas de las características que han servido para intentar definir los cambios precoces del glaucoma.

#### 3.3.1 Estudios papilares: oftalmoscopia, fotografía y planimetría.

En la práctica clínica se utilizan una gran variedad de métodos de evaluación papilar que nos permiten hacer una correcta detección y control evolutivo de los cambios papilares en la enfermedad glaucomatosa.

Desde hace décadas la valoración papilar mediante la **oftalmoscopia**, tanto directa como indirecta, así como en la lámpara de hendidura con lentes indirectas o lentes de contacto, han constituido un punto imprescindible en la exploración del paciente glaucomatoso. La oftalmoscopia directa, aporta una imagen directa y aumentada del nervio óptico. La falta de estereopsis, necesidad de medios semitransparentes y buena midriasis son sus principales limitaciones. La oftalmoscopia indirecta nos proporciona una imagen estereoscópica real pero invertida.

Requiere también una buena midriasis, pero en este caso sí se obtiene una buena calidad visual aún con medios semitransparentes. Una de sus limitaciones es el pequeño grado de amplificación de la imagen, que puede incrementarse acercando la cabeza del explorador al paciente. Las técnicas de oftalmoscopia indirecta mediante lámpara de hendidura aprovechan la magnificación del biomicroscopio. La potencia de la lente utilizada puede ser variable según la amplificación del campo que se desee obtener (+60,+78,+90 dioptrías). De este modo, la amplificación de la imagen es superior, pero la calidad en caso de medios semitransparentes no es tan buena como con el oftalmoscopio indirecto. También pueden emplearse otros tipos de lentes como la de Hruby (-55 D) o lentes de contacto corneal, como la lente de Goldmann.

El inconveniente de estas técnicas clásicas se centra en que se trata de una valoración subjetiva en la cual la evaluación del nervio óptico se realiza mediante proporciones o descripciones clínicas. Esto conlleva la necesidad de realizar las comparaciones entre exploraciones de modo mental o con dibujos, lo cual representa un enorme obstáculo de cara al diagnóstico y sobretudo al seguimiento de un paciente particular.

Con el fin de compensar estas desventajas y obtener imágenes más precisas del nervio óptico y de otras estructuras retinianas se introdujo el uso de la **fotografía** en la Oftalmología. Las fotografías en color permiten una mejor apreciación clínica de los detalles papilares e incluso pueden ser evaluadas tridimensionalmente si han sido realizadas estereoscópicamente, bien de manera secuencial o simultánea (65). El principio de la estereopsis se basa en la diferente perspectiva de ambas fotografías, lo que produce 2 imágenes ligeramente diferentes en algunas de sus características que son percibidas con relieve por el explorador estereoscópico. Mediante esta

técnica se puede evaluar el posible cambio producido en una imagen respecto a otra tomada mucho tiempo atrás. Las características papilares que no hayan variado no presentarán tridimensionalidad con un visor estereoscópico, mientras que las diferencias serán percibidas como relieve, tanto más acentuado cuanto mayor haya sido el cambio.

Desde los primeros intentos de Liebrecht en 1863, hasta hoy en día, se ha perfeccionado y extendido el uso de estas técnicas de fotografía funduscópica. En el campo del estudio papilar este hecho condicionó el desarrollo de técnicas cuantitativas como la planimetría computerizada que aportaba una solución potencial a la necesidad de detectar y cuantificar de manera objetiva y reproducible la presencia y progresión de alteraciones de la papila óptica.

Estas **técnicas planimétricas** permiten realizar un estudio de las características bidimensionales de la papila. De esta forma las mediciones planimétricas pueden realizarse sobre una imagen magnificada mediante un proyector (diapositivas) o tras la digitalización de la imagen en un programa de análisis. Sobre estas imágenes pueden llevarse a cabo mediciones lineales directas, como diámetros de papila y excavación, grosores del anillo neuroretiniano en diferentes puntos o del calibre de los vasos retinianos. Las mediciones del área requieren de la ayuda de programas de análisis de imagen para el cálculo de la superficie de polígonos irregulares. Mediante ellos, podemos determinar el área papilar, de excavación y de ANR totales y por sectores.

Los estudios realizados con estas técnicas cuantitativas de análisis papilar han evidenciado que el parámetro que guardaba una mejor correlación con la salud del nervio óptico es el área de ANR (66, 67, 12).

Se han llevado a cabo estudios para evaluar el poder diagnóstico del área de ANR en la discriminación entre pacientes con defectos tempranos de campo visual y normales, teniendo en cuenta la relación entre el área de disco y el área de ANR, y las mediciones de dicho área en segmentos, para detectar cambios focales. Se ha visto que el patrón más frecuente de pérdida de área de anillo es difuso, seguido de adelgazamientos en el sector inferotemporal (68). En nuestro medio destacan las aportaciones realizadas por Pastor y col., que sugirieron que la estimación del volumen de la excavación puede ser un parámetro más específico que la relación excavación/papila o la determinación del “área papilar sana”(69), así como las realizadas por Larrosa en su estudio de biomorfometría de la papila en las fases iniciales de la enfermedad glaucomatosa, que destacó la presencia de alteraciones en el ANR temporal y el desplazamiento relativo de la excavación hacia este sector junto con la verticalización de la misma (70).

Sin embargo, el valor de la información obtenida mediante estas técnicas de análisis planimétrico papilar va a depender de dos factores: la calidad de las imágenes obtenidas y el tratamiento de las mismas. La mayoría de estas técnicas obtienen las imágenes a partir de fotografía convencional, que no elimina la luz difusa proveniente de otros planos diferentes al focal. La interpretación de la información suele realizarse a partir de los trazos realizados por un operador que delimita todas las áreas de interés de la papila, incluyendo el área de excavación, lo que aumenta la variabilidad de las mediciones inducida por el observador, cuya experiencia es variable. Otro de los factores limitantes de las técnicas planimétricas convencionales es la necesidad de realizar un cálculo de los factores de magnificación oculares y extraoculares (71, 72).

Por todo ello, estas técnicas requieren una elevada capacitación de los recursos humanos empleados, así como un gran consumo de tiempo dedicado al análisis de una sola imagen, que las hace difícilmente realizables en la rutina clínica diaria.

### **3.3.2. Tomografía de coherencia óptica (OCT).**

El tomógrafo de coherencia óptica (OCT), es un aparato aparecido en los últimos años con utilidad diagnóstica en el glaucoma. Su funcionamiento se basa en una técnica de medición óptica denominada interferometría de baja coherencia, que utiliza un haz de luz con una longitud de onda de 820 nm (infrarrojo cercano) que se proyecta sobre la retina. Los ecos que se obtienen tras reflejarse y dispersarse la luz en la retina se comparan con los producidos al emitir la misma luz sobre un espejo de referencia situado a una distancia conocida. El OCT dispone de un interferómetro que permite combinar los ecos procedentes de la luz reflejada en la retina con aquella reflejada en el espejo de referencia, produciéndose un fenómeno denominado “interferencia”, que es posible detectar y medir con la ayuda de un fotodetector. El OCT nos permite obtener de forma no invasiva imágenes tomográficas de la retina con resolución axial de 10 micras.

La obtención de imágenes tomográficas mediante el OCT es posible a nivel ocular, pero también es posible su uso en cirugía cardiovascular, aportando interesantes datos sobre los detalles de la pared de las arterias coronarias, previos a la realización de angioplastias y otras técnicas (73).

El OCT se utiliza en el diagnóstico y seguimiento de afecciones de la retina como la retinopatía diabética, edema macular quístico, agujeros

maculares, etc... y además destaca su aplicación en el campo del glaucoma. Existen 18 protocolos de examen, ocho de los cuales están específicamente diseñados para la detección precoz y el seguimiento del glaucoma, centrados en el análisis del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas. El examen se realiza con la pupila dilatada. El tiempo empleado en la obtención de una tomografía oscila entre 0,32 y 1,92 segundos. El OCT utiliza un algoritmo que detecta la superficie anterior de la capa de fibras nerviosas y del epitelio pigmentario de la retina. Posteriormente, realiza mediciones de todas las estructuras del disco basándose en unos marcadores situados en el punto donde termina el epitelio pigmentario. Así se reflejan en la pantalla los resultados de las mediciones del área de anillo neuroretiniano, el diámetro de la papila y el tamaño de la excavación horizontal, vertical y total. Gracias a otro algoritmo de límites que determina los bordes anterior y posterior de la capa de fibras, el OCT presenta el resultado del grosor como el número de “pixels” comprendidos entre ambos. Así podemos obtener el patrón de grosor de la capa de fibras en un diagrama XY, y una representación numérica por cuadrantes y segmentos horarios.

Existen numerosos trabajos que han estudiado con el OCT sujetos normales, hipertensos oculares y con glaucoma. Bowd, utilizando el OCT, encontró diferencias significativas al comparar el grosor global de la CFNR y en el cuadrante inferior en sujetos normales e hipertensos oculares, igual que otros autores con otras técnicas (74).

Las grandes ventajas del OCT son:

1. Las medidas no se ven afectadas por la birrefringencia de la córnea y el cristalino en la determinación del grosor de la capa de fibras.( Respecto al G Dx)

2. No necesita de un plano de referencia para realizar las medidas.( Respecto al HRT)

### **3.3.3. Analizador de la capa de fibras nerviosas (GDx).**

El GDx, es un polarímetro láser que aporta imágenes de la retina humana en tiempo real basándose en las propiedades de la capa de fibras nerviosas. La capa de fibras nerviosas de la retina tiene propiedades polarizantes. Debido a ello, cualquier haz de luz que atraviese esta capa, ve modificado su estado de polarización y este cambio es proporcional al espesor del medio. Al cambio del estado de polarización se le denomina “retraso”. El instrumento utiliza un láser diodo de baja intensidad con una longitud de onda de 780 nm. Dicho haz se proyecta hacia la capa de fibras, y tras atravesarla modificará su estado de polarización. Finalmente, el haz es reflejado de nuevo hacia el aparato. El retraso del haz al atravesar la capa de fibras es directamente proporcional al espesor de la misma, que es así calculado por el mismo aparato. Es necesario que en la zona en la que se realizan las mediciones la capa de fibras sea homogénea, adoptando los axones una disposición paralela.

El GDx combina un láser confocal de barrido, para obtener una imagen en tiempo real de la retina, con el polarímetro. El tiempo de adquisición de la imagen es corto (0,7 segundos). El área explorada es de 15°. El examinador debe situar un anillo de medida en la posición correcta para realizar la medición de los parámetros, todos ellos de la capa de fibras nerviosas. Además permite comparar dichos parámetros con una base de datos de sujetos normales e indica su rango de normalidad.

Su uso en estudios comparativos de espesores de la capa de fibras entre pacientes glaucomatosos, hipertensos y normales ha sido muy frecuente. Se ha visto que el espesor de la CFNR está íntimamente asociado con el número de signos de daño morfológico en el nervio óptico secundario a glaucoma (75). Su capacidad diagnóstica en cuanto a especificidad y sensibilidad en la detección del glaucoma también ha sido evaluada, obteniéndose cifras no muy elevadas pero tampoco despreciables (76, 77, 78).

Actualmente se ha desarrollado una nueva versión, el GDx-VCC, que posee un compensador de la polarización corneal variable (79). De este modo se ajusta a las propiedades individuales de la birrefringencia corneal de cada individuo y permite realizar análisis más reproducibles y objetivos de la CFNR. Aparte de esto, se ha incorporado una base de datos más completa, se ha acortado el tiempo de exploración y de procesamiento y se ha mejorado el análisis de los datos.

#### **3.3.4. Analizador de grosor retiniano (RTA).**

El analizador de grosor retiniano (RTA), fue desarrollado a finales de los 90. Combina un sistema de análisis de la papila similar al del tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT), con el estudio del grosor retiniano en los 20° centrales. Al igual que el OCT ha sido utilizado fundamentalmente para el estudio de la patología retiniana, pero las sucesivas mejoras en el software lo han convertido en una herramienta más dentro del estudio del glaucoma. Como fuente de iluminación utiliza un láser de Helio-Neón con una longitud de onda de 543 nm que se encuentra dentro del espectro de luz verde. Esa luz es proyectada hacia el fondo de ojo, siendo reflejada por la retina y captada con una cámara que la digitaliza. El estudio completo se

basa en dieciséis zonas de análisis. Las cuatro primeras son utilizadas para reconstruir una imagen del nervio óptico y las otras doce zonas permiten estudiar el grosor retiniano en la región macular, la cual se ha mostrado útil en el diagnóstico de los pacientes con glaucoma. Los datos sobre el grosor retiniano se presentan como mapas bi o tridimensionales, en los que son fácilmente detectables adelgazamientos focales o difusos. Igual que en el HRT, es necesario delimitar manualmente el margen de la papila para obtener los resultados del análisis topográfico, y también coloca automáticamente un plano de referencia 50  $\mu\text{m}$  por debajo del contorno papilar. El RTA, nos aporta parámetros de idéntica denominación que el HRT. Ha sido estudiada la correlación entre los resultados de ambas pruebas obteniendo una excelente correlación en los parámetros independientes del contorno papilar y una correlación inexistente en aquellos en los que influye el contorno papilar (80). Otro aspecto que permite estudiar el RTA es el grosor macular, región en la que la capa de fibras nerviosas conforma la tercera parte del grosor retiniano total.

El RTA es un instrumento completo que combina algunas de las capacidades de otros aparatos. Su aparición reciente hace que todavía sea escaso el número de publicaciones existentes al respecto.

### **3.3.5. Láser confocal de barrido (HRT).**

Los avances tecnológicos han determinado la aparición de otros instrumentos de análisis papilar como es la “topografía confocal con láser de barrido” u oftalmoscopia mediante láser de barrido de fondo de ojo (SLO), técnica en la que se obtienen imágenes de “cortes” ópticos seriados

enfocados en diferentes planos, a partir de los cuales un programa informático genera una reconstrucción tridimensional del nervio óptico.

El láser confocal de barrido se puede emplear para realizar un estudio cualitativo de la capa de fibras de un modo análogo al estudio fotográfico, pero su aportación principal es la posibilidad de emplearlo para cuantificar los parámetros anatómicos del nervio óptico, como el volumen y la forma de la excavación papilar y la superficie del anillo neuroretiniano. El explorador debe marcar los contornos de la papila, lo que introduce una cierta variabilidad externa en las mediciones. Los estudios comparativos del láser confocal de barrido (HRT) y planimetría en cuanto a reproducibilidad, muestran la clara superioridad del primero (81).

Debido a los grandes avances tecnológicos de los últimos años, los primeros aparatos con láser confocal de barrido utilizados para el análisis topográfico de la papila distan bastante de los actuales, sin embargo, ya tenían características atractivas (reproducibilidad, rapidez de manejo..) que ayudaron a seguir investigando en este campo (82). Con la aparición del Heidelberg Retina Tomograph, se mejoraron los tiempos y la reproducibilidad de las mediciones, además de hacer posible el seguimiento de los pacientes (83, 84).

El principio de la imagen confocal se basa en la utilización de agujeros estenopeicos conjugados. La retina se ilumina a través de un agujero estenopeico, y un segundo agujero estenopeico situado en un plano ópticamente conjugado con el primero permite pasar únicamente la luz que proviene del punto en que el primero concentra la luz. Cualquier otro punto que esté situado por delante o detrás del foco queda extraordinariamente atenuado, dando como resultado un gran contraste y una mucho mayor

resolución. De este modo, en cada corte óptico el sistema va a recoger únicamente información procedente de un plano determinado, al eliminar la luz difusa proveniente de otros planos focales situados por delante o por detrás del que nos interesa. Así pues, se utiliza un haz luminoso puntiforme (láser diodo rojo de 675 nm) que recorre la retina iluminando cada punto en un corto espacio de tiempo. La luz reflejada por la retina es almacenada.(Fig 3.1)

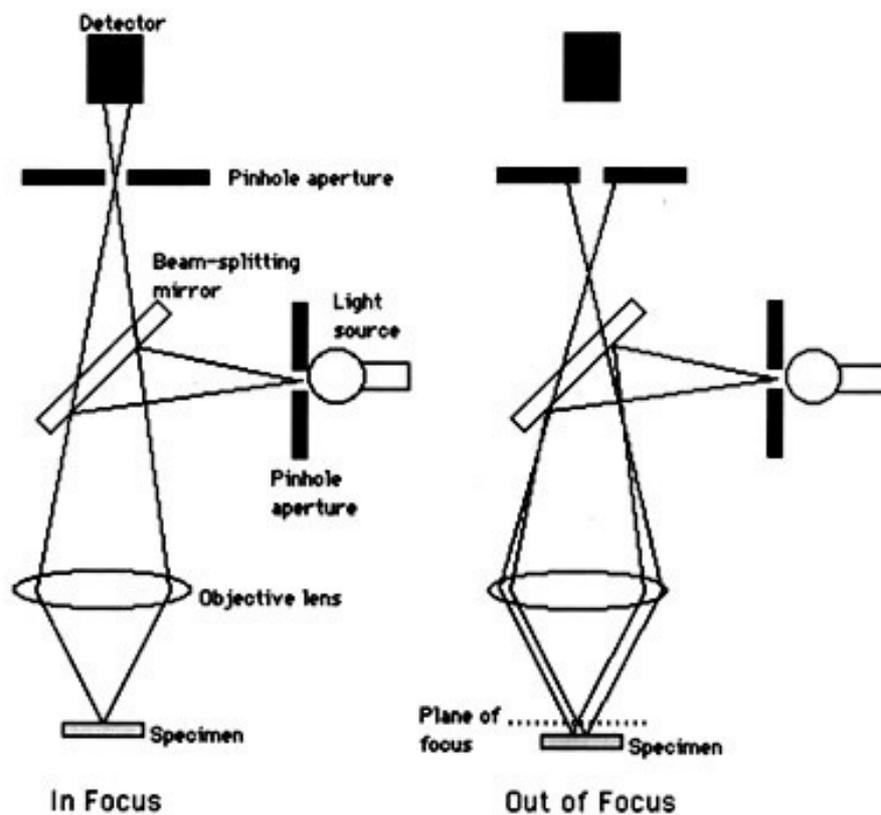


Fig. 3.1. Vía óptica en un sistema de microscopía confocal.

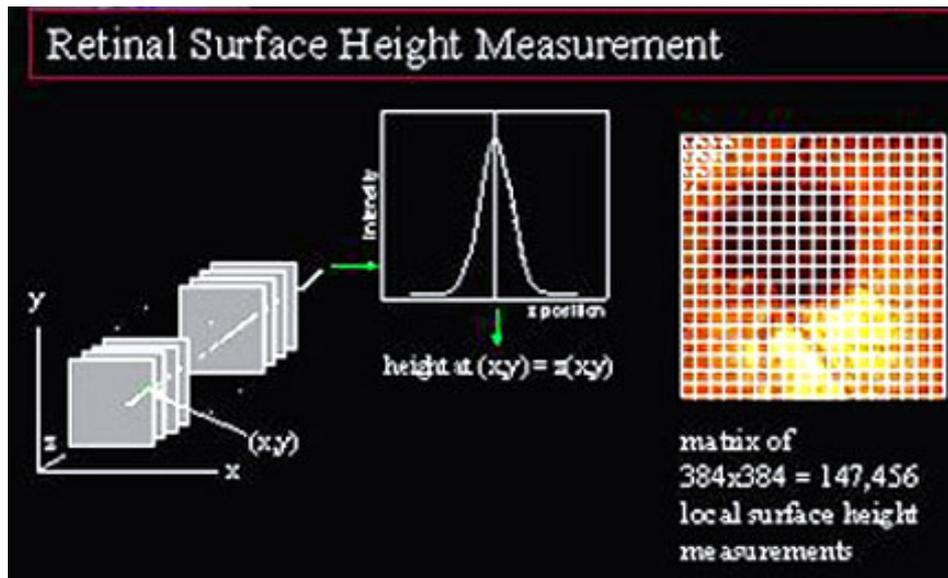


Fig.3.2. La información de 147,456 pixels es grabada en cada plano que se explora.

Al repetir el proceso en toda la zona mediante barridos horizontales sucesivos, se logra construir una imagen de la superficie explorada.(Fig 3.2) El aparato realiza 32 planos equidistantes. Una vez se ha realizado la primera toma de imágenes, el aparato realiza dos tomas completas más para mejorar la calidad y reducir los efectos de cualquier mínimo movimiento del ojo o la cabeza durante la adquisición de la imagen, además así aumenta sustancialmente la reproducibilidad, sin que existan mejoras significativas con mayor número de análisis (84). A partir de estas 3 series de imágenes, el programa informático que incorpora el aparato realiza una reconstrucción tridimensional de la estructura analizada, presentándola como imagen en pseudocolor con valor topográfico.(Fig 3.3 y 3.4) El área analizada corresponde a 15° de campo transversal y una profundidad de 0,5 a 4 mm, con una resolución transversal de 10 micras / píxel.

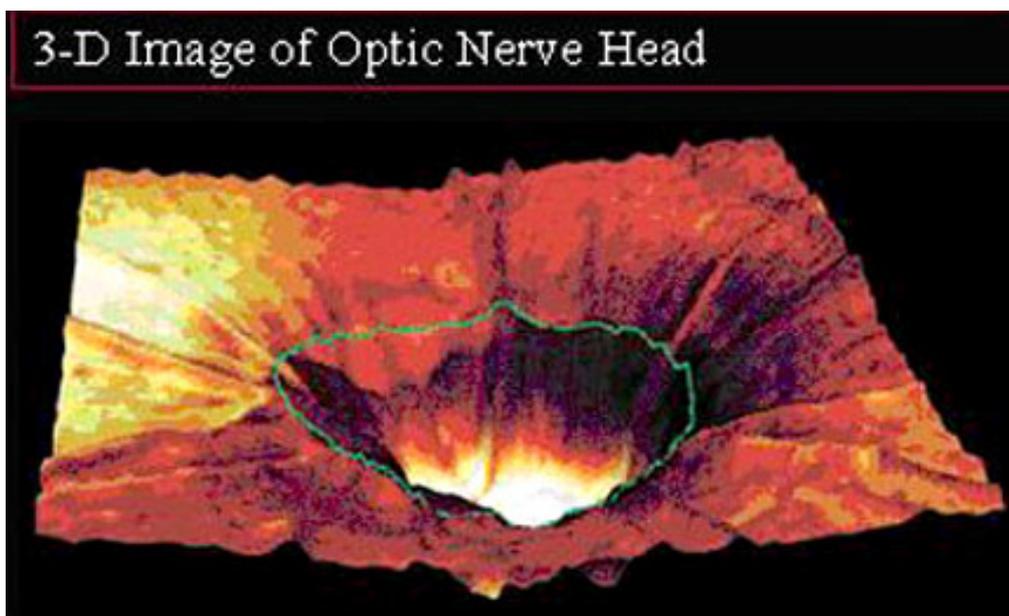
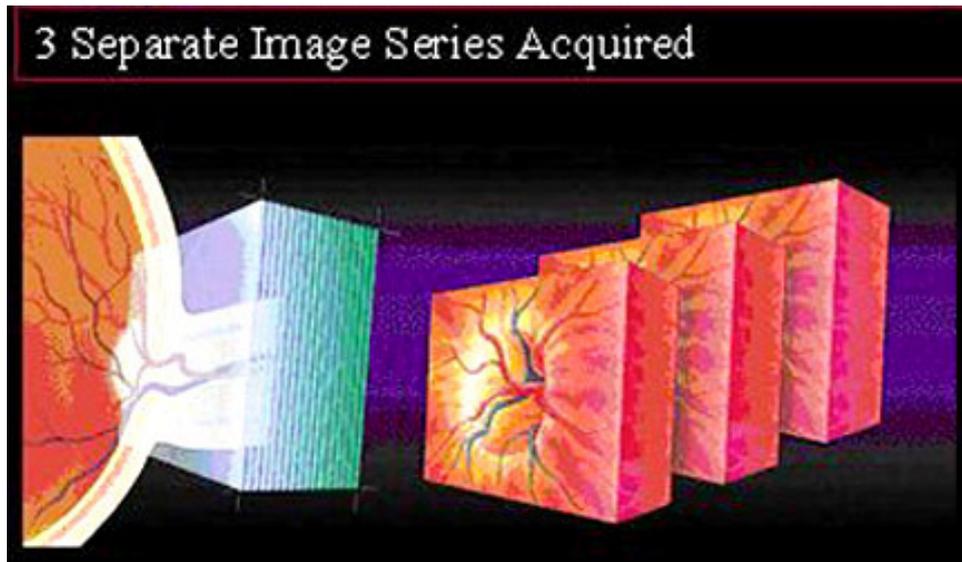


Fig.3.3 y 3.4. Datos de las 3 series de imágenes, utilizados para crear la imagen tridimensional.

El siguiente paso consiste en definir manualmente el contorno papilar.(Fig 3.5) Ello consiste en marcar una serie de puntos en torno al margen del disco, a nivel del anillo escleral de Elschnig, sobre la imagen que muestra el monitor. A veces los bordes son difíciles de definir, y es mejor hacerlo a posteriori tras un detallado estudio de los demás factores de la topografía papilar.

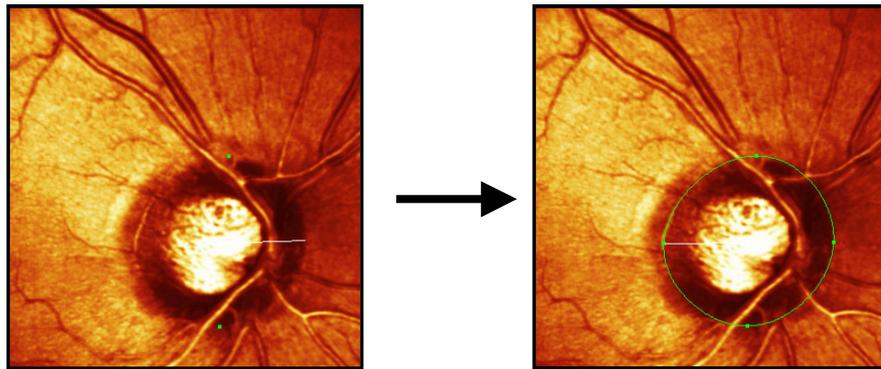


Fig. 3.5. El examinador marca una serie de puntos en el margen de la cabeza del nervio óptico.

A partir de la definición del contorno papilar que realiza el explorador, el programa elabora los resultados de múltiples parámetros estructurales del nervio óptico. Haremos mención a todos ellos con más detalle en el apartado de material y método. La medición del tamaño del disco óptico es uno de los parámetros de mayor influencia en la interpretación de los demás resultados. La gran variabilidad interindividual que pueden presentar los discos ópticos es una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma. La posibilidad de realizar mediciones objetivas de los mismos puede aumentar nuestra precisión diagnóstica si tenemos en cuenta su resultado a la hora de interpretar los parámetros topográficos papilares.

El análisis de seguimiento en un mismo paciente 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.

Otra de las dificultades de interpretación que conlleva el empleo de los topógrafos papilares es la necesidad de establecer un plano de referencia para el cálculo de los parámetros topográficos que son medidas de altura o profundidad en la estructura papilar.

Los instrumentos comerciales más difundidos son el HRT I y II (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg, Alemania). En el HRT I el área de trabajo puede variarse entre 10°, 15° y 20°; en el HRT II el área está prefijada en 15°. Ambos constan de un cabezal, un procesador y un panel de control. La regulación del enfoque, la intensidad y la sensibilidad del láser, y la profundidad del corte, se realiza con los mandos del panel de control en el HRT I.

El HRT II tiene una pieza para el apoyo de frente y barbilla, y un cabezal al cual el paciente dirige su mirada.(Fig 3.6) En dicho cabezal se ajusta la graduación del paciente para el correcto enfoque, que posteriormente se ajusta manualmente. Es importante la correcta colocación del paciente, situando de forma perfecta el cabezal frente a la pupila del ojo a examinar, para que pueda observar un cuadrado de luz roja. Posteriormente, según el ojo examinado, el paciente debe fijar su mirada en un punto verde localizado a la izquierda o a la derecha del cuadrado. Una vez el examinador observa en el monitor que la alineación de la imagen es la correcta, presiona el botón de adquisición de imagen y comienza el proceso automáticamente. Lo único que debe hacer el paciente es mantener la fijación en el punto verde durante aproximadamente 1,6 segundos, que es el tiempo de adquisición de la imagen. El análisis de los datos obtenidos puede durar entre 1 y 2 minutos según la profundidad de la excavación.



Fig.3.6. HRT II.

La calidad de la imagen si se obtiene correctamente, suele ser muy buena y no suele requerir dilatación pupilar aunque a veces ésta es útil (86). Los datos se pueden considerar valorables incluso si se obtienen a través de lentes de contacto o medios moderadamente transparentes, o con prescripciones de rangos muy amplios, sin embargo si la transparencia de medios está muy comprometida, se reduce considerablemente la utilidad de la imagen obtenida.

En el HRT II, el plano de referencia para el cálculo de los parámetros papilares, es establecido automáticamente por el programa tras la determinación del contorno papilar por parte del operador. No obstante, pese a usar el mismo contorno en el seguimiento de un mismo paciente, este plano de referencia puede sufrir variaciones en un mismo nervio óptico a lo largo del tiempo, ya que los cambios debidos a la edad o a la

progresión del daño glaucomatoso pueden variar su posición. Si el tamaño de disco óptico suponía una dificultad fundamentalmente para el diagnóstico de glaucoma, el plano de referencia supone una dificultad especialmente para el seguimiento de los pacientes (87). Algunos estudios han evaluado la variabilidad entre los distintos planos de referencia calculados para realizar el análisis de los parámetros papilares, y consideran como el más adecuado, el plano paralelo al plano focal localizado  $50\mu\text{m}$  por debajo de la “altura del contorno retiniano” en el sector temporal entre los  $350^\circ$  y  $356^\circ$  (88). Dicho plano fue definido por Burk et al. en 2000 (89). (Fig 3.7)

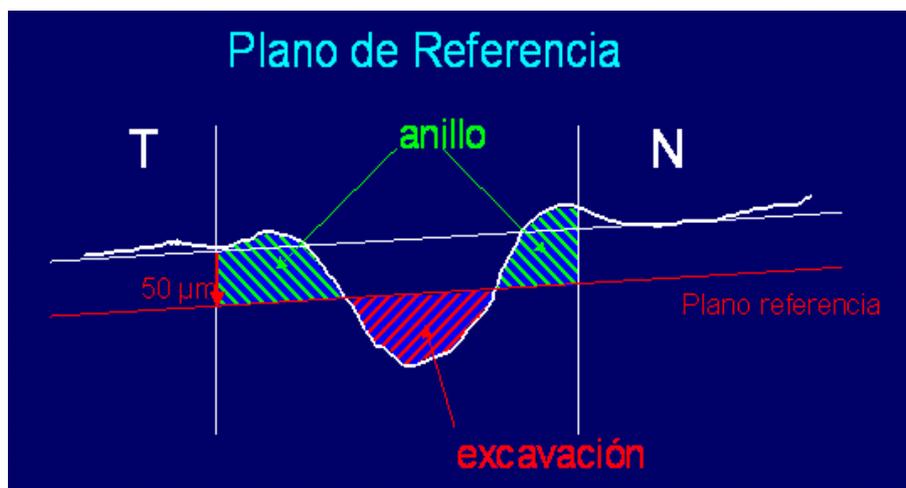


Fig 3.7. Esquema del trazado del plano de referencia.

La segunda fuente de análisis de la topografía papilar que el HRT II incorpora es la de la distribución del anillo neuroretiniano. Para dicho análisis el programa compara los valores del área de anillo neuroretiniano tanto global como en los 6 diferentes sectores papilares de un sujeto evaluado, con los valores de normalidad incluidos en la base normativa, corregida para la edad y tamaño papilar, del propio aparato (realizada y desarrollada en el Hospital de Moorfields de Londres con datos obtenidos a partir del estudio de gran número de sujetos control.) (90).

De esta manera, en el supuesto de que los valores de anillo neuroretiniano, tanto globalmente como por sectores, del sujeto evaluado se encuentren dentro del intervalo del 95% de la distribución de normalidad, el programa lo interpreta como un valor de normalidad (papila normal). Por el contrario aquellos valores de anillo neuroretiniano que se sitúan fuera del intervalo del 99,9% de la distribución de normalidad se interpretan como un valor de anomalía (papila patológica). Aquellos valores de anillo situados entre los dos intervalos previos (entre un 95% y un 99,9%) se interpretan como un valor límite entre la normalidad-anormalidad (papila sospechosa). (Fig 3.8)

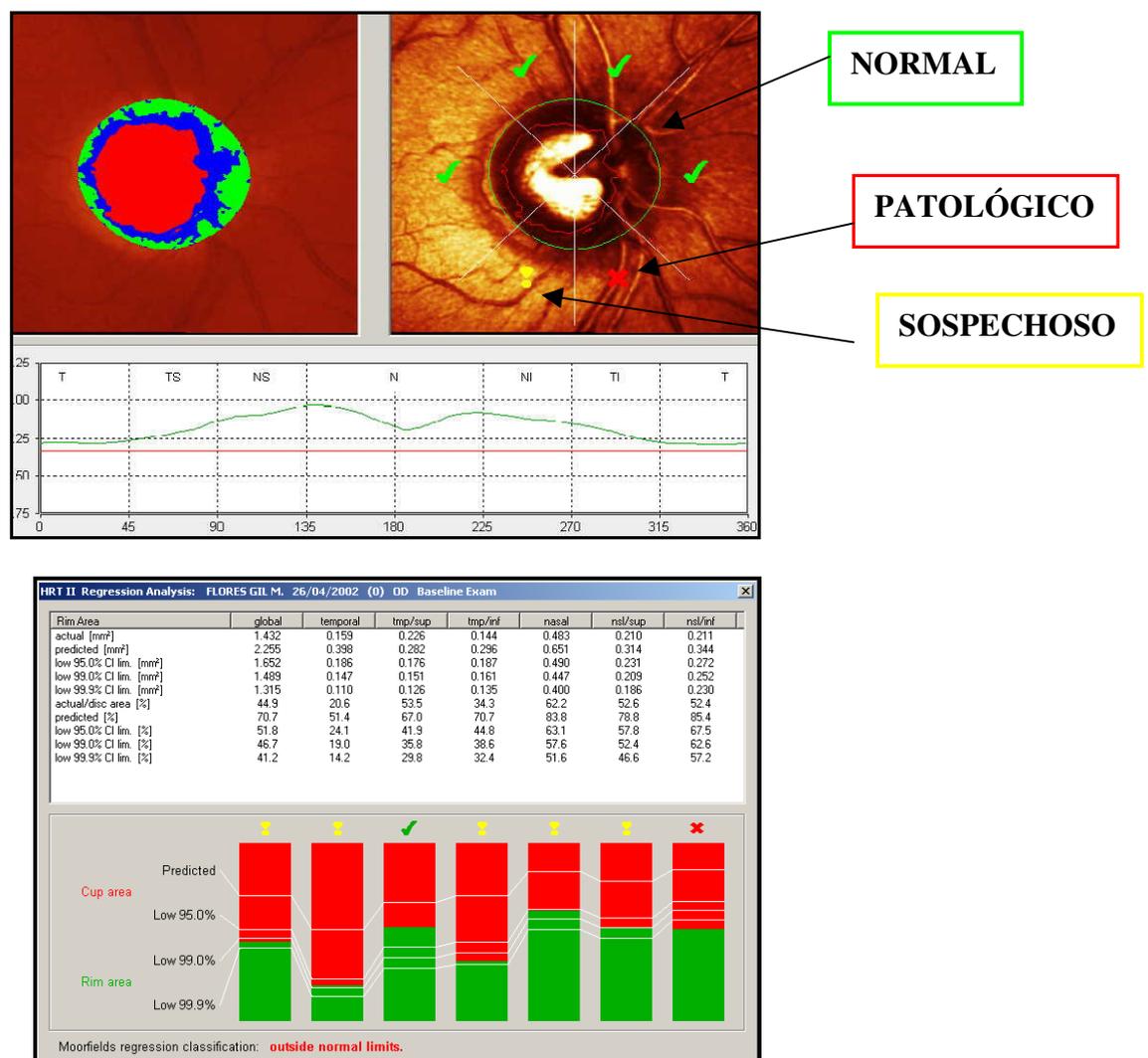


Fig. 3.8. Análisis de la distribución del ANR.

Dada su relativamente reciente aparición y desarrollo nos encontramos con un arma potencial de imprevisibles capacidades futuras que se encuentra en sus inicios. El estudio de los diferentes factores que influyen en su realización así como su aplicación clínica en el marco del glaucoma, determinarán el verdadero valor de esta técnica diagnóstica.

El HRT II nos aporta un método objetivo de detección y monitorización de los cambios en la cabeza del nervio óptico. Los datos obtenidos son objetivamente comparados píxel por píxel con los datos existentes del examen previo. Cuando los datos de al menos 3 exámenes están disponibles, el HRT II, nos aporta un análisis de los cambios más significativos.

La reproducibilidad del aparato en sus mediciones se considera muy alta, y algunos autores han evaluado la concordancia entre distintos examinadores y por tanto distintos trazados de contorno, obteniendo excelentes resultados (91).

En un estudio comparativo de diversas técnicas de análisis de imagen llevado a cabo por Nakla y col. (92), la precisión diagnóstica del HRT y de la evaluación cualitativa de las fotografías estereoscópicas de la papila fue significativamente superior a la del OCT y el analizador de la capa de fibras nerviosas GDx. En otros estudios sin embargo, no encontraron diferencias significativas en el área bajo la curva ROC entre los mejores parámetros de cada instrumento, pero sí sensibilidad mayor con el HRT y el OCT que con el GDx (93).

La correlación de los parámetros estructurales del disco óptico obtenidos mediante HRT y los índices perimétricos de la PALOC y de la

perimetría convencional, muestra índices de correlación más altos con la primera sobretodo en fases precoces de enfermedad glaucomatosa (37).

