



Trabajo Fin de Grado

Telemedicina en glaucoma basada en la estrategia supraumbral C-20-1 de la perimetría de duplicación de frecuencia

Autora

Ana Tello Cadarso

Directores

Antonio Ferreras Ámez
María Isabel Fuertes Lázaro

Grado en Óptica y Optometría
Facultad de Ciencias
Curso 2013-2014

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. JUSTIFICACION DEL TEMA	2
2. INTRODUCCIÓN	4
3. HIPÓTESIS	7
4. OBJETIVOS	7
5. MATERIAL Y MÉTODOS	8
5.1. Diseño del estudio, consentimiento informado y selección de la muestra	8
5.2. Criterios de inclusión	8
5.3. Criterios de exclusión	8
5.4. Procedimientos del estudio.....	9
5.5. Clasificación en grupos.....	11
5.6. Procedimiento a seguir según el grupo de clasificación	12
5.7. Análisis estadístico	14
5.7.1. Cálculo del tamaño muestral	14
5.7.2. Estadística descriptiva y analítica.....	14
5.7.3 Variables que se han evaluado	14
5.8. Creación de la base de datos.....	15
6. RESULTADOS	17
7. DISCUSION.....	27
8. CONCLUSIONES	29
9. REFERENCIAS	30
10. ANEXOS	34

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El glaucoma es una enfermedad que afecta actualmente a 67 millones de personas en el mundo.¹ Atendiendo a criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS),² es la segunda causa de ceguera después de la catarata, pero mientras ésta es curable quirúrgicamente, el daño del nervio óptico es hasta el momento irreversible, convirtiendo al glaucoma en la primera causa de ceguera irreversible en el mundo.

En Europa, la prevalencia estimada del tipo más común de glaucoma, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en personas mayores de 40 años es del 1,97%, similar a la de Norte América;¹ aumentando en África hasta el 4,16% según algunos estudios¹ y zonas geográficas o al 8% según otros.³ En Japón la prevalencia se eleva hasta el 3,31%.¹ El segundo tipo más común de glaucoma, el glaucoma de ángulo estrecho tiene una prevalencia máxima del 1,26% en China. En Europa la prevalencia de este tipo de glaucoma es del 0,25%.¹

Toda la población es susceptible de padecer glaucoma. Diferentes trabajos coinciden en señalar que el 50% de los pacientes con glaucoma permanecen sin diagnosticar.^{1,3} Estudios realizados en las dos últimas décadas demuestran que el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto es eficaz en disminuir la progresión de la enfermedad y también coste-eficaz, especialmente, si los pacientes son diagnosticados y tratados en los estadios iniciales.⁴ La enfermedad es más sintomática y el gasto sanitario más costoso cuanto mayor es la pérdida de campo visual y más avanzada está la enfermedad en el momento del diagnóstico.^{5,6} Por lo tanto, los estudios encaminados a profundizar en el conocimiento del glaucoma y que faciliten el diagnóstico en estadios iniciales pueden ser de gran ayuda para mejorar la calidad de vida de los afectados por esta enfermedad, así como reducir a largo plazo el coste económico de los pacientes en estadios terminales.

La perimetría de duplicación de frecuencia (PDF) es un test rápido e inocuo, fácilmente realizable por los pacientes, menos susceptible a cambios oculares por la edad o defectos refractivos y tiene menos variabilidad test-retest que la perimetría automatizada de longitud de onda corta.⁷⁻¹¹ Por tanto, la PDF podría realizarse de manera generalizada en la población general como test de screening para el glaucoma de ángulo abierto.

2. INTRODUCCIÓN

El GPAA es una neuropatía óptica multifactorial en la cual hay una pérdida adquirida de fibras del nervio óptico (NO).¹² En la práctica clínica habitual, el diagnóstico del GPAA se basa en la apariencia del NO,¹³ defectos típicos en la capa de fibras nerviosas de la retina¹⁴ y en la pérdida progresiva del campo visual (CV).¹⁵

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera mundial y aproximadamente afecta a 67 millones de personas, pero casi la mitad de ellos no saben que tienen la enfermedad.¹⁶ El diagnóstico precoz es clave para el tratamiento de la enfermedad en estadios tempranos para detener o enlentecer la progresión de la pérdida de CV.

