

**CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA
TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE
COHERENCIA EN EL GLAUCOMA
MEDIANTE EL DESARROLLO Y
VALIDACIÓN DE UN NUEVO
ALGORITMO MULTIVARIANTE**

Tesis doctoral

M^a CARMEN EGEA ESTOPIÑÁN

Hospital Universitario Miguel Servet

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

**CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TOMOGRAFÍA
ÓPTICA DE COHERENCIA EN EL GLAUCOMA
MEDIANTE EL DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE
UN NUEVO ALGORITMO MULTIVARIANTE**

Tesis doctoral, 2009

Trabajo de Investigación para optar al grado de Doctor en Medicina y
Cirugía.

D. ANTONIO FERRERAS ÁMEZ, Profesor Asociado de Oftalmología de la Facultad de Medicina de Zaragoza. Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “**CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA EN EL GLAUCOMA MEDIANTE EL DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO ALGORITMO MULTIVARIANTE**” que presenta la Dra. M^a CARMEN EGEA ESTOPIÑÁN, Licenciada en Medicina y cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, y reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, 2009.

Fdo. Dr. Antonio Ferreras Ámez.

D. LUÍS EMILIO PABLO JÚLVEZ, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de Zaragoza. Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “**CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA EN EL GLAUCOMA MEDIANTE EL DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO ALGORITMO MULTIVARIANTE**” que presenta la Dra. M^a CARMEN EGEA ESTOPIÑÁN, Licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, 2009.

Fdo. Prof. Luís Emilio Pablo Júlvez

*A mis padres.
A mi hermano.*

El secreto de la felicidad no consiste en hacer siempre lo que se quiere,
sino en querer siempre lo que se hace.

LEON TOLSTOI.

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor Honrubia, cuya amplia experiencia en el campo de la investigación y de la práctica oftalmológica, ha sido para mí un incentivo en todo momento en la realización de esta tesis.

A los Directores de esta tesis Dr. Ferreras, Dr. Pablo que me han ayudado con paciencia en cada uno de los pasos dados a lo largo de estos años, sin dejar de apoyarme en ningún momento.

A mis compañeros residentes, médicos adjuntos, enfermeras y auxiliares del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, por la ayuda y la comprensión brindadas en tantas ocasiones.

A Daniel, a mi familia y amigos, por apoyarme en todo lo que hago y estar siempre a mi lado.

ÍNDICE

ÍNDICE:

AGRADECIMIENTOS:	7
ÍNDICE	8
ABREVIATURAS	11
1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	15
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	22
3. OBJETIVOS	24
4. INTRODUCCIÓN	26
4.1. Glaucoma primario de ángulo abierto	27
4.1.1. <i>Definición</i>	27
4.1.2. <i>Epidemiología</i>	28
4.1.3. <i>Factores de riesgo</i>	33
4.1.3.1. <i>Factores demográficos</i>	33
4.1.3.2. <i>Factores oculares</i>	36
4.1.3.3. <i>Factores genéticos</i>	41
4.1.3.4. <i>Factores sistémicos</i>	42
4.2. Curso natural de la enfermedad	47
4.2.1. <i>Papila óptica normal</i>	51
4.2.2. <i>Papila óptica en el glaucoma</i>	54
4.2.3. <i>Pérdida glaucomatosa del campo visual</i>	56
4.3. Diagnóstico del glaucoma	59
4.3.1. <i>Tonometría</i>	59
4.3.2. <i>Gonioscopia</i>	62
4.3.3. <i>Paquimetría</i>	63
4.3.4. <i>Estudio funcional del daño glaucomatoso</i>	65
4.3.4.1. <i>Perimetría automatizada convencional</i>	65
4.3.4.2. <i>Perimetría automatizada de longitud de onda corta</i>	71
4.3.4.3. <i>Perimetría de duplicación de frecuencia</i>	74
4.3.4.4. <i>Electrorretinograma (ERG) y Potenciales Evocados Visuales (PEV)</i>	78
4.3.5. <i>Estudio estructural del daño glaucomatoso</i>	80
4.3.5.1. <i>Oftalmoscopia y biomicroscopia funduscópica</i>	83
4.3.5.2. <i>Fotografía ocular</i>	85
4.3.5.3. <i>Planimetría</i>	85
4.3.5.4. <i>Fotográfica monocromática de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)</i>	86
4.3.5.5. <i>Láser confocal de barrido: HRT</i>	91
4.3.5.6. <i>Tomografía de coherencia óptica: OCT</i>	101
4.3.5.7. <i>Polarimetría láser: GDX VCC</i>	111
4.3.5.8. <i>Analizador de grosor retiniano: RTA</i>	118
5. MATERIAL Y MÉTODO	121
5.1. Diseño del estudio y selección de la muestra	122
5.1.1. <i>Diseño del estudio</i>	122
5.1.2. <i>Consentimiento informado</i>	122
5.1.3. <i>Selección de la muestra</i>	123
5.2. Protocolo exploratorio	126
5.2.1. <i>Programación de las visitas</i>	127
5.3. Clasificación en grupos	131
5.3.1. <i>Grupo control</i>	131

5.3.2. Grupo de glaucomas	132
5.4. Metodología de las pruebas complementarias	133
5.4.1. Perimetría automatizada convencional	133
5.4.2. Paquimetría corneal	135
5.4.3. Tomografía óptica de coherencia. Stratus OCT 3000	136
5.4.3.1. Realización de la prueba	136
5.4.3.2. Adquisición de las tomografías	136
5.4.3.3. Protocolos de análisis: Grosos de la CFNR	139
5.5. Estadística	144
5.5.1. Estadística descriptiva	144
5.5.2. Estadística analítica	144
1ª Fase: Desarrollo de la FDL	144
2ª Fase: Validación de la FDL	144
3ª Fase: Comparación en otra población	144
5.6. Creación de una base de datos	146
5.6.1. Datos demográficos	146
5.6.2. Historia clínica y exploración oftalmológica	147
5.5.3. Resultados de la perimetría automatizada convencional	147
5.5.3. Parámetros de la OCT:	150
6. RESULTADOS	153
6.1. Estadística descriptiva	154
6.1.1. Características descriptivas en la población para desarrollar la FDL	155
6.1.1.1. Grupo Control	155
6.1.1.2. Grupo Glaucoma	156
6.1.2. Características descriptivas en la población para validar la FDL ...	158
6.1.2.1. Grupo Control	158
6.1.2.2. Grupo Glaucoma	159
6.1.3. Valores de la OCT en la población para desarrollar la FDL	161
6.1.4. Valores de la OCT en la población para validar la FDL	174
6.2. Método forward Wald (regresión binaria logística)	188
6.2.1. Variables de la ecuación	188
6.2.2. Ecuación	188
7. DISCUSIÓN	189
7.1. Justificación de la metodología de estudio	194
7.2. Comentarios respecto a las características demográficas de los grupos de estudio	198
7.3. Comentarios respecto a los valores de los parámetros perimétricos en cada uno de los grupos de estudio	202
7.4. Realización de las pruebas del protocolo exploratorio	203
7.4.1. Comentarios respecto a la OCT	204
7.5. Comentarios respecto a los valores de los parámetros de la CFNR obtenidos con la OCT en cada una de las poblaciones	208
7.6. Comparación de la OCT con otras técnicas diagnósticas en el glaucoma	218
8. CONCLUSIONES	221
9. BIBLIOGRAFÍA	224

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS:

AGF: Angiografía fluoresceínica.

AGIS: Advanced Glaucoma Intervention Study.

ANR: Anillo neuroretiniano.

CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina.

CPAP: Continuous positive airway pressure.

D: Dioptrías.

DD: Diámetro de disco.

DM: Defecto medio o desviación media.

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad.

DS: Desviación estándar.

DSM: Desviación estándar de la media.

DSP: Desviación estándar patrón.

DSPC: Desviación estándar patrón corregida.

ECC: Espesor corneal central.

ERG: Electrorretinograma.

ERG-P: Electrorretinograma patrón.

FDL: Función discriminante lineal.

GDx: Polarímetro laser escáner.

GDx FCC: Polarimetría láser con compensación corneal fija.

GDx VCC: Polarimetría láser con compensación corneal variable.

GHT: Glaucoma Hemifield Test.

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.

GPS: Glaucoma Probability Score.

HRT: Heidelberg Retina Tomograph.

HTO: Hipertensión ocular.

ICG: Angiografía con verde de indocianina.

LOCS: Lens Opacities Classification System.

NOG: Neuropatía Óptica Glaucomatosa.

OCT: Tomografía óptica de coherencia.

OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study.

PA: Perimetría automatizada.

PALOC: Perimetría de longitud de onda corta.

PAS: Perimetría automatizada estándar.

PDF: Perimetría de duplicación de frecuencia.

PEV: Potenciales evocados visuales.

PIO: Presión intraocular.

ROC: Receiver operating characteristic curve.

RTA: Analizador de grosor retiniano.

RV: Razón de verosimilitud.

SEO: Sociedad Española de Oftalmología.

SITA: Swedish Interactive Thresholding Algorithm, Algoritmos Suecos de Umbrales Interactivos.

SNC: Sistema Nervioso Central.

STARD: (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy).

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El glaucoma ha sido definido por la Academia Americana de Oftalmología como una neuropatía óptica multifactorial en la que existe una pérdida adquirida y progresiva de las células ganglionares de la retina. El daño en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) se sigue habitualmente de cambios característicos en la cabeza del nervio óptico y defectos en el campo visual. El diagnóstico precoz y seguimiento del daño glaucomatoso dependen, en buena medida, de la habilidad del clínico para reconocer las manifestaciones de la enfermedad mediante la exploración de la morfología de la cabeza del nervio óptico, la CFNR, la presión intraocular (PIO), el campo visual y otras exploraciones estructurales y funcionales. No existe todavía una prueba lo suficientemente sensible y específica para que se pueda usar como único método de diagnóstico. No obstante, gracias a los avances informáticos aplicados al campo de la oftalmología, surgen prometedores instrumentos de análisis que permiten una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera legal irreversible en todo el mundo y en concreto la 2ª causa de pérdida visual en mayores de 40 años en el mundo occidental¹. La incidencia de glaucoma en personas mayores de 40 años se incrementa exponencialmente y lo más preocupante es que un 50% de todos los casos están sin diagnosticar. Desde el punto de vista epidemiológico es la cuarta causa de ceguera irreversible, se calcula que existen unos 6,8 millones de personas ciegas por esta enfermedad en el mundo².

La prevalencia estimada en caucásicos presenta un rango de 0,4-1,6%

entre los 40-65 años, incrementándose a un 6% en mayores de 70 años. En sujetos de raza negra, la prevalencia varía desde un 2,9 a un 7,2%, y en torno a un 16% para los mismos grupos de edad. En asiáticos las cifras se sitúan entre un 0,6 y un 1,6% para el primer rango de edad y en un 3% para los mayores de 70 años. La prevalencia del glaucoma se incrementa exponencialmente con la edad en todos los grupos raciales. Este incremento es más rápido en caucásicos que en negros o asiáticos, sin embargo, para cualquier grupo de edad, la prevalencia es mayor en sujetos de raza negra².

En Estados Unidos existen casi dos millones de americanos mayores de 35 años afectados de la enfermedad glaucomatosa. Cada año se detectan aproximadamente 300.000 casos nuevos. El glaucoma determina unos gastos de tratamiento médico directo que ascienden a 400 millones de dólares así como otros 1900 millones en concepto de coste de trabajo productivo³.

En Europa la prevalencia varía entre el 0,41% y el 1,86%, llegando a superar el 3% en personas mayores de 75 años⁴.

En España, la prevalencia se sitúa entre el 1 y el 2%, aumentando al 3-4% en mayores de 70 años, y al 10% si los padres padecen la enfermedad. La octava parte de los casos de ceguera se deben a esta enfermedad. En nuestro país el glaucoma, la retinopatía diabética y los traumatismos oculares son las principales causas de ceguera permanente. En un estudio realizado en 1987 por la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) y la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) se determinó que el glaucoma era la 5ª enfermedad ocular más frecuente y la causa del 12,5% de las cegueras en nuestro medio. Según la SEO, entre el 2-5% de la población mayor de 45 años

padece alguna de las formas clínicas de la enfermedad y según estudios realizados por el servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Servet esta incidencia podría situarse en más del 7% y a pesar de los esfuerzos realizados para el diagnóstico y tratamiento la mitad de los pacientes no habrían sido identificados por el momento. Las consecuencias sociales y económicas son muy importantes, alrededor del 8,5% de las visitas de pacientes a la consulta oftalmológica son por causa del glaucoma. El coste socioeconómico de esta enfermedad está incrementándose debido al aumento de poblaciones donde el glaucoma es más frecuente y/o más grave derivado del progresivo envejecimiento de nuestra sociedad y de la imparable inmigración desde el 3^{er} mundo.

Los esfuerzos dedicados al diagnóstico precoz del glaucoma se agrupan en dos tendencias. Por un lado, métodos que tratan de detectar los cambios funcionales que la enfermedad produce en las células ganglionares. Entre ellos se encuentran la perimetría automatizada de longitud de onda corta, la perimetría flicker, y la perimetría de duplicación de frecuencia. Por otro, los métodos de diagnóstico que tratan de evaluar el daño anatómico, como los basados en el estudio de la CFNR y del nervio óptico.

Los métodos campimétricos dependen de la capacidad del paciente para reconocer los estímulos presentados y por lo tanto existen circunstancias (cansancio, falta de atención, etc...) y/o enfermedades que pueden afectar a su rendimiento. Las pruebas estructurales tienen la ventaja de ser teóricamente objetivas ya que únicamente dependen de la capacidad técnica de los instrumentos para obtener la información. Además, los estudios realizados por Sommer, Airaksinen, Quigley y Honrubia entre otros⁵⁻¹³, han sugerido que en el

glaucoma, se produce una pérdida axonal detectable clínicamente incluso años antes de que aparezcan alteraciones en la perimetría convencional.

Existen varios sistemas de análisis del nervio óptico y/o la CFNR, pero hasta el momento, ninguno de ellos ha demostrado ser superior a los otros para el diagnóstico y el seguimiento del glaucoma. Para el análisis tridimensional de la papila el tomógrafo retiniano Heidelberg (HRT) ha demostrado ser un instrumento muy útil que permite estudiar de forma objetiva y reproducible la morfología de la cabeza del nervio óptico. Los parámetros del HRT han presentado una buena correlación con los del campo visual¹⁴.

La tomografía óptica de coherencia (OCT) es otro equipo de diagnóstico por imagen, que permite estudiar tanto la morfología de la cabeza del nervio óptico como de la CFNR. La OCT permite obtener, de forma no invasiva, cortes in vivo de la retina con una resolución axial menor de 10 micras¹⁵; recientemente se han empezado a comercializar una nueva generación de OCT de alta resolución, aunque las versiones previas siguen plenamente vigentes.

El polarímetro láser con compensación corneal variable (GDx VCC)¹⁶ permite la medición rápida y objetiva del espesor de la CFNR. También ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con glaucoma^{17,18}.

Los nuevos equipos de diagnóstico por imagen en el glaucoma permiten obtener información clínica de manera rápida, sin fatiga para el paciente y con resultados inmediatos. Pese a su relativamente reciente aparición, ya han demostrado su eficacia en la detección del daño glaucomatoso incluso en fases

iniciales de la enfermedad. Hasta ahora no era sencillo establecer cuando se producía la progresión de la enfermedad, ya que las exploraciones basales de referencia estaban sujetas a la subjetividad del explorador inicial. Las descripciones clínicas y dibujos son generalmente inexactos, y por tanto ineficientes en la detección de pequeños cambios, mientras que el estudio comparativo de estereofotografías consume tiempo de análisis y espacio para su almacenamiento. Además, no pueden ser considerados métodos objetivos, ya que requieren una interpretación subjetiva. Por el contrario, estas nuevas herramientas diagnósticas superan estas limitaciones de espacio, tiempo y necesidad de interpretación subjetiva. Ofrecen datos objetivos, cuantitativos y reproducibles.

No obstante, aún carecemos de las pautas que establezcan la mejor indicación de su uso. Aún no se conoce bien cómo interpretar todos los resultados que ofrecen, cuáles son los criterios de anormalidad para estas pruebas, cuáles son los criterios de progresión, cómo se deben modificar los tratamientos en función de los resultados de estas pruebas, cómo se deben utilizar para monitorizar la respuesta a un tratamiento o con qué frecuencia se deben realizar estas exploraciones.

El glaucoma es una enfermedad crónica, que una vez diagnosticada precisa tratamiento médico de por vida o intervenciones quirúrgicas, en ocasiones múltiples, y cuyo pronóstico es peor cuanto más avanzada es la enfermedad. Debido a la repercusión socio-económica del daño glaucomatoso avanzado, las mejoras en el diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad conllevarán una disminución del número de ciegos legales por glaucoma, así como una reducción de los gastos directos por tratamiento

(consultas médicas, gastos farmacológicos y quirúrgicos) y de los derivados del absentismo laboral e incapacidades, ya que sólo cuando es detectada y tratada antes de llegar a estadios avanzados se puede evitar la ceguera.

Es importante conocer la relación entre estructura y función en el glaucoma. Por ello cualquier estudio que ayude a entender mejor como funcionan las diferentes pruebas utilizadas en la práctica clínica y su relación con los diferentes estadios de la enfermedad, puede aportar información valiosa que mejorará sin duda la calidad de la atención clínica al paciente, facilitaría el paso de información entre oftalmólogos, podrá reducir costes socio-sanitarios derivados del tratamiento de sujetos sin progresión y sin enfermedad, así como una utilización más eficiente de los recursos diagnósticos y terapéuticos en los sujetos que lo precisen.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El Stratus OCT 3000 permite detectar defectos glaucomatosos en la CFNR. Sin embargo, los parámetros obtenidos en el análisis de la CFNR peripapilar de la versión comercializada, presentan una baja sensibilidad para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Se pueden desarrollar nuevos algoritmos diagnósticos para la OCT, a partir de las mediciones de la CFNR, para mejorar el rendimiento diagnóstico del software del equipo.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

1. Evaluar la capacidad diagnóstica de todos los parámetros de la CFNR obtenidos con el software del Stratus OCT para diferenciar entre sujetos sanos y glaucomas con defectos incipientes en el campo visual.
2. Desarrollar una función discriminante lineal (FDL) a partir de los parámetros de espesor de la CFNR medidos con el Stratus OCT.
3. Comparar la capacidad diagnóstica de los parámetros incluidos en el programa de análisis del Stratus OCT con la de la nueva FDL.
4. Validar la capacidad diagnóstica de la FDL obtenida en otra población independiente a la utilizada para obtener la FDL.

4. INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Glaucoma primario de ángulo abierto

4.1.1. Definición

El término glaucoma aparece por primera vez en un texto griego del Corpus hipocraticum como “*GlauKosis*”, cuyo significado es “*verde azulado*”. A pesar de esto, el conocimiento de la enfermedad como tal, independiente de otras patologías oculares, no aparece descrito hasta el siglo XIX¹⁹.

En 1954 Goldmann reconocía como esencial la presencia de hipertensión ocular en el glaucoma.

“Glaucoma” por tanto es un término genérico, empleado clásicamente para designar aumentos de la presión intraocular (PIO), de etiología muy diversa²⁰.

Hoy en día el glaucoma se define como una neuropatía óptica multifactorial en la que hay una pérdida adquirida característica de las fibras del nervio óptico. El daño en la papila se asocia a la pérdida progresiva del campo visual, pudiendo conducir a una ceguera total e irreversible. Antes de que este deterioro sea cuantificable, se puede perder una cantidad importante de tejido nervioso en el anillo neuroretiniano o en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)²¹, por lo tanto, la detección precoz del glaucoma es crucial para el oftalmólogo aunque por otra parte es controvertido señalar las características propias de valor patológico cuando la enfermedad no se halla en estadio avanzado.

La PIO elevada es un factor de riesgo importante en el glaucoma, (y por el momento el único sobre el que se puede actuar), aunque no es imprescindible ni es el único factor para el desarrollo de la enfermedad, lo que explicaría la aparición de lesiones a largo plazo en individuos normotensos²²⁻²³. No se conoce todavía el nivel de PIO que puede producir daño glaucomatoso, ni el mecanismo por el que se produce la atrofia del nervio óptico³.

La forma más frecuente de esta enfermedad es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). Inicialmente es asintomático pero termina provocando una pérdida progresiva e irreversible del campo visual.

4.1.2. Epidemiología

Ofrecer datos epidemiológicos exactos acerca del glaucoma es complicado debido a la disparidad entre los resultados de los distintos estudios; no tenemos un consenso general con métodos específicos y estándares para definir el daño glaucomatoso o sus defectos en el campo visual, además de encontrar gran variabilidad en las clasificaciones de GPAA entre los distintos estudios epidemiológicos^{3,24-38}.

Según datos publicados en el Boletín de la Organización Mundial de la Salud en noviembre de 2004, en el 2002 padecían glaucoma 161 millones de personas en el mundo, de los cuales 37 millones eran ciegos. El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo (principalmente debido al GPAA) después de las cataratas y es, junto a la Degeneración macular asocia a la

edad (DMAE), la principal causa de ceguera irreversible en el mundo occidental. El glaucoma representa el 12% de la ceguera mundial^{1,39-40}.

Se estima que hay 33,2 millones de personas con GPAA y, aproximadamente un 10% de ellos, tienen una discapacidad visual importante⁴¹.

La mayoría de los estudios de incidencia y prevalencia se han desarrollado en Europa o Estados Unidos, obteniéndose valores diferentes en función de las poblaciones a las que hacen referencia, de los métodos utilizados en el muestreo y de la definición de glaucoma considerada. En la *tabla 1*. se muestran diferentes estudios con diferentes poblaciones y prevalencias. La edad de la población es un factor principal en la prevalencia del mismo, ya que guarda una relación directa y exponencial.

ESTUDIO: Raza	EDADES:(años)	PREVALENCIA
Baltimore: Afroamericanos ⁴²	40-49	1,23%
Baltimore: Afroamericanos	>80	11,26%
Baltimore: Caucásicos	40-49	0,92%
Baltimore: Caucásicos	>80	2,16%
Beaver Dam: Caucásicos ²⁷	43-54	0,9%
Beaver Dam: Caucásicos	>75	4,7%
Roscommon ⁴³	50-59	0,72%
Roscommon	>80	3,05%
Blue Mountain ³²	>49	2,4%
Barbados: Caucásicos ²⁹	40-84	0,8%
Dalby ⁴⁴	55-69	0,9%
Róterdam ³⁰	>55	1,1%

Tabla 1. Datos de prevalencia de GPAA en diferentes estudios y poblaciones.

En España, la enfermedad presenta una prevalencia entre el 1% y el 2%, prevalencia que aumenta con la edad de tal forma que en sujetos mayores de 70 años llega a ser de hasta el 3-4% y del 10% si existen antecedentes familiares de primer grado. Según la Sociedad Española de Oftalmología (S.E.O.), entre el 2% y el 5% de la población española mayor de 45 años padece alguna de las formas clínicas de la enfermedad. El glaucoma origina en nuestro entorno alrededor del 12% de los casos de ceguera.

En Europa la prevalencia oscila entre el 0,41% y 1,86% en función de la edad, llegando a superar el 3% en personas mayores de 75 años⁴.y la

proporción de ciegos entre la población glaucomatosa se estima entre el 4% y el 5%⁴⁵.

En Estados Unidos se calcula que en el momento actual padecen glaucoma 2 millones de personas y se estima que en el año 2020 esta cifra ascenderá a 3 millones³.

La prevalencia global de glaucoma en pacientes con 40 años o más fue de 2,1% encontrando un incremento en las personas con descendencia Africana, siendo de 1-4% en Asia, y de 2-3% en Australia^{2,46}.

Existe un incremento progresivo de glaucoma en África donde la prevalencia varía entre un 1% en Nigeria⁴⁷ y un 8% en Ghana⁴⁸.

Pocos estudios se han publicado en relación a la prevalencia de la hipertensión ocular. En este sentido, los estudios de Roscommon y Blue Mountain obtienen similares resultados, mostrando unas prevalencias del 3,6% y 3,7% respectivamente en sus poblaciones de referencia.

La prevalencia del glaucoma no parece estar tan determinada por el sexo como lo está por la edad. El estudio australiano Blue Mountain encontró una prevalencia ligeramente mayor en mujeres, mientras que en el estudio de Rotterdam ésta resultó tres veces superior en varones. Sin embargo, otros estudios, como el de Baltimore, Beaver Dam y Roscommon, no han obtenido diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo de los pacientes glaucomatosos. En España, el estudio de Segovia⁴⁹, evidenció una prevalencia mayor en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%).

Respecto a la incidencia del glaucoma, ésta aumenta de 0,08/1000 personas por año en la quinta década de la vida a 1,46/1000 personas por año

a partir de la novena década de la vida. Bengtsson⁵⁰ calculó la incidencia del glaucoma en una cohorte sueca de 1295 individuos entre 55 y 69 años en 0,24% por año. Schoff⁵¹ revisó las historias de 60.666 residentes en Olmsted County (Minnesota) durante 15 años y calculó la incidencia total de glaucoma de ángulo abierto, ajustada para la edad y sexo, en una población de predominio caucásico, en 14,5 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. Analizando la incidencia por grupos etarios, observó que ésta aumentaba con la edad de 1,6 en la cuarta década de vida a 94,3 por 100.000 habitantes y año en la octava década de vida. Trautner⁵² revisó todos los casos nuevos de ceguera registrados de 1994 a 1998 en Württemberg-Hohenzollern en Alemania y encontró una incidencia de 2,43 casos de ceguera secundaria a glaucoma por cada 100.000 personas por año.

Todos estos datos parecen indicar una tendencia ascendente del número de pacientes con glaucoma de modo paralelo al envejecimiento de la población. Por todo esto las consecuencias socioeconómicas de la enfermedad son importantes tanto en términos de gasto médico directo como en coste de trabajo productivo. Además el aumento de la esperanza de vida media en los países desarrollados, con el consiguiente envejecimiento progresivo de las poblaciones acentúa las dimensiones de este problema social. El glaucoma representa el 8,5% de los motivos de visita en una consulta oftalmológica.

4.1.3. Factores de riesgo

Factor de riesgo es definido como un evento, condición o característica que juega un papel esencial en producir un acontecimiento de la enfermedad⁵³. La única alternativa preventiva en el glaucoma es el diagnóstico precoz, que permite iniciar un adecuado tratamiento y control; así el conocimiento y la detección de todos los factores de riesgo que condicionen una mayor probabilidad de padecerlo tienen especial importancia⁴¹.

Los factores de riesgo más estudiados los podemos dividir en cuatro grupos fundamentales: **demográficos, factores oculares, genéticos y sistémicos.**

4.1.3.1. Factores demográficos

a) Edad:

La edad es un factor de riesgo bien establecido y constantemente asociado con el glaucoma primario de ángulo abierto⁵⁴, por cada incremento de diez años, la odds ratio fue de 2,05 en la población Europea, un 1,61 en la población Africana y un 1,57 en la población Asiática².

Su aparición es infrecuente por debajo de los 40 años, (lo que puede relacionarse con un aumento de la PIO en edades avanzadas), aunque se cree que existen otros factores implicados en una mayor vulnerabilidad del nervio óptico^{41,55-61}.

Los mayores de 80 años tienen un riesgo 17 veces mayor de padecer glaucoma que los menores de 50, aunque estos últimos tienen un mayor

riesgo de no ser diagnosticados de manera que incidencia y prevalencia de glaucoma primario de ángula abierto aumentan exponencialmente con la edad⁶².

b) Sexo:

Los datos de prevalencia e incidencia según el sexo son incoherentes y contradictorios, así encontramos distintos trabajos; unos con aumento de frecuencia en hombres, otros de mujeres o no asociación^{55,60,63}.

La mayoría de los estudios no han encontrado una fuerte asociación entre el sexo y el glaucoma⁴¹, sin embargo se ha encontrado mayor riesgo de enfermedad o progresión en hombres que en mujeres. La posesión del cromosoma Y está determinado genéticamente, pero las actitudes socioculturales son distintas entre hombres y mujeres y éstas no están determinadas genéticamente, siendo también diferentes entre culturas. Encontramos un estudio que indica un riesgo mayor en mujeres con menarquia tardía⁶⁴, pero otro estudio no confirma estos hallazgos⁶⁵. Sin embargo otro estudio encuentra a la menopausia precoz como un factor de riesgo.

Aunque la mayoría de los trabajos como son el Baltimore Study²⁶, Beaver Dam Study²⁷, Roscommon Study²⁸; no encontraron diferencias significativas entre mujeres y varones en la prevalencia del glaucoma. En cambio, el Róterdam Study⁶⁶ y el Barbados Eye Study^{29,30,54,67} encontraron una mayor prevalencia en varones.

Además existe una tendencia hacia la mayor incidencia en hombres que en mujeres encontrada en todos los estudios excepto en la estudio Dalby²⁴.

Un meta-análisis de estudio de prevalencia encontró que con independencia del grupo racial, el glaucoma es más frecuente en hombres que en mujeres².

c) Raza:

Independientemente del grupo de edad, la prevalencia de glaucoma es mucho mayor en la raza negra, (hasta 4 veces más)^{29,55,60}, presenta una edad de diagnóstico más baja, progresión más rápida, puede ser más resistente al tratamiento médico y quirúrgico y por tanto, presentar mayores tasas de ceguera. Hay otros múltiples factores que pueden contribuir al aumento del riesgo en personas de raza negra⁶⁸; primero ellos tienen un disco óptico más largo con un borde de área más pequeño por su tamaño del disco, esta combinación biomecánica les desfavorece encontrando un menor número de fibras nerviosas, en segundo lugar sus córneas son probablemente más delgadas, por último las personas de raza negra en Estados Unidos tienen menos acceso a exploraciones y cuidados oftalmológicos.

d) Socio-geográficos:

Áreas rurales y estatus socioeconómicos bajos tienen mayor riesgo de desarrollar glaucoma, aunque no se ha podido determinar la razón de este hallazgo⁶⁹.

4.1.3.2. Factores oculares

a) Presión intraocular (PIO):

Estudios, tanto clínicos como experimentales, han demostrado la fuerte y directa relación entre presión intraocular y glaucoma^{55,56}, siendo la PIO elevada el principal factor de riesgo para el daño del nervio óptico²⁵.

A pesar de esto, no existe un nivel “seguro” de PIO que pueda garantizar la completa protección ante el daño glaucomatoso, dadas las diferencias interpersonales en la susceptibilidad del nervio óptico a la misma. Habitualmente el punto de corte entre normotensión e hipertensión ocular se sitúa en 21 mmHg. En estudios poblacionales, entre 25% y 75% de personas con glaucoma tienen una presión intraocular dentro de límites normales⁴⁶. Las variaciones diurnas y la hipertensión ocular durante el sueño también están implicadas⁷⁰. 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 del campo visual por glaucoma⁷¹. Existe un aumento del riesgo relativo de GPAA con el aumento de la PIO (*Figura 1*)^{71,72}.

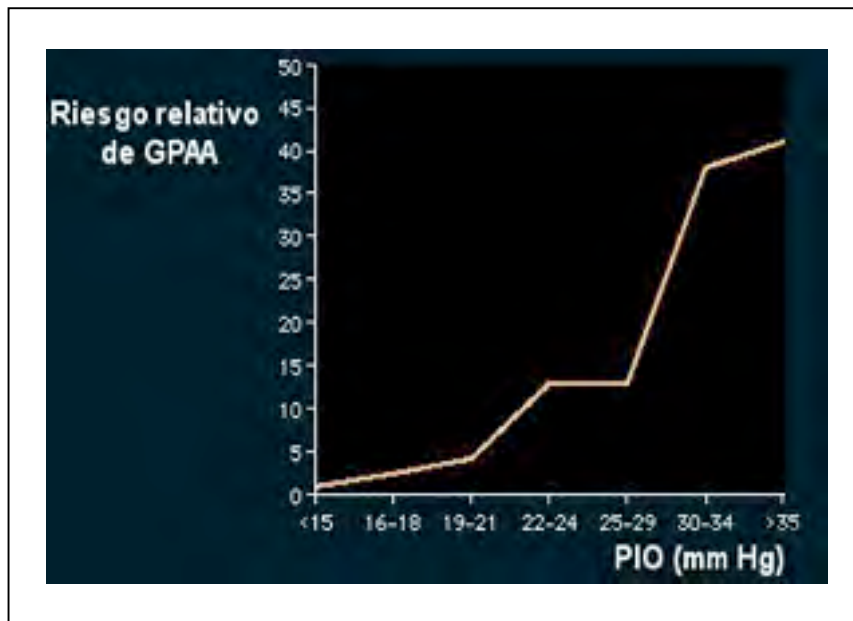
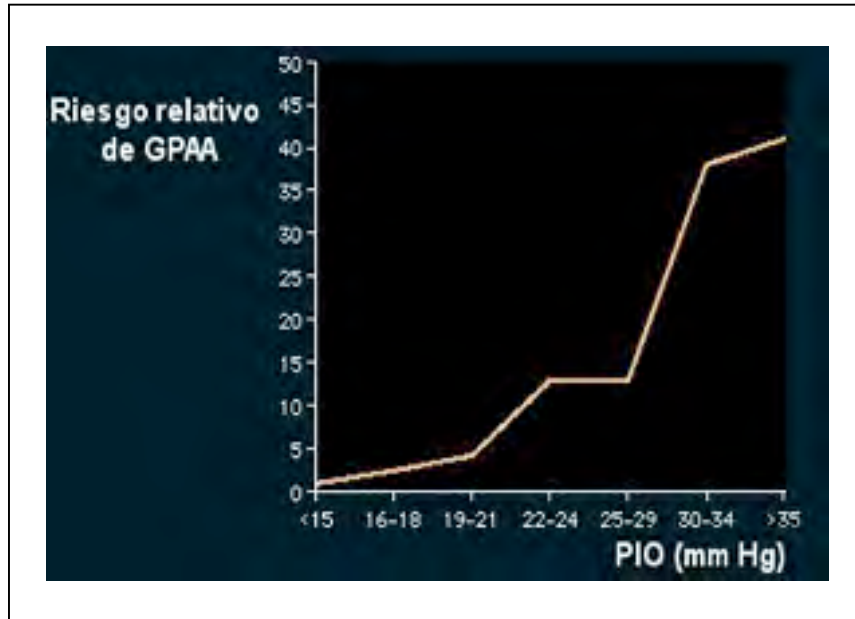


Fig. 1. Riesgo relativo de GPAA en función de la presión intraocular.

En la gráfica se observa que el riesgo relativo de padecer glaucoma comienza a aumentar a partir de 16 mmHg, lo que puede cuestionar el punto de corte tradicionalmente situado en 21 mmHg. Davenger et al⁷³ valoraron la

probabilidad de desarrollar GPAA a partir de un nivel de PIO (*Figura 2*) calculada en su población de estudio.

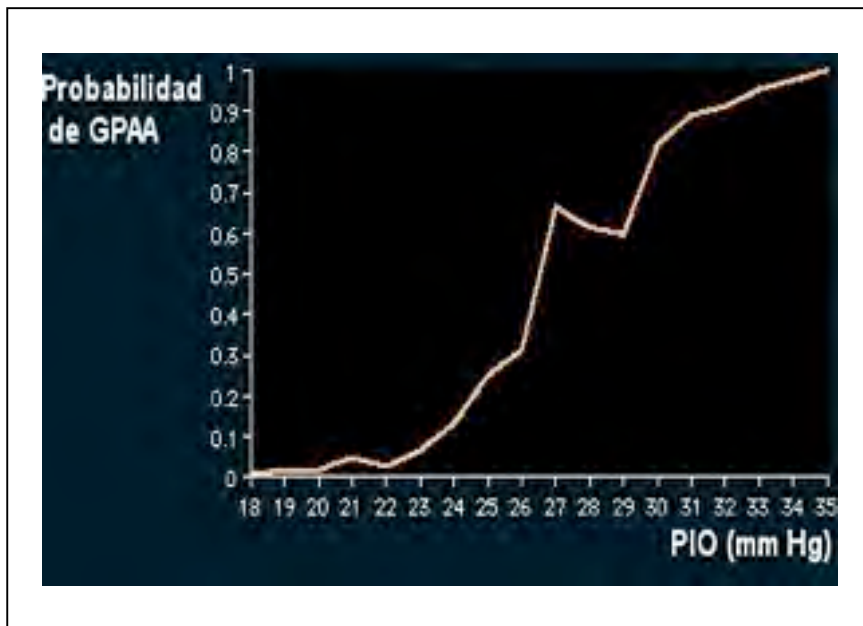


Fig. 2. Probabilidad de GPAA en función de la presión intraocular.

La gráfica muestra cómo una PIO mayor o igual a 35 mmHg provocará antes o después lesión glaucomatosa, mientras que valores inferiores no siempre la producirán.

b) Miopía:

Se cree que se ha sobreestimado su relación con el riesgo de padecer glaucoma. El estudio de Blue Mountains⁷⁴, encontró una débil asociación entre ambas. Otros estudios demuestran que esta relación se debe a que grados altos de miopía se asocian a niveles de PIO más elevados independientemente de la edad y espesor corneal⁷⁵.

Las degeneraciones retinianas en empalizada se han sugerido como causa de glaucoma de ángulo abierto por bloqueo trabecular por pigmento⁷⁶.

En cambio, sí existe evidencia de la relación entre hipermetropías elevadas y glaucoma de ángulo estrecho.

Podría existir un sesgo ya que los pacientes con miopía tienen mayores posibilidades de ser sometidos a controles oculares⁷⁷.

c) Aumento de la relación excavación/disco:

Algunos estudios consideran que es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma^{56,57,78}, pero otros sostienen que es indicativo de la enfermedad⁵⁵.

d) Espesor corneal central:

El Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)⁵⁴ encuentra que un menor espesor corneal es un factor de riesgo de glaucoma. De acuerdo con la escala del Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)⁵⁸, 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.
- Individualizar la PIO diana. En la actualidad, no existe todavía ningún algoritmo de corrección de la PIO validado en nuestro país^{54,78}.

e) Otras características oculares:

Como el síndrome pseudoexfoliativo o el de dispersión pigmentaria poseen mayor riesgo de daño glaucomatoso⁵⁶.

4.1.3.3. Factores genéticos

a) Herencia:

La genética familiar es un factor de riesgo bien establecido, implicando para estos individuos un claro aumento del riesgo de glaucoma respecto a la población general^{41,57,58,79-84}.

En los familiares de primer grado de pacientes afectados de GPAA, el riesgo de padecerlo es del 4-16% en comparación al 1-2% de la población general (3,7 veces más). El patrón de herencia parece ser multifactorial y poligénico.

Un inicio temprano de distintos tipos de glaucoma como son el glaucoma congénito y otras formas asociadas a síndromes del desarrollo muestran un patrón de herencia mendeliana⁸⁵. Sin embargo el tipo más frecuente de glaucoma en el adulto se hereda como un rasgo complejo y no existe una clara herencia con patrones evidentes. En los últimos estudios genéticos, entre un 3% y un 5% de las personas con glaucoma de ángulo primario abierto tenían defectos en el gen MYOC que codifica la myocilina^{85,86,87}, esta frecuencia puede variar según las distintas poblaciones. Otros estudios han asociado

algunos casos de glaucoma normotensional a polimorfismos en el gen OPA 1 y mutaciones en el gen OPTN^{83,85}.

En general, estos datos sugieren que aunque varios genes como son (MYOC, OPTN) han sido identificados, éstos aparecen en una pequeña proporción de los casos de glaucoma, por lo tanto el riesgo atribuible es bajo^{88,89}.

La evolución de las metodologías genéticas nos muestran el origen multifactorial del glaucoma⁹⁰. Se han identificado numerosos genes cuyas mutaciones han sido relacionadas con determinados tipos de glaucoma, entre ellas las que afectan a los genes CYP1B1⁹¹, PITX2⁹². (Actualmente la realización de tests diagnósticos genéticos de los familiares afectados resulta cara e injustificada)^{93,94}.

4.1.3.4. Factores sistémicos

a) Enfermedades vasculares:

La disregulación vascular ha sido durante mucho tiempo un factor de riesgo en el glaucoma. Encontramos asociaciones con el vasoespasmo, la migraña, dolores de cabeza, anomalías circulatorias^{95,96}.

El compromiso de la microcirculación aumenta la sensibilidad del nervio óptico a la lesión.

- Diabetes mellitus: Numerosos estudios sugieren una asociación entre la Diabetes mellitas y el desarrollo del glaucoma^{61,97}, aunque no todos los autores la comparten^{41,55}.

Un metaanálisis⁹⁸ mostró una odds ratio de 1,5 entre diabetes y glaucoma.

El OHTS⁵⁸ encontró que la diabetes era un factor protector para el desarrollo del glaucoma. Según Medeiros⁹⁹ el hecho de padecer diabetes disminuye el riesgo estimado de desarrollar glaucoma en 5 años. Siendo esto al parecer un artefacto estadístico por la aplicación errónea de una regresión logística múltiple.

- Hipertensión arterial: Al igual que ocurre con la Diabetes Mellitus hay estudios que la relacionan con la PIO, pero en otros estudios no se ha comprobado esta asociación. La presión sanguínea está asociada con la presión intraocular^{55,58,100,101}.
- Presión diastólica baja: Se ha observado que existe una fuerte asociación entre glaucoma y presión diastólica baja (presión de perfusión)^{58,101,102}.

La hipótesis es que el daño en el nervio óptico puede ocurrir por una pobre perfusión del mismo. Por otro lado, pacientes con caídas profundas de su presión sanguínea durante la noche tienen un aumento del riesgo de padecer glaucoma⁵⁵.

- Alteración de la permeabilidad vascular: En algunos pacientes se han encontrado niveles anormales en plasma del factor de crecimiento del endotelio

vascular y del factor de Von Willebrand. Estos producirían una disfunción del endotelio y de la permeabilidad vascular, lo que ha sido relacionado con la lesión del nervio óptico en el glaucoma normotensivo y en el GPAA, aunque podrían tener un papel más importante en la patogénesis del primero¹⁰³.

- Migraña: La relación entre migraña y glaucoma está poco clara⁵⁵, algunos autores sí encuentran relación¹⁰⁴, aunque mayor con el glaucoma normotensional^{55,105}.

- Dislipemias: Se ha observado que el uso a largo plazo de estatinas podría disminuir el riesgo de glaucoma¹⁰⁶ (esta hipótesis requiere estudios adicionales).

-Fenómeno de Raynaud: Las manifestaciones sistémicas del vasoespasmo han sido estudiadas como un posible factor de riesgo. Si bien un estudio sugiere una relación entre el fenómeno vasoespástico y ciertos tipos de daño en el nervio óptico¹⁰⁷, el Early Manifest Glaucoma Trial no confirma la asociación¹⁰⁸.

b) Síndrome de apnea obstructiva del sueño:

Este síndrome caracterizado por episodios repetitivos de obstrucción de la vía aérea durante la noche que producen hipoxia e interrumpen el sueño, ha sido relacionado con un aumento del riesgo de padecer glaucoma^{109,110,111}.

En pacientes afectados con esta enfermedad y glaucoma puede ser que el tratamiento para disminuir la PIO no sea suficiente, mientras que la terapia adicional con CPAP (continuous positive airway pressure) podría prevenir potencialmente el inicio y la progresión del daño glaucomatoso en el nervio óptico.¹¹⁰ Sin embargo, también existe controversia ya que hay estudios que

no encuentran mayor prevalencia del glaucoma en pacientes con SAOS respecto a la población normal^{61,112}.

c) Enfermedad Tiroidea:

La enfermedad tiroidea puede causar compresión orbitaria y es entonces cuando puede causar neuropatía. The Blue Mountains prevalence survey encuentra que estos pacientes con glaucoma tuvieron una probabilidad dos veces mayor de haber recibido tratamiento tiroideo o tiroidectomía en el pasado¹¹³ Un estudio encuentra que los pacientes con glaucoma tienen 1,4 veces de riesgo general de hipotiroidismo¹¹⁴.

d) Alcohol, tabaco:

En ambos casos no se ha encontrado una asociación clara con el riesgo de padecer glaucoma, además podría existir un sesgo ya que los grandes bebedores y fumadores tienen más contacto con los servicios sanitarios. La vasoconstricción producida al fumar puede producir un aumento de la presión venosa episcleral impidiendo el flujo de salida del humor acuoso¹¹⁵. El consumo de cigarrillos se ha relacionado con un incremento de la PIO de más de 5 mmHg¹¹⁶.

e) Corticoides:

El uso de corticoides tanto tópicos como sistémicos aumentan el riesgo de hipertensión intraocular y glaucoma⁵⁵. Hay estudios que encuentran que el uso de corticoides inhalados está asociado a un aumento de presión intraocular en sujetos con historia familiar de glaucoma⁸¹.

f) Bloqueantes de los canales de calcio:

Se han usado en algunos ensayos clínicos (pequeños subgrupos de pacientes con glaucoma). No hay datos de estudios poblacionales que indiquen efectos beneficiosos o no de estos agentes^{117,118}.

g) Ejercicio:

El ejercicio ha mostrado la habilidad de disminuir la presión intraocular en adultos con hipertensión ocular. Aunque no ha sido probada su asociación directa con el glaucoma¹¹⁹.