Esta nueva herramienta de análisis estructural del nervio óptico presenta varias características que son la base de su potencialidad en el diagnóstico y seguimiento del daño glaucomatoso papilar:

1. Sencillez y rapidez de manejo, pudiendo realizarse de manera rutinaria en la práctica totalidad de los pacientes.
2. Buena reproducibilidad y precisión, con mínima intervención del operador, por lo que la experiencia del mismo deja de ser el principal factor limitante de la técnica. El propio aparato calcula además los factores de magnificación necesarios para la obtención de resultados.
3. Obtención de datos cuantitativos, que permiten el manejo estadístico, la comparación interindividual de cara al diagnóstico, y la comparación intraindividual de importancia en el seguimiento de la enfermedad.

Potencialmente, el análisis topográfico papilar puede detectar la progresión del daño glaucomatoso antes de que existan pérdidas funcionales detectables, lo que puede mejorar el diagnóstico precoz de la enfermedad o de su progresión. No obstante, conviene recordar que toda decisión diagnóstica deberá seguir basada en la evaluación conjunta de la exploración oftalmológica, tanto estructural como funcional.

## **4.MATERIAL Y MÉTODO**

#### **4.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA PARA EL ESTUDIO CLÍNICO.**

Se ha realizado un estudio descriptivo de tipo transversal en una muestra constituida por tres grupos de sujetos.

La muestra está compuesta por un total de 450 sujetos. Todos los individuos de nuestro estudio fueron seleccionados de manera prospectiva y consecutiva en las consultas de oftalmología de tres Centros Médicos de Especialidades de Zaragoza, dependientes del Hospital Universitario “Miguel Servet”. Posteriormente, fueron remitidos a la Unidad de Glaucoma de nuestro Servicio de Oftalmología. Para este estudio, solo se consideró un ojo de cada sujeto remitido, el cual se escogió de forma aleatoria siempre y cuando cumpliera los criterios de inclusión, aunque todas y cada una de las pruebas y exploraciones fueron realizadas de forma bilateral. La selección de sujetos y realización de pruebas a los mismos con vistas a este estudio, fue llevada a cabo entre Noviembre de 2000 y Enero de 2003.

La población accesible pertenece al sector sanitario II de Zaragoza, dependiente del Hospital Universitario Miguel Servet, de donde hemos tomado la población diana constituida por los sujetos seleccionados.

Todos los sujetos, con independencia de su grupo de clasificación, cumplían una serie de **criterios de inclusión**, que fueron:

- Raza blanca.
- Edad entre 18-85 años (ambos inclusive).
- Agudeza visual igual o superior a 8/10 (escala de Snellen).

-Defecto de refracción inferior a 5,00 dioptrías de equivalente esférico y/o 3,00 dioptrías de equivalente cilíndrico.

-Medios ópticos transparentes.

-Consentimiento informado, explicando las pruebas diagnósticas a las que iban a ser sometidos.

Se establecieron una serie de **criterios de exclusión:**

-Antecedentes de enfermedad general cardiocirculatoria o hematológica grave.

-Antecedentes de patología neurooftalmológica (esclerosis múltiple, neuropatías ópticas de causa no glaucomatosa como foveas congénitas, colobomas...).

-Antecedentes quirúrgicos oculares, incluida la cirugía refractiva.

-Retinopatía de cualquier etiología (diabética, cicatrices toxoplásmicas...).

-Anomalías angulares (sinequias, neovasos, pseudoexfoliación...), ángulo estrecho (grado 0 y grado 1 de Shaffer) u otras anomalías o malformaciones oculares.

-Imposibilidad de realizar o valorar cualquiera de las pruebas incluidas en el protocolo exploratorio (estudios perimétricos, HRT...).

-Incumplir algún criterio de inclusión.

Los pacientes fueron remitidos a las consultas del hospital bajo dos posibles clasificaciones: “Sujetos control” o “Sujetos a estudio”.

Los “Sujetos a estudio” se definieron como aquellos individuos que antes del estudio presentaban PIO mayores o iguales a 22 mm de Hg, en 3 o más ocasiones.

Tras la realización de un estudio de perimetría automatizada convencional (PA), los “Sujetos a estudio” se subclasificaron en “Hipertenso ocular” (sin daño glaucomatoso en PA) o “Glaucoma” (daño

glaucomatoso en PA). El daño glaucomatoso en la PA fue definido según los criterios que se expondrán posteriormente.

#### **4.1.1. Grupo Control.**

Los individuos de este grupo fueron seleccionados entre los pacientes que acudieron al ambulatorio por patología que no afectaba al nervio óptico ni a los medios oculares.

Todos ellos cumplían los criterios de inclusión y además la PIO debía ser  $\leq 21$  mm Hg en al menos 3 determinaciones.

Generalmente, eran personas que acudían a consulta por problemas refractivos no elevados. La preselección de estos pacientes se llevó a cabo siguiendo una distribución por grupos de edad similar a los “Sujetos a estudio”.

A estos sujetos también se les realizaron las mismas pruebas que al resto. Los resultados de la PA debían ser normales, de lo contrario quedaron excluidos del estudio.

#### **4.1.2. Grupo con Hipertensión Ocular.**

Son aquellos pacientes pertenecientes al grupo de selección “Sujetos a estudio” en los que tras la realización de la PA, no se pudo evidenciar daño glaucomatoso alguno (siguiendo los criterios de anormalidad perimétrica posteriormente expuestos). A partir de este momento, pasaron a considerarse como sujetos “Hipertensos oculares”.

En una segunda fase del estudio, este grupo de sujetos se clasificó en nuevos subgrupos según el resultado de la PALOC y según el aspecto clínico del nervio óptico.

### **4.1.3. Grupo con Glaucoma.**

Los “Sujetos a estudio” que cumplían alguno de los criterios fijados para definir la PA como patológica, los consideramos como parte del grupo de “Glaucoma”.

## **4.2. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA.**

### **4.2.1. Consentimiento informado.**

Todos los pacientes y controles fueron revisados en las Consultas Externas de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, siguiendo una misma pauta de actuación.

En todos los casos se solicitó consentimiento informado tras explicar a los pacientes la exploración y pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos, así como las posibles consecuencias de los resultados obtenidos. Así mismo, se informó de la posibilidad de abandonar el estudio en el momento que se deseara.

Durante el periodo de realización del estudio, los individuos fueron informados de los resultados obtenidos en el mismo. Esta información fue tenida en consideración en el momento de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

#### **4.2.2. Protocolo exploratorio.**

En la primera visita en el Hospital se realizó una **historia clínica** en la que se hizo constar :

- Datos epidemiológicos: Edad, sexo.
- Antecedentes generales previos: Hipertensión o hipotensión arterial, diabetes (especificando su insulinodependencia o no, su tipo de tratamiento y años de evolución, así como la posible afectación orgánica), otras enfermedades generales, insistiendo en enfermedades cardiovasculares, tratamientos generales, tratamientos corticoideos previos o actuales y causa que motivó su indicación.
- Antecedentes personales oftalmológicos: cirugías, traumatismos, uveítis, tratamientos tópicos previos o actuales .
- Antecedentes familiares de enfermedades oculares, si es glaucoma especificando tipo de vínculo familiar.

En la exploración ocular se recogieron los siguientes datos:

- Agudeza visual y defecto de refracción.
- Motilidad ocular extrínseca e intrínseca.
- Queratometría mediante refracto-queratómetro.
- Paquimetría (3 tomas). Se tomó el valor medio.
- Biomicroscopia de polo anterior.
- Gonioscopia.
- Estado del cristalino y otros medios transparentes.
- PIO basal mediante tonometría de aplanación.
- Exploración funduscópica mediante oftalmoscopia indirecta, prestando especial atención al nervio óptico.

-Biomicroscopia de fondo de ojo con lente de +78 D valorando la papila.

El aspecto del nervio óptico no entró a formar parte de los criterios de clasificación de los grupos de sujetos ya mencionados.

Si en esta visita era posible se realizaba una PA, previa a la toma tensional. En caso contrario, se citaba al paciente para su realización en un plazo máximo de 3 semanas.

En una posterior revisión, se llevaba a cabo la PA, si no fue posible realizarla el primer día. No se medía la PIO para no alterar la transparencia del epitelio corneal. Tras dilatación pupilar máxima con colirio de tropicamida, se realizó un estudio topográfico papilar mediante láser confocal de barrido Heidelberg Retina Tomograph HRT versión II.

En una tercera visita, llevada a cabo a los dos meses de la primera visita, se revisaba al paciente para la exposición de los resultados de las primeras pruebas y realización de una segunda toma tensional. En esta revisión, previo a la toma tensional, se realizaba una perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC).

Dos semanas más tarde se realizaba una evaluación general de todas las pruebas incluidas en el protocolo exploratorio, informando al paciente de los resultados de las mismas. Así mismo se repetían las 2 pruebas perimétricas en dos días distintos, y el HRT sólo si existía un defecto técnico en el estudio previo.

Otras dos semanas más tarde se realizó una nueva revisión, únicamente para aquellos pacientes cuyas perimetrías tenían resultados no

fiables o pendientes de confirmar patología, de modo que se repitieron de nuevo dichas pruebas para obtener los resultados definitivos.

Todos los sujetos tenían al menos 2 tomas tensionales en consultas externas del hospital y 3 previas en el ambulatorio. Para nuestro trabajo, consideramos como PIO el valor medio de estas determinaciones tanto en los sujetos “control” como en los “sujetos a estudio”. A continuación se presenta el organigrama del protocolo exploratorio. (Fig 4.1.)

<p><b>1</b></p>	<p>-Historia clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos epidemiológicos.</li> <li>• Antecedentes generales.</li> <li>• Antecedentes personales oftalmológicos.</li> <li>• Antecedentes familiares oftalmológicos.</li> <li>• Exploración oftalmológica completa.(incluye toma de PIO)</li> </ul> <p>-Perimetría automatizada convencional (<b>PA</b>). (condicional)</p>
<p><b>2</b> (a las 3 semanas)</p>	<p>-<b>Perimetría automatizada convencional</b> (si no fue realizada en la 1<sup>a</sup> revisión). -<b>HRT.</b></p>
<p><b>3</b> (a los 35 días)</p>	<p>-Control de la PIO (segunda toma). -<b>PALOC.</b></p>
<p><b>4</b> (a los 15 días)</p>	<p>-Evaluación general. -Repetición de pruebas.(<b>PA, PALOC y HRT (condicional)</b>)</p>
<p><b>5</b> (a los 15 días)</p>	<p>-Repetición de perimetrías (condicional). (<b>PA y PALOC</b>).</p>

Fig 4.1. Organigrama cronológico seguido en el protocolo exploratorio.

En los casos en que las imágenes papilares obtenidas con el HRT no fueron valorables por defecto técnico, se repitieron. Aquellos pacientes en

los cuales no fue posible valorar esta segunda secuencia de imágenes fueron excluidos del estudio.

Si la PA era patológica, se repitió hasta 3 veces en un periodo máximo de 3 meses ( ver “Perimetría automatizada convencional. Criterios de anormalidad perimétrica”). Ante una PA no fiable se siguió la misma pauta, pero valorando el grado de colaboración de cara a la posible exclusión del estudio, de manera que todos los individuos tenían al menos una exploración fiable del campo computerizado.

Con respecto a la PALOC se estableció el mismo planteamiento repitiéndose hasta 2 veces en caso necesario en un periodo máximo de 3 meses en aquellos casos en los que fue patológica o no fiable.

### **4.3. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL.**

Para la realización de la perimetría automatizada convencional (blanco-blanco) se empleó el Analizador de campo “HUMPHREY 630”, usando la estrategia de estudio de detección de umbrales, mediante el programa 30-2 y con un tamaño de estímulo III. El análisis de los datos campimétricos se realizó con el programa de análisis STATPAC 2 que incorpora el perímetro.

La exploración fue realizada por dos Médicos Internos Residentes de Oftalmología familiarizados con el manejo del aparato. Previamente a la exploración se les explicó a los pacientes los objetivos del test y las instrucciones de realización, así como la posibilidad de poder detener durante un tiempo la exploración en caso de fatiga.

Se colocó la refracción para visión próxima, calculada por el propio instrumento en dependencia de la edad y la corrección para visión lejana, por medio de un anillo metálico en el soporte habilitado para este propósito.

#### **4.3.1. Criterios de fiabilidad.**

Se adoptaron como criterios de no fiabilidad de la exploración perimétrica, los utilizados por el propio instrumento:

- falsos positivos y/o falsos negativos superiores al 33%, ó
- pérdidas de fijación superiores al 20%.

#### **4.3.2. Criterios de anormalidad perimétrica.**

Las perimetrías se consideraron patológicas cuando cumplían uno ó más de los siguientes criterios:

1. Criterios dependientes de los índices globales:

Variación en el Defecto Medio (DM) y Desviación Estándar del Patrón Corregida (CPSD) estadísticamente significativas, a niveles de  $p < 0,02$ .

2. Criterios dependientes de la aparición de grupos de puntos con descensos significativos de sensibilidad. Un grupo de al menos tres puntos contiguos en el mismo hemisferio con nivel de significación  $p < 0,05$  en los mapas de probabilidad y que no se encontraran en los grados periféricos de la perimetría ni en los polos de la mancha ciega, o un grupo de al menos dos puntos contiguos en el mismo hemisferio con nivel de significación  $p < 0,01$ , excluyendo las mismas localizaciones (94).

3. Criterios dependientes de diferencias entre hemicampos superior e inferior, adoptándose el criterio del Glaucoma Hemifield Test (GHT) utilizado por el STATPAC 2.

Como ya se ha comentado, se precisaron al menos 3 exploraciones para definir una perimetría como patológica.

#### **4.4. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA DE LONGITUD DE ONDA CORTA (PALOC).**

Para la realización de la PALOC se empleó un Analizador de campo “HUMPHREY 630 modificado” que incorpora las modificaciones en las características técnicas necesarias para la realización de la prueba. Estas modificaciones tienen por objeto aislar y medir la actividad de los elementos neuronales sensibles a los estímulos de longitud de onda corta.

Se utiliza una iluminación de fondo de la cúpula de color amarillo, de alta luminancia ( $100 \text{ cd/m}^2$ ) conseguida mediante la interposición de un filtro (Filtro Shott OG-530) en las fuentes luminosas de la hemiesfera. La fuente emisora del estímulo incorpora un filtro, a través del cual se puede realizar una estimulación retiniana selectiva de 440 nm., de color azul.

El tamaño empleado en esta exploración perimétrica es el V, siendo la duración del estímulo de 200 mseg. El rango dinámico de variación de intensidades es de 3,6 unidades logarítmicas, a nivel del punto de fijación, siendo los valores límites expresados en decibelios de 0 a 36 dB, respectivamente. El análisis de los datos campimétricos se realizó con el programa de análisis STATPAC 2 que incorpora el perímetro.

La exploración fue realizada por dos Médicos Internos Residentes familiarizados con el manejo del aparato. Previamente a la exploración se les explicó a los pacientes los objetivos del test y las instrucciones de realización, así como la posibilidad de poder detener durante un tiempo la exploración en caso de fatiga.

Se colocó también en este caso la refracción para visión cercana calculada por el propio instrumento en dependencia de la edad y la corrección para visión lejana.

#### **4.4.1. Criterios de fiabilidad.**

Al igual que en la PA, se adoptaron como criterios de no fiabilidad de la exploración perimétrica, los utilizados por el propio instrumento:

- falsos positivos y/o falsos negativos superiores al 33%, ó
- pérdidas de fijación superiores al 20%.

#### **4.4.2. Criterios de anormalidad perimétrica.**

Las perimetrías se consideraron patológicas cuando cumplían uno ó más de:

1. Criterios dependientes de la aparición de grupos de puntos con descensos significativos de sensibilidad. Un grupo de al menos cuatro puntos contiguos en el mismo hemicampo con nivel de significación  $p < 0,05$  en los mapas de probabilidad y que no se encontraran en los grados periféricos de la perimetría ni en los polos de la mancha ciega, o un grupo de al menos tres puntos contiguos en el mismo hemicampo con nivel de significación  $p < 0,01$ , excluyendo las mismas localizaciones (95).

En este caso se necesitaron al menos 2 exploraciones para definir una perimetría como patológica.

El resultado de la PALOC fue determinante en la clasificación del grupo de hipertensos oculares llevada a cabo en la segunda parte del estudio.

#### **4.5. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL NERVIÓ ÓPTICO.**

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les realizó una evaluación clínica del nervio óptico mediante oftalmoscopia indirecta y biomicroscopia de fondo de ojo con lente de +78 D estableciendo las características cualitativas morfológicas papilares.

Se establecieron los siguientes criterios papilares para definir un nervio óptico como altamente sospechoso de daño glaucomatoso (debía cumplir uno de ellos):

- Existencia de un adelgazamiento del anillo neuroretiniano, focal o difuso.
- Presencia de hemorragia papilar.
- Existencia de muescas papilares.
- Evidencia de una asimetría papilar en el cociente excavación / disco (E/D) vertical de al menos 2/10 entre ambos ojos, no explicada clínicamente por el tamaño de disco.

El aspecto clínico del nervio óptico también fue utilizado en una segunda fase del estudio para subclasificar el grupo de hipertensos oculares.

## **4.6. LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO. HRT.**

### **4.6.1. Adquisición de imágenes papilares.**

El estudio topográfico papilar se realizó empleando un láser confocal de barrido Heidelberg Retina Tomograph HRT versión II.

Como ya ha sido expuesto en la introducción, este láser confocal de barrido emplea un sistema de iluminación de fondo de ojo con una longitud de onda de 675 nm (láser de diodo rojo). El sistema de espejos y diafragmas de óptica confocal permite el registro de la luz proveniente de un determinado plano del fondo de ojo. La luz proveniente de otros planos es eliminada por el diafragma.

El empleo de este sistema de óptica confocal aporta gran claridad en la imagen obtenida al eliminar la luz difusa proveniente de otros planos focales situados por delante o detrás del que nos interesa. A partir de estas imágenes, el programa que incorpora el aparato realiza una reconstrucción tridimensional de la estructura analizada, presentándola como imagen en pseudocolor con valor topográfico. El área analizada corresponde a 15° de campo transversal y una profundidad de 0,5 a 4 mm, con una resolución transversal de 10 micras / píxel.

En el sistema de trabajo del HRT se obtienen tres series de cortes tomográficos de una estructura papilar dada, a partir de las cuales se establece la imagen tridimensional final.

El HRT II tiene una pieza para el apoyo de frente y barbilla, y un cabezal al cual el paciente dirige su mirada. En dicho cabezal se ajusta la graduación del paciente para el correcto enfoque, que posteriormente se ajusta manualmente. Es importante la correcta colocación del paciente, situando de forma perfecta el cabezal frente a la pupila del ojo a examinar, para que pueda observar un cuadrado de luz roja. Posteriormente, según el ojo examinado, el paciente debe fijar su mirada en un punto verde localizado a la izquierda o a la derecha del cuadrado. Una vez el examinador observa en el monitor que la alineación de la imagen es la correcta, presiona el botón de adquisición de imagen y comienza el proceso automáticamente. Lo único que debe hacer el paciente es mantener la fijación en el punto verde durante aproximadamente 1,6 segundos, que es el tiempo de adquisición de la imagen.

Este sistema de análisis papilar permite obtener imágenes de la cabeza del nervio óptico sin realizar una midriasis pupilar. No obstante, para facilitar la adquisición de imágenes papilares, así como la calidad de las mismas, se dilató la pupila de los sujetos antes de realizar la exploración con el láser confocal de barrido empleando para ello tropicamida (86).

#### **4.6.2. Factores de magnificación: (Queratometría y refracción)**

El láser confocal de barrido HRT II reconstruye la imagen tridimensional papilar a partir de las imágenes obtenidas del fondo de ojo así como de ciertos parámetros necesarios para el cálculo del tamaño real de las estructuras de fondo de ojo, tal y como describieron Littmann y otros autores (96, 97).

Estos parámetros son:

- La longitud axial, determinada por el HRT al adquirir las imágenes.
- La refracción.
- La potencia de la curvatura corneal anterior (queratometría). Indirectamente, la potencia corneal posterior está incluida en el cálculo, ya que está estrechamente relacionada con la curvatura anterior de la córnea. Este es uno de los motivos por los que se excluyó del estudio cualquier sujeto intervenido de cirugía refractiva.

En el presente estudio, la refracción y queratometría de cada ojo fueron calculados en el mismo día de la realización del estudio papilar. (primera visita en el hospital). El cálculo dióptrico y queratométrico, además de constituir un criterio de inclusión/exclusión según su valor, fue introducido antes de la toma de imagen en el programa del láser confocal.

### **4.6.3. Procesado de la imagen.**

Tras la realización de los cortes ópticos confocales, el programa procesa las series de imágenes sin intervención del operador, obteniendo una reconstrucción tridimensional de la estructura papilar. El análisis de los datos obtenidos puede durar entre 1 y 2 minutos según la profundidad de la excavación.

#### **4.6.3.1. Delimitación del contorno papilar.**

A partir de la imagen tridimensional reconstruida, el explorador establece y delimita el contorno del disco óptico. Esta delimitación se realizó siempre por el mismo oftalmólogo, especialista en glaucoma y con experiencia en planimetría papilar. La delimitación se llevó a cabo sin información alguna del grupo de inclusión del sujeto ni de los resultados de la exploración oftalmológica ni de las pruebas practicadas.

Se definió el disco óptico como la frontera entre el contenido del nervio óptico (anillo neuroretiniano y/o excavación) y el anillo escleral de Elschnig que lo rodea. Está más claramente visible en el lado temporal. En caso de ocultación del borde papilar bajo los vasos retinianos el operador estableció los puntos de corte correctos, describiendo la trayectoria más probable del contorno papilar a partir de las regiones adyacentes.

Para la determinación de este contorno se delimitó la elipse que mejor se adaptaba a la forma papilar. En general, el trazo se realizó de manera interactiva a partir de 4 puntos, que pueden ser modificados hasta obtener la mejor adaptación a la morfología papilar. En caso necesario, se

marcaron más puntos de corte, para hacer coincidir el área a una morfología concreta existente.

#### **4.6.3.2. Cálculo del plano de referencia.**

Tras el trazado del contorno papilar, empleado para delimitar las características papilares en un plano XY (bidimensional), el programa establece un plano de referencia de manera automática, 50 micras por debajo de la “altura del contorno retiniano” en el sector temporal entre los 350° y 356° para el cálculo del eje Z ( profundidades, espesores... ). Este trazado se realiza de forma automática sin precisar intervención por parte del operador (88, 89).

#### **4.6.4. Análisis e interpretación de los resultados del estudio papilar.**

##### **4.6.4.1. Parámetros morfométricos papilares.**

El HRT II incorpora un programa de análisis papilar (Heidelberg Eye Explorer versión 1.3.0.0) que establece, calcula y analiza múltiples parámetros morfométricos estructurales del nervio óptico. De esta manera, a partir del contorno papilar y del plano de referencia, el programa aporta los resultados cuantitativos morfométricos de los siguientes parámetros papilares: (98)

- **Área de disco:** Área total incluida dentro de la línea de contorno.
- **Área de excavación:** Área incluida dentro del disco localizada por debajo del plano de referencia.

- **Área de anillo:** Área incluida dentro del disco localizada por encima del plano de referencia. Este valor es complementario al área de excavación y la suma de ambos valores es el área de disco.

- **Cociente área de excavación/disco:** Cociente entre el área incluida dentro del disco localizada por debajo del plano de referencia y el área total incluida dentro de la línea de contorno.

- **Cociente área de anillo/disco:** Cociente entre el área incluida dentro del disco localizada por encima del plano de referencia y el área total incluida dentro de la línea de contorno.

- **Volumen de excavación:** Volumen del espacio papilar situado por debajo del plano de referencia. Este espacio toma como límite superior el plano de referencia y por límite inferior la superficie papilar.

- **Volumen de anillo:** Volumen de las estructuras papilares situadas por encima del plano de referencia y englobadas dentro del área de disco. Este volumen toma como límite superior la superficie papilar y por límite inferior el plano de referencia.

- **Profundidad media de la excavación:** Profundidad media de los puntos de la superficie papilar localizados dentro de la línea de contorno y bajo el plano de referencia.

- **Profundidad máxima de la excavación:** Profundidad máxima de entre todos los puntos de la superficie papilar localizados dentro de la línea de contorno y bajo el plano de referencia.

- **Variación de la altura de contorno:** Diferencia entre la máxima altura y la máxima depresión de la línea de contorno.

- **Índice de morfología de la excavación (“cup shape measure”):** Es un indicador de morfología (verticalidad) de la excavación. Tercer momento central de la distribución de frecuencias de los valores de profundidad relativos a la superficie de las partes de la papila localizadas por debajo del plano de referencia. No incluye partes por encima de dicho

plano. Es una medición de la profundidad y verticalidad de las paredes de la excavación y de las variaciones de profundidad que en ella se producen. Matemáticamente se obtiene dividiendo el tercer momento de la distribución a la segunda potencia por el segundo momento (varianza) a la tercera potencia.

$$CSM = \frac{(\sum (X_i - X)^3 / n)^2}{(\sum (X_i - X)^2 / n)^3}$$

siendo X la profundidad media,

$X_i$  la profundidad de cada punto,

n el número de puntos dentro de los márgenes de la excavación.

Esta descripción numérica tiene la ventaja de resumir en un solo número la estructura de la excavación, teniendo en cuenta sus variaciones de profundidad y la verticalidad de sus paredes. De hecho, potencia el valor de los puntos de profundidad extrema, más alejados de la media, porque las diferencias al cubo de estos puntos tienen un gran peso en la obtención del valor de este índice, mientras que otros puntos cercanos a la media, no tienen peso en el cálculo de la fórmula.

En general, su valor será típicamente negativo en excavaciones de ojos normales (excavaciones pequeñas, de laderas suaves y con muchos puntos poco profundos), ya que la fórmula mantiene el signo de las diferencias. En el caso de excavaciones glaucomatosas (más profundas, de paredes más verticales), los valores serán menos negativos o incluso positivos. Por tanto, esta medición es sustancialmente diferente de la medición del volumen de la excavación, ya que dos excavaciones con el

mismo volumen, pero distinta morfología (cónica y cilíndrica) tendrían valores de CSM muy diferentes (99).

- **Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina:** Altura media de la línea de contorno con respecto al plano de referencia a nivel del borde papilar. No es una medida real de la capa de fibras sino un parámetro topográfico papilar, ya que el plano de referencia es establecido por el aparato a partir de la superficie retiniana y no tras buscar el plano profundo de la capa de fibras.

- **Área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina:** Área de corte englobada entre la línea de contorno papilar y el plano de referencia. Éste es un parámetro papilar y no supone una medida real del área de la capa de fibras nerviosas de la retina.

En relación a los parámetros papilares enunciados con anterioridad el HRT II permite evaluarlos y analizarlos globalmente, o de forma sectorizada o sectorial. Para llevar a cabo este análisis parcial la imagen topográfica del nervio óptico se divide en las siguientes regiones papilares:

1. Sector Temporal Superior
2. Sector Temporal
3. Sector Temporal Inferior
4. Sector Nasal Superior
5. Sector Nasal
6. Sector Nasal Inferior

De esta forma en cada uno de estos sectores se establecen, calculan y analizan los parámetros morfométricos papilares mencionados anteriormente.

Adicionalmente, en el análisis global del estudio papilar se incluye el resultado de los siguientes parámetros:

- **Cociente excavación/papila horizontal:** Cociente entre la longitud del eje horizontal del área incluida dentro del disco localizada por debajo del plano de referencia y la longitud del eje horizontal del área total incluida dentro de la línea de contorno.

- **Cociente excavación/papila vertical:** Cociente entre la longitud del eje vertical del área incluida dentro del disco localizada por debajo del plano de referencia y la longitud del eje vertical del área total incluida dentro de la línea de contorno.

- **Máxima elevación del contorno:** Punto de máxima altura de la línea de contorno.

- **Máxima depresión del contorno:** Punto de la máxima depresión de la línea de contorno.

- **Modulación de la línea de contorno Temporal Superior:** Índice de morfología de la línea de contorno papilar en el sector temporal superior.

- **Modulación de la línea de contorno Temporal Inferior:** Índice de morfología de la línea de contorno papilar en el sector temporal inferior.

#### **4.6.4.1.1. Funciones discriminantes de daño glaucomatoso.**

Los parámetros morfométricos papilares calculados por el HRT II, enunciados con anterioridad, permiten evaluar las características de la cabeza del nervio óptico de los sujetos estudiados. Sin embargo, debido a la variabilidad y “solapamiento” existente en los valores de estos parámetros entre las poblaciones de sujetos glaucomatosos y los sujetos normales, en ocasiones, es difícil establecer una decisión diagnóstica valorando aisladamente dichos parámetros.

Con el fin de mejorar la capacidad diagnóstica del análisis papilar se han desarrollado diferentes funciones discriminantes de daño glaucomatoso a través de análisis multivariantes de los parámetros papilares que han buscado encontrar las combinaciones de los mismos que poseen más “poder” diagnóstico.

De esta manera el programa de análisis papilar (Heidelberg Eye Explorer versión 1.3.0.0) incorpora las siguientes funciones discriminantes:

- **Función discriminante FSM**: (función propuesta por FS Mikelberg et al.)(100). Esta función incluye y pondera los siguientes parámetros papilares:

1. Índice de morfología de la excavación (CSM)
2. Variación de la altura de contorno
3. Volumen de anillo neuroretiniano
4. En el cálculo de esta función se considera también la edad del sujeto.

Función discriminante FSM =  $(-13.079 \times \text{CSM} + (0.001981 \times (50 - \text{edad}) + (10.99 \times \text{volumen de anillo neuroretiniano}) - (7.245 \times \text{variación de la altura de contorno}) - 2.662$ .

El resultado de esta función indica la probabilidad de que la estructura papilar estudiada corresponda con un ojo normal. En general, cuanto más positivo sea el resultado más probabilidades de ser normal tiene, mientras que un resultado negativo tiene más probabilidades de corresponder con una papila glaucomatosa (101).

- **Función discriminante RB**: (función propuesta por R Bathija et al.) (102). Esta función incluye y pondera los siguientes parámetros papilares:

1. Índice de morfología de la excavación (CSM)
2. Variación de la altura de contorno
3. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina
4. Área de anillo neuroretiniano

Función discriminante RB =  $-3.722803 - 5.57 \times \text{variación altura contorno} + 11.78 \times \text{espesor CFNR} - 4.37 \times \text{índice morfología excavación} + 1.85 \times \text{área de anillo}$ .

En términos predictivos cuanto más positivo es el resultado de esta fórmula, más probabilidades tiene la estructura papilar de corresponder con un ojo normal.

#### **4.6.4.2. Análisis de la distribución del anillo neuroretiniano (Base de Datos del Hospital de Moorfields).**

Como ya ha sido expuesto en la introducción, la segunda fuente de análisis de la topografía papilar que el HRT II incorpora es el análisis de la distribución del anillo neuroretiniano. Para dicho análisis el programa compara los valores del área de anillo neuroretiniano tanto global como en los diferentes sectores papilares de un sujeto evaluado con los valores de normalidad incluidos en la base normativa, corregida para la edad y tamaño papilar, del propio aparato (realizada y desarrollada en el Hospital de Moorfields, Londres) (90).

De esta manera en el supuesto de que los valores de anillo neurorretiniano, tanto globalmente como por sectores, del sujeto evaluado se encuentren dentro del intervalo del 95% de la distribución de normalidad, el programa lo interpreta como un valor de normalidad (papila normal). Los valores que se sitúan fuera del intervalo del 99,9% de la distribución de normalidad se interpretan como un valor de anormalidad (papila patológica), y los que están entre ambos intervalos (entre un 95% y un 99,9%) se interpretan como un valor límite entre la normalidad-anormalidad (papila sospechosa).

#### **4.7. METODOLOGÍA Y TEST ESTADÍSTICOS.**

En una primera fase de este estudio, se llevó a cabo un análisis comparativo del estudio topográfico papilar entre sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomas. Posteriormente se realizaron subpoblaciones en el grupo de hipertensos oculares, primero según el daño glaucomatoso en la exploración clínica de la papila y en segundo lugar según los resultados de la Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta. En cada uno de estos casos se llevó a cabo el análisis comparativo de los parámetros estructurales obtenidos por el HRT II en cada subgrupo y en los grupos generales de controles y glaucomas.

En una segunda fase del estudio se calculó la capacidad de discriminación entre normalidad-anormalidad de los diferentes parámetros morfológicos papilares.

En la tercera fase del estudio se establecieron las correlaciones existentes entre dichos parámetros estructurales y los índices globales de

campo visual de la perimetría automatizada convencional, en cada uno de los grupos de sujetos.

### **Tipos de Variables del estudio:**

Cualitativas ordinales: Nivel de afectación: Normal, Hipertenso Ocular y Glaucoma. Subgrupos de Hipertensos Oculares: Hipertensos Oculares con papila normal, Hipertensos Oculares altamente sospechosos de daño glaucomatoso papilar (Glaucoma preperimétrico), Hipertensos Oculares con PALOC normal e Hipertensos Oculares con PALOC alterada.

Cuantitativas continuas: Parámetros numéricos obtenidos por el HRT II, Índices globales de campo visual (DM Y CPSD).

Previo al estudio de las variables cuantitativas se realizó un Test de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar si las muestras a estudio presentaban una distribución de sus valores ajustada a la normalidad.

#### **4.7.1. Estadística descriptiva:**

Para la descripción de las características muestrales se emplearon la media y la desviación estándar.

$$\text{Media} = \bar{x} = \sum x_i/n \quad \text{Desviación estándar} = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2/n}$$

#### **4.7.2. Pruebas de significación estadística empleadas:**

Se fijó un valor de  $p < 0,05$  como nivel de significación estadística que evidencia y contrasta diferencias entre grupos.

El estudio estadístico de comparación de variables en la descripción de las características de cada uno de los grupos, se llevó a cabo mediante análisis de la varianza entre grupos (ANOVA) (para más de 2 grupos) y test de Scheffé para el ajuste de comparaciones múltiples. La comparación entre 2 grupos se llevó a cabo mediante el test t de Student.

El estudio estadístico de comparación de variables en el análisis comparativo topográfico papilar entre grupos de sujetos, se llevó a cabo mediante análisis de la varianza entre grupos (ANOVA) y test de Scheffé para el ajuste de comparaciones múltiples.

#### **4.7.3. Estudio del test.**

Con objeto de poder establecer la capacidad de discriminación entre la normalidad y el daño glaucomatoso de cada uno de los parámetros papilares evaluados por el HRT II se han establecido y calculado las curvas ROC (curvas de características operativas para el receptor) de cada uno de los mismos. Las curvas ROC representan de forma gráfica la relación entre la tasa de falsos positivos (1- Especificidad) en el eje de abscisas y la tasa de verdaderos positivos (Sensibilidad) en el eje de ordenadas. Cuanto más cercana se encuentra la curva ROC al extremo superior izquierdo, mayor es la precisión diagnóstica del parámetro evaluado. El parámetro perfecto tendría un área bajo la curva igual a 1, mientras que un parámetro sin ningún valor diagnóstico tendría un área bajo la curva de 0,5. Este análisis estadístico permite obtener la sensibilidad de cada uno de los parámetros para diferentes niveles de corte de especificidad prefijados (90% y 95%).

#### **4.7.4. Análisis de correlación:**

Para estudiar la relación entre los parámetros estructurales obtenidos mediante el HRT II y los índices globales del campo visual, se realizó un análisis de correlación. El coeficiente de correlación de Pearson mide la intensidad de la relación lineal entre ambas variables en caso de utilizar test paramétricos.

Se ha utilizado el programa SPSS 11.0 para el tratamiento estadístico de los datos, y el programa Microsoft Word para el tratamiento de textos.

## **5.RESULTADOS**

## 5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

Antes de exponer los resultados del estudio clínico del análisis morfológico de la cabeza del nervio óptico mediante láser confocal de barrido -HRT II-, es importante proceder a la descripción de las características de las muestras poblacionales.

El estudio clínico transversal se ha llevado a cabo en un total de 450 personas, 198 varones (44%) y 252 mujeres (56%), todos ellos de raza blanca. Los sujetos fueron seleccionados de forma consecutiva desde las consultas de los Centros Médicos de Especialidades, siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión.

### 5.1.1. Grupo Control.

Este grupo está formado por un total de 101 ojos, pertenecientes a 101 sujetos, 45 varones (44,6%) y 56 mujeres (55,4%). La edad seguía una distribución ajustada a la normalidad como ha ocurrido en los demás grupos, siendo la media del grupo control de  $55,5 \pm 12,8$  años. La edad mínima fue de 30 años y la máxima de 82 años. La agudeza visual media fue de  $0,86 \pm 0,19$  y la PIO basal media de  $14,63 \pm 2,8$  mmHg. El grosor corneal central medio fue de  $560,4 \pm 21,8$   $\mu\text{m}$ .

En la evaluación clínica papilar esta muestra presentó un cociente excavación/papila de  $0,87/V \pm 0,82/V$ . Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y CPSD fueron de  $-0,56 \pm 1,54$  dB y  $1,03 \pm 1,06$  dB, respectivamente.

Ninguno de estos sujetos refirió tener antecedentes familiares de glaucoma, ni evidenció antecedentes oculares de interés.

### **5.1.2. Grupo con Hipertensión Ocular.**

Este grupo está constituido por 247 ojos pertenecientes a 247 pacientes, 110 varones (44,5%) y 137 mujeres (55,5%). La edad media del grupo fue de 53,77 +/- 12,39 años, la edad mínima fue de 18 años y la máxima de 76 años. La agudeza visual media de 0,94 +/- 0,09 y la PIO basal media de 22,22 +/- 3,21 mmHg. El grosor corneal central medio fue de 565,7 +/- 36,9  $\mu$ m.

En la evaluación clínica papilar esta muestra presentó un cociente excavación/papila de 2,55/V +/- 0,95/V. Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y CPSD fueron de -0,38 +/- 1,29 dB y 1,11 +/- 0,90 dB, respectivamente.

No se evidenciaron antecedentes oculares de interés, aunque 54 (21,8%) de ellos presentaban antecedentes familiares de enfermedad glaucomatosa.

### **5.1.3. Grupo con Glaucoma.**

Este grupo está constituido por 102 ojos pertenecientes a 102 pacientes, 43 varones (42,2%) y 59 mujeres (57,8%). La edad media del grupo fue de 62,9 +/- 9,7 años, la edad mínima fue de 37 años y la máxima de 81 años. La agudeza visual media de 0,85 +/- 0,13 y la PIO basal media de 24,19 +/- 4,53 mmHg. El grosor corneal central medio fue de 550,9 +/- 44,7  $\mu$ m.