La perimetría automatizada convencional (PAC) es todavía el gold-standard para el diagnóstico del glaucoma y su progresión, a pesar de que se ha demostrado que la PAC detecta la enfermedad solamente cuando están afectadas o muertas un número muy elevado de células ganglionares de la retina. Diversas perimetrías “no convencionales” están siendo recientemente evaluadas por diversos estudios clínicos para valorar la habilidad en identificar los defectos glaucomatosos en estadios más precoces. Las más prometedoras de estas técnicas son la perimetría de longitud de onda corta y la PDF.

Según estudios comparando los resultados de los CV que evalúan poblaciones específicas de células ganglionares de la retina, 3 teorías alternativas del daño provocado por el glaucoma a estas células ganglionares han sido propuestas:¹⁷ 1) El daño por glaucoma es selectivo en los estadios iniciales de la enfermedad para axones de células ganglionares de gran diámetro.¹⁸ 2) Todas las fibras del nervio óptico se dañan en el glaucoma. Los tests específicos no tienen en cuenta la habilidad del sistema visual para utilizar otras vías de compensación por las células dañadas.^{19,20} 3) No todos los ojos se afectan por el glaucoma de la misma manera. La función de las células magnocelulares (MC) puede reducirse al inicio de la

enfermedad en un sujeto, mientras que en otro puede afectarse la función de las células ganglionares azul-amarillo.²¹

La PDF es un método para evaluar el umbral de frecuencia basado en la ilusión de la doble frecuencia, descrito por Kelly²²: cuando un estímulo sinusoidal a baja frecuencia (0.25 ciclos/seg) se intercala con otro de frecuencia temporal elevada (>15 Hz), se percibe como al doble de su frecuencia espacial original (Figura 1). Esta ilusión óptica se percibe por una subpoblación no lineal de células MC^{23, 24} denominadas células My, que representan el 2% del total de células ganglionares y del 10% al 15% del total de células MC.²⁵⁻²⁸ El grado de aislamiento de un particular tipo de célula ganglionar con la perimetría PDF es desconocido y debe tenerse en cuenta a la hora de analizar los resultados de la PDF. White y colaboradores²⁹ publicaron que no hay diferencia de un subtipo de células MC (células My) en el sistema visual de los primates. Ellos sugieren que la principal causa de la ilusión óptica es una pérdida cortical de la fase de discriminación temporal y proponen que los mecanismos bajo la ilusión son aquellos detectables por la PDF, la cual parece basarse en el camino de las células MC. Así pues, la perimetría PDF es una prueba de contraste de la vía de las células MC.

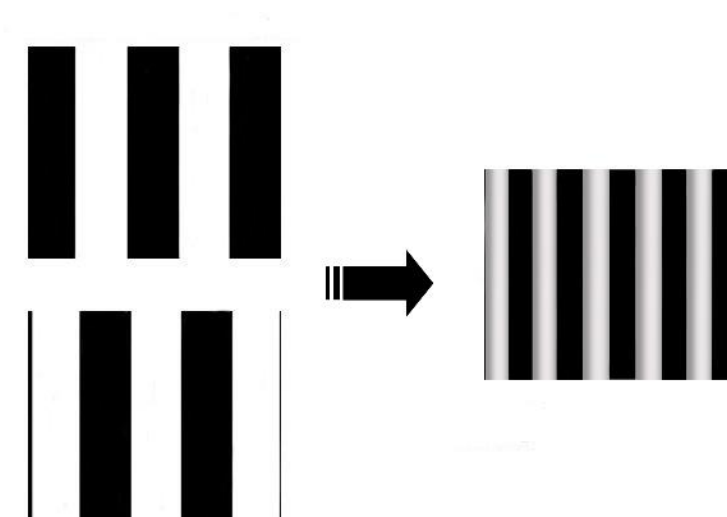


Figura 1: La ilusión de doble frecuencia hace que el número de barras negras verticales parece el doble del que realmente es.