4.2. Curso natural de la enfermedad

Conocer el curso natural de la enfermedad es fundamental, ya que el diagnóstico precoz nos permitirá frenar la evolución hacia glaucoma e instaurar el tratamiento más adecuado.

El glaucoma es una neuropatía óptica en cuya fisiopatología desarrolla un importante papel el desequilibrio entre la producción de humor acuoso y su eliminación, como causa de aumento de la presión intraocular (PIO). Sin embargo, existe el llamado glaucoma normotensional, que indica la posibilidad de lesión glaucomatosa sin cifras tensionales que la justifiquen.

Según Anderson²³, es la lesión neurológica y no la presión intraocular, la cualidad más importante de la enfermedad, aunque admite que la PIO es un factor de riesgo de primer orden e incluso un factor causal.

La PIO es el resultado del equilibrio entre la producción y eliminación del humor acuoso que ocupa la cámara anterior y posterior del ojo. Desde los procesos ciliares, el humor acuoso fluye hacia la cámara posterior del ojo (limitada por la cara anterior del cristalino y la superficie posterior del iris), atraviesa el orificio pupilar, y ya en la cámara anterior (entre cara posterior de la córnea y superficie anterior del iris), sale de ésta por una doble vía:

1. Vía trabecular o convencional: el humor acuoso sale a través del ángulo camerular (entre la base del iris y la periferia de la córnea) por la malla trabecular hacia el canal de Schlemm y de aquí por canales colectores, es llevado a los vasos episclerales y conjuntivales, donde se mezcla con la sangre venosa.

La salida de humor acuoso por esta vía (por la que fluye aproximadamente entre el 80%-90% del humor acuoso) tiene lugar

bajo el efecto de un gradiente de presión del orden de unos 7 mmHg, pese a una cierta resistencia que le imponen las estructuras anatómicas del trabéculum y del canal de Schlemm.

2. Vía uveoescleral o no convencional: el humor acuoso sale a través de las fibras del músculo ciliar hacia el espacio supracoroideo y escleral. Esta vía de salida es presión-independiente.

Además la presión intraocular es una variable compleja que cambia en función de múltiples factores:

1. **Edad**: la PIO aumenta desde el momento de nacer hasta la edad adulta, manteniéndose en valores estables hasta los 70 años para disminuir posteriormente.

2. **Horario diurno**: hay una fluctuación a lo largo del día, entre 3 y 6 mmHg en ojos normales y que aumenta de forma significativa en ojos con glaucoma hasta llegar a constituir una prueba diagnóstica. Aunque hay distintos patrones de curva tensional diurna, los valores de la PIO suelen ser más elevados en las horas del amanecer (entre las 5 y las 7 horas).

3. **Postura**: la posición en decúbito supino aumenta la PIO en 2-5 mmHg, pudiendo ser mucho más elevada en ojos con glaucoma.

4. **Ejercicio físico**: puede dar lugar a una disminución de la PIO de hasta un 25%.

Otros factores que influyen en la presión intraocular son: la presión arterial, el pulso cardíaco, la respiración e incluso la estación del año.

La curva de frecuencias de la PIO en la población general no es de tipo gaussiano, sino una curva de distribución desviada hacia la derecha a favor de las cifras de PIO más elevadas.

La presión intraocular elevada es uno de los principales factores de riesgo de desarrollar daño glaucomatoso, como se deduce por las excavaciones y defectos del campo visual que se producen de forma unilateral, cuando existe una hipertensión secundaria a otras enfermedades oculares. Sin embargo, existe el llamado glaucoma normotensional o de baja tensión, que nos lleva a considerar que cada nervio óptico en particular posee un nivel de PIO que no puede soportar sin dañarse. Este nivel crítico se reconoce funcionalmente por la pérdida de campo visual. Por lo tanto el incremento de la PIO es un factor importante en el curso de la enfermedad, pero no el único siendo el glaucoma de etiología multifactorial.

La pérdida de las fibras nerviosas (axones de las células ganglionares), es el primer cambio producido en el nervio óptico desde el inicio de la enfermedad. Empieza en el cuadrante infero-temporal, a continuación en el cuadrante supero-temporal de la papila y posteriormente en 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 glial¹²⁰. Conforme aumenta la pérdida de fibras nerviosas, es mayor la relación excavación/disco.

La fisiopatología de la lesión glaucomatosa del nervio óptico se ha justificado por dos teorías principales; la mecánica y la vascular:

- **Teoría mecánica:** Defendida por Quigley y Addicks¹²¹:

La compresión de los axones de las células ganglionares contra la lámina cribosa produciría la alteración del flujo axoplásmico y la muerte de los mismos. A favor de esta idea sugieren la existencia de

poros de mayor diámetro en los polos superior e inferior de la lámina cribosa, lo que supondría un soporte más débil para los axones que los atraviesan. Esto explicaría que sean las zonas donde con más frecuencia se inicia el daño glaucomatoso.

- **Teoría vascular:** Defendida por Anderson¹²²:

Sugiere que la microcirculación papilar está afectada, y como consecuencia dificulta la nutrición axonal y el flujo axoplásmico. Esto puede ocurrir en situaciones de PIO elevada o ante otros factores. Anderson mostró que la existencia de sustancias vasoactivas pueden bloquear el flujo axoplásmico y que la angiotensina intravítrea puede causar vasoconstricción de los vasos retinianos.

Se piensa que existe una alteración en la autorregulación vascular de la cabeza del nervio óptico que favorece un vasoespasmo ante estímulos como el frío o el estrés psicológico, (se ha visto que es más frecuente en glaucomas normotensionales), lo que hace pensar que los fármacos vasodilatadores puedan actuar a este nivel, de hecho, hay estudios que muestran que los antagonistas del calcio pueden disminuir la susceptibilidad de la cabeza del nervio óptico a la presión, pero se requieren ensayos clínicos que valoren a largo plazo la relación riesgo-beneficio¹²³.

Los niveles de glutamato (relacionado con el daño neuronal en el Sistema Nervioso Central (SNC) en los ictus) en el vítreo, pueden estar elevados en los pacientes con glaucoma, sin embargo la conexión entre glutamato y glaucoma todavía no ha sido confirmada¹²⁴.

También se ha detectado una alteración del transporte en la lámina cribosa en animales y humanos con presiones intraoculares normales, por lo que se ha sugerido su posible implicación en el glaucoma normotensional¹²⁵.

Parece que ambos mecanismos tienen un papel en esta enfermedad. Los efectos mecánicos pueden tener más importancia en casos con PIO alta, y los efectos vasculares en el glaucoma de tensión normal.

Es imprescindible conocer la apariencia de una papila óptica normal para poder reconocer los cambios patológicos que se van produciendo.

4.2.1. Papila óptica normal

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

El tamaño del disco óptico está condicionado por la amplitud del canal escleral por lo que existe una gran variabilidad interindividual. No se ha visto ninguna correlación entre el tamaño papilar y edad, sexo, ojo derecho o izquierdo pero sí que en los ojos con errores refractivos superiores a -8 dioptrías (D) las papilas son significativamente más grandes y en ojos con errores refractivos superiores a $+5$ D significativamente más pequeñas¹²⁶.

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 depende de la acomodación de los axones retinianos al espacio del canal escleral¹²⁵. 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 y 1.679.000)¹²⁴, el continente o tamaño del canal escleral varía considerablemente¹²⁷, en relación a la longitud axial ocular^{128,129}, de manera que cuanto mayor es el tamaño del canal escleral y de la 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, normalmente una es escarpada y la otra presenta un suave declive. En el 95% de los ojos sanos existe simetría entre la excavación de ambos ojos. El anillo neuroretiniano es el tejido neural papilar que se encuentra comprendido entre 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 un mayor número de

axones ganglionares. Su porción más delgada corresponde al sector temporal. Los rebordes del anillo neural discurren paralelamente, son uniformes y continuados sin escotaduras o cambios bruscos del radio de curvatura.

A pesar de que los cambios del anillo neural son los que determinan la relación excavación/disco, suele ser éste último el valor calculado, aunque 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 normales¹²⁴, ya que la relación excavación/disco depende del tamaño del canal escleral.

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 pueden ser de 2 tipos: alfa y beta:

- Alfa: Más periférica. Se caracteriza por la presencia de áreas de hipo e hiperpigmentación irregular.

- 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 CFNR, más fácilmente visible con luz aneritra.

4.2.2. Papila óptica en el glaucoma

Podemos encontrar los siguientes cambios típicos del glaucoma:

- Relación excavación/disco (E/D) grande: El aumento generalizado de la excavación papilar 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 (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: Debido a que la lesión glaucomatosa es más probable en el borde neuroretiniano temporal-inferior, seguida en frecuencia por la lesión temporal-superior¹²⁰, 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 superior a 0,2 DD

(diámetros de disco) de la proporción E/D horizontal puede considerarse como sugestiva de patología.

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

- Cambios en el ANR: La exploración del nervio óptico no debe limitarse a la excavación, ya que su aspecto puede inducir errores diagnósticos. Se debe prestar especial atención a la distribución del ANR, a su uniformidad y coloración¹³⁰.

La pérdida se localiza inicialmente en los polos temporales inferior y superior, en estadios muy evolucionados se afecta la región nasal. Este patrón característico ha sido atribuido al mayor número, menor grosor y superior vulnerabilidad de los axones temporales superiores e inferiores^{121,130}.

- Hemorragia del disco: Son frecuentes pequeñas hemorragias en forma de llama en el nervio óptico que 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: Puede correlacionarse con el daño glaucomatoso¹³¹.

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 ANR¹³².

- 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: Adelgazamiento del 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 (vasos “en bayoneta”).

En resumen, se debe prestar atención a los siguientes cambios glaucomatosos que pueden acontecer en la Neuropatía óptica glaucomatosa (NOG) ¹³³.

Todos estos signos deben evaluarse con detenimiento, ya que ninguno de ellos es suficientemente específico como para permitir por sí solo diagnosticar un glaucoma.

4.2.3. Pérdida glaucomatosa del campo visual

Cualquier defecto del campo visual debido al glaucoma debe correlacionarse 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 por los polos supra e infratemporal, estas fibras son más sensibles al daño por tanto es más frecuente que se produzca un defecto focal en el campo visual nasal.

Los patrones típicos de pérdida de campo visual en el glaucoma pueden presentarse de varias maneras:

1. Depresión y contracción del campo visual.

- Depresión generalizada del campo visual, no es específico, también se puede producir por el tratamiento con mióticos, defectos de refracción, cataratas y otras opacidades. Se produce un aumento del defecto medio (DM) con desviación estándar de la media (DSM) y desviación estándar patrón corregida (DSPC) normales.

- Depresiones focales, con alteración de la DSM y la DSPC.

- Exclusión de mancha ciega (es una forma de depresión focal).

- Contracción concéntrica generalizada.

- Contracción focal.

2. Escotomas.

- Escotomas paracentrales, pequeños, abruptos, generalmente superonasales. Respetan la línea media horizontal.

- Escalón nasal (Roenne), representa la diferencia de sensibilidad por encima y por debajo de la línea media horizontal en el campo nasal.

- Escotomas arqueados (Bjerrum), próximos a la zona de fijación en áreas que constituyen extensiones hacia arriba o hacia abajo de la mancha ciega.

- Escotoma de Seidel, extensión de los defectos de forma circunferencial a lo largo de la distribución de las fibras nerviosas arqueadas que en ocasiones

pueden conectar con la mancha ciega. (Escotoma arqueado que a su vez puede ser doble dando una configuración en anillo).

3. Pérdida de hemicampo, profundización de los defectos y aparición de otros nuevos.

4. Estadios finales

- Isla central.

- Isla temporal (suele extinguirse antes que la central).

Para determinar si la enfermedad progresa o está estable son necesarios varios campos visuales, y se debe tener en cuenta que existe una curva de aprendizaje para la perimetría automatizada convencional.

4.3. Diagnóstico del glaucoma

En el glaucoma, aparte de las diferentes técnicas empleadas para el estudio funcional y estructural del daño glaucomatoso, existen 3 exploraciones básicas de gran valor diagnóstico:

4.3.1. Tonometría

Nos proporciona las mediciones de la PIO, existen 2 métodos de medición: Aplanación e indentación.

La tonometría por aplanación de Goldmann es el patrón de oro y el método más utilizado. Fue introducida por Goldmann y Schmidt en 1957¹³⁴.

Se basa en el principio de Imbert-Fick, que determina la fuerza necesaria para aplanar una esfera seca de paredes delgadas. Consta de un prisma de 3,06 mm de diámetro^{135,136}.

Desgraciadamente la tonometría de aplanación de Goldman precisa de una córnea lisa y transparente para producir semicírculos adecuados. Las mediciones de PIO pueden verse afectadas por otras características corneales, como son la existencia de cirugía refractiva (como LASIK, PRK y queratotomía radial), cambios en su potencia refractiva o concomitancia de ciertas patologías corneales (como edema corneal).

Aunque habitualmente el punto de corte entre la normotensión e hipertensión ocular se sitúa en 21 mmHg, el examinador puede alterar la sensibilidad y la especificidad de la tonometría aumentando o disminuyendo el

punto de corte para el diagnóstico del mismo. En el estudio realizado por Tielsch¹³⁷ muestra que cuando se utiliza una PIO de 21 mmHg como definición de normal, la tonometría sólo tiene una sensibilidad del 47,1% (es decir la mitad de los casos de glaucoma pasarían por alto) y una especificidad del 92,4%. Si el punto de corte se disminuye a 17 mmHg, la sensibilidad se incrementa hasta el 80,1% y la especificidad desciende hasta 51,8%. Si se aumenta el punto de corte a 26 mmHg aumenta la especificidad al 98,1% pero la sensibilidad disminuye a 20,4% (casi el 80 % de los casos glaucomatosos pasarían desapercibidos). En la *tabla 2.* se recogen valores de sensibilidad y especificidad en función del punto de corte de PIO.

Punto de corte de la PIO	Sensibilidad	Especificidad
>17 mmHg	80,1%	51,8%
>19 mmHg	63,9%	72,9%
>21 mmHg	47,1%	92,4%
>24 mmHg	2,2%	96,4%
>26 mmHg	20,4%	98,1%

Tabla 2. Recoge los resultados del estudio de Tielsch¹³⁷, los valores de especificidad y sensibilidad según el punto de corte de PIO elegido como normal o hipertenso ocular.

Respecto a la de indentación tiene la ventaja de que se afecta menos por la rigidez ocular, pero precisa una superficie corneal lisa y transparente, además se afecta por el grosor de la córnea, se sobreestima en ojos con córneas gruesas y se infraestima en aquellos con córneas delgadas^{138,139,140,141,142}.

Usando la tonometría de contorno dinámico parece haber una menor dependencia del espesor corneal central¹³⁵.

4.3.2. Gonioscopia

Es importante observar el ángulo iridocorneal en los pacientes con PIO elevada ya que en él puede encontrarse el mayor obstáculo al drenaje del humor acuoso.

Permite identificar las estructuras, clasificar correctamente a los pacientes glaucomatosos, y realizar tratamientos como la goniotomía y la trabeculoplastia con láser.

Se suele usar el sistema de gradación de Shaffer¹⁴³ que proporciona un método para comparar las diferentes amplitudes angulares acompañadas de una descripción anatómica y de su significado clínico.

Las dos principales tipos de goniolentes son las indirectas y las directas. Las goniolentes indirectas (Goldman / Zeiss) proporcionan una imagen especular del ángulo opuesto y sólo se pueden utilizar junto con la lámpara de hendidura. Las goniolentes directas (Koeppel / Barkan / Swan- Jacob...) proporcionan una visión directa del ángulo y suelen utilizarse con el paciente en posición supina. Se pueden emplear con fines diagnósticos o durante actuaciones terapéuticas en el ángulo.

De esta forma podemos ver las estructuras del ángulo iridocorneal, lugar de salida del humor acuoso, sobre todo el grado de apertura, que permite la importante distinción clínica entre ángulo abierto, estrecho o cerrado, el grado de pigmentación y la posible existencia de anomalías angulares ya sean congénitas o adquiridas.

4.3.3. Paquimetría

La paquimetría ultrasónica, se considera actualmente la referencia para la estimación del grosor corneal. Los valores de espesor corneal normal son de aproximadamente 520-540 micras en el centro y 650-670 micras en la periferia, pero existe variabilidad según la raza (los individuos de raza negra tienen córneas más delgadas que los caucásicos^{3,57,139,141}).

El tonómetro de Goldmann se calibró asumiendo un espesor corneal estándar de 550 micras, lo que puede supra o infravalorar el valor de la PIO, de hecho, se ha visto que algunos pacientes clasificados como hipertensos oculares tienen córneas más gruesas y que algunos pacientes con glaucoma normotensional tienen córneas más delgadas^{140,144}.

En la práctica diaria al encontrar espesores corneales superiores a lo normal debemos interpretar las cifras de PIO de forma diferente para evitar el tratamiento innecesario en pacientes con “pseudo-hipertensión ocular”. Por el contrario, si la pared corneal es delgada se puede realizar el diagnóstico de hipertensión ocular a pesar de encontrar cifras tensionales inferiores a 21mmHg.

Ya en 1971, Hansen y Ehlers afirmaron una correlación lineal positiva entre PIO y grosor corneal¹⁴⁵.

Ehlers y col.¹⁴⁶ trataron de realizar un ajuste de los valores de tonometría en función del espesor corneal y mostraron que la cifra de PIO obtenida proporcionaba la mayor exactitud para córneas de 520 micras. Observaron que, conforme aumentaba el espesor en 70 micras, la PIO se elevaba en 5 mm

de Hg, y el efecto contrario ocurría en córneas 70 micras más delgadas.

Aunque la mayoría de los autores reconocen la existencia de una relación positiva entre la medida del espesor corneal y los valores de la PIO, existe en la literatura una posición más dividida con respecto a qué tipo de corrección se debe aplicar. Ehlers et al.¹⁴⁶ han realizado una tabla que corrige el error inducido por el espesor corneal añadiendo 0,7 mmHg de PIO por cada 10 micras de espesor corneal, a partir de un espesor corneal de 520 micras. Johson et al.¹⁴⁷ aplican una adición de 0,63 mmHg por cada 10 micras, mientras que otros autores como Whitacre et al.¹⁴⁸ sugieren cifras bastante inferiores (0,18-0,23 mmHg por cada 10 micras). Díaz Alemán et al.¹⁴⁹ construyen un nomograma para representar los resultados del Ocular Hipertension Study y encuentran que una variación de 10 micras de espesor corneal debe acompañarse de una variación en el mismo sentido (en incremento o decremento) de 1,5 mmHg en la medida de la PIO.

El desacuerdo entre investigadores en cuanto al algoritmo de corrección válido inclina a algunos autores a intentar aplicar nuevas tecnologías que puedan permitir al clínico medir con una exactitud aceptable la PIO sin tener que confiar en un algoritmo de corrección. Un ejemplo sería el tonómetro dinámico de contorno o el tonómetro de Proview¹⁵⁰.

En la actualidad encontramos gran cantidad de estudios que pretenden esclarecer el verdadero papel del espesor corneal central (ECC). Algunos concluyen que sujetos con ECC menores y PIO elevada poseen mayor riesgo de desarrollar glaucoma. Se identifica como factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto en sujetos hipertensos oculares un ECC menor^{151,152}.

4.3.4. Estudio funcional del daño glaucomatoso

4.3.4.1. Perimetría automatizada convencional

Han sido muy diversas las maneras con las que se ha definido el campo visual, para Traquair es “aquella porción del espacio en la que los objetos son visibles simultáneamente, al mantener la mirada fija en una dirección”¹³⁶, según Dubois-Poulsen es “el conjunto de puntos en el espacio que un ojo inmóvil puede abarcar”¹⁵³ y para Pérez-Llorca sería “el espacio dentro del cual todo lo que emite o refleja fotones con la intensidad adecuada hacia un observador, con la mirada fija, es visto”¹⁵⁴

La existencia del campo visual se conoce desde la antigüedad, se dice que Hipócrates diagnosticó hemianopsias y escotomas centrales. El físico francés Mariotte describió la mancha ciega en el siglo XVII, mientras que Young y Purkinje describieron y midieron los límites del campo visual a comienzos del XIX. El primer uso clínico del campo visual lo realizó Von Graefe en 1850, descubriendo la existencia de escotomas paracentrales mediante la utilización de una hoja de papel con líneas radiales y manchas que servían como estímulo, empleándolo en el seguimiento de los pacientes sometidos a cirugía. Bjerrum introdujo la pantalla tangente en 1889 y midió el alcance periférico del campo visual para detectar defectos o escotomas en la zona central. Todavía hoy en día, los típicos escotomas arcuatos vistos en pacientes con glaucoma llevan su nombre. El campo visual se extiende 50 grados en la zona superior, 60 grados nasal, 70 grados en la zona inferior y 90 grados por el lado temporal.

El término de perimetría se refiere a la medida del campo visual sobre una superficie curva y ha venido a sustituir al término de campimetría en la práctica clínica. Los primeros perímetros eran perímetros en arco, los cuales, al igual que la pantalla tangente, usaban pequeños objetos redondos como objetivos de los test. El desarrollo del perímetro de proyección hemisférica de Goldmann en 1945, dio paso a la era moderna de la perimetría cinética cuantitativa. El paciente mira dentro de una cúpula blanca, se le hace fijar la vista en un punto central y se le mueven pequeños objetivos blancos desde la periferia hacia el punto de fijación a lo largo de varios meridianos del campo visual. Cuando el paciente detecta el estímulo presiona un botón, de esta manera, se pueden delimitar las áreas de visión (isópteras) para varios tamaños y luminancias de los objetivos.

La tecnología informática se empezó a combinar con los test de campo visual a mediados de los años 70 y así aparecieron los primeros aparatos de perimetría automatizada, el campímetro televisión de Lynn y Tate, el Octopus de Fankhauser y el Competer de Hejil y Krakau¹⁵⁵.

La perimetría estática es la más apropiada y la habitualmente utilizada en la perimetría automatizada (PA). En ubicaciones estacionarias o fijas del campo visual, se presentan estímulos de corta duración (unos 200 milisegundos) y el paciente aprieta un botón cuando lo percibe. Existen básicamente dos tipos de estrategias: *Test supraumbrales* en los que el perímetro detecta la capacidad del paciente para ver o no ver un estímulo (estrategia de screening o detección) y *Test umbrales* que se caracterizan porque determinan en cada punto la sensibilidad de la retina. La sensibilidad visual para detectar la luminancia del estímulo se expresa en decibelios (dB) y

los resultados se presentan generalmente en forma gráfica según una escala de grises, donde las áreas de baja sensibilidad se expresan en tonos más oscuros.

En 1979, Kampik y col.¹⁵⁶ demostraron la superioridad del perímetro automatizado “Octopus” con respecto a la perimetría manual (tipo Goldmann) en la detección de escotomas relativos en el glaucoma, permitiendo un mejor seguimiento de la enfermedad.

Schmied¹⁵⁷ encontró en su estudio con pacientes glaucomatosos, que la PA no sólo era más sensible que la manual en la detección de defectos campimétricos, sino que los defectos presentaban una mayor superficie de extensión.

En la década de los 80 fueron surgiendo nuevos perímetros automatizados, incluso algunos que no se llegaron a comercializar. Al mismo tiempo, iban incorporando complejos paquetes estadísticos con la misión de facilitar el análisis y la interpretación de los resultados del campo visual de una forma cuantitativa. Así, se desarrollaron algoritmos como los índices globales o los mapas probabilísticos, los cuales favorecían la detección de perimetrías alteradas que se encontraban en el límite entre lo normal y lo patológico.

La perimetría automatizada convencional recurre a la medición del umbral de luz entre los diferentes puntos perimétricos. Inicialmente, se calcularon los valores a partir de los cuales se podía comenzar a pensar en una pérdida de sensibilidad patológica, basándose en el concepto de que la variabilidad de los umbrales de sensibilidad a lo largo del campo visual era constante, y que la distribución de la variabilidad fisiológica en la población

normal, seguía un modelo gaussiano. De esta manera se estableció un descenso de sensibilidad de 5dB como un criterio de daño glaucomatoso en cualquiera de los puntos explorados del campo visual¹⁵⁸.

Schwartz y Nagin¹⁵⁹, aceptando este planteamiento, desarrollaron los primeros mapas probabilísticos de interpretación de resultados.

Posteriormente, se profundizó en el conocimiento de las características del campo visual en la población normal, lo que determinó el desarrollo de nuevos mapas probabilísticos¹⁶⁰ a partir de los cuales se fueron estableciendo criterios clínicos que permitían definir un campo visual como alterado. Así Katz y col.¹⁶¹ establecieron como criterio de anormalidad perimétrica la existencia de tres puntos contiguos, no situados en la periferia, de 5dB de desviación, con al menos uno de ellos mayor de 10dB, con el que obtenían unos valores de sensibilidad y especificidad en pacientes glaucomatosos del 92% y 84% respectivamente.

Caprioli y col.¹⁶² en 1991, realizaron un estudio en profundidad de los mapas probabilísticos, que les llevaron a definir unos criterios de defecto campimétrico que ofrecían un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, dando como patológico un grupo de tres o más puntos con una $p < 5\%$, o de dos puntos con una $p < 1\%$, en ambos casos fuera de la corona marginal y de los polos de la mancha ciega. Además establecieron una escala de severidad. Junto con los mapas probabilísticos se diseñaron otros algoritmos perimétricos como son los índices globales del campo visual. Así Katz y col.¹⁶¹ establecieron que un descenso de la DM con una $p < 0,05$ a $0,001$ y/o DSPC con una $p < 0,05$ a $0,001$ eran criterios perimétricos de patología. Estos criterios tienen en

pacientes glaucomatosos, una especificidad entre el 84% y 94% y sensibilidades entre el 68% y 91%, dependiendo del límite de probabilidad seleccionado.

La PA ha ido sustituyendo progresivamente a la perimetría manual en la práctica clínica, debido al aumento de la precisión, reproducibilidad y fiabilidad de los resultados, consiguiendo así una superioridad en la detección de defectos glaucomatosos del campo visual¹⁶³.

Una de las primeras estrategias diseñadas para reducir el tiempo y la fatiga visual fue el programa Fastpac que usa saltos de 3dB y recorre el umbral sólo una vez, con lo que se reduce el tiempo de realización en un 36%, pero hay una disminución artificial de la profundidad de los defectos y una mayor variabilidad intratest^{164,165}.

Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA):

La exploración perimétrica SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm, Algoritmos Suecos de Umbrales Interactivos), introducida en 1997 por Bergtsson y col., permite reducir notablemente el tiempo de exploración respecto a los algoritmos de exploración de umbral completo, manteniendo la calidad de la prueba^{166,167}.

Así, el número de estímulos presentados al individuo es menor, y el tiempo de ejecución se reduce hasta un 50% en la estrategia tipo SITA Standard, o incluso un 70% si se realiza un SITA Fast. De cualquier modo, el tiempo de exploración depende de la severidad del defecto perimétrico, estableciéndose una correlación positiva entre ambas variables.

Bergtsson^{166,167} introdujo en 1997 la estrategia SITA que reduce el tiempo entre un 50% (SITA standard) y un 70% (SITA fast), intentando preservar la calidad de la información que aportan las estrategias de umbral. El número de estímulos presentados se reduce en un 29% en campos normales y en un 26% en glaucomas. Esta reducción de tiempo se consigue combinando una serie de técnicas como evaluación de la información de los puntos circundantes, información sobre los valores de umbral esperados por edad y por punto, tanto para glaucomas como para normales, eliminación de los 10 puntos reexaminados para valorar fluctuaciones a corto plazo, cambios en cómo son determinados los falsos positivos y negativos, cambios en los pasos de la prueba y el uso de la máxima probabilidad para estimar los valores de umbral^{166,168}.

Hay dos tipos de SITA, el SITA Standard y el SITA Fast, este último más corto, viene a durar aproximadamente la mitad que la estrategia Fastpac del perímetro Humphrey Field Analyzer.

Existe una fuerte correlación estadísticamente significativa entre la DM y los otros índices usando las estrategias SITA en comparación con la Fastpac. En ambos casos los tiempos de las pruebas aumentan más cuanto mayor es el defecto del campo visual. Los defectos glaucomatosos del campo visual aparecen, en general, con menor profundidad usando los algoritmos SITA, en relación a la estrategia umbral completo, pero en las tres el tamaño de los defectos es similar.

Las estrategias SITA, tienen una reproducibilidad al menos tan buena como las demás, y presentan una sensibilidad y especificidad similar a la

estrategia umbral completo para cada edad, por lo que pueden ser útiles para detectar defectos glaucomatosos con perimetrías de menor duración¹⁶⁷.

4.3.4.2. Perimetría automatizada de longitud de onda corta

La enfermedad glaucomatosa produce una discromatopsia adquirida principalmente en el espectro azul-verde y azul-amarillo (defectos tritanópsicos) de la escala colorimétrica.

Ya en 1971, Lakowski y col.¹⁶⁹ informaron de la discromatopsia adquirida en pacientes glaucomatosos y la relacionaron con el grado de severidad de la alteración campimétrica. Algunos años más tarde, los mismos autores detectaron alteraciones en la visión del color, particularmente en el eje azul-amarillo, en pacientes hipertensos oculares que posteriormente desarrollarían defectos campimétricos¹⁷⁰.

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 nuevo procedimiento perimétrico.

La PALOC fue diseñada con el objeto de aislar y medir la actividad de las células ganglionares sensibles a estímulos de longitud de onda corta, dañadas precozmente en la enfermedad glaucomatosa y responsables de la discromatopsia adquirida. Bajo este concepto se desarrolló un nuevo perímetro con características técnicas especiales¹⁷¹.

Para su realización se utiliza una cúpula de color amarillo, de alta luminancia (100 cd/m^2) conseguida en el Humphrey Field Analyzer mediante la interposición de un filtro (530 nm-cutoff-filtered, 315 apostilb) en las fuentes luminosas de la hemiesfera. Mediante otro filtro, se puede realizar una estimulación retiniana selectiva de color azul, de 440 nm. El tamaño empleado es el V, y la duración del estímulo es 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 36dB.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que las pérdidas campimétricas mostradas por medio de la PALOC son significativamente mayores a las que aparecen en la perimetría automatizada convencional^{172,173,174}.

En hipertensos oculares, el daño glaucomatoso puede ser detectado por la PALOC entre 3 y 4 años antes de su aparición en la Perimetría Automatizada^{175,176}.

Otros estudios¹⁷⁷ detectaron una elevada correlación lineal entre el estudio de la CFNR y la PALOC en ojos con hipertensión intraocular, lo cual refuerza la capacidad diagnóstica de la PALOC en fases incipientes de la enfermedad. Además estableció los criterios óptimos para definir alteraciones perimétricas en la PALOC, considerando patológico un grupo de cuatro puntos con un nivel de probabilidad menor del 5% y/o tres puntos con un nivel de probabilidad menor del 1%. Con estos criterios se consigue una alta especificidad (95%) y sensibilidad (75%).

Dado que la presencia de defectos glaucomatosos iniciales en la PA convencional se asocia a una pérdida ya importante de elementos neuronales, la finalidad de la PALOC es detectar qué sujetos sospechosos de glaucoma desarrollarán daño en el campo visual, para instaurar un tratamiento con la mayor precocidad posible.

La estrategia SITA para PALOC, que consigue resultados similares o mejores en relación a la estrategia de umbral completo, con una reducción notable de la variabilidad y del tiempo de realización^{179,180}.

La nueva versión de SITA para PALOC se puede usar hasta en casos moderados de glaucoma ya que ha aumentado su rango dinámico en 4dB. Debido a que se ve afectada por la transparencia de los medios oculares, esta perimetría debe analizarse mediante el mapa de desviación patrón, la desviación estándar de patrón y la prueba de hemicampo glaucomatoso.

Limitaciones de la PALOC:

- 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 buena colaboración¹⁸¹.

- 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.

4.3.4.3. Perimetría de duplicación de frecuencia

La Perimetría de Duplicación de Frecuencia (PDF) es una técnica perimétrica diseñada para la detección rápida y eficaz de la pérdida del campo visual que se produce tanto en el glaucoma como en otras enfermedades oculares¹⁸³.

El fenómeno de duplicación de frecuencia ocurre cuando una rejilla sinusoidal (franjas claras y oscuras) de frecuencia espacial baja (0,25 ciclos por grado), pasa por un centelleo contra fase de frecuencia temporal alta (25 Hz), es decir, las barras claras se oscurecen y las oscuras se aclaran, alternando cada 20 milisegundos. Debido a que la frecuencia de barras claras y oscuras del estímulo empleado parece ser dos veces más alta que el número real de barras, este fenómeno se ha llamado de “duplicación de frecuencia”. Fue descrito por primera vez por Kelly¹⁸⁴ y se refiere a la apariencia del estímulo empleado bajo estas condiciones (*Figura 3*).

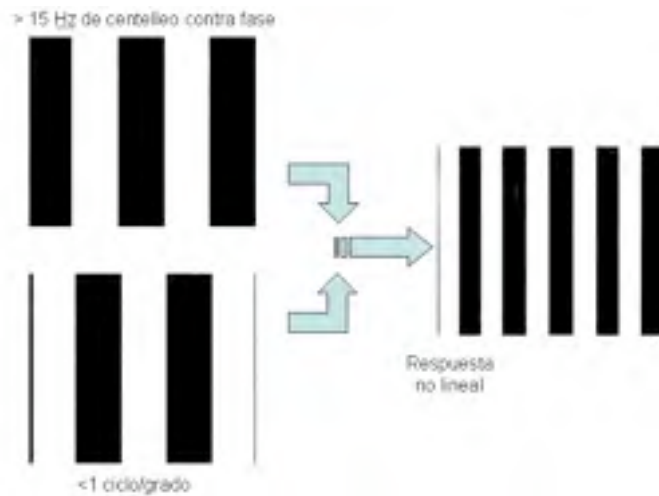


Fig. 3. Fenómeno de duplicación de frecuencia por el que el número de barras claras y oscuras parece ser el doble del real.

Este fenómeno se debe a las diferencias en las características de los dos tipos de células ganglionares existentes: las células magnocelulares y las parvocelulares. Las células parvocelulares (células P), responden a frecuencias espaciales altas (detalles u objetos más pequeños) y frecuencias temporales bajas (presentaciones fijas de estímulo y bajo índice de centelleo) y son responsables del procesamiento de la visión del color, agudeza visual y formas.

El estímulo de la PDF, se pensaba que actuaba preferentemente sobre las células ganglionares retinianas magnocelulares (células M), que participan en la detección del movimiento y centelleo rápido o del cambio de luminancia (con respuesta no lineal al contraste) ¹⁸³.

Las células M que presentan este tipo de respuesta, se llaman células M_y y representan una pequeña parte del número total de células M

(aproximadamente el 15% del total de células M y del 2 al 5% del total de las células ganglionares). Es esta respuesta no lineal al contraste, la que se considera que produce la aparente duplicación de frecuencia^{186,187,188,189}.

White y col.¹⁹⁰ apuntaron que no encontraban evidencia de la existencia de células My en el sistema visual de los primates, y sugieren que la PDF sería una prueba de sensibilidad al contraste para la vía de células magnocelulares.

La PDF es una prueba de exploración del campo visual rápida, fácil de realizar, con baja variabilidad y poco susceptible a la influencia de la transparencia de los medios ópticos.

Existen dos aparatos comercializados para la realización de la perimetría de duplicación de frecuencia:

1) Welch Allyn/Humphrey Zeiss FDT: Dispone de una estrategia supraumbral (test C-20-1), y dos estrategias de detección de umbrales (C-20-5 y N-30).

2) Humphrey Matrix: Dispone de varios algoritmos similares a la perimetría Humphrey convencional, de la que mantienen sus nombres y los mapas de presentación, de modo que se puede elegir entre varios test de screening o supraumbrales (N-30 y 24-2) y estrategias para detección de umbrales (24-2, 30-2, N-30, 10-2 y para la mácula) (*Figura 4*).



Fig. 4. A la izquierda: Perímetro de duplicación de frecuencia Welch Allyn/Humphrey Zeiss. A la derecha: Perímetro de duplicación de frecuencia Humphrey Matrix.

La PDF ha evidenciado una sensibilidad similar a la mostrada por la perimetría convencional, presentando una elevada correlación con los parámetros papilares en sujetos glaucomatosos. La especificidad es excelente, hecho que unido a la posibilidad de realizar estrategias exploratorias cortas, le confieren un valor adicional en su empleo como prueba de despistaje¹⁹¹.

La PDF presenta una serie de limitaciones:

- La sensibilidad diagnóstica es relativamente inferior a la perimetría convencional en los defectos incipientes del campo visual.
- Se desconoce la distribución topográfica de los defectos del campo visual y su relación con las áreas estructurales del nervio óptico.
- En la actualidad no se sabe su capacidad 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 visual¹⁹².

4.3.4.4. Electrorretinograma (ERG) y Potenciales Evocados Visuales (PEV)

La electrorretinografía intenta valorar la pérdida de la función retiniana, registrando el potencial de acción producido por la retina cuando se estimula con una fuente de luz de intensidad adecuada. El registro se realiza mediante un electrodo activo incrustado en una lente de contacto colocada sobre la córnea del paciente, o un electrodo de oro colocado en el párpado, y un electrodo de referencia colocado en la frente del paciente. Después, se amplifica el potencial entre los dos electrodos y se transmite la respuesta a un osciloscopio. La respuesta normal es bifásica.

Una variante del electroretinograma clásico es el ERG patrón (ERG-P), que recurre a patrones estructurados (cuadrados, barras o sinusoides) en los que se alterna el blanco y el negro manteniendo la misma luminancia. Esta variante registró una reducción en los pacientes glaucomatosos, que presentaban un ERG convencional (tipo Flash) normal. El ERG flash registra la respuesta global de todas las capas externas o distales de la retina y por lo tanto valora la actividad desde los fotorreceptores hasta las células de Müller, mientras que el ERG-P cuantifica la función de las células ganglionares¹⁹³.

En la señal del ERG-P hay dos componentes distintos, el componente P1 (luminancia dependiente), generado por los elementos nerviosos de la retina distal, y el componente N2 (contraste dependiente), producido por los

elementos nerviosos de la retina interna. Esto implica que los procesos que dañen a las células ganglionares y /o fibras nerviosas ópticas afectarán sólo al componente N2, mientras que los procesos de la retina externa afectarán a ambos componentes¹⁹⁴⁻¹⁹⁵.

Existe una relación entre la atrofia de las células ganglionares y fibras nerviosas, y el glaucoma, implicando una mayor alteración del componente N2 respecto al componente P1 en esta enfermedad¹⁹⁵.

La amplitud del ERG-P está relacionada con el número de células ganglionares funcionantes a nivel retiniano, por lo que en ojos glaucomatosos se ha observado una disminución de la misma.

Se ha demostrado una correlación significativa entre la amplitud del ERG-P, la pérdida del ANR¹⁹⁶⁻¹⁹⁷, y las alteraciones campimétricas en sujetos glaucomatosos. La amplitud del ERG-P disminuye al aumentar las pérdidas campimétricas, (incluso pueden aparecer alteraciones en el ERG-P cuando no hay defectos del campo visual)¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

Los potenciales evocados visuales (PEV) recogen la actividad bioeléctrica del córtex visual primario:

- **PEV-flash:** Se observa una disminución de la amplitud y aumento de la latencia en los componentes positivos del trazado en sujetos con glaucoma. Good y col.²⁰¹ estiman que los PEV-flash están más indicados para el estudio del glaucoma que los de estimulación estructurada por la menor necesidad de medios transparentes y por evidenciar más fácilmente los defectos glaucomatosos.

- **PEV con iluminación estructurada:** Recogen un potencial que se puede originar en las capas internas de la retina, en concreto, en las células ganglionares. Como hay gran variabilidad en los valores de amplitud, se valoran los cambios de latencia en los trazados.

Estudios histopatológicos han demostrado que aunque en el glaucoma se afectan todos los tipos de células ganglionares, el daño inicial se produce en las células ganglionares magnocelulares perifoveales, es decir, las células que detectan el movimiento y los cambios de contraste^{202,203}.

Fernández Tirado y col.²⁰⁴ mostraron la existencia de una fuerte relación entre la amplitud de la onda P100 en el PEV y la DM del campo visual. Esta relación era algo menor para la latencia del componente N95 del ERG-P.

4.3.5. Estudio estructural del daño glaucomatoso

Básicamente, existen dos vertientes de estudio para valorar el daño estructural producido por el glaucoma. Una se centra en el estudio de la morfología de la cabeza del nervio óptico y otra se dedica a valorar el estado de la CFNR.

La valoración de los parámetros morfológicos de la cabeza del nervio óptico constituye un pilar básico en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, clásicamente esta exploración dependía exclusivamente de la observación funduscópica, directa e indirecta, y de la descripción clínica. Las fotografías de papila permitieron documentar el estado del nervio óptico para el control evolutivo, y posteriormente las estereofotografías permitieron la valoración

tridimensional de las papilas. Estas técnicas de análisis morfológico permiten realizar mediciones directas, como diámetro papilar, diámetro de excavación y grosores de anillo neuroretiniano. Pero tienen limitaciones ya que precisan exploradores con gran experiencia, y se ven influenciadas por la subjetividad del observador (variabilidad interobservador).

Con el fin de reducir o evitar estos inconvenientes, en los últimos años se ha centrado gran interés en la búsqueda de técnicas más precisas y con menor dependencia del explorador que proporcionen mayor reproducibilidad.

Se estima que en la retina humana existen de 1 a 1,2 millones de fibras nerviosas, formadas por axones de células ganglionares, que convergen en la papila para formar el nervio óptico. Estas fibras constituyen la CFNR y discurren por la retina interna por debajo de la membrana limitante interna. Típicamente, las fibras de las mitades retinianas superior e inferior no cruzan nunca la línea media. El estudio de la capa de fibras ha sido y continúa siendo una pieza clave en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, presentando algunas ventajas con respecto a otras técnicas diagnósticas.

Numerosos estudios han encontrado que los defectos en la CFNR anteceden a las alteraciones en el campo visual^{6,205,206,207,208}. Existen diversas técnicas para el análisis de la CFNR, con diferencias entre ellas que les confieren una serie de ventajas y desventajas (*tabla 3*).

Técnica	Ventajas	Limitaciones
Oftalmoscopia	Equipo necesario mínimo. Fácil de realizar.	Difícil si medios no transparentes. La CFNR es difícil de observar en fondos poco pigmentados.
Fotografía monocromática de la CFNR	Los defectos de la CFNR son fáciles de detectar.	Requiere un fotógrafo cualificado y dilatación pupilar.
Láser confocal de barrido (HRT)	No requiere gran midriasis. Sencilla, rápida y cómoda. Puede realizarse con medios poco transparentes.	Requiere delimitación manual del contorno de área papilar. El espesor de la retina no es una medida real de la CFNR.
Tomografía óptica de coherencia (OCT)	No precisa gran midriasis. Diferencia capas de la retina con alta resolución. Tiene correlación con la histología conocida.	La resolución puede no ser lo suficientemente buena como para detectar cambios.
Polarimetría láser (GDx VCC)	Sencillo, rápido y cómodo. No exige medios perfectamente claros.	No correlación histológica. Compensación corneal no siempre completa.

Tabla 3. Técnicas utilizadas para el estudio de la CFNR, con sus ventajas y limitaciones.

En ojos que pasan de hipertensos oculares a glaucomatosos se ha visto que los cambios en la CFNR son más frecuentes que las alteraciones

morfológicas papilares²⁰⁵, por tanto, la evaluación de la CFNR puede ser más sensible para predecir futuras alteraciones en el campo visual que la evaluación de la morfología de la cabeza del nervio óptico, e incluso, puede ser capaz de predecir mejor el daño que el cociente excavación/disco^{6,208}.

4.3.5.1. Oftalmoscopia y biomicroscopia funduscópica

La valoración papilar mediante oftalmoscopia, directa o indirecta, ha sido una herramienta fundamental para el diagnóstico y seguimiento evolutivo del glaucoma. Ésta debe ir enfocada a la detección de anomalías asociadas al glaucoma como son el adelgazamiento del anillo neuroretiniano, las áreas de atrofia parapapilar, las muescas, las hemorragias peripapilares, la relación excavación-disco o las asimetrías entre ambos ojos. Dado que la documentación de los hallazgos se basa en descripciones clínicas o dibujos papilares, esta prueba posee escaso valor en el seguimiento y se halla muy condicionada por la experiencia del explorador.