En la evaluación clínica papilar esta muestra presentó un cociente excavación/papila de  $3,46/V \pm 1,12 /V$ . Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y CPSD fueron de  $-6,81 \pm 6,79$  dB y  $4,95 \pm 3,75$  dB respectivamente.

Aunque no existen antecedentes personales de enfermedad ocular previa, 27 (26,5%) referían antecedentes familiares de enfermedad glaucomatosa.

En las figuras 5.1 y 5.2 se recogen las características descriptivas de los grupos incluidos en el estudio. Al comparar estas características entre los grupos mediante test de ANOVA, existieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de PIO medias, excavación papilar, y en los valores de los índices globales perimétricos (DM y CPSD), así como en edad con el grupo de glaucomas.

Figura 5.1. Características descriptivas del grupo control, hipertensos oculares y glaucomas, señalando valores medios y desviaciones estándar.

	Grupo Control N=101		Grupo HTO N=247		Grupo Glaucoma N=102	
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.
EDAD	55,53 <sub>(3)</sub>	12,78	53,7 <sub>(3)</sub>	12,39	62,9 <sub>(1,2)</sub>	9,70
A.V.	0,857	0,188	0,94	0,09	0,85	0,13
PIO basal	14,6 <sub>(2,3)</sub>	2,79	22,2 <sub>(1,3)</sub>	3,21	24,2 <sub>(1,2)</sub>	4,53
Paquimetría	560,4	21,8	565,7	36,9	550,9	44,7
Excavación	0,87/V <sub>(2,3)</sub>	0,82/V	2,55/V <sub>(1,3)</sub>	0,95/V	3,46/V <sub>(1,2)</sub>	1,12/V
CC-DM	-0,56 <sub>(3)</sub>	1,54	-0,38 <sub>(3)</sub>	1,29	-6,81 <sub>(1,2)</sub>	6,79
CC-CPSD	1,03 <sub>(3)</sub>	1,06	1,11 <sub>(3)</sub>	0,90	4,95 <sub>(1,2)</sub>	3,75

HTO: Hipertensos oculares D.E.: Desviación estándar

CC: Campo Computerizado A.V.: Agudeza visual

Nota: Diferencias estadísticamente significativas.

- (1) respecto al grupo Control.
- (2) respecto al grupo Hipertenso.
- (3) respecto al grupo Glaucoma.

Figura 5.2. Características del grupo control, hipertensos oculares y glaucomas, señalando la distribución por sexos y ojos derechos e izquierdos.

GRUPO	Ojo(D/I)	Sexo(V/M)	Total
Normal	55/46	45/56	101
HTO	122/125	110/137	247
Glaucoma	53/49	43/59	102
Total	230/220	198/252	450

## **5.2. EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS MORFOLÓGICOS PAPILARES MEDIANTE LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO-HRT II.-**

### **5.2.1. Análisis comparativo del estudio topográfico papilar entre sujetos Normales, Hipertensos Oculares y Glaucomas.**

Los diferentes parámetros papilares evaluados y analizados mediante el HRT a nivel de la cabeza del nervio óptico constituyen variables elementales que nos permiten establecer una comparación general entre los diferentes grupos del estudio, constituyendo de una manera global, un primer indicador de la capacidad del HRT para valorar los cambios estructurales en los sujetos estudiados.

Previo al estudio de las variables cuantitativas se realizó un test de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que todas las muestras a estudio presentaban una distribución de sus valores ajustada a la normalidad.

#### **5.2.1.1. Grupo con Glaucoma.**

Al comparar los diferentes parámetros papilares en el grupo de sujetos glaucomatosos con los obtenidos en el grupo control se evidenciaron diferencias significativas en todas las variables papilares estudiadas ( $p < 0,05$ ), excepto en el área papilar y variación de la altura de contorno. En las figuras 5.3, 5.4, 5.5, y 5.6 se muestran los valores de cada uno de los parámetros estructurales analizados así como de la significación de las diferencias entre grupos.

En la comparación realizada entre el grupo de sujetos con glaucoma y el grupo de hipertensos oculares no se han evidenciado diferencias significativas en el disco papilar, profundidad media de la excavación, profundidad máxima de la excavación, variación de la altura de contorno, cociente excavación/papila horizontal y máxima depresión del contorno ( $p>0,05$ ). En los restantes parámetros papilares evaluados se evidenciaron diferencias significativas ( $p<0,05$ ). Los resultados detallados de las variables analizadas, y la comparación entre grupos queda reflejada en la figura 5.6.

#### **5.2.1.2. Grupo con Hipertensión Ocular.**

Comparando el grupo de sujetos de hipertensos oculares con la población de sujetos normales se han encontrado diferencias significativas ( $p<0,05$ ) en la mayoría de las variables papilares exceptuando el disco papilar, la variación de la altura de contorno, el grosor medio de la capa de fibras, el área de corte de la capa de fibras nerviosas y en la modulación de la línea de contorno temporal superior e inferior ( $p<0,05$ ).

En las figuras 5.3, 5.4, 5.5 y 5.6 se muestran los valores de cada uno de los parámetros estructurales analizados así como la significación de las diferencias entre los grupos referidos.

Figura 5.3. Áreas y volúmenes papilares (Disco, anillo neuroretiniano y excavación) e Índices morfológicos de la excavación en las muestras poblacionales: Normales, Hipertensos oculares y Glaucomas.

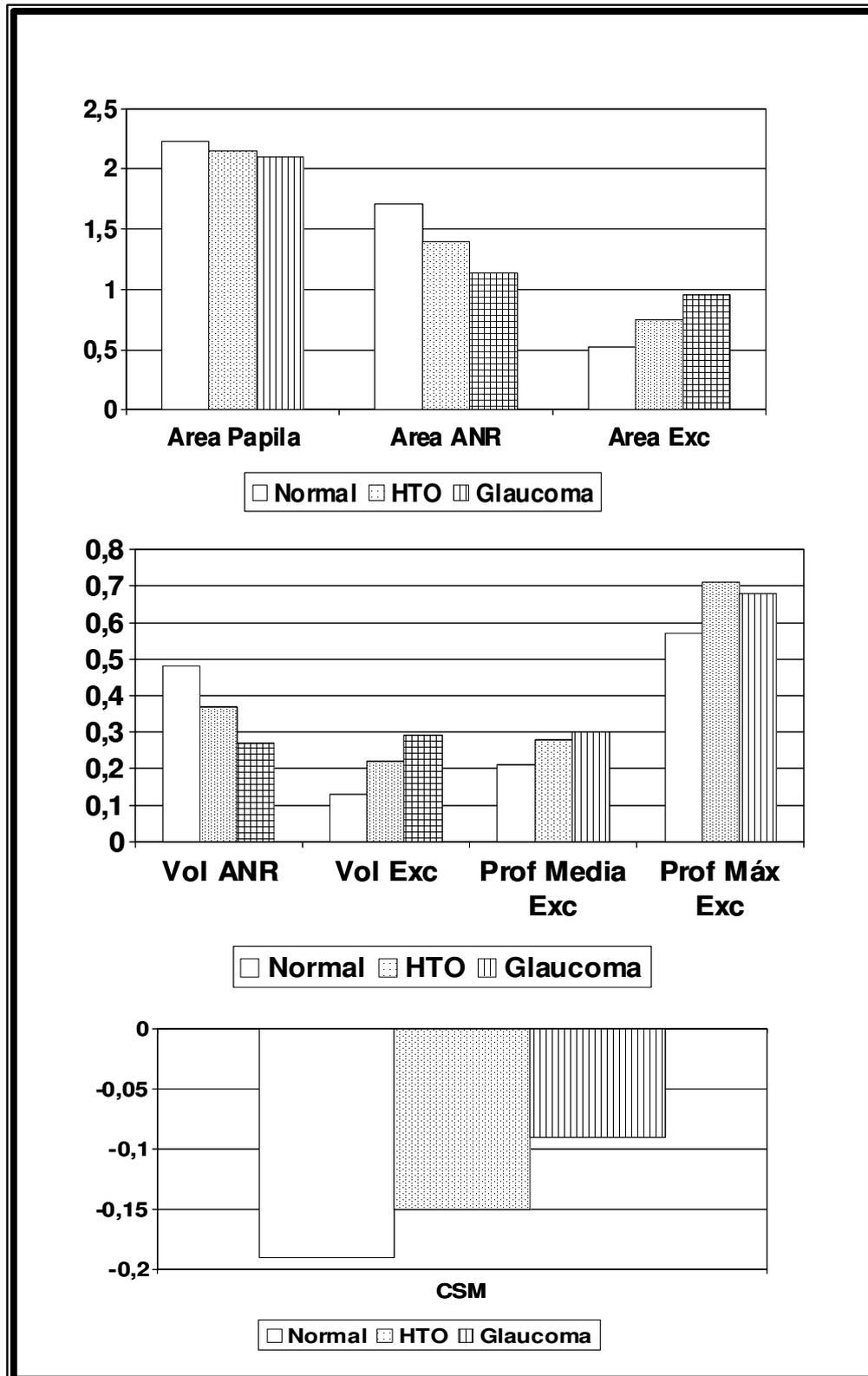


Figura 5.4. Cocientes papilares y parámetros derivados de la línea de contorno papilar en las muestras poblacionales: Normales, Hipertensos oculares y Glaucomas.

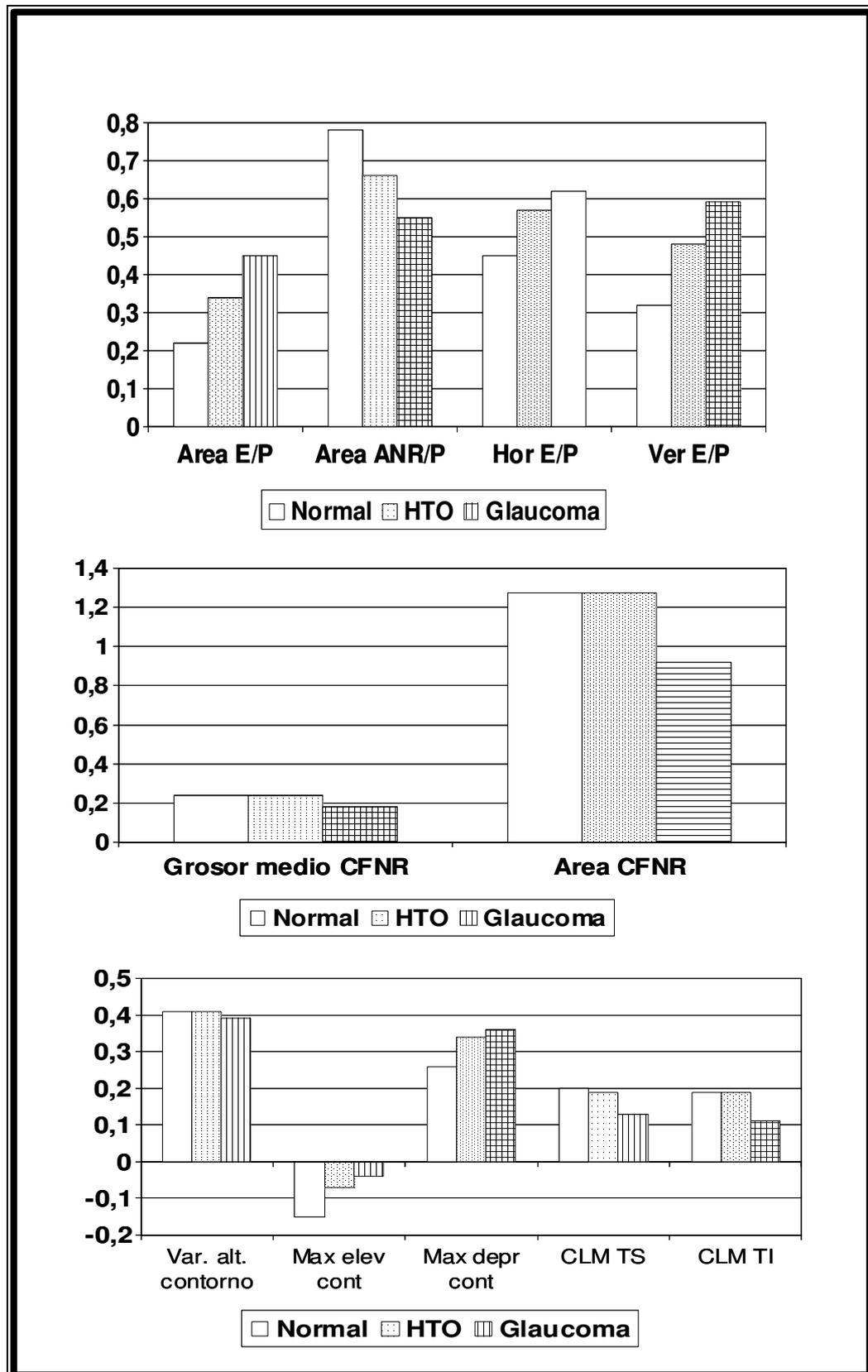


Figura 5.5. Funciones discriminantes de daño glaucomatoso obtenidas mediante HRT II (función de F.S. Mikelberg y de R. Bathija) en las poblaciones estudiadas: Normales, Hipertensos oculares y Glaucomas.

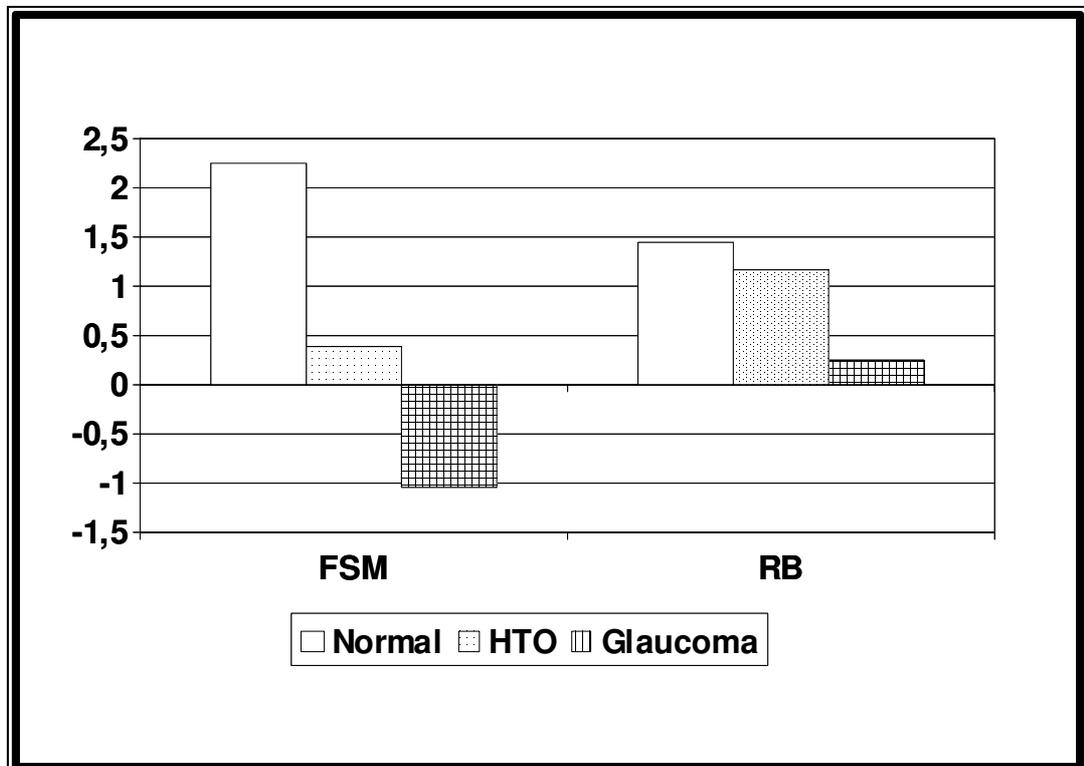


Figura 5.6. Parámetros estructurales (media y desviación estándar) obtenidos mediante HRT en sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomas. Las columnas de la derecha muestran la significación de las diferencias del análisis de la varianza entre grupos (ANOVA). Se considera significativa una diferencia con  $p < 0,05$ .

		N	Media	Desviación Estándar	Significación ( $p < 0,05$ )		
					Con HTO	Con Glauc.	Con Normal
<b>Área papilar [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	247	2,15	0,46		n	n
	glauc	102	2,10	0,46	n		n
	normal	101	2,23	0,47	n	n	
	Total	450	2,16	0,46			
<b>Área excavación [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	247	0,75	0,39		S	S
	glauc	102	0,96	0,49	S		S
	normal	101	0,52	0,40	S	S	
	Total	450	0,75	0,44			
<b>Área ANR [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	247	1,40	0,30		S	S
	glauc	102	1,14	0,43	S		S
	normal	101	1,71	0,39	S	S	
	Total	450	1,41	0,40			
<b>Cociente área E/D []</b>	HTO	247	0,34	0,14		S	S
	glauc	102	0,45	0,20	S		S
	normal	101	0,22	0,14	S	S	
	Total	450	0,33	0,17			
<b>Cociente área ANR/D []</b>	HTO	247	0,66	0,14		S	S
	glauc	102	0,55	0,20	S		S
	normal	101	0,78	0,14	S	S	
	Total	450	0,67	0,17			

		N	Media	Desviación Estándar	Significación (p<0,05)		
					Con HTO	Con Glauco.	Con Normal
<b>Vol. Excav. [mm<sup>3</sup>]</b>	HTO	247	0,22	0,16		S	S
	glauco	102	0,29	0,25	S		S
	normal	101	0,13	0,15	S	S	
	Total	450	0,21	0,19			
<b>Vol. ANR [mm<sup>3</sup>]</b>	HTO	247	0,37	0,16		S	S
	glauco	102	0,27	0,15	S		S
	normal	101	0,48	0,21	S	S	
	Total	450	0,37	0,18			
<b>Prof. media excavación [mm]</b>	HTO	247	0,28	0,11		n	S
	glauco	102	0,30	0,13	n		S
	normal	101	0,21	0,10	S	S	
	Total	450	0,27	0,12			
<b>Prof. Máx. excavación [mm]</b>	HTO	247	0,71	0,23		n	S
	glauco	102	0,68	0,25	n		S
	normal	101	0,57	0,25	S	S	
	Total	450	0,67	0,25			
<b>Variación altura contorno [mm]</b>	HTO	247	0,41	0,11		n	n
	glauco	102	0,39	0,13	n		n
	normal	101	0,41	0,11	n	n	
	Total	450	0,41	0,11			
<b>CSM []</b>	HTO	247	-0,15	0,07		S	S
	glauco	102	-0,09	0,09	S		S
	normal	101	-0,19	0,07	S	S	
	Total	450	-0,14	0,08			

		N	Media	Desviación Estándar	Significación (p<0,05)		
					Con HTO	Con Glauco.	Con Normal
<b>Grosor medio CFNR. [mm]</b>	HTO	247	0,24	0,07		S	n
	glauco	102	0,18	0,08	S		S
	normal	101	0,24	0,08	n	S	
	Total	450	0,23	0,08			
<b>Área de sección CFNR [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	247	1,27	0,41		S	n
	glauco	102	0,92	0,44	S		S
	normal	101	1,27	0,43	n	S	
	Total	450	1,19	0,44			
<b>Cociente horizontal E/D []</b>	HTO	247	0,57	0,18		n	S
	glauco	102	0,62	0,22	n		S
	normal	101	0,45	0,24	S	S	
	Total	450	0,55	0,21			
<b>Cociente vertical E/D []</b>	HTO	247	0,48	0,21		S	S
	glauco	102	0,59	0,25	S		S
	normal	101	0,32	0,23	S	S	
	Total	450	0,47	0,24			
<b>Máxima elevación del contorno [mm]</b>	HTO	247	-0,07	0,11		S	S
	glauco	102	-0,04	0,16	S		S
	normal	101	-0,15	0,10	S	S	
	Total	450	-0,08	0,13			

		N	Media	Desviación Estándar	Significación (p<0,05)		
					Con HTO	Con Glauc.	Con Normal
<b>Máxima depresión del contorno [mm]</b>	HTO	247	0,34	0,15		n	S
	glauc	102	0,36	0,15	n		S
	normal	101	0,26	0,15	S	S	
	Total	450	0,33	0,16			
<b>Modulación de la línea de contorno Temporal Superior [mm]</b>	HTO	247	0,19	0,09		S	n
	glauc	102	0,13	0,12	S		S
	normal	101	0,20	0,09	n	S	
	Total	450	0,18	0,10			
<b>Modulación de la línea de contorno Temporal Inferior[mm]</b>	HTO	247	0,19	0,09		S	n
	glauc	102	0,11	0,11	S		S
	normal	101	0,19	0,10	n	S	
	Total	450	0,18	0,10			
<b>Función discriminante FSM []</b>	HTO	247	0,39	1,83		S	S
	glauc	102	-1,03	2,48	S		S
	normal	101	2,25	2,43	S	S	
	Total	450	0,49	2,40			

		N	Media	Desviación Estándar	Significación (p<0,05)		
					Con HTO	Con Glauc.	Con Normal
<b>Función discriminante RB []</b>	HTO	247	1,16	0,89		S	S
	glauc	102	0,25	1,10	S		S
	normal	101	1,44	0,87	S	S	
	Total	450	1,02	1,03			

**Nota: Abreviaturas de la tabla:**

Glauc.:Glaucomas.

ANR: Anillo neuroretiniano.

E/D: Excavación / Disco.

Vol.: Volumen.

Excav.:Excavación.

Prof.: Profundidad.

Máx.: Máxima.

CSM: Cup shape measure. Medida de morfología de la excavación.

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina.

FSM: F. S. Mikelberg    RB: R. Bathija.

### **5.2.2. Parámetros estructurales en las diferentes subpoblaciones de Hipertensos Oculares (con o sin evidencia de daño glaucomatoso en la exploración clínica de la papila).**

Dentro de la población de sujetos hipertensos oculares, definidos por presentar cifras de PIO  $>21$  mm Hg y un estudio de perimetría automatizada convencional normal, podemos establecer una subclasificación en base a la evaluación clínica del nervio óptico en:

- Hipertensos oculares sin evidencias de sospecha papilar (hipertensos oculares).
- Hipertensos oculares altamente sospechosos de daño glaucomatoso papilar (glaucoma pre-perimétrico).

#### **5.2.2.1. Subgrupo de Hipertensos Oculares (papila normal).**

Este subgrupo está formado por un total de 126 ojos, pertenecientes a 126 sujetos, 58 varones (46%) y 68 mujeres (54%). La edad media del grupo fue de  $51,8 \pm 12,3$  años siguiendo una distribución ajustada a la normalidad, como ha ocurrido en los demás grupos. La edad mínima fue de 19 años y la máxima de 74 años. La agudeza visual media fue de  $0,95 \pm 0,08$  y la PIO media de  $23,1 \pm 1,5$  mm Hg.

En la evaluación clínica papilar esta muestra presentó un cociente excavación/papila de  $1,8/V \pm 0,6/V$ . Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y CPSD fueron de  $-0,42 \pm 1,25$  Db y  $1,11 \pm 0,75$  dB, respectivamente.

### 5.2.2.2. Subgrupo de Glaucomas pre-perimétricos.

Esta subpoblación está constituida por 121 ojos pertenecientes a 121 pacientes, 52 varones(43%) y 69 mujeres (57%). La edad media del grupo fue de 55,7+/- 12,2 años, la edad mínima fue de 18 años y la máxima de 76 años. La agudeza visual media de 0,92+/- 0,1 y la PIO media de 21,3 +/- 4,2 mmHg.

En la evaluación clínica papilar esta muestra presentó un cociente excavación/papila de 3,3/V +/- 0,4/V. Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y CPSD fueron de -0,33 +/- 1,29 dB y 1,09 +/- 1,03 dB, respectivamente.

Al comparar estas características entre los grupos (test t de Student), únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre ambos grupos en PIO basal y excavación. En la Figura 5.7 se recogen las características descriptivas de los subgrupos descritos con anterioridad y la significación estadística de las diferencias existentes entre ambos grupos.

	Grupo HTO, papila normal N=126		Grupo glaucoma pre-perimétrico N=121	
	Media	D.E.	Media	D.E.
EDAD	51,8	12,3	55,7	12,2
A.V.	0,95	0,08	0,92	0,1
PIO basal	22,1	1,5	22,3	4,2(*)
Excavación	1,8/V	0,6	3,3/V	0,4(*)
CC-DM	-0,42	1,25	-0,33	1,29
CC-CPSD	1,11	0,75	1,09	1,03

Nota de Figura: (\*) Diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos.

### **5.2.2.3. Análisis comparativo de los parámetros estructurales papilares en las diferentes subpoblaciones de Hipertensos Oculares y Glaucomas pre-perimétricos.**

Al valorar y comparar las mediciones de los diferentes parámetros estructurales papilares obtenidas en la subpoblación de sujetos hipertensos oculares con respecto al grupo de sujetos controles, no se han evidenciado diferencias significativas en la mayoría de los mismos con excepción del área de disco, área de anillo, volumen de anillo, la elevación y la depresión máxima de la línea de contorno, y la función discriminante FSM.

Por el contrario se han encontrado diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en la casi totalidad de los parámetros estudiados (excepto área de disco, máxima profundidad de la excavación, variación de la altura del contorno y máxima depresión del contorno) al comparar los hipertensos oculares con los resultados observados en la población de sujetos glaucomatosos.

Asimismo, la mayoría de los parámetros papilares (excepto área de anillo, volumen de anillo, variación de la altura de contorno, espesor medio de la CFNR, área de corte de la CFNR, máxima elevación y depresión del contorno y modulación de la línea de contorno temporal superior y temporal inferior), mostraron diferencias significativas al establecer la comparación con el grupo de sujetos con glaucoma pre-perimétrico.

En relación al grupo de sujetos clasificados como glaucomas pre-perimétricos los resultados del análisis han evidenciado una tendencia a la inversa, es decir al comparar los diferentes parámetros papilares con los

obtenidos en el grupo control se han evidenciado diferencias significativas en todas las variables papilares estudiadas ( $p < 0,05$ ) excepto en el área papilar, variación de la altura de contorno, espesor medio de la CFNR, área de corte de la CFNR y modulación de línea de contorno temporal superior y temporal inferior . Sin embargo al establecer las comparaciones con respecto al grupo de sujetos con glaucoma en la gran mayoría de las variables papilares no se evidenciaron diferencias significativas con excepción del área de disco, área de anillo, volumen de anillo, espesor medio de la CFNR, modulación de la línea de contorno temporal superior y temporal inferior, área de corte de la CFNR, función discriminante RB y función discriminante FSM.

En las Figuras 5.8, 5.9, 5.10 y 5.11 se muestran los valores de cada uno de los parámetros estructurales analizados así como la significación de las diferencias entre grupos estudiados (normal, hipertensos oculares, glaucomas pre-perimétricos y glaucomas).

Figura 5.8. Áreas y volúmenes papilares (Disco, anillo neuroretiniano y excavación) e índices morfológicos de la excavación en los grupos: Normales, Hipertensos Oculares, Glaucomas pre-perimétricos y Glaucomas perimétricos.

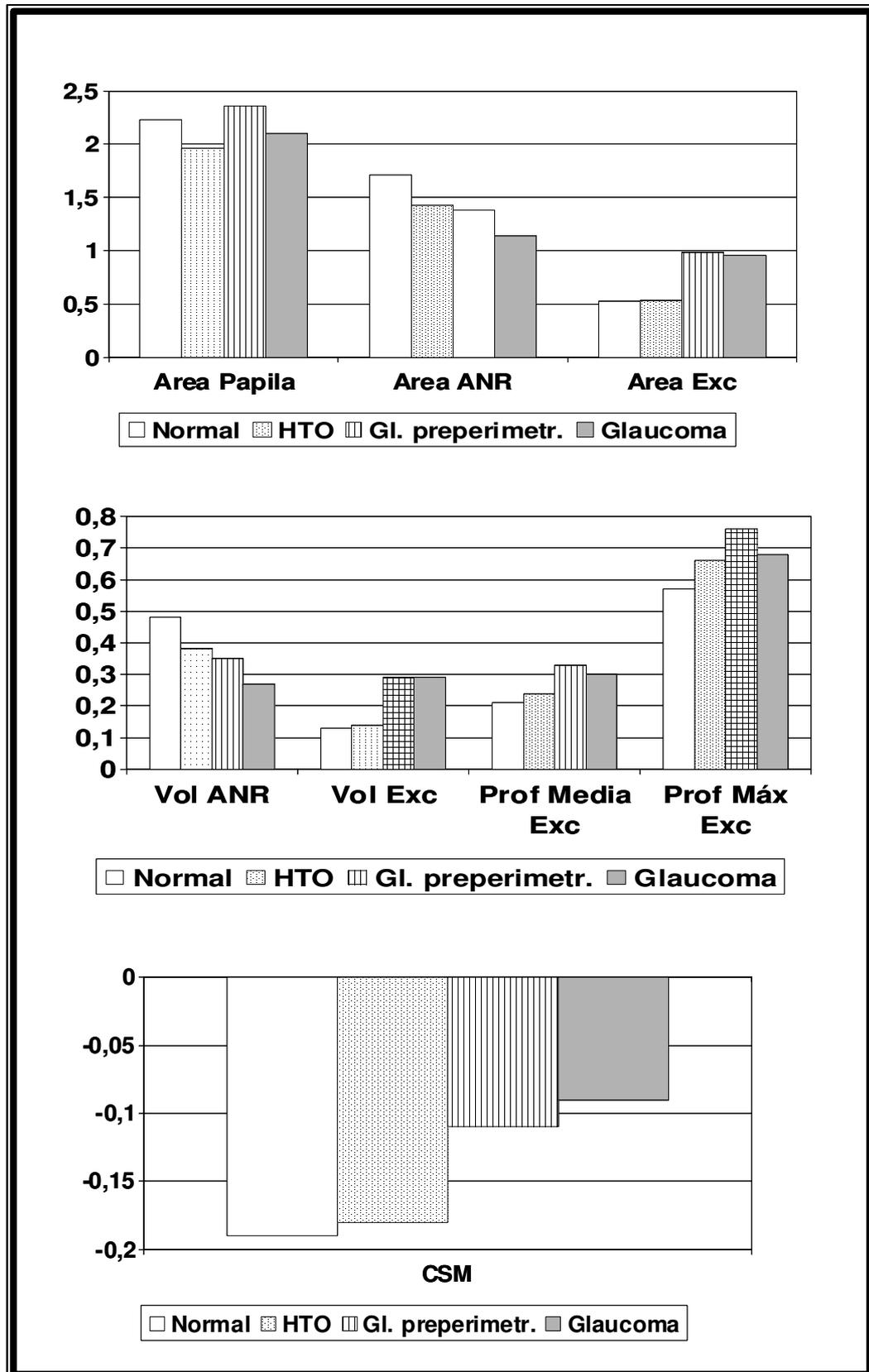


Figura 5.9. Cocientes papilares y parámetros derivados de la línea de contorno papilar en los grupos: Normales, Hipertensos Oculares, Glaucomas pre-perimétricos y glaucomas perimétricos.

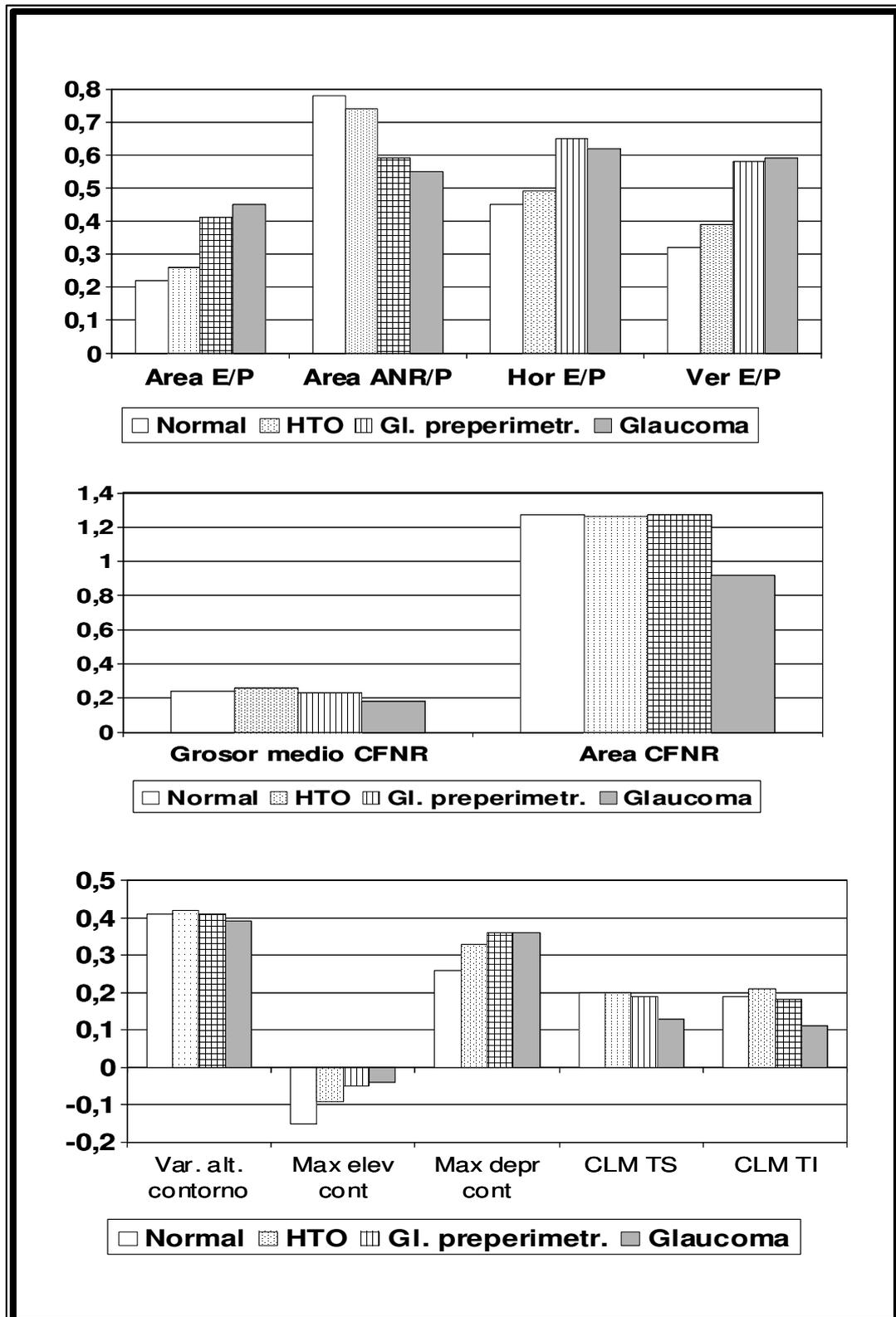


Figura 5.10. Funciones discriminantes de daño glaucomatoso obtenidas mediante HRT (función de F.S. Mikelberg y de R. Bathija) en los grupos: Normales, Hipertensos Oculares, Glaucomas pre-perimétricos y Glaucomas perimétricos.

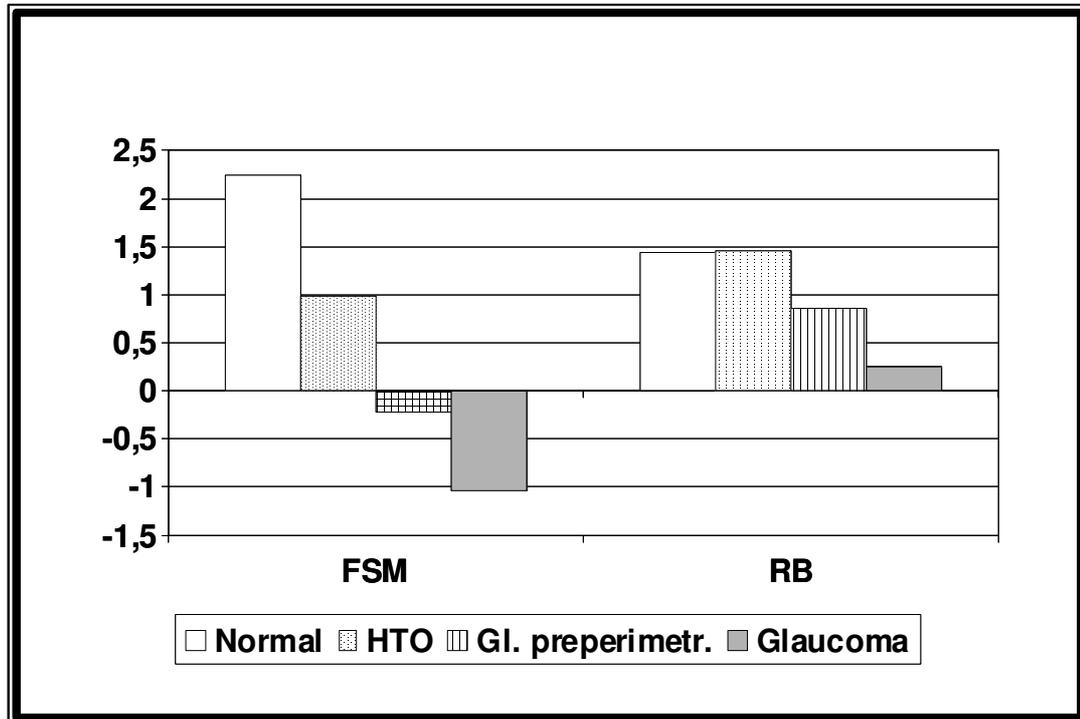


Figura 5.11. Parámetros estructurales (media y desviación estándar) obtenidos mediante HRT en sujetos normales (grupo control), hipertensos oculares con papila normal, glaucomas pre-perimétricos y glaucomas perimétricos. Las columnas de la derecha muestran la significación de las diferencias del análisis de la varianza entre grupos (ANOVA). Se considera significativa una diferencia con  $p < 0,05$ .