La implementación clínica de la PDF solo requiere a los pacientes responder a la presencia o no del estímulo visual. No depende de si el estímulo se percibe como duplicado porque simplemente detecta el umbral. El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y la viabilidad de un cribaje masivo para el glaucoma basado en el examen del CV con la PDF y la tonometría de aire (no contacto).

3. HIPÓTESIS

El test de screening C-20-1 de la PDF puede detectar defectos glaucomatosos del campo visual en la población general.

4. OBJETIVOS

1. Evaluar el número de verdaderos y falsos positivos del test C-20-1 de la PDF en una población no glaucomatosa.
2. Analizar la viabilidad de un screening para el glaucoma basado en los resultados de la PDF.
3. Estudiar la distribución de la presión intraocular (PIO) con un tonómetro de aire (no contacto) en la población general no glaucomatosa.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio, consentimiento informado y selección de la muestra.

El diseño del estudio se adhirió a la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica en humanos y siguió las guías STARD para evaluar la capacidad diagnóstica de una prueba.³⁰ El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA; Anexo 1). A todos los participantes se les entregó una hoja informativa y todos firmaron un consentimiento informado (Anexos 2 y 3).

Se incluyeron individuos seleccionados prospectivamente desde la óptica Multiópticas Alagón (Plaza Fernando el Católico 5, 50630, Alagón, Zaragoza) durante 6 meses (desde el 1 de diciembre del 2013 hasta el 31 de mayo del 2014).

Todos los sujetos que acudieron a esta óptica por cualquier motivo fueron informados del estudio y si voluntariamente desearon participar y dar su consentimiento informado fueron incluidos en el estudio si cumplieron los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

5.2. Criterios de inclusión

1. Edad comprendida entre 18 y 80 años.
2. Error refractivo menor de 7 dioptrías de esfera y 3 dioptrías de cilindro.
3. Firma del consentimiento informado.
4. Colaboración adecuada para realizar una PDF y una neumotonometría fiables.

5.3. Criterios de exclusión

1. Pacientes previamente diagnosticados de glaucoma o de diabetes incontrolada o cualquier otra enfermedad sistémica que pueda afectar a la realización del CV (ej: Enfermedad de Alzheimer).

2. Individuos con historia de enfermedades oculares o neurológicas, o uso de cualquier medicación que pueda afectar al CV no serán incluidos en el estudio.
3. Deformidades corneales o cicatrices corneales que impidan realizar una neumotonometría.
4. Medios ópticos no transparentes.

5.4. Procedimientos del estudio

En la misma visita, se obtuvo una medida de la PIO con un tonómetro de aire (no contacto) Topcon CT - 80 (Topcon, Tokio; Japón; Figura 2) y un examen del CV con la PDF Humphrey-Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA; Figura 3).



Figura 2: Tonómetro de aire Topcon CT – 80 (Topcon, Tokio, Japón).



Figura 3: PDF Humphrey-Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Todos las PDFs fueron realizadas con baja luz ambiental por el mismo técnico entrenado. Se utilizó el test supraumbral C-20-1 y los datos obtenidos fueron analizados con el software Windows ViewFinder (Figura 4).

No se utilizaron parches ni lentes de pruebas pero el sujeto llevó puestas sus propias gafas. Los criterios de calidad del test fueron: no más de 1/3 de pérdidas de fijación (33%) y no más de 1/3 de respuestas falsas positivas (33%); si esto no se cumplió el test fue repetido.

El daño glaucomatoso en la PDF fue definido por la presencia de al menos de 1 punto con una probabilidad menor del 1%. La localización del punto anormal podía ser cualquiera dentro del campo de la PDF, excepto el punto central.³¹ Si un participante realizó una PDF que salió alterada, la prueba fue repetida para confirmar el defecto o descartar las alteraciones que habían aparecido.