- **Oftalmoscopia directa:** Es el método más antiguo y sencillo de examen de las estructuras del fondo de ojo (ya era utilizado por Von Helmholtz en 1850). La luz del oftalmoscopio ilumina directamente el fondo de ojo a través de la pupila, alcanzando una magnificación de unas 15 veces en el ojo emétrope. Tiene desventajas: la imagen es monocular, es difícil examinar regiones periféricas y limita mucho el examen cuando los medios no son transparentes.

- **Oftalmoscopia indirecta:** Introducida en 1947 por Schepens. La iluminación del fondo de ojo debe ser independiente del eje visual para evitar los reflejos de la córnea y otros medios ópticos. Debe incorporarse una lente condensadora para compensar el poder dióptrico del ojo, y dependiendo de esta lente se obtendrá un campo de visión de 30 grados o mayor. Produce una imagen estereoscópica e invertida del fondo de ojo, pero la imagen de la papila es demasiado pequeña.

- **Biomicroscopía funduscópica:** La exploración con lámpara de hendidura puede realizarse con lentes con contacto o sin contacto.

Biomicroscopía funduscópica con lente sin contacto: Clásicamente se ha realizado con la lente de Rubí, de la que están provistas casi todas las lámparas de hendidura. Se obtiene una imagen recta con alta magnificación y gran detalle, pero sólo se observa un pequeño campo y requiere un gran acercamiento corneal de la lente para obtener una adecuada imagen. Las lentes más comúnmente utilizadas son las esféricas de 60, 70 y 90 dioptrías, proporcionando mayor campo las de mayor poder dióptrico.

Biomicroscopía funduscópica con lente con contacto: Existen varios tipos de lentes pero la de tres espejos de Goldmann es la más utilizada. Tiene una lente central para la visualización directa del FO, pero la instilación de gotas anestésicas y colirio viscoso (como la metilcelulosa) para su acoplamiento sobre la córnea, hace que sea una técnica más incómoda.

4.3.5.2. Fotografía ocular

Con el fin de obtener imágenes más precisas del nervio óptico y de otras estructuras retinianas, se introdujo el uso de la fotografía. Las fotografías en color permiten apreciar mejor los detalles papilares e incluso pueden ser evaluadas tridimensionalmente si han sido realizadas estereoscópicamente, bien de manera secuencial o simultánea²⁰⁹. 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. Esta técnica permite evaluar el posible cambio producido en exploraciones sucesivas. Las características papilares que no hayan variado no presentarán tridimensionalidad, mientras que las diferencias serán percibidas como relieve, tanto más acentuado cuanto mayor haya sido el cambio.

El desarrollo de la fotografía funduscópica ha permitido la aparición de técnicas cuantitativas como la planimetría computerizada que aporta objetividad y reproducibilidad.

4.3.5.3. Planimetría

Las técnicas planimétricas permiten realizar un estudio de las características bidimensionales de la papila. Las mediciones se pueden realizar sobre una imagen magnificada mediante un proyector (de diapositivas), o tras la digitalización de la imagen en un programa de análisis. Sobre estas imágenes se pueden realizar: Mediciones directas, (diámetros de papila y

excavación, grosores del anillo neuroretiniano y del calibre de los vasos retinianos), y mediciones de área (área papilar, de excavación y de ANR total y por sectores). Estas últimas requieren programas de análisis de imagen para el cálculo de la superficie de polígonos irregulares.

Las ventajas con respecto a analizadores de imagen, como el láser confocal de barrido (HRT), son que los análisis planimétricos pueden ser realizados por cualquier oftalmólogo que disponga de retinógrafo, y que la medición del ANR puede ser más exacta con la planimetría que con el HRT, ya que este puede incluir los vasos dentro del ANR obteniendo espesores falsamente aumentados²¹⁰.

Estas técnicas aumentan la precisión y la reproducibilidad intraobservador, aunque esta es menor en el caso de que la evaluación sea realizada por diferentes operadores²¹¹.

Airaksinen y col. evidenciaron que el parámetro que guardaba una mejor correlación con la integridad del nervio óptico era el área de ANR, encontrando una relación estadísticamente significativa entre el área del ANR y otros parámetros de función visual²¹².

4.3.5.4. Fotográfica monocromática de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

El primero en utilizar técnicas de exploración de la CFNR fue Vogt, ya en 1910²¹³.

Se basa en el principio de reflectancia espectral que hace referencia al porcentaje de luz reflejada por una estructura en una región determinada del espectro luminoso.

Para hacer las fotografías se usa una luz muy brillante con una longitud de onda de aproximadamente 490 nm y película fotográfica en blanco y negro de baja sensibilidad y alta resolución. También se pueden realizar con un retinógrafo conectado a un cuerpo de cámara digital, lo que facilita su almacenamiento posterior. Debido a que el interior del ojo apenas está iluminado (porque se usa un filtro de longitud de onda corta), el enfoque se consigue fijándose en los grandes vasos retinianos.

Mediante oftalmoscopia es posible visualizar la CFNR, especialmente si se utiliza luz aneritra. Debe realizarse bajo midriasis, con lente de Goldmann o lente de +78 D o +90 D. Bajo iluminación con luz verde se pueden poner de manifiesto las fibras como finas estriaciones de la retina interna que surgen del nervio óptico hacia retina periférica. En ojos normales la visualización es mejor en la parte temporal inferior de la retina, seguida de la región temporal superior, nasal superior y nasal inferior, hecho que se relaciona con la distribución del anillo neuroretiniano, calibre de arteriolas retinianas, localización y características de la foveola y morfología de la lámina cribosa. Por diferencias en el espesor, se distingue mejor en las proximidades del disco y peor en retina periférica.

Con la edad existe una pérdida fisiológica de 3000 a 5000 fibras por año, lo cual supone una disminución de 0,2 micras en espesor de la CFNR²¹⁴.

Esto, asociado a menor transparencia de medios, dificulta esta exploración en sujetos mayores.

Mediante un láser confocal de barrido se pueden obtener imágenes de la CFNR de alta calidad en formato digital. La *oftalmoscopia con láser de barrido* (SLO) requiere dilatación pupilar y permite conseguir fotografías de forma rápida con alta resolución que se pueden almacenar en un ordenador. El equipo necesario es caro, pero evita revelados y las imágenes se pueden evaluar en el instante de captarlas (*Figura 5*).



Figura 5 Láser confocal de barrido de Rodenstock.

En los ojos sanos se pueden ver las estriaciones del haz arciforme superior, inferior, y el haz papilomacular y nasal con su reflejo blanco plateado y brillante saliendo del nervio óptico²¹⁵.

En los ojos con glaucoma podemos encontrar los siguientes patrones en la CFNR:

a) Defecto localizado en cuña: Se observan como zonas con ausencia de estrías, en forma de cuña, cuyo ancho debe superar el diámetro de una vena en el borde de la papila, se observa en 1/3 de los casos y pueden evolucionar al aumento de tamaño o permanecer estables con la aparición de defectos en otras zonas.

b) Atrofia difusa: Es la desaparición de la estriación brillante de la CFNR, que se puede observar hasta en el 50 % de los casos de glaucoma.

c) Atrofia difusa más defecto en cuña: Se observa en 1/6 de los casos.

Si en pacientes sospechosos de glaucoma las alteraciones en la CFNR anteceden en 5 ó 6 años a la aparición de defectos en los campos visuales⁶, esta exploración tendría un elevado valor predictivo positivo en el diagnóstico de la enfermedad, lo que implicaría el inicio de tratamiento glaucomatoso ante la aparición de defectos significativos de las fibras nerviosas (*Figura 6*).

Airaksinen y Alanko observaron que el 83% de los casos de glaucoma incipiente presentaban defectos en la CFNR, mientras que sólo en el 42% había un cociente excavación/disco alterado²⁰⁸.

Diversos estudios evidencian que la evaluación de la CFNR es más sensible para predecir futuras alteraciones en el campo visual que la evaluación de la morfología de la cabeza del nervio óptico, e incluso, que es capaz de predecir mejor el daño que el cociente excavación/disco^{6,208}.

En nuestro servicio, Calonge y Honrubia^{216,217} en sus estudios sugirieron que la técnica posea una elevada fiabilidad, sensibilidad (100% de defectos observados en ojos glaucomatosos), especificidad (90,2%), precocidad, bajo coste, rapidez y constituía una prueba no traumática. Como inconveniente mayor destacaron el elevado número de fotografías no valorables (31,9%), porcentaje ligeramente superior al obtenido por Sommer y col.⁶, que fue del 7% al 9,4%. Se encontraron igualmente diferencias significativas en el número y tipo de defectos entre las diferentes poblaciones estudiadas.

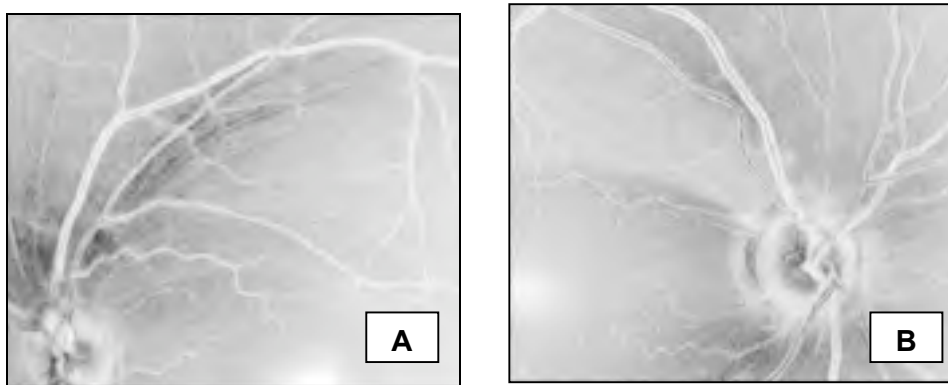


Figura 6. A: Detalle de hendiduras en la capa de fibras nerviosas.

B: Detalle de un sector indicativo de daño glaucomatoso avanzado.

Abecia²¹⁸ realizó un estudio comparando la perimetría computerizada con la CFNR en la hipertensión ocular, encontrando una congruencia de entre el 65,67% y el 85%, entre los defectos de la capa de fibras nerviosas de la retina y los defectos del campo visual, correlacionándose un mayor descenso medio de sensibilidad en el estudio perimétrico, con una mayor intensidad de defectos en el estudio de la CFNR.

González²¹⁹ en un estudio longitudinal prospectivo con un periodo de seguimiento mínimo de cinco años, realizado en pacientes hipertensos

oculares, observó que un 87,8% de los pacientes que desarrollaron defectos campimétricos presentaban defectos en la CFNR cuatro años antes de la aparición de dichos defectos a nivel del campo visual.

Sin embargo, esta técnica presenta como inconvenientes principales que es un método subjetivo y que precisa de gran experiencia por parte del examinador. Con el objeto de aumentar la objetividad de la valoración y mejorar, de este modo, la reproducibilidad, han surgido diversas técnicas de análisis digital que realizan una determinación cuantitativa del espesor de la CFNR midiendo la superficie retiniana sobre un plano de referencia determinado. Entre estas, cabe destacar el HRT, la Tomografía de coherencia óptica (OCT) y la Polarimetría láser (GDx Nerve fiber analyzer).

4.3.5.5. Láser confocal de barrido: HRT

Se trata de un instrumento que permite obtener una reconstrucción tridimensional de la cabeza del nervio óptico a partir de cortes seriados enfocados en diferentes planos.

El Heidelberg retinal tomograph (HRT) o tomógrafo retiniano desarrollado por Heidelberg Engineering, es un láser confocal de barrido que permite cuantificar diversos parámetros morfológicos de la papila. El explorador debe marcar los contornos del disco óptico (*Figura 7*), lo que en teoría podría incrementar la variabilidad externa, sin embargo, estudios comparativos con la planimetría muestran una mayor reproducibilidad del HRT²²⁰.

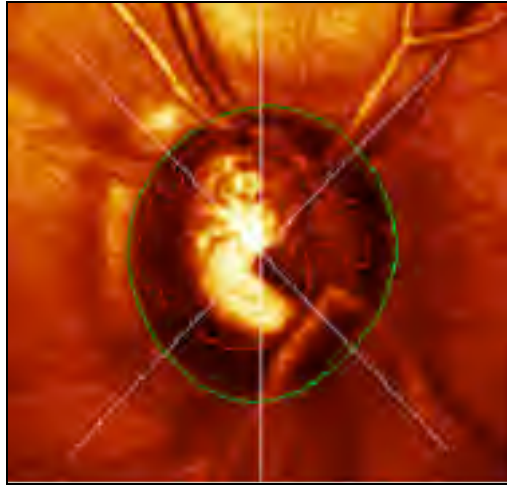


Figura 7. Imagen topográfica papilar. La línea verde corresponde al trazado del contorno papilar delimitado por el explorador.

El modelo más difundido corresponde al HRT II, pero recientemente se ha presentado la versión 3 que mejora el software de captura y análisis de las imágenes, aunque el cabezal de adquisición es el mismo en ambas versiones. El HRT consta de un cabezal, un procesador y un panel de control (*Figura 8.*)



Fig. 8. Heidelberg Retina Tomograph. Izquierda: HRT II. Derecha: HRT3.

El HRT tiene una pieza para el apoyo de frente y barbilla, y un cabezal al cual el paciente dirige su mirada. Posee un anillo de ajuste dióptrico, que se ajusta manualmente. El paciente debe mirar al punto de fijación durante unos segundos para que se puedan adquirir las imágenes de forma correcta. Una vez realizados los barridos, los cortes tomográficos son almacenados en un ordenador para su análisis posterior. Habitualmente no requiere midriasis, aunque es recomendable. Los datos se pueden analizar incluso si se obtienen a través de lentes de contacto o medios moderadamente transparentes, sin embargo, si la transparencia de medios está muy comprometida, se reduce considerablemente la calidad de las imágenes obtenidas.

El principio de la imagen confocal se basa en la utilización de agujeros estenopéicos conjugados. La retina se ilumina a través de un agujero estenopéico, y un segundo agujero estenopéico situado en un plano ópticamente conjugado con el primero, permite pasar únicamente la luz que proviene del punto en que el primero la concentra. Cualquier otro punto que esté situado por delante o por detrás del foco queda extraordinariamente atenuado, dando como resultado gran contraste y 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. Se utiliza un haz luminoso puntiforme (láser diodo rojo de 670 nm) que recorre la retina iluminando cada punto en un corto espacio de tiempo y la luz reflejada por la retina es almacenada (*Figura 9*).

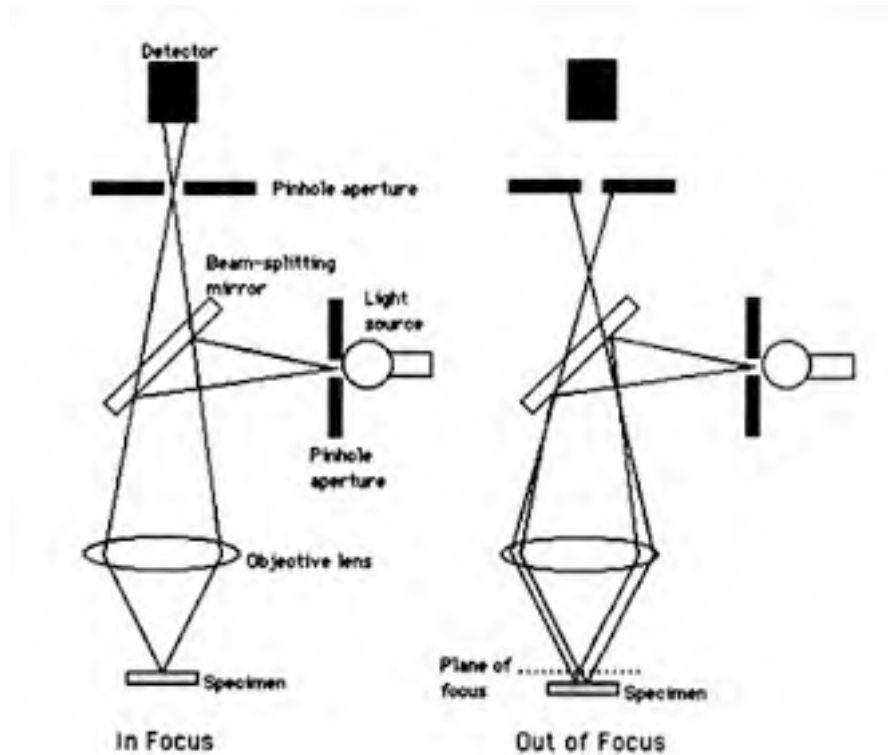


Fig. 9. Vía óptica en un sistema de microscopía confocal.

Al repetir el proceso en toda la zona mediante barridos horizontales sucesivos, se logra construir una imagen de la superficie explorada (*Figura 10*). El aparato realiza automáticamente de 16 a 64 planos equidistantes. Una vez se ha realizado la primera toma de imágenes, se obtienen dos tomas más para mejorar la calidad y reducir los efectos de cualquier mínimo movimiento del ojo o la cabeza durante la adquisición de los cortes, aumentando así la reproducibilidad, sin que existan mejoras significativas con mayor número de análisis²²¹. 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 (*Figuras 10 y 11*). 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.

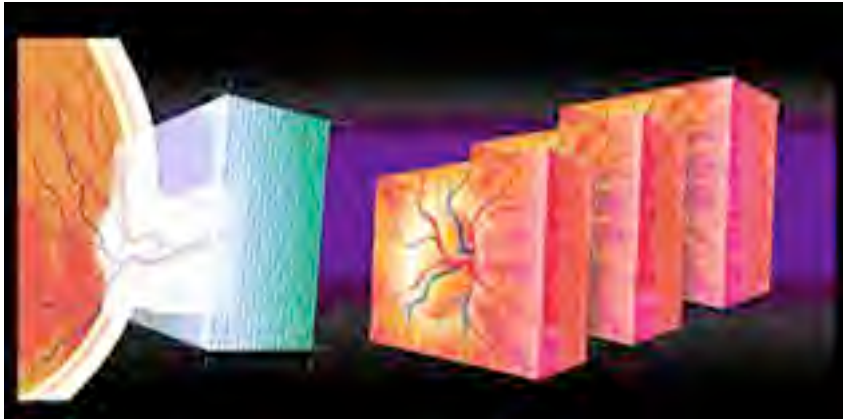


Fig. 10. Reconstrucción tridimensional de la cabeza del nervio óptico a partir de las tres series de cortes tomográficos que realiza el HRT.



Fig. 11. Imagen tridimensional de la papila ofrecida por el HRT.

Una vez presentada la imagen topográfica en dos dimensiones se debe definir manualmente el contorno papilar (*Figura 12*). Para ello se marcan 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 con la ayuda de estereofotografías.

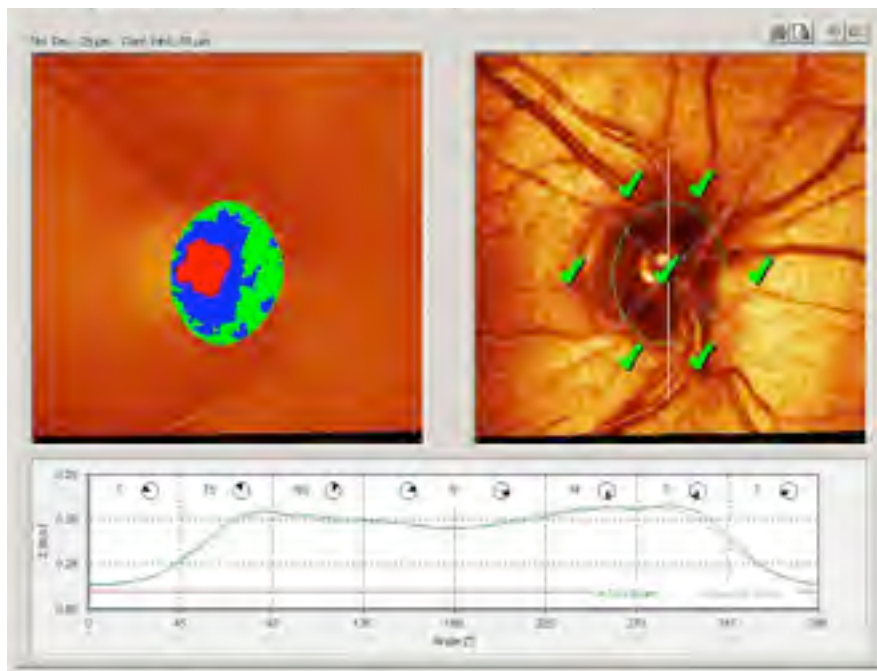


Fig. 12. Sobre la imagen topográfica se debe delimitar el contorno del disco óptico de forma manual.

Tras la definición del contorno papilar, el programa presenta diversos parámetros estructurales del nervio óptico. La medición del tamaño del disco óptico es uno de los parámetros de mayor influencia en la interpretación de los demás resultados. Una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma se debe a la gran variabilidad interindividual en los discos ópticos, por eso, la posibilidad de realizar mediciones objetivas de los mismos, puede aumentar nuestra precisión diagnóstica. El análisis de seguimiento en un mismo paciente 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.

En el HRT II y 3, el plano de referencia para el cálculo de los parámetros papilares, es establecido automáticamente por el programa tras la determinación del contorno papilar pero a pesar de usar el mismo contorno en el seguimiento de un mismo paciente, este plano de referencia puede sufrir variaciones de posición en un mismo nervio óptico a lo largo del tiempo debidas a la edad o a la progresión del daño glaucomatoso. Si el tamaño del disco óptico suponía una dificultad fundamentalmente para el diagnóstico de glaucoma, el plano de referencia supone una dificultad para el seguimiento²²².

Algunos estudios han evaluado la variabilidad entre los distintos planos de referencia calculados para realizar el análisis de los parámetros papilares, y consideran más adecuado, el plano paralelo al plano focal localizado 50 μm por debajo de la altura del contorno retiniano en el sector temporal entre los 350° y 356°²²³. Dicho plano fue definido por Burk y col en el año 2000²²³.

Una clasificación topográfica que incorpora el HRT (versiones 2 y 3) es la regresión de Moorfields, que fue desarrollada en este hospital de Londres²²⁴.

En ella se comparan los valores del área de ANR, tanto global como en los diferentes sectores papilares, con los valores de normalidad incluidos en la base normativa del aparato, corregidos por edad y según el tamaño papilar. De esta manera, si los valores del área de ANR para un sector, se encuentran dentro del intervalo del 95% de la distribución de normalidad, el programa

marca ese sector como normal (color verde). Aquellos valores de ANR que se sitúan fuera del intervalo del 99,9% de la distribución de normalidad se interpretan como un valor de anormalidad (color rojo). Y aquellos valores de anillo situados entre los dos intervalos previos (95% y 99,9%), se interpretan como un valor límite entre la normalidad-anormalidad (color amarillo) (Figura 13).

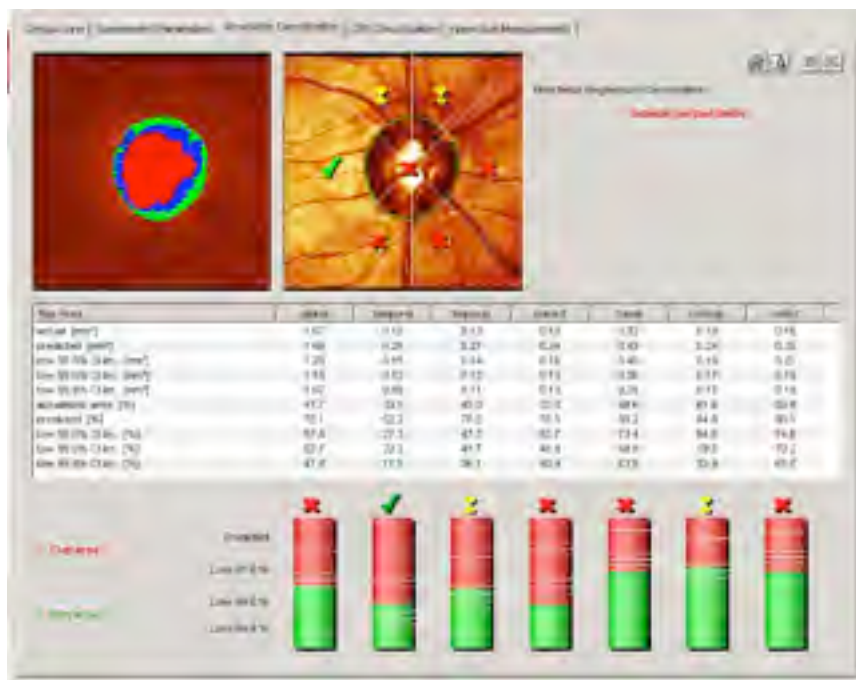


Fig. 13. Clasificación de Moorfields del HRT3.

La versión 3 del HRT además incorpora otra clasificación automática, que no depende del trazado de la línea de contorno ni de ningún plano de referencia. Se trata del Glaucoma Probability Score (GPS), que establece una clasificación de los sectores papilares similar a la que se presenta en la clasificación de Moorfields. Se basa en comparar la morfología de la CFNR

peripapilar y la morfología de la excavación con unos modelos de normalidad y de aspecto glaucomatoso para establecer un valor numérico de probabilidad de glaucoma a nivel global y por sectores papilares (Figura 14).



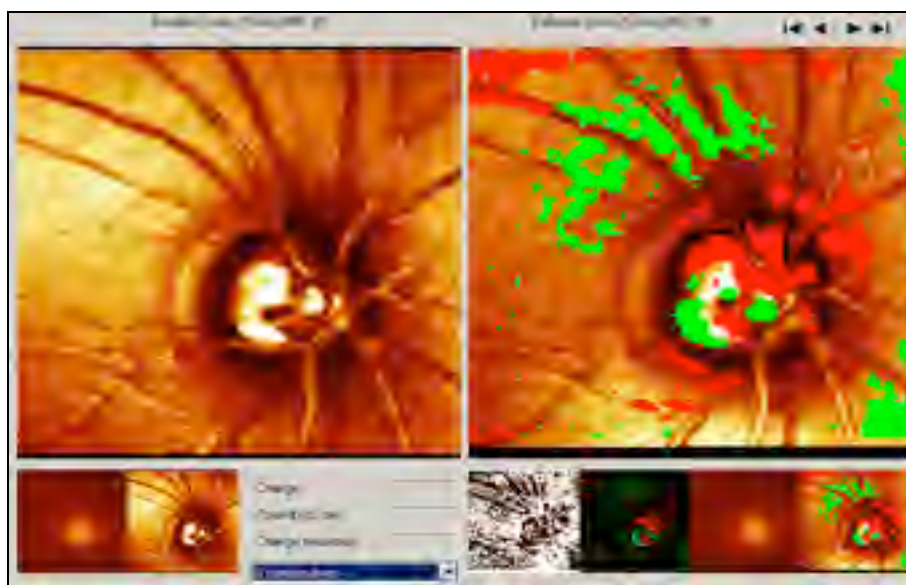
Fig. 14. El Glaucoma Probability Score es una clasificación de la morfología papilar independiente del trazado de la línea de contorno alrededor del disco.

El HRT es 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 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 resultados²²⁵.

Las ventajas del HRT se pueden resumir en que es sencillo y rápido de manejar, es una prueba incruenta que puede realizarse de manera rutinaria en la práctica clínica. Es preciso y reproducible, con una mínima intervención del operador, el aparato calcula los factores de magnificación necesarios para la obtención de resultados. Además presenta datos cuantitativos, que permiten la comparación interindividual de cara al seguimiento de la enfermedad.

El análisis topográfico papilar puede detectar la progresión del daño glaucomatoso (*Figura 15*) antes de que existan pérdidas funcionales detectables, lo que puede mejorar el diagnóstico precoz de la enfermedad o de su progresión, aunque hay que combinar la exploración funcional y estructural a la hora de tomar una decisión diagnóstica.



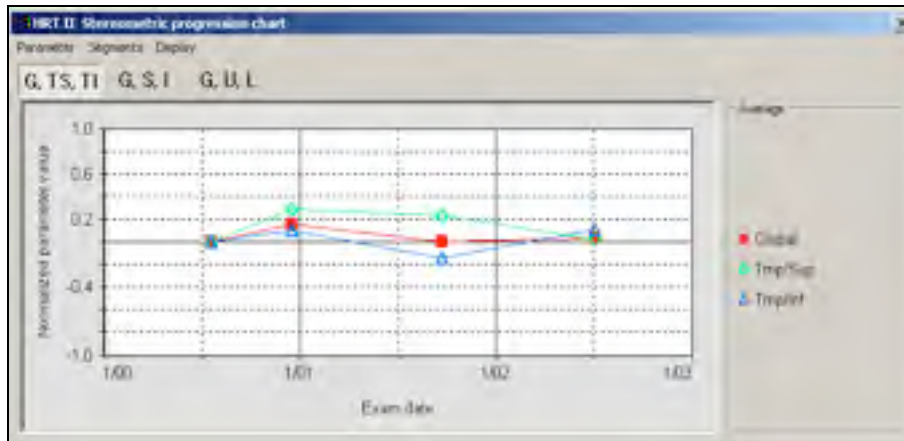


Figura 15. Progresión del daño glaucomatoso papilar representado en escala colorimétrica (A) y en parámetros (B).

4.3.5.6. Tomografía de coherencia óptica: OCT

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) ha revolucionado en los últimos años nuestros hábitos en el diagnóstico de la patología del polo posterior del ojo. Permite estudiar cortes histológicos de la retina in vivo permitiendo analizar las estructuras de la retina posterior, entre ellas la papila óptica y la CFNR. Además, permite analizar las relaciones con las estructuras vecinas como el vítreo y la coroides. De esta forma ayuda al diagnóstico y seguimiento de enfermedades como el glaucoma.

La OCT es un instrumento óptico de gran precisión que proporciona imágenes de cortes transversales de la retina con una resolución axial de menos de 10 micras. basando su funcionamiento en el principio de medición óptica denominado interferometría de baja coherencia (*Figura 16*).

Inicialmente, la OCT se utilizó en el diagnóstico y seguimiento de patologías maculares, como la retinopatía diabética, edema macular quístico,

agujeros maculares o pseudoagujero macular, coroidosis serosa central, degeneración macular asociada a la edad, membranas epirretinianas maculares, síndrome de tracción vitreomacular etc.²²⁶⁻²³⁰

Su aplicación en el campo del glaucoma se ha ido perfeccionando a lo largo de los años, de manera que a principios de la década de 1990 se obtuvieron las primeras tomografías de la CFNR, mediante una OCT adaptada a una lámpara de hendidura, haciendo pasar el haz de luz a través de una lente de 78 dioptrías²³¹. Ese mismo año se publicó el primer trabajo que probaba la reproducibilidad en la medición de la CFNR en sujetos normales y pacientes con glaucoma²³².



Fig. 16. Aparato de tomografía de baja coherencia Modelo Stratus OCT 3000.

Bases física de la OCT

La OCT se basa en una técnica de medición óptica denominada interferometría de baja coherencia. Su principio es análogo al de la ultrasonografía pero en lugar de ondas acústicas utiliza un haz de luz. Éste se proyecta sobre la retina con una longitud de onda de 820 nm (infrarrojo cercano). Los reflejos que se obtienen tras proyectarse 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. Se produce un fenómeno denominado “interferencia”, que es posible detectar y medir con la ayuda de un fotodetector (*Figura 17*).

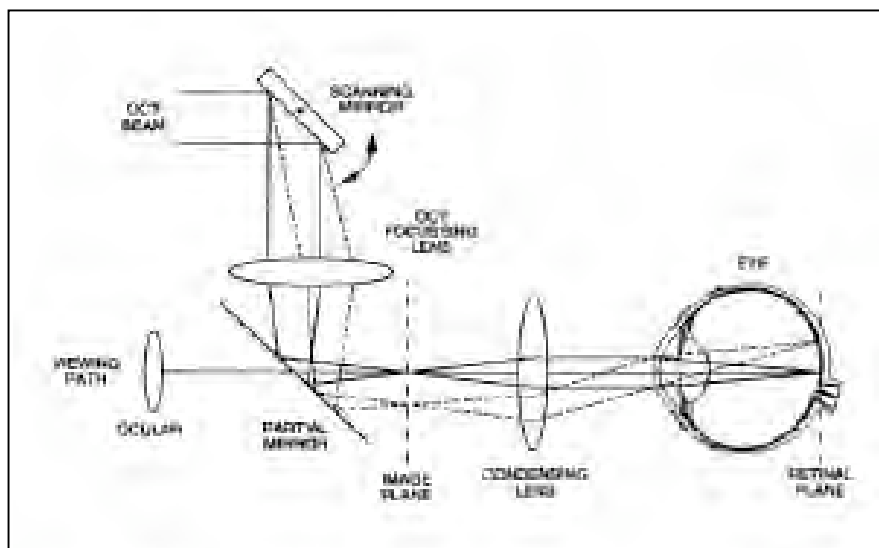


Fig. 17. Bases físicas del OCT 3000.

En cada uno de los análisis el aparato realiza entre 128 y 768 barridos, adquiriendo datos de 1024 puntos en cada uno de ellos con una profundidad de 2 mm. De este modo, el OCT integra de 131.072 a 786.432 puntos de datos

para construir una imagen de corte transversal (tomografía) de la anatomía retiniana y de la cabeza del nervio óptico.

Las tomografías se visualizan en tiempo real y se presentan mediante una escala de colores que representa la magnitud de la retrodispersión de la luz.

La OCT permite la visualización de la retina mediante cortes tomográficos de forma no invasiva y sin contacto con el ojo, lo cual facilita la colaboración del paciente. La longitud de onda utilizada en OCT apenas es visible, lo cual aumenta la comodidad del paciente. No requiere dilatación pupilar (las pupilas deben ser de 3 milímetros (mm) de diámetro como mínimo) aunque en general es preferible la midriasis farmacológica porque facilita la obtención de imágenes de forma más sencilla y de calidad óptima. Las imágenes adquiridas a través de pupilas demasiado pequeñas podrían resultar cortadas en los extremos, o bien carecer de intensidad y nitidez adecuadas al obtener señales débiles. Es necesaria una transparencia suficiente de los medios ópticos para obtener señales detectables. No requiere la inyección de contrastes intravenosos. Tampoco es necesario firmar un consentimiento informado al contrario de lo que sucede con la angiografía fluoresceínica (AGF) o con verde de indocianina (ICG), ya que es una técnica exenta de efectos secundarios conocidos actualmente.

El examen comienza ajustando la altura de la mesa y la mentonera, logrando la posición más cómoda para el paciente. Es importante la colaboración activa del paciente, quien deberá fijar la mirada durante la exploración. El aparato dispone de dos sistemas de fijación: interna y externa. Se explica al paciente que debe mirar un punto luminoso intermitente de color

verde que aparece sobre un fondo uniforme rectangular rojo (afecciones maculares pueden afectar la visión del color y el punto se percibe amarillo o blanco), el cual podemos desplazar para explorar diferentes zonas de la retina. Además el paciente verá dentro del objetivo otros puntos rojos más pequeños, que varían según el protocolo de examen empleado. El operador puede mejorar la estabilidad de la fijación interna ocluyendo el ojo contralateral. La fijación externa es utilizada en pacientes con baja visión en el ojo que se va a explorar y que no alcanzan a localizar con claridad el punto verde mencionado; está en un brazo desmontable que se acopla a las esquinas superiores del soporte de la cabeza, y que se mueve manualmente. Finalmente, se debe alinear el ojo a explorar para obtener en la pantalla de vídeo la imagen del área interesada. La OCT invierte un tiempo que oscila entre 0,32 y 1,92 segundos (en función del protocolo utilizado) en obtener una tomografía. Generalmente se necesitan entre 5 y 10 minutos para realizar varias tomografías de los dos ojos, si se tiene en cuenta el tiempo consumido en optimizar la calidad de las mismas. Influye también la colaboración del paciente y la experiencia del operador. Se puede optar por adquirirlas sin flash, aunque ello privará de imágenes de alto contraste.

El paquete de software del STRATUS OCT 3000 presenta una amplia variedad de exploraciones. Incluye 19 protocolos de adquisición de tomografías o protocolos de barrido y 18 protocolos de análisis tomográficos, 8 de los cuales están específicamente diseñados para la detección y seguimiento del daño glaucomatoso (se centran en el análisis del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina) (*tabla 4. y tabla 5*).

PROTOCOLOS DE ADQUISICIÓN DE TOMOGRAFÍAS
1.Repeat (Repetir)
2.Line (Lineal)
3.Circle (Circular)
4.Raster Lines (Líneas de Trama)
5.Cross Hair (Cruce)
6.Radial Lines (Líneas Radiales)
7. Macular Thickness Map (Mapa del Grosor Macular)
8. Optical Disc (Disco Óptico)
9.Proportional Circle (Círculo Proporcional)
10.Concentric 3 Rings (3 Anillos Concéntricos)
11. RNFL Thickness (3,46) (Grosor CFNR 3,46)
12.Nerve Head Circle (Círculo de la Cabeza del Nervio)
13. RNFL Thickness (2,27xDISC) (Grosor CFNR 2,27xDISC)
14.X-Line (Línea X)
15.RNFL Map (Mapa CFNR)
16. Fast Macular Thickness Map (Mapa Rápido del Grosor Macular)
17. Fast Optical Disc (Disco Óptico análisis Rápido)
18. Fast RNFL Thickness (3,46) (Rápido del Grosor CFNR 3,46)
19. Fast RNFL Map (Mapa Rápido de CFNR)

Tabla 4. Protocolos de adquisición de tomografías disponibles con la OCT. Se señalan en azul los protocolos diseñados para la detección y manejo del glaucoma.

Análisis cuantitativo
1.Retinal Thickness (Espesor Retina)**
2.Retinal Map (Mapa Retina)**
3.Retinal Thickness/Volume (Grosor/Volumen Retinianos)**
4.Retinal Thickness/Volume Tabular (Grosor/Volumen Retinianos, formato tabular)**
5.Retinal Thickness/Volume Change (Cambio de Grosor o Volumen Retinianos)**
6.RNFL Thickness (Grosor de CFNR)
7.RNFL Thickness Average (Promedio del Grosor de CFNR)
8.RNFL Thickness Map (Mapa de Grosor de CFNR)
9.RNFL Thickness Change (Cambio de Grosor de CFNR)
10.RNFL Thickness Serial Análisis (Análisis en Serie del Grosor de CFNR)
11.Optic Nerve Head (Cabeza del Nervio Óptico)
Procesamiento de Imagen
1.Normalize (Normalizar)
2.Align (Alinear)
3.Normalize+Align (Normalizar+Alinear)
4.Gaussian Smoothing (Filtro de Gauss)
5.Median Smoothing (Filtro de Mediana)
6.Proportional (Proporcional)
7.Scan Profile (Perfil Tomográfico)

Tabla 5. Protocolos de análisis de tomografías disponibles con la OCT. Se señalan en azul los protocolos de análisis cuantitativo diseñados para el estudio del glaucoma. Se señalan con asterisco los protocolos de análisis cuantitativo útiles para el estudio de la retina.

La OCT calcula el grosor retiniano como la distancia entre la interfase vitreorretiniana y la unión entre el segmento interior y exterior de los fotorreceptores, justo por encima del epitelio pigmentario de la retina (EPR). De esta manera considera el grosor retiniano y el de la CFNR como la distancia entre el límite posterior de CFNR y la interfase vitreorretiniana (*Figura 18*).

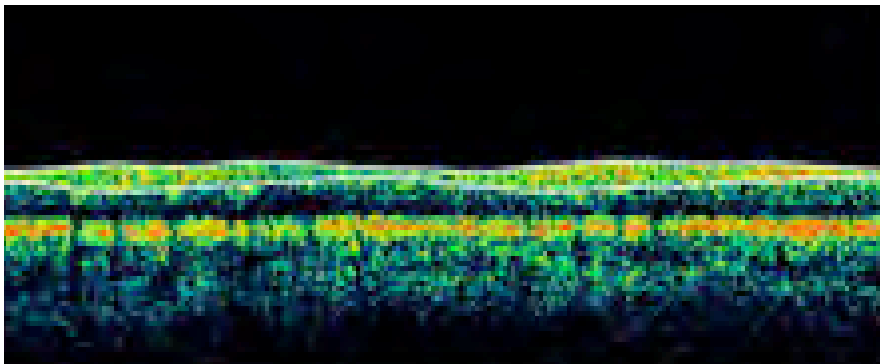


Fig. 18. Imagen topográfica de la CFNR, delimitadas por dos líneas blancas.

El análisis de la cabeza del nervio óptico se fundamenta en detectar la superficie anterior de la CFNR, a partir de la cual y en sentido posterior, se busca encontrar la máxima tasa de cambio de reflectividad que permite establecer la superficie del EPR en cada uno de los barridos lineales incluidos en el protocolo de adquisición. Una vez determinadas ambas estructuras, (superficie anterior de la CFNR y EPR), se localiza el punto en el que termina el EPR considerándose los puntos de referencia a partir de los cuales el algoritmo detecta y mide todas las estructuras anatómicas del disco óptico.

La línea recta trazada entre los dos puntos de referencia de cada barrido radial representa el diámetro del disco. A partir de esta línea de referencia la OCT establece una línea paralela, desplazada 150 micras hacia delante y denominada línea de excavación, que permite establecer el diámetro de la excavación. En la determinación y cálculo del área de ANR se emplea la línea de excavación como límite posterior y como límites laterales las líneas que se extienden perpendicularmente desde los puntos de referencia, anteriormente, hasta la superficie anterior del nervio óptico. Adicionalmente el programa establece la distancia mínima entre la superficie de la CFNR y el EPR y la representa con una línea amarilla (*Figura 19*).

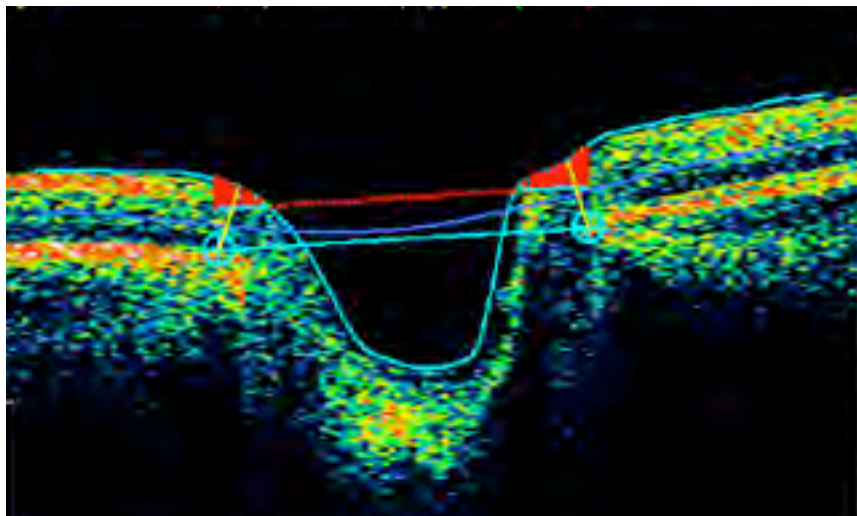


Fig. 19. Imagen topográfica de los límites del nervio óptico y de la excavación.

Las medidas de la CFNR obtenidas mediante la OCT han sido validadas mediante comprobación histológica.

Se trata de una técnica que presenta una elevada reproducibilidad²³³⁻²³⁵

con variabilidad significativamente menor en ojos normales que en glaucomatosos²³⁶.

Según Pieroth y col.²³⁷, la OCT permite discriminar entre sujetos normales y pacientes con glaucomas incipientes con una sensibilidad del 76% al 79% y una especificidad entre el 68% y el 81%. Nouri-Mahdavi y col.²³⁸ determinaron que el parámetro que mejor distingue entre sujetos normales y glaucomatosos es el espesor de la capa de fibras en los cuadrantes superior e inferior. La capacidad diagnóstica de la OCT en el glaucoma ha sido demostrada en otros estudios²³⁹⁻²⁴¹.

Las determinaciones obtenidas mediante la OCT han mostrado buena correlación con los índices perimétricos²⁴²⁻²⁴⁵, observándose mayor relación con la PALOC que con la PA convencional. Este hecho ha sido relacionado con la capacidad de la OCT para el diagnóstico precoz de la enfermedad.

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 CFNR (comparado con la polarimetría láser).
2. No necesita de un plano de referencia para realizar las mediciones (comparado con el HRT).
3. Es un método objetivo y reproducible que proporciona datos cuantitativos de la retina y de la CFNR.