Grupos= NORMAL, HTO, HTO+papila-glaucomatosa (GLAUCOMA PRE-PERIMÉTRICO) y GLAUCOMA								
		N	Media	Desv. típica	Significación ( $p < 0,05$ )			
					Con HTO	Con glauc. Preperimétrico	Con glauc. (CC)	Con Normales
<b>Área papilar [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	126	1,96	0,42		S	n	S
	Gl. preperimetr.	121	2,36	0,42	S		S	n
	Glaucomas	102	2,10	0,46	n	S		n
	Controles	101	2,23	0,47	S	n	n	
	Total	450	2,16	0,46				
<b>Área excavación [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	126	0,53	0,32		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,98	0,32	S		n	S
	Glaucomas	102	0,96	0,49	S	n		S
	Controles	101	0,52	0,40	n	S	S	
	Total	450	0,75	0,44				
<b>Área ANR [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	126	1,42	0,30		n	S	S
	Gl. preperimetr.	121	1,38	0,31	n		S	S
	Glaucomas	102	1,14	0,43	S	S		S
	Controles	101	1,71	0,39	S	S	S	
	Total	450	1,41	0,40				
<b>Cociente áreas E/D []</b>	HTO	126	0,26	0,13		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,41	0,11	S		n	S
	Glaucomas	102	0,45	0,20	S	n		S
	Controles	101	0,22	0,14	n	S	S	
	Total	450	0,33	0,17				

<b>HRT: Parámetros globales</b>								
Grupos: NORMAL, HTO, HTO+papila glaucomatosa (GLAUCOMA PREPERIMÉTRICO) y GLAUCOMA								
		N	Media	Desv. Típica	Significación (p<0,05)			
					Con HTO	Con Glauc. Preperimétrico	Con Glau. (CC)	Con Normales.
<b>Cociente áreas ANR/D []</b>	HTO	126	0,74	0,13		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,59	0,11	S		n	S
	Glaucomas	102	0,55	0,20	S	n		S
	Controles	101	0,78	0,14	n	S	S	
	Total	450	0,67	0,17				
<b>Volumen de excavación [mm<sup>3</sup>]</b>	HTO	126	0,14	0,13		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,29	0,16	S		n	S
	Glaucomas	102	0,29	0,25	S	n		S
	Controles	101	0,13	0,15	n	S	S	
	Total	450	0,21	0,19				
<b>Volumen de ANR [mm<sup>3</sup>]</b>	HTO	126	0,38	0,18		n	S	S
	Gl. preperimetr.	121	0,35	0,14	n		S	S
	Glaucomas	102	0,27	0,15	S	S		S
	Controles	101	0,48	0,21	S	S	S	
	Total	450	0,37	0,18				
<b>Prof. Media Excavación [mm]</b>	HTO	126	0,24	0,10		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,33	0,10	S		n	S
	Glaucomas	102	0,30	0,13	S	n		S
	Controles	101	0,21	0,10	n	S	S	
	Total	450	0,27	0,12				
<b>Prof. Máx. Excavación [mm]</b>	HTO	126	0,66	0,24		S	n	n
	Gl. preperimetr.	121	0,76	0,21	S		n	S
	Glaucomas	102	0,68	0,25	n	n		S
	Controles	101	0,57	0,25	n	S	S	
	Total	450	0,67	0,25				

<b>HRT: Parámetros globales.</b>								
Grupos: NORMAL, HTO, HTO+papila glaucomatosa (GLAUCOMA PRE-PERIMÉTRICO) Y GLAUCOMA.								
		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Típica</b>	<b>Significación (p&lt;0,05)</b>			
					Con HTO	Con Glauc. Preperimétrico.	Con Glau. (CC)	Con Normales.
<b>Variación altura contorno [mm]</b>	HTO	126	0,42	0,11		n	n	n
	Gl. preperimetr.	121	0,41	0,11	n		n	n
	Glaucomas	102	0,39	0,13	n	n		n
	Controles	101	0,41	0,11	n	n	n	
	Total	450	0,41	0,11				
<b>CSM [μ]</b>	HTO	126	-0,18	0,07		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	-0,11	0,06	S		n	S
	Glaucomas	102	-0,09	0,09	S	n		S
	Controles	101	-0,19	0,07	n	S	S	
	Total	450	-0,14	0,08				
<b>Espesor medio CFNR [mm]</b>	HTO	126	0,26	0,08		n	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,23	0,07	n		S	n
	Glaucomas	102	0,18	0,08	S	S		S
	Controles	101	0,24	0,08	n	n	S	
	Total	450	0,23	0,08				
<b>Area de sección CFNR [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	126	1,26	0,39		n	S	n
	Gl. preperimetr.	121	1,27	0,42	n		S	n
	Glaucomas	102	0,92	0,44	S	S		S
	Controles	101	1,27	0,43	n	n	S	
	Total	450	1,19	0,44				
<b>Cociente horizontal E/D [μ]</b>	HTO	126	0,49	0,19		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,65	0,14	S		n	S
	Glaucomas	102	0,62	0,22	S	n		S
	Controles	101	0,45	0,24	n	S	S	
	Total	450	0,55	0,21				

<b>HRT: Parámetros globales</b>								
Grupos= NORMAL, HTO, HTO+ papila glaucomatosa (GLAUCOMA PRE-PERIMÉTRICO) y GLAUCOMA								
		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Típica</b>	<b>Significación(p&lt;0,05)</b>			
					Con HTO	Con Glauc. Premerimétrico.	Con Glau. (CC)	Con Normales.
<b>Cociente vertical E/D []</b>	HTO	126	0,39	0,22		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,58	0,13	S		n	S
	Glaucomas	102	0,59	0,25	S	n		S
	Controles	101	0,32	0,23	n	S	S	
	Total	450	0,47	0,24				
<b>Máxima elevación del contorno. [mm]</b>	HTO	126	-0,09	0,13		n	S	S
	Gl. preperimetr.	121	-0,05	0,09	n		n	S
	Glaucomas	102	-0,04	0,16	S	n		S
	Controles	101	-0,15	0,10	S	S	S	
	Total	450	-0,08	0,13				
<b>Máxima depresión del contorno. [mm]</b>	HTO	126	0,33	0,18		n	n	S
	Gl. preperimetr.	121	0,36	0,12	n		n	S
	Glaucomas	102	0,36	0,15	n	n		S
	Controles	101	0,26	0,15	S	S	S	
	Total	450	0,33	0,16				
<b>Modulación de la línea de contorno temporal superior. [mm]</b>	HTO	126	0,20	0,09		n	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,19	0,09	n		S	n
	Glaucomas	102	0,13	0,12	S	S		S
	Controles	101	0,20	0,09	n	n	S	
	Total	450	0,18	0,10				
<b>Modulación de la línea de contorno temporal inferior. [mm]</b>	HTO	126	0,21	0,09		n	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,18	0,09	n		S	n
	Glaucomas	102	0,11	0,11	S	S		S
	Controles	101	0,19	0,10	n	n	S	
	Total	450	0,18	0,10				

<b>HRT: Parámetros globales.</b>								
Grupos: NORMAL, HTO, HTO+papila glaucomatosa (GLAUCOMA PRE-PERIMÉTRICO) y GLAUCOMA.								
		N	Media	Desv. Típica	Significación (p<0,05)			
					Con HTO	Con Glauc. Preperimétrico.	Con Glau. (CC)	Con Normales.
<b>Función discriminante FSM[]</b>	HTO	126	0,98	1,88		S	S	S
	Gl. preperimetr.	121	-0,22	1,56	S		S	S
	Glaucomas	102	-1,03	2,48	S	S		S
	Controles	101	2,25	2,43	S	S	S	
	Total	450	0,49	2,40				
<b>Función discriminante RB []</b>	HTO	126	1,45	0,87		S	S	n
	Gl. preperimetr.	121	0,86	0,81	S		S	S
	Glaucomas	102	0,25	1,10	S	S		S
	Controles	101	1,44	0,87	n	S	S	
	Total	450	1,02	1,03				

**Nota de figura:**

Desv.: Desviación.

Glauc.: Glaucoma.

Gl.: Glaucoma.

Preperimetr.: Preperimétrico.

ANR: Anillo neuroretiniano.

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina.

E/D: Excavación/disco.

CSM: Cup Shape Measure.

Prof: Profundidad.

Máx: Máxima.

### **5.2.3. Parámetros estructurales en las subpoblaciones de Hipertensos Oculares en base a los resultados de la Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta (PALOC).**

Dentro de la población de sujetos hipertensos oculares, definidos por presentar cifras de PIO > 21 mm Hg y un estudio de perimetría automatizada convencional normal, podemos establecer una subclasificación en base a consideraciones estructurales o funcionales.

La subclasificación de estos sujetos según la evaluación clínica del nervio óptico así como los resultados del análisis comparativo de los parámetros papilares ya ha sido comentado y expuesto en el apartado anterior.

No obstante, la población de sujetos hipertensos oculares también puede ser subclasificada en base a los resultados del estudio de Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta (PALOC) en:

- Hipertensos oculares sin pérdidas funcionales en la PALOC.
- Hipertensos oculares con alteración perimétrica en la PALOC.

#### **5.2.3.1. Población muestral. PALOC.**

En la totalidad de los sujetos incluidos en el grupo de hipertensión ocular se realizaron las diferentes exploraciones y evaluaciones recogidas en el protocolo exploratorio. Sin embargo, de la totalidad de esta población muestral (247 sujetos) los resultados del estudio de la PALOC fueron

fiables en 169 sujetos constituyendo la población muestral empleada para el análisis expuesto a continuación.

#### **5.2.3.1.1. Subgrupo de Hipertensos Oculares con PALOC normal.**

Este grupo está formado por un total de 123 ojos, pertenecientes a 123 sujetos, 59 varones (47,96%) y 64 mujeres (52,03%). La edad media del grupo fue de 54,5 +/- 11,4 años siguiendo una distribución ajustada a la normalidad, como ha ocurrido en los demás grupos. La edad mínima fue de 19 años y la máxima de 76 años. La agudeza visual media fue de 0,95 +/- 0,07 y la PIO media de 22,6 +/- 2,9 mmHg.

En la evaluación clínica papilar esta muestra presentó un cociente excavación/papila de 2,5/V +/- 0,9/V. Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y CPSD fueron de - 0,07 +/- 1,19 dB y 1,05 +/- 0,68 dB, respectivamente.

#### **5.2.3.1.2. Subgrupo de Hipertensos Oculares con PALOC alterada.**

Esta subpoblación está constituida por 46 ojos pertenecientes a 46 pacientes, 16 varones (34,8%) y 30 mujeres (65,2%). La edad media del grupo fue de 57,8 +/- 10,8 años, la edad mínima fue de 31 años y la máxima de 73 años. La agudeza visual media fue de 0,93 +/- 0,1 y la PIO media de 22,4 +/- 3,4 mmHg.

En la evaluación clínica papilar esta muestra presentó un cociente excavación/papila de 3.0/V +/- 0,7/V. Con respecto a los resultados de la

exploración perimétrica convencional los valores de la DM y CPSD fueron de  $-0,7 \pm 1,18$  dB y  $1,06 \pm 0,80$  dB, respectivamente.

Al comparar estas características entre los grupos únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre ambos grupos en los valores de la excavación papilar (Figura 5.12). (Test t de Student)

Figura 5.12 Características del subgrupo de HTO con o sin alteración en la Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta, señalando los valores medios y las desviaciones estándar.

	Grupo HTO, PALOC normal N=123		Grupo HTO, PALOC alterada N=46	
	Media	D.E.	Media	D.E.
EDAD	54,5	11,4	57,8	10,8
A.V.	0,95	0,07	0,93	0,10
PIO basal	22,6	2,9	22,4	3,4
Excavación	2,5/V	0,9/V	3,0/V	0,7/V(*)
CC-DM	-0,07	1,19	-0,7	1,18
CC-CPSD	1,05	0,68	1,06	0,80

Nota de Figura:

(\*) Diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos.

### **5.2.3.1.3. Análisis comparativo de los parámetros estructurales papilares en las diferentes subpoblaciones de Hipertensos Oculares en base a los resultados de la PALOC.**

Los parámetros estructurales papilares en los nuevos grupos diagnósticos que se han considerado en este apartado muestran unas diferencias sutiles en las características topográficas papilares de los sujetos hipertensos con o sin alteración perimétrica en la PALOC.

Al contrario de lo que se observaba en la subdivisión del grupo HTO según evaluación clínica de la papila, en este caso no se apreciaron diferencias significativas en el área papilar entre ninguno de los 4 grupos de estudio (control, HTO+PALOC normal, HTO+PALOC alterada y glaucoma).

Tampoco se apreciaron diferencias en área de anillo neuroretiniano ni de excavación entre ambos grupos de hipertensión ocular, aunque el grupo de HTO con PALOC alterado presenta menor anillo neuroretiniano que el grupo de PALOC normal. De hecho, este hecho justifica las diferencias estadísticamente significativas que se han observado con el grupo control, y las del grupo de PALOC normal con los sujetos glaucomatosos.

Los volúmenes de anillo y excavación, así como las profundidades medias y máximas de la excavación muestran un comportamiento similar. Las diferencias entre los hipertensos oculares no son significativas entre ellos, pero sí con los grupos control y glaucoma.

En el caso de la morfología de la excavación (CSM) sí se observan diferencias significativas entre ambos grupos de hipertensos (con o sin alteración en la PALOC). Este parámetro subdivide correctamente los 4 grupos de este apartado, mostrando una CSM menos negativa cuanto más alejado de la normalidad está el grupo.

Los cocientes de excavación/papila muestran diferencias entre los subgrupos de HTO que no son significativas entre ellos, pero vuelven a mostrar significación con los grupos glaucoma y control al igual que ocurría con las áreas.

El grosor medio y área de la CFNR muestran diferencias no significativas entre ambos grupos de HTO. No obstante, los sujetos con PALOC normal muestran diferencias significativas con el grupo de glaucoma.

En relación con las fórmulas multivariantes, el RB mostró diferencias significativas entre ambos grupos de HTO. La fórmula FSM escalona a los 4 grupos correctamente, sin mostrar diferencias significativas entre los subgrupos de HTO y con diferencias significativas de cada subgrupo con el subgrupo control o glaucoma de la misma manera que los parámetros de área.

En las figuras 5.13, 5.14, 5.15 y 5.16 se muestran los valores de cada uno de los parámetros estructurales analizados así como la significación de las diferencias entre los grupos estudiados (normales, HTO con PALOC normal, HTO con PALOC alterada y glaucomas).

Figura 5.13. Áreas y volúmenes papilares (Disco, anillo neuroretiniano y excavación) e Índices de morfología de la excavación en los grupos control (normal), HTO con PALOC normal o alterado y glaucomas.

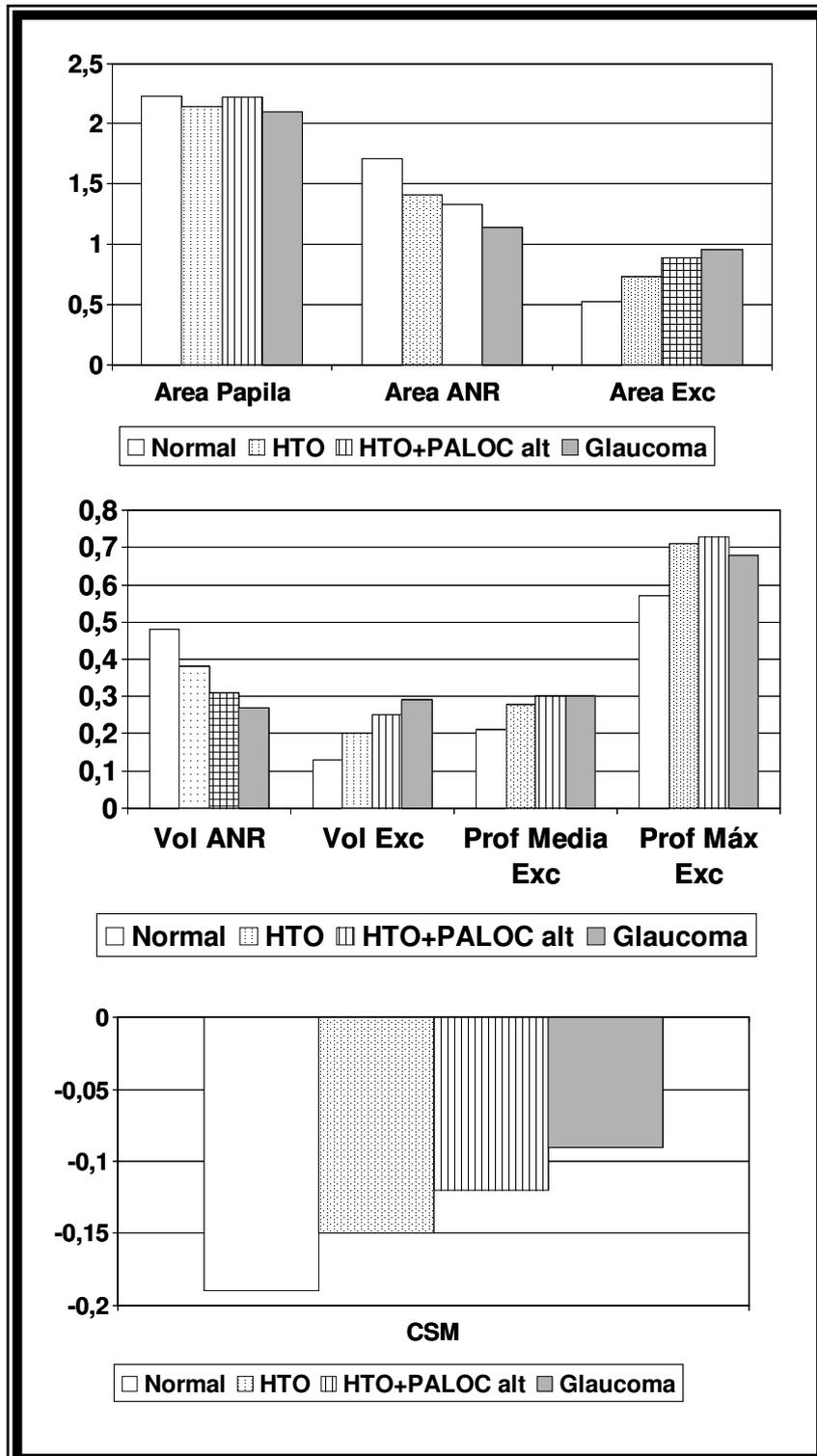


Figura 5.14. Cocientes papilares y parámetros derivados de la línea de contorno papilar en los grupos control (normal), HTO con PALOC normal o alterado y glaucomas.

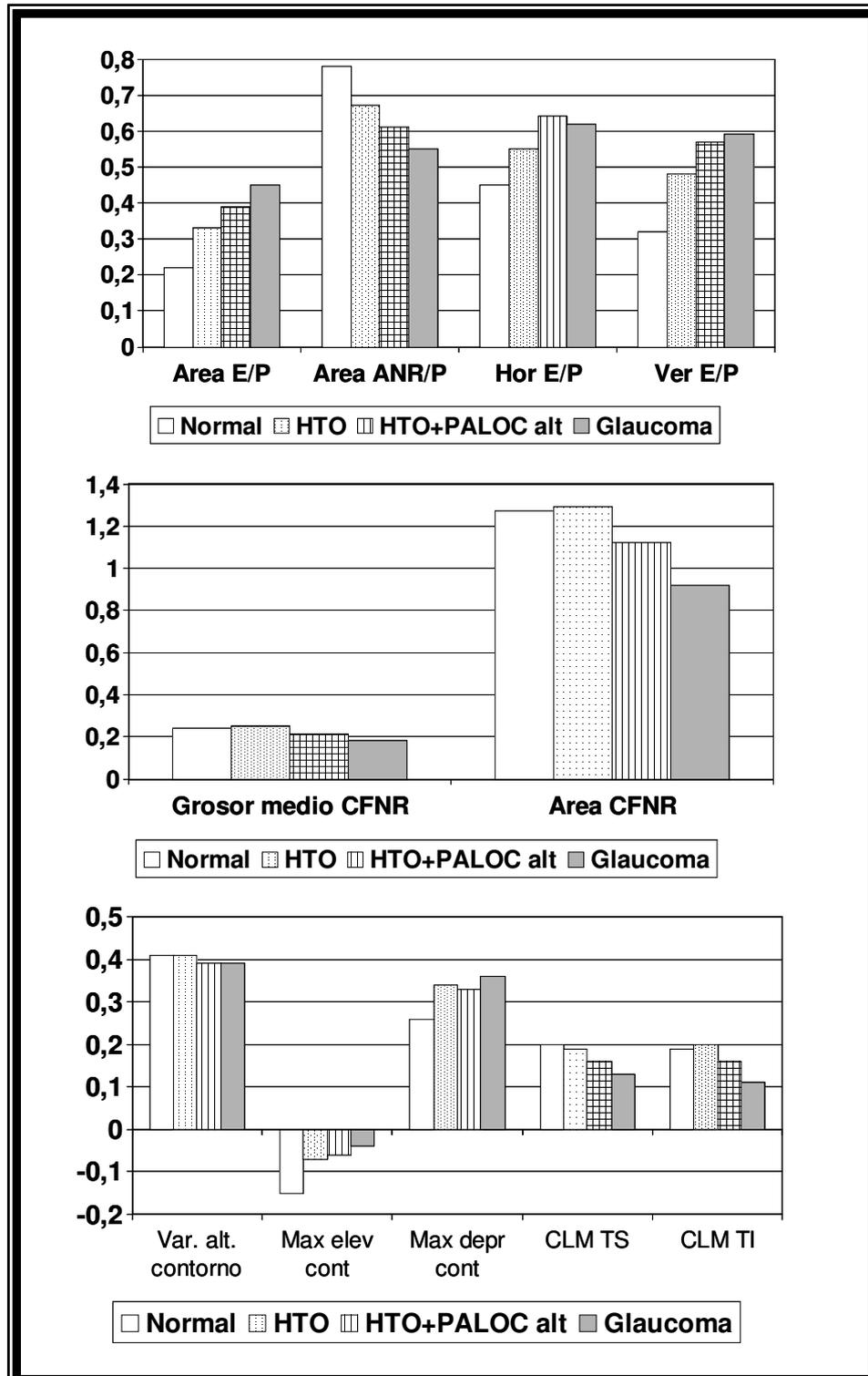


Figura 5.15. Funciones discriminantes de daño glaucomatoso obtenidas mediante HRT (función de F.S. Mikelberg y de R. Bathija) en los grupos control (normal), HTO con PALOC normal o alterado y glaucomas.

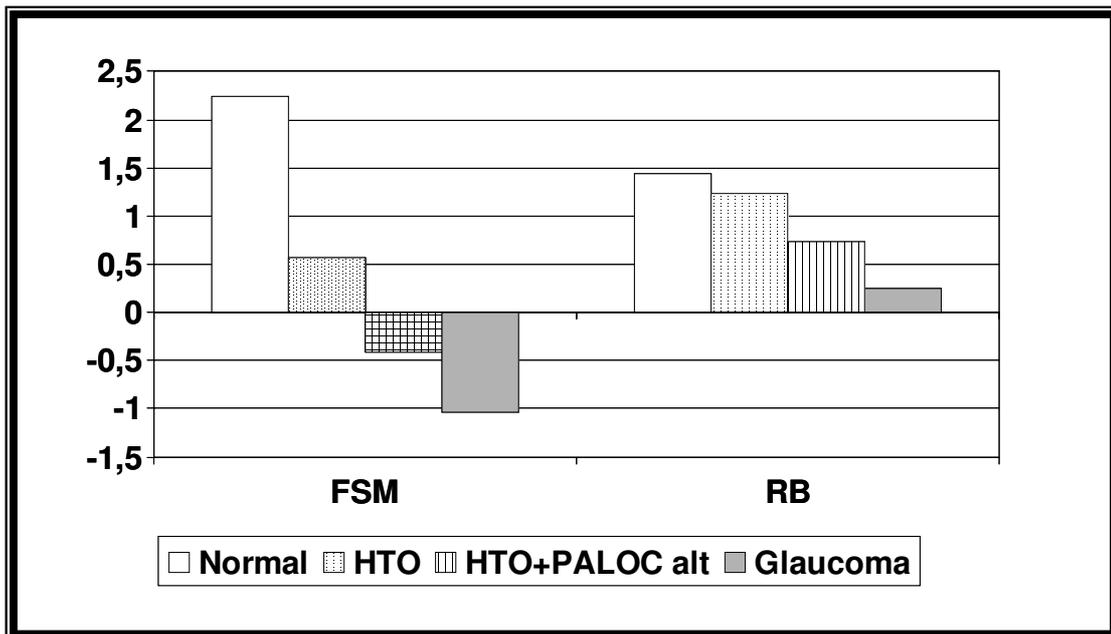


Figura 5.16. Parámetros estructurales (Media y desviación estándar) obtenidos mediante HRT en sujetos normales (grupo control), hipertensos oculares con PALOC normal, hipertensos oculares con PALOC alterada y glaucomas perimétricos. Las columnas de la derecha muestran la significación de las diferencias del análisis de la varianza entre grupos (ANOVA). Se considera significativa una diferencia con  $p < 0,05$ .

<b>HRT: Parámetros globales.</b>								
Grupos= NORMAL, HTO+PALOC normal, HTO+PALOC alterado y GLAUCOMA (según CC blanco-blanco)								
		N	Media	Desv. típica	Significación ( $p < 0,05$ )			
					Con HTO	Con HTO+ PALOC alt.	Con glauc.	Con Normal
<b>Área papilar [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	123	2,14	0,49		n	n	n
	HTO+PALOC alt	46	2,22	0,43	n		n	n
	Glaucoma	102	2,10	0,46	n	n		n
	Controles	101	2,23	0,47	n	n	n	
	Total	372	2,16	0,47				
<b>Área excavación [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	123	0,73	0,40		n	S	S
	HTO+PALOC alt	46	0,89	0,33	n		n	S
	Glaucoma	102	0,96	0,49	S	n		S
	Controles	101	0,52	0,40	S	S	S	
	Total	372	0,76	0,45				
<b>Área ANR [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	123	1,41	0,32		n	S	S
	HTO+PALOC alt	46	1,33	0,25	n		S	S
	Glaucoma	102	1,14	0,43	S	S		S
	Controles	101	1,71	0,39	S	S	S	
	Total	372	1,41	0,42				
<b>Cociente áreas E/D []</b>	HTO	123	0,33	0,14		n	S	S
	HTO+PALOC alt	46	0,39	0,11	n		n	S
	Glaucoma	102	0,45	0,20	S	n		S
	Controles	101	0,22	0,14	S	S	S	
	Total	372	0,34	0,18				
<b>Cociente áreas ANR/D []</b>	HTO	123	0,67	0,14		n	S	S
	HTO+PALOC alt	46	0,61	0,11	n		n	S
	Glaucoma	102	0,55	0,20	S	n		S
	Controles	101	0,78	0,14	S	S	S	
	Total	372	0,66	0,18				

<b>HRT: Parámetros globales.</b>								
Grupos=NORMAL,HTO+PALOC normal, HTO+PALOC alterado y GLAUCOMA (según CC blanco-blanco)								
		N	Media	Desv. Típica	Significación (p<0,05)			
					Con HTO	Con HTO+PALOC alt.	Con Glauc.	Con Normal
<b>Volumen de excavación [mm<sup>3</sup>]</b>	HTO	123	0,20	0,16		n	S	S
	HTO+PALOC alt	46	0,25	0,13	n		n	S
	Glaucoma	102	0,29	0,25	S	n		S
	Controles	101	0,13	0,15	S	S	S	
	Total	372	0,21	0,19				
<b>Volumen de anillo [mm<sup>3</sup>]</b>	HTO	123	0,38	0,16		n	S	S
	HTO+PALOC alt	46	0,31	0,12	n		n	S
	Glaucoma	102	0,27	0,15	S	n		S
	Controles	101	0,48	0,21	S	S	S	
	Total	372	0,37	0,19				
<b>Profundidad media excavación [mm]</b>	HTO	123	0,28	0,10		n	n	S
	HTO+PALOC alt	46	0,30	0,09	n		n	S
	Glaucoma	102	0,30	0,13	n	n		S
	Controles	101	0,21	0,10	S	S	S	
	Total	372	0,27	0,11				
<b>Profundidad máxima excavación [mm]</b>	HTO	123	0,71	0,21		n	n	S
	HTO+PALOC alt	46	0,73	0,19	n		n	S
	Glaucoma	102	0,68	0,25	n	n		S
	Controles	101	0,57	0,25	S	S	S	
	Total	372	0,67	0,24				
<b>Variación altura de contorno [mm]</b>	HTO	123	0,41	0,09		n	n	n
	HTO+PALOC alt	46	0,39	0,11	n		n	n
	Glaucoma	102	0,39	0,13	n	n		n
	Controles	101	0,41	0,11	n	n	n	
	Total	372	0,40	0,11				
<b>CSM []</b>	HTO	123	-0,15	0,07		S	S	S
	HTO+PALOC alt	46	-0,12	0,08	S		n	S
	Glaucoma	102	-0,09	0,09	S	n		S
	Controles	101	-0,19	0,07	S	S	S	
	Total	372	-0,14	0,08				

<b>HRT: Parámetros globales.</b>								
Grupos= NORMAL, HTO+PALOC normal, HTO+PALOC alterado y GLAUCOMA (según CC blanco-blanco)								
		N	Media	Desv. Típica	Significación (p<0,05)			
					Con HTO	Con HTO+ PALOC alt.	Con Glauc.	Con Normal
<b>Grosor medio CFNR [mm]</b>	HTO	123	0,25	0,06		n	S	n
	HTO+PALOC alt	46	0,21	0,07	n		n	n
	Glaucoma	102	0,18	0,08	S	n		S
	Controles	101	0,24	0,08	n	n	S	
	Total	372	0,22	0,08				
<b>Área de sección CFNR [mm<sup>2</sup>]</b>	HTO	123	1,29	0,39		n	S	n
	HTO+PALOC alt	46	1,12	0,38	n		n	n
	Glaucoma	102	0,92	0,44	S	n		S
	Controles	101	1,27	0,43	n	n	S	
	Total	372	1,16	0,44				
<b>Cociente horizontal E/D []</b>	HTO	123	0,55	0,17		n	n	S
	HTO+PALOC alt	46	0,64	0,14	n		n	S
	Glaucoma	102	0,62	0,22	n	n		S
	Controles	101	0,45	0,24	S	S	S	
	Total	372	0,55	0,21				
<b>Cociente vertical E/D []</b>	HTO	123	0,48	0,20		n	S	S
	HTO+PALOC alt	46	0,57	0,15	n		n	S
	Glaucoma	102	0,59	0,25	S	n		S
	Controles	101	0,32	0,23	S	S	S	
	Total	372	0,48	0,24				
<b>Máxima elevación del contorno [mm]</b>	HTO	123	-0,07	0,09		n	n	S
	HTO+PALOC alt	46	-0,06	0,11	n		n	S
	Glaucoma	102	-0,04	0,16	n	n		S
	Controles	101	-0,15	0,10	S	S	S	
	Total	372	-0,08	0,12				
<b>Máxima depresión del contorno [mm]</b>	HTO	123	0,34	0,12		n	n	S
	HTO+PALOC alt	46	0,33	0,13	n		n	n
	Glaucoma	102	0,36	0,15	n	n		S
	Controles	101	0,26	0,15	S	n	S	
	Total	372	0,32	0,14				

<b>HRT: Parámetros globales.</b>								
Grupos: NORMAL, HTO+PALOC normal, HTO+PALOC alterado y GLAUCOMA (según CC blanco-blanco)								
		N	Media	Desv. Típica.	Significación (p<0,05)			
					Con HTO	Con HTO+ PALOC alt.	Con glauc.	Con Normal
<b>Modulación de la línea de contorno Temporal-Superior. [mm]</b>	HTO	123	0,19	0,08		n	S	n
	HTO+PALOC alt	46	0,16	0,09	n		n	n
	Glaucoma	102	0,13	0,12	S	n		S
	Controles	101	0,20	0,09	n	n	S	
	Total	372	0,18	0,10				
<b>Modulación de la línea de contorno Temporal-Inferior. [mm]</b>	HTO	123	0,20	0,09		n	S	n
	HTO+PALOC alt	46	0,16	0,07	n		S	n
	Glaucoma	102	0,11	0,11	S	S		S
	Controles	101	0,19	0,10	n	n	S	
	Total	372	0,17	0,10				
<b>Función discriminante FSM [°]</b>	HTO	123	0,57	1,81		n	S	S
	HTO+PALOC alt	46	-0,41	1,52	n		n	S
	Glaucoma	102	-1,03	2,48	S	n		S
	Controles	101	2,25	2,43	S	S	S	
	Total	372	0,47	2,49				
<b>Función discriminante RB [°]</b>	HTO	123	1,24	0,81		S	S	n
	HTO+PALOC alt	46	0,74	0,81	S		S	S
	Glaucoma	102	0,25	1,10	S	S		S
	Controles	101	1,44	0,87	n	S	S	
	Total	372	0,96	1,03				

**Nota de figura:**

Desv: Desviación. Glauc: Glaucoma. Alt.: Alterado.

#### **5.2.4. Capacidad de discriminación entre normalidad-anormalidad de los diferentes parámetros morfológicos papilares.**

Con objeto de poder establecer la capacidad de discriminación entre la normalidad y el daño glaucomatoso de cada uno de los parámetros papilares evaluados por el HRT II se han establecido y calculado las curvas ROC de cada uno de los mismos.

Este análisis estadístico permite obtener el valor del área bajo la curva ROC (un área bajo la curva de 1.0 representa una perfecta discriminación entre normalidad-anormalidad, mientras que un valor de 0,5 representa una discriminación “al azar” o ausencia de discriminación entre normalidad-anormalidad), así como la sensibilidad de cada uno de los parámetros para diferentes niveles de corte de especificidad prefijados (90% y 95%, respectivamente).

En el grupo de sujetos con **glaucoma** los parámetros papilares con un mayor área bajo la curva ROC ( $\geq 0,80$ ) han sido el área de anillo, el volumen de anillo, el cociente del área excavación/disco, el cociente excavación/disco vertical, la CSM y las funciones discriminantes FSM y RB (Figura 5.17.).

Al evaluar la sensibilidad de los diferentes parámetros papilares analizados han mostrado unos valores superiores al 50%, para una especificidad del 95%, el área de anillo, el cociente del área excavación/disco, el cociente excavación/disco vertical y la morfología de la excavación (cup shape measure) ( Figura 5.18.). Al prefijar la especificidad en un 90% los valores de sensibilidad de los diferentes parámetros papilares aumentan mostrando unos valores cercanos al 60% el

área de anillo, el cociente del área excavación/disco, el cociente excavación/disco vertical, la morfología de la excavación (cup shape measure) y la función discriminante FSM( Figura 5.18.)

Figura 5.17. Curva ROC de los parámetros morfológicos papilares con áreas bajo la curva  $\geq 0,80$ . en la población de sujetos con glaucoma.

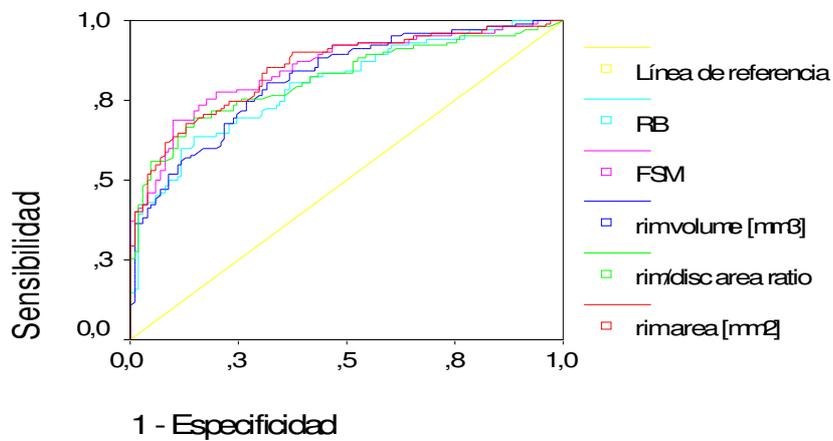
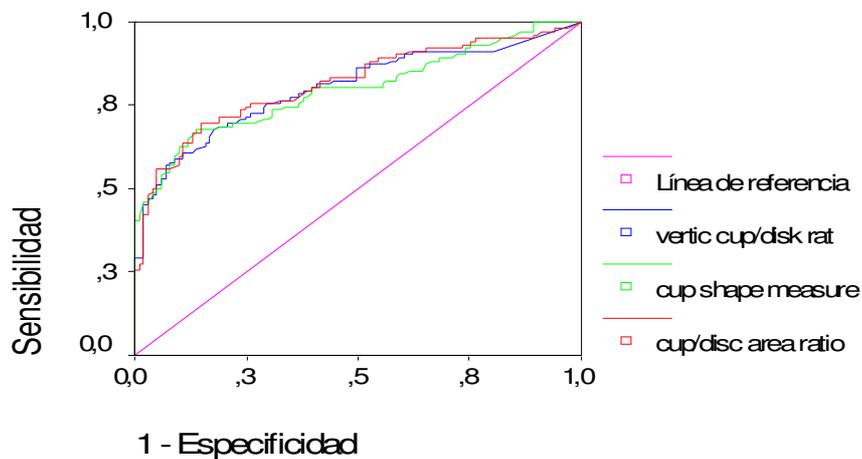


Figura 5.18. Sensibilidad de los diferentes parámetros morfológicos papilares (para un nivel prefijado de especificidad del 90% y 95%, respectivamente) en la discriminación de sujetos normales y glaucomas. Area bajo la curva ROC; Valor numérico de cada uno de los parámetros que determina el balance de sensibilidad-especificidad establecido.