SCREENING C-20-1

Test Date/Time: 02/26/2014 19:39
FDT/VF Ver: 2.60 / 1.00
Test ID: 1697.9930261

Patient Name:
Age:
Patient ID:

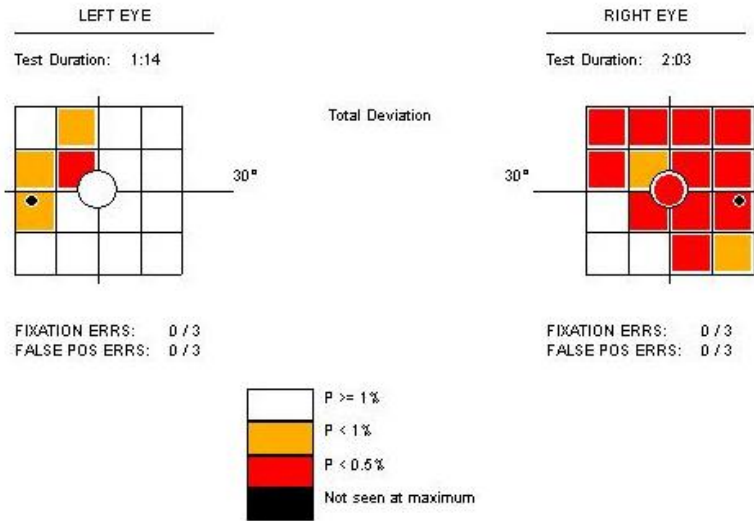


Figura 4: informe de la PDF generado por el software Windows ViewFinder.

5.5. Clasificación en grupos

Se consideraron pacientes normales cuando la PIO fue ≤ 21 mmHg y tuvieron una PDF dentro de límites normales.

Se consideraron con hipertensión ocular cuando la PIO fue >21 mmHg (en 3 visitas repetidas) y tuvieron una PDF dentro de límites normales.

Se consideraron sospechosos de glaucoma cuando la PDF fue anormal, independientemente de los valores de PIO.

5.6. Procedimiento a seguir según el grupo de clasificación

Los pacientes normales fueron informados de que su PIO y su CV estaban dentro de límites normales.

Los pacientes con hipertensión ocular fueron valorados de nuevo con una segunda y tercera medición de la PIO en 2 visitas diferentes. Si la PIO siguió siendo >21 mmHg fueron enviados a la unidad de diagnóstico precoz de glaucoma (UDPG) creada para este estudio en el hospital universitario Miguel Servet.

Todos los sospechosos de glaucoma fueron enviados directamente para su revisión por alguno de los miembros de la UDPG en el Hospital Universitario Miguel Servet, con independencia de si su asistencia sanitaria (pública o privada) correspondía a dicho hospital. Los costes de estas visitas no suponen ningún gasto añadido para el hospital. El equipo de la UDPG concertó citas con estos pacientes de forma desinteresada y fuera de su horario laboral.

Los pacientes remitidos a la UDPG fueron inicialmente recibidos en la consulta 5 del bloque de consultas externas de oftalmología del hospital universitario Miguel Servet, donde se les realizó un examen oftalmológico completo (historia clínica, agudeza visual, biomicroscopía del segmento anterior, gonioscopia, tonometría de aplanación, paquimetría y oftalmoscopia del segmento posterior. También realizaron una PAC (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, estrategia 24-2 SITA Standard), y análisis del disco óptico con el Cirrus Photo 800 (Carl Zeiss Meditec; Protocolo Optic Disc Cube 200x200 y fotografías del NO).

Dado que el test C-20-1 de la PDF no proporciona valores umbral ni índices perimétricos, sus resultados no han sido comparados con los de la PAC (prueba de referencia). Sin embargo, sí se evaluaron los verdaderos y falsos positivos de la PDF.