4.3.5.7. Polarimetría láser: GDx VCC

El primer polarímetro capaz de realizar medidas de la CFNR se desarrolló a finales de 1980. Sin embargo, hasta 1994 no apareció el primer polarímetro de uso clínico. En 1997 apareció un instrumento capaz de realizar una medida objetiva de la CFNR y determinar la probabilidad de daño glaucomatoso, comparando automáticamente los resultados del test con los de una base de datos de controles normales (*Figura 20*).



Fig. 20. Imagen del polarímetro láser GDx VCC.

Bases física del GDx VCC.

La polarimetría láser permite obtener imágenes de la retina y medir el espesor de la CFNR basándose en las propiedades polarizantes de la misma. La CFNR está formada por la unión de axones ordenados paralelamente unos a continuación de otros. Estos axones contienen microtúbulos y organelas cilíndricas intracelulares con diámetros menores que la longitud de onda de la

luz. El estricto orden y paralelismo de la estructura de los microtúbulos es la fuente de la birrefringencia de la CFNR. La birrefringencia es la división de una onda de luz por un material polar (medio birrefringente) en dos componentes perpendiculares, que viajan a diferentes velocidades y que dan lugar a un relativo cambio de fase. Este cambio de fase se llama retardo, y existe una relación lineal entre el espesor de la CFNR y el cambio de polarización sufrido por el haz. Por lo tanto, conocido este último se puede estimar el espesor de la CFNR²⁴⁶⁻²⁴⁸.

El GDx VCC utiliza un láser de diodo de baja intensidad (780 nm)²⁴⁹. Con un tiempo de barrido de 0,8 segundos obtiene una imagen de 40° en sentido horizontal y de 20° en vertical.

Un polarímetro láser es un oftalmoscopio láser de barrido con un elipsómetro integrado para medir el retardo. Es capaz de determinar el espesor de la CFNR peripapilar, punto por punto, midiendo el total de retardos de la luz reflejada por la retina²⁴⁹⁻²⁵⁰. Estas determinaciones han demostrado buena correlación con el espesor de la CFNR determinado histológicamente en monos.

La luz polarizada entra en el ojo y se refleja en la retina. Debido a que la CFNR es birrefringente, los dos componentes de la luz polarizada sufren un desfase entre sí o retardo (*Figura 21*) que es medido por un detector y transformado en espesor (micras)¹⁶.

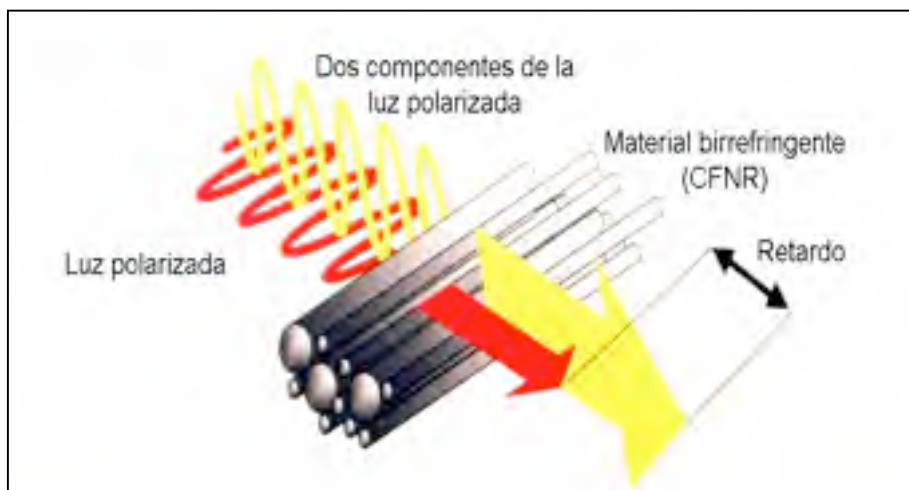


Fig. 21. Representación de los principios físicos de la polarimetría láser.

En cada medición se obtienen dos imágenes (*Figura 22*), una a partir de la luz reflejada y devuelta por la superficie de la retina (presentada como imagen del fondo) y otra del retardo que se muestra como el mapa de los valores de retardo y su conversión a espesor de la CFNR según un factor de conversión de $0,67 \text{ nm}/\mu\text{m}$. Cada imagen se compone de 256×128 píxeles (horizontal x vertical). Para un ojo emétrope, 1 píxel equivale a $0,0465 \text{ mm}$ de tamaño y el total del barrido a $11,9 \text{ mm}$ en el plano horizontal y $5,9 \text{ mm}$ en el vertical.

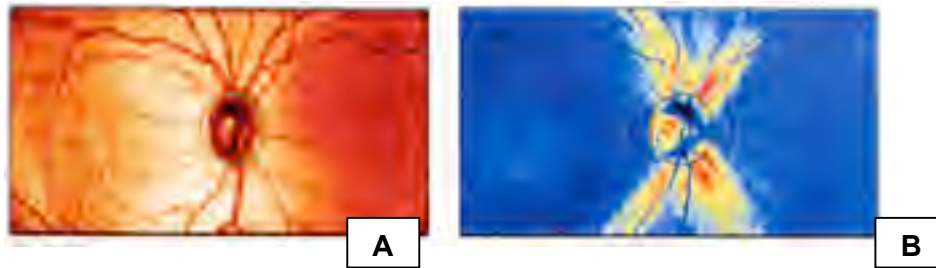


Fig. 22. Imágenes generadas por el GDX VCC: Imagen de reflectancia (A) y mapa de retardo convertido en espesor de CFNR (B).

Los primeros GDX (GDX NFA y GDX Access), compensaban la birrefringencia del polo anterior basándose en unos valores de media fijos para el eje y la magnitud de la birrefringencia (eje de 15° nasal inferior con una magnitud de 60 nm). Sin embargo, la distribución de los valores de estos parámetros en la población general muestra un rango mucho más amplio de los que puede asumir una compensación fija, y por tanto las medidas de la CFNR pueden verse afectadas²⁵¹⁻²⁵².

Compensación corneal variable (VCC) en la polarimetría láser

El GDX VCC permite realizar una compensación individual para cada ojo de la birrefringencia del segmento anterior, por lo que el eje específico y la magnitud de la birrefringencia deben ser calculados en cada caso²⁵¹⁻²⁵². (*Figura 23A*) y (*Figura 23B*).

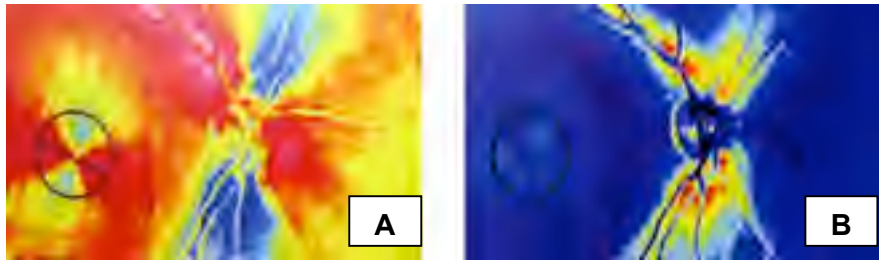


Fig. 23. A: Imagen obtenida por el polarímetro láser antes de la compensación (la línea de puntos muestra el eje de la birrefringencia). B: Imagen tras la compensación de la birrefringencia del polo anterior.

Además de este método para calcular la birrefringencia del segmento anterior basado en la imagen en nudo de corbata macular, el GDX VCC incluye una manera alternativa para los casos en los que no aparece un buen patrón de retardo con esa forma a nivel de la mácula, debido a patologías de la misma²⁵³⁻²⁵⁴. (*Figura 24*).

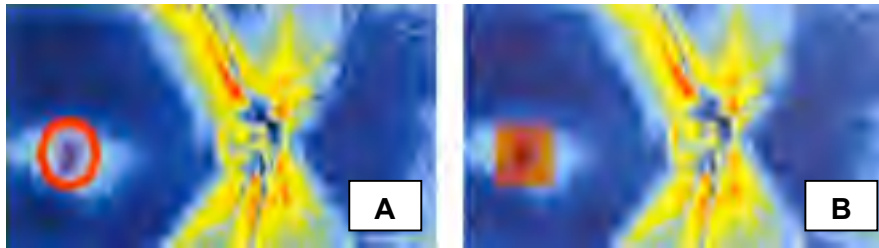


Fig. 24. A: El círculo rojo muestra la zona macular para calcular la birrefringencia corneal, establecida por defecto. B: El cuadrado rojo representa el área empleada para calcular la birrefringencia corneal en caso de enfermedad macular.

El GDx VCC interpreta el perfil tridimensional del espesor de la CFNR en valor absoluto y lo valora según la base normalizada que posee en función de la edad. Los resultados de este análisis son presentados en diferentes mapas colorimétricos, para facilitar su interpretación.

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 glaucoma²⁵⁵.

Su capacidad diagnóstica en cuanto a especificidad y sensibilidad en la detección del glaucoma también ha sido evaluada, presentando una buena capacidad discriminativa en la mayoría de los estudios²⁵⁶.

Medeiros²⁵⁷ encontró que la polarimetría láser tenía una mayor sensibilidad para la detección del glaucoma que la interpretación de las fotografías con luz anerita de la CFNR.

Muchos estudios han referido sensibilidades y especificidades en torno al 90%. Reus y Lemij²⁵⁸ encontraron una sensibilidad del 89% y una especificidad del 98%, Poinosawny y col.²⁵⁹ del 92% y 96% y Sinai y col.²⁶⁰ del 94% y 91% respectivamente.

Del mismo modo, Reus y Lemij²⁶¹ encontraron buena correlación con los índices de la perimetría automatizada en sujetos glaucomatosos, pero no en sujetos sanos.

La polarimetría láser se trata de un método diagnóstico fiable, ya que requiere poca intervención por parte del explorador y posee baja variabilidad²⁶²⁻²⁶³.

Es un instrumento de manejo fácil, rápido y cómodo para el paciente, que puede ser útil no sólo en el diagnóstico sino también en el seguimiento de la enfermedad.

La siguiente *tabla 6* muestra de forma resumida las principales características de la OCT, HRT y GDx:

	Tomografía de coherencia óptica (OCT)	Láser confocal de barrido (HRT)	Polarimetría láser (GDx)
--	--	------------------------------------	--------------------------

Medio	Luz infrarroja 820 nm	Láser de diodo 670 nm	Láser de diodo 780 nm
Principio de medida	Comparación de los ecos recibidos desde la retina con los proyectados a un espejo de referencia	Uso de múltiples agujeros estenopeicos conjugados para obtener imágenes tridimensionales	Modificación de la polarización de la luz al atravesar la retina
Tipo de medida	Directa	Indirecta	Directa
Tiempo de adquisición de imágenes	0,32-1,9 sg	1,6 sg	0,7 sg
Parámetros de medida	CFNR / papila y retina	CFNR / papila	CFNR
Base de datos normalizada	Sí	Sí	Sí
Desventajas	Curva aprendizaje más larga. Menor resolución de las imágenes	Medida indirecta. Necesario delimitar bien borde papilar	Asumir que el método de medida es correcto. No mide parámetros morfológicos papilares

Tabla. 6. Principales características de la OCT, HRT y GDx.

4.3.5.8. 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 la OCT ha sido utilizada 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, 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 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 μm por debajo del contorno papilar.

El RTA, 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 pero no en aquellos en los que sí influye²⁶⁴. También permite

estudiar el grosor macular donde 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.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Diseño del estudio y selección de la muestra

5.1.1. Diseño del estudio

El diseño del estudio se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

En todo momento estuvo sujeto a normas éticas que sirven para promover el respeto al ser humano y para proteger su salud y sus derechos individuales; conociendo los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación clínica.

Diversos factores influyen en la validez interna y externa de un estudio de capacidad diagnóstica de una prueba. Este hecho inspiró el lanzamiento de la iniciativa STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy). El objetivo de la iniciativa STARD es mejorar la calidad de los estudios de precisión diagnóstica. El diseño de este estudio siguió los 25 puntos descritos en la guía STARD²⁶⁵.

5.1.2. Consentimiento informado

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

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

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

5.1.3. Selección de la muestra

Todos los sujetos del estudio fueron seleccionados de forma prospectiva y consecutiva en las consultas de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y de los pacientes remitidos de los dos centros de especialidades dependientes del hospital: Centro Médico de Especialidades Ramón y Cajal y Centro Médico de Especialidades San José, entre enero del 2006 y diciembre del 2006.

Se recogieron 2 muestras poblacionales representativas e independientes de sujetos control y pacientes con glaucoma. Una muestra se obtuvo a partir de los pacientes remitidos de uno de los centros de especialidades, y la otra, a partir de los del otro centro. De forma aleatoria se seleccionó una de las muestras para obtener la función discriminante lineal (FDL), y la otra muestra se utilizó para validar la FDL.

Cinco de los sujetos no proporcionaron el consentimiento informado, 14 sujetos no completaron todas las pruebas requeridas, y 31 sujetos no fueron capaces de realizar al menos una de las pruebas incluidas en el protocolo de

estudio (19 de ellos no realizaron una perimetría estándar automatizada fiable y de los otros 12 se obtuvo una mala calidad del escáner OCT después de tres intentos en ambos casos) estos 50 pacientes fueron excluidos del análisis.

Finalmente, 717 ojos de 717 pacientes fueron incluidos en el análisis estadístico. Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma aleatorizada para el estudio, a menos que solamente un ojo reuniera los criterios de inclusión.

Con independencia del grupo en el que fueron clasificados, cada uno de ellos debía cumplir los siguientes **criterios de inclusión**:

- Edad mayor de 18 años.
- Agudeza visual corregida igual o superior a 5/10 (escala de Snellen).
- Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
- Medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino <1 según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III²⁶⁶.
- Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
- Aceptación del consentimiento informado.

Se aceptaron como **criterios de exclusión**:

- Cirugía intraocular previa.

- Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
- Ángulo no abierto, valorado mediante gonioscopía con lente de Goldmann (grado <III).
- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Uso de medicación que pudiera afectar la sensibilidad del campo visual.
- Defectos moderados o severos en el campo visual en la perimetría estándar automatizada (PAs) basada en la clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson²⁶⁷.
- Síndromes o enfermedades generales graves.

5.2. Protocolo exploratorio

Para el desarrollo del estudio se diseñó un protocolo exploratorio, que permitió recoger de forma clara y concisa tanto los datos demográficos de cada uno de los sujetos como los resultados funcionales y estructurales desde el punto de vista oftalmológico y en que se llevaron a cabo las distintas exploraciones clínicas y pruebas complementarias incluidas en el mismo.

El protocolo exploratorio completo constó de las siguientes pruebas complementarias resumidas en la *tabla 7*:

- Historia clínica general y oftalmológica.
- Exploración oftalmológica completa con:
 - Agudeza visual según la escala de Snellen.
 - Biomicroscopia de polo anterior usando lámpara de hendidura.
 - Gonioscopia.
 - Tonometría de aplanación Goldmann.
 - Valoración papilar mediante oftalmoscopia indirecta.
 - Paquimetría ultrasónica corneal central (modelo DGH 500, DGH tecnología, Exton, PA).
 - Biomicroscopia de fondo de ojo con lente de +78 D.
- Exploración fiable y reproducible del campo visual con perimetría automatizada convencional (PA) con el Humphrey Field analyzer, modelo 750i (Zeiss Humphrey Systems, Dublin, EEUU).

- Una OCT realizada con el Zeiss Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, EEUU).

Todas estas exploraciones se realizaron secuencialmente en las distintas revisiones como se indica a continuación.

5.2.1. Programación de las visitas

Para realizar el examen basal, tras el cual cada participante fue clasificado en uno de los grupos diagnósticos, se realizaron varias revisiones en días diferentes separadas menos de 2 meses desde el momento de la inclusión en el estudio.

Primera visita

- Consentimiento informado y aceptación para participar en el estudio.
- Anamnesis general: Nombre, sexo, fecha de nacimiento (edad), enfermedades generales (diabetes mellitus, hipertensión o hipotensión arterial, enfermedades cardiovasculares, etc.), antecedentes familiares de glaucoma, antecedentes de cefaleas frecuentes, tratamientos sistémicos previos o actuales (corticoides, etc).
- Historia clínica oftalmológica: Cirugías previas, traumatismos, uveitis, tratamientos médicos oftalmológicos que hubieran llevado o llevaran en ese momento

- Exploración oftalmológica:
 - o Refracción y queratometría.
 - o Agudeza visual con corrección.
 - o Biomicroscopia de polo anterior con lámpara de hendidura, valoración de medios ópticos.
 - o Gonioscopia.
 - o Tonometría de aplanación.
 - o Motilidad ocular extrínseca e intrínseca.
 - o Fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta y con lente de +78 D (Volk) en lámpara de hendidura.
- Medida del espesor corneal central (paquímetro ultrasónico DGH 500).
- Primera PA.
- Tomografía óptica de coherencia (OCT) con el Stratus OCT 3000.

Segunda visita

- Segunda PA (si no tenía PA previa a la primera visita).
- Tonometría de aplanación Goldmann.
- Completar pruebas estructurales de imagen si no se completaron en la primera visita.

Tercera visita y siguientes

- Completar perimetrías (si no fueron fiables).
- Tonometría de aplanación Goldmann.

Finalmente se realizó una evaluación general de todas las pruebas incluidas en el protocolo exploratorio y se informó a cada uno de los sujetos de los resultados de las mismas. Además, se repitieron aquellas pruebas exploratorias que mostraron defectos técnicos o en aquellos casos que precisaron confirmación de una alteración patológica.

Al final del protocolo cada sujeto incluido en el estudio debía tener:

- Historia clínica general y oftalmológica.
- Exploración oftalmológica completa con estudio de la morfología papilar mediante exploración funduscópica.
- Tres tonometrías de aplanación en condiciones basales (sin tratamiento hipotensor, en caso de llevarlo, serán sometidos a un período de lavado de 3 semanas). Para nuestro estudio se tomó como valor la media de todas las mediciones.
- Una paquimetría: Se realizaron 3 mediciones del espesor corneal central, seleccionando el método automático y se calculó la media (que fue el valor empleado en nuestro trabajo).
- Dos PAs fiables.
- Una OCT de buena calidad.

Una vez completadas estas exploraciones, cada uno de los ojos incluidos en el estudio fue asignado a uno de los dos grupos diagnósticos.

<u>PRIMERA VISITA</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Consentimiento informado -Historia clínica completa -Exploración oftalmológica -PIO -Fotografías papilares anguladas -Paquimetría corneal -PA, si posible
<u>SEGUNDA VISITA</u>	<ul style="list-style-type: none"> -PA -OCT
<u>TERCERA VISITA</u>	<ul style="list-style-type: none"> -PIO
<u>CUARTA VISITA</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Completar exploraciones

Tabla 7. Organigrama cronológico seguido en el protocolo exploratorio.

5.3. Clasificación en grupos

Todos los sujetos fueron clasificados en dos grupos en función del resultado de la PA y la PIO basal.

5.3.1. Grupo control

Los sujetos control constituyen casos revisados en consultas externas por motivos refractivos o revisiones rutinarias oftalmológicas de trabajadores del hospital, personas que acudían a las consultas o a Urgencias sin patología oftalmológica (acompañantes, consultas oftalmológicas banales o revisiones de la agudeza visual para graduación) y que aceptaban voluntariamente participar en el estudio. Los sujetos clasificados como normales en la Unidad de Glaucoma fueron desestimados para participar en el estudio, dado que en algún momento habían planteado alguna duda diagnóstica para ser enviados a dicha unidad.

Estos sujetos fueron seleccionados al azar con PIO menor o igual a 21mm de Hg y sin historia de incremento de la misma, PA con estímulo blanco sobre fondo blanco normal (criterios de anormalidad perimétrica definidos en la metodología de las pruebas complementarias) y resto de la exploración oftalmológica rigurosamente normal.

5.3.2. Grupo de glaucomas

Está formado por aquellos participantes con PIO basal >21 mmHg (en al menos 3 lecturas realizadas en días diferentes) y característicos defectos glaucomatosos en la PA, con independencia de la morfología del nervio óptico.

5.4. Metodología de las pruebas complementarias

5.4.1. Perimetría automatizada convencional

Esta prueba se realizó utilizando un perímetro Humphrey Field Analyzer modelo 750i (Zeiss Humphrey Systems, Dublín, EEUU), (*Figura 25*) con la estrategia 24-2 SITA Standard en condiciones de baja iluminación. Para el análisis de los datos campimétricos se empleó el programa estadístico que incorpora el propio perímetro.

La exploración fue realizada por dos Diplomadas Universitarias en Enfermería, con experiencia en el manejo del aparato. Previamente a la realización de la prueba se explicó detalladamente el objetivo de la misma y las instrucciones para realizarla correctamente, ofreciéndose la posibilidad de detener la exploración para descansar y continuar posteriormente. Se colocaron las lentes apropiadas para visión próxima en el soporte del aparato, en función de la edad y valorada mediante refracción subjetiva, tras haber realizado una corrección adecuada para visión lejana. El ojo no explorado fue tapado con un ocluser.



Fig. 25. Perímetro Humphrey modelo 750i.

Como criterios de fiabilidad se aceptaron los utilizados por el propio instrumento:

- Falsos positivos y/o falsos negativos menores del 20% y/o
- Pérdidas de fijación inferiores al 20%²⁶⁸⁻²⁶⁹.

En caso de aparecer alguno de los criterios de no fiabilidad la prueba se desechó y fue repetida en otra visita. Se repitió hasta dos veces en un período máximo de dos meses hasta conseguir una exploración fiable del campo visual mediante PA, valorando el grado de colaboración de cara a su posible exclusión del estudio.

Al menos se realizaron dos PA fiables por ojo.

Se consideró un resultado anormal en la PA cuando:

- En el mapa de desviación patrón, apareció al menos un grupo de 3 ó más puntos contiguos con una $p < 0,05$ ó 2 puntos contiguos con una $p < 1\%$. Los grupos de puntos tenían que estar en el mismo hemisferio y fuera de los bordes de la mancha ciega¹⁶².
- Una desviación estándar de la media con una $p < 5\%$.
- Una prueba del hemisferio glaucomatoso fuera de límites normales²⁷⁰.

Estas pérdidas del campo visual tuvieron que ser defectos glaucomatosos reproducibles, en ausencia de otras causas que justificaran el defecto.

Los participantes completaron la PAs antes de la examinación clínica o de las pruebas estructurales. Cada perimetría fue realizada en diferentes días para evitar el efecto fatiga.

5.4.2. Paquimetría corneal

A todos los pacientes incluidos en nuestro estudio se les midió el espesor corneal central mediante paquimetría corneal ultrasónica con el paquímetro DGH 500 (*Pachette TM*) ultrasonic pachymeter.

Las mediciones del espesor corneal central se obtuvieron seleccionando el método automático. Se realizó con el paciente sentado con la mirada dirigida en un punto situado delante de él, con iluminación adecuada. El terminal del instrumento se colocó perpendicular a la cornea del paciente, previamente anestesiada con anestésico tópico (tetracaína clorhidrato y oxibuprocaina clorhidrato), sobre la zona central de la misma. De cada paciente se tomaron tres mediciones, y se usó la media aritmética.

5.4.3. Tomografía óptica de coherencia. Stratus OCT 3000

La evaluación de los espesores de la CFNR con la OCT se realizó mediante la versión comercial Zeiss Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, EEUU).

5.4.3.1. Realización de la prueba

El STRATUS OCT 3000, permite obtener imágenes topográficas de la CFNR y de la cabeza del nervio óptico. Todas las exploraciones fueron realizadas bajo midriasis tras instilación de colirio de tropicamida al 0,5%, hecho que permitió adquirir y optimizar las imágenes.

El paciente apoyó la barbilla y la frente en el aparato y se seleccionó el método de fijación interna (ya que la agudeza visual de todos los sujetos incluidos en el estudio lo permitía) en el que debe mirar a un punto luminoso verde situado en el interior de la lente ocular del instrumento. Se controló la posición del objetivo de fijación interna en la pantalla durante la adquisición de la tomografía.

5.4.3.2. Adquisición de las tomografías

En primer lugar se activó el icono de “Scan” del OCT 3000 (*figura 26*); seguidamente se seleccionó el protocolo exploratorio.

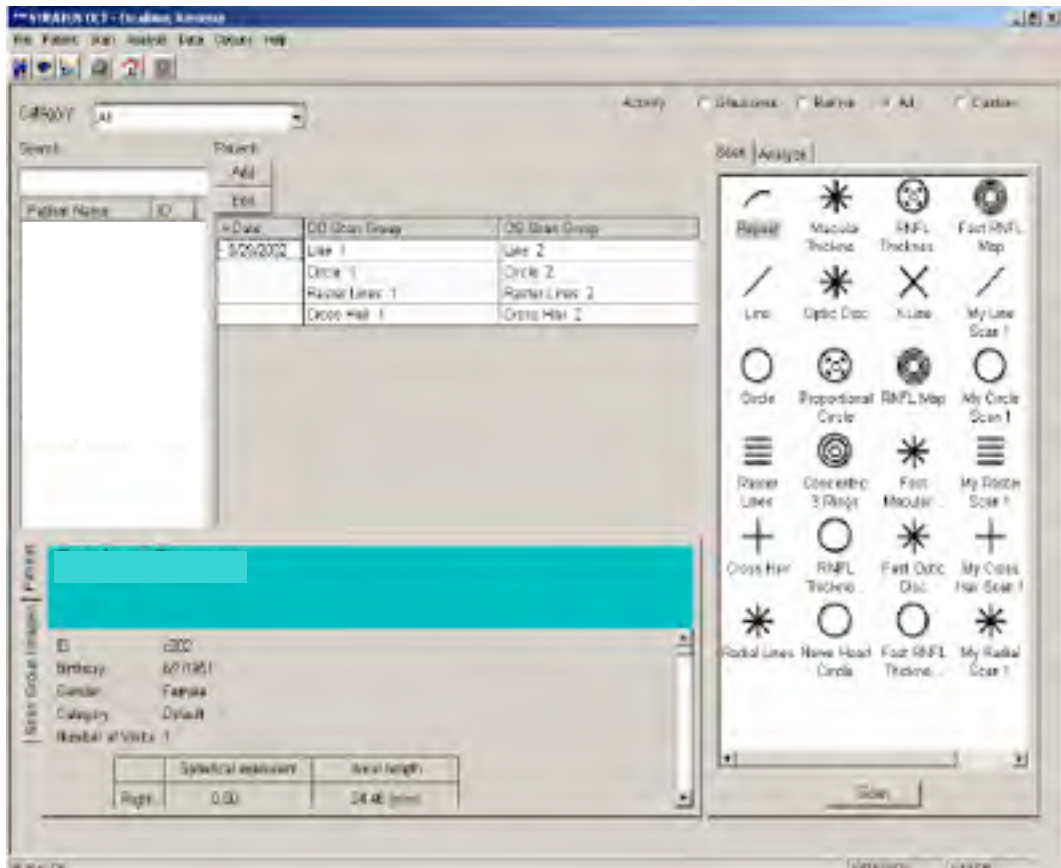


Figura 26. Ventana principal del OCT 3000, aparecen a la derecha los diferentes protocolos de adquisición de imagen de la papila y de la CFNR.

De modo previo a la adquisición de las tomografías se realizó una optimización de la imagen para que la calidad sea superior. Este proceso es realizado de manera automática por la OCT 3000 y comprende los siguientes pasos:

- **Ajuste del desplazamiento Z (posición axial del barrido):** Se debe a que la longitud axial de la imagen topográfica es de 2 mm, mientras que la longitud del globo ocular es 10 veces mayor, por

lo que si el rango axial no es el correcto no es posible explorar la estructura retiniana deseada, por tanto, la ventana axial de 2 mm debe situarse manualmente de modo que abarque la retina y la haga visible en la imagen tomográfica.

- **Optimización de la polarización:** Se realiza de forma automática utilizando la función Optimize (Optimizar) incorporada en el OCT 3000. Lo que pretende es ajustar la señal interferométrica igualando la polarización de luz reflejada por la retina permitiendo mejorar la calidad de la imagen obtenida.

Una vez posicionado el paciente se comenzó la exploración topográfica seleccionando el **protocolo de adquisición** deseado, el protocolo utilizado en el estudio fue el que se muestra la *figura 27*:

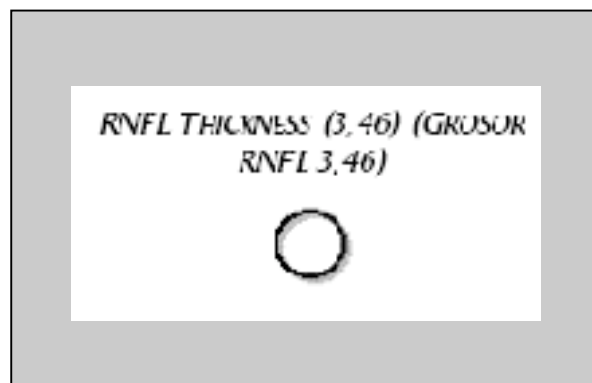


Figura 27. Protocolos de barrido específicos para glaucoma.

Protocolo de Grosor de la CFNR (Fast RNFL Thickness): Este protocolo emplea un patrón de barrido circular realizando tres barridos de 3,46 mm de diámetro alrededor del disco óptico. El círculo de 3,46 mm de diámetro

representa un tamaño estándar o típico empleado para medir y evaluar el grosor de la CFNR²³³ (Figura 28).

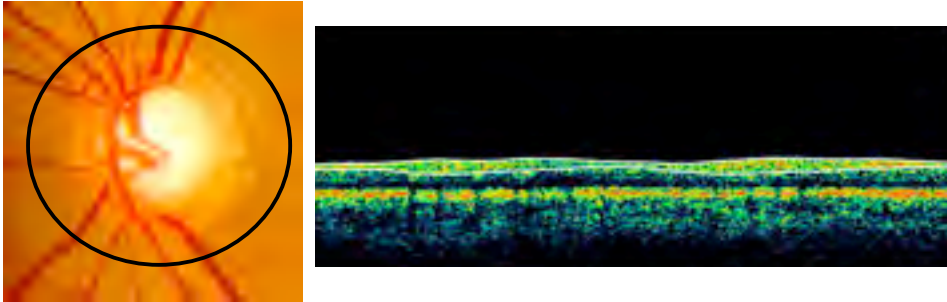


Fig. 28. Protocolo de barrido circular del OCT para el estudio de la CFNR.

5.4.3.3. Protocolos de análisis: Grosos de la CFNR

El protocolo de análisis empleado en este estudio fue el “RNFL thickness average (OU)”.

Protocolo de Grosor de la CFNR Promedio (RNFL Thickness Average):

Este protocolo proporciona parámetros cuantitativos y gráficos del grosor de la CFNR (Figura 29) a partir de las tomografías obtenidas por el protocolo de barridos circulares alrededor del disco óptico (región peripapilar).

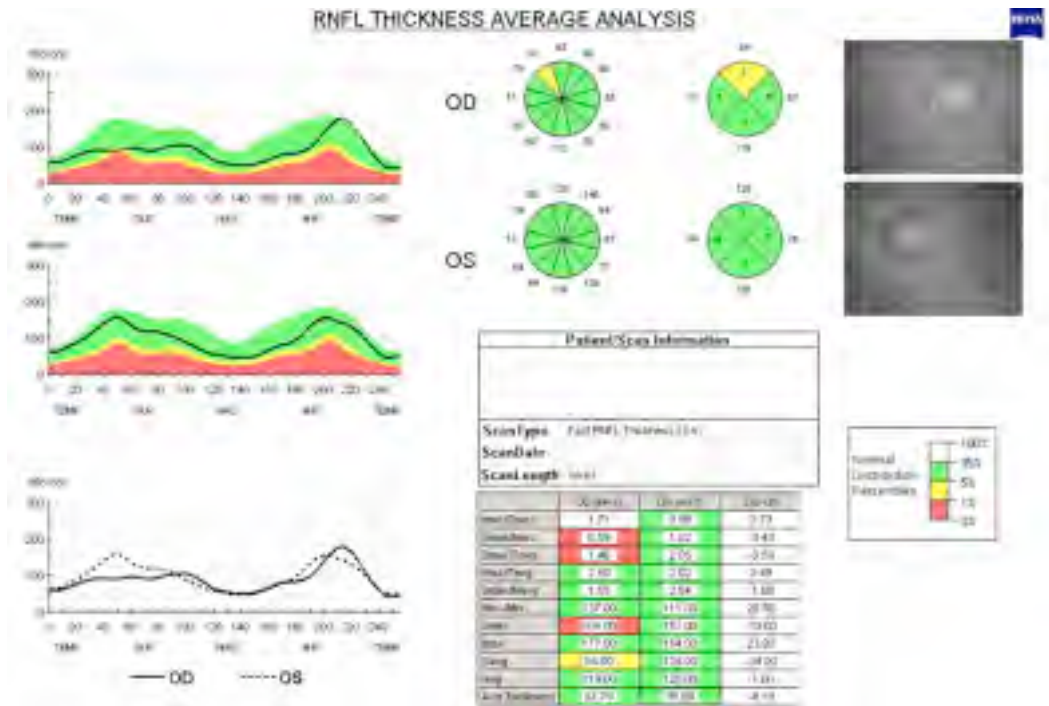


Fig. 29. Presentación de los resultados del estudio de la CFNR peripapilar con la OCT.

Los parámetros de la OCT que se analizaron fueron los que muestra la **tabla 8**:

<p>Espesor medio de la CFNR en cada una de las 12 posiciones horarias</p>
<p>Espesor medio de la CFNR en cada cuadrante</p>
<p>Espesor medio de la CFNR.</p>

Tabla 8. Parámetros analizados por la OCT.

- **Espesor medio de la CFNR en cada una de las 12 posiciones horarias** (30 grados por cada una de las 12 posiciones). De esta manera se emplea una nomenclatura correlativa comenzando en la posición horaria 1 que denominaremos sector horario 1 (H1) y en sentido horario para el ojo derecho, hasta la posición horaria de las 12 (H12). En caso de tratarse de un ojo izquierdo se utilizó el sentido antihorario (*Figura 30*).

- **Espesor medio de la CFNR en cada cuadrante:**
 - Superior: 46-135 grados.

 - Nasal: 136-225 grados.

 - Inferior: 226-315 grados.

 - Temporal: 316-345 grados (*Figura 30*).

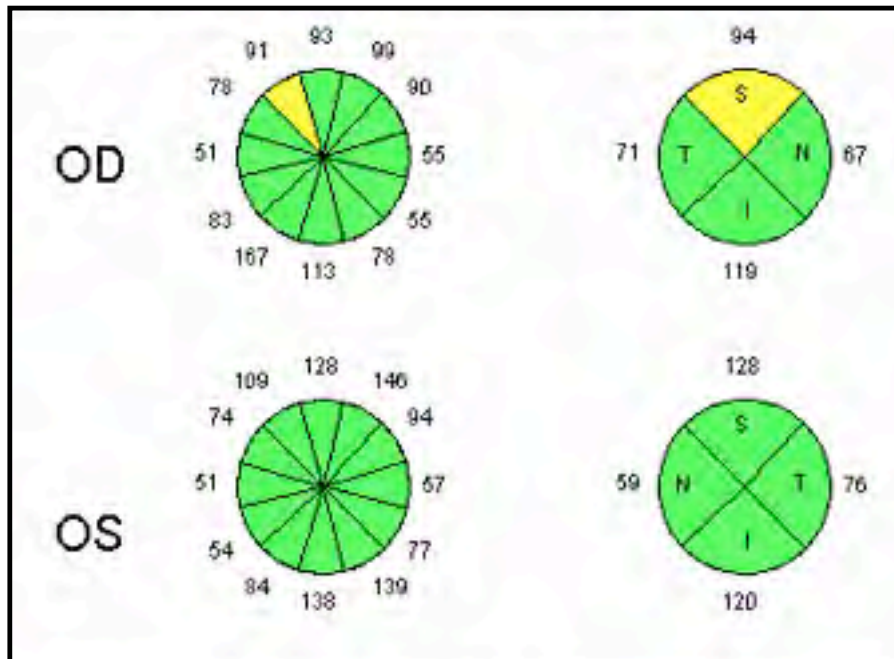


Fig. 30. Representación de las 12 posiciones horarias y en los cuatro cuadrantes.

– **Espesor medio de la CFNR.**

De forma adicional el Stratus OCT 3000 proporciona otros parámetros que representan los cocientes entre espesores en diferentes localizaciones:

- S_{max}/I_{max} : Grosor máximo de la CFNR del cuadrante superior partido por el grosor máximo de la CFNR del cuadrante inferior.
- I_{max}/S_{max} : Grosor máximo de la CFNR del cuadrante inferior partido por el grosor máximo de la CFNR del cuadrante superior.
- S_{max}/T_{avg} : Grosor máximo de la CFNR del cuadrante superior partido por grosor promedio de la CFNR del cuadrante temporal.

- I_{max}/T_{avg} : Grosor máximo de la CFNR del cuadrante inferior partido por el grosor promedio de la CFNR del cuadrante temporal.
- S_{max}/N_{avg} : Grosor máximo de la CFNR del cuadrante superior partido por el grosor promedio de la CFNR del cuadrante nasal.
- Max-Min: Grosor máximo de la CFNR menos grosor mínimo de la CFNR.
- S_{max} : Grosor máximo de la CFNR en el cuadrante superior.
- I_{max} : Grosor máximo de la CFNR en el cuadrante inferior.
- S_{avg} : Grosor promedio de la CFNR en el cuadrante superior.
- I_{avg} : Grosor promedio de la CFNR en el cuadrante inferior.

El Stratus OCT 3000, incorpora una base de datos normativa que compara los parámetros descritos con los valores de normalidad corregidos por la edad. Utiliza un código cromático para indicar la situación del valor de cada parámetro dentro de la distribución de normalidad. Si el parámetro se encuentra por debajo del intervalo de confianza del 95% del valor normal ajustado por edad, se representa en verde; si está entre el 95% y el 99% se representa en amarillo y por encima del 99% en rojo.

Las pruebas con una relación señal-ruido menor o igual a 33dB o menos del 95% barridos A aceptados fueron repetidas, hasta conseguir imágenes de buena calidad. En caso contrario, el sujeto fue retirado del estudio.

5.5. Estadística

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (versión 15.0; SPSS Inc., Chicago, EEUU) y MedCalc 9.2.1.0 MedCalc Software, Bélgica), tras importar la base de datos creada en Excel Microsoft a los mismos.

Antes de realizar el análisis de los datos se comprobó el ajuste a la normalidad de las diferentes variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

5.5.1. Estadística descriptiva

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

5.5.2. Estadística analítica

1ª Fase: Desarrollo de la FDL

2ª Fase: Validación de la FDL

3ª Fase: Comparación en otra población

Una de las dos poblaciones se utilizó para desarrollar la FDL realizando una regresión binaria logística utilizando los espesores de la CFNR en los 12 sectores horarios como variables independientes. La variable dependiente fue la presencia o no de glaucoma y la relativa importancia de cada variable

independiente fue evaluada por el análisis de regresión binaria logística usando el método de Wald. A partir de sus resultados se desarrolló la FDL.

Los parámetros significativos del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante la OCT fueron combinados para generar una nueva variable (FDL); de tal forma que las diferencias entre los grupos fueron maximizadas. Nuestra FDL fue definida como: $FDL = 15.584 - (\text{espesor del segmento } 12 \times 0.032) - (\text{espesor del segmento } 7 \times 0.041) - (\text{el espesor del segmento } 3 \times 0.121)$.

La validación se realizó usando un test y comparando la capacidad de nuestra FDL y otros parámetros del espesor de la CFNR de la retina en la OCT.

Para valorar la rentabilidad diagnóstica de la FDL y de los diferentes parámetros de la OCT se trazaron las curvas ROC (receiver operating characteristic curve) para diferenciar entre normales y glaucomas. Se calcularon las áreas bajo la curva ROC, los intervalos de confianza de la curva ROC al 95%, y los mejores pares de sensibilidad y especificidad. Para evaluar las diferencias en las áreas bajo la curva ROC se utilizó el método de Hanley McNeil²⁷¹.

También se calcularon las sensibilidades para unas especificidades prefijadas al 85% y 95%, así como las razones de verosimilitud (likelihood ratios).

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0,05.

La validación de la FDL se realizó comprobando su rentabilidad diagnóstica en una población independiente.

5.6. Creación de una base de datos

Para trabajar con los resultados obtenidos en las diferentes exploraciones y perimetrías, se diseñó una base de datos a partir de una tabla de Microsoft Excel XP.

Para cada uno de los ojos a estudio se recogieron diversas variables, distribuidas en varios bloques:

- Primer bloque: Datos demográficos.
- Segundo bloque: Resultados de la exploración oftalmológica.
- Tercer bloque: Resultados de la PA.
- Cuarto bloque: Resultados de la exploración de la CFNR con el Stratus OCT.
- Quinto bloque: Clasificación en grupos (normales o controles, y glaucomatosos).

5.6.1. Datos demográficos

Se recogieron apellidos, nombre, sexo, ojo derecho u ojo izquierdo, fecha de nacimiento y edad.

5.6.2. Historia clínica y exploración oftalmológica

Para cada caso se realizó una historia y exploración oftalmológica completa. Se recogieron los siguientes datos:

- Edad.
- Agudeza visual.
- PIO basal.
- Paquimetría.

5.5.3. Resultados de la perimetría automatizada convencional

Se incluyeron los siguientes datos en la base a partir de la perimetría con estímulo blanco sobre fondo blanco.

- Fecha de exploración.
- Valor de la DM.
- Valor de la DSM.

Cumple o no cumple criterios de puntos patológicos, considerando como puntos alterados los criterios de Caprioli¹⁶²:

- 3 o más puntos contiguos con una $p < 5\%$ o 2 o más puntos contiguos con una $p < 1\%$, dentro del mismo hemicampo y excluyendo puntos en los polos de la mancha ciega.

- Cumple o no cumple criterios de índices patológicos, entendiendo como tal: DSM con una probabilidad <5%.
- Resultado en la prueba del hemicampo glaucomatoso (Glaucoma Hemifield Test).
- Diagnóstico final de la PA. Se consideró alterada cuando cumplía criterios de puntos o índices patológicos o presentó una prueba del hemicampo glaucomatoso fuera de límites normales.
- En el mapa de desviación patrón: Número de puntos con una probabilidad menor del 5%, 2%, 1% y 0,5%.
- En el mapa de desviación patrón: Número de puntos alterados ($p < 5\%$) en cada cuadrante: nasal superior, nasal inferior, temporal superior y temporal inferior (*figura 31*).

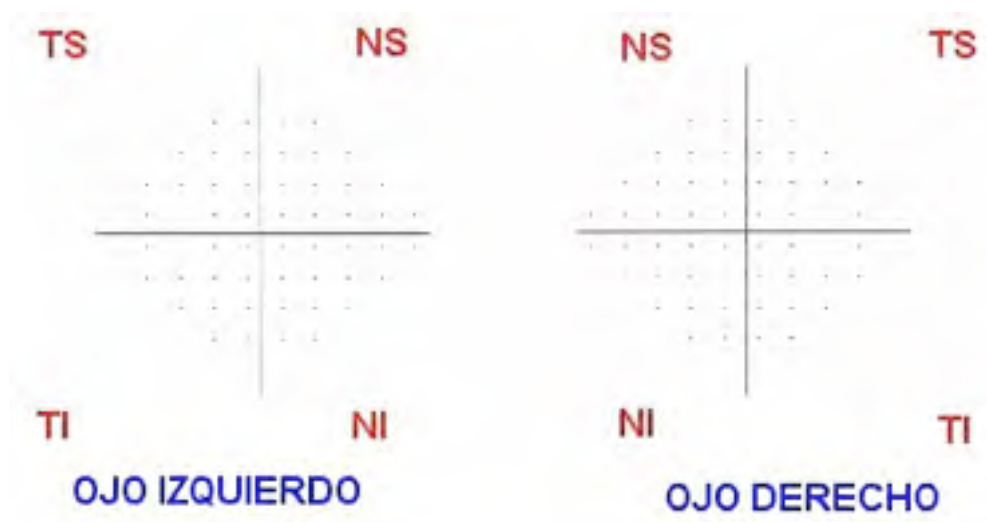


Fig. 31. Detalle de los diferentes cuadrantes en la PA.

- Valor umbral en cada uno de los 52 puntos del campo visual.
Fueron numerados de acuerdo a la *figura 32*.



Fig. 32. Detalle de la numeración de los diferentes puntos explorados en la PA 24-2.

- Valor umbral medio en cada uno de los seis sectores del campo visual relacionados con los correspondientes sectores de la CFNR peripapilar (*Figura 33*)²⁷² Temporal, temporal superior, nasal superior, nasal, nasal inferior y temporal inferior. El valor se consigue sumando los umbrales de los puntos de cada sector y dividirlos por el número de puntos del sector.