Grupos= NORMAL y GLAUCOMA					
	Area ROC	Especif. 95%		Especif. 90%	
		Valor	%sens	Valor	%sens
Área papilar [mm2]	0,579	1,5090	10,8	1,6365	17,6
Área excavación [mm2]	0,759	1,2110	36,3	1,0550	41,2
<u>Área ANR [mm2]</u>	0,849	1,1740	<b>52,9</b>	1,2585	<b>63,7</b>
<u>Cociente áreas E/D</u>	0,815	0,4415	<b>55,9</b>	0,4255	<b>59,8</b>
<u>Cociente áreas ANR/D</u>	0,815	0,5585	<b>55,9</b>	0,5745	<b>59,8</b>
Volumen de excavación [mm3]	0,742	0,4805	17,6	0,3195	36,3
Volumen de ANR [mm3]	0,817	0,2220	42,2	0,2705	52
Prof. Media Excavación [mm]	0,716	0,3915	22,5	0,3435	28,4
Prof. Máx. Excavación [mm]	0,622	0,9585	12,7	0,8905	17,6
Variación de la altura de contorno [mm]	0,566	0,2320	3,9	0,2675	8,80
<u>CSM</u>	0,798	-0,0905	<b>50,0</b>	-0,1225	<b>62,7</b>
Grosor medio CFNR [mm]	0,697	0,1270	19,6	0,1440	25,5
Área de sección CFNR [mm2]	0,707	0,6640	19,6	0,7650	30,4
Cociente horizontal E/D	0,718	0,7825	21,6	0,7350	29,4
<u>Cociente vertical E/D</u>	0,803	0,6630	<b>51,0</b>	0,5865	<b>60,8</b>
Máxima elevación del contorno [mm]	0,775	0,2550	33,3	-0,0245	49
Máxima depresión del contorno [mm]	0,681	0,4970	12,7	0,4545	22,5

Grupos =NORMAL y GLAUCOMA					
	Área ROC	Especif. 95%		Especif. 90%	
		Valor	%Sens	Valor	%Sens
<b>Modulación de la línea de contorno Temporal-Superior [mm]</b>	0,674	0,5750	21,6	0,9650	33,3
<b>Modulación de la línea de contorno Temporal-Inferior [mm]</b>	0,691	0,3750	21,6	0,0655	26,50
<b><u>Función discriminante FSM</u></b>	0,850	-1,0450	46,1	-0,0450	<b>68,6</b>
<b>Función discriminante RB</b>	0,798	0,1180	43,1	0,2845	50

**Nota de Figura:**

Especif: Especificidad.

Sens: Sensibilidad.

Prof: Profundidad.

Máx: Máxima.

Al valorar la capacidad de discriminación entre normalidad y daño glaucomatoso de los diferentes parámetros papilares evaluados mediante el HRT II en la población de sujetos con **glaucoma pre-perimétrico** (hipertensos con evidencias de daño papilar) los parámetros papilares con un mayor área bajo la curva ROC ( $>0,80$ ) han sido el área de excavación, el cociente del área excavación/disco, el volumen de la excavación, la profundidad media de la excavación, la CSM, el cociente excavación/disco vertical y la función discriminante FSM. (Figura 5.19.)

De todos los parámetros evaluados, el cociente del área excavación /disco, la morfología de la excavación (cup shape measure) y la función discriminante FSM (Figura 5.20.) han evidenciado unos valores de sensibilidad superiores al 30% para un nivel de especificidad prefijado del 95%. Al prefijar la especificidad en un 90% los valores de sensibilidad de los diferentes parámetros papilares aumentan siendo superiores al 50% en el caso de la morfología de la excavación (cup shape measure), el cociente excavación/disco vertical y la función discriminante FSM. (Figura 5.20.).

Figura 5.19. Curva ROC de los parámetros morfológicos papilares con áreas bajo la curva  $\geq 0,80$  en la población de sujetos con glaucoma pre-perimétrico (hipertensos oculares con evidencia de daño papilar)

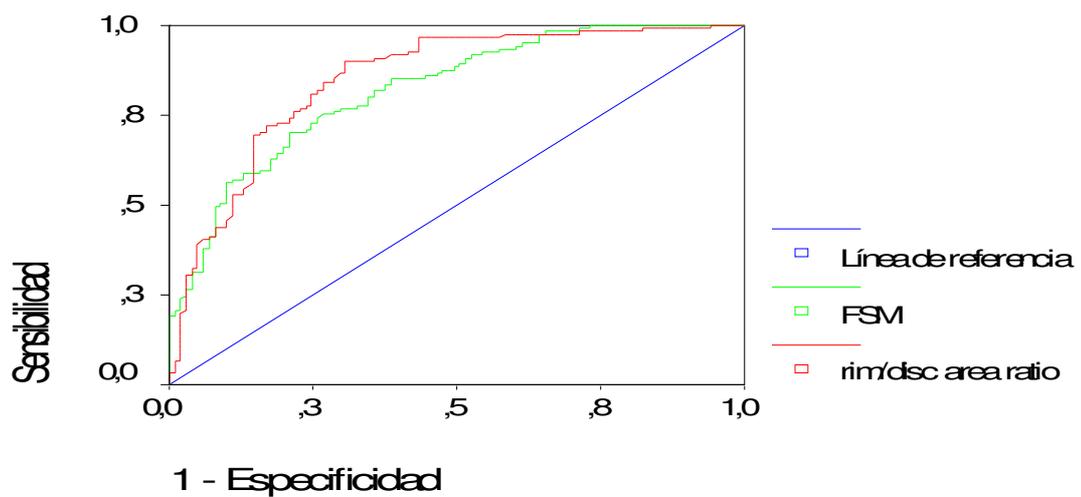
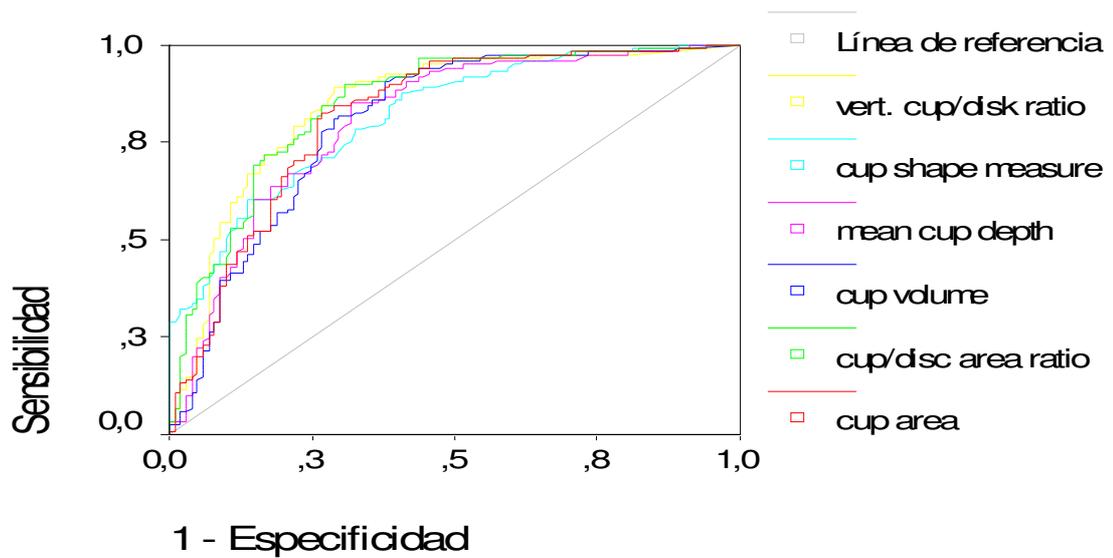


Figura 5.20. Sensibilidad de los diferentes parámetros morfológicos papilares (para un nivel prefijado de especificidad del 90 % y 95%, respectivamente) en la discriminación de sujetos normales y glaucomas pre-perimétricos. Área bajo la curva ROC; Valor numérico de cada uno de los parámetros que determina el balance de sensibilidad-especificidad establecido.

Grupos= NORMAL y GLAUCOMA PRE-PERIMETRICO (HTO con daño papilar)					
	Area ROC	Especif. 95%		Especif. 90%	
		Valor	%sens	Valor	%sens
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	0,415	1,5065	0,8	1,637	2,5
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	0,818	1,2140	19,8	1,037	43,8
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	0,740	1,1730	23,1	1,264	35,5
<u>Cociente áreas E/D</u>	0,849	0,4425	<b>38,8</b>	0,425	45,50
<u>Cociente áreas ANR/D</u>	0,849	0,5575	<b>38,8</b>	0,575	45,5
Volumen excavación [mm <sup>3</sup> ]	0,803	0,4740	14,0	0,322	41,3
Volumen ANR [mm <sup>3</sup> ]	0,693	0,2230	19,0	0,273	32,2
Prof. Media Excavación [mm]	0,807	0,3925	22,3	0,3435	40,5
Prof. Máx. Excavación [mm]	0,730	0,9545	14,0	0,891	24,8
Variación de la altura de contorno [mm]	0,495	0,2320	1,7	0,2675	5,80
<u>CSM</u>	0,817	-0,0905	<b>34,7</b>	-0,1225	<b>50,4</b>
Grosor medio CFNR [mm]	0,533	0,1225	5,8	0,144	8,30
Área de sección de la CFNR [mm <sup>2</sup> ]	0,498	0,6265	5,8	0,768	9,90
Cociente horizontal E/D	0,766	0,7805	15,7	0,735	25,6
<u>Cociente vertical E/D</u>	0,847	0,6595	24,8	0,586	<b>59,5</b>
Máxima Elevación del contorno [mm]	0,787	0,0265	14,9	-0,0245	37,2

Grupos=NORMAL y GLAUCOMA PRE-PERIMÉTRICO (HTO con daño papilar)					
		Especif. 95%		Especif. 90%	
	Área ROC	Valor	%Sens	Valor	%Sens
<b>Máxima depresión del contorno [mm]</b>	0,705	0,4955	12,4	0,457	18,2
<b>Modulación de la línea de contorno temporal-superior [mm]</b>	0,543	0,0775	10,7	0,965	13,2
<b>Modulación de la línea de contorno temporal-inferior [mm]</b>	0,524	0,0290	5,0	0,0565	7,4
<b><u>Función discriminante FSM</u></b>	0,820	-1,0450	<b>31,4</b>	-0,0745	<b>56,2</b>
<b>Función discriminante RB</b>	0,689	0,1180	16,5	0,291	23,1

Al valorar la capacidad de discriminación entre normalidad y daño glaucomatoso de los diferentes parámetros papilares evaluados mediante el HRT II en la población de sujetos **hipertensos oculares con PALOC alterada** los parámetros papilares con un mayor área bajo la curva ROC ( $>0,80$ ) han sido el cociente del área excavación/disco, la CSM, el cociente excavación/disco vertical y la función discriminante FSM (Figura 5.21).

De todos los parámetros evaluados el área de anillo, el cociente del área excavación/disco, la morfología de la excavación (cup shape measure) y la función discriminante FSM (Figura 5.22) han evidenciado unos valores de sensibilidad superiores al 30% para un nivel de especificidad prefijado del 95%. Al prefijar la especificidad en un 90% los valores de sensibilidad de los diferentes parámetros papilares aumentan siendo superiores al 50% en el caso del volumen de anillo, el CSM, el cociente excavación /disco vertical y la función discriminante FSM. (Figura 5.22).

Figura 5.21. Curva ROC de los parámetros morfológicos papilares con áreas bajo la curva  $\geq 0,80$  en la población de sujetos hipertensos oculares con PALOC alterada.

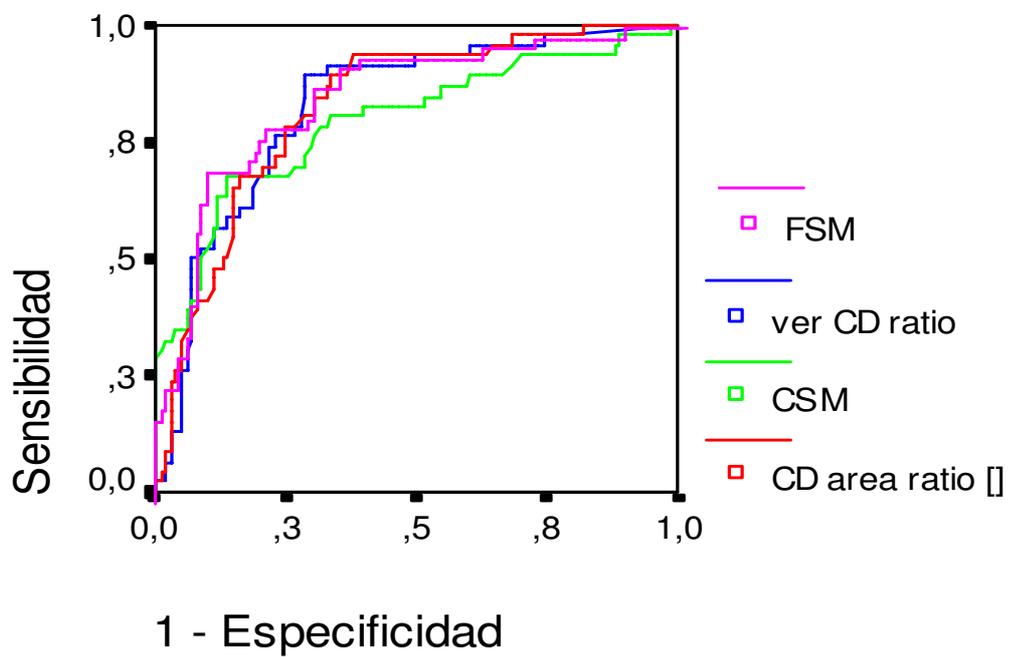


Figura 5.22. Sensibilidad de los diferentes parámetros morfológicos papilares (para un nivel prefijado de especificidad del 90% y 95%, respectivamente) en la discriminación de sujetos normales e hipertensos oculares con PALOC alterada. Área bajo la curva ROC; Valor numérico de cada uno de los parámetros que determina el balance de sensibilidad-especificidad establecido.

Grupos= NORMAL e HTO con PALOC alterada (CC normal)					
	Area ROC	Especif. 95%		Especif. 90%	
		Valor	%sens	Valor	%sens
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	0,497	3,082	4,3	2,881	6,5
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	0,771	1,252	13,0	1,049	34,8
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	0,791	1,173	30,4	1,264	43,5
Cociente áreas E/D []	0,827	0,442	32,6	0,427	41,3
Cociente áreas ANR/D []	0,827	0,559	32,6	0,574	41,3
Volumen de excavación [mm <sup>3</sup> ]	0,773	0,484	6,5	0,329	28,3
Volumen de ANR [mm <sup>3</sup> ]	0,781	0,223	26,1	0,273	50,0
Prof. Media Excavación [mm]	0,768	0,389	13,0	0,344	23,9
Prof. Máx. Excavación [mm]	0,697	0,957	13,0	0,892	19,6
Variación de la altura de contorno [mm]	0,575	0,232	2,2	0,268	10,9
CSM []	0,793	-0,090	34,8	-0,119	52,2
Grosor medio CFNR [mm]	0,610	0,122	8,7	0,144	10,9
Área de sección CFNR [mm <sup>2</sup> ]	0,597	0,627	8,7	0,762	15,2
Cociente horizontal E/D []	0,754	0,794	10,9	0,735	23,9
Cociente vertical E/D []	0,827	0,661	26,1	0,595	52,2
Máxima elevación del contorno [mm]	0,722	0,025	17,4	-0,025	41,3

Grupos=NORMAL e HTO con PALOC alterada (CC normal)					
		Especif. 95%		Especif. 90%	
	Área ROC	Valor	%Sens	Valor	%Sens
<b>Máxima depresión del contorno</b> [mm]	0,628	0,497	8,7	0,457	13,0
<b>Modulación de la línea de contorno temporal-superior.</b> [mm]	0,614	0,067	15,2	0,095	19,6
<b>Modulación de la línea de contorno temporal-inferior.</b> [mm]	0,603	0,030	2,2	0,057	6,5
<b><u>Función discriminante FSM</u></b> []	0,851	-1,045	<b>30,4</b>	-0,102	<b>69,6</b>
<b>Función discriminante RB</b> []	0,743	0,118	28,3	0,291	30,4

### **5.3 CORRELACIÓN DE LOS PARÁMETROS MORFOLÓGICOS PAPILARES Y LOS ÍNDICES GLOBALES DE CAMPO VISUAL DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL.**

El Heidelberg Retina Tomograph –HRT II- es un láser confocal de barrido que, como ya se ha mencionado previamente, permite realizar un estudio topográfico papilar obteniendo mediciones cuantitativas de múltiples parámetros estructurales del nervio óptico. Esta circunstancia permite establecer la correlación existente entre dichos parámetros estructurales y los resultados funcionales obtenidos con las pruebas perimétricas con el fin de poder establecer las repercusiones que los cambios glaucomatosos estructurales determinan en la función visual.

En el análisis realizado en la **totalidad de la población** muestral incluida en el estudio (normales, hipertensos oculares y glaucomas) se ha evidenciado una correlación significativa (coeficiente de correlación  $r$  de Pearson,  $p < 0,01$ ) entre la mayor parte de los parámetros papilares, excepto el área de disco, la profundidad media de la excavación, la profundidad máxima de la excavación y la variación de la altura de contorno, y los índices de campo visual (DM y CPSD) de la perimetría automatizada convencional. (Figura 5.23).

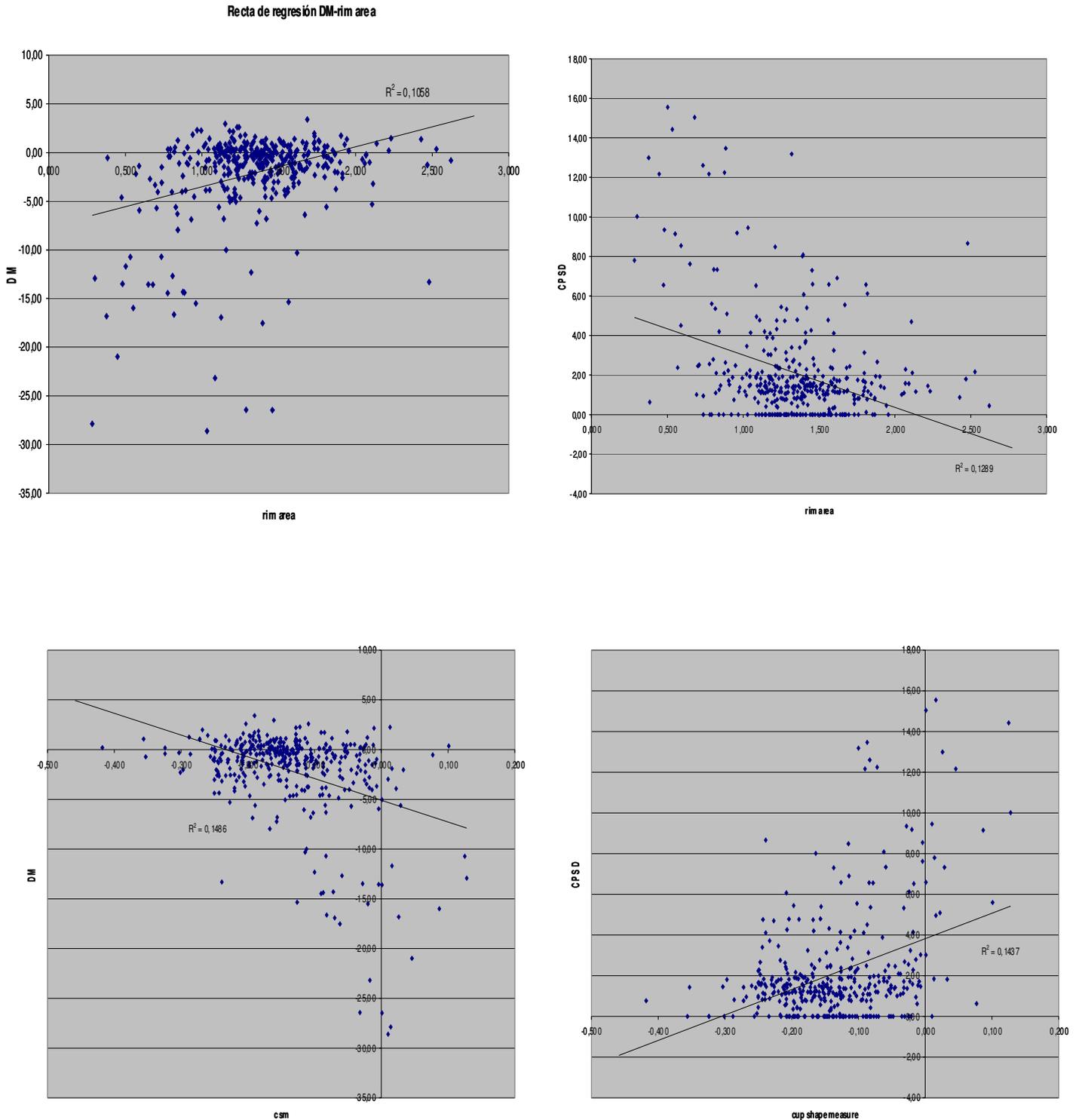
De los diferentes parámetros evaluados el área de anillo, el índice de morfología de la excavación (cup shape measure), la función discriminante FSM y la función discriminante RB han mostrado las correlaciones más elevadas con los índices de campo visual (DM y CPSD) (Figura 5.24).

Figura 5.23. Coeficiente de correlación (r de Pearson) y nivel de significación entre los diferentes parámetros morfológicos papilares evaluados con el HRT II y los índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional (DM y CPSD) en la totalidad de los sujetos muestrales.

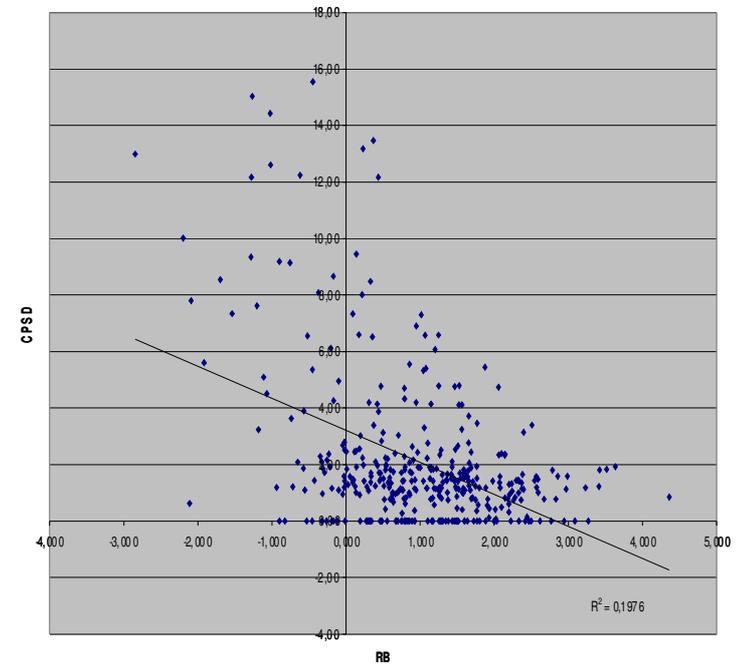
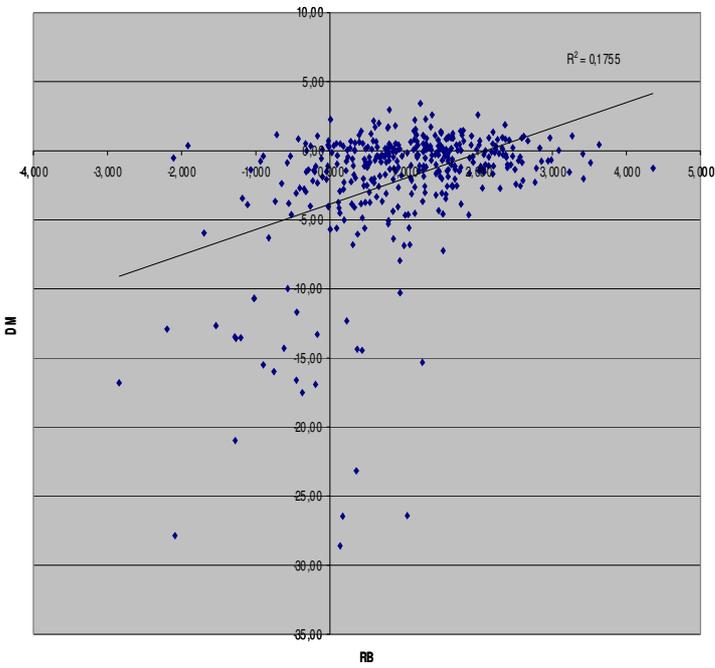
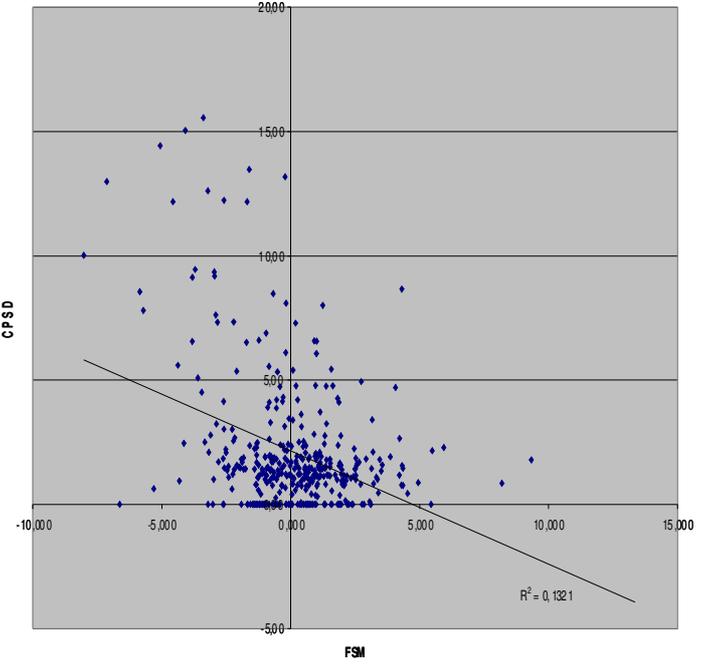
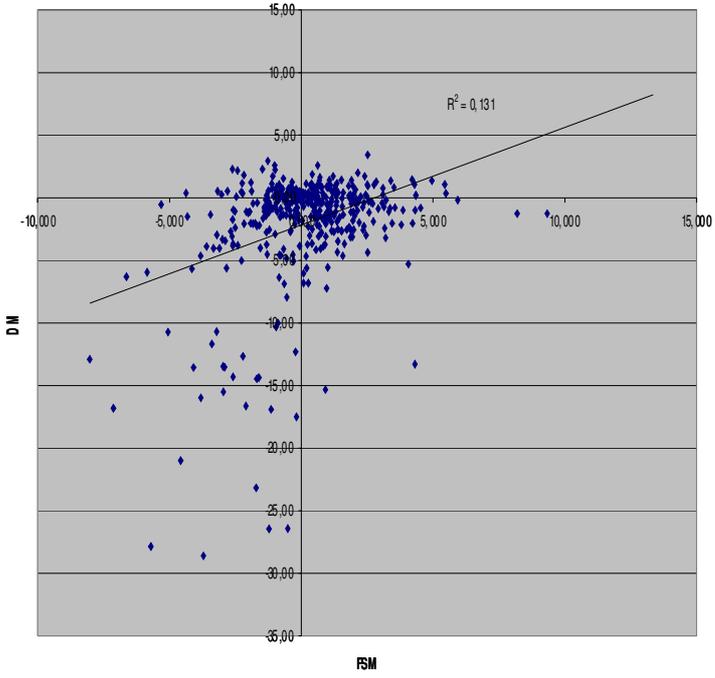
PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,009199626	-0,06848438
	Sig.	0,855923741	0,177671461
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,263738043	0,225710696
	Sig.	1,16321E-07(*)	6,93974E-06 (*)
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	<b>0,325224825</b>	<b>-0,358979271</b>
	Sig.	4,14499E-11(*)	2,83086E-13(*)
Cociente áreas E/D []	Correlación de Pearson	-0,338246378	0,334790957
	Sig.	6,01207E-12(*)	1,21468E-11(*)
Cociente áreas ANR/D []	Correlación de Pearson	0,338246378	-0,334790957
	Sig.	6,01207E-12(*)	1,21468E-11(*)
Volumen excavación [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,176799242	0,203337718
	Sig.	0,000436434(*)	5,34917E-05(*)
Volumen ANR [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	0,261161719	-0,283631898
	Sig.	1,55829E-07(*)	1,24511E-08(*)
Prof. Media Excavación [mm]	Correlación de Pearson	-0,05432669	0,096648821
	Sig.	0,283284045	0,056840026
Prof. Máx. Excavación [mm]	Correlación de Pearson	0,076888374	-0,06101564
	Sig.	0,128586114	0,229882061
Variación de la altura de contorno [mm]	Correlación de Pearson	0,038008944	-0,070443253
	Sig.	0,453009803	0,165560705

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
CSM []	Correlación de Pearson	<b>-0,385532008</b>	<b>0,379073216</b>
	Sig.	2,43515E-15(*)	9,68562E-15(*)
Grosor medio CFNR [mm]	Correlación de Pearson	0,338366342	-0,355817938
	Sig.	5,90356E-12(*)	4,71328E-13(*)
Área de sección CFNR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,324806524	-0,356970319
	Sig.	4,40357E-11(*)	3,91652E-13(*)
Cociente horizontal E/D []	Correlación de Pearson	-0,136012858	0,149333868
	Sig.	0,006999653(*)	0,003152959(*)
Cociente vertical E/D []	Correlación de Pearson	-0,293742865	0,282191703
	Sig.	3,0566E-09(*)	1,48502E-08(*)
Máxima elevación de contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,1877449	0,139148912
	Sig.	0,000185058(*)	0,005977754(*)
Máxima depresión de contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,125705297	0,061399658
	Sig.	0,012746394(*)	0,226957396
Modulación de la línea de contorno temporal-superior [mm]	Correlación de Pearson	0,319000521	-0,302977858
	Sig.	1,01029E-10(*)	1,05803E-09(*)
Modulación de la línea de contorno temporal-inferior [mm]	Correlación de Pearson	0,351908838	-0,401652993
	Sig.	7,17742E-13(*)	1,63568E-16(*)
Función discriminante FSM []	Correlación de Pearson	<b>0,361935659</b>	<b>-0,363392971</b>
	Sig.	1,41105E-13(*)	1,37616E-13(*)
Función discriminante RB []	Correlación de Pearson	<b>0,418964181</b>	<b>-0,44451502</b>
	Sig.	4,29429E-18(*)	2,85633E-20(*)
*	La correlación es significativa al nivel $p < 0,05$ .		

Figura 5.24. Recta de regresión resultante de la correlación entre el área de anillo, el índice de morfología de la excavación (cup shape maesure), la función discriminante FSM y la función discriminante RB y los índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional (DM y CPSD) en la totalidad de los sujetos muestrales.



Continuación Figura 5.24.



Analizando la correlación existente entre los diferentes parámetros papilares y los índices de campo visual en el grupo de sujetos considerados como **normales** no se ha evidenciado una correlación significativa entre ninguno de los parámetros papilares y los resultados de la perimetría automatizada convencional ( Figura 5.25).

Figura 5.25. Coeficiente de correlación (r de Pearson) y nivel de significación entre los diferentes parámetros morfológicos papilares evaluados con el HRT II y los índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional (DM y CPSD) en los sujetos normales.

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,121965112	-0,111080475
	Sig.	0,435904957	0,489307648
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,061215762	-0,059886485
	Sig.	0,696569052	0,709940441
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,114084099	-0,10325668
	Sig.	0,466345168	0,520587963
Cociente áreas E/D []	Correlación de Pearson	0,064177044	0,002204416
	Sig.	0,682643781	0,98908637
Cociente áreas ANR/D []	Correlación de Pearson	-0,064177044	-0,002204416
	Sig.	0,682643781	0,98908637

<b>PARÁMETROS PAPILARES</b>		<b>DM</b>	<b>CPSD</b>
<b>Volumen excavación [mm3]</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	0,08683551	-0,039208629
	<b>Sig.</b>	0,579793029	0,807705473
<b>Volumen ANR [mm3]</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	0,190228399	-0,102854046
	<b>Sig.</b>	0,221765165	0,522224081
<b>Prof. Media Excavación [mm]</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	0,153800592	-0,040859407
	<b>Sig.</b>	0,324774332	0,799771539
<b>Prof. Máx. Excavación [mm]</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	0,2098356	0,014896322
	<b>Sig.</b>	0,176846292	0,926349826
<b>Variación de la altura de contorno [mm]</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	0,089848431	-0,092913265
	<b>Sig.</b>	0,566661498	0,563406716
<b>CSM []</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	-0,128922323	-0,104251774
	<b>Sig.</b>	0,40997629	0,516555291

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Grosor medio CFNR[mm]	Correlación de Pearson	0,174601204	-0,086351382
	Sig.	0,262787463	0,591389272
Área de sección CFNR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,137484306	-0,140538629
	Sig.	0,379312202	0,380802738
Cociente horizontal E/D []	Correlación de Pearson	0,039668302	0,069808581
	Sig.	0,800610755	0,664506753
Cociente vertical E/D []	Correlación de Pearson	0,09389027	-0,041462652
	Sig.	0,549264441	0,796877143
Máxima elevación de contorno [mm]	Correlación de Pearson	0,256115312	-0,139836145
	Sig.	0,09736772	0,383211847
Máxima depresión de contorno [mm]	Correlación de Pearson	0,252716651	-0,173297526
	Sig.	0,102048302	0,278562736
Modulación de la línea de contorno temporal-superior [mm]	Correlación de Pearson	0,102147616	-0,089839844
	Sig.	0,514532039	0,576436574

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Modulación de la línea de contorno temporal-inferior [mm]	Correlación de Pearson	0,283309706	-0,191735098
	Sig.	0,065626954	0,229783357
Función discriminante FSM[]	Correlación de Pearson	0,188195846	0,011999171
	Sig.	0,226834784	0,940645382
Función discriminante RB []	Correlación de Pearson	0,260817944	-0,127586809
	Sig.	0,091165965	0,426644721
*	La correlación es significativa al nivel $p < 0,05$ .		

Por el contrario en relación a la población con **glaucoma** se ha evidenciado una correlación significativa (coeficiente de correlación  $r$  de Pearson,  $p < 0,05$ ) entre los índices de campo visual (DM y CPSD) de la perimetría automatizada convencional y el área de excavación, el área de anillo, el cociente de área excavación /disco, el volumen de anillo, el índice de morfología de la excavación, el espesor medio de la CFNR, el área de sección de la CFNR, el cociente vertical área excavación/disco, la modulación de la línea de contorno temporal superior e inferior, la función discriminante FSM y la función discriminante RB. (Figura 5.26.).

De entre todos estos parámetros el índice de morfología de la excavación (CSM), el cociente excavación/disco vertical, la función discriminante FSM y la función discriminante RB han mostrado las correlaciones más elevadas con los índices de campo visual (DM y CPSD) ( Figura 5.27).

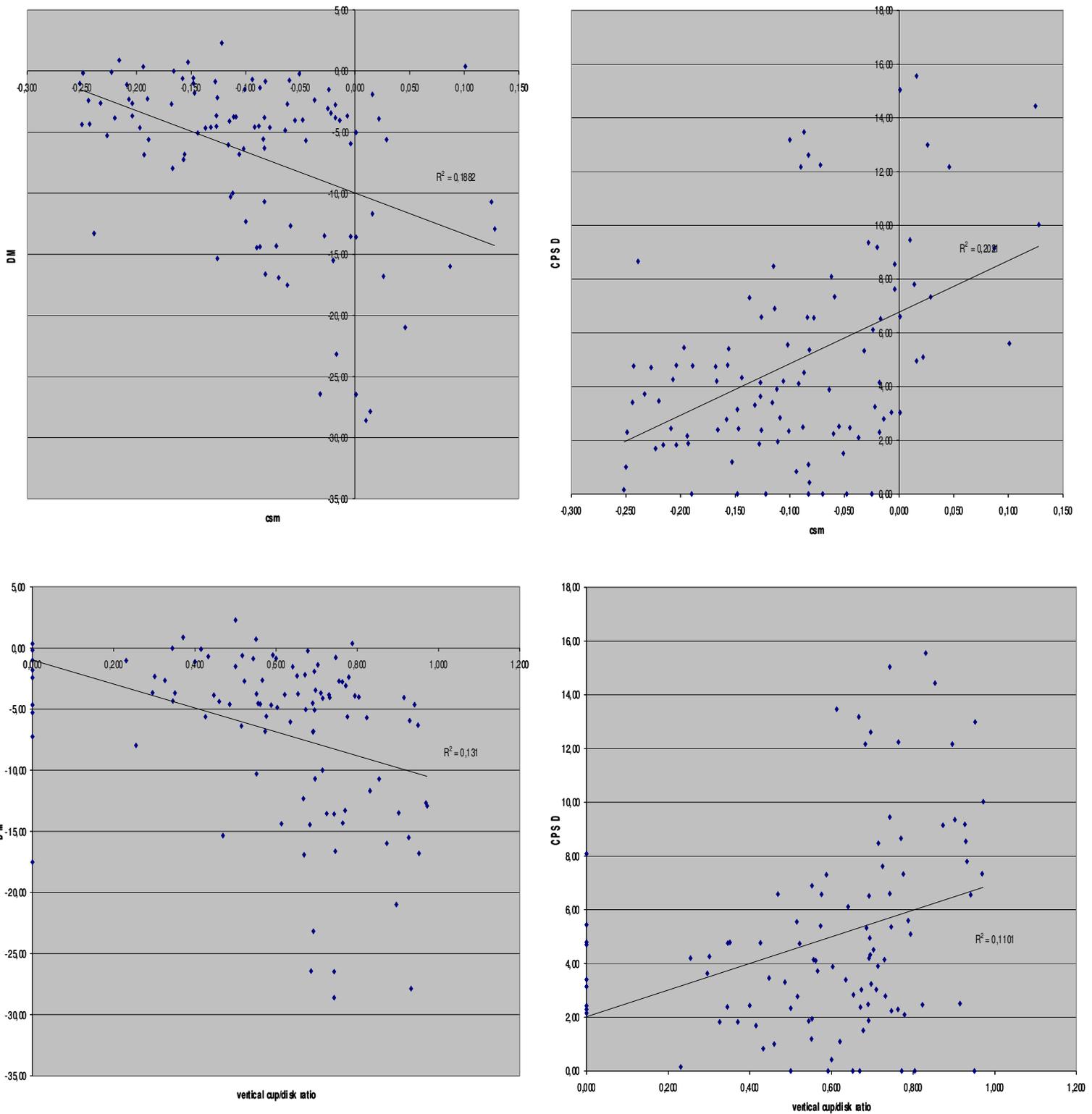
Figura 5.26. Coeficientes de correlación (r de Pearson) y nivel de significación entre los diferentes parámetros morfológicos papilares evaluados con el HRT II y los índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional (DM y CPSD) en los sujetos glaucomatosos.

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,035712556	-0,088568868
	Sig.	0,721580244	0,378448127
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	<b>-0,280545827</b>	<b>0,211509595</b>
	Sig.	0,004289531	0,033731152
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	<b>0,286400992</b>	<b>-0,341371231</b>
	Sig.	0,003520008	0,000476558
Cociente áreas excavación/disco []	Correlación de Pearson	<b>-0,338023804</b>	<b>0,336244423</b>
	Sig.	0,000511493	0,000586415
Cociente áreas ANR/disco []	Correlación de Pearson	<b>0,338023804</b>	<b>-0,336244423</b>
	Sig.	0,000511493	0,000586415
Volumen excavación [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,12208276	0,183157292
	Sig.	0,221572371	0,06675235
Volumen ANR [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	<b>0,268295595</b>	<b>-0,275519151</b>
	Sig.	0,006402264	0,005292709
Prof. Media Excavación [mm]	Correlación de Pearson	-0,038020113	0,124129625
	Sig.	0,704398941	0,216180309
Prof. Máx. Excavación [mm]	Correlación de Pearson	0,081809054	-0,061029955
	Sig.	0,413688785	0,544332461

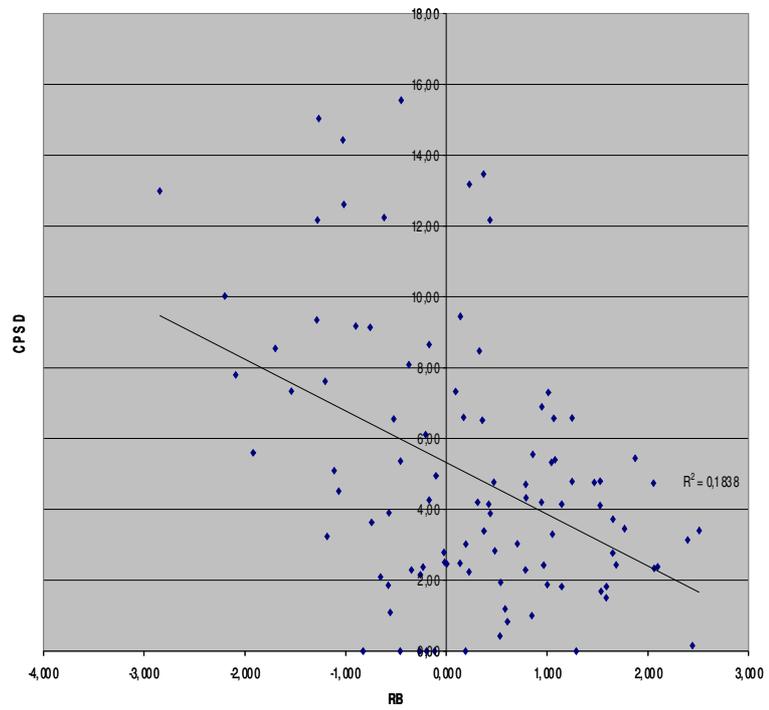
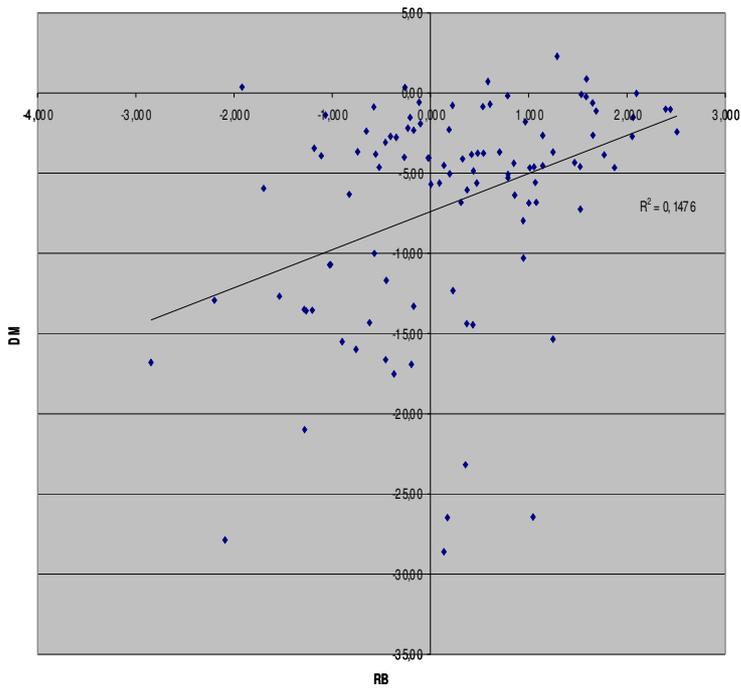
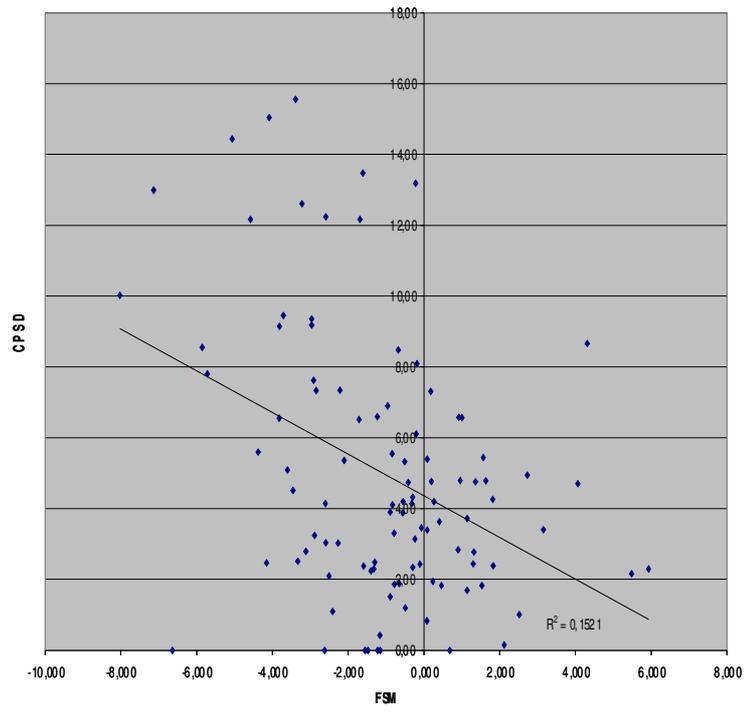
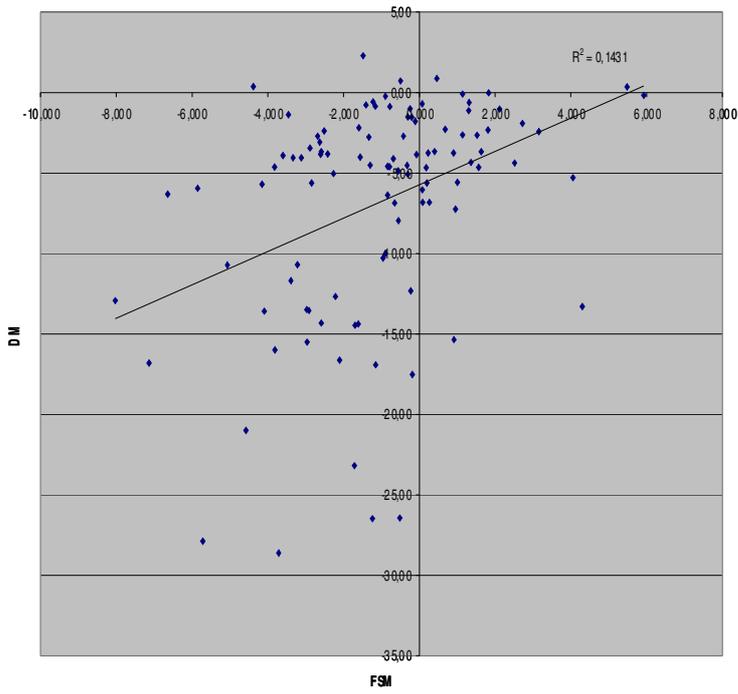
PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Variación de la altura de contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,041812182	0,028189714
	Sig.	0,676487912	0,779606111
CSM []	Correlación de Pearson	<b>-0,433789986</b>	<b>0,449507953</b>
	Sig.	5,24758E-06	2,41149E-06
Grosor medio CFNR [mm]	Correlación de Pearson	<b>0,317886719</b>	<b>-0,338310481</b>
	Sig.	0,001130665	0,000539617
Área de sección de la CFNR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	<b>0,295131772</b>	<b>-0,337273478</b>
	Sig.	0,002601085	0,00056266
Cociente horizontal E/D []	Correlación de Pearson	-0,155765177	0,184251537
	Sig.	0,117977068	0,065112966
Cociente vertical E/D []	Correlación de Pearson	<b>-0,361942907</b>	<b>0,331804879</b>
	Sig.	0,000185523	0,00069981
Máxima elevación del contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,205876928	0,119842184
	Sig.	0,037901079	0,232589399
Máxima depresión del contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,242226494	0,144705711
	Sig.	0,01417243	0,148799842
Modulación de la línea de contorno temporal-superior [mm]	Correlación de Pearson	<b>0,318958137</b>	<b>-0,268317203</b>
	Sig.	0,0010854	0,00666918
Modulación de la línea de contorno temporal-inferior [mm]	Correlación de Pearson	<b>0,294834156</b>	<b>-0,405376376</b>
	Sig.	0,002628453	2,60751E-05

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
<b>Función discriminante FSM []</b>	Correlación de Pearson	<b>0,378288903</b>	<b>-0,390026569</b>
	Sig.	8,84897E-05	5,53481E-05
<b>Función discriminante RB []</b>	Correlación de Pearson	<b>0,384141695</b>	<b>-0,42866756</b>
	Sig.	6,72302E-05	7,73777E-06
*	La correlación es significativa al nivel $p < 0,05$ .		

Figura 5.27. Recta de regresión resultante de la correlación entre el cociente excavación/disco vertical, el índice de morfología de la excavación (cup shape measure), la función discriminante FSM y la función discriminante RB y los índices de campo visual.



Continuación Figura 5.27.



Dentro del grupo de sujetos **hipertensos oculares con papila normal** no se ha evidenciado una correlación significativa entre ninguno de los parámetros papilares y los índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional. (Figura 5.28 ).

En la población de sujetos hipertensos oculares clasificados como **glaucomas pre-perimétricos**, tampoco se han evidenciado correlaciones significativas entre ninguno de los parámetros papilares y los índices de campo visual (Figura 5.29).

Figura 5.28. Coeficientes de correlación (r de Pearson) y nivel de significación entre los diferentes parámetros morfológicos papilares evaluados con el HRT II y los índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional (DM y CPSD) en los sujetos hipertensos oculares con papila normal.

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,063268034	-0,071446713
	Sig.	0,481551319	0,426606936
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,037425192	-0,159575021
	Sig.	0,677369187	0,074289076
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,128674137	0,069001259
	Sig.	0,151017876	0,442645428
Cociente áreas E/D []	Correlación de Pearson	0,077165247	-0,171801246
	Sig.	0,390436115	0,054408219
Cociente áreas ANR/D []	Correlación de Pearson	-0,077165247	0,171801246
	Sig.	0,390436115	0,054408219
Volumen excavación [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	0,054424536	-0,144611413
	Sig.	0,54499678	0,106183955
Volumen ANR [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,157068174	0,003974779
	Sig.	0,079014366	0,964767065
Prof. Media Excavación [mm]	Correlación de Pearson	0,096638248	-0,162400749
	Sig.	0,281716012	0,069239015
Prof. Máx. Excavación [mm]	Correlación de Pearson	0,106377118	-0,161415586
	Sig.	0,235801244	0,070967066
Variación de la altura de contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,106617635	-0,109411456
	Sig.	0,234737739	0,222629568

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
CSM []	Correlación de Pearson	-0,009643033	-0,052254401
	Sig.	0,9146569	0,561169216
Grosor medio CFNR [mm]	Correlación de Pearson	-0,063410614	-0,071981233
	Sig.	0,480562	0,423146406
Área de sección CFNR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,089419152	-0,076383142
	Sig.	0,319385987	0,395271454
Cociente horizontal E/D []	Correlación de Pearson	0,110802083	-0,112215854
	Sig.	0,216770215	0,210926567
Cociente vertical E/D []	Correlación de Pearson	0,087436734	-0,135393364
	Sig.	0,330275334	0,130633187
Máxima elevación del contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,070752126	-0,120848944
	Sig.	0,431128007	0,177673658
Máxima depresión del contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,115496704	-0,1524802
	Sig.	0,197801298	0,088285818
Modulación de la línea de contorno temporal-superior [mm]	Correlación de Pearson	-0,018756954	-0,023717308
	Sig.	0,834864911	0,792080501
Modulación de la línea de contorno temporal-inferior [mm]	Correlación de Pearson	-0,033112769	-0,061339121
	Sig.	0,712808708	0,49504246
Función discriminante FSM []	Correlación de Pearson	-0,108595894	0,103104798
	Sig.	0,226117563	0,250605907
Función discriminante RB []	Correlación de Pearson	0,006619738	-0,050648231
	Sig.	0,941355229	0,573284664
*	La correlación es significativa al nivel $p < 0,05$ .		

Figura 5.29. Coeficientes de correlación (r de Pearson) y nivel de significación entre los diferentes parámetros morfológicos papilares evaluados con el HRT II y los índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional (DM y CPSD) en los sujetos con glaucoma pre-perimétrico.

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,124388683	0,034854169
	Sig.	0,174033013	0,704293173
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,131241157	0,086247675
	Sig.	0,151320767	0,346894054
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,030882522	-0,04355716
	Sig.	0,736673456	0,635228493
Cociente áreas E/D []	Correlación de Pearson	-0,065362534	0,084072811
	Sig.	0,476287094	0,359233834
Cociente áreas ANR/D []	Correlación de Pearson	0,065362534	-0,084072811
	Sig.	0,476287094	0,359233834
Volumen excavación [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,101415542	0,09120961
	Sig.	0,26835972	0,319752248
Volumen ANR [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	0,007377749	-0,076780235
	Sig.	0,935987578	0,402563126
Prof. Media Excavación [mm]	Correlación de Pearson	-0,036063964	0,104573759
	Sig.	0,694531016	0,253660248
Prof. Máx Excavación [mm]	Correlación de Pearson	0,000129164	0,051819839
	Sig.	0,998878126	0,572426895
Variación de la altura de contorno [mm]	Correlación de Pearson	0,035279632	-0,059588654
	Sig.	0,700854411	0,516177676

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
CSM []	Correlación de Pearson	-0,148353391	0,073183434
	Sig.	0,104386954	0,425025933
Grosor medio CFNR [mm]	Correlación de Pearson	0,06782148	-0,048045784
	Sig.	0,45981952	0,600751497
Area de sección CFNR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,030505484	-0,039584292
	Sig.	0,739772582	0,666412749
Cociente horizontal E/D []	Correlación de Pearson	-0,038193046	0,042907568
	Sig.	0,677472623	0,640285707
Cociente vertical E/D []	Correlación de Pearson	-0,065673538	0,102997054
	Sig.	0,474186833	0,260928124
Máxima elevación del contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,057963285	0,079509276
	Sig.	0,527707667	0,38599836
Máxima depresión del contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,011228949	0,005489647
	Sig.	0,902708821	0,952346979
Modulación de la línea de contorno temporal-superior [mm]	Correlación de Pearson	0,027569663	-0,042395789
	Sig.	0,764043325	0,644281683
Modulación de la línea de contorno temporal-inferior [mm]	Correlación de Pearson	0,109930568	-0,069104677
	Sig.	0,23001272	0,45135253
Función discriminante FSM []	Correlación de Pearson	0,056000032	-0,066167512
	Sig.	0,541805305	0,470861297
Función discriminante RB []	Correlación de Pearson	0,102478151	-0,126789609
	Sig.	0,263350822	0,165805407
*	La correlación es significativa al nivel $p < 0,05$ .		

Dentro del grupo de sujetos **hipertensos oculares con PALOC normal** tampoco se han evidenciado correlaciones significativas entre ninguno de los parámetros papilares y los índices de campo visual. (Figura 5.30).

En la población de **hipertensos oculares con PALOC alterado** tampoco se han evidenciado correlaciones significativas entre ninguno de los parámetros papilares y los índices de campo visual. (Figura 5.31).

Figura 5.30. Coeficientes de correlación (r de Pearson) y nivel de significación entre los diferentes parámetros morfológicos papilares evaluados con el HRT II y los Índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional (DM y CPSD) en los sujetos hipertensos oculares con PALOC normal.

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,11799328	-0,00171006
	Sig.	0,19367196	0,98502313
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,05072607	-0,00247871
	Sig.	0,57739488	0,97829254
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,12002489	0,00034639
	Sig.	0,18605673	0,99696607
Cociente áreas E/D	Correlación de Pearson	0,03759785	-0,00156005
	Sig.	0,67970274	0,98633681
Cociente áreas ANR/D	Correlación de Pearson	-0,03759785	0,00156005
	Sig.	0,67970274	0,98633681
Volumen excavación [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,02228819	-0,0301241
	Sig.	0,80669301	0,7408286
Volumen ANR [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,14538038	0,00709928
	Sig.	0,10862154	0,93788222
Prof. Media Excavación [mm]	Correlación de Pearson	0,08121369	-0,02424482

	Sig.	0,37186627	0,79009924
<b>Prof. Máx. Excavación [mm]</b>	Correlación de Pearson	0,10138385	-0,08741871
	Sig.	0,26450841	0,33631923
<b>Variación de la altura de contorno [mm]</b>	Correlación de Pearson	-0,07716935	-0,04396435
	Sig.	0,39622806	0,62920702
<b>CSM</b>	Correlación de Pearson	-0,04132865	0,11654571
	Sig.	0,64992178	0,19923418
<b>Grosor medio CFNR [mm]</b>	Correlación de Pearson	-0,05610325	-0,0679951
	Sig.	0,53766499	0,45490187
<b>Área de sección CFNR [mm<sup>2</sup>]</b>	Correlación de Pearson	-0,0867338	-0,04889303
	Sig.	0,34013335	0,59124364
<b>Cociente horizontal E/D</b>	Correlación de Pearson	0,07248184	-0,04008565
	Sig.	0,42562331	0,65978564
<b>Cociente vertical E/D</b>	Correlación de Pearson	0,07236422	0,0476856
	Sig.	0,42637671	0,60044749
<b>Máxima elevación del contorno [mm]</b>	Correlación de Pearson	-0,03636262	-0,06832109
	Sig.	0,68967553	0,45273758
<b>Máxima depresión del contorno [mm]</b>	Correlación de Pearson	-0,08937108	-0,08522952
	Sig.	0,32559676	0,348606
<b>Modulación de la línea de contorno temporal-superior [mm]</b>	Correlación de Pearson	-0,02953278	-0,0176234
	Sig.	0,74574054	0,84658912
<b>Modulación de la línea de contorno temporal-inferior [mm]</b>	Correlación de Pearson	0,05496813	-0,14954074
	Sig.	0,54593783	0,09876929

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Función discriminante FSM	Correlación de Pearson	-0,08962638	-0,01105995
	Sig.	0,32421105	0,90336465
Función discriminante RB	Correlación de Pearson	0,00343418	-0,12589575
	Sig.	0,9699284	0,16528254
*	La correlación es significativa al nivel $p < 0,05$		

Figura 5.31. Coeficientes de correlación (r de Pearson) y nivel de significación entre los diferentes parámetros morfológicos papilares evaluados con el HRT II y los índices de campo visual de la perimetría automatizada convencional (DM Y CPSD) en los sujetos hipertensos oculares con PALOC alterada.

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Área papilar [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,0835632	-0,09569337
	Sig.	0,58086407	0,52698386
Área excavación [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,12094972	-0,01728781
	Sig.	0,42331054	0,90921145
Área ANR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	-0,01411531	-0,14217061
	Sig.	0,92582047	0,34593125
Cociente áreas E/D	Correlación de Pearson	0,10420025	-0,00653248
	Sig.	0,49072842	0,96563252
Cociente áreas ANR/D	Correlación de Pearson	-0,10420025	0,00653248
	Sig.	0,49072842	0,96563252
Volumen excavación [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	0,21218098	0,00577348
	Sig.	0,15687665	0,96962368
Volumen ANR [mm <sup>3</sup> ]	Correlación de Pearson	0,04572568	-0,19453821
	Sig.	0,76284294	0,19513775
Prof. Media Excavación [mm]	Correlación de Pearson	0,21486345	-0,05974131
	Sig.	0,1515781	0,69329539

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
Prof. Máx . Excavación [mm]	Correlación de Pearson	0,23378911	-0,05323422
	Sig.	0,11787485	0,72531453
Variación de la altura de contorno [mm]	Correlación de Pearson	0,10336115	-0,04391016
	Sig.	0,49424606	0,77200215
CSM	Correlación de Pearson	-0,1164059	-0,12814404
	Sig.	0,44106254	0,39604627
Grosor medio CFNR [mm]	Correlación de Pearson	0,13029712	0,02797209
	Sig.	0,38809048	0,85359699
Área de sección CFNR [mm <sup>2</sup> ]	Correlación de Pearson	0,14306397	-0,01350159
	Sig.	0,34287763	0,9290373
Cociente horizontal E/D	Correlación de Pearson	0,19323894	0,09732142
	Sig.	0,19819574	0,51994465
Cociente vertical E/D	Correlación de Pearson	0,0067892	-0,08669638
	Sig.	0,9642828	0,56671121
Máxima elevación del contorno [mm]	Correlación de Pearson	-0,00490344	0,14963437
	Sig.	0,97419956	0,32093303
Máxima depresión del contorno [mm]	Correlación de Pearson	0,08749627	0,08851004
	Sig.	0,56312381	0,55859242
Modulación de la línea de contorno temporal-superior [mm]	Correlación de Pearson	0,10396098	0,01591578
	Sig.	0,49173014	0,91639016
Modulación de la línea de contorno temporal-inferior [mm]	Correlación de Pearson	0,10667859	0,09789136
	Sig.	0,48041516	0,51749149
Función discriminante FSM	Correlación de Pearson	0,05734357	-0,01056591
	Sig.	0,70503589	0,94443941

PARÁMETROS PAPILARES		DM	CPSD
<b>Función discriminante RB</b>	Correlación de Pearson	0,12624383	0,0294108
	Sig.	0,40314602	0,84615551
*	La correlación es significativa al nivel $p < 0,05$		

## **6.DISCUSIÓN**

## **6.1 Consideraciones generales.**

En la elección de un programa de detección de una enfermedad (prevención secundaria) deben tenerse en cuenta criterios dependientes de la enfermedad, de la población diana, y del test.

### **a) Criterios dependientes de la enfermedad:**

- La enfermedad debe ser común y grave.
- Debe conocerse la historia natural de la enfermedad.
- El tratamiento, en el estado presintomático debe reducir la morbimortalidad en mayor medida que el tratamiento después de la aparición de los síntomas.

En el caso del glaucoma, se cumplen todos los criterios.

### **b) Criterios dependientes de la población diana.**

- El riesgo de padecer la enfermedad debe ser alto.
- La población debe estar informada de la existencia de la enfermedad y sus factores de riesgo.

En España y en nuestro medio, la prevalencia se sitúa entre el 1 y 2% aumentando al 3-4% en mayores de 70 años y al 10% si los padres padecen la enfermedad. Las campañas de prevención llevadas a cabo en los últimos años, aportan a la población información al respecto de esta enfermedad.

### **c) Criterios dependientes del test:**

- Debe ser de fácil aplicación.
- Debe tener un coste razonable.
- Debe ser inocua para la población.

- Debe tener fiabilidad, exactitud y capacidad de repetición.
- Debe ser sensible y específico.

En nuestro caso el test que nos ocupa es de fácil aplicación, inocuo para la población y repetible.

Su fiabilidad ha sido demostrada en multitud de estudios de reproducibilidad (103, 104, 105, 83, 84, 85, 106, 91, 107). Dentro de una misma imagen, la variabilidad de las mediciones es diferente según la estructura analizada. Según Chauhan (108) y Brigatti (109), la mayor variabilidad se produce en los vasos y en el borde de la excavación. Esta variabilidad está en relación con la pendiente de la estructura estudiada. En general, existe mayor variabilidad en excavaciones de paredes abruptas, que las formadas por laderas suaves. Este hecho se debe a que pequeñas variaciones en el alineamiento de imágenes afectan en mayor medida a las estructuras con pendiente más abrupta que a las superficies planas. Por este mismo motivo, la variabilidad de las mediciones del borde de la excavación en pacientes glaucomatosos es mayor que en la población normal, ya que la morfología de su excavación suele presentar laderas más pronunciadas que en el caso de papilas sin daño glaucomatoso. En el caso de los vasos, la variabilidad puede producirse tanto por su topografía como por la influencia del ritmo cardíaco (110).

El coste del HRT no es despreciable, pero habrá que tener en cuenta si los beneficios que nos puede proporcionar son lo suficientemente importantes como para asumirlo de forma razonable. Su capacidad diagnóstica en nuestro medio es objeto de nuestro estudio, un punto fundamental para decidir su utilidad como prueba de diagnóstico precoz. Si se demuestra que constituye una herramienta capaz de diagnosticar el daño

glaucomatoso, podríamos plantearnos su existencia en muchos centros puesto que mediante un examen fácil de realizar y rápido, obtendríamos una información bastante completa de las características topográficas papilares de nuestros pacientes. Así sería más fácil tomar una decisión terapéutica en un momento dado, y siempre podemos hacer un seguimiento más objetivo del caso si contamos con los datos que nos proporciona el HRT de base y repetimos la exploración en otro momento.

Además de su papel como prueba diagnóstica y de seguimiento, aunque parezca algo utópico las nuevas tecnologías en telecomunicación podrían aportarnos la posibilidad de crear redes interprofesionales para valorar casos difíciles en conjunto entre distintos especialistas, y sin duda este tipo de estudio sería más sencillo si contamos con una herramienta que nos aporte imágenes del nervio óptico objetivas y digitalizadas y medidas cuantitativas de sus características estructurales. Así mismo, se podrían crear bases de datos a nivel nacional, compuestas por grupos numerosos de sujetos, a partir de las cuales se podrían estudiar las características estructurales papilares de la población española a gran escala o comparar las mismas por regiones etc... pudiendo obtener resultados relativamente desconocidos hoy en día. Bien es verdad que todo ello iría acompañado de bastantes dificultades y sesgos además de requerir importantes recursos humanos y no ser algo prioritario.

## **6.2 Consideraciones sobre el Material y Método.**

### **6.2.1 Selección de la muestra.**

A la hora de seleccionar los sujetos que iban a incluirse en este estudio, se tuvieron en cuenta una serie de criterios de inclusión y exclusión, con la intención de obtener una muestra compuesta por grupos representativos de nuestra población, intentando que la distribución de las variables comunes fuese bastante homogénea entre los grupos. En el caso de la edad, no llegó a conseguirse puesto que el grupo de sujetos glaucomatosos tuvo una edad significativamente superior a los otros 2 grupos, cosa que por otro lado no nos sorprende, ya que la enfermedad glaucomatosa afecta fundamentalmente a personas de edades avanzadas. Ésta, es pues una limitación relativa a la hora de evaluar las comparaciones entre los grupos, pero debemos tener en cuenta que en la mayor parte de los estudios publicados ( como por ejemplo los de Iester, Miglior, Wollstein, Mistlberger) (111, 112, 113, 114) encuentran también diferencias significativas entre las edades medias de los distintos grupos siendo una característica inherente a la enfermedad que nos ocupa. Otros criterios de inclusión como la agudeza visual, la refracción y la transparencia de medios se eligieron en vistas a tener una fiabilidad en la realización de las pruebas y a minimizar la influencia de defectos refractivos altos en el aspecto papilar. La raza blanca se ha tomado como criterio de inclusión para que los resultados de este estudio fueran aplicables a la población autóctona de nuestra ciudad, y no hubiera heterogeneidad en los mismos. Haber incluido otras razas podría habernos llevado a falsas conclusiones puesto que sabemos que la raza negra tiene mayor prevalencia de glaucoma, y que la raza misma es un factor de riesgo para padecer la enfermedad.

Los criterios de exclusión se eligieron con intención de eliminar del estudio todos aquellos casos que pudieran plantear dudas diagnósticas en la interpretación de las pruebas, fundamentalmente para evitar el enmascaramiento que suponen estas patologías, añadidas a la que realmente nos interesa estudiar. Los sujetos con enfermedades cardiocirculatorias (particularmente cardíacas o carotídeas) o hematológicas graves podían tener una alteración secundaria a nivel papilar. Lo mismo podemos decir de los pacientes con antecedentes de patología neurooftalmológica. Se han excluido del estudio aquellos sujetos con antecedentes de cirugía ocular previa, tanto por el daño ocular inducido por el trauma quirúrgico, como por las alteraciones que puede inducir la cirugía para el cálculo posterior por el HRT del tamaño real de las estructuras del fondo de ojo. Los sujetos operados de cirugía refractiva fueron excluidos por varios motivos: Primero porque la toma de PIO tras esta intervención con tonómetro de aplanación sabemos que no es fiable debido principalmente al adelgazamiento corneal y a otros factores difíciles de cuantificar (115), segundo porque existe una variación en el resultado de la campimetría computerizada y tercero porque con la cirugía se introduce un cambio en la potencia de la curvatura corneal anterior, parámetro necesario para el cálculo del tamaño real de las estructuras del fondo de ojo que utiliza el aparato para obtener sus valores numéricos. También fueron excluidos todos los sujetos con cualquier anomalía angular u ocular que no fuera compatible con la exploración de un ojo normal o con GPAA.

Se escogieron individuos con PIO mayores a 21 mm de Hg como sujetos “a estudio” por ser un factor de riesgo fácilmente detectable. De este modo, se excluyeron de este estudio los llamados “glaucomas de tensión normal”.

Hemos obtenido valores paquimétricos medios sin diferencias significativas entre los grupos. No habíamos considerado la paquimetría en el momento de clasificar los sujetos “a estudio” , ni como criterio de exclusión si obteníamos valores extremos, aunque bien es verdad que en la clínica diaria y al valorar los casos de forma individual es un importante factor a tener en cuenta, porque puede darnos la pista definitiva para tomar una decisión terapéutica ante un sujeto hipertenso ocular, o aportarnos información importante para diagnosticar un glaucoma de tensión normal.

A la hora de clasificar a los sujetos “a estudio” como sujetos glaucomatosos o hipertensos oculares nos basamos exclusivamente en la evaluación y análisis de los resultados de la perimetría automatizada convencional. No se consideró la evaluación clínica del nervio óptico como un criterio clasificatorio, puesto que esto podría suponer un sesgo de selección aumentando así probablemente y falsamente la capacidad de discriminación entre sujetos hipertensos y glaucomatosos al aplicar el HRT II (prueba estructural que se fundamenta en la evaluación morfológica de los parámetros papilares) (116). A pesar de esto, el aspecto clínico del nervio óptico ha sido utilizado en multitud de estudios como criterio de clasificación de los grupos (117, 118, 119, 120, 111, 121, 114).

El emplear la evaluación del campo visual (perimetría automatizada convencional) como técnica de referencia para definir el estatus glaucomatoso es de una elevada relevancia clínica. La perimetría automatizada nos refleja la presencia de una pérdida funcional determinada por la enfermedad estando su empleo indiscutiblemente universalizado. Ha sido necesario repetir la perimetría en aquellos casos de resultado patológico debido a los efectos del aprendizaje. Se escogió el número de 3 repeticiones como sugiere Werner (122) quien considera que la mayor

parte del efecto del aprendizaje se consigue entre la primera y la segunda exploraciones, permaneciendo estable en las restantes. Por ello se aconseja realizar 2 exploraciones separadas por un corto espacio de tiempo, y si los resultados siguen siendo sospechosos, realizar una tercera prueba.

Los criterios considerados para clasificar la perimetría automatizada convencional como normal o patológica son importantes, puesto que es el punto clave en la clasificación de nuestro grupo de sujetos. Nosotros hemos considerado 3 tipos de criterios. Sólo con cumplir uno de ellos la perimetría era considerada como patológica. Además era necesario que cumpliera criterios de fiabilidad y en caso de ser patológica se precisaron al menos 3 exploraciones para definirla. En nuestro caso, y para lograr una muestra de sujetos con glaucoma en estadios poco avanzados, hemos sido poco estrictos, puesto que en otros estudios restringen un poco más los criterios para considerar patología, casi siempre a los dependientes de la aparición de grupos de puntos con descensos significativos de sensibilidad. Nosotros los hemos ampliado a 3 clases de criterios, con lo cual existe mayor posibilidad de considerar la perimetría como patológica que con los criterios de otros autores como Hatch, Iester, Zangwill o Uchida (121, 118, 120, 119) . Además, otros autores son más estrictos a la hora de considerar una perimetría como fiable como Iester o Uchida que ponen límites a los valores de falsos positivos y falsos negativos en 10% y 15% respectivamente, mientras nosotros ponemos un 33% (118, 119).

En la realización de la PALOC, tuvimos mayores dificultades en la obtención de pruebas fiables en cada uno de los grupos, puesto que a los pacientes les resultó más complicada y más pesada. Es por esto, que en el subestudio de los hipertensos oculares clasificados según el resultado de la PALOC, la población total de hipertensos no es de 247 individuos sino de

169, ya que se han excluido de este subanálisis estadístico aquellos hipertensos que no pudieron realizar una PALOC fiable.

Como punto de partida de este trabajo hemos considerado necesario analizar y comparar las mediciones cuantitativas de los diferentes parámetros papilares evaluados a través del láser confocal de barrido-HRT- en las poblaciones del estudio, ya que aunque de una manera general, nos permite establecer si existen diferencias en los resultados del HRT entre los grupos muestrales.

### **6.2.2. Trazado del contorno.**

La realizó siempre el mismo oftalmólogo especialista en glaucoma y con experiencia en planimetría papilar. La delimitación se llevó a cabo sin información alguna del grupo de inclusión del sujeto ni de los resultados de la exploración oftalmológica ni de las pruebas practicadas. No se trazó con ningún tipo de fotografía de referencia delante, lo cual podría introducir algún error subjetivo. El trazado manual del contorno papilar es sin duda una de las mayores debilidades del HRT. Algunos autores realizan el trazado del contorno papilar observando a la vez fotografías estereoscópicas para disminuir este error subjetivo (123, 114, 120). Otros autores realizan el trazado de contorno entre dos personas especializadas y no una sola (124, 90, 113). Por otro lado, Iester investigó un método topográfico individual con la intención de mejorar la capacidad diagnóstica del HRT. Con este método realizaba el estudio del nervio óptico sin necesidad de intervención por parte del operador para trazar el contorno papilar y consiguiendo una buena precisión diagnóstica (118). No obstante, algunos autores han demostrado recientemente que el empleo de

estereofotografías no mejora la precisión del trazado de contorno en caso de que el operador tenga experiencia en este tipo de análisis (125).

### **6.2.3. Plano de referencia.**

Otra debilidad del HRT como técnica es la necesidad de establecer un plano de referencia para el cálculo de los parámetros topográficos que son medidas de altura o profundidad en la estructura papilar. En el HRT II el plano es establecido automáticamente por el programa tras la determinación del contorno papilar por parte del operador. A partir de este plano de referencia se calculan profundidades y volúmenes de excavación y ANR, además de definirse nuevos parámetros como la altura del contorno de la capa de fibras o el área de esta capa de fibras, ya que estos parámetros no son medidas directas de la misma capa de fibras, sino nuevas definiciones estructurales basadas en la suposición de que el plano de referencia coincide con el plano que supone el límite más profundo de esta capa de fibras. Sin embargo, no existe ningún cálculo real en el ojo explorado que nos permita asegurar dicha suposición. Por otra parte estas supuestas mediciones de la CFNR sólo se realizan en el borde del contorno papilar, sin que sea claro cual sería el lugar adecuado para las mismas.

A pesar de estas dificultades e inconvenientes que repercuten a la hora de interpretar los resultados numéricos de la prueba, esperamos que de nuestro estudio podamos obtener resultados y conclusiones favorables para el avance en el diagnóstico de esta enfermedad.

### **6.3. Consideraciones sobre los resultados.**

#### **6.3.1. Estudio comparativo de las características topográficas papilares en los distintos grupos.**

##### **6.3.1.1. Comentarios sobre el estudio comparativo de las características topográficas papilares entre los sujetos Normales, Hipertensos Oculares y Glaucomas.**

La información obtenida tras el análisis topográfico de la papila en sujetos normales, hipertensos y glaucomatosos, así como en los diferentes subgrupos de riesgo en los que se ha dividido a la población con hipertensión papilar, ofrece múltiples parámetros cuantitativos de la morfología papilar tridimensional, con diferente capacidad para detectar la presencia de daño glaucomatoso.

Dentro de los parámetros de medición de la papila, debemos partir del análisis de los tamaños de papila o disco óptico, ya que la medición del tamaño papilar es uno de los parámetros de mayor influencia en la interpretación de los demás resultados. La gran variabilidad interindividual que pueden presentar los discos ópticos es una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma. La posibilidad de realizar mediciones objetivas de los mismos puede aumentar nuestra precisión diagnóstica si tenemos en cuenta su resultado a la hora de interpretar los parámetros topográficos papilares.