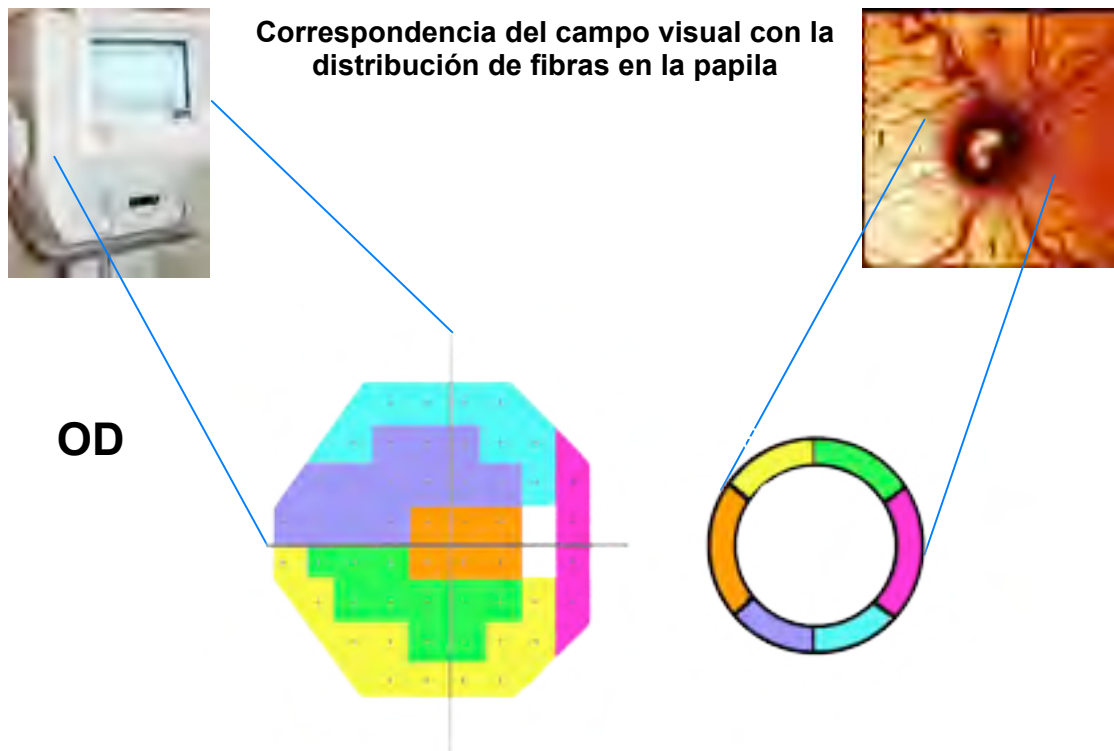


Fig. 33. Correspondencia entre áreas del campo visual con sus equivalentes en la CFNR peripapilar²⁷².

5.5.3. *Parámetros de la OCT:*

- Fecha de realización.
- Espesor de la CFNR en el huso horario de la 1 hora (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 2 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 3 horas (sentido horario para el ojo derecho).

- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 4 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 5 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 6 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 7 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 8 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 9 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 10 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 11 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el huso horario de las 12 horas (sentido horario para el ojo derecho).
- Espesor de la CFNR en el cuadrante superior.
- Espesor de la CFNR en el cuadrante inferior.
- Espesor de la CFNR en el cuadrante temporal.

- Espesor de la CFNR en el cuadrante nasal.
- Espesor medio de la CFNR (RNFL average).
- Espesor de la CFNR (RNFL thickness).
- I_{max} / S_{max} .
- S_{max} / I_{max} .
- S_{max} / T_{avg} .
- I_{max} / T_{avg} .
- S_{max} / N_{avg} .
- Max-Min.
- S_{max} .
- I_{max} .
- S_{avg} .
- I_{avg} .
- Espesor medio (average thickness).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Estadística descriptiva

Se pre-incluyeron un total de 767 sujetos. Cinco de ellos no firmaron el consentimiento informado, catorce no completaron todas las pruebas incluidas en el protocolo exploratorio y treinta y un sujetos no fueron capaces de realizar al menos una de las pruebas incluidas en el protocolo de estudio (diecinueve de ellos no realizaron una perimetría estándar automatizada fiable y se obtuvo una mala calidad de la OCT en los otros doce sujetos; después de tres intentos en ambos casos) siendo todos estos sujetos excluidos del análisis. Finalmente, se incluyeron 717 ojos de 717 pacientes, un ojo de cada sujeto fue elegido de forma aleatoria para el estudio, a menos que solamente un ojo reuniera los criterios de inclusión. Los integrantes incluidos en el estudio procedían de dos centros de especialidades de Zaragoza, dependientes del hospital Universitario Miguel Servet, seleccionados entre Enero del 2006 y Diciembre del 2006. Cada centro de especialidades proporcionó una población diferente, una de ellas fue denominada población para desarrollar la FDL y la otra para validar la FDL. En la población para desarrollar la FDL se incluyeron un total de 135 pacientes y en la población para la validación de la FDL se incluyeron un total de 582 pacientes. El mayor volumen de integrantes en ésta última población fue debido a que el centro de especialidades al que pertenecían abarca un área más amplia de población. La selección de los integrantes incluidos en el estudio se realizó de forma prospectiva, consecutiva y aleatoria.

6.1.1. Características descriptivas en la población para desarrollar la FDL

En la población para desarrollar la FDL se incluyeron un total de 135 ojos divididos en dos grupos: 62 ojos normales o control y 73 ojos glaucomatosos, entre los ojos glaucomatosos 61 presentaban GPAA, 10 glaucoma pseudoexfoliativo, y 2 glaucoma pigmentario.

6.1.1.1. Grupo Control

El grupo control estaba constituido por un total de 62 ojos, pertenecientes a 62 sujetos, de los cuales 28 fueron varones (45,2%) y 34 mujeres (54,8%) con un nivel de significación de $p=0,373$. Se incluyeron 31 ojos derechos (50%) y 31 ojos izquierdos (50%) con un nivel de significación de $p=0,857$.

La edad media del grupo fue de $59,35 \pm 9,71$ años siguiendo una distribución ajustada a la normalidad. La PIO media fue de $14,57 \pm 2,28$, la agudeza visual media fue de $0,9 \pm 0,10$, la relación media de la excavación/disco fue de $0,30 \pm 0,15$ y la paquimetría fue de $550,94 \pm 28,89$.

Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y DSP fueron de $-0,69 \pm 1,40$ dB y $1,24 \pm 1,55$ dB, respectivamente.

6.1.1.2. Grupo Glaucoma

El grupo glaucoma estaba constituido por un total de 73 ojos, pertenecientes a 73 sujetos, de los cuales 26 fueron varones (35,6%) y 47 mujeres (64,4%) con un nivel de significación de $p < 0,001$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sexo del grupo de glaucomas de la población para desarrollar la fórmula. Se incluyeron 34 ojos derechos (46,4%) y 39 ojos izquierdos (53,4%) con un nivel de significación de $p = 0,548$.

La edad media del grupo fue de $61,69 \pm 7,26$ años siguiendo una distribución ajustada a la normalidad. La PIO media fue de $24,31 \pm 3,88$ La agudeza visual media fue de $0,83 \pm 0,13$, la relación media de la excavación/disco fue de $0,73 \pm 0,17$ y la paquimetría fue de $543,74 \pm 36,04$.

Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y DSP fueron de $-3,40 \pm 1,48$ dB y $4,40 \pm 1,50$ dB, respectivamente.

En la *tabla 9* se recogen las características descriptivas de los grupos incluidos en la población para desarrollar la FDL. Al comparar estas características entre los grupos, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas entre algunas de ellas como en la Media de PIO, en la DM y la DSP del PSA.

	Población para desarrollar la FDL				
	Grupo Normal		Grupo Glaucomatoso		p*
	Media	DE	Media	DE	
Edad	59,35	9,71	61,69	7,26	0,112
Media PIO	14,57	2,28	24,31	3,88	<0,001
MAVC	0,90	0,10	0,83	0,13	<0,001
E/D	0,30	0,15	0,73	0,17	<0,001
Paquimetría	550,94	28,89	543,74	36,04	0,207
DM de PSA	-0,69	1,40	-3,40	1,48	<0,001
DSP de PSA	1,24	1,55	4,40	1,50	<0,001
N	62		73		

Table 9. Características demográficas de la población para desarrollar la FDL con su valor medio y desviación estándar (DE). Las diferencias entre grupos se muestran en la columna p.

*Diferencias Significativas ($p < 0,05$) con el test de Student's entre el grupo normal y el glaucomatoso en la población para desarrollar la FDL.

DE = Desviación estándar; PIO = Presión intraocular (sin tratamiento); MAVC= Mejor agudeza visual corregida. E/D= Relación excavación/disco vertical DM = desviación media; PSA = Perimetría Standard Automatizada; DSP = Desviación Standard Patrón; N = Número total.

6.1.2. Características descriptivas en la población para validar la FDL

La población para validar la FDL incluyó un total de 582 ojos divididos en dos grupos: 280 ojos normales y 302 ojos glaucomatosos entre los cuales 245 con glaucoma primario de ángulo abierto, 43 con glaucoma pseudoexfoliativo, y 14 con glaucoma pigmentario.

6.1.2.1. Grupo Control

El grupo control estaba constituido por un total de 280 ojos, pertenecientes a 280 sujetos, de los cuales 128 fueron varones (45,7%) y 152 mujeres (54,3%). con un nivel de significación de $p < 0,004$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sexo del grupo de glaucomas de la población para desarrollar la fórmula. Se incluyeron 142 ojos derechos (50,7%) y 138 ojos izquierdos (49,3%) con un nivel de significación de $p = 0,805$.

La edad media del grupo fue de $60,17 \pm 10,24$ años siguiendo una distribución ajustada a la normalidad. La PIO media fue de $16,31 \pm 4,31$, la agudeza visual media fue de $0,90 \pm 0,12$, la relación media de la excavación/disco fue de $0,32 \pm 0,14$ y la paquimetría fue de $554,34 \pm 30,48$.

Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y DSP fueron de $-0,62 \pm 1,36$ dB y $1,16 \pm 1,49$ dB, respectivamente.

6.1.2.2. Grupo Glaucoma

El grupo glaucomatoso estaba constituido por un total de 302 ojos, pertenecientes a 302 sujetos, de los cuales 119 fueron varones (39,4%) y 183 mujeres (60,6%) con un nivel de significación de $p < 0,001$. Se incluyeron 141 ojos derechos (46,7%) y 161 ojos izquierdos (53,3%) con un nivel de significación de $p = 0,123$.

La edad media del grupo fue de $61,49 \pm 7,42$ años siguiendo una distribución ajustada a la normalidad. La PIO media fue de $23,93 \pm 3,65$, la agudeza visual media fue de $0,85 \pm 0,15$, la relación media de la excavación/disco fue de $0,66 \pm 0,19$ y la paquimetría fue de $552,77 \pm 36,82$.

Con respecto a los resultados de la exploración perimétrica convencional los valores de la DM y DSP fueron de $-3,04 \pm 1,29$ dB y $3,66 \pm 0,91$ dB, respectivamente.

En la *tabla 10* se recogen las características descriptivas de los dos grupos incluidos en la población para validar la FDL. Al comparar estas características entre los dos grupos, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas entre algunas de ellas como en la media de PIO, en la DM y la DSP del PSA.

	Población para Validar la FDL				
	Grupo Normal		Grupo Glaucomatoso		p*
	Media	DE	Mean	DE	
Edad	60,17	10,24	61,49	7,42	0,077
Media PIO	16,31	4,31	23,93	3,65	<0,001
MAVC	0,90	0,12	0,85	0,15	<0,001
E/D	0,32	0,14	0,66	0,19	<0,001
Paquimetria	554,34	30,48	552,77	36,82	0,575
DM de PSA	-0,62	1,36	-3,04	1,29	<0,001
DSP de PSA	1,16	1,49	3,66	0,91	<0,001
N	280		302		

Table 10. Características demográficas de la población para validar la FDL con su valor medio y desviación estándar (DE). Las diferencias entre grupos se muestran en la columna p.

*Diferencias Significativas ($p < 0,05$) con el test de Student's entre el grupo normal y el glaucomatoso en la población para validar la FDL.

DE = Desviación standard; PIO = Presión intraocular (sin tratamiento); MAVC= Mejor agudeza visual corregida. E/D= Relación excavación/disco vertical DM = desviación media; PSA = Perimetría Standard Automatizada; DSP = Desviación Standard Patrón; N = Número total.

La edad y el espesor corneal central no mostraron diferencias estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los grupos de cada una de las dos poblaciones.

6.1.3. Valores de la OCT en la población para desarrollar la FDL

En la población utilizada para obtener la FDL se encontraron diferencias ($p < 0,001$) para todos los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias y en los 4 cuadrantes entre la población de normales y de glaucomas. Para el resto de parámetros no se encontraron diferencias estadísticamente significativas salvo en los siguientes parámetros: Max-Min, Smax, Imax, Savg, lavg, y espesor medio entre ambos grupos.

Los valores de la media y de la desviación estándar de todos los parámetros de la CFNR medidos mediante OCT en la población para desarrollar la FDL se pueden observar en la *tabla 11* y en las *figuras 34-45*.

Parámetros OCT	Población para desarrollar la FDL		
	Grupo Normal	Grupo Glaucomatoso	p*
	Media / DE	Media / DE	
Espesor posición H1	111,6 / 21,5	77,7 / 23,2	<0,001
Espesor posición H2	94,0 / 22,6	64,0 / 17,3	<0,001
Espesor posición H3	67,9 / 14,0	45,6 / 13,2	<0,001
Espesor posición H4	78,8 / 19,8	56,5 / 13,4	<0,001
Espesor posición H5	111,2 / 24,0	77,3 / 20,9	<0,001
Espesor posición H6	143,7 / 29,8	94,6 / 29,8	<0,001
Espesor posición H7	141,8 / 23,2	91,3 / 35,6	<0,001
Espesor posición H8	71,9 / 15,3	54,1 / 18,0	<0,001
Espesor posición H9	54,7 / 9,6	45,5 / 11,1	<0,001
Espesor posición H10	83,8 / 18,8	61,5 / 19,0	<0,001
Espesor posición H11	126,3 / 21,9	87,8 / 29,8	<0,001
Espesor posición H12	126,0 / 27,7	84,5 / 31,3	<0,001
Espesor cuadrante superior	121,2 / 17,1	83,3 / 23,9	<0,001
Espesor cuadrante inferior	132,2 / 18,9	87,7 / 25,0	<0,001
Espesor cuadrante nasal	80,0 / 16,3	55,3 / 11,9	<0,001
Espesor cuadrante temporal	69,8 / 13,0	53,8 / 13,0	<0,001
Imax/Smax	1,1 / 0,1	1,0 / 0,3	0,455
Smax/Imax	0,9 / 0,1	1,0 / 0,3	0,025
Smax/Tavg	2,2 / 0,5	2,1 / 0,6	0,429
Imax/Tavg	2,4 / 0,4	2,2 / 0,6	0,017
Smax/Navg	1,9 / 0,3	2,1 / 0,6	0,070
Max-Min	130,8 / 21,6	99,5 / 26,7	<0,001
Smax	154,6 / 21,2	114,1 / 29,3	<0,001
Imax	169,5 / 24,3	116,9 / 31,8	<0,001
Savg	121,1 / 17,2	83,5 / 23,6	<0,001
Iavg	132,2 / 18,9	88,0 / 24,7	<0,001
Espesor medio	101,0 / 10,6	70,1 / 13,6	<0,001

Table 11. Valores de los parámetros evaluados con la OCT en ambos grupos (control y glaucoma) de la población para desarrollar la FDL con su valor medio y desviación estándar (DE). Las diferencias entre grupos se muestran en la columna p.

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el test de Student's entre el grupo normal y el glaucomatoso en la población a desarrollar la FDL.

OCT = tomografía óptica de coherencia; DE = Desviación estándar; CFNR= Capa de fibras nerviosas de la retina; H: posición horaria.

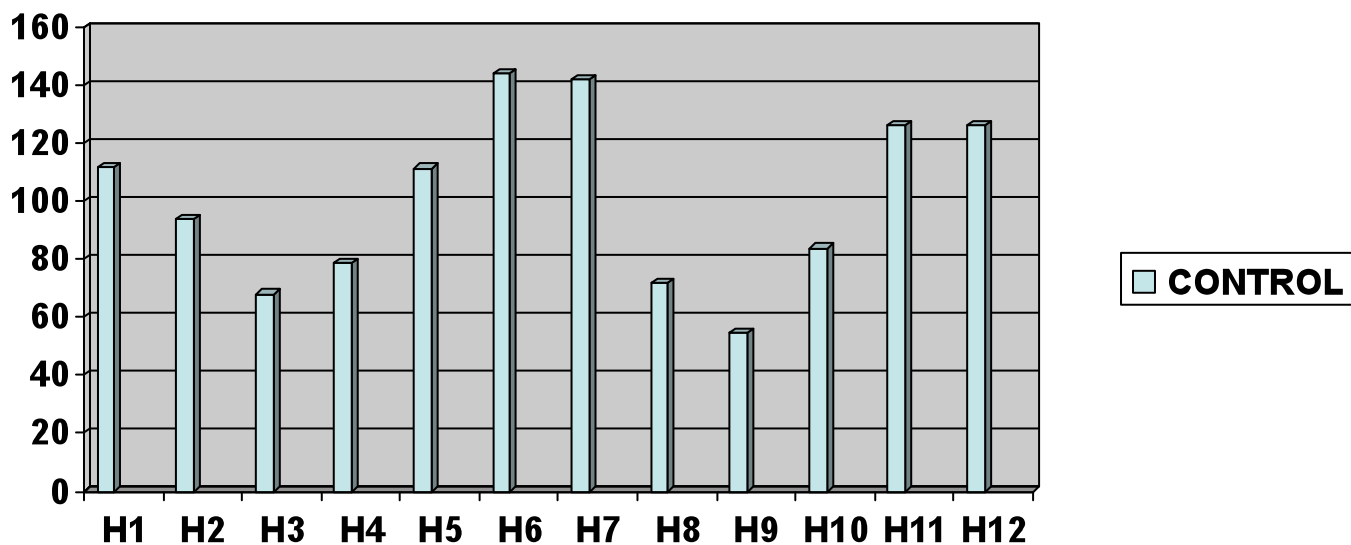


Fig. 34. Valores de los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias evaluados mediante OCT en el grupo control de la población para desarrollar la FDL.

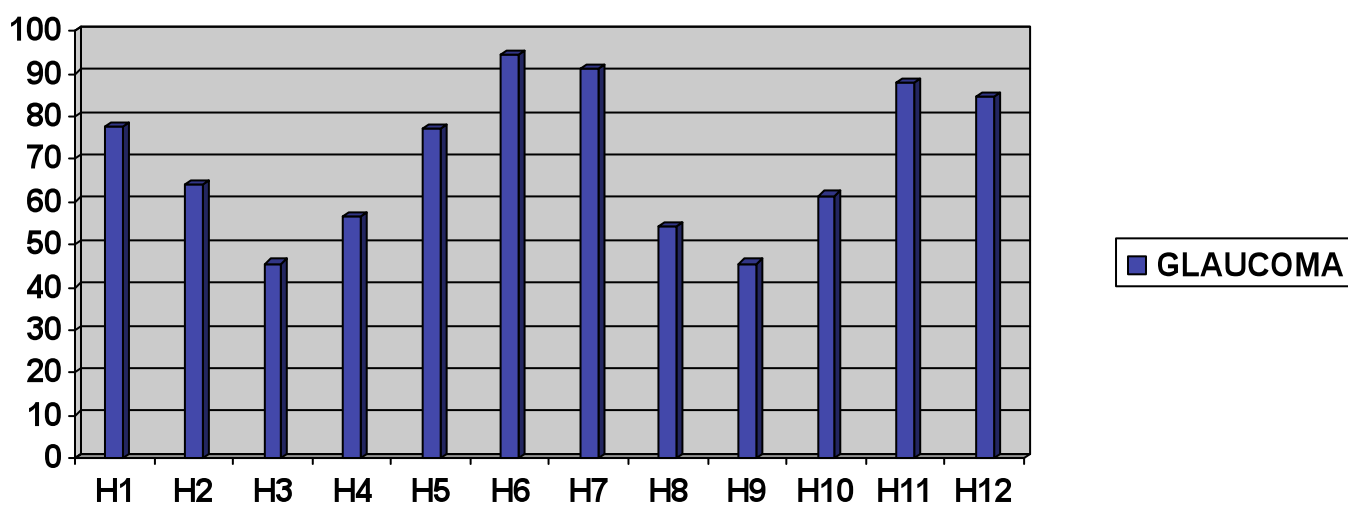


Fig. 35. Valores de los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias evaluados mediante OCT en el grupo glaucoma de la población para desarrollar la FDL.

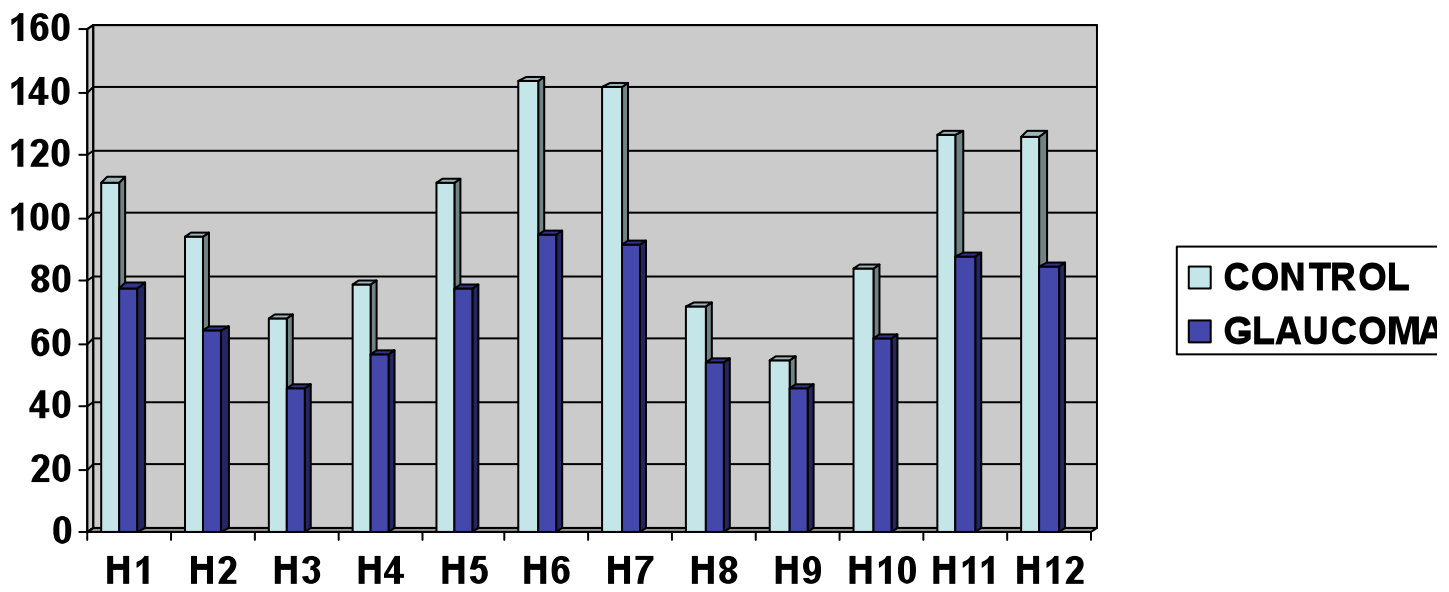


Fig. 36. Valores de los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para desarrollar la FDL.

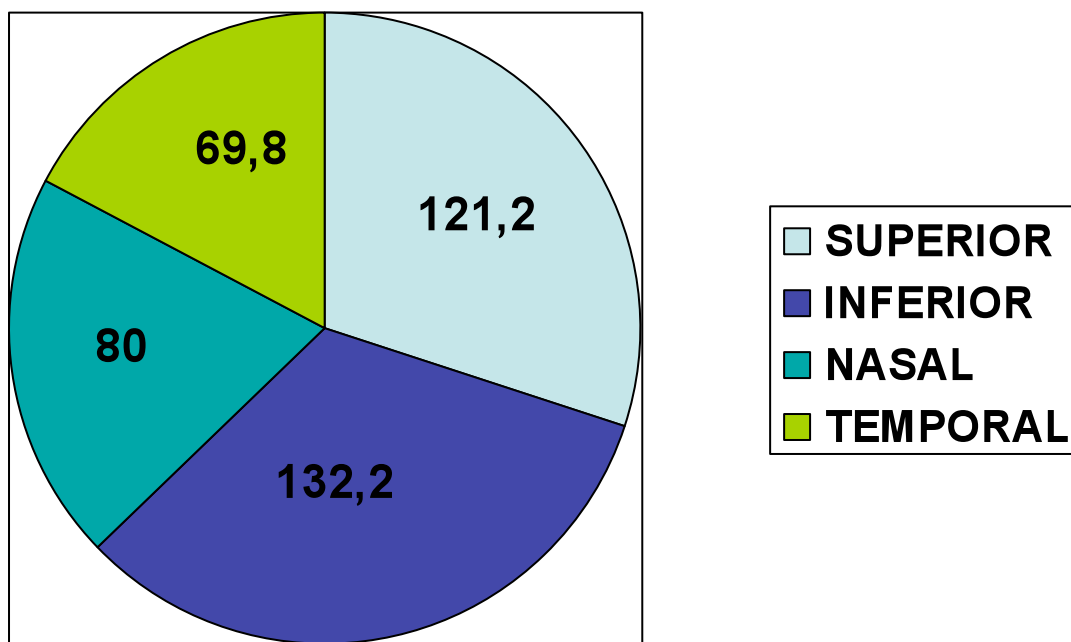
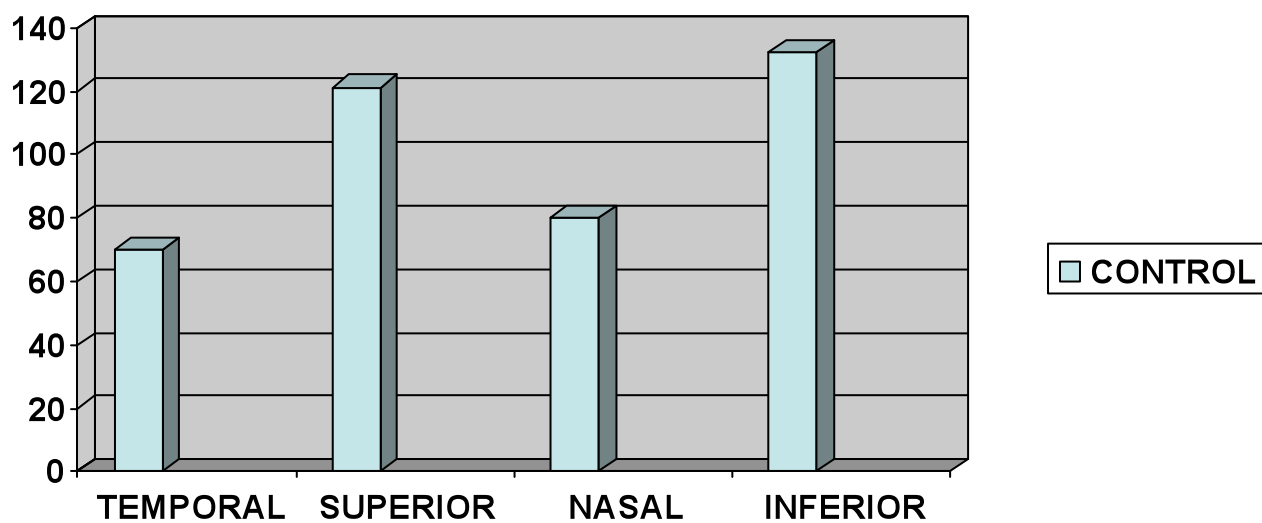


Fig. 37-38. Valores de los espesores de las CFNR en los cuatro cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior) evaluados mediante OCT en el grupo control de la población para desarrollar la FDL.

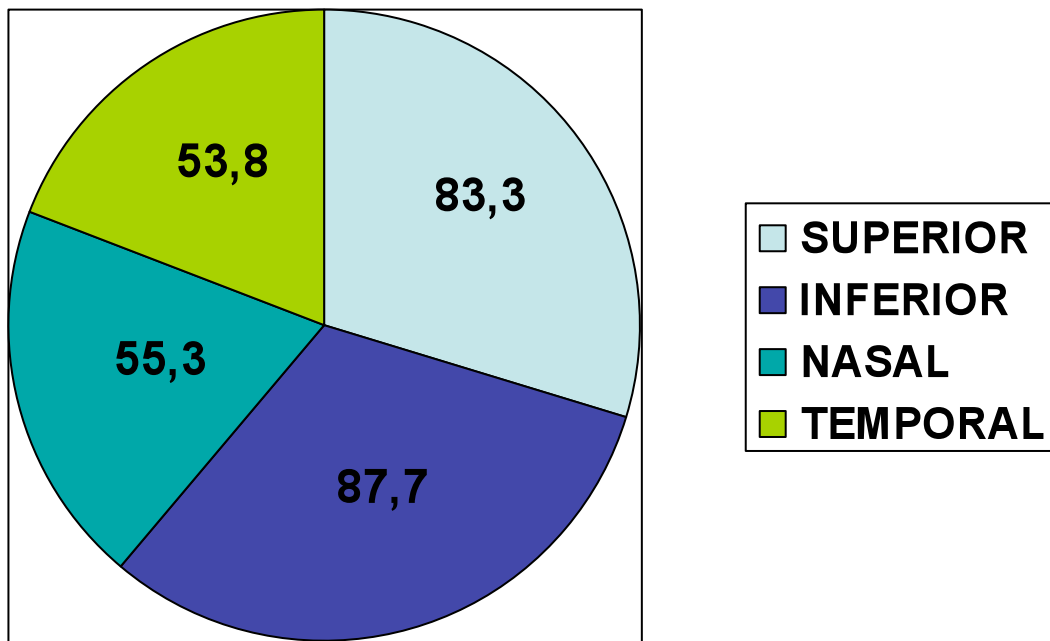
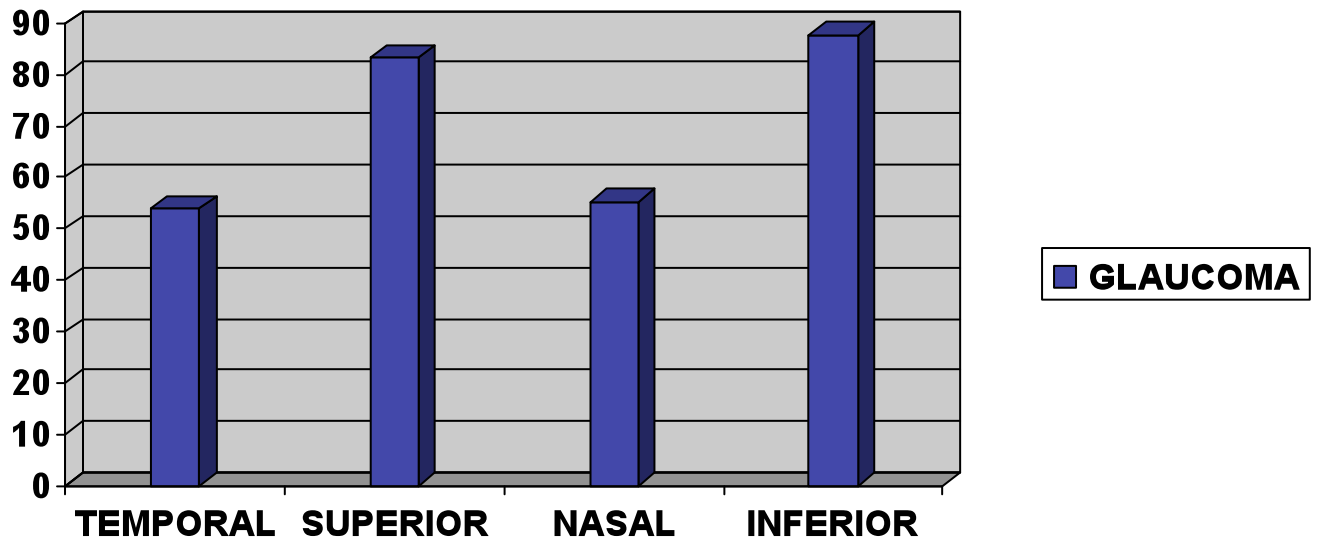


Fig. 39-40. Valores de los espesores de las CFNR en los cuatro cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior) evaluados mediante OCT en el grupo glaucoma de la población para desarrollar la FDL.

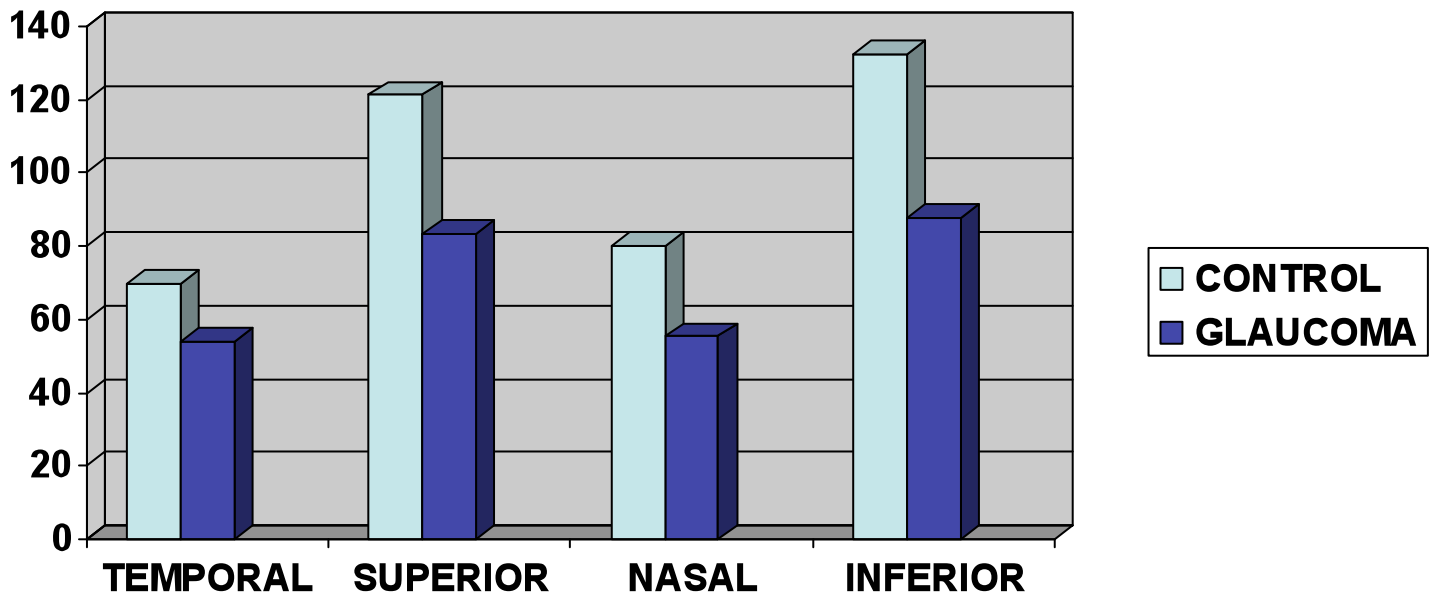


Fig. 41. Valores de los espesores de las CFNR en los cuatro cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior) evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para desarrollar la FDL.

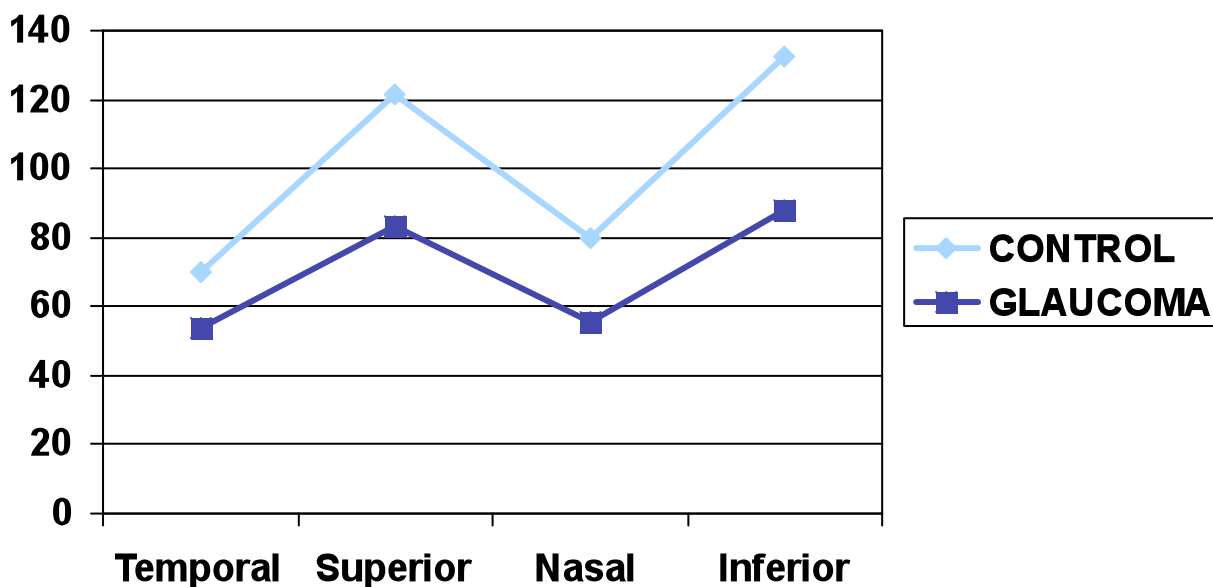
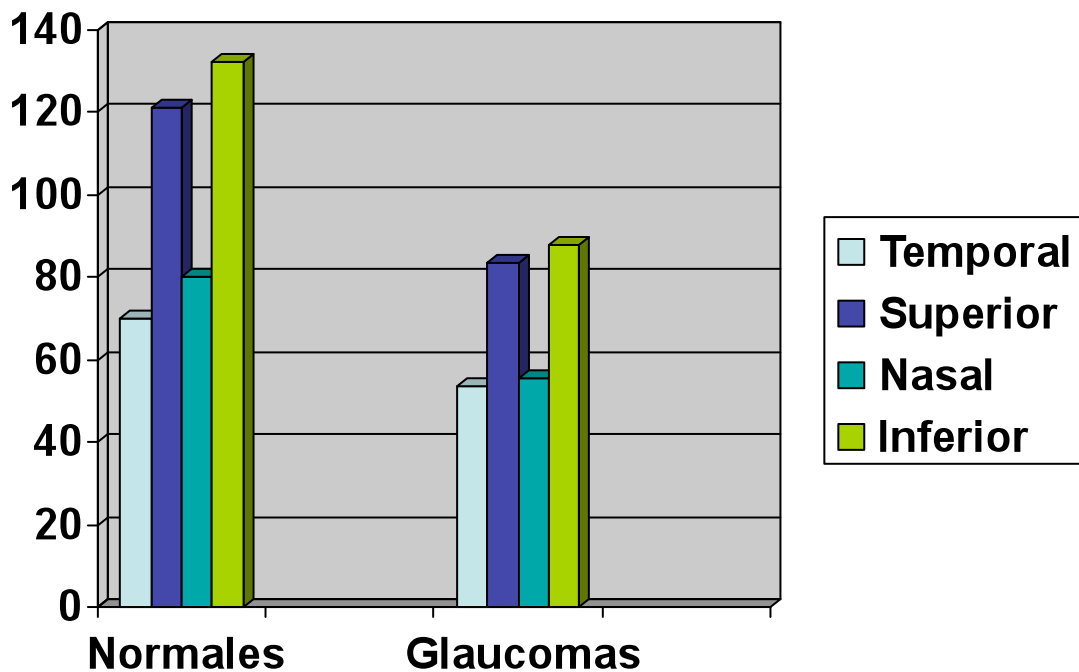


Fig. 42-43. Valores de los espesores de las CFNR en los cuatro cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior) evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para desarrollar la FDL.

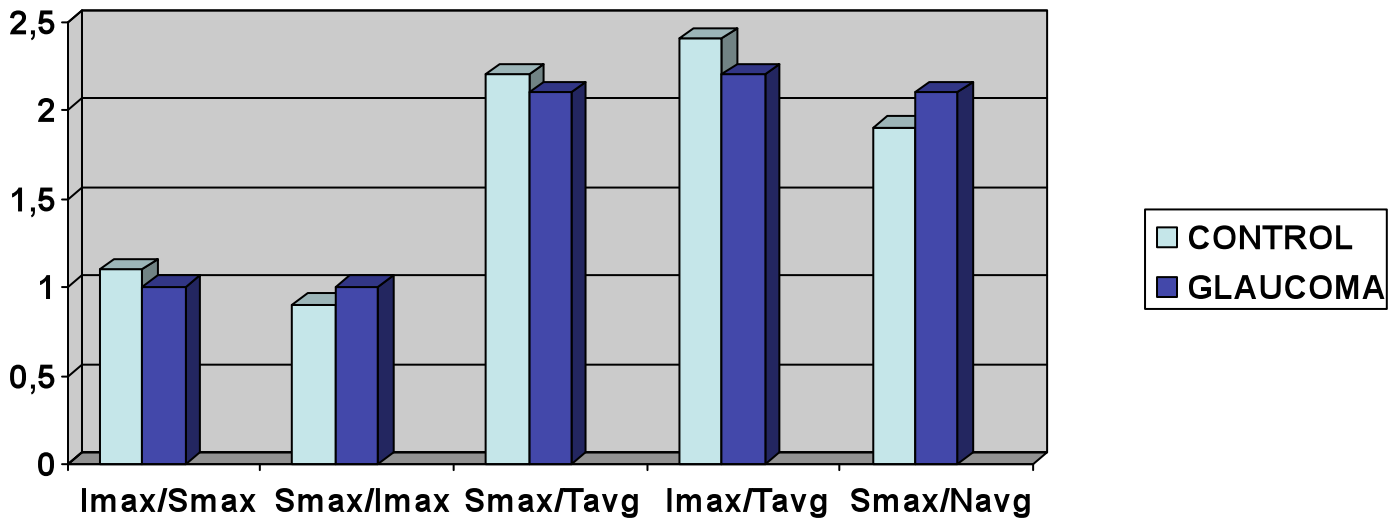


Fig. 44. Valores de los espesores de las CFNR (I_{max}/S_{max} , S_{max}/I_{max} , S_{max}/T_{avg} , I_{max}/T_{avg} , S_{max}/N_{avg}) evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para desarrollar la FDL.

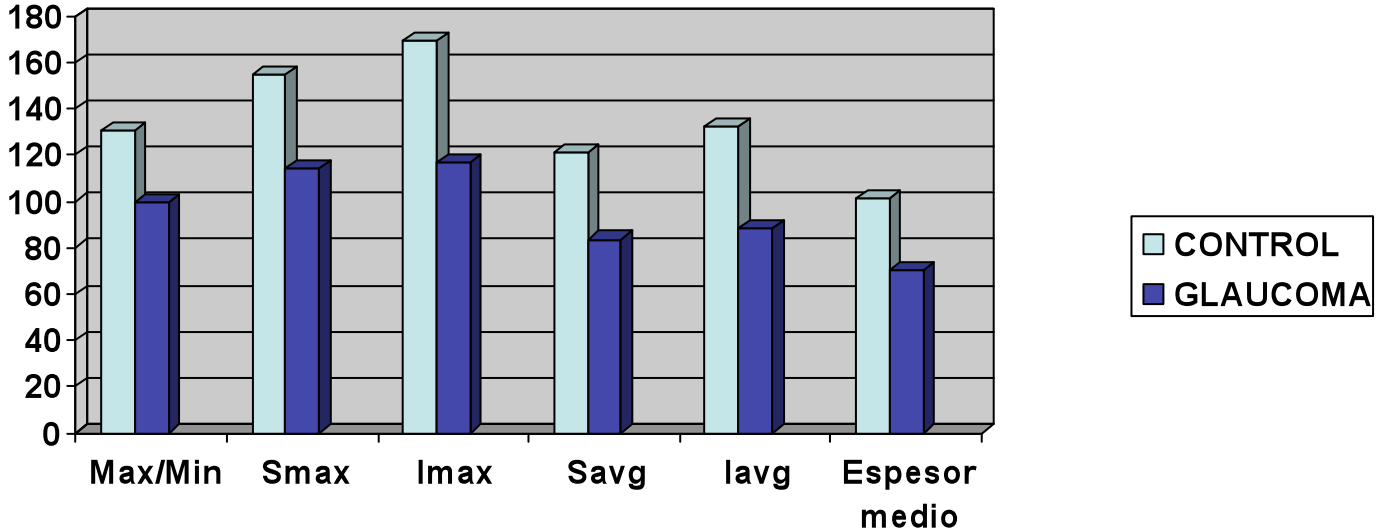


Fig. 45. Valores de los espesores de las CFNR 8 (Max/Min, S_{max} , I_{max} , S_{avg} , I_{avg} , Espesor Medio) evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para desarrollar la FDL.

En la población utilizada para desarrollar la FDL la mejor área bajo la curva (ABC) para diferenciar el grupo glaucoma del grupo normal se obtuvo con nuestra fórmula con valores de 0,962 con un intervalo de confianza del 95% (0,933-0,991), (error estándar: 0,015), los parámetros de la OCT con las mejores ABC después de la de nuestra FDL fueron el espesor medio con un ABC de 0,958 con un intervalo de confianza del 95% (0,937-0,989), (error estándar: 0,017); el espesor nasal con un ABC de 0,922 con un intervalo de confianza del 95% (0,878-0,966), (error estándar: 0,023); de todos los espesores de las 12 posiciones horarias la mayor ABC correspondió con la posición 3 con valores de 0,900 con un intervalo de confianza del 95% (0,846-0,953), (error estándar: 0,027).

En la población utilizada para desarrollar la FDL el espesor medio, y nuestra FDL mostraron la mejor pareja de sensibilidad-especificidad 86,3%-95,16% y 89,04%-91,94%, respectivamente. El espesor medio (17,84) y nuestra FDL (11,04) obtuvieron la mayor razón de verosimilitud positiva (RV), mientras que el espesor del cuadrante nasal (0,19), nuestra FDL (0,12) y el espesor de la CFNR en la posición horaria de las 3 (0,15) obtuvieron la menor razón de verosimilitud negativa (RV). Estos resultados se pueden observar en la *tabla 12*.

Parámetros OCT	ABC	95% IC	ABC Valor p	Puntos Corte	Sens (%)	Espec (%)	RV+	RV-
----------------	-----	--------	----------------	-----------------	-------------	--------------	-----	-----

Espesor H1	0,848	0,785-0,910	<0,001	≤99	79,45%	75,81	3,28	0,27
Espesor H2	0,868	0,808-0,929	<0,001	≤72	76,71%	90,32	7,93	0,26
Espesor H3	0,900	0,846-0,953	<0,001	≤58	87,67%	83,87	5,44	0,15
Espesor H4	0,856	0,794-0,919	<0,001	≤65	80,82%	80,65%	4,18	0,24
Espesor H5	0,855	0,793-0,916	<0,001	≤92	78,08	75,81	3,23	0,29
Espesor H6	0,872	0,813-0,930	<0,001	≤124	84,93%	74,19%	3,29	0,2
Espesor H7	0,873	0,815-0,932	<0,001	≤112	72,6%	88,71%	6,43	0,31
Espesor H8	0,778	0,701-0,856	<0,001	≤55	56,16%	88,71%	4,97	0,49
Espesor H9	0,740	0,657-0,823	<0,001	≤53	83,56%	54,84%	1,85	0,3
Espesor H10	0,805	0,733-0,877	<0,001	≤78	86,3%	58,06%	2,06	0,24
Espesor H11	0,847	0,783-0,912	<0,001	≤100	69,86%	90,32%	7,22	0,33
Espesor H12	0,830	0,763-0,896	<0,001	≤92	63,01%	88,71%	5,58	0,42
Espesor cuadrante Superior	0,897	0,846-0,948	<0,001	≤101	76,71%	88,71%	6,79	0,26
Espesor cuadrante Inferior	0,918	0,875-0,961	<0,001	≤114	82,19%	83,87%	5,1	0,21
Espesor cuadrante Nasal	0,922	0,878-0,966	<0,001	≤65	83,56%	85,48%	5,76	0,19
Espesor cuadrante Temporal	0,809	0,737-0,881	<0,001	≤62	78,08%	70,97%	2,69	0,31
lmax/Smax	0,572	0,475-0,670	0,148	≤0,86	32,88%	95,16%	6,79	0,71
Smax/lmax	0,429	0,331-0,527	0,156	>1,14	32,88%	95,16%	6,79	0,71
Smax/Tavg	0,556	0,457-0,654	0,267	≤2,37	75,34%	41,94%	1,3	0,59
lmax/Tavg	0,642	0,549-0,735	0,004	≤2,19	54,79%	72,58%	2	0,62
Smax/Navg	0,439	0,342-0,536	0,221	>2,15	39,73%	77,42%	1,76	0,78
Max-Min	0,819	0,749-0,890	<0,001	≤113	73,97%	80,65%	3,82	0,32
Smax	0,865	0,804-0,926	<0,001	≤125	68,49%	90,32%	7,08	0,35
lmax	0,901	0,851-0,951	<0,001	≤144	79,45%	88,71%	7,04	0,23
Savg	0,896	0,844-0,947	<0,001	≤101	76,71%	87,1%	5,95	0,27
lavg	0,918	0,875-0,961	<0,001	≤114	82,19%	83,87%	5,1	0,21
Espesor Medio	0,958	0,937-0,989	<0,001	≤83,48	86,3%	95,16%	17,84	0,14
Nuestra FDL	0,962	0,933-0,991	<0,001	>0,3699	89,04%	91,94%	11,04	0,12

Tabla 12. Características del ABC en la población para desarrollar la FDL, el mejor balance de sensibilidad-especificidad, y las proporciones de probabilidad de cada espesor en las 12 posiciones horarias, espesor en cada cuadrante, y los parámetros de la CFNR para discriminar entre normales y glaucomatosos. Los puntos de corte fueron calculados por el software MedCalc como los puntos con mayor balance sensibilidad-especificidad.

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). OCT = Tomografía de coherencia óptica; ABC= Características del area bajo la curva; IC = Intervalo de confianza; Sens = Sensibilidad; Espec = Especificidad; RV+ = Razón de verosimilitud positiva; RV- = Razón de verosimilitud negativa; H = posiciones horarias; CFNR = Capa de fibras nerviosas de la retina; FDL = Función lineal discriminante.

Para una especificidad fijada del 85%, nuestra FDL y el espesor medio mostraron una sensibilidad del 93,15% y 91,78% respectivamente, mientras que para una especificidad fijada del 95%, la sensibilidad fue de 83,56% para nuestra FDL y de 86,3% para el espesor medio (tabla 13). La figura 46 muestra las curvas Receiver operating characteristic (ROC).

OCT parámetros	Sens/Espec	
	Espec 85%	Espec 95%
Espesor H1	63,01%	49,32%
Espesor H2	79,45%	42,47%
Espesor H3	84,93%	67,12%
Espesor H4	68,49%	39,73%
Espesor H5	60,27%	52,05%
Espesor H6	68,49%	38,36%
Espesor H7	73,97%	67,12%
Espesor H8	46,58%	58,9%
Espesor H9	43,84%	28,77%
Espesor H10	56,16%	42,47%
Espesor H11	72,6%	63,01%
Espesor H12	64,38%	47,95%
Espesor cuadrante superior	79,45%	65,75%
Espesor cuadrante Inferior	75,34%	67,12%
Espesor cuadrante Nasal	83,56%	64,38%
Espesor cuadrante Temporal	57,53%	42,47%
lmax/Smax	39,73%	32,88%
Smax/lmax	39,73%	32,88%
Smax/Tavg	16,44%	12,33%
lmax/Tavg	39,73%	21,92%
Smax/Navg	28,77%	21,92%
Max-Min	64,38%	41,1%
Smax	71,23%	56,16%
lmax	80,82%	61,64%
Savg	76,71%	65,75%
lavg	75,34%	67,12%
Espesor medio	91,78%	86,3%
Nuestra FDL	93,15%	83,56%

Tabla 13. Valores de los parámetros evaluados con la OCT de la sensibilidad para una especificidad fija del 85% y 95% en la población para desarrollar la FDL.

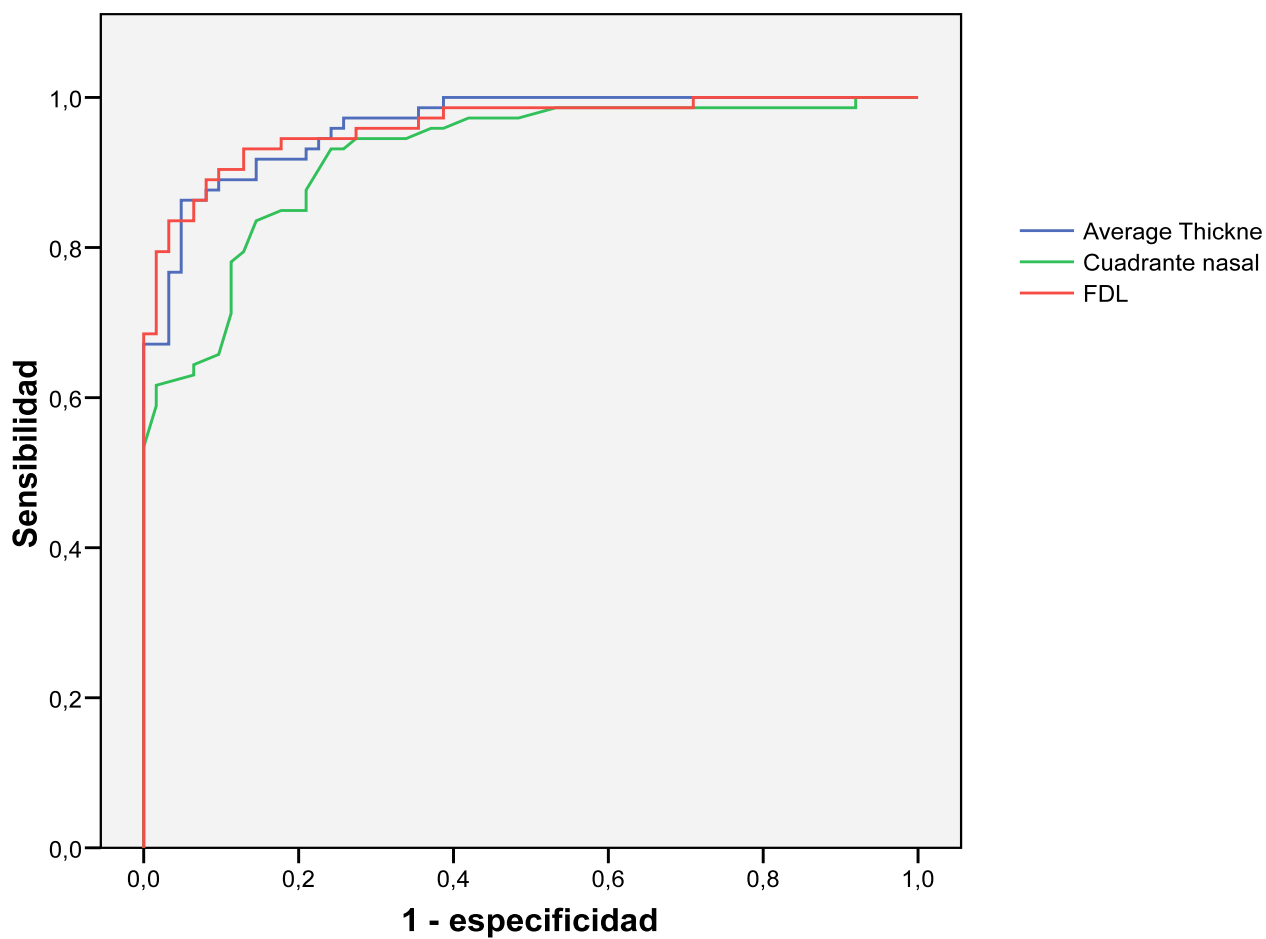


Fig. 46. Curvas Receiver operating characteristic (ROC) Representa en ordenadas la Sensibilidad y en abscisas la especificidad de los parámetros del espesor medio, del cuadrante nasal y de la FDL en la población para desarrollar la FDL.

6.1.4. Valores de la OCT en la población para validar la FDL

En la población utilizada para validar la FDL se encontraron diferencias ($p < 0,001$) para todos los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias y en los 4 cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal), en Max-Min, Smax, lmax, Savg, lavg, y espesor medio entre la población de normales y de glaucomas, es decir se encontraron diferencias en los mismos parámetros que en la población para desarrollar la FDL.

Los valores de la media y de la desviación estándar de todos los parámetros de la CFNR medidos mediante la OCT en la población para validar la FDL se pueden observar en la *tabla 14* y en las *figuras 47-58*.

Parámetros OCT	Población para Validar la FDL		
	Grupo Normal	Grupo Glaucomatoso	p*
	Media / DE	Media / DE	
Espesor posición H1	113,6 / 20,8	80,8 / 25,6	<0,001
Espesor posición H2	95,1 / 24,0	67,5 / 19,5	<0,001
Espesor posición H3	68,3 / 15,6	47,6 / 15,0	<0,001
Espesor posición H4	80,1 / 20,5	58,3 / 15,9	<0,001
Espesor posición H5	111,4 / 23,4	84,3 / 22,7	<0,001
Espesor posición H6	142,5 / 28,6	106,3 / 29,7	<0,001
Espesor posición H7	138,8 / 24,6	103,7 / 33,5	<0,001
Espesor posición H8	71,0 / 15,5	59,0 / 18,7	<0,001
Espesor posición H9	53,6 / 9,8	46,4 / 11,0	<0,001
Espesor posición H10	81,4 / 17,8	66,2 / 20,1	<0,001
Espesor posición H11	124,9 / 20,9	95,3 / 28,1	<0,001
Espesor posición H12	124,9 / 24,6	89,2 / 32,3	<0,001
Espesor cuadrante superior	121,0 / 15,7	88,5 / 24,2	<0,001
Espesor cuadrante inferior	130,8 / 18,5	98,1 / 23,6	<0,001
Espesor cuadrante nasal	80,9 / 17,8	57,6 / 14,3	<0,001
Espesor cuadrante temporal	68,3 / 13,1	57,4 / 13,6	<0,001
Imax/Smax	1,1 / 0,1	1,1 / 0,3	0,192
Smax/Imax	0,9 / 0,1	0,9 / 0,3	0,130
Smax/Tavg	2,2 / 0,5	2,1 / 0,6	0,034
Imax/Tavg	2,4 / 0,4	2,3 / 0,6	0,019
Smax/Navg	1,9 / 0,3	2,1 / 0,6	<0,001
Max-Min	129,3 / 20,4	108,9 / 26,6	<0,001
Smax	153,0 / 19,0	120,3 / 29,4	<0,001
Imax	167,1 / 23,7	130,3 / 30,3	<0,001
Savg	120,9 / 15,8	88,5 / 24,1	<0,001
Iavg	130,8 / 18,5	98,3 / 23,7	<0,001
Espesor medio	100,5 / 10,3	75,4 / 13,9	<0,001

Tabla 14. Valores de los parámetros evaluados con la OCT en ambos grupos (control y glaucoma) de la población para validar la FDL con su valor medio y desviación estándar (DE). Las diferencias entre grupos se muestran en la columna p.

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el test de Student's entre el grupo normal y el glaucomatoso en la población para validar la FDL.

OCT = tomografía óptica de coherencia; DE = Desviación estándar ; CFNR= Capa de fibras nerviosas de la retina; H: posición horaria.

Los valores medios del espesor de la CFNR fueron distribuidos según la regla ISNT^{241,273,274} en los grupos control para ambas poblaciones. No obstante en los grupos glaucoma, la regla ISNT no se mantuvo porque las diferencias entre el espesor de los cuadrantes estaba reducida: el espesor de los cuadrantes superior e inferior presentó valores similares, y el espesor de los cuadrantes nasal y temporal también mostró valores similares.

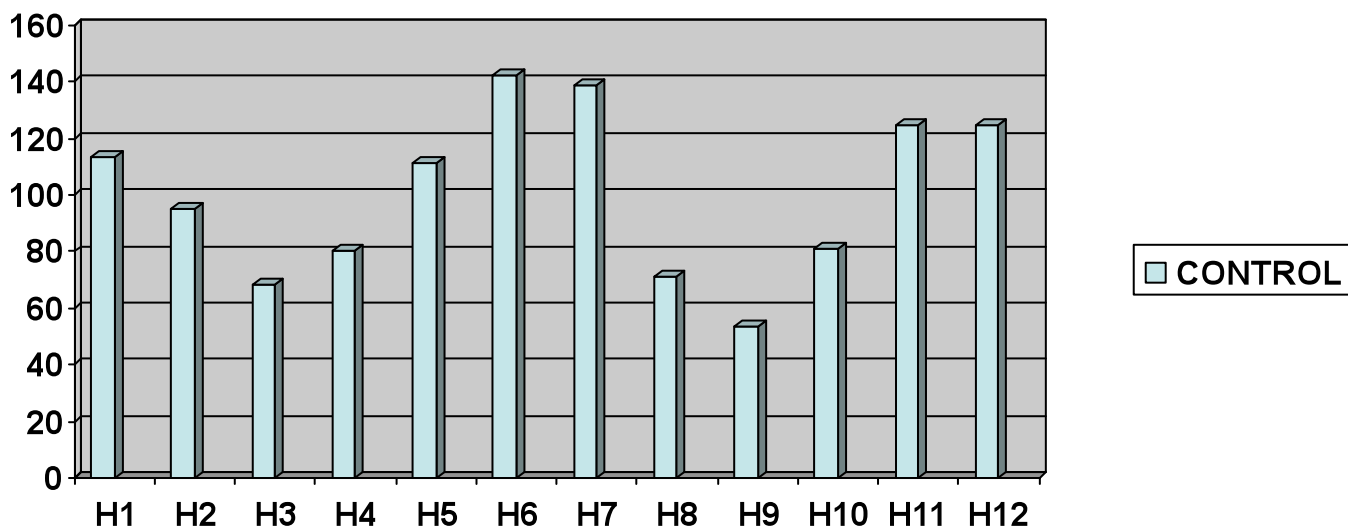


Fig. 47. Valores de los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias evaluados mediante OCT en el grupo control de la población para validar la FDL.

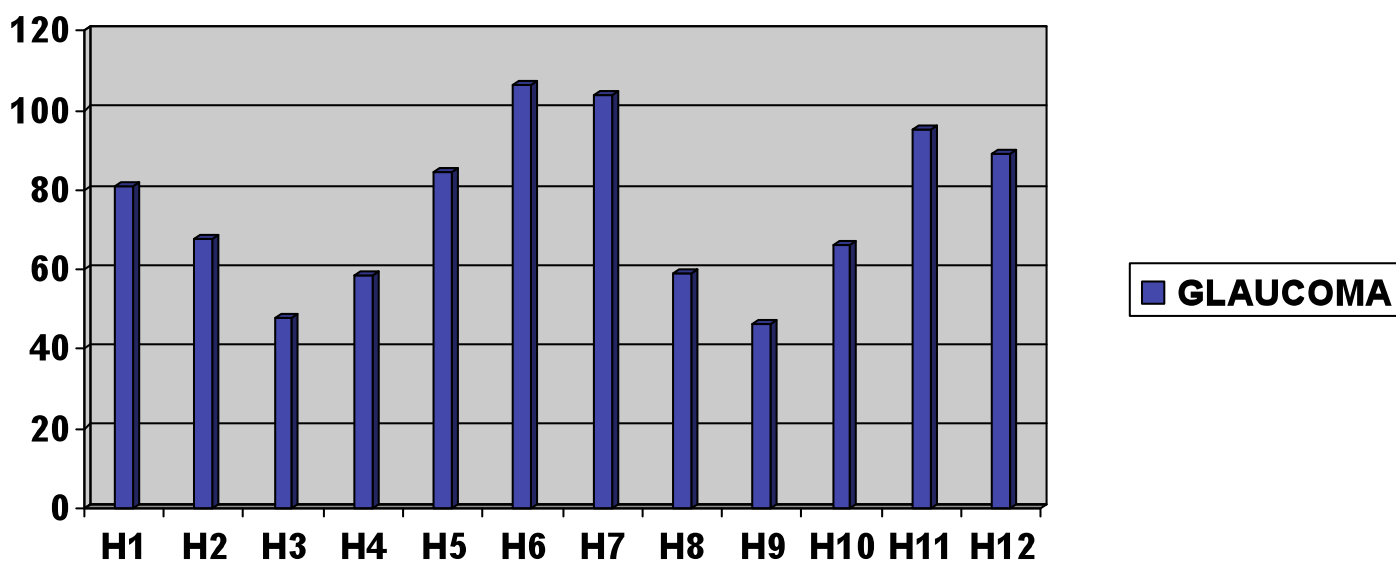


Fig. 48. Valores de los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias evaluados mediante OCT en el grupo glaucoma de la población para validar la FDL.

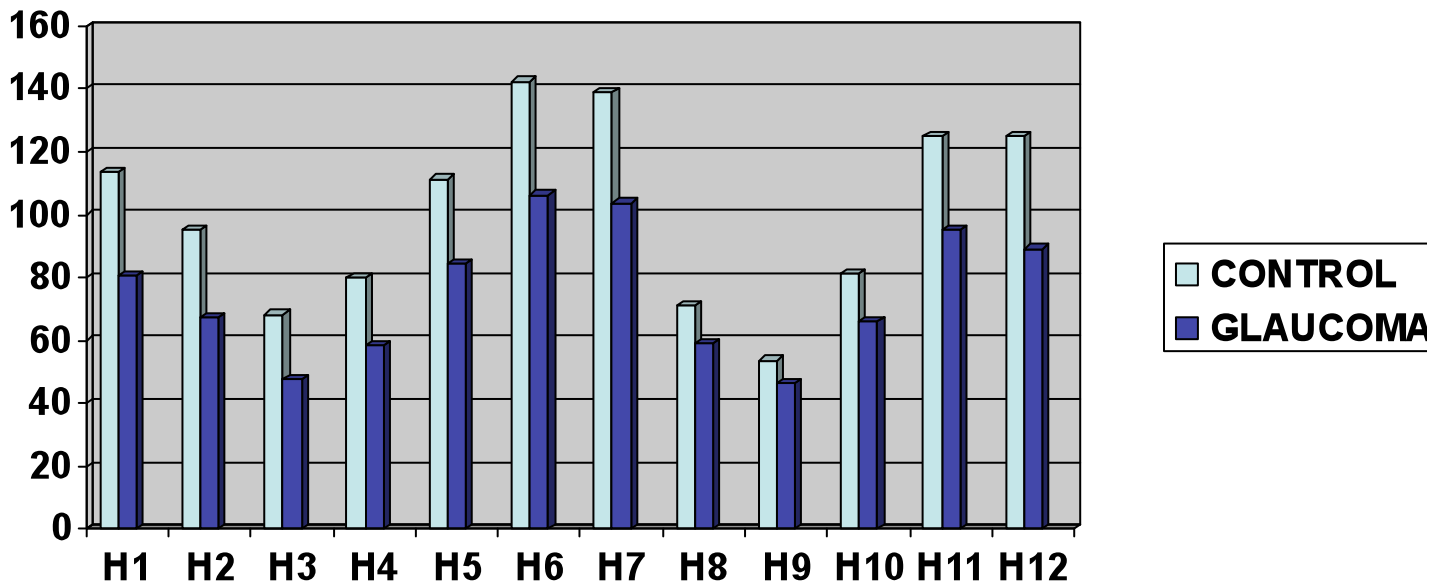


Fig. 49. Valores de los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para validar la FDL.

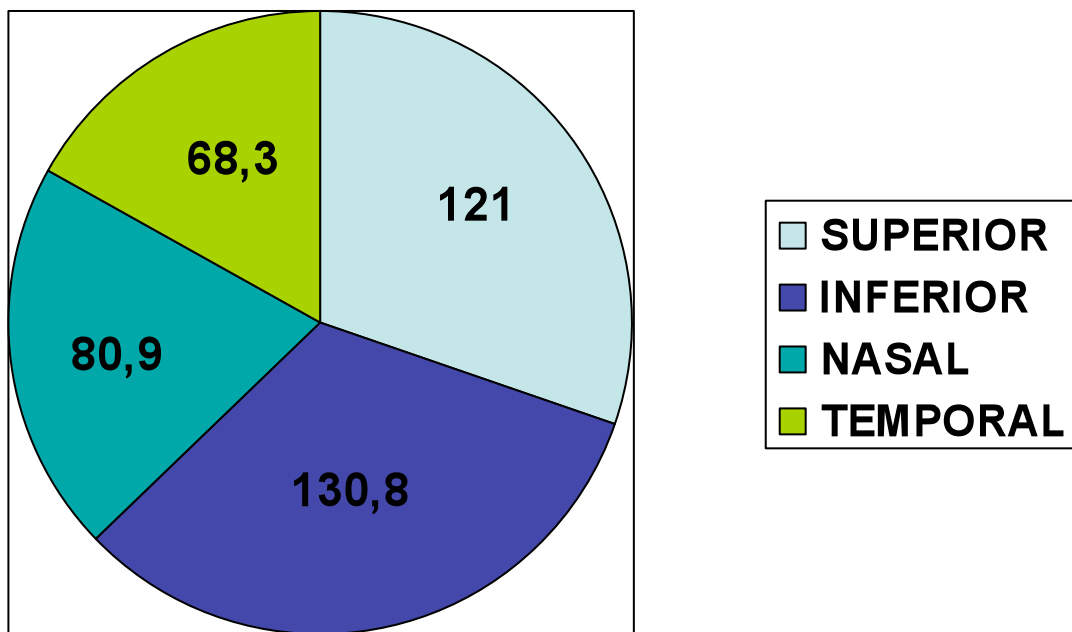
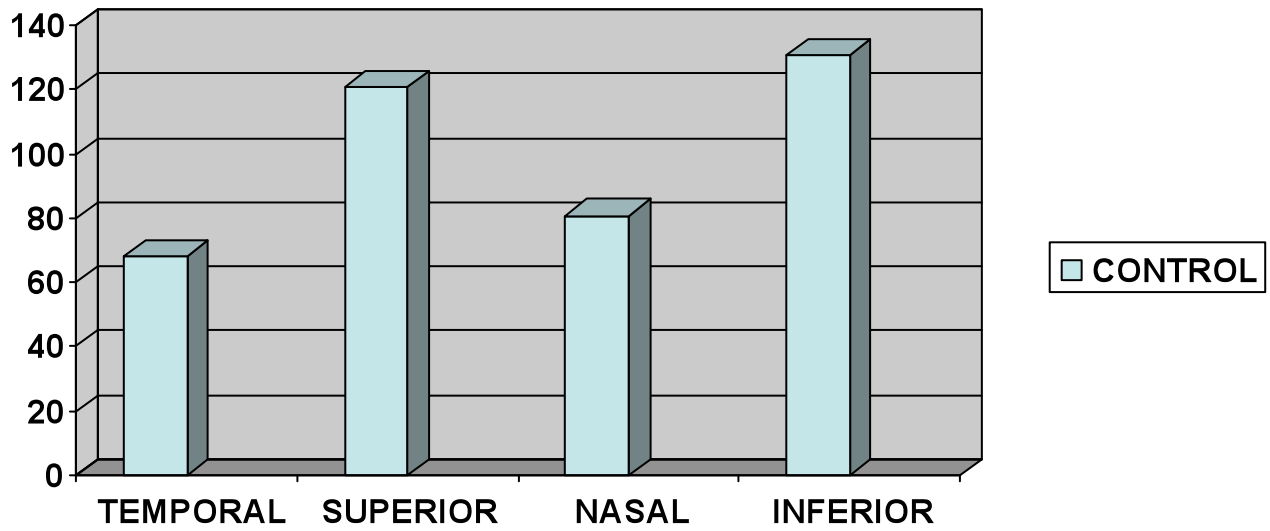


Fig. 50-51. Valores de los espesores de las CFNR en los cuatro cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior) evaluados mediante OCT en el grupo control de la población para validar la FDL.

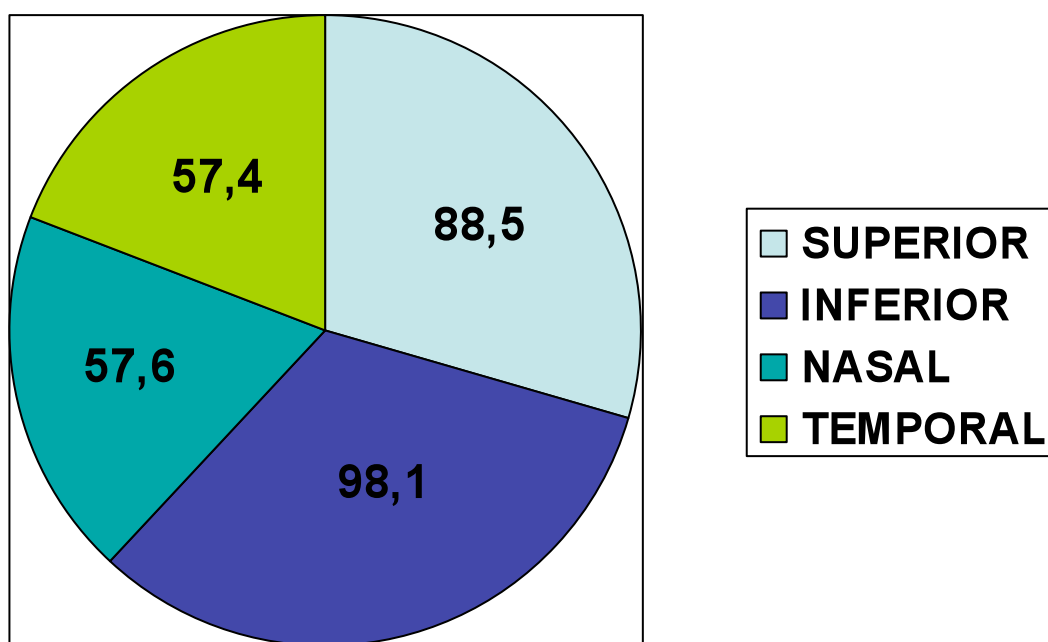
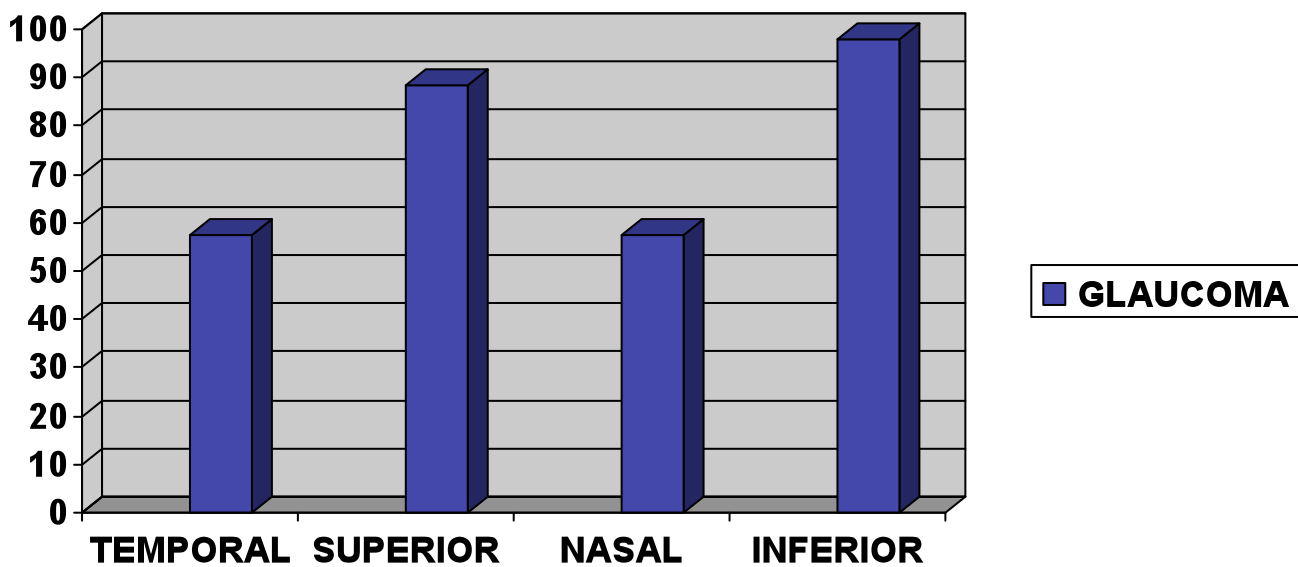


Fig. 52-53. Valores de los espesores de las CFNR en los cuatro cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior) evaluados mediante OCT en el grupo glaucoma de la población para validar la FDL.

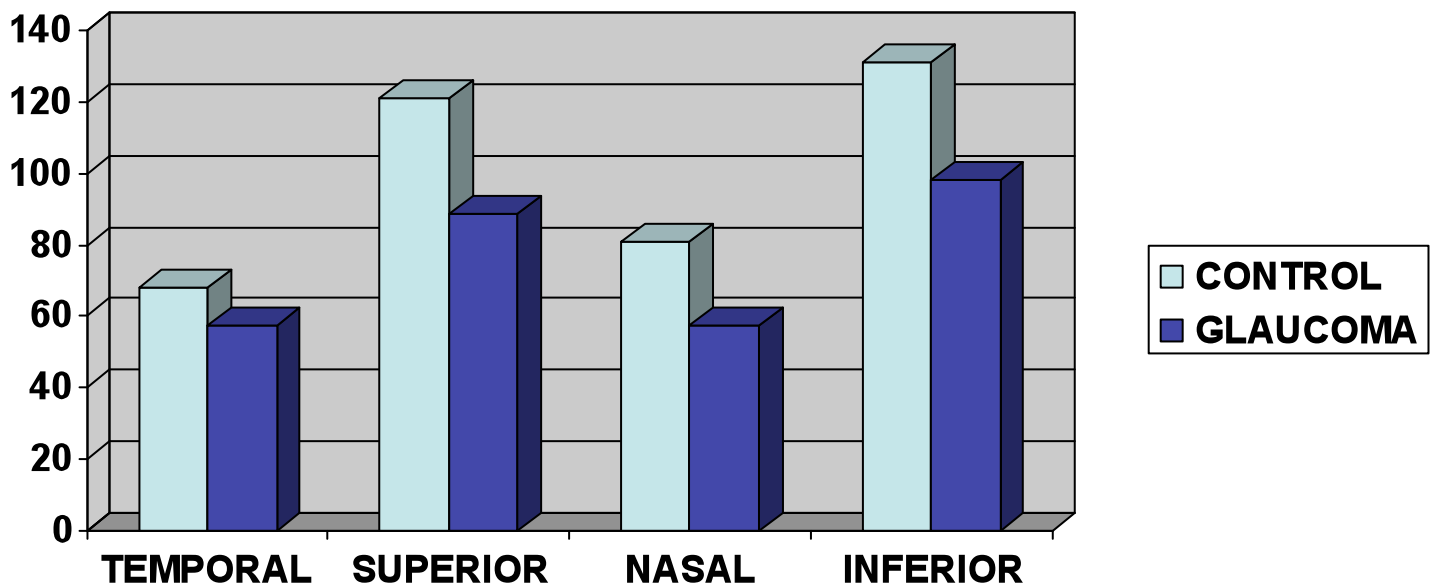


Fig. 54. Valores de los espesores de las CFNR en los cuatro cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior) evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para validar la FDL.

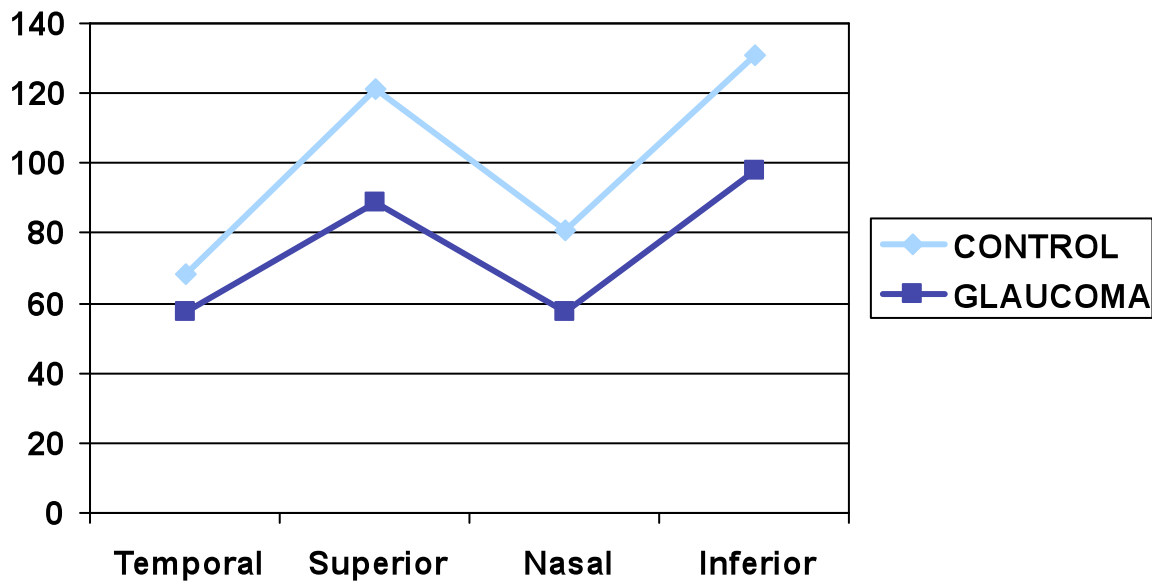
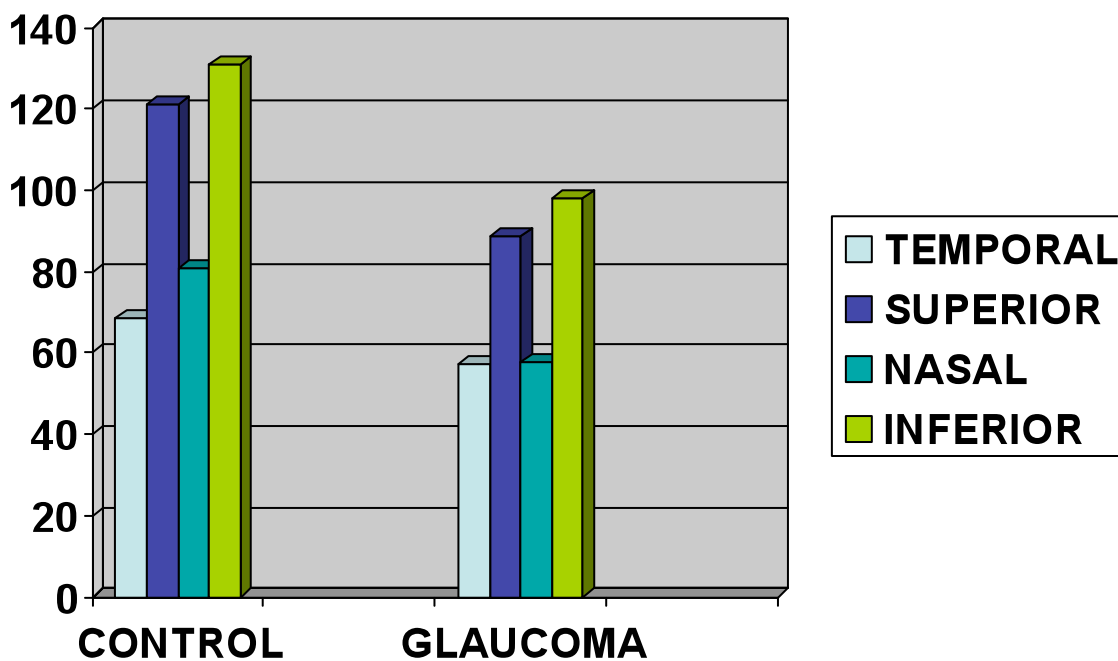


Fig. 55-56. Valores de los espesores de las CFNR en los cuatro cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior) evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para validar la FDL.

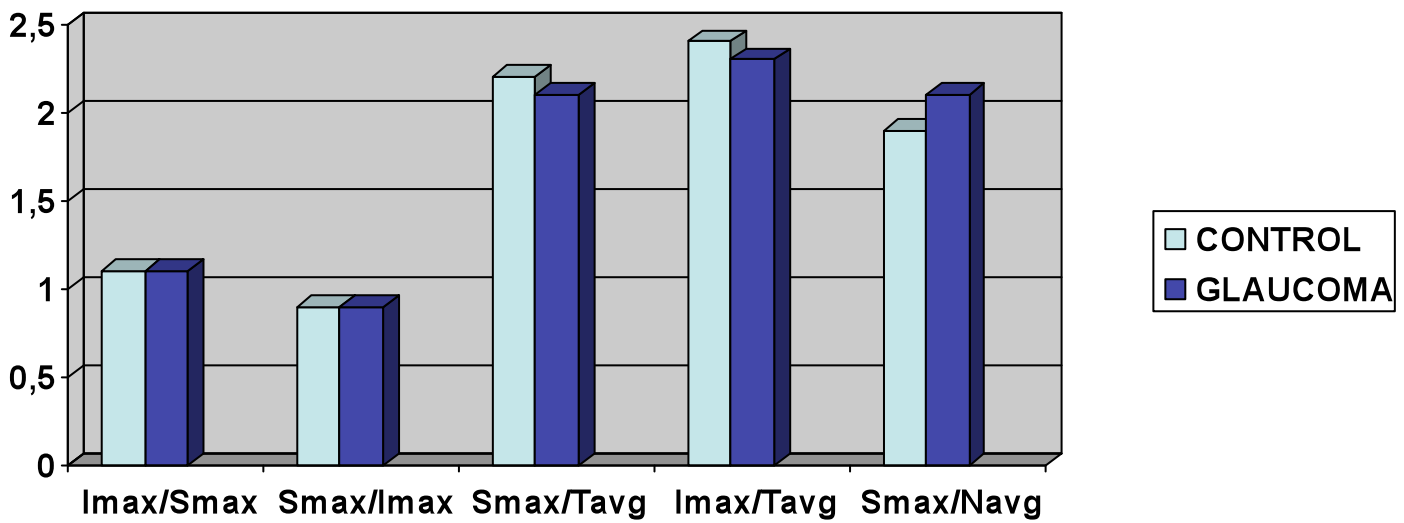


Fig. 57. Valores de los espesores de las CFNR (Imax/Smax, Smax/Imax, Smax/Tavg, Imax/Tavg, Smax/Navg) evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para validar la FDL.

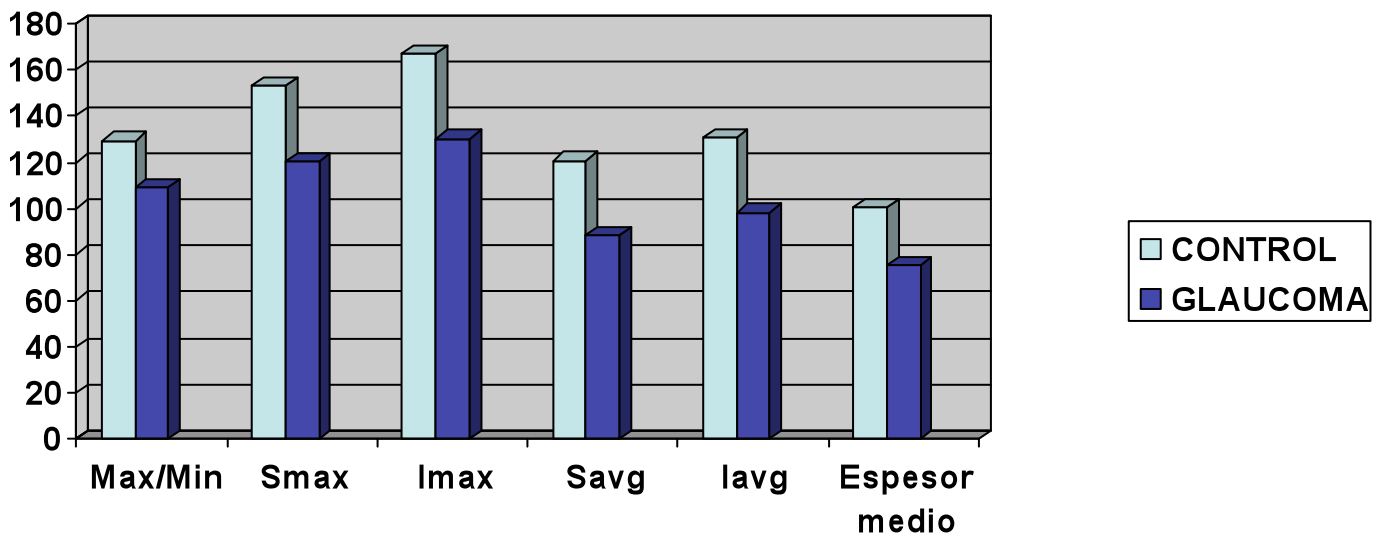


Fig. 58. Valores de los espesores de las CFNR (Max/Min, Smax, Imax, Savg, Iavg, Espesor Medio) evaluados mediante OCT en el grupo control y glaucoma de la población para validar la FDL.