El análisis general de los grupos normal, hipertenso ocular y glaucoma no mostró diferencias estadísticamente significativas en el **área papilar** entre las 3 muestras de sujetos estudiados, lo que facilita la

interpretación de los demás parámetros y potencia el valor diagnóstico de las diferencias encontradas. Iester y Wollstein (111, 90) obtuvieron también resultados similares en sus poblaciones sin diferencias significativas en el tamaño papilar, a diferencia de Zangwill, Mistlberger y Miglior que sí las encontraron (120, 114, 112) . Iester además dividió los grupos según el tamaño papilar y encontró que la capacidad discriminante de los parámetros era mayor en general en discos de tamaño medio (entre 2-3 mm<sup>2</sup>). En nuestro estudio los tamaños papilares medios de los 3 grupos están entre 2 y 3 mm<sup>2</sup>. Mardin publicó un artículo en el que concluye que la sensibilidad de las variables del HRT varía con el tamaño de disco, con lo cual sería necesaria una corrección estadística para el tamaño del disco a la hora de valorar la sensibilidad (117).

Figura 6.1 Tamaños papilares obtenidos en estudios realizados por distintos autores.

Área papilar (mm <sup>2</sup> )	Normal		Glaucoma	
	N	Media (D.E)	N	Media (D.E.)
lester et al.	62	2,47 (0,67)	182	2,33(0,70)
Wollstein et al.	80	1,98 (0,35)	51	1,89(0,34)
Zangwill et al. *	46	2,02	46	2,00
Mistlberger et al. *	17	1,99 (0,52)	38	2,32(0,46)
Miglior et al. *	193	1,81(0,38)	113	2,04(0,47)
Pérez Íñigo MA.	101	2,23(0,47)	102	2,10(0,46)

N = tamaño muestral.

D.E.= desviación estándar.

\* = diferencias estadísticamente significativas entre los grupos presentados en el estudio.

Una vez comparados los tamaños papilares de los grupos de estudio, y teniendo en cuenta la no presencia de diferencias significativas entre los grupos, la primera aproximación al análisis diferencial de las características papilares se centra sobre las **áreas de ANR y de excavación** de los sujetos estudiados.

Observamos en ambos parámetros diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos tanto en el área de ANR, que disminuye progresivamente desde el grupo normal al de glaucoma, como en el área de excavación, con una disminución progresiva de tamaño, siguiendo el patrón contrario al del área de ANR.

Al observar estas diferencias significativas entre los 3 grupos, es relevante recordar que la diferencia clasificatoria entre el grupo hipertenso

ocular y glaucoma es la presencia de defectos glaucomatosos en la perimetría convencional (blanco sobre blanco). Por tanto, el comportamiento de estos parámetros en presencia de áreas papilares sin diferencias significativas, indican que existe pérdida de anillo neuroretiniano, y por tanto daño estructural glaucomatoso en sujetos hipertensos oculares antes de que puedan ser detectadas pérdidas funcionales en la perimetría convencional, y enfatiza la necesidad de seguir buscando técnicas de diagnóstico precoz de glaucoma que puedan detectar pérdidas en fases más iniciales de la enfermedad.

Si no se emplean técnicas más precoces de diagnóstico, estos resultados podrían apoyar las tesis de tratamiento en sujetos hipertensos oculares surgidas a partir del estudio multicéntrico de tratamiento de la hipertensión ocular. (Ocular Hypertension Treatment Study. OHTS). No obstante, creemos que dentro de esta población existen sujetos con glaucoma que seguirán evolucionando a fases perimétricas de la enfermedad y que se pueden beneficiar del tratamiento y sujetos normales que sólo sufrirán los efectos secundarios del mismo. Por ello es importante tratar de buscar aquellos sujetos con otros factores de riesgo o signos de sospecha de daño glaucomatoso.

A partir de los resultados obtenidos en nuestra población podemos comparar el área de ANR con los resultados obtenidos por otros autores. (Figura 6.2).

Figura 6.2. Áreas de ANR obtenidas en estudios realizados por distintos autores en el grupo de Normales y Glaucomas.

Área de anillo neuro-retiniano (mm <sup>2</sup> )	Normal		Glaucoma	
	N	Media (D.E.)	N	Media (D.E.)
<b>Mardin et al. (126)</b>	50	1.64 (0.27)	61	1.04 (0.43)
<b>Wollstein et al. (90)</b>	80	1.55 (0.30)	51	0.98 (0.23)
<b>Uchida et al. (119)</b>	43	1.53 (0.28)	53	1.20 (0.36)
<b>Iester et al. (127)</b>	59	1.73 (0.49)	124	1.27 (0.44)
<b>Rohrschneider et al. (83)</b>	13	0.965 (0.043)	13	0.591 (0.05)
<b>Miglior et al. (124)</b>	55	1.37 (0.38)	95	0.99 (0.46)
<b>Pérez Iñigo MA.</b>	101	1.71 (0.39)	102	1.14 (0.43)

N= Tamaño muestral.

D.E. = Desviación estándar.

La tabla incluye algunas publicaciones relevantes en el estudio mediante láser confocal de barrido HRT. En relación a estos autores, nuestro estudio ha sido realizado en una muestra de mayor tamaño. La comparación permite observar la cantidad de anillo neuroretiniano presente en sujetos normales frente a glaucomatosos. Particularmente interesante es definir la cantidad de anillo neuroretiniano que puede ser considerada como normal en sujetos sanos. Según se deriva de estos resultados podemos establecer que el área media de anillo neuroretiniano se encuentra entre 1,37 y 1,73 mm<sup>2</sup> para sujetos normales, siendo en nuestra serie 1,71 +/-0,39 mm<sup>2</sup>. El estudio que muestra un área de anillo más pequeña posiblemente es poco fiable por el escaso número de sujetos incluidos en el mismo. (Rohrschneider et al.).

En el caso del grupo de glaucomas las áreas de anillo neuroretiniano definidas por cada estudio no pueden considerarse como la cantidad de anillo que define la patología, ya que cada autor ha podido introducir en el estudio sujetos con un estadio de daño más precoz o más avanzado.

Por el contrario, es muy interesante observar estas diferencias para poder comparar el tipo de sujetos glaucomatosos que han sido incluidos en estos estudios. Así, nuestro grupo glaucoma presenta un área de anillo de 1,14 +/-0,43 que representa quizás un grupo de glaucoma no muy avanzado y es comparable a la media de los demás autores, siendo algo superior al estudio de Mardin y bastante superior al de Rohrschneider, Miglior y Wollstein, cuya población fue empleada para realizar un estudio de distribución normal de anillo neuroretiniano y estudiar su sensibilidad y especificidad de detección del daño glaucomatoso. Evidentemente, las sensibilidades y especificidades de sus resultados se verán influenciadas

por el estadio de daño de los sujetos glaucomatosos. En el caso de Rohrschneider el área de ANR en glaucomatosos es también bastante menor, aunque no la consideramos tan representativa debido al escaso número de sujetos que compone la muestra.

El estudio de las **proporciones papilares** mostró evidentemente las mismas diferencias significativas que los estudios de áreas de anillo y excavación, mostrando menores cocientes excavación/papila en sujetos normales, aumentando en hipertensos oculares y glaucomas. Las diferencias fueron significativas entre todos los grupos, tanto para el cociente de área, como para la proporción lineal excavación/papila en el eje vertical. Las diferencias también fueron significativas en el eje horizontal entre normales e hipertensos oculares, pero no discriminaron adecuadamente entre hipertensos oculares y glaucomas, aunque la proporción excavación/papila también fue mayor en los sujetos con glaucoma. Estos resultados remarcan la utilidad del empleo de estas fórmulas utilizadas en la práctica clínica mucho antes de la aparición de los analizadores de imagen como el HRT. Entre estas proporciones, el cociente lineal de la excavación/papila vertical parece ser superior al cociente del eje horizontal, ya que la pérdida de anillo neuroretiniano se localiza inicialmente con más frecuencia e intensidad en los polos inferior y superior, lo que conlleva un aumento del cociente excavación/papila en el eje vertical, quedando el eje horizontal menos afectado en estas fases iniciales.

Figura 6.3. Valor numérico de la proporción de áreas excavación/disco obtenida por distintos autores.

Área excavación/disco	Normal		Hipertensos oculares		Glaucoma	
	N	Media(D.E.)	N	Media (D.E)	N	Media(D.E.)
<b>Iester et al. (111)</b>	62	0,28(0,14)	68	0,26(0,15)	182	0,47(0,36)
<b>Zangwill et al. (120)</b>	46	0,21	46	0,26	46	0,47
<b>Mistlberger et al. (114)</b>	17	0,29(0,15)	23	0,26(0,15)	38	0,53(0,16)
<b>Miglior et al. (112)</b>	193	0,24(0,12)	213	0,33(0,17)	113	0,56(0,21)
<b>Wollstein et al. (90)</b>	80	0,21(0,12)			51	0,47(0,14)
<b>Uchida et al. (119)</b>	43	0,23(0,11)			53	0,45(0,15)
<b>Pérez Iñigo MA.</b>	101	0,22(0,14)	247	0,34(0,14)	102	0,45(0,20)

N= Tamaño muestral.

DE= Desviación estándar.

Al observar la tabla nos damos cuenta de la similitud de las cifras entre los distintos autores en el grupo control. En el caso de los sujetos hipertensos oculares, nuestra cifra es algo superior a la de otros autores, al igual que ocurre en el estudio de Miglior et al. coincidiendo en estos casos con una muestra de sujetos hipertensos mayor que el resto. Por el contrario, en el grupo de glaucoma nuestra cifra es menor que la de Miglior y está más en consonancia con el resto de autores, lo cual probablemente se explique porque su grupo de sujetos glaucomatosos tiene un área de anillo neuroretiniano menor ( $0,86 \pm 0,35 \text{ mm}^2$ ).

En relación con las mediciones que involucran el cálculo de **profundidades, espesores y volúmenes papilares**, los resultados están en concordancia con los obtenidos con la mayoría de autores, como Uchida y col. Estos parámetros ven condicionados sus resultados a la definición y posición del plano de referencia, que en el HRT II se realiza de manera automática por el programa tras la determinación del contorno papilar por parte del operador. La profundidad del plano de referencia no requiere la intervención directa del operador, aunque sí se puede ver condicionada por la correcta determinación del contorno papilar, ya que su profundidad se determina en base a la altura de este contorno a nivel del haz papilomacular. No obstante, se considera que la posición de este plano no introduce una variabilidad dependiente del operador, y no representa una fuente importante de error en el cálculo topográfico papilar, a diferencia de la influencia que pudiera tener la incorrecta definición del contorno papilar por parte de un operador sin experiencia. En cambio, la influencia de este plano puede ser determinante en la variabilidad que pueda introducirse en estudios de progresión, ya que pese a usar el mismo contorno en el seguimiento de un mismo paciente, este plano de referencia puede sufrir variaciones en un mismo nervio óptico a lo largo del tiempo, ya que los cambios debidos a la edad o a la progresión del daño glaucomatoso pueden variar su posición. Si el tamaño de disco óptico suponía una dificultad fundamentalmente para el diagnóstico de glaucoma, el plano de referencia supone una dificultad especialmente para el seguimiento de los pacientes ya que puede variar con el tiempo, mientras que el área del disco permanece inalterable.

A partir de este plano de referencia se calculan profundidades y volúmenes de excavación y ANR, además de definirse nuevos parámetros

como los de la altura del contorno, el espesor de la capa de fibras o el área de sección de esta capa de fibras.

En nuestro caso, los volúmenes de anillo y excavación han mostrado un comportamiento totalmente superponible al de sus áreas, mostrando una progresiva pérdida de anillo y consiguiente aumento de excavación conforme pasamos del grupo control al grupo de hipertensos oculares llegando por último al grupo de glaucoma. Las diferencias entre los grupos han sido estadísticamente significativas en todos ellos. En general, la información aportada por estos parámetros está en concordancia con la aportada por sus áreas, lo que confirma la robustez de la información que ofrecen, ya que la pérdida de células ganglionares conlleva la disminución de tejido neuroretiniano tanto en el volumen del mismo como en la sección planimétrica que realiza el plano de referencia.

Figura 6.4. Valores de volumen de excavación obtenidos por distintos autores.

Volumen de excavación	Normales		Hipertensos oculares		Glaucomas	
	N	Media (D.E.)	N	Media (D.E.)	N	Media (D.E.)
<b>Iester et al. (111)</b>	62	0,23(0,27)	68	0,19(0,24)	182	0,34(0,36)
<b>Zangwill et al. (120)</b>	46	0,10	46	0,12	46	0,33
<b>Miglior et al. (112)</b>	193	0,09(0,11)	213	0,17(0,17)	113	0,31(0,22)
<b>Wollstein et al. (90)</b>	80	0,09(0,09)			51	0,29(0,20)
<b>Uchida et al. (119)</b>	43	0,10(0,08)			53	0,33(0,24)
<b>Pérez Iñigo MA.</b>	101	0,13(0,15)	247	0,22(0,16)	102	0,29(0,25)

N= Tamaño muestral.

D.E.= Desviación estándar.

Llama la atención que en el trabajo de Iester y col. la cifra de volumen de excavación es mayor en sujetos normales que en hipertensos, cosa que no ocurre en ninguno de los demás trabajos. Las cifras en pacientes glaucomatosos son bastante superponibles entre los distintos autores, mientras que el volumen de excavación en sujetos hipertensos oculares es algo mayor en nuestra serie que en el resto.

Pese a que el volumen de excavación se comporta de manera similar al área de excavación, el análisis de la profundidad media de la excavación y de la profundidad máxima de la misma obtuvieron unos resultados menos

discriminantes de daño. Ambos parámetros de profundidad de la excavación mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos normales y los hipertensos oculares, mientras que éstas no fueron significativas entre los hipertensos oculares y los glaucomas. De hecho el grupo de glaucomas tuvo una profundidad media algo mayor que la del grupo hipertenso, mientras que la profundidad máxima fue menor (ambas no fueron significativas).

Aunque la fuerza discriminante de estas mediciones de profundidad no sea un parámetro primordial en el diagnóstico precoz de la enfermedad, si que podría estar de algún modo relacionada con algún cambio morfológico asociado bien a la propia hipertensión ocular, incluso como un signo presión-dependiente que induce un aumento de profundidad de las excavaciones, o bien a un cambio precoz en el glaucoma preperimétrico que no aumenta significativamente con la progresión ulterior de la enfermedad, al menos en nuestra muestra de población.

Figura 6.5 Profundidad máxima de la excavación obtenida por distintos autores.

Profundidad máxima de excavación	Normales		Hipertensos oculares		Glaucomas	
	N	Media (D.E)	N	Media (D.E)	N	Media (D.E.)
<b>Iester et al. (111)</b>	62	0,73(0,27)	68	0,64(0,25)	182	0,70(0,25)
<b>Zangwill et al. (120)</b>	46	0,55	46	0,58	46	0,72
<b>Miglior et al. (107)</b>	193	0,56(0,20)	213	0,61(0,21)	113	0,61(0,20)
<b>Pérez Iñigo MA.</b>	101	0,57(0,25)	247	0,71(0,23)	102	0,68(0,25)

N= Tamaño muestral.

D.E.= Desviación estándar.

En este caso llama una vez más la atención el trabajo de Iester y col. puesto que obtiene una profundidad máxima mayor en el grupo de normales que en los otros dos grupos.

Como se ha comentado, el análisis topográfico de la cabeza del nervio óptico requiere la determinación de un contorno papilar y la colocación de un plano de referencia. A partir de estas referencias se han definido parámetros como el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y el área de corte de la capa de fibras nerviosas de la retina.

En primer lugar, creemos que la denominación empleada para definir estos parámetros no es correcta, ya que estos términos implicarían que el plano de referencia es en efecto el límite profundo de dicha capa de fibras nerviosas. Sin embargo, el aparato coloca el plano de manera artificial sin

ninguna referencia anatómica del espesor de dicha capa de fibras o de la misma retina. De hecho, la única referencia anatómica es la altura del contorno papilar en su zona más temporal. Por otra parte estas mediciones sólo se realizan en el borde del contorno papilar, sin que sea claro cual sería el lugar adecuado para ello. Por lo tanto, estos parámetros son una denominación topográfica del láser confocal HRT que no se corresponde con el verdadero análisis de la capa de fibras.

No obstante, en relación con la información aportada por estos parámetros topográficos, el estudio no muestra diferencias significativas entre el grupo normal y el de hipertensos oculares. Sin embargo, las diferencias entre hipertensos y glaucomas son significativas. Estos resultados indican que probablemente no son un buen parámetro para el diagnóstico precoz de la enfermedad, lo que, en general, está en acuerdo con otros autores, por ejemplo Zangwill, Iester y Mistlberger obtienen resultados similares (120, 111, 114).

Al contrario que las mediciones anteriores, la variación de la altura del contorno no está influenciada por el plano de referencia y mide exclusivamente variaciones en la superficie retiniana a nivel de dicha línea. En nuestro estudio, este parámetro no ha mostrado diferencias significativas entre los grupos, por lo que parece ser un parámetro de escasa relevancia en el diagnóstico. Sin embargo, la máxima elevación del contorno mostró diferencias significativas entre todos los grupos y la máxima depresión del contorno mostró diferencias significativas entre normales e hipertensos y entre normales y glaucomas pero no entre hipertensos y glaucomas.

La importancia de la variación de la altura del contorno varía según autores, pero llama la atención que haya sido escogido por algunos de ellos, como Mikelberg y Bathija (100, 102) para el cálculo de sus fórmulas discriminantes de daño glaucomatoso dado el peso diagnóstico que esta variable tuvo en sus poblaciones de estudio. Sin embargo, en nuestra muestra poblacional esta variable no ha mostrado un peso diagnóstico relevante.

Respecto al **índice de morfología de la excavación, CSM**, ha mostrado ser un parámetro con un gran poder discriminante del daño. Las diferencias fueron significativas tanto entre sujetos normales e hipertensos como entre éstos y los sujetos con glaucoma.

Estos resultados están en concordancia con la mayoría de los autores quienes consideran este parámetro como uno de los que mejor discriminan entre sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomas. Por ejemplificar esta concordancia, observamos que Uchida y col. (119) consideran que los parámetros con mayor valor diagnóstico en su estudio fueron el CSM y el cociente E/D, con similar valor diagnóstico. No obstante, parece que el CSM es mejor parámetro que el cociente E/D, ya que al retirar el CSM del análisis multivariante, el rendimiento diagnóstico de los demás parámetros disminuye, mientras que al retirar el cociente E/D apenas varía este rendimiento, sugiriendo que la medición del CSM es más potente, y que de alguna manera, este parámetro compensa la información aportada por el cociente E/D.

El CSM es un índice estructural que representa la medición del tercer momento de la distribución central normalizada de la profundidad de los puntos de la excavación. Es una medición de la profundidad y verticalidad

de sus paredes y de las variaciones de profundidad que en ella se producen. Este parámetro es por tanto, esencialmente diferente a la medición del volumen de la excavación.

A continuación presentamos una tabla comparativa de los resultados del CSM obtenidos por diferentes autores en sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomas.

Figura 6.6. Valor del parámetro CSM (Índice de morfología de la excavación), obtenido por distintos autores.

CSM	Normales		Hipertensos oculares		Glaucomas	
	N	Media (D.E.)	N	Media (D.E.)	N	Media (D.E.)
<b>lester et al. (111)</b>	62	-0,24 (0,36)	68	-0,19 (0,09)	182	-0,11 (0,10)
<b>Zangwill et al. (120)</b>	46	-0,19	46	-0,17	46	-0,10
<b>Mistlberger et al. (114)</b>	17	-0,16 (0,07)	23	-0,19 (0,09)	38	-0,06 (0,09)
<b>Miglior et al. (112)</b>	193	-0,19 (0,07)	213	-0,15 (0,08)	113	-0,08 (0,15)
<b>Wollstein et al. (90)</b>	80	-0,19 (0,07)			51	-0,10 (0,07)
<b>Uchida et al. (119)</b>	43	-0,24 (0,07)			53	-0,09 (0,08)
<b>lester et al 2. (127)</b>	59	-0,2 (0,08)	64	-0,19 (0,08)	124	-0,11 (0,09)
<b>Mardin et al. (126)</b>	50	-0,19 (0,08)	102	-0,17 (0,08)	61	-0,06 (0,1)
<b>lester et al 3. (118)</b>	20	-0,20 (0,07)			20	-0,09 (0,10)
<b>Bathija et al. (102)</b>	49	-0,20			50	-0,11
<b>Pérez Iñigo MA.</b>	101	-0,19 (0,07)	247	-0,15 (0,07)	102	-0,09 (0,09)

N= Tamaño muestral.

D.E.= Desviación estándar.

Los resultados en el valor obtenido por los distintos autores del parámetro CSM, son bastante superponibles. Todos a excepción de Mistlberger y col. encuentran valores más negativos en normales que en hipertensos y en éstos que en glaucomas. Todos ellos encuentran en el valor CSM diferencias significativas entre los grupos a excepción de Iester y col., y Zangwill y col. que no encuentra entre normales e hipertensos.

En general, su valor será típicamente negativo en excavaciones de ojos normales (excavaciones pequeñas, de laderas suaves y con muchos puntos poco profundos), ya que la fórmula mantiene el signo de las diferencias. En el caso de excavaciones glaucomatosas (más profundas, de paredes más verticales), los valores serán menos negativos o incluso positivos.

Una ventaja añadida del CSM es la de ser un parámetro independiente del plano de referencia y el área de disco, que son los principales condicionantes de muchos de los demás parámetros estructurales. Este es uno de los motivos fundamentales por los que el CSM, ofrece una rentabilidad diagnóstica elevada. La inestabilidad del plano de referencia puede hacer variar las mediciones de profundidad. Este plano puede estar condicionado por el error de refracción y los cambios del espesor retiniano producidos por la pérdida progresiva de axones en el glaucoma, lo que puede introducir errores en los parámetros de seguimiento de un paciente. No obstante, según Iester y col. y Mikelberg y col. (101, 100), el valor del CSM no escapa a la influencia de la edad, ya que la morfología de la excavación varía con la misma y debe tenerse en cuenta en el seguimiento de los pacientes.

El programa Heidelberg Eye Explorer empleado para el estudio incluye el resultado de 2 **funciones discriminantes** de daño glaucomatoso (**FSM y RB**) que son el resultado de la ponderación diagnóstica de algunas de las variables de mayor peso diagnóstico para los autores que las propusieron (ver definiciones en el capítulo de Material y método).

En nuestro estudio dichas funciones multivariantes permitieron discriminar la presencia de daño glaucomatoso. Es interesante recordar que entre los parámetros que emplean, ambas fórmulas incluyen la variación de la altura de contorno, sin importancia en nuestro estudio como parámetro aislado y el CSM, que ha sido uno de los parámetros mejores en la discriminación del daño glaucomatoso. Las funciones FSM y RB mostraron diferencias significativas entre los 3 grupos de estudio.

En general, nuestros resultados son similares a los de otros autores, (119, 120, 102, 90, 101, 100), quienes han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con glaucoma y los controles en la mayoría de los parámetros topográficos evaluados. Por ejemplo, Uchida y col, observa diferencias estadísticamente significativas entre controles y glaucoma inicial en el área de excavación, cociente excavación/disco (E/D), área de anillo neuroretiniano, volumen de excavación, volumen del anillo neuroretiniano y la medida de la morfología de la excavación. Según sus resultados los parámetros que mejor definieron la presencia de daño glaucomatoso fueron los derivados de parámetros que analizan la excavación, seguidos por parámetros que analizan el anillo y finalmente los dependientes de las mediciones de la capa de fibras nerviosas de la retina.

En nuestro estudio hemos evidenciado diferencias significativas entre la población de sujetos glaucomatosos y normales en prácticamente todos los parámetros papilares evaluados con el HRT a excepción del área de disco y de la variación de la altura de contorno . Estos resultados son consistentes con los existentes en la literatura evidenciando la capacidad de la topografía papilar de poder discriminar entre ojos glaucomatosos y ojos normales. Entre la población de sujetos normales e hipertensos oculares también hemos evidenciado diferencias significativas en la mayor parte de los parámetros a excepción del área de disco, la variación de la altura de contorno, los dependientes de la capa de fibras de la retina y la modulación de la línea de contorno tanto temporal superior como temporal inferior. Al comparar la población de sujetos hipertensos oculares con la de glaucomas, encontramos menos diferencias significativas en los parámetros evaluados, que en la comparación entre los otros grupos de población. En este caso, difieren todos los parámetros a excepción de: el área de disco, la profundidad media y máxima de la excavación, la variación de la altura de contorno, el cociente horizontal E/D y la máxima depresión del contorno.

Quizás observando estos resultados podemos decir que en nuestro estudio y en nuestra muestra, el HRT ha discriminado mejor entre normales e hipertensos que entre hipertensos y glaucomas, lo cual no deja de ser un dato positivo cuando lo que buscamos es diagnosticar precozmente el daño papilar si ya existe.

En muchas ocasiones es difícil establecer comparaciones entre diferentes estudios debido a las diferencias de diseño así como de las características de las poblaciones estudiadas.

A partir de estos resultados preliminares establecimos y comparamos de nuevo los diferentes parámetros papilares subdividiendo la población de hipertensos oculares en dos subgrupos, hipertensos oculares con papila aparentemente normal e hipertensos oculares con papila altamente sospechosa de daño glaucomatoso (anormal).

### **6.3.1.2. Comentarios sobre el estudio comparativo de las características topográficas papilares de los sujetos Normales, Hipertensos Oculares sin daño papilar, Glaucomas pre-perimétricos y Glaucomas.**

Una vez estudiadas las diferencias existentes entre los grupos de sujetos normales, hipertensos y glaucomatosos, hemos centrado la atención en las características de la población de riesgo (hipertensos oculares) que pueden definirla como glaucoma preperimétrico o sujetos normales con presión intraocular elevada.

En este sentido, la primera aproximación a la evaluación del daño en esta subpoblación se ha realizado en función de las características estructurales que tradicionalmente han definido la presencia de glaucoma a partir de la evaluación subjetiva del nervio óptico por parte del oftalmólogo. De esta forma hemos podido repetir el análisis ANOVA en estos 4 grupos de pacientes: normal, hipertenso sin daño glaucomatoso en papila, glaucoma preperimétrico y glaucoma. Dado que los grupos normal y glaucoma son los mismos, nos centraremos en este capítulo en el comentario de las diferencias relevantes que presentan los dos subgrupos nuevos entre ellos y frente a los grupos control y glaucoma.

La diferenciación del grupo hipertenso según evaluación subjetiva del daño papilar ha dividido este grupo de sujetos en 2 subgrupos con

características papilares diferentes. En primer lugar, el tamaño de papila muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos. Y no sólo entre ellos, sino también entre hipertensos y normales (siendo menor en hipertensos) y entre glaucoma preperimétrico y glaucoma, siendo mayor en el grupo de glaucoma preperimétrico. Esto puede ser fruto de la mayor facilidad de evaluación de las papilas de mayor tamaño, mientras que las papilas de excavaciones pequeñas presentan mayor dificultad de evaluación subjetiva (101).

Estas diferencias se trasladan al área de la excavación, significativas entre hipertensos y glaucomas preperimétricos, aunque la diferencia en el tamaño papilar resta importancia a la diferencia hallada en el área de excavación. A pesar de esto, debemos tener en cuenta que sí aparecen diferencias significativas entre hipertensos y glaucomas (que no las había en el área de disco), y no aparecen entre glaucomas y glaucomas preperimétricos, (que sí las había en el área de disco), por lo tanto no toda la diferencia existente en el área de la excavación entre ambos subgrupos será debida a las diferencias en el área de disco.

Asimismo, la influencia del tamaño de disco resta importancia a las diferencias halladas en los cocientes excavación/papila, que también son significativas entre ambos subgrupos, pero ocurre lo mismo que con el área de la excavación en el resto de comparaciones entre grupos.

Sin embargo, el área de anillo muestra diferencias no significativas entre ambos subgrupos, poniendo de manifiesto su mayor independencia respecto al tamaño papilar y cuestionando en cierta medida la detección del glaucoma preperimétrico mediante evaluación subjetiva de la papila.

Los volúmenes de anillo y de excavación se comportan de una manera similar a las áreas, con una influencia similar del tamaño de disco en los resultados obtenidos. En el caso del volumen de excavación y de las profundidades máxima y media de la excavación existe un aumento en el valor numérico del grupo glaucoma preperimétrico respecto a los hipertensos. Estas diferencias, significativas, podrían estar influenciadas por la presencia de daño glaucomatoso aparte de la posible influencia del tamaño papilar. En el caso de las profundidades es de destacar la existencia de valores superiores en el grupo de glaucoma preperimétrico que en el grupo de glaucoma, aunque sin ser diferencias estadísticamente significativas.

Los parámetros topográficos de espesor medio y área de corte de la capa de fibras de la retina no muestran diferencias significativas entre normales, hipertensos y glaucomas preperimétricos, siendo significativas con el grupo glaucoma, subrayando el comentario realizado en el estudio de ANOVA entre 3 grupos acerca del limitado valor diagnóstico de estos parámetros.

En la misma línea se comporta la variación de la altura de contorno que no obtiene diferencias significativas entre los 4 grupos de estudio. En cambio, las máximas elevaciones y depresiones del contorno si ofrecen diferencias entre normales e hipertensos y normales y resto de grupos.

El hecho de que el índice de morfología de la excavación muestre diferencias significativas entre ambos grupos apoya la idea de que existe mayor daño estructural en nuestro grupo de glaucoma preperimétrico que en el grupo de hipertensión. De hecho, el CSM es uno de los parámetros más independientes del tamaño de disco y del plano de referencia. El grupo

de hipertensión no mostró diferencias significativas con el grupo normal, de la misma manera que el grupo de glaucoma preperimétrico no tuvo diferencias significativas con el grupo glaucoma, mientras que entre ellos las diferencias si fueron significativas. La casi perfecta segregación de los sujetos de ambos grupos (ver gráfica de resultados) refuerza el valor del diagnóstico a partir de la evaluación subjetiva del nervio óptico, dado el gran valor diagnóstico que ha demostrado el CSM en múltiples estudios anteriores (119). Por otra parte, el hecho de que no existan diferencias entre glaucoma preperimétrico y glaucoma sugiere que este parámetro se ve alterado en fases iniciales de la enfermedad. Por tanto, independientemente de su gran valor diagnóstico, observado en el estudio ANOVA entre 3 grupos (normal - HTO - glaucoma), este parámetro puede tener especial importancia en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

En el caso de las fórmulas discriminantes, en general han demostrado una buena capacidad discriminatoria de daño glaucomatoso. En concreto, la fórmula FSM ha hallado diferencias significativas entre todos los grupos, mientras que la función RB ha diferenciado significativamente todos los grupos entre ellos, salvo el grupo de sujetos normales con el de hipertensos oculares sin evidencia de daño papilar.

Evidentemente, el comportamiento de estas fórmulas basa gran parte de su éxito en que ambas incluyen el índice de morfolgía de la excavación (CSM). Sin embargo, la aportación de la variación de la altura de contorno, el área de anillo o el volumen de anillo no ha sido muy relevante en las diferencias entre ambos subgrupos en una población como la nuestra.

En definitiva, podemos decir que la subdivisión del grupo de riesgo según el aspecto de su nervio óptico nos ha permitido observar la clara influencia que el tamaño de disco tiene en el oftalmólogo a la hora de evaluar una papila que considera patológica, pues el tamaño es claramente superior en el grupo de glaucoma preperimétrico. Esto ha influido introduciendo un cierto error en la obtención de los resultados de todos los parámetros dependientes del tamaño de disco, pero por otra parte, el parámetro CSM ha mostrado una muy buena discriminación entre los subgrupos con lo que ello supone para interpretar la validez de nuestros resultados. Ya Wollstein demostró la alta sensibilidad del HRT para distinguir entre sanos y glaucomatosos precoces en comparación con el análisis de fotografías realizado por expertos oftalmólogos (113).

#### **6.3.1.3. Comentarios sobre el estudio comparativo de las características topográficas papilares de los sujetos Normales, Hipertensos Oculares con PALOC normal, Hipertensos Oculares con PALOC alterada y grupo de Glaucomas (con perimetría acromática convencional alterada) .**

Una segunda aproximación al análisis del grupo de sujetos con hipertensión ocular consiste en dividirlos según un criterio funcional. En el capítulo anterior hemos comentado las características topográficas diferenciales que existían dentro de este grupo de sujetos según la presencia de alteraciones meramente estructurales en la valoración subjetiva del fondo de ojo que eran sugestivas de la presencia de glaucoma. En este otro apartado dividimos este grupo de sujetos según su comportamiento funcional en la perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC). Ha sido demostrado que en las fases iniciales del glaucoma, la mayoría de las variables numéricas del HRT se correlacionan mejor con la

desviación media de la PALOC que con la desviación media de la perimetría convencional (37), por esto pensamos que sería interesante ver el comportamiento de los parámetros del HRT en la discriminación de los subgrupos definidos por la PALOC. Debemos tener en cuenta que el número de sujetos del grupo de hipertensos en este estudio fue menor, debido a que el número de pruebas de PALOC con resultados fiables también fue menor, y tuvimos que excluir las pruebas no válidas según nuestro protocolo.

Con esta nueva subdivisión del grupo de sujetos con hipertensión ocular hemos repetido el análisis ANOVA en estos nuevos 4 grupos de pacientes: normales, hipertensos oculares con PALOC normal, hipertensos oculares con PALOC alterada y glaucomas (según perimetría acromática convencional). Evidentemente, los 2 grupos de hipertensión ocular tenían resultados normales en la perimetría acromática convencional. Dado que los grupos normal y glaucoma son los mismos, nos centraremos en este capítulo en el comentario de las diferencias relevantes que presentan los dos subgrupos nuevos entre ellos y frente a los grupos control y glaucoma perimétrico.

Como se ha comentado en capítulos anteriores, el primer parámetro de estudio debido a su influencia sobre las demás variables es el tamaño papilar. En este caso, a diferencia del apartado anterior, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en el área papilar entre ninguno de los grupos de estudio. Este hecho deriva del criterio empleado para subclasificar el grupo de hipertensión ocular, que está basado en criterios funcionales. A diferencia del glaucoma preperimétrico comentado en el capítulo anterior, que estaba basado en diferencias morfológicas del nervio óptico, en este caso el tamaño papilar no tiene

influencia alguna en la clasificación de los sujetos, poniendo de manifiesto la no influencia de este parámetro en la patogenia del glaucoma. Asimismo, confirma el sesgo que introduce la influencia de este parámetro en la evaluación subjetiva del nervio óptico, siendo más fácil diagnosticar la enfermedad desde el punto de vista estructural en una papila grande que en una papila pequeña.

El resultado del estudio de las áreas de anillo neuroretiniano y de excavación no han mostrado diferencias significativas en los 2 subgrupos de hipertensión ocular (con o sin alteración en la PALOC), aunque el grupo de PALOC alterada tenga un área de anillo menor y un área de excavación mayor que el grupo de PALOC normal. No obstante, es interesante resaltar que estas diferencias son suficientes para obtener diferencias estadísticamente significativas entre los hipertensos con PALOC normal y los glaucomas, dotando de fuerza estadística a las diferencias entre estos 2 subgrupos, mientras que los hipertensos oculares con PALOC alterada no se diferencian significativamente de los glaucomas en el área de excavación. (En cambio en el área de anillo si hay diferencias estadísticamente significativas entre hipertensos oculares con PALOC alterado y glaucomas.) Aparentemente, las diferencias entre ambos grupos de hipertensión ocular existen, pero son sutiles y aunque no permiten una rotunda separación de las características papilares entre ambos grupos, si que permiten situar a cada grupo más cerca del grupo control o glaucoma.

Los volúmenes de anillo y excavación, así como las profundidades medias y máximas de la excavación y los cocientes papilares muestran un comportamiento similar. Las diferencias entre los hipertensos oculares no son significativas entre ellos, pero en todos los casos menos en la profundidad de la excavación los hipertensos oculares con PALOC normal

se diferencian significativamente de los glaucomas, y los hipertensos con PALOC alterada se diferencian significativamente de los normales y no de los glaucomas, lo que apoya en gran medida los comentarios realizados sobre las áreas de anillo y excavación.

El índice de morfología de la excavación vuelve a ser destacado como uno de los parámetros más eficaces en la segregación diagnóstica de los 4 grupos de pacientes. De hecho, muestra diferencias significativas incluso entre ambos grupos de hipertensos (con o sin alteración de la PALOC). Este parámetro subdivide correctamente los 4 grupos de este apartado, mostrando una CSM menos negativa cuanto más alejado de la normalidad está el grupo. El valor numérico del CSM no muestra diferencias estadísticamente significativas entre sujetos hipertensos oculares con PALOC alterada y glaucomas, apoyando este dato la importancia del PALOC en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Las fórmulas discriminantes apoyan la mayor parte de su peso diagnóstico en el CSM. Aunque ambas funciones escalonan correctamente los diferentes grupos con diferencias significativas con los grupos control y glaucoma, sólo la función RB muestra diferencias significativas entre ambos grupos de hipertensión ocular, por lo que esta función podría ser más sensible a la pérdida funcional glaucomatosa detectada por la PALOC. La función FSM no obtiene diferencias entre hipertensos con PALOC alterada y glaucomas, mientras que la función RB no obtiene diferencias entre hipertensos con PALOC normal y normales.

En definitiva, podemos decir que en nuestro estudio y en nuestra muestra poblacional, el HRT II, no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de hipertensos con PALOC

normal y el grupo de hipertensos con PALOC alterada excepto en el caso del CSM y la función discriminante RB. Por lo demás, generalmente, el grupo de hipertensos con PALOC normal se ha diferenciado más del grupo de sujetos glaucomatosos, y el grupo de hipertensos con PALOC alterada se ha diferenciado más del grupo de sujetos normales.

Por lo tanto si que se puede intuir una estratificación de los 4 grupos bastante definida, aunque no obtenemos diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos.

### **6.3.2. Consideraciones sobre el estudio de la capacidad de discriminación entre normalidad-anormalidad de los diferentes parámetros morfológicos papilares en los distintos grupos de sujetos.**

En el caso de los sujetos con glaucoma, los parámetros que han obtenido en nuestro estudio un mayor área bajo la curva ROC, y por tanto mayor poder de discriminación del daño fueron: área de anillo, volumen de anillo, cociente E/D, cociente E/D vertical, la CSM y las funciones discriminantes FSM y RB. El de mayor área bajo la curva ROC ha resultado ser el **FSM**. Los valores de sensibilidad de los distintos parámetros para una especificidad del 95% son relativamente bajos, correspondiendo el mayor de ellos al **cociente de áreas E/D** con un 55,9% de sensibilidad. Si consideramos un valor de especificidad del 90%, la sensibilidad aumenta en todos ellos alcanzando cifras del 63,7% el **área de ANR** o de 68,6% la **función discriminante FSM**.