En la población utilizada para validar la FDL la mejor ABC se obtuvo con nuestra fórmula con valores de 0,922 con un intervalo de confianza del 95% (0,901-0,943) (error estándar: 0,012), los parámetros de la OCT con las mejores ABC después de la de nuestra FDL fueron el espesor medio con un ABC de 0,914 con un intervalo de confianza del 95% (0,892-0,937), (error estándar: 0,012); el espesor nasal con un ABC de 0,877 con un intervalo de confianza del 95% (0,849-0,906), (error estándar: 0,014); de todos los espesores de las 12 posiciones horarias el mayor ABC correspondió con la posición 3 con valores de 0,856 con un intervalo de confianza del 95% (0,825-0,887).

En la población utilizada para validar la FDL el espesor medio, y nuestra FDL mostraron la mejor pareja de sensibilidad-especificidad 77,8%-93,6% y 81,8%-88,6%, respectivamente. El espesor medio (12,10) y nuestra FDL (7,16) obtuvieron la mayor razón de verosimilitud positiva (RV), mientras que el espesor del cuadrante nasal (0,19), nuestra FDL (0,21) y el espesor de la CFNR en la posición horaria de las 3 (0,21) obtuvieron la menor razón de verosimilitud negativa (RV). Estos resultados se pueden observar en la *tabla 15*.

Parámetros OCT	ABC	95% IC	ABC	Puntos	Sens	Espec	RV+	RV-
----------------	-----	--------	-----	--------	------	-------	-----	-----

Espesor H1	0,817	0,784-0,850	<0,001	≤99	73,8	76,1	3,09	0,34
Espesor H2	0,833	0,800-0,867	<0,001	≤74	73,5	88,2	6,24	0,30
Espesor H3	0,856	0,825-0,887	<0,001	≤58	83,4	80,0	4,17	0,21
Espesor H4	0,825	0,792-0,859	<0,001	≤66	76,8	80,0	3,84	0,29
Espesor H5	0,788	0,752-0,824	<0,001	≤91	64,6	78,2	2,96	0,45
Espesor H6	0,808	0,773-0,842	<0,001	≤124	74,8	73,6	2,83	0,34
Espesor H7	0,799	0,763-0,834	<0,001	≤112	63,6	86,1	4,56	0,42
Espesor H8	0,695	0,652-0,737	<0,001	≤63	65,6	68,2	2,06	0,50
Espesor H9	0,706	0,664-0,748	<0,001	≤53	85,8	51,4	1,77	0,28
Espesor H10	0,737	0,698-0,777	<0,001	≤78	81,5	53,2	1,74	0,35
Espesor H11	0,790	0,754-0,826	<0,001	≤100	62,6	87,1	4,87	0,43
Espesor H12	0,796	0,761-0,831	<0,001	≤92	57,0	88,6	4,98	0,49
Espesor cuadrante Superior	0,858	0,828-0,887	<0,001	≤104	72,8	82,9	4,25	0,33
Espesor cuadrante Inferior	0,855	0,826-0,885	<0,001	≤114	72,8	81,8	4,00	0,33
Espesor cuadrante Nasal	0,877	0,849-0,906	<0,001	≤69	85,8	76,8	3,69	0,19
Espesor cuadrante Temporal	0,743	0,703-0,783	<0,001	≤114	72,8	81,8	4,00	0,33
lmax/Smax	0,534	0,486-0,581	0,160	≤0,92	35,4	84,6	2,31	0,76
Smax/lmax	0,532	0,485-0,580	0,175	>1,15	26,5	93,2	3,90	0,79
Smax/Tavg	0,580	0,533-0,626	0,001	≤2,27	73,5	48,2	1,42	0,55
lmax/Tavg	0,618	0,572-0,663	<0,001	≤2,21	51,3	73,2	1,92	0,66
Smax/Navg	0,601	0,555-0,647	<0,001	>2,15	41,4	76,4	1,76	0,77
Max-Min	0,760	0,721-0,799	<0,001	≤113	65,6	80,0	3,28	0,43
Smax	0,818	0,784-0,852	<0,001	≤138	74,8	75,7	3,08	0,33
lmax	0,836	0,804-0,868	<0,001	≤144	70,9	86,1	5,09	0,34
Savg	0,856	0,827-0,886	<0,001	≤104	72,8	81,8	4,00	0,33
lavg	0,854	0,825-0,884	<0,001	≤114	72,8	81,8	4,00	0,33
Espesor Medio	0,914	0,892-0,937	<0,001	≤83,48	77,8	93,6	12,10	0,24
Nuestra FDL	0,922	0,901-0,943	<0,001	>-0,200	81,8	88,6	7,16	0,21

Tabla 15. Características del ABC en la población para validar la FDL, el mejor balance de sensibilidad-especificidad, y las proporciones de probabilidad de cada espesor en las 12 posiciones horarias, espesor en cada cuadrante, y los parámetros de la CFNR para discriminar entre normales y glaucomatosos. Los puntos de corte fueron calculados por el software MedCalc como los puntos con mayor balance sensibilidad-especificidad.

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). OCT = Tomografía de coherencia óptica; ABC= Características del area bajo la curva; IC = Intervalo de confianza; Sens = Sensibilidad; Espec = Especificidad; RV+ = Razón de verosimilitud positiva; RV- = Razón de verosimilitud negativa; H = posiciones horarias; CFNR = Capa de fibras nerviosas de la retina; FDL = Función lineal discriminante.

Para una especificidad fija de 85%, nuestro FDL y el espesor medio mostraron una sensibilidad del 82,7% y 79,1%, mientras que para una especificidad fija del 95%, la sensibilidad fue de 74,5% y 67,8% respectivamente. (tabla 16). La figura 59 muestra las curvas Receiver operating characteristic (ROC).

Parámetros OCT	Sens/Espec	
	Espec 85%	Espec 95%
Espesor H1	56,95%	45,36%
Espesor H2	73,84%	36,75%
Espesor H3	72,85%	49,67%
Espesor H4	63,25%	34,77%
Espesor H5	51,32%	33,77%
Espesor H6	56,29%	27,81%
Espesor H7	63,58%	49,34%
Espesor H8	45,36%	32,45%
Espesor H9	33,11%	18,87%
Espesor H10	43,38%	29,47%
Espesor H11	63,25%	43,05%
Espesor H12	57,28%	36,42%
Espesor cuadrante Superior	68,54%	57,62%
Espesor cuadrante Inferior	65,56%	55,63%
Espesor cuadrante Nasal	73,51%	56,29%
Espesor cuadrante Temporal	65,56%	55,63%
Imax/Smax	29,80%	22,52%
Smax/Imax	33,11%	22,52%
Smax/Tavg	20,20%	8,61%
Imax/Tavg	35,10%	13,58%
Smax/Navg	29,47%	13,25%
Max-Min	56,29%	31,79%
Smax	63,25%	46,03%
Imax	70,86%	47,35%
Savg	68,54%	57,62%
lavg	65,56%	55,63%
Espesor medio	79,14%	67,88%
Nuestra FDL	82,78%	74,50%

Tabla 16. Valores de los parámetros evaluados con la OCT de la sensibilidad para una especificidad fija del 85% y 95% en la población para validar la FDL.

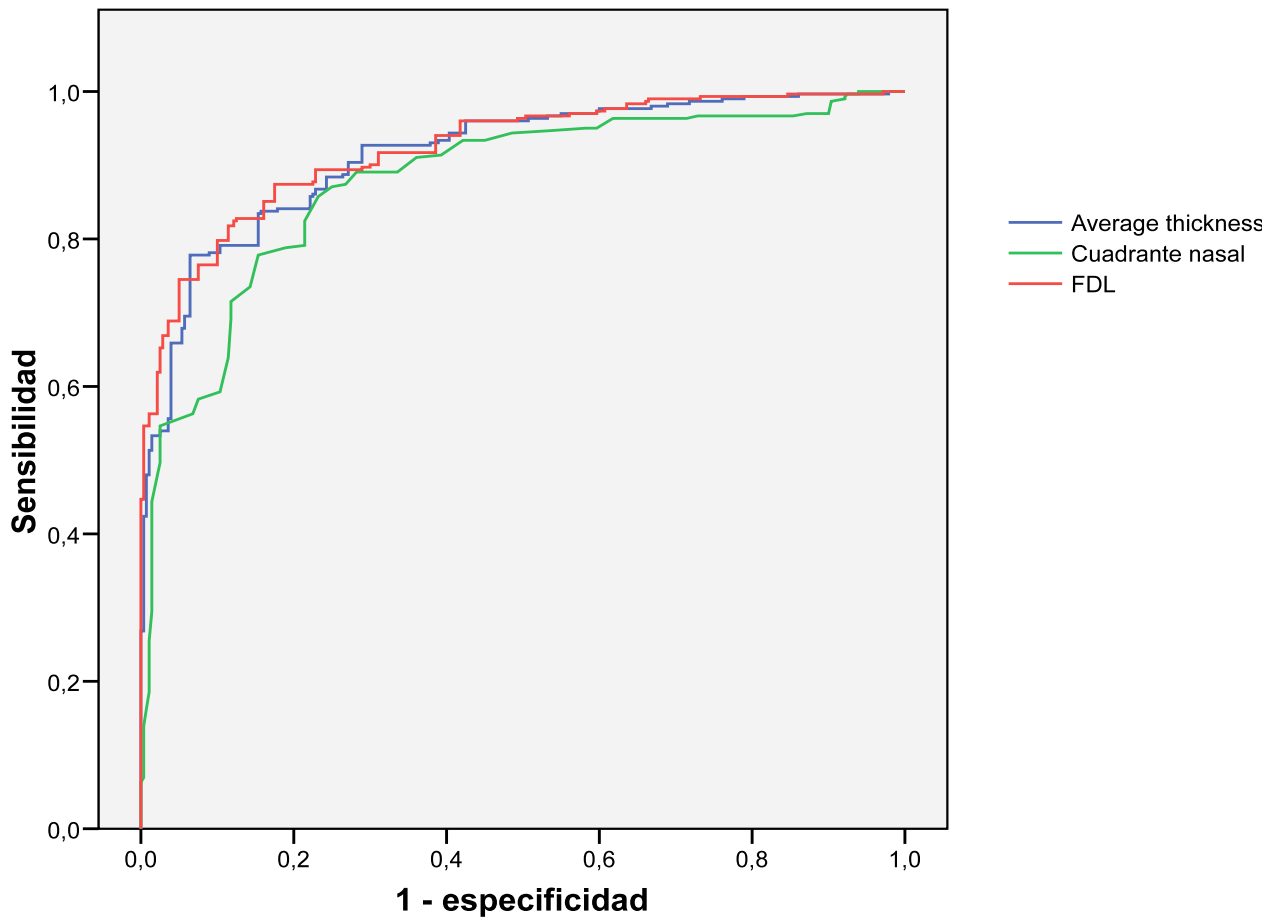


Fig. 59. Curvas Receiver operating characteristic (ROC) Representa en ordenadas la Sensibilidad y en abscisas la especificidad de los parámetros del espesor medio, del cuadrante nasal y de la FDL en la población para validar la FDL.

6.2. Método forward Wald (regresión binaria logística)

6.2.1. Variables de la ecuación

- a Variable(s) entra en el paso 1: H7.
- b Variable(s) entra en el paso 2: H3.
- c Variable(s) entra en el paso 3: H12.

En la *tabla 17* se muestran los valores de la ecuación

		B	E.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)
Paso 1(a)	H7	-0,056	0,010	33,375	1	<0,001	0,945
	Constante	6,920	1,233	31,522	1	<0,001	1012,410
Paso 2(b)	H3	-0,131	0,028	21,849	1	<0,001	0,877
	H7	-0,050	0,011	21,274	1	<0,001	0,951
	Constante	13,729	2,354	34,016	1	<0,001	916993,217
Paso 3(c)	H3	-0,121	0,029	17,333	1	<0,001	0,886
	H7	-0,041	0,011	14,159	1	<0,001	0,959
	H12	-0,032	0,012	7,707	1	<0,001	0,968
	Constante	15,584	2,658	34,215	1	<0,001	5667473,916

Tabla 17. Variables y los pasos de la ecuación.

E. E. = Error Estándar; B = Coeficiente de la constante; df = Grados de libertad; Sig. = significación (p-valores); Exp (B) coeficiente exponencial de la B (odds ratio)

6.2.2. Ecuación

FDL = 15.584 – (Espesor en el segmento horario de las 12 x 0.032) – (Espesor en el segmento horario de las 7 x 0.041) – (Espesor en el segmento horario de las 3 [lado nasal] x 0.121).

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El glaucoma según datos de la Organización Mundial de la Salud supone en la actualidad la segunda causa de ceguera en el mundo, situándose sólo después de la catarata; por lo que se puede considerar a esta enfermedad como la principal causa de ceguera irreversible en el mundo³⁹.

La enfermedad glaucomatosa es una neuropatía óptica, que se caracteriza por tener un curso progresivo y provocar un daño irreversible en las células ganglionares de la retina. Por este motivo, todos los esfuerzos deben centrarse en detectarla con la mayor precocidad posible para que pueda ser tratada en sus fases más iniciales, y evitar así su progresión natural hacia la ceguera; esto supone un gran problema social, económico y sanitario que promueve la investigación, tanto a nivel de la búsqueda de métodos diagnósticos como terapéuticos.

Aproximadamente el 10,5% de los sujetos con HTO desarrollarán glaucoma y afectación de la visión central en un plazo de unos 15 años^{54,275,276}.

Por ello es importante el seguimiento de éstos y la detección precoz del daño glaucomatoso si se produce. El estudio EMGT muestra que el riesgo de progresión de la NOG en estadios iniciales se reduce en un 50% con el tratamiento adecuado²⁷⁵.

En la actualidad, existen diversas técnicas de evaluación funcional y estructural de las estructuras neuroretinianas del sistema ocular. Desde hace más de dos décadas diversos estudios han sugerido que los cambios morfológicos clínicamente detectables secundarios al glaucoma, podrían aparecer en fases muy precoces de la enfermedad, incluso precediendo en el

tiempo a la aparición de defectos funcionales. De este modo, los defectos campimétricos típicos del glaucoma aparecerían varios años después del inicio de los cambios estructurales, tanto los que afectan a la CFNR^{6,7,207} como los que se observan a nivel de la cabeza del nervio óptico^{205,277}.

Hasta la aparición de los diferentes sistemas de análisis por la imagen, la evaluación estructural en el glaucoma era subjetiva, basándose en descripciones cualitativas clínicas. La valoración de la morfología de la cabeza del nervio óptico clásicamente dependía exclusivamente de la observación funduscópica, directa e indirecta, y de la descripción clínica. Las fotografías de papila permitieron documentar el estado del nervio óptico para el control evolutivo, y posteriormente las estereofotografías permitieron la valoración tridimensional de las papilas. Estas técnicas de análisis morfológico permiten realizar mediciones directas, como diámetro papilar, diámetro de excavación y grosores del ANR pero las principales limitaciones de estas valoraciones eran la subjetividad de las mismas, la escasa reproducibilidad y la dependencia del explorador.

La incorporación de nuevas técnicas de imagen en el campo de la oftalmología ha hecho posible la aparición de instrumentos diagnósticos que proporcionan mediciones cuantitativas de estas estructuras, de forma más objetiva y menos sujeta a la influencia del examinador sobre los resultados, aumentando de este modo su reproducibilidad y fiabilidad.

En este sentido, el HRT, la OCT y el GDx VCC, constituyen diversas tecnologías que, basándose en las diferentes propiedades de la luz y en las características anatómicas de las estructuras de la retina y de la cabeza del

nervio óptico, son capaces de proporcionar numerosas mediciones y ofrecer diferentes parámetros morfométricos con una elevada precisión. Cada uno de estos instrumentos de diagnóstico por imagen ha sufrido variaciones a lo largo del tiempo que les han permitido superar algunas de las limitaciones que inicialmente presentaban, como es el caso del aumento de la resolución de las tomografías en la OCT, la mejor adquisición de imágenes en el HRT o la compensación corneal variable del GDx VCC que incorporan sus últimas versiones comercializadas.

Estos cambios también han afectado al software de captura y análisis de imágenes, que han ido mejorando conforme se actualizaban los equipos. Además, las bases de datos normativas incorporadas en estas herramientas de análisis, han ido aumentando el número de casos por grupos étnicos, tamaños de disco, etc.

En relación al GPAA, tanto su frecuencia, como la existencia de un tratamiento eficaz y de una población diana de riesgo de padecer la enfermedad, justifican la necesidad de que exista un programa de detección precoz de esta patología. En esta línea, para que un método de diagnóstico precoz se considere adecuado debe tratarse de una técnica inocua, de fácil realización, fiable, con un coste económico razonable y alta rentabilidad diagnóstica.

Las tres técnicas de imagen comentadas para el análisis estructural son absolutamente inocuas para el paciente, rápidas y sencillas de realizar. Respecto al coste de estos instrumentos debe señalarse que no es nada

despreciable en ninguno de los casos, aunque una vez adquiridos, el gasto económico que supone su repetición en numerosos pacientes es mínimo.

A pesar de la creciente generalización del uso de estas tecnologías de imagen para el diagnóstico estructural en el glaucoma, la PA sigue siendo una prueba de referencia en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

El presente estudio trató de rentabilizar la utilidad de la OCT para el diagnóstico precoz de glaucoma con el análisis de la CFNR diseñando una nueva fórmula desarrollada en una población y validada en otra.

7.1. Justificación de la metodología de estudio

El diseño del estudio fue prospectivo y transversal; ya que el glaucoma es una enfermedad de baja incidencia^{44,51,52} y con un largo periodo de latencia hasta que somos capaces de detectarla. De esta manera se pueden obtener resultados acerca de la capacidad diagnóstica de un sistema de forma rápida y eficaz. El planteamiento transversal del estudio tiene el inconveniente de impedir valorar otras cualidades del instrumento objeto del estudio como su capacidad para el seguimiento de los pacientes, que debe ser estudiado de forma longitudinal.

Previamente al inicio de la selección de los pacientes se diseñaron cuidadosamente los grupos muestrales que se pretendían analizar y comparar, de modo que no existieran dudas en el momento de incluir a los sujetos en cada uno de los grupos.

Se recogieron 2 muestras poblacionales representativas e independientes de sujetos control y pacientes con glaucoma. Una muestra se obtuvo a partir de los pacientes remitidos de uno de los centros de especialidades, y la otra, a partir de los del otro centro. De forma aleatoria se seleccionó una de las muestras para obtener la FDL, y la otra muestra se utilizó para validar la FDL.

Del primero de los centros de especialidades (San José) se seleccionó la población para desarrollar la FDL; mientras que del segundo centro de especialidades (Ramón y Cajal) se seleccionó la población para validar la FDL. La población del segundo de los centros de especialidades "Ramón y Cajal" fue

mucho mayor que la del primero “San José” ya que abarca una mayor área de la población de Zaragoza, pero la elección de cuál de las dos poblaciones se utilizaría para el desarrollo de la fórmula y cuál para validarla fue elegida de forma aleatoria.

Cada población se dividió en 2 grupos uno de sujetos normales o control y otro grupo formado por pacientes glaucomatosos. Los sujetos control se seleccionaron a partir de los de los pacientes del centro de especialidades que consultaban sin patología oftalmológica como (hiposfagmas, revisiones de graduación...) y de los acompañantes de los mismos, desechando en todo momento como sujetos control a aquellos con antecedentes familiares de primer grado (padre, madre o hermano/a) con glaucoma, o que cumpliendo los requisitos de normalidad habían sido remitidos a la unidad de glaucomas por sospecha de dicha enfermedad dado que el estudio era sobre glaucoma, siempre buscando formar un grupo representativo, con integrantes de diversas edades representativos de la población de referencia y que sus características poblacionales fueran homogéneas en todos ellos.

Una vez que en la primera exploración oftalmológica cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, se les propuso participar en el estudio. Se les explicó detalladamente en que iba a consistir así como las pruebas que tenían que realizar, con la opción de dar una respuesta diferida si lo deseaban, se les respondió a las dudas que tuvieron y se les dio la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin perjuicio para su atención clínica en caso de necesitarla.

El número de integrantes en cada grupo fue lo suficientemente grande como para que la muestra siguiera una distribución normal, y pudiera ser lo más representativa posible dado el sistema de selección de los participantes.

Se establecieron unos criterios de inclusión bastante estrictos en cuanto a agudeza visual, transparencia del cristalino, defectos de refracción, ausencia de patología oftalmológica y cirugía, con el fin de eliminar factores que pudieran influir en los resultados de forma ajena a los propósitos del estudio. Del presente estudio se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiocirculatoria o hematológica graves, patología neuro-oftalmológica, retinopatías y traumatismos o cirugías oculares previas para que las alteraciones oculares secundarias a estas patologías no pudieran suponer un enmascaramiento para la enfermedad a que se dirige el estudio. Por similares motivos se excluyeron los pacientes con cirugía refractiva previa, ya que las medidas de tonometría de aplanación no son fiables en estos sujetos²⁷⁸, como tampoco lo son los resultados de la perimetría automatizada ni las mediciones del fondo de ojo debido a cambios en la curvatura y morfología corneales.

Para dar más fiabilidad a los análisis, sólo los resultados de un ojo de cada sujeto se introdujeron en la base de datos, aunque las pruebas y exploraciones se practicaron en los dos. Una excepción fue el grupo control, en el que tras hacer en todos los casos dos PA válidas así como una exploración oftalmológica completa con tres tomas de PIO diferentes (para confirmar la normalidad), en algunas ocasiones no se realizaron pruebas innecesarias en el ojo que estaba descartado del estudio. Los ojos derechos o izquierdos fueron elegidos de forma aleatoria, salvo que sólo uno de ellos cumpliera los criterios de inclusión.

De modo previo al inicio de la selección de los participantes se diseñaron cuidadosamente los grupos muestrales que se pretendían analizar y comparar. La clasificación en grupos se realizó en base a unas condiciones claramente establecidas, de manera que no hubo dudas a la hora de que un sujeto entrara a formar parte de un grupo o de otro. También los criterios que definían una prueba como normal o alterada quedaron lo suficientemente definidos desde el primer momento para no dar pie a interpretaciones dudosas.

Se establecieron qué variables fueron cuantitativas y se codificaron de forma correcta para un análisis posterior adecuado. Los resultados de la OCT, y de la PA se tuvieron que introducir manualmente; por ello se repasaron todas las casillas al menos dos veces y se comprobó que las variables se movían en los rangos adecuados para cada grupo, con el fin de detectar posibles errores de transcripción. En el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15.

7.2. Comentarios respecto a las características demográficas de los grupos de estudio

Los dos grupos en los que se dividió cada población de nuestro estudio (la población para desarrollar la FDL y la población para validar la FDL) tuvieron un número suficientemente alto de casos para que siguieran una distribución normal, tal y como se comprobó mediante el test de Kolmogorov Smirnov, y por tanto los estadísticos usados fueron test paramétricos.

Se pre-incluyeron un total de 767 sujetos pero cinco de ellos no firmaron el consentimiento informado, catorce no completaron todas las pruebas incluidas en el protocolo exploratorio y treinta y un sujetos no fueron capaces de realizar al menos una de las pruebas incluidas en el protocolo de estudio (diecinueve de ellos no realizaron una PA fiable y se obtuvo una OCT de mala calidad en doce sujetos; después de tres intentos en ambos casos) siendo todos estos sujetos excluidos del análisis. Finalmente, se incluyeron 717 ojos de 717 pacientes de origen caucásico, un ojo de cada sujeto fue elegido de forma aleatoria para el estudio, a menos que solamente un ojo reuniera los criterios de inclusión.

En la población para desarrollar la FDL se incluyeron un total de 135 ojos divididos en dos grupos: 62 ojos normales o control y 73 ojos glaucomatosos, entre los ojos glaucomatosos destacaban 61 con GPAA, 10 con glaucoma pseudoexfoliativo, y 2 con glaucoma pigmentario.

En la población para validar la FDL se incluyeron un total de 582 ojos divididos en dos grupos: 280 ojos normales y 302 ojos glaucomatosos entre los cuales 245 con GPAA, 43 con glaucoma pseudoexfoliativa, y 14 con glaucoma pigmentario.

Respecto a la edad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio de ambas poblaciones, lo que permite realizar una comparación basal más fiable y equitativa, evitando así que los cambios fisiológicos producidos por el paso de los años en la CFNR o en la papila, pudieran ser atribuidos a la evolución del daño glaucomatoso o a cualquiera de las variables analizadas. Se ha visto que conforme pasan los años se reduce el espesor de la CFNR^{279,280}, y por tanto, de haber habido diferencias en la edad podría haber ocurrido que los resultados entre los diferentes grupos no hubiesen sido comparables. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor corneal central en ninguna de las dos poblaciones.

La MAVC fue significativamente menor en el grupo de pacientes glaucomatosos, sin embargo no se observaron valores muy bajos, ya que uno de los criterios de inclusión fue que la AV fuera mayor o igual a 0,5 (escala de Snellen).

Los valores de PIO fueron significativamente más bajos en los sujetos normales que en los sujetos glaucoma siendo 21 mm de Hg la cifra de elección como punto de corte diferencial entre los grupos de estudio ya que encontramos trabajos previos que sitúan en este valor un punto de inflexión a partir del cual aumenta de modo importante el riesgo relativo de padecer la enfermedad⁷¹, y en el hecho de que ésta es la cifra utilizada en la mayoría de los estudios, con lo que los resultados obtenidos pueden ser comparados entre sí. Simultáneamente, con este criterio se excluyen del estudio todos los casos de glaucoma normotensional. En cuanto a la técnica más exacta para medir la tensión ocular es la tonometría por aplanación descrita en 1957 por Goldmann

y Schmidt¹³⁴, sin embargo, su precisión se ve influenciada por varios factores, como la rigidez corneal^{281,282} y escleral¹³⁴, debilitamiento corneal provocado por edema estromal²⁸², ablación con láser excimer^{281,283} o queratomileusis (LASIK)²⁸⁴⁻²⁸⁵. En tales situaciones los valores son más bajos. Los criterios de inclusión eliminaron la influencia de la mayoría de dichos factores (ausencia de cirugía ocular previa, presencia de medios ópticos transparentes,...), aunque no todos, como es el caso del espesor corneal central. Lógicamente el valor de la PIO fue uno de los criterios de clasificación encontrando así una diferencia esperable entre el grupo control y el grupo glaucomatoso de ambas poblaciones.

Kruse Hansen y Ehlers¹⁴⁶ demostraron que existe una correlación lineal positiva entre el espesor corneal central y la PIO. Estos autores postularon que la precisión de las medidas tonométricas sólo se da cuando el espesor corneal es de 520 μm , y calcularon que el error medio por cada 10 μm de desviación con respecto a ese valor de 520, era de 0,7 mmHg^{146,286}.

En cuanto a la relación vertical excavación-disco, se observó que conforme aumentaba el riesgo de daño glaucomatoso, esta relación también se incrementaba. Sabemos que a medida que avanza la enfermedad, se pierden axones de células ganglionares produciéndose un adelgazamiento progresivo del ANR con el consiguiente incremento de la excavación vertical, ya que la pérdida de fibras nerviosas habitualmente comienza en los polos de la papila¹²⁰. El cociente E/D vertical presentó diferencias entre los dos grupos de las dos poblaciones a estudio. Otros estudios coinciden con éstos hallazgos, Medeiros y Zangwill²⁷⁴ observaron que junto con las funciones discriminantes lineales de Mikelberg y Burk, la relación excavación-disco vertical presentaba

un elevado poder discriminante entre sujetos normales y glaucomatosos, pero no entre éstos y los pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los grupos fueron similares en cuanto a distribución por sexo y lateralidad.

7.3. Comentarios respecto a los valores de los parámetros perimétricos en cada uno de los grupos de estudio

Dado que la PA es actualmente considerada la técnica de elección universalmente aceptada en el diagnóstico del glaucoma, su resultado se utilizó para definir a los sujetos normales frente a los glaucomas. Para que una perimetría fuera considerada como patológica se exigió la presencia de defectos glaucomatosos en tres exploraciones consecutivas, basándose en las recomendaciones definidas por Werner, que sugiere que los defectos atribuibles al aprendizaje se minimizan tras la segunda repetición de la prueba²⁸⁷. Sin embargo, el uso del campo visual como “gold standard” para la clasificación en glaucomas puede presentar ciertas limitaciones, puesto que en algunos casos es necesaria una importante pérdida de la CFNR antes de que aparezca un defecto detectable en el campo visual.

Los parámetros analizados: DM, DSM, presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los glaucomas y los controles. Obviamente estas diferencias eran esperables debido a los criterios de clasificación en los grupos utilizados en este estudio. El grupo de glaucomas estuvo formado por sujetos con PA alterada.

7.4. Realización de las pruebas del protocolo exploratorio

La realización e interpretación de las pruebas fue realizada por el mismo equipo, con el objetivo de obtener una mayor precisión y reproducibilidad de las mediciones. El examen oftalmológico completo, incluyendo biomicroscopía anterior, funduscopía, tonometría de aplanación y paquimetría, fue llevado a cabo por los oftalmólogos de la unidad de glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Del estudio mediante la OCT, se encargaron dos Licenciadas en Física con formación y experiencia en medios ópticos de diagnóstico, y éstos fueron repetidos las veces necesarias hasta obtener imágenes de calidad suficiente para su análisis (al menos un valor de 7 según la valoración que realiza el propio instrumento de las imágenes adquiridas). Los pacientes en los que, a pesar de haberse repetido la exploración en al menos tres ocasiones, no se logró una buena imagen, se excluyeron del estudio por no cumplir todos los criterios requeridos.

Por último, las pruebas de PA fueron realizadas por dos Diplomadas Universitarias en Enfermería con amplia experiencia en el manejo del instrumento.

La interpretación de todas las pruebas del protocolo exploratorio siempre fue llevada a cabo por dos oftalmólogos de la unidad de glaucoma del hospital Universitario Miguel Servet enmascarados respecto a la identidad del sujeto.

7.4.1. Comentarios respecto a la OCT

Las manifestaciones morfológicas de la NOG realmente no tienen un orden fijo ni un patrón concreto de aparición, combinándose y sucediéndose de forma variable en los diferentes casos. El ensayo AGIS, en su informe número 10, advierte a cerca de la variabilidad en la interpretación de la cabeza del nervio óptico y establece una serie de recomendaciones y criterios para la evaluación fotográfica de la papila en futuros estudios²⁸⁸.

Además, numerosos estudios muestran diferencias raciales para los parámetros del disco óptico por lo que hay que tener cuidado a la hora de generalizar los resultados. En nuestro estudio no se tuvo en cuenta la morfología de la cabeza del nervio óptico²⁸⁹⁻²⁹⁰. Hay que considerar que para que una tecnología nueva sea aceptable, ha de estar correlacionada con otros parámetros en los ojos glaucomatosos, y uno de los más importantes es la PA. Moreno-Montañés y col.²⁴⁴ no incluyeron hipertensos oculares en su estudio y observaron, tras analizar 40 ojos controles y 80 glaucomatosos mediante OCT (protocolo RNFL Thickness (3,46) (Grosor de la CFNR 3,46)) y perimetría SITA Standard 24-2 (Humphrey), diferencias significativas entre ojos normales y glaucomatosos en la mayoría de zonas estudiadas de la CFNR, pudiendo relacionar estas alteraciones con los índices perimétricos DM y DMSC.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener imágenes con artefactos que impidan su correcta valoración. Éstos pueden depender del software que incorpora la OCT y/o de la experiencia del examinador. Robin y col. demostraron que los artefactos se observan con más frecuencia en ojos con enfermedades maculares; hallaron una asociación estadísticamente significativa entre aquéllos y la degeneración macular con neovascularización,

el agujero macular de espesor completo y el tratamiento con terapia fotodinámica. No se observaron en ojos normales ni en otras patologías como uveítis. Encontraron que la edad y el sexo tampoco se relacionan estadísticamente con los artefactos. En el presente estudio se minimizaron las posibilidades de obtener imágenes artefactadas por tres motivos: no se estudió la región macular en ninguno de los dos grupos (control y glaucoma) de ambas poblaciones, uno de los grupos de cada una de las poblaciones es de sujetos normales (controles) y se excluyeron del estudio los sujetos con enfermedades oculares de acuerdo con los criterios de exclusión. Además, se recurrió a la midriasis farmacológica, para favorecer la obtención de buenas imágenes. Robin y col. observaron que aunque los ojos con cataratas mostraron con más frecuencia artefactos que aquellos sin catarata, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Cambios leves en la densidad del núcleo del cristalino no impiden tomar buenas imágenes, pero la catarata subcapsular posterior y/o cortical puede perjudicar la capacidad de la OCT^{233,244}.

En todos los casos empleamos en este trabajo el sistema de fijación interna para obtener las imágenes, por ser más reproducible. La alta reproducibilidad de las medidas con la fijación externa habla de la experiencia del operador que realiza las tomografías²³³. No recogimos como ya se ha comentado información de la región macular en el estudio de los sujetos; aunque algunos autores opinan que el grosor macular se relaciona con la Neuropatía óptica glaucomatosa²⁹¹, otros discuten esta afirmación y dicen que los datos maculares no sirven para diferenciar entre ojos sanos y ojos con glaucoma²⁹², o que tienen menos valor que el estudio de la cabeza del nervio óptico y de la CFNR peripapilar para tal finalidad²⁹³.

También se comprobó una adecuada correlación de las medidas obtenidas mediante la OCT con aquellas determinadas en cortes histológicos¹⁵, así como la reproducibilidad en la medida de la CFNR en sujetos normales y en pacientes glaucomatosos^{233,234,236,291,294,295,296,297}.

Budenz y col.²⁹⁵ concluyeron que la reproducibilidad de las medidas de la CFNR obtenidas con la OCT es excelente en ojos normales y glaucomatosos (ya sea el daño leve, moderado o severo) tras estudiar 88 sujetos normales y 59 pacientes con glaucoma (leve, moderado o severo según afectación perimétrica). Según estos autores, los protocolos RNFL Thickness (3,46) (Grosor de la CFNR 3,46) y Fast RNFL Thickness (3,46) (Grosor de la CFNR Rápido 3,46) son igualmente reproducibles y se pueden comparar sus medidas. Observaron que el cuadrante nasal es el que ofrece mayor variabilidad en las medidas. Ambos protocolos utilizados en este trabajo para estudiar la CFNR peripapilar realizaron las mediciones colocando alrededor del nervio óptico una circunferencia de 3,46 mm (establecida por defecto) porque se ha demostrado que se obtienen resultados más reproducibles²³³, con independencia del tamaño de la papila del sujeto estudiado. Dicho diámetro es suficientemente grande para no superponerse con la cabeza del nervio óptico y permite medidas de la CFNR en una circunferencia peripapilar donde la CFNR es más gruesa que si se utilizase un círculo de mayor diámetro. Esto permite, en potencia, mayor sensibilidad para la detección de defectos sutiles. Olmedo y col., establecieron que las medidas obtenidas de la cabeza del nervio óptico con el protocolo de adquisición de imágenes Fast Optical Disc (Disco Óptico análisis Rápido) de la OCT 3000 también muestran una buena reproducibilidad,

tanto en ojos normales como en ojos glaucomatosos, tras estudiar 10 sujetos normales y 10 con glaucoma²⁹⁶.

7.5. Comentarios respecto a los valores de los parámetros de la CFNR obtenidos con la OCT en cada una de las poblaciones

El espesor de la CFNR juega un papel importante en la detección precoz de glaucoma ya que refleja el daño directamente; pudiendo ser el indicador más precoz de lesión glaucomatosa.

Estudios previos^{238,274,279,298-301} han relatado la sensibilidad y especificidad de la OCT para discriminar entre los ojos controles y los ojos glaucomatosos; los parámetros proporcionados por la OCT tienen la mejor capacidad diagnóstica para detectar defectos glaucomatosos en la CFNR.

El propósito u objetivo del presente estudio fue la búsqueda de una combinación óptima de los parámetros del espesor de la CFNR (30° sectores) para mejorar la capacidad del Stratus OCT en el diagnóstico de glaucoma.

Muy pocos estudios³⁰²⁻³⁰⁴ han tratado de incrementar la capacidad diagnóstica de la OCT usando una FDL.

Todos los estudios anteriores que intentaron incrementar la capacidad diagnóstica de la OCT combinaron para ello la CFNR y las variables de la cabeza del nervio óptico, pero según nuestro conocimiento el presente estudio es el único que tuvo como objetivo calcular la FDL basándose únicamente en los parámetros de la CFNR.

Huang y Chen³⁰² y Chen y col.³⁰³ trataron con los parámetros proporcionados por la OCT mejorar la capacidad para discriminar entre ojos normales y glaucomatosos en la población de Chinos en Taiwán. Compararon las clasificaciones automatizadas de glaucoma y desarrollaron un análisis de regresión logística, incluyendo tanto el grosor de la CFNR como los parámetros de la cabeza del nervio óptico obtenidos con la OCT. Ellos incluyeron 4 grupos

de 20 pacientes con glaucoma y 20 individuos sanos de población de chinos en Taiwán y realizaron un estudio de validación con 4 cruces. Ellos mostraron un ABC de 0.911 con 83.7% de sensibilidad y un 80% de especificidad.

Medeiros y col.³⁰⁴ también calcularon una FDL y la validaron en una población independiente. Ellos obtuvieron un ABC de 0.97 en ambas poblaciones, pero el tamaño de la muestra de validación fue relativamente pequeño y contenía una alta proporción de casos moderados y avanzados de glaucoma.

Estos estudios³⁰²⁻³⁰⁴ incluyeron parámetros de la cabeza del nervio óptico en sus análisis y todos ellos usaron la morfología normal del disco óptico para clasificar al grupo normal o sano.

Estos criterios de inclusión podrían sobreestimar la exactitud o precisión diagnóstica de la OCT debido a los parámetros de la cabeza del nervio óptico.

En nuestro estudio, solamente los espesores de la CFNR en cada una de las 12 posiciones horarias fueron incluidas en la regresión logística, y los grupos fueron divididos independientemente y sin tener en cuenta la apariencia del nervio óptico; así, si nosotros hubiéramos incluido a participantes o sujetos con glaucoma pre-perimétrico en el grupo sano o control, podríamos haber infravalorado-infraestimado la exactitud diagnóstica. En el presente estudio en la población utilizada para desarrollar la FDL la mejor ABC se obtuvo con nuestra fórmula con valores de 0,962 y en la población utilizada para validar la FDL la mejor ABC se obtuvo con nuestra fórmula con valores de 0,922.

Estos estudios previos a diferencia del nuestro requirieron 2 protocolos de exploración y 2 protocolos de análisis, que potencialmente introducen una fuente adicional de variabilidad, alargan el tiempo requerido para realizar la

prueba, al extenderse el tiempo se tuvo que interpretar los resultados (2 análisis y más variables en la ecuación), y aumentar el coste por exploración.

En nuestro estudio, el espesor de la CFNR fue significativamente menor en ojos glaucomatosos que en ojos normales, hallazgo que ya se ha publicado con anterioridad^{238,244,279,305,306,307}.

Encontramos diferencias tanto en la población utilizada para desarrollar la FDL como en la población para validar la FDL ($p < 0,001$) para todos los espesores de las CFNR en las 12 posiciones horarias, en los 4 cuadrantes, en Max-Min, Smax, Imax, Savg, Iavg, y en el espesor medio entre los grupos de controles y de glaucomas.

En los grupos de ambas poblaciones a estudio, el espesor de la CFNR fue mayor en los cuadrantes superior e inferior que en el nasal y temporal, siguiendo así el perfil de la “doble joroba”³⁰⁸ que aparece deprimido en el grupo de sujetos con glaucoma. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el estudio histológico realizado por Varma y col.³⁰⁹. Los espesores de los segmentos horarios de las 6, 7, 10 y 11 que corresponden a los polos superior e inferior fueron los mayores en ambas poblaciones.

Otros autores²⁴¹ también han encontrado diferencias entre normales y glaucomas

Nouri-Mahdavi²³⁸ concluyó que la OCT es capaz de discriminar entre ojos con glaucoma incipiente y ojos normales, pero indicó que es menos adecuado para la detección de sujetos con glaucoma preperimétrico. Nouri-Mahdavi estudió 50 ojos normales, 42 ojos sospechosos de padecer glaucoma y 59 ojos con glaucoma incipiente, encontrando diferencias estadísticamente

significativas respecto al grosor medio de la CFNR (Avg Thick) entre los ojos normales y los otros dos grupos, siendo los mejores parámetros para diferenciarlos de sujetos control los espesores en el cuadrante superior y en los segmentos horarios de las 11, las 6 y las 7 (especialmente estos últimos). La sensibilidad de la OCT fue del 71% y del 85% para los grupos sospecha y glaucoma incipiente respectivamente, con una especificidad del 90%

Cualquier prueba que se lleve a cabo para determinar la presencia o ausencia de anormalidad, exige establecer una precisión diagnóstica, que se basa en el mejor balance entre la sensibilidad y la especificidad obtenidas. La especificidad es la probabilidad de descartar un hecho falso, es decir, de obtener un resultado negativo en una prueba en un sujeto que no presenta un determinado carácter diagnóstico. Así, clasifica como normales a los individuos que realmente lo son. Este indicador es muy importante, ya que una incertidumbre diagnóstica elevada produce falsos diagnósticos, exploraciones posteriores evitables o incluso tratamientos innecesarios. Aunque la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos han sido usados por mucho tiempo como indicadores de la precisión de una prueba diagnóstica, existen métodos modernos, como las curvas de operación característica del receptor (curvas ROC), la regresión logística y la razón de verosimilitud, que son considerados indicadores más robustos, ya que superan limitaciones de los índices tradicionales. El modelo de regresión logística exige haber tenido en cuenta todas las variables importantes para explicar la variable respuesta y que la muestra sea suficientemente numerosa y bien distribuida. En este trabajo el número total de sujetos incluidos fue elevado ($n= 717$). La variable dependiente en una ecuación de una regresión múltiple es calculada por la suma de los

factores explicativos más un término de error de dicho modelo. Los valores de los factores se denominan coeficientes de regresión parciales. Norussi y otros autores señalan que solamente si todas las variables independientes se miden en las mismas unidades, sus coeficientes podrán ser comparados directamente. Cuando las variables difieren sustancialmente en sus unidades de medida, los coeficientes de la variable independiente deben ser calculados en coeficientes beta, los cuales pueden ser calculados directamente del coeficiente de regresión y sirven para identificar la relación con la variable dependiente. Según Jaccard y col., las comparaciones estadísticas utilizando coeficientes estandarizados son más fiables. Por otro lado, las curvas ROC proporcionan un buen índice de la capacidad de una prueba diagnóstica para discriminar entre estados alternativos de salud, y también son útiles para comparar protocolos diagnósticos o seleccionar umbrales de decisión.

Burgansky-Eliash y col.²⁹² estudiaron 42 sujetos sanos y 47 pacientes con glaucoma. De estos últimos, 27 casos se catalogaron como glaucoma precoz (DM mayor o igual a -6 dB) y el resto como glaucoma avanzado (DM inferior a -6 dB). Mediante la, analizaron en todos los casos la CFNR peripapilar (con el protocolo de exploración rápido), la cabeza del NO y el área macular. Combinaron los diferentes parámetros obtenidos y aplicaron la metodología de las curvas ROC para tratar de obtener las mejores fórmulas que diferenciaran entre los distintos subgrupos. La mejor ABC para la detección de pacientes glaucomatosos obtuvo un valor de 0,981. Ofreció una sensibilidad del 80% y 95% para una especificidad del 97,9% y 92,5%, respectivamente. Se obtuvo utilizando los ocho parámetros de la OCT que mostraron mejor correlación con la DM de la perimetría. Éstos fueron anchura horizontal integrada del anillo,

área del ANR, índice vertical E/D, espesor medio de la CFNR, espesor medio en el cuadrante inferior de la CFNR, espesor medio en el cuadrante superior de la CFNR, espesor de la CFNR en los sectores horarios de las 6, 7 (inferiores) y 11. Se observó menor capacidad de la OCT para diferenciar pacientes con glaucoma precoz de los casos más avanzados, ya que la mejor ABC obtuvo un valor de 0,854, y resultó de la combinación de tres parámetros: anchura horizontal integrada del anillo, índice horizontal E/D y espesor medio en el cuadrante superior de la CFNR. Cabe pensar entonces que aún habría más problemas para diferenciar pacientes con glaucoma definido por perimetría de sujetos con glaucoma preperimétrico, aunque el trabajo de Burgansky-Eliash no contempla esta posibilidad.

Sánchez-Galeana y col. comunicaron que la OCT permite discriminar sujetos normales de pacientes con glaucomas incipientes con una sensibilidad del 76% al 79% y una especificidad entre el 68% y el 81%³¹⁰.

Nuestra FDL se basó solamente en tres de las 12 posiciones horarias elegidas estadísticamente por su significación mediante el método de Wald para el diagnóstico precoz de glaucoma.

En la población para desarrollar la FDL para una especificidad fija de 85%, nuestro FDL y el espesor medio mostraron una sensibilidad del 93,15% y 91,78%, mientras que para una especificidad fija del 95%, la sensibilidad fue de 83,56% para nuestra FDL y de 86,3% para el espesor medio. La población para validar la FDL para una especificidad fija de 85%, nuestro FDL y el espesor medio mostraron una sensibilidad del 82,78% y 79,14%, mientras que para una especificidad fija del 95%, la sensibilidad fue de 74,5% para nuestra FDL y de 67,88% para el espesor medio.

Los diferentes diseños del estudio, los criterios tanto de inclusión como de exclusión, y el nivel de afectación con distintos defectos en el campo visual, dificultan la comparación de los resultados entre el resto de los estudios, Obviamente, la severidad de la pérdida del campo visual tiene una influencia importante en la sensibilidad de las imágenes del aparato³¹¹. La enfermedad más severa está asociada con aumento de la sensibilidad; por lo tanto, en poblaciones con pacientes con moderada y severa pérdida del campo visual, se podría esperar un alto balance de sensibilidad-especificidad para las funciones discriminantes. En la población utilizada para desarrollar la FDL el espesor medio, y nuestra FDL mostraron la mejor pareja de sensibilidad-especificidad 86,3%-95,16% y 89,04%-91,94%, respectivamente. En la población utilizada para validar la FDL el espesor medio, y nuestra FDL mostraron la mejor pareja de sensibilidad-especificidad 77,8%-93,6% y 81,8%-88,6%, respectivamente.

Nuestros resultados son conherentes con los de Chen y col.³⁰³ y Medeiros y col.³⁰⁴ en que las posiciones horarias 7 y 12 del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina fueron incluidas como variables en la FDL.

Los haces de la capa de fibras nerviosas de la retina tienen mayor espesor en las áreas superior e inferior y más delgados o con menor espesor en la áreas temporal y nasal. Así, la OCT puede medir los cambios en el eje vertical más fácilmente porque los cambios en los meridianos horizontales son más pequeños. Además, los polos superiores e inferiores de la cabeza del nervio óptico son los sectores afectados más comúnmente en los estadios iniciales de la enfermedad glaucomatosa^{238,241,273,274,312}.

En nuestro estudio, los sectores nasales (la posición horaria de las 3 en punto) también obtuvieron una buena capacidad diagnóstica, pero los sectores temporales (haz papilo-macular) por el contrario fueron menos sensibles para detectar cambios glaucomatosos. Esto está de acuerdo con estudios previos³¹² que muestran que el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina está normalmente preservado in la región del haz papilo-macular. Hasta estadios finales de la enfermedad.

Dependiendo de la probabilidad pre-prueba, la razón de verosimilitud (RV) positiva o negativa nos muestra cuanto aumentarán o disminuirán las probabilidades de enfermedad, respectivamente.

Un valor de RV^{313} cercano a 1 indica efectos insignificantes, mientras que valores de RV mayores de 10 o más bajos de 0,1 a menudo indican cambios mayores de las probabilidades post-prueba de la enfermedad. En ambas poblaciones, el espesor medio y nuestra FDL presentaron las RVs positivas más altas, indicando que resultados anormales podría asociarse con importantes efectos post-prueba.

Por otra parte, el espesor del cuadrante nasal, nuestra FDL, y el espesor CFNR en la posición horaria de las 3 mostraron las RVs negativas más bajas en ambas muestras; así, los resultados normales están asociados con un gran cambio en la probabilidad post-test de enfermedad para estas variables, y una mejor capacidad para excluir la presencia de glaucoma.

En la población para desarrollar la FDL el espesor medio (17,84) y nuestra FDL (11,04) obtuvieron las RVs más positivas; mientras que el espesor del cuadrante nasal (0,19), nuestra FDL (0,12) y el espesor de la CFNR en la posición de las 3 (0,15) obtuvieron las RVs más negativas. En la población para

validar la FDL el espesor medio (12,10) y nuestra FDL (7,16) obtuvieron, las RVs más positivas; mientras que el espesor del cuadrante nasal (0,19), nuestra FDL (0,21) y el espesor de la CFNR en la posición de las 3 (0,21) obtuvieron las RVS más negativas.

En general, las sensibilidades de los mejores parámetros de la OCT en la CFNR va desde el 70 % al 80 % con una especificidad fija del 85 % en la población a estudio, mientras las sensibilidades fueron un poco más altos en la población a validar. La población a estudio presentó una mayor DSP de la PAS, la cual podría ser la causa de tan pequeña diferencia. El espesor medio fue el mejor parámetro que proporcionó la OCT mostrando casi la misma habilidad diagnóstica que nuestra FDL. Muchos estudios^{274,279,301,304} también relatan que este parámetro proporciona un alto balance de sensibilidad-especificidad para el diagnóstico de glaucoma perimétrico.

Las características raciales de la población a validar fueron similares a las de la población a estudio, y este factor podría haber influido en nuestra FDL cuando se comparó a otros parámetros de la OCT en la segunda población. La calidad de los datos obtenidos por imágenes del aparato esta influenciada por la opacidad de medios, el estado de epitelio de pigmentario de la retina, la variabilidad de instrumento, la colocación y el centrado de las imágenes. Estas limitaciones deben tenerse en cuenta en la práctica clínica. Otros análisis estadísticos^{292,302,314} podrían proporcionar fórmulas alternativas para aumentar el rendimiento diagnóstico de parámetros de la OCT. Todos estos estudios demostraron que los clasificadores automatizados basados en la OCT tenían una capacidad buena diagnóstica para distinguir a pacientes con el glaucoma de pacientes sanos.

El espesor de CFNR puede variar extensamente entre individuos sanos, limitando la utilidad de valores aislados de espesor para diferenciar entre pacientes con glaucoma y sujetos sanos. Nuestra FDL combinó los espesores más útiles de la capa de fibras nerviosas de la retina de las 12 posiciones horarias e incrementó la capacidad diagnóstica de la OCT para el glaucoma. Los resultados en la segunda muestra confirmaron aquellos obtenidos en la población a estudio.

7.6. Comparación de la OCT con otras técnicas diagnósticas en el glaucoma

La OCT, al permitir detectar cambios en la morfología del nervio óptico y en la CFNR, se une al GDx y al HRT en el diagnóstico precoz del glaucoma. Con respecto a la primera, presenta la ventaja de que las medidas no se ven afectadas por la birrefringencia de la córnea y el cristalino en la determinación del grosor de la CFNR (aunque los aparatos modernos incorporan herramientas que minimizan este efecto, como el GDx-VCC), y con respecto a la segunda no necesita de un plano de referencia para efectuar las medidas. Además, la OCT exige mínima intervención del operador, por lo que su experiencia deja de ser uno de los factores limitantes de la técnica. En un estudio comparativo de diversas técnicas de análisis de imagen llevado a cabo por Nakla y col.³¹⁵ y Zangwill y col.²⁹⁸ demostraron que la OCT es tan útil como el GDx y el HRT para diferenciar ojos glaucomatosos de ojos normales. Otros estudios no encontraron diferencias significativas en las ABC (curvas ROC) entre los mejores parámetros de cada instrumento, pero sí una sensibilidad mayor con la OCT y HRT que con el GDx. Kanamori y col.³¹⁶ compararon la capacidad de la OCT y GDx para discriminar entre sujetos normales, sujetos con HTO, sujetos con glaucoma preperimétrico (según cambios en el disco óptico) y con daño glaucomatoso precoz. Utilizaron la metodología de las curvas ROC. La mayoría de los parámetros estudiados en los dos últimos grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de los ojos normales. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la ABC entre ambos aparatos de exploración.

No existe todavía una prueba lo suficientemente sensible y específica para que se pueda usar como único método de diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad. No obstante, gracias a los avances informáticos aplicados al campo de la oftalmología, surgen prometedores instrumentos de análisis que permiten una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. Como sucede en otros campos de la Medicina, la suma de pruebas clínicas reduce de forma apreciable; la cifra de falsos positivos y negativos. Sin embargo, se debe tener presente el concepto coste/beneficio en dichas circunstancias. Los centros de investigación clínica pueden permitirse acumular aparatos y repetir las pruebas, unas condiciones ideales que es difícil que se den en situaciones clínicas convencionales. En ocasiones los test clínicos pueden ser relativamente económicos (fotografía) o compartidos con otras áreas de la Oftalmología (OCT), pero en la mayor parte de los casos el clínico dispone de la instrumentación básica complementada ocasionalmente por una PA.

Debe tenerse en cuenta que tanto el diagnóstico precoz como el seguimiento del daño glaucomatoso siguen dependiendo de la habilidad del oftalmólogo para reconocer las manifestaciones de la enfermedad a partir del estudio de la papila óptica, la CFNR, la PIO, la PA y el resto de pruebas a su disposición.

La OCT es un arma potencial que todavía puede desarrollarse en el futuro. 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. No obstante, conviene recordar

que la decisión diagnóstica deberá basarse en la evaluación conjunta de la exploración oftalmológica, tanto estructural como funcional.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Primera: Los espesores de la CFNR en los 12 sectores horarios, los 4 cuadrantes y el espesor promedio, medidos con el Stratus OCT, fueron significativamente menores en los ojos glaucomatosos que en los ojos normales.

Segunda: Los espesores de la CFNR medidos con el Stratus OCT que mostraron una mejor capacidad diagnóstica para discriminar entre normales y glaucomas fueron los espesores de los sectores horarios de las 6, 7, 10 y 11 horas.

Tercera: La FDL obtenida en el análisis multivariante fue $FDL = 15.584 - (\text{Espesor en el segmento horario de las 12} \times 0.032) - (\text{Espesor en el segmento horario de las 7} \times 0.041) - (\text{Espesor en el segmento horario de las 3 [lado nasal]} \times 0.121)$.

Cuarta: En la población utilizada para la obtención de la FDL, la FDL y el espesor medio de la CFNR fueron los parámetros del Stratus OCT que presentaron el mejor balance de sensibilidad-especificidad para el diagnóstico del glaucoma incipiente.

Quinta: En la población usada para obtener la FDL, la FDL y el espesor medio de la CFNR mostraron las sensibilidades más altas para el diagnóstico de glaucomas incipientes, a especificidades fijadas en el 85% y 95%.

Sexta: En la población usada para obtener la FDL, el espesor medio de la CFNR y la FDL mostraron la mayor y menor razón de verosimilitud positiva (17,8) y negativa (0,1), respectivamente.

Séptima: En la población usada para validar la FDL, ésta presentó un mejor balance de sensibilidad-especificidad para el diagnóstico del glaucoma incipiente, que el resto de parámetros incluidos en el software de análisis de la CFNR peripapilar del Stratus OCT.

Octava: En la población usada para validar la FDL, ésta mostró la sensibilidad más alta para el diagnóstico de glaucomas incipientes, a especificidades fijadas en el 85% y 95% (82,8% y 74,5%, respectivamente).

Novena: En la población usada para validar la FDL, el espesor medio de la CFNR y la FDL mostraron la mayor razón de verosimilitud positiva (12,1 y 7,2, respectivamente).

Décima: Los resultados obtenidos por la FDL en la población de validación confirmaron aquellos obtenidos en la población utilizada para obtener la FDL.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kroese M, Burton H, Vardy S, Rimmer T, McCarter D. Prevalence of primary open angle glaucoma in general ophthalmic practice in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol* 2002;86:978-80.
2. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: A bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4254-61.
3. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:532-538.
4. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma. A review. *J Ophthalmol*. 1983;11:166-191.
5. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111:485-90.
6. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber layer atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
7. Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2149-56.
8. Hitchings RA, Varma R, Poinosawmy D. The optic disc in glaucoma. En: Varma R, Spaeth GL, eds: *The optic nerve in glaucoma*, Philadelphia, 1993, JB Lippincott.
9. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453-64.

10. Tuulonen A, Lehtola J, Airaksinen PJ. Nerve fiber layer defects with normal visual fields. Do normal optic disc and normal visual field indicate absence of glaucomatous abnormality? *Ophthalmology* 1993;100:587-98.
11. Zeyen TG, Caprioli J: Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:62-5.
12. Honrubia FM, Gonzalez I, Sánchez A: Relación entre los defectos de la CFNR y las alteraciones campimétricas en el diagnóstico precoz del glaucoma. *Arch Soc Esp Oft* 1996;71:337-44.
13. Honrubia FM, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol* 1991;111:485-90.
14. Mistlberger A, Liebman JM, Greenfield DS, et al. Heidelberg retina Tomography and optical coherence tomography in normal, ocular hypertensive and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 1999;106:2027-32.
15. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Puliafito CA: Optical coherence tomography. *Science* 1991;22;254:1178-81.
16. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2221-8.
17. Collen TP, Lemij HG. Motion artifacts in scanning laser polarimetry. *Ophthalmology* 2002;109:1568-72.
18. Hollo G, Szabo A, Vargha P. Scanning laser polarimetry versus frequency-doubling perimetry and conventional threshold perimetry: changes during a 12-month follow-up in preperimetric glaucoma. A pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:403-407.

19. Cotallo JL, Hernández E, Munoa JL, Leoz G. Historia de la Oftalmología española (LXIX ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología). Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 1993.
20. Leydhecker W. Los glaucomas en la práctica. Edit. Toray S.A. 4ª Edición. Barcelona.1984;pag7.
21. 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;100:135-46.
22. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. Am J Ophthalmol 1989;107:186-8.
23. Anderson DR. Glaucoma: the damage caused by pressure: XLVI Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1989;108:485-95.
24. Leske MC. Open-Angle Glaucoma-An Epidemiologic Overview. Ophthalmic Epidemiology 2007;14:166-172.
25. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Gangley J , Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in Framingham Eye Study. Am J Ophthalmol 1978;85:28-34.
26. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. Ophthalmology 1995;102:48-53.
27. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992;99:1499-504.
28. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the West of Ireland. Br J Ophthalmol 1993;77:17-21.

29. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112:821-9.
30. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994;101:1851-5.
31. Giuffre G, Giammanco R, Dardanoni G, Ponte F. Prevalence of glaucoma and distribution of intraocular pressure in a population. The Casteldaccia Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:222-5.
32. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:1661-9.
33. Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the Blue Mountains eye study. *J Glaucoma* 2004;13:319-26.
34. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998;105:209-15.
35. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Morbio R. The relationship between intraocular pressure and glaucoma in a defined population. Data from the Egna-Neumarkt Glaucoma Study. *Ophthalmologica* 2001;215:34-8.
36. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Los Angeles Latino Eye Study. Group Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004;111:1439-48.

37. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-8.
38. Rahman MM, Rahman N, Foster PJ, et al. The prevalence of glaucoma in Bangladesh: a population based survey in Dhaka division. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1493-7.
39. Resnikoff S. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82:844-951.
40. Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etyaál Negrel AD, Resnikoff S. 2002 global update of available data on visual impairment: compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004;11:67-115.
41. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: Results from the visual impairment project. *Ophthalmology* 2001;108:1966-72.
42. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Quigley HA, Royall RM, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. *JAMA*. 1991;266:369-374.
43. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Wu XX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the West of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 1981;65:46-49.
44. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1981;65:46-49.
45. Fuchs J, Niessen K, Goldschmidt E. Glaucoma blindness in Denmark. *Acta Ophthalmol*. 1992;70:73-78.
46. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. Mar 2006;90(3):262-267.

47. Murdoch IE, Cousens SN, Babalola OE, Yang YF, Abiose A, Jones BR. Glaucoma prevalence may not be uniformly high in all "black" populations. *Afr J Med Sci*. Dec 2001;30(4):337-339
48. Ntim-Amponsah CT, Amoaku WM, Ofosu-Amaah S, et al. Prevalence of glaucoma in an African population. *Eye*. May 2004;18(5):491-497.
49. Anton A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma*. 2004;13:371-376.
50. Bengtsson B. Incidence of manifest glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:483-487.
51. Schoff EO, Hattenhauer MG, Ing HH, et al. Estimated incidence of open-angle glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology*. 2001;108:882-886.
52. Trautner C, Haastert B, Richter B, Berger M, Giani G. Incidence of blindness in southern Germany due to glaucoma and degenerative conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1031-1034.
53. Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. 1st ed. Boston: Little, Brown;1986.
54. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. (The Ocular Hypertension Treatment Study). *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20.
55. Elolia R, Stokes J. Monograph series on aging-related diseases: XI. Glaucoma. *Chronic Diseases in Canada*1998;19:157-69.
56. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk Factors associated with the incidence of open angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3783-9.
57. Landers J, Goldberg I, Graham SL. Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:242-7.

58. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002;134:499-512.
59. Palmberg P. Answers from the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2002;120:829-30.
60. Fraser S, Bunce C, Wormald R. Retrospective analysis of risk factors for late presentation of chronic glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83:24-8.
61. Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC, Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes, and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology* 2003;110:908-14.
62. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:83-91.
63. Konareva-Kostianeva M. Family history and some other factors in primary open angle glaucoma. *Folia Med (Plovdiv)* 1998; 40:78-81.
64. Lee AJ, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Female reproductive factors and open angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1324-1328.
65. Hulsman CA, Westendorp IC, Ramrattan RS, et al. Is open-angle glaucoma associated with early menopause? The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:138-144.
66. Gupta N, Weinreb RN. New definitions of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:38-41.
67. Nemesure B, He Q, Mendell N, et al. Barbados Family Study Group. Inheritance of open-angle glaucoma in the Barbados family study. *Am J Med Genet* 2001;103:36-43.

68. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, et al. Primary open-angle glaucoma in black: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:295-313.
69. Fraser S, Bunce C, Wormald R. Risk Factors for late presentation in chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2251-7.
70. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:134-142.
71. Nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento del glaucoma. Chibret International. I.N.C. editors. Roma: 1992.
72. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-5.
73. Davenger M, Ringvold A, Bilka S. The probability of having glaucoma at different IOP levels. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:565-8.
74. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:2010-5.
75. Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between intraocular pressure and refractive error adjusting for age and central corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004;24:41-5.
76. Rahimi M. Relationship between retinal lattice degeneration and open angle glaucoma. *Med Hypotheses* 2005;64:86-7.
77. Wong TY, Klein BE, Klein R, Knudtson M, Lee KE. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* 2003;110:211-7.
78. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004;122:17-21.

79. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, Van Duijn CM, Hofman A, De Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. Dec 1998;116(12):1640-1645.
80. Leske MC, Nemesure B, He Q, et al. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology*. Jun 2001;108(6):1015-1022.
81. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106:2301-6.
82. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1994;112:69-73.
83. Vickers JC, Craig JE, Stankovich J, McCormack GH, West AK, Dickinson JL. The apolipoprotein epsilon 4 gene is associated with elevated risk of normal tension glaucoma. *Mol Vis* 2002;8:389-93.
84. Gil-Carrasco F, Vargas-Alarcon G, Zúñiga J, et al. HLA-DRB and HLA-DQB loci in the genetic susceptibility to develop glaucoma in Mexicans. *Am J Ophtahlmol* 1999;128:297-300.
85. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. Jan 2007;125(1):30-37.
86. Craig JE, Baird PN, Healey DL, et al. Evidence for genetic heterogeneity within eight glaucoma families, with the GLC1A Gln368STOP mutation being an important phenotypic modifier. *Ophthalmology* 2001;108:1607-20.
87. Aldred MA, Baumber L, Hill A, et al. Low prevalence of MYOC mutations in UK primary open-angle glaucoma patients limits the utility of genetic testing. *Hum Genet* 2004;115:428-31.

88. Fingert JH, Stone EM, Sheffield VC, et al. Myocilin glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:547-461.
89. Alward WL, Kwon YH, Kawase K, et al. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:904-910.
90. Hyman L, Klein B, Nemesure B, Wiggs J. Ophthalmic genetics: at the dawn of discovery. *Arch Ophthalmol.* Jan 2007;125(1):9-10.
91. Melki R, Colomb E, Lefort N, Brezin AP, Garchon HJ. CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet* 2004;41:647-51.
92. Alward WL, Semina EV, Kalenak JW, et al. Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a mutation in the Rieger syndrome (RIEG/PITX2) gene. *Am J Ophthalmol* 1998;125:98-100.
93. Frezzotti R, Reiniere A, Frezzotti P. Adult-onset primary glaucoma and molecular genetics: a review. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:220-5.
94. Budde WM. Heredity in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11(2):101-6.
95. Gherghei D, Hosking SL, Orgul S. Autonomic nervous system, circadian rhythms, and primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* Sep-Oct 2004;49(5):491-508.
96. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* Apr 2005;16(2):79-83.
97. Distelhorst JS, Hughes GM. Open-angle glaucoma. *Am Fam Physician* 2003;67:1937-44.
98. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21:609-604.

99. Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, et al. Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1351-60.
100. Wu SY, Nemesure B, Hennis A, Leske MC. The Barbados Eye Studies Group. Nine-year changes in intraocular pressure: The Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol*. Nov 2006;124(11):1631-1636.
101. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002;120:954-9.
102. Flammer J, Orgul S. Optic nerve blood - flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:267-89.
103. Lip PL, Felmeden DC, Blann AD, et al. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor LFT-1, and von Willebrand factor in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1299-302.
104. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:1714-19.
105. Gutteridge IF, Cole BL. Perspectives on migraine: prevalence and visual symptoms. *Clin Exp Optom*. 2001; 84(2):56-70.
106. McGwin G Jr, McNeal S, Owsley C, Girkin C, Epstein D, Lee PP. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:822-6.
107. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:862-870.
108. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:48-56.

109. Monjon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:1009-12.
110. Kremmer S, Selbach JM, Ayertey HD, Steuhl KP. Normal tension glaucoma, sleep apnea syndrome and nasal continuous positive airway pressure therapy-case report with a review of literature. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001;218:263-8.
111. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Bohnke M, Korner F, Mathis J. Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2000;214:115-8.
112. Huerta C, Garcia Rodriguez LA, Moller CS, Arellano FM. The risk of obstructive airways disease in a glaucoma population. *Pharmaco epidemiol Drug Saf* 2001;10:157-63.
113. Lee AJ, Wang JJ, Difley A, et al. Open-angle glaucoma and cardiovascular mortality: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1069-1076.
114. McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR. Vision impairment predicts 5 year mortality. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:322-326.
115. Cheng AC, Pang CP, Leung AT, Chua JK, Fan DS, Lam DS. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Hong Kong Med J* 2000;6:195-202.
116. Mehra KS, Roy PN, Khare BB. Tobacco smoking and glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1976;8:462-4.
117. Abelson MB, Gilbert CM, Smith LM. Sustained reduction of intraocular pressure in humans with the calcium channel blocker verapamil. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:155-159.

118. Netland PA, Feke GT, Konno S, et al. Optic nerve head circulation after topical calcium channel blocker. *J Glaucoma*. 1996;5:200-206.
119. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, et al. Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1096-1098.
120. Jonas JB, Fernández MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993;100:63-8.
121. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99:137-43.
122. Anderson DR. Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation. *Ophthalmologica* 1996;210:257-62.
123. Netland PA, Chaturvedi N, Dreyer EB. Calcium channel blockers in the management of low-tension and open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1993;115:608-13.
124. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehard UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2012-8.
125. 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.
126. Fulk GW, Goss DA, Christensen MT, Cline KB, Herrín-Lawson GA. Optic nerve crescents and refractive error. *Optom Vis Sci* 1992;69:208-13.
127. Jonas JB, Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:401-5.

128. Miglior S, Brigatti L, Velati 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.
129. 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.
130. Kitazawa Y, Matsubara K. Optic disc changes in early glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1989;33(Suppl):417-8.
131. Buus DR, Anderson DR. Peripapillary crescents and halos in normal-tension glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1989;96:16-9.
132. Jonas JB, Königsreuther KA, Naumann GO. 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.
133. Jonas JB, Dichtl A. Advances in the assessment of optic disc changes in early glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6:61-66.
134. Goldmann H, Schmidt T. Über Applanationstonometrie. *Ophthalmology*. 1957;134:221-242.
135. Martinez de la Casa JM, García Feijoo J, Fernandez Vidal A, Mendez Hernandez C, García Sanchez J. Ocular response analyzer versus goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4410-4.
136. Traquair HM. An introduction to clinical perimetry. London: Ed. Henry Kimpton, 5ª edición; 1948.
137. Tielsch Jm: Screening for glaucoma: A continuing dilemma. In: Ball SF, Franklin RM editors: Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology, Amsterdam, 1993, Keigler.

138. Dayanir V, Sakarya R, Ozcura F, et al. Effect of corneal drying on central corneal Thickness. *J Glaucoma* 2004;13:6-8.
139. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol* 2001;119:23-7.
140. Herman DC, Hodge DO, Bourne WM. Increased corneal thickness in patients with ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2001;119:334-6.
141. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC, Barbados Eye Study Group. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2003;121:240-4.
142. Henriques MJ, Vessani RM, Reis FA, De Almeida GV, Betinjane AJ, Susanna R Jr. Corneal thickness in congenital Glaucoma. *J Glaucoma* 2004;13:185-8.
143. Kolker AE, Hetherington J. Becker-Shaffer's. Diagnosis and therapy of the Glaucomas, 3rd ed. Mosby, St. Louis 1970.
144. Sobottka Ventura AC, Bohnke M, Mojon DS. Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudo exfoliation glaucoma, or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:792-795.
145. Hansen FK, Ehlers N. Elevated tonometer readings caused by a thick cornea. *Acta Ophthalmol Copenh*. 1971;49:775-778.
146. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol Copenh*. 1975;532:34-43.
147. Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grordki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:664-665.

148. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on aplanation tonometry. *Am J Ophthalmology*. 1993;115:592-596.
149. Díaz Alemán VT, Fernández-Baca Vaca G, Lozano López V, García Somalo M, Perera Sanz D, González de la Rosa M. Nomograma de riesgo de progreso de hipertensión ocular basado en el hipertension treatment study. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(3):151-154.
150. Burvenich H, Burvenich E, Vincent C. Dynamic contour tonometry (DCT) versus non-contact tonometry (NCT): a comparison study. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2005;298:63-69.
151. Stewart WC, Day DG, Jenkins JN, Passmore CL, Stewart JA. Mean intraocular pressure and progression based on corneal thickness in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22:26-33.
152. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:868-875.
153. Dubois-Poulsen A. *Le champ visual*. Masson et Cie. Pris. 1952.
154. Pérez Llorca RJ. *Campo visual. Gráficas del exportador*. Jerez de la Frontera. 1975.
155. Portney GL, Krohn MA. Automated perimetry: background, instruments and methods. *Surv Ophthalmol* 1978;22:271-8.
156. Kampik A, Lund OE, Greite JH. Automatic Perimeter Octopus. A clinical comparison with the visual field device of Goldman. *Klin Mbl Augenheilkd* 1979;175:72-81.
157. Schmied U. Automated (OCTOPUS) and manual (Goldmann) perimetry in glaucoma. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1980;213:239-44.

158. Frankhauser F, Bebié H. Threshold fluctuations, interpolations and spatial resolution in perimetry. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1979;19:295-309.
159. Schwartz B, Nagin P. Probability maps for evaluating automated visual fields. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1985;42:39-48.
160. Heijl A, Lindgren G, Olsson J, Asman P. Visual field interpolation with empiric probability maps. *Arch Ophthalmol* 1989;107:204-8.
161. Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1684-9.
162. Caprioli J. Automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:235-9.
163. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology* 1995;102:21-6.
164. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(4):368-375.
165. Bergtsson B, Heijl A, Olson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:165-169.
166. Flanagan JG, Moss ID, Wild JM, et al. Evaluation of FASTPAC: a new strategy for threshold estimation with the Humphrey Field Analyzer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:465-9.
167. Flanagan JG, Wild JM, Trope GE. Evaluation of FASTPAC a new strategy for threshold estimation with the Humphrey Field Analyzer, in a glaucomatous population. *Ophthalmology* 1993;100:949-54.

168. Olsson J, Bengtsson B, Heijl A, Rootzén H. An improved method to estimate frequency of false positive answers in computerized perimetry. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:181-3.
169. Lakowski R, Bryett J, Drance SM. A study of colour vision in ocular hypertensives. *Can J Ophthalmol.* 1971;7:86-94.
170. Lakowski R, Drance SM. Acquired dyschromatopsias: The earliest functional losses in glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser.* 1979;19:159-165.
171. Sample PA, Johnson CA, Haegerstrom-Portnoy G, Adams AJ. Optimum parameters for short-wavelength automated perimetry. *J Glaucoma* 1996;5:375-83.
172. Polo V. Perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC) en las fases iniciales del glaucoma. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, 1997.
173. Katz J, Quigley HA, Sommer A. Detection of incident field loss using the glaucoma hemifield test. *Ophthalmology* 1996;103:657-63.
174. Sample PA, Weinreb RN. Progressive color visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2068-71.
175. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1993;111:645-50.
176. Sample PA, Martínez GA, Weinreb RN. Color visual field: a 5 year prospective study in suspect eyes and eyes with open angle glaucoma. En: Mills RP, editor. *Perimetry Update 1992/1993*. New York, NY: Kugler Publications; 1993. p. 467-473.
177. Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Pinilla I, Honrubia FM. Correspondencia entre la perimetría automatizada de la longitud de

onda corta y la capa de fibras nerviosas de la retina en sospechosos de glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2000;75:179-84.

178. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Pablo L, Honrubia FM. Optimum criteria for short-wavelength automated perimetry. Ophthalmology 2001;108:285-9.
179. Bengtsson B, Heijl A. Normal intersubject threshold variability and normal limits of the SITA SWAP and full threshold SWAP perimetric programs. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:5029-34.
180. Bengtsson B, Heijl A. Diagnostic sensitivity of fast blue-yellow and standard automated perimetry in early glaucoma: A comparison between different test programs. Ophthalmology 2006;113:1092-7.
181. Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, et al. Automated perimetry: a report by American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2002;109:2362-74.
182. Johnson CA, Samuels SJ. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:413-25.
183. Maddess T, Goldberg I, Dobinson J, Wine S, Welsh AH, James AC. Testing for glaucoma with the spatial frequency doubling illusion. Vision Res 1999;39:4258-73.
184. Kelly DH. Frequency doubling in visual responses. J Opt Soc Am 1966;56:1628-1633.
185. Asai T, Katsumori N, Mizokami K. Retinal ganglion cell damage in human glaucoma, 2: studies on damage pattern. *Nippon Ganka Gakka Zasshi*. 1987;91:1204-1213.
186. Blakemore C, Vital-Durand F. Distribution of x- and y-cells in the monkey's lateral geniculate nucleus. J Physiol 1981;320:17P.

187. Kaplan E, Shapley RM. X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *J Physiol* 1982;330:125-43.
188. Derrington AM, Lennie P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol* 1984;357:219-40.
189. Marrocco RT, McClurkin JW, Young RA. Spatial summation and conduction latency classification of cells of the lateral geniculate nucleus of macaques. *Journal of Neuroscience* 1982;2:1275-91.
190. White AJ, Sun H, Swanson WH, Lee BB. An examination of physiological mechanisms underlying the frequency-doubling illusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3590-9.
191. Ferreras A. Perimetría de duplicación de frecuencia en el diagnóstico del glaucoma. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, 2003.
192. Anderson AJ, Johnson CA. Frequency-doubling technology perimetry. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:213-25.
193. May JG, Ralston JV, Reed JL, Van Dyk HJ. Loss in pattern-elecited electroretinograms in optic nerve dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;93:418-22.
194. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:166-171.
195. Trick GL. The pattern electroretinogram: An electrophysiological technique aplicable to primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma.* 1992;1:271-279.
196. Korth M, Horn F, Storck B, Jonas J The pattern-evoked electroretinogram (PERG): age-related alterations and changes in glaucoma. *Graefes Arh Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:123-30.

197. Salgarello T, Colotto A, Falsini B, Buzzonetti L, Cesari L, Iarossi G, Scullica L. Correlation of pattern electroretinogram with optic disc cup shape in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1989-97.
198. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between Electrophysiological, Psychological, and Anatomical Measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2213-20.
199. Hood DC, Greenstein VC, Holopigian K, et al. An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1570-9.
200. Bach M, Funk J. Pattern electroretinogram and computerized optic nerve-head analysis in glaucoma suspects. *Ger J Ophthalmol* 1993;2:178-81.
201. Good PA, Marsters JB, Mortimer MJ. Flash stimulation evoked potentials in diagnosis of chronic glaucoma. *Lancet* 1987;1:1259-60.
202. Fernández FJ, Almarcegui C, Honrubia FM. Las técnicas electrofisiológicas en el diagnóstico precoz del glaucoma. En: Honrubia FM, García-Sánchez J, Pastor JC. *Diagnóstico precoz del glaucoma*: Madrid: Talleres Gráficos Edelvives, 1995:53-75.
203. Hull BM, Drasdo N. The influence of age on the pattern-reversal electroretinogram. *Ophthalm Physiol Opt* 1990;10:49-53.
204. Ucles P, Almarcegui C, Fernandez FJ, Honrubia FM. Early diagnosis of glaucoma with pattern-ERG. *J Fr Ophthalmol* 1997;20:90-6.
205. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.

206. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL III, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2242-50.
207. Abecia E, Pinilla I, Gómez ML, Pablo LE, Honrubia FM. Early changes in ocular hypertensive eyes (Automated perimetry and retinal nerve fiber layer). *Ann Ophthalmol* 1995;27:203-8.
208. Airaksinen PJ, Alanko HI. Effect of retinal nerve fiber loss on the optic nerve head configuration in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;220:193-6.
209. 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.
210. Larrosa JM, Polo V, Pinilla I, Gonzalvo F, Pérez S, Honrubia FM. Grosor del anillo neuroretiniano en sujetos normales, hipertensos y glaucomatosos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001;76:673-8.
211. Larrosa JM, Polo V, Pablo L, Gómez M, Honrubia FM. Reproducibilidad del estudio planimétrico papilar mediante láser confocal de barrido. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:185-90.
212. Airaksinen PJ, Drance Sm. Neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985;103:203-4.
213. Vogt A. Die nervenfaserstriefung der menschlichen netzhaut mit besonderer berücksichtigung der differential-diagnose gegenüber pathologischen streifenförmigen reflexen (präretinalen fältelungen). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1917;58:399-404.
214. Gao H, Hollyfied JG. Aging of the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:1-17.
215. Pérez-Oliván S, Pablo L, Gómez M, et al. 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.

216. Calonge B, Honrubia FM. Estudio fotográfico de la capa de fibras nerviosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1986;51:121-127.
217. Honrubia FM, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 1989;13:57-62.
218. Abecia E. Estudio comparativo de la perimetría computerizada y de la capa de fibras nerviosas de la retina en la hipertensión ocular. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza, 1992.
219. González I. Seguimiento a largo plazo de ojos con hipertensión ocular. Diagnóstico precoz del glaucoma. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza, 1994.
220. Garway- Heath DF, Poinosawmy D, Wollstein G, 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;83:664-9.
221. Weinreb RN, Lusky M, Bartsch DU, Morsman D. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1993;111:636-8.
222. Tan JC, Garway- Heath DF, Hitchings RA. Variability across the optic nerve head in scanning laser tomography. *Br J Ophthalmol* 2003;87:557-9.
223. Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, et al. Development of the standard reference plane for the Heidelberg Retina Tomograph. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:375-84.

224. Wollstein G, Garway-Heath D, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105:1557-63.
225. Hatch WV, Flanagan JG, Williams-Lyn DE, Buys YM, Farra T, Trope GE. Interobserver agreement of Heidelberg Retina Tomograph Parameters. *J Glaucoma* 1999;8:232-7.
226. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102: 217-229.
227. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105:360-370.
228. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 65-74.
229. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996; 103: 1260-1270.
230. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, et al. Epiretinal Macular Membranes. In: Puliafito CA. *OCT of ocular diseases*. Slack Inc: Thorofare; 1996.
231. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A, Laara E. Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:2452-2459.
232. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: A new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995;6:89-95.

233. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*.1996;103:1889-98.
234. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:190-5.
235. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-24.
236. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-82.
237. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106:570-9.
238. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;137:228-35.
239. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:177-89.
240. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:838-43.

241. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:513-20.
242. Mok KH, Lee VW, So KF. Retinal nerve fiber layer measurement by optical coherence tomography in glaucoma suspects with short-wavelength perimetry abnormalities. *J Glaucoma* 2003;12:45-9.
243. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:2185-91.
244. Moreno-Montañes J, Alvarez-Vidal A, Sainz-Gómez C, Rodriguez Conde R. Capa de fibras nerviosas en ojos glaucomatosos. Estudio realizado mediante OCT y su comparación con el campo visual. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002;77:435-41.
245. Williams ZY, Schuman JS, Gamell L, et al. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol* 2002;134:538-46.
246. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L: Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-36.
247. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-Ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-60.
248. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fiber layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol* 1998;82:684-90.

249. Dreher AW, Reiter K. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve layer. *Proc SPIE*. 1992;1746:34-41.
250. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve layer assessed with a retinal laser ellipsometer. *Appl Opt* 1992;31:3730-5.
251. Greenfield DS, Knighton RW, Feuer WJ, Schiffman JC, Zangwill L, Weinreb RN. Correction for corneal polarization axis improves the discriminating power of scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2002;134:27-33.
252. Garway-Heath DF, Greaney MJ, Caprioli J. Correction for the erroneous compensation of anterior segment birefringence with the scanning laser polarimeter for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1465-74.
253. Knighton RW, Huang XR. Analytical methods for scanning laser polarimetry. *Optics Express* 2002;20:1179-89.
254. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation: identification and correction for corneal birefringence in eyes with macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1969-76.
255. 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;240:608-14.
256. 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. *Ophthalmol Vis Sci* 1998;39 (ARVO abstract):S933.
257. Medeiros F, Zangwill LM, Bowd C, Mohammadi K, Weinreb RN. Comparison of scanning laser polarimetry using variable corneal

- polarization compensation and retinal nerve fiber layer photography for detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:698-704.
258. Reus NJ, Lemij HG. Sensitivity and specificity of the GDx VCC. International Society for Imaging in the Eye conference. Fort Lauderdale, FL. 2003.
259. Poinosawny D, Tan JC, Bunce C, Hitchings RA. The ability of the GDx nerve fiber layer analyzer neural network to diagnose glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:122-127.
260. Sinai MJ, Essock EA, Fechtner RD, Srinivasa N. Diffuse and localized nerve fiber layer loss measured with a scanning laser polarimeter: sensitivity and specificity of detecting glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:154-162.
261. Reus NJ, Lemij HG. The relationship between standard automated perimetry and GDx VCC measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:840-845.
262. Rhee DJ, Greenfield DS, Chen PP, Schiffman J. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using scanning laser polarimetry in pseudophakic eyes. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002;33:117-122.
263. Blumenthal EZ, Frenkel S. Inter-device reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable cornea compensation. *Eye*. 2005;19:308-311.
264. 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;79:21-5.

265. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003;49:7-18.
266. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-6.
267. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. *Clinical Decisions in Glaucoma*. St. Louis, MO: Mosby; 1993:52-61.
268. Heijl A, Lindgren A, Lindgren G. Test-retest variability in glaucomatous visual fields. *Am J Ophthalmol* 1989;108:130-5.
269. Chauhan BC, Johnson CA. Test-retest variability of frequency-doubling perimetry and conventional perimetry in glaucoma patients and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:648-56.
270. Caprioli J. Recognizing structural damage to the optic nerve head and nerve fiber layer in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:516-520.
271. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
272. Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809-15.
273. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2393-401.
274. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and StratusOCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:827-37.

275. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268-1279.
276. Wilson MR. Progression of visual field loss in untreated glaucoma patients and suspects in St. Lucia, West Indies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100:365-410.
277. Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. I. Methods and progressive changes in disc morphology. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1444-8.
278. Faucher A, Gregoire J, Blondeau P. Accuracy of Goldmann tonometry after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23:832-838.
279. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley I, Katz J. Sensitivity and Specificity of the Stratus OCT for Perimetric Glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:3-9.
280. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: The effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *J. Opt. Soc. Am. A Opt Image Sci Vis* 2002;19:197-207.
281. Cennamo G, Rosa N, La rana A, Bianco S, Sebastián A. Non-contact tonometry in patients that underwent photorefractive keratectomy. *Ophthalmologica* 1997;211:341-3.
282. Simon G, Small RH, Ren Q, Parel JM. Effect of corneal hydration on Goldmann applanation tonometry and corneal topography. *Refract Corneal Surg* 1993;9:110-7.
283. Chatterjee A, Shah S, Bessant DA, Naroo SA, Doyle SJ. Reduction in intraocular pressure after excimer laser photorefractive

- keratectomy. Correlation with pre-treatment myopia. *Ophthalmology* 1997;104:355-9.
284. Fournier AV, Podtetenev M, Lemire J, et al. Intraocular pressure change measured by Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:905-10.
285. Zadok D, Tran DB, Twa M, Carpenter M, Schanzlin DJ. Pneumotonometry versus Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis for myopia. *Cataract Refract Surg* 1999;25:1344-8.
286. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:319-24.
287. Werner EB, Krupin T, Adelson A, Feitl ME. Effect of patient experience on the results of automated perimetry in glaucoma suspect patients. *Ophthalmology*. 1990;97:44-48.
288. Gaasterland DE and the AGIS Group. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 10. Variability among academic glaucoma subspecialists in assessing optic disc notching. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001; 99:177-185.
289. Tjon-Fo-Sang MJ, De Vries J, Lemij HG. Measurement by Nerve Fiber Analyzer of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Normal Subjects and Patients with Ocular Hypertension. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:220-227.
290. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA et al. Race, age, gender and refractive error related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1068-1076.
291. Leung CK, Chan WM, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005; 112:391-400.

292. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Chu G, et al. Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection: a preliminary study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:4147-4152.
293. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:39-43.
294. Schuman JS, Hee MR, Pulifiato CA et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:586-596.
295. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2440-2443.
296. Olmedo M, Cadarso-Suárez C, Gómez-Ulla F, Val C, Fernández I. Reproducibility of optic nerve head measurements obtained by optical coherent tomography. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15:486-492.
297. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:156-169.
298. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph. GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:985-93.
299. Jeoung JW, Park KH, Kim TW, et al. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology*. 2005 Dec;112:2157-63.

300. Sihota R, Sony P, Gupta V, et al. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 May;47:2006-10.
301. Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, et al. Con frequency-doubling technology and short-wavelength automated perimetries detect visual field defects before Standard automated perimetry in patients with pre-perimetric glaucoma? *J Glaucoma* 2007;16:372-83.
302. Huang ML, Chen HY. Development and comparison of automated classifiers for glaucoma diagnosis using Stratus optical coherence tomography. *IOVS* 2005;46:4121-9.
303. Chen HY, Huang ML, Hung PT. Logistic regression analysis for glaucoma diagnosis using Stratus Optical Coherence Tomography. *Optom Vis Sci.* 2006 Jul;83:527-34.
304. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:44-55.
305. Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, Liebmann JM, Ishikawa H, Ritch R. Optical Coherence Tomography and Scanning Laser Polarimetry in Normal, Ocular Hypertensive, and Glaucomatous Eyes. *Am J Ophthalmol* 2000;129:129-35.
306. Chen HY, Huang ML. Discrimination between normal and glaucomatous eyes using Stratus optical coherence tomography in Taiwan Chinese subjects. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:894-902.
307. 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;118:22-6.
308. Caprioli J. The contour of the yuxtapapillary nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmology* 1990;97:358-65.
309. Varma R, Skaf M, Barron E. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. *Ophthalmology* 1996;103:2114-9.
310. Sánchez-Galeana C, Bowd C, Blumenthal EZ, Gokhale PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 1812-1818.
311. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):1008-1015.
312. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.1988;226(6):522-530.
313. Centre for Evidence-Based Medicine. Likelihood ratios. http://www.cebm.net/likelihood_ratios.asp. Accessed April 2, 2007.
314. Naithani P, Sihota R, Sony P, et al. Evaluation of optical coherence tomography and Heidelberg retinal tomography parameters in detecting early and moderate glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(7):3138-3145.
315. 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.
316. Kanamori A, Nagai-Kusuhara A, Escaño MFT, Maeda H, Nakamura M, Negi A. Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence

tomography to discriminate ocular hypertension and glaucoma at an early stage. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244:58-68.