Si comparamos los valores obtenidos por otros autores podemos observar bastante disparidad en los resultados, además de la dificultad que conlleva comparar trabajos con diseño y objetivos distintos. De todos modos, podemos observar que los valores del área bajo la curva ROC de la CSM o del volumen de ANR son muy similares entre nuestro estudio y el de Zangwill (93) . Comparando con el trabajo de Mardin (126), observamos mayor sensibilidad en nuestro caso para el CSM, y mayor en su estudio para el volumen de ANR, área de ANR y grosor de CFNR. (Figura 6.7).

Figura 6.7. Algunos de los valores del área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de los parámetros obtenidos en sujetos glaucomatosos en trabajos de distintos autores.

Parámetros		Especif.95%	Especif.90%		Especif.95%	Especif.90%		Especif.95%	Especif.90%
	Area ROC Zangwill et al.	% Sensib. Zangwill et al.	% Sensib. Zangwill et al.	Área ROC Mardin et al	% Sensib. Mardin et al.	% Sensib. Mardin et al.	Área ROC Pérez Iñigo MA.	% Sensib. Pérez Iñigo MA.	% Sensib. Pérez Iñigo MA.
Área ANR					<b>65,6%</b>		0,849	<b>52,9%</b>	63,7%
Cociente E/D	<b>0,76</b>						<b>0,815</b>	55,9%	59,8%
CSM	<b>0,78</b>				<b>42,6%</b>		<b>0,798</b>	<b>50%</b>	62,7%
Grosor medio CFNR	<b>0,83</b>	<b>24%</b>	<b>46%</b>		<b>54,1%</b>		<b>0,697</b>	<b>19,6%</b>	<b>25,5%</b>
Volumen ANR	<b>0,80</b>				<b>67,2%</b>		<b>0,817</b>	<b>42,2%</b>	52%

**Nota:** Especif.= Especificidad Sensib.= Sensibilidad

En el grupo de sujetos con glaucoma preperimétrico (hipertensos oculares con evidencia de daño papilar) los parámetros que en nuestro estudio han obtenido un mayor área bajo la curva ROC y por tanto un mayor valor de discriminación de daño, han sido: área de excavación, el cociente área E/D, el volumen de la excavación, la profundidad media de la excavación, la CSM, el cociente E/D vertical y la función discriminante FSM. El de mayor área bajo la curva ROC ha resultado ser el **cociente de áreas E/D**. Los valores de sensibilidad para una especificidad del 95% son bajos en el grupo de glaucoma preperimétrico. El valor más elevado que hemos obtenido corresponde al **cociente de áreas E/D** y es de 38,8% de sensibilidad. Si consideramos una especificidad del 90% el máximo valor de sensibilidad obtenido corresponde al **cociente vertical E/D** y es de 59,5%. La sensibilidad de los parámetros del HRT II para detectar daño en nuestro grupo de glaucoma preperimétrico es baja.

Si comparamos nuestros resultados de sensibilidad para una especificidad del 95% con los obtenidos por Mardin para el grupo de glaucoma preperimétrico de características aparentemente similares al nuestro podemos observar que sus cifras de sensibilidad también son muy bajas en este grupo en comparación con las obtenidas en el grupo de glaucomas. La diferencia que más llama la atención es que en el valor del CSM obtenemos una sensibilidad claramente superior en nuestro estudio (126).(Figura 6.8.)

Probablemente debido a la gran variabilidad interindividual y el solapamiento entre las características estructurales papilares de los grupos normal y glaucoma preperimétrico, se justifica el bajo poder discriminante que obtenemos con el HRT en este grupo de sujetos.

Figura 6.8. Valores de sensibilidad para una especificidad del 95% obtenidos por los autores Mardin et al. y Pérez Iñigo MA. en el grupo de glaucoma preperimétrico.

<b>% SENSIBILIDAD para un valor de especificidad del 95%</b>	Área ANR	Volumen ANR	Grosor medio CFNR	Área excavación	Volumen excavación	CSM
Mardin et al.	11,8%	19,6%	19,6%	13,7%	15,7%	9,8%
Pérez Iñigo MA.	23,1%	19%	5,8%	19,8%	14,0%	34,7%

En el grupo de sujetos con hipertensión ocular y PALOC alterada, los parámetros papilares que en nuestro estudio han obtenido un mayor área bajo la curva ROC son: el cociente área E/D, CSM, el cociente E/D vertical y la función discriminante FSM. De todos ellos, el de mayor área bajo la curva ROC ha resultado ser la **función discriminante FSM**. Para un nivel de especificidad del 95%, los valores de sensibilidad obtenidos son bajos, siendo el mayor de ellos el de la **CSM** con una sensibilidad del 34,8%. Si consideramos un nivel de especificidad del 90%, sube la sensibilidad de todos los parámetros, siendo la máxima la de la **función discriminante FSM** con un 69,6%.

Podemos observar que en los 3 grupos en que hemos estudiado la capacidad de discriminación de daño glaucomatoso del HRT, los mejores parámetros coinciden, siendo **el cociente del área E/D, el cociente E/D vertical, el CSM y la función discriminante FSM**. En cuanto a las cifras de sensibilidad son mayores en el grupo de glaucoma (más patológico) seguidas de las del grupo de hipertensos con PALOC alterada, y por último las del grupo de hipertensos con glaucoma preperimétrico. Entre las 2 clasificaciones del grupo de hipertensos, apenas encontramos diferencias, siendo paradójicamente algo mejor la discriminación de daño en el grupo con PALOC alterado (función) que en el grupo con papila alterada (estructura), a pesar de ser el HRT una prueba de diagnóstico estructural.

### **6.3.2.1. Consideraciones generales sobre capacidad de discriminación de daño por el HRT.**

Según Mikelberg (100), los parámetros de mayor valor diagnóstico en la detección del daño glaucomatoso son el CSM, el volumen de ANR y la variación de la altura del contorno papilar. La determinación de estos parámetros se llevó a cabo mediante análisis discriminante, para evitar seleccionar un parámetro que no aporte información nueva al primero. En general existen múltiples parámetros que presentan diferencias entre los sujetos normales y con fases iniciales de daño glaucomatoso pero existe un gran solapamiento de resultados que hace difícil la discriminación del daño en base a uno sólo de estos parámetros. Para mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico se han propuesto fórmulas discriminantes de daño glaucomatoso que sumari<sup>o</sup>2en el análisis conjunto de las variables de mayor peso diagnóstico.

Iester y col. (101) proponen una fórmula basada en los tres parámetros propuestos por Mikelberg y col.: el CSM, corregido para la edad, el volumen de ANR y la variación de la altura de contorno papilar. El diagnóstico de glaucoma basado en 2 o más parámetros mejora la sensibilidad pero con una menor especificidad a medida que se añaden parámetros. Por ello, Wollstein y col. (90) propusieron un algoritmo de discriminación entre los pacientes glaucomatosos y los controles basado en la morfología del anillo neuroretiniano en los diferentes segmentos papilares. Para ello describieron las características topográficas de un grupo de sujetos normales y sus intervalos de confianza. Los resultados de este estudio indican que la mejor especificidad (96,3%) y sensibilidad (84,3%) para separar sujetos normales y glaucomatosos fue obtenida empleando el intervalo predictivo del 99% del modelo de regresión lineal entre el área de

disco óptico y el logaritmo del área del ANR. Este sistema permite la interpretación de resultados en papilas con configuración atípica. Uno de los puntos fuertes del método propuesto por Wollstein y col. es la consideración del tamaño papilar en la determinación de la presencia de daño glaucomatoso. Por su parte, Iester, Mikelberg y col. analizan la rentabilidad de su fórmula discriminante en relación con el tamaño del disco óptico. La precisión diagnóstica de esta fórmula que involucra parámetros papilares de gran rentabilidad diagnóstica aumenta con el tamaño de disco óptico.

La tabla adjunta (figura 6.9) compara la sensibilidad y especificidad para la detección del daño glaucomatoso de algunos de estos estudios, indicando los parámetros topográficos empleados, y el uso, si se emplea, de fórmulas discriminantes. Asimismo, se indican las diferencias de estos valores según el tamaño papilar en el caso de que los autores ofrezcan estos resultados.

Figura 6.9. Sensibilidad y especificidad para la detección de daño glaucomatoso obtenida por distintos autores.

	Ojos normales	Ojos glaucomatosos	Parámetros empleados	Sensibilidad(%) Total y según área papilar	Especificidad(%) Total y según área papilar
<b>Mikelberg y col. (100)</b>	45	46	FSM: VAC, CSM, vol ANR	87,0	84,4
<b>Iester y col. (101)</b>	60	93	FSM: VAC, CSM, vol ANR	74,2 Papila<2mm <sup>2</sup> :64,7 2-3mm <sup>2</sup> :78,7 >3mm <sup>2</sup> :83,3	88,3 Papila<2mm <sup>2</sup> :83,3 2-3mm <sup>2</sup> :89,7 >3mm <sup>2</sup> :88,9
<b>Bathija y col. (102)</b>	49	50	RB: VAC, eCFNR, CSM, aANR	78,0 Papila<2mm <sup>2</sup> :71,4 2-3mm <sup>2</sup> :94,4	87,7 Papila<2mm <sup>2</sup> :92,6 2-3mm <sup>2</sup> :81,8
<b>Wollstein y col. (90)</b>	80	51	Log(aANR) E/D	84,3 74,5	96,3 97,5
<b>Uchida y col. (119)</b>	43	53	CSM E/D Múltiples parámetros	83 77 92	86 93 91
<b>Caprioli y col. (128)</b>	43	53	Pendiente superficie papilar	85	81

**Abreviaturas:**

aANR: Área de anillo neuroretiniano.

volANR: Volumen de anillo neuroretiniano.

E/D: Cociente área excavación/disco.

VAC: Variación de la altura de contorno.

CSM: Medida de morfología de la excavación (cup shape measure).

eCFNR: Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.

### **6.3.3. Consideraciones sobre la correlación de los parámetros morfológicos papilares y los índices globales de campo visual de la Perimetría Automatizada Convencional.**

A pesar de la diferente naturaleza de los parámetros estructurales obtenidos con el láser confocal de barrido y los datos funcionales de los diversos métodos de exploración del campo visual, intuitivamente cabe esperar una correlación entre los resultados de ambos tipos de pruebas, ya que son dos aproximaciones diferentes a la evaluación de un mismo daño glaucomatoso.

En nuestro estudio, realizamos un análisis en los distintos grupos muestrales, de la correlación existente entre los parámetros estructurales obtenidos mediante HRT II , y los índices de la perimetría automatizada convencional (DM y CPSD). Comenzando por la totalidad de la población muestral (normales, hipertensos oculares y glaucomas), encontramos correlaciones significativas en la mayor parte de los parámetros, a excepción del área de disco, las profundidades de la excavación, la variación de la altura de contorno y la máxima depresión del contorno. Los parámetros con mayor correlación fueron de más a menos: la función discriminante RB, el índice de morfología de la excavación (CSM), la función discriminante FSM y el área de ANR. Una vez más observamos que los parámetros con mayor peso diagnóstico y mayor capacidad de discriminación de daño en nuestro estudio son también los que muestran una mejor correlación con los índices del campo visual.

En el caso de sujetos normales, no existe correlación significativa en ninguno de los parámetros, mientras que en el grupo de sujetos con

glaucoma sí existen correlaciones estadísticamente significativas entre muchos de ellos (Área de excavación, área de anillo, cociente E/D, volumen de anillo, CSM, área de sección de la CFNR, modulación de la línea de contorno temporal superior e inferior y las funciones discriminantes FSM y RB) y los índices DM y CPSD del campo visual. De todos ellos destacan una vez más el CSM, el cociente E/D vertical, y ambas funciones discriminantes.

En ninguno de los análisis realizados en las poblaciones de sujetos hipertensos oculares (hipertensos oculares con papila normal, hipertensos oculares con papila alterada, hipertensos oculares con PALOC normal e hipertensos oculares con PALOC alterada) hemos obtenido correlaciones significativas entre los parámetros estructurales del nervio óptico obtenidos con el HRTII y los índices de la perimetría automatizada convencional.

Probablemente, el hecho de que únicamente obtengamos correlaciones significativas cuando incluimos en la muestra sujetos con perimetría alterada (glaucomas), se explica por la amplitud del rango de valores numéricos que en este grupo se obtienen en los índices DM y CPSD, cosa que no ocurre en ninguno de los demás grupos por obtener resultados normales y por tanto de valores muy acotados, con los que no se puede llegar a establecer una correlación a partir de los valores numéricos de los parámetros del HRT, los cuales sí varían ampliamente.

Al comparar nuestros resultados con los de otros autores que también han estudiado la correlación estructura-función, podemos decir que Eid y col., Mistlberger y col., Tsai y col., Iester y col. y Brigatti y col. (129, 114, 130, 131, 99) también obtienen correlaciones significativas en distintos parámetros, pero en todos sus trabajos se encuentran o en el grupo

de sujetos con glaucoma, o en la muestra poblacional completa. Ninguno de ellos encuentra correlación en los sujetos normales o en los hipertensos oculares. Existe un trabajo de Iester y col. en el que sí hay correlación en dos de los parámetros estructurales obtenidos en el grupo de hipertensos oculares (con campo visual normal), y los índices de la perimetría. Estos parámetros son el área de anillo y el volumen de anillo (127).

Si nos centramos en cuales son los parámetros en que cada uno de los autores obtiene mayor correlación diremos que, Brigatti y col. (99) observaron correlaciones estadísticamente significativas del **CSM** tanto con la desviación media como con la desviación estándar corregida. Según Iester y Mikelberg (127), el **área de anillo neuroretiniano** es el parámetro con mejor correlación con el CPSD y en menor medida con el DM. Hallaron también correlaciones significativas con el **volumen de anillo** y el **CSM**. Mistlberger (114) encontró correlación entre el **espesor de la CFNR** y la DM. Eid y col.(129) también encontraron correlación en los **parámetros de la CFNR** y en el **cociente E/D**. Uchida y col. (119) hablan fundamentalmente de la buena correlación del **CSM** con la DM y la CPSD.

Los topógrafos papilares pueden obtener resultados sectoriales de las características del nervio óptico. Esta posibilidad ha permitido analizar por sectores las características topográficas papilares y su correlación con los índices de campo visual (131). Los resultados de este estudio ofrecen correlaciones más fuertes entre los parámetros topográficos papilares de los sectores superiores e inferiores con los índices de sus correspondientes regiones de campo visual, mientras que los sectores nasales y temporales obtuvieron unas correlaciones más débiles. En concreto, las correlaciones más estrechas se obtuvieron entre los parámetros topográficos del sector

inferior con la DM del hemicampo superior. Los parámetros sectoriales que mostraron asociaciones más fuertes fueron el CSM y el área de la excavación. Otros autores como Antón y col. (123) han analizado la relación topográfica entre localizaciones específicas del campo visual glaucomatoso y el daño del nervio óptico. En su estudio concluyen que el cociente de área ANR/D es un parámetro útil para objetivar daño focal del anillo, y parece compensar la variabilidad interindividual en la configuración de la cabeza del nervio óptico.

En el caso de la altura de la superficie retiniana peripapilar, existe una fuerte asociación con la pérdida de campo visual en el glaucoma (130). El estudio sectorial sugiere una más estrecha correlación de los índices de campo visual con la región temporal del nervio óptico (129).

En relación a las correlaciones de la topografía papilar con los resultados de pruebas perimétricas que logren una detección más precoz del daño glaucomatoso, como ya se ha citado con anterioridad Teesalu y col. (37) correlacionaron los parámetros topográficos papilares con los resultados de la perimetría de longitud de onda corta. Una vez más, las correlaciones más fuertes se observaron con el CSM demostrando que este parámetro mantiene una gran rentabilidad diagnóstica en fases de la enfermedad más precoces. En base a sus resultados, los autores dividen las variables topográficas en función de su mejor correlación con la perimetría de longitud de onda corta o con la perimetría convencional. De esta manera, sugieren que el CSM y la profundidad media de la excavación están mejor correlacionadas con la perimetría de longitud de onda corta, por lo que podrían ser de más utilidad en el diagnóstico precoz de la enfermedad. Otros parámetros, como el área de corte de la capa de fibras nerviosas, su grosor medio o la variación de altura del contorno se

asociaron mejor con los resultados de la perimetría convencional. Las diferencias entre los coeficientes de correlación de las perimetrías convencionales y de longitud de onda corta aumentan cuando se excluyen los glaucomas más avanzados del análisis, lo que sugiere que la perimetría de longitud de onda corta muestra una mayor correlación con los parámetros topográficos en las fases más iniciales de la enfermedad.

En general, los resultados de las pruebas funcionales y los parámetros estructurales muestran tanto correlaciones como discordancias, poniendo de manifiesto las diferencias existentes en las fuentes de recogida de datos. No obstante, las correlaciones existentes permiten mejorar el conocimiento del daño glaucomatoso y facilitan la toma de decisiones desde una posición coherente con los resultados de todas las pruebas funcionales y estructurales de las que disponemos en la actualidad.

## **7.CONCLUSIONES.**

PRIMERA. El HRT II ha permitido diferenciar de manera estadísticamente significativa la mayoría de las características topográficas papilares estudiadas entre los grupos de sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomatosos de nuestra población muestral.

SEGUNDA. El HRT II ha permitido diferenciar de manera estadísticamente significativa la mayoría de las características topográficas papilares estudiadas entre el grupo de sujetos hipertensos oculares con papila de aspecto clínico normal y el grupo de sujetos hipertensos oculares clasificados como glaucomas pre-perimétricos.

TERCERA. Se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las características topográficas papilares estudiadas entre el grupo de sujetos normales y el grupo de hipertensos oculares con PALOC alterada, y entre el grupo de sujetos hipertensos oculares con PALOC normal y el grupo de sujetos glaucomatosos.

CUARTA. En el grupo de sujetos con glaucoma los parámetros papilares que mejor han discriminado la enfermedad han sido el área de anillo, el volumen de anillo, el cociente de área excavación/disco, el cociente de área anillo/disco, el cociente excavación /disco vertical, el CSM y las funciones discriminantes FSM y RB.

QUINTA. En el grupo de sujetos con glaucoma pre-perimétrico los parámetros papilares que mejor han discriminado el daño glaucomatoso han sido el área de excavación, el cociente de área excavación/disco, el cociente de área anillo/disco, el volumen de la excavación, la profundidad media de la excavación, el CSM, el cociente excavación/disco vertical y la función discriminante FSM.

SEXTA. En el grupo de sujetos hipertensos oculares con PALOC alterada los parámetros papilares que mejor han discriminado el daño glaucomatoso han sido el cociente de área excavación/disco, el cociente de área anillo/disco, el CSM, el cociente excavación/disco vertical y la función discriminante FSM.

SÉPTIMA. En el análisis realizado en la totalidad de la población muestral se ha evidenciado una correlación significativa entre la mayor parte de los parámetros papilares y los índices de campo visual. En el análisis realizado en la población con glaucoma también se ha evidenciado una correlación significativa entre la mayor parte de los parámetros papilares y los índices de campo visual.

## **8. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-393.
2. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:135-146.
3. Airaksinen PJ, Tuulonen A, Alanko HI. Rate and pattern of neuroretinal rim area decrease in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:206-210.
4. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107:186-188.
5. Anderson DR. Glaucoma: the damage caused by pressure: XLVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1989;108:485-495.
6. Coleman AL, Brigatti L. The glaucomas. *Minerva Med*. 2001 Oct;92(5):365-79.
7. Klein B, Klein R, Sponsel W, Franke T, Cantor L, Martone J, Menage M. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 1499-1504.

8. Gestal JJ. Minusvalías físicas mentales y sensoriales. En : Piédrola G, ed. Medicina Preventiva y Salud Pública. Barcelona: Salvat Editores, 1988: 822-826.
9. Foran S, WangJJ, Mitchel P. Causes of visual impairment in two older population cross-sections: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2003 Oct; 10(4): 215-25.
10. Lee PP, Feldman ZW, Ostermann J, Brown DS, Sloan FA. Longitudinal prevalence of major eye diseases. *Arch Ophthalmol.* 2003 Sep; 121(9): 1303-10.
11. Quigley HA, Addicks EM, Green R, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:635-49.
12. Jonas JB, Fernández MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993; 100: 63-68.
13. Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates, II: effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:137-152.
14. Fulk GW, Goss DA, Christensen MT, Cline KB, Herrín-Lawson GA. Optic nerve crescents and refractive error. *Optom Vis Sci* 1992; 69:208-13.

15. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk M, Schneider U. Retinal photoreceptor count, retinal surface area, and optic disc size in normal human eyes. *Ophthalmology* 1994; 101:519-23.
16. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehard UM, Naumann GOH. Human optic nerve fiber count and optic nerve size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2012-8.
17. Jonas JB, Mardin Y, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Morphometry of the human lamina cribosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 401-5.
18. Miglior S, Brigatti L, Vetati P, Balestreri C, Rossetti L, Bujtar E, Orzalesi N. Relationship between morphometric optic disc parameters, sex and axial length. *Curr Eye Res* 1994; 13: 119-24.
19. Chihara E, Chihara K. Covariation of optic disc measurements and ocular parameters in the healthy eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 265-71.
20. Kitazawa Y, Matsubara K. Optic disc changes in early glaucoma. (Summary) *Surv Ophthalmol* 1989; 33(Suppl): 417-8.
21. Jonas JB, Fernández MC. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 78: 99-102.

22. Buus DR, Anderson DR. Peripapillary crescents and halos in normal-tension and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1989; 96: 16-9.
23. Jonas JB, Königsreuther KA, Naumann GOH. Optic disc histomorphometry in normal eyes and eyes with secondary angle-closure glaucoma. II. Parapapillary region. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 134-9.
24. Chibret International. I.N.C. editores. Nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento del glaucoma. Roma. 1992.
25. Gordon M, Beiser J, Brandt J, Heuer D, Higginbotham E, Johnson C et al. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. The Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:714-720.
26. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:644-9.
27. Stone EM. et al: Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. *Science* 1997; 275: 668-670.
28. Sommer A et al. Relationship between intraocular pressure and primary open-angle glaucoma among white and black Americans: the Baltimore eye survey, *Arch Ophthalmol* 1991 109: 1090-1095.

29. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:17-21.
30. Heilj A, Bengtsson B. The effect of perimetric experience in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 19-22.
31. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin A, Richter RC et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:77-83.
32. Heron G, Adams AJ, Usted R. A central visual fields for short wavelength sensitive pathways in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 64-72.
33. Sample PA, Weinreb RN, Boynton RM. Isolating color vision loss of primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 686-691.
34. Johnson CA. Diagnostic value of short-wavelength automated perimetry. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7: 54-58.
35. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Pérez S, Gonzalvo F, Honrubia FM. Predictive value of short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmology* 2002; 109:761-765.
36. Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Pinilla I, Honrubia FM. Correspondencia entre la perimetría automatizada de longitud de

- onda corta y la capa de fibras nerviosas de la retina en sospechosos de glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol. 2000; 75: 179-184.
37. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen P J, Tuulonen A, Läärä E. Correlation of blue-on yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38: 2452-2459.
38. Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, Singh K, Lee DA, Dueker DK, Fechter RD, et al. Automated perimetry: a report by American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2002 Dec; 109(12):2362-74.
39. Jy-Haw Yu J, Kiyosawa M, Nemoto N, Momose K, Mori H, Mochizu M. Correlation between frequency doubling perimetry and temporal frequency characteristics in early glaucoma. Doc Ophthalmol. 2003 Sep; 107(2):93-9.
40. Anderson AJ, Johnson CA. Frequency-doubling technology perimetry. Ophthalmol Clin North Am. 2003 Jun; 16(2):213-25.
41. Sponsel W, Arango S, Trigo Y, Mensah J. Clinical classification of glaucomatous visual field loss by frequency doubling perimetry. Am J Ophthalmol 1998; 125:830-836.
42. Brusini P, Tosoni C. Staging of functional damage in glaucoma using frequency doubling technology. J Glaucoma. 2003 Oct; 12(5):417-26.

43. Colotto A, Falsini B, Salgarello T, Buzzonetti L, Cermola S, Porrello G. Transiently raised intraocular pressure reveals pattern electroretinogram losses in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:2663-2670.
44. Fernández Tirado FJ, Uclés P, Pablo L, Honrubia FM. Electrophysiological methods in early glaucoma detection. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72: 168-174.
45. Weinstein GW, Arden GB, Hitchings RA et al. The pattern electroretinogram (PERG) in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 923-928.
46. Salgarello T, Colotto A, Falsini B, Cesari L, Iarossi G, Scullica L. Correlation of pattern electroretinogram with optic disc cup shape in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1989-1997.
47. Porciatti V, Falsini B, Brunori S, Colotto A, Moretti G. Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1987; 65: 349-355.
48. Trick GL, Neshner R, Cooper DG, Kolker AE, Bickler-Bluth M. Dissociation of visual deficits in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1486-1491.

49. Howe J, Mitchell K. Visual evoked potential changes in chronic glaucoma and ocular hypertension. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105:457-462.
50. Hamill T.R, Post R.B, Johnson C.A, Keltner J.L. Correlation of color vision deficits and observable changes in the optic disc in a population of ocular hypertensives. *Arch Ophthalmol* 1984;102(11):1637.
51. Drance S.M, Lakowski R, Schulzer M, Douglas R. Acquired color vision changes in glaucoma. Use of 100- hue test and Pickford anomaloscope as predictors of glaucomatous field change. *Arch Ophthalmol* 1981;99(5):829.
52. Castelo-Branco M, Faria P, Forjaz V, Kozak L, Azevedo H. Simultaneous comparison of relative damage to chromatic pathways in ocular hypertension and glaucoma: correlation with clinical measures. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2004; 45:499-505.
53. Atkin A, Wolkstein M, Bodis-Wollner I, et al. Intraocular comparison of contrast sensitivities in glaucoma patients and suspects. *Br J Ophthalmol* 1980;64 858-62.
54. Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma. *Lancet* 1972;1:692-693.
55. Honrubia FM, Calonge B, Abecia E, Gómez ML. Correlación entre los defectos en la capa de las fibras nerviosas de la retina y el glaucoma. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 1992; 62:107-112.

56. Quigley H, Addicks E. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982;100:807-814.
57. Sommer A, Miller NR, Pollack I, et al. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2149-2156.
58. Sommer A, Quigley H, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkill S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1766-1771.
59. Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokni BS, Van Horn S, Garden VS et al. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:732-738.
60. Calonge B, Grijalbo M P, Gómez ML, Honrubia FM. Estudio fotográfico de la capa de fibras nerviosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftal.* 1986;51:121-128.
61. Honrubia FM, Calonge B. La fotografía de la capa de fibras nerviosas de la retina en el diagnóstico precoz del glaucoma. *Glaucoma* 1987;1:99-107.
62. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv Ophthalmol* 1996; 40: 369-378.
63. Caprioli J, Miller JM. Measurement of relative nerve fiber layer surface height in glaucoma. *Ophthalmology* 1989;96:633-641.

64. Pérez Oliván S, Pablo L, Gómez M, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Honrubia FM. Utilidad de la oftalmoscopia láser de barrido en la detección de defectos en la capa de fibras nerviosas retinianas en pacientes con hipertensión ocular. Arch Soc Esp Oftalmol 2003; 78:15-20.
65. Vingrys AJ, Helfrich KA, Smith G. The role that binocular vision and stereopsis have in evaluating fundus features. Optom Vis Sci 1994;71: 508-15.
66. Balazsi AG, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. Neuroretinal rim area in suspected glaucoma and early chronic open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1984; 102:1011-1014.
67. Airaksinen PJ, Drance SM, Schulzer M. Neuroretinal rim area in early glaucoma. Am J Ophthalmol 1985; 99:1-4.
68. Garway-Heath DF, Hitchings RA. Quantitative evaluation of the optic nerve head in early glaucoma. Br J Ophthalmol 1998;82:352-361.
69. Martínez A, Saiz A, Fernández G, Maquet JA, Pastor JC. Análisis de imágenes computerizadas de la cabeza del nervio óptico como un signo precoz de detección de los cambios glaucomatosos. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 1998;58: 635-640.

70. Larrosa Poves JM. Biomorfometría de la papila óptica en las fases iniciales del glaucoma. Zaragoza. Universidad de Zaragoza: 1996. 243 pp. Thesis doctoralis.
71. Sánchez A, Larrosa JM, Sánchez G, Honrubia FM. Cálculo computarizado del factor de magnificación retiniana del globo ocular. Arch Soc Esp Oftalmol 1996; 70:357-362.
72. Larrosa JM, Sánchez A, Polo V, Pinilla I, Abecia E, Honrubia FM. Estimación del factor de magnificación extraocular de una técnica planimétrica. Arch Soc Esp Oftalmol 1997; 72:627-632.
73. Huang D, Swanson E, Lin C P, Schuman JS, Stinson G, Chang W et al. Optical Coherence Tomography. Science 1991; 22(254): 1178-1181.
74. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2000; 118:22-26.
75. Nguyen NX, Horn FK, Hayler J, Wakili N, Junemann A, Mardin CY. Retinal nerve fiber layer measurements using laser scanning polarimetry in different stages of glaucomatous optic nerve damage. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002 Aug(8):608-14.
76. García-Sánchez J, García Feijoo J, Arias A, Castillo A, Benitez del Castillo JM, Cuiña R. Accuracy of the GDx system for the

diagnosis of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: S933.

77. Funaki S, Shirakashi M, Yaoeda K, Abe H, Kunimatsu S, Suzuki Y et al. Specificity and sensitivity of glaucoma detection in the Japanese population using scanning laser polarimetry. Br J Ophthalmology 2002;86:70-74.

78. Choplin NT, Lundy DC. The sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry in the detection of glaucoma in a clinical setting. Ophthalmology 2001 May;108(5):899-904.

79. Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Scanning laser polarimetry in monkey eyes using variable corneal polarization compensation. J Glaucoma 2002;11:378-384.

80. Martínez de la Casa JM, García Feijoó J, Castillo Gómez A, García Sánchez J. Correlaciones entre el analizador del grosor retiniano (RTA) y el láser confocal de barrido (HRT) en el estudio de la papila. Arch Soc Esp Oftalmol 2004;1:21-25.

81. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Wollstein G, Viswanathan A, Kamal D, Fontana L et al. Inter- and intraobserver variation in the analysis of optic disc images: comparison of the Heidelberg retina tomograph and computer assisted planimetry. Br J Ophthalmol 1999; 83:664-669.

82. Kruse FE, Burk ROW, Völker H, Zinser G, Harbarth U. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve

head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology* 1989;96:1320-1324.

83. Rohrschneider K, Burk ROW, Kruse FE, Völcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology* 1994;101:1044-1049.

84. Janknecht P, Funk J. Optic nerve head analyser and Heidelberg retina tomograph: accuracy and reproducibility of topographic measurements in a model eye and in volunteers. *Br J Ophthalmol* 1994;78:760-768.

85. Weinreb RN, Lusky M, Bartsch D, Morsman D. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 636-638.

86. Zangwill LM, Berry CC, Weinreb RN: Optic disc topographic measurements after pupil dilation. *Ophthalmology* 1999; 106:1751-1755.

87. Tan JCH, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Variability across the optic nerve head in scanning laser tomography. *Br J Ophthalmol* 2003;87:557-559.

88. Vihanninjoki K, Burk ROW, Teesalu P, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Optic disc biomorphometry with the Heidelberg Retina Tomograph at different reference levels. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:47-53.

89. Burk ROW, Vihanninjoki K, Bartke Th, Tuulonen A, Völcker HE, Airaksinen PJ et al. Development of the standard reference plane for the Heidelberg Retina Tomograph. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:375-384.
90. Wollstein G, Garway-Heath D, Hitchings R. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105:1557-1563.
91. Hatch WV, Flanagan JG, Williams-Lyn DE, Buys YM, Farra T, Trope G E. Interobserver agreement of Heidelberg Retina Tomograph Parameters. *J Glaucoma* 1999;8:232-237.
92. Nakla M, Nduaguba C, Rozier M, Joudeh M, Hoffman D, Caprioli J. Comparison of imaging techniques to detect glaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:S397.
93. Zangwill L, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sánchez-Galeana CA et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119:985-993.
94. Caprioli J. Automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991 Feb 15;111(2):235-9.

95. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Pablo L, Honrubia FM. Optimum criteria for short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmology* 2001;108:285-289.
96. Littmann H. Zur Bestimmung der wahren Grösse eines Objektes auf dem Hintergrund des lebenden Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1982; 180:286-289.
97. Bennet AG, Rudnicka A, Edgar DF. Improvements on Littman's method of determining the size of retinal features by fundus photography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232:361-7.
98. Saruhan A, Orgül S, Koçak I, Prunte C, Flammer J. Descriptive information of topographic parameters computed at the optic nerve head with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Glaucoma* 1998; 7(6):420-429.
99. Brigatti L, Caprioli J. Correlation of visual field with scanning confocal laser optic disc measurements in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1191-1194.
100. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV, et al. Ability of the Heidelberg retina tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma* 1995; 4:242-7.
101. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* 1997; 104 :545-548.

102. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* 1998; 7:121-127.
103. Dreher AW, Tso PC, Weinreb RN. Reproducibility of topographic measurements of the normal and glaucomatous optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Am J Ophthalmol* 1991;111:221-9.
104. Cioffi GA, Robin AL, Eastman RD, et al. Confocal laser scanning ophthalmoscope: reproducibility of optic nerve head topographic measurements with the confocal scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1993;100:57-62.
105. Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M. Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg retina tomograph. *J Glaucoma* 1993;2:101-3.
106. Zangwill L, Shakiba S, Caprioli J, Weinreb RN. Agreement between clinicians and confocal scanning laser ophthalmoscope in estimating cup/disk ratios. *Am J Ophthalmol* 1995; 119:415-21.
107. Larrosa JM, Polo V, Pablo LE, Gómez ML, Honrubia FM. Reproducibilidad del estudio planimétrico papilar mediante láser confocal de barrido. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000; 75:185-190.

108. Chauhan BC, LaBlanc RP, McCormick TA, Rogers JB. Test-retest variability of topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:9-15.
109. Brigatti L, Weitzman M, Caprioli J. Regional Test-retest variability of confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:433-440.
110. Chauhan BC, McCormick TA. Effect of the cardiac cycle on topographic measurements using confocal scanning laser tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:568-572.
111. Iester M, Broadway DC, Mikelberg FS, Drance SM. A comparison of healthy, ocular hypertensive, and glaucomatous optic disc topographic parameters. *J Glaucoma* 1997; 6:363-370.
112. Miglior S, Guareschi M, Albe E, Gomasasca S, Vavassori M, Orzalesi N. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg Retina Tomograph. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:26-33.
113. Wollstein G, Garway-Heath DF, Fontana L, Hitchings R. Identifying early glaucomatous changes. *Ophthalmology* 2000; 107:2272-2277.
114. Mitslberger A, Liebmann J, Greenfield D, Pons M, Hoh S, Ishikawa H, Ritch R. Heidelberg retina tomography and optical

coherence tomography in normal, ocular-hypertensive and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 1999;106:2027-2032.

115. Faucher A, Gregoire J, Blondeau P. Accuracy of Goldmann tonometry after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:832-838.

116. Garway-Heath DF, Hitchings RA. Sources of bias in studies of optic disc and retinal nerve fibre layer morphology. *Br J Ophthalmol* 1998;82:986.

117. Mardin CY, Horn FK. Influence of optic disc size on the sensitivity of the Heidelberg Retina Tomograph. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236:641-645.

118. Iester M, De Ferrari R, Zanini M. Topographic analysis to discriminate glaucomatous from normal optic nerve heads with a confocal scanning laser: new optic disk analysis without any observer input. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: S33-S40.

119. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2393-2401.

120. Zangwill L, Horn S, Lima M, Sample P, Weinreb R. Optic nerve head topography in ocular hypertensive eyes using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:520-525.

121. Hatch W, Flanagan J, Etchells E, Williams-Lyn D, Trope GE. Laser scanning tomography of the optic nerve head in ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997;81:871-876.
122. Werner EB, Krupin T, Adelson A, Feitl ME. Effect of patient experience on the results of automated perimetry in glaucoma suspect patients. *Ophthalmology* 1990;97:44-8.
123. Antón A, Yamagishi N, Zangwill L, Sample P, Weinreb R. Mapping structural to functional damage in glaucoma with standard automated perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1998;125:436-446.
124. Miglior S, Casula M, Guareschi M, Marchetti I, Iester M, Orzalesi N. Clinical ability of Heidelberg Retinal Tomograph examination to detect glaucomatous visual field changes. *Ophthalmology* 2001;108:1621-1627.
125. Sung V, Koppens J, Negi A, Vernon S. Does stereoscopic image-viewing influence optic disc parameters measurements with the HRT?. 7<sup>th</sup> European Glaucoma Society Meeting. Florence, May 30-June 3 2004.
126. Mardin CY, Horn F K, Jonas JB, Budde W M. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1999;83:299-304.

127. Iester M, Mikelberg F.S., Courtright P, Drance S.M. Correlation between the visual field indices and Heidelberg Retina Tomograph parameters. *J Glaucoma* 1997;6:78-82.
128. Caprioli J, Park HJ, Ugurlu S, Hoffman D. Slope of the peripapillary nerve fiber layer surface in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2321-2328.
129. Eid TM, Spaeth GL, Katz LJ, Azuara-Blanco A, Agusburger J, Nicholl J. Quantitative estimation of retinal nerve fiber layer height in glaucoma and the relationship with optic nerve head topography and visual field. *J Glaucoma* 1997;6:221-230.
130. Tsai CS, Zangwill L, Sample PA, Garden V, Bartsch DU, Weinreb RN. Correlation of peripapillary retinal height and visual field in glaucoma and normal subjects. *J Glaucoma* 1995;4:110-116.
131. Iester M, Swindale NV, Mikelberg FS. Sector-based analysis of optic nerve head shape parameters and visual field indices in healthy and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 1997;6:371-376.