En función de los resultados obtenidos, los posibles diagnósticos fueron:

1. Normal: tonometría de aplanación menor o igual a 21 mmHg, PAC normal (desviación sobre modelo con $p < 5\%$ y prueba del hemicampo glaucomatoso dentro de límites normales) y exploración estructural (Cirrus Photo 800) normal (espesor promedio de la capa de fibras nerviosas de la retina dentro del 95% de normalidad y morfología papilar normal).
2. Hipertenso ocular: tonometría de aplanación mayor de 21 mmHg, PAC normal y exploración estructural (Cirrus Photo 800) dentro de límites normales.
3. Sospechoso de glaucoma: PAC normal y espesor promedio de la capa de fibras nerviosas de la retina entre el 95 y 99% de la normalidad y/o morfología papilar sospechosa de glaucoma (adelgazamiento focal [muesca] o difuso del anillo neuroretiniano con aumento de la excavación o presencia de hemorragia papilar),³² con independencia de la PIO.
4. Glaucoma perimétrico: defecto glaucomatoso reproducible en al menos 2 PACs fiables.

Los pacientes fueron tratados y monitorizados a discreción del oftalmólogo que los revisó en la UDPG. En caso de pacientes que pertenecieran a otro sector que no fuera el Sector II del Salud o que su seguro médico no dependiera del Salud, fueron inicialmente atendidos en la UDPG, y posteriormente remitidos a su centro de especialidades con un informe completo y copia de las pruebas realizadas.

5.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS (versión 22; IBM Corporation, Somers, NY, Estados Unidos) y MedCalc (versión 12; Medcalc software, Mariakerke, Bélgica).

5.7.1. Cálculo del tamaño muestral.

El tamaño de la muestra se ha calculado con el programa MedCalc. Los cálculos se basaron en unos valores de sensibilidad y especificidad superiores al 95% considerando la hipótesis nula como el 90% ajustando el error de tipo I (alfa) al 0,05 con una potencia del 80% (error tipo II). Así, se necesitaría una población mínima de 239 ojos.

5.7.2. Estadística descriptiva y analítica

Para la descripción de las características clínicas de los participantes, se utilizaron la media y la desviación estándar. Se calcularon los verdaderos y falsos positivos para el diagnóstico de glaucoma con la PDF.

5.7.3 Variables que se han evaluado

Verdadero positivo del test C-20-1 de la PDF: porcentaje de PDFs anormales que también tuvieron una PAC fuera de límites normales.

Falso positivo del test C-20-1 de la PDF: porcentaje de PDFs anormales que tuvieron una PAC normal.

La viabilidad del uso de la PDF como prueba de cribaje se ha evaluado mediante el porcentaje de hipertensos oculares, sospechosos de glaucoma y glaucomas detectados entre todos los sujetos examinados.

La PIO medida con el neumotonómetro en la población general sirvió para establecer la media poblacional por edad.

5.8. Creación de la base de datos.

Se diseñó una base de datos a partir de una tabla Excel (Microsoft Office 2007). Para cada uno de los ojos a estudio, se recogieron diversas variables distribuidas en cuatro bloques:

- Primer bloque: datos demográficos.
- Segundo bloque: resultados de la toma de PIO
- Tercer bloque: resultados de la perimetría de doble frecuencia PDF
- Cuarto bloque: clasificación según resultados de la exploración.

Bloque 1: datos demográficos. Se recogieron nombre, apellidos, sexo, edad, ojo a estudio, antecedentes familiares con glaucoma y fecha de la última revisión oftalmológica.

Bloque 2: resultados de la toma de PIO. Se recogieron los valores de una primera toma de PIO, si la primera toma fue >21mmHg se recogieron 3 medidas más de PIO en diferentes días.

Bloque 3: resultados de la perimetría de doble frecuencia PDF. Los parámetros de PDF que se registraron para cada ojo explorado fueron:

- Fecha de la exploración
- Errores de fijación y falsos positivos
- Puntos totales alterados: FDT C-20-1 Total puntos
- Puntos alterados por cuadrantes (Figura 5):
 - FDT C-20-1 NS
 - FDT C-20-1 NI
 - FDT C-20-1 TS
 - FDT C-20-1 TI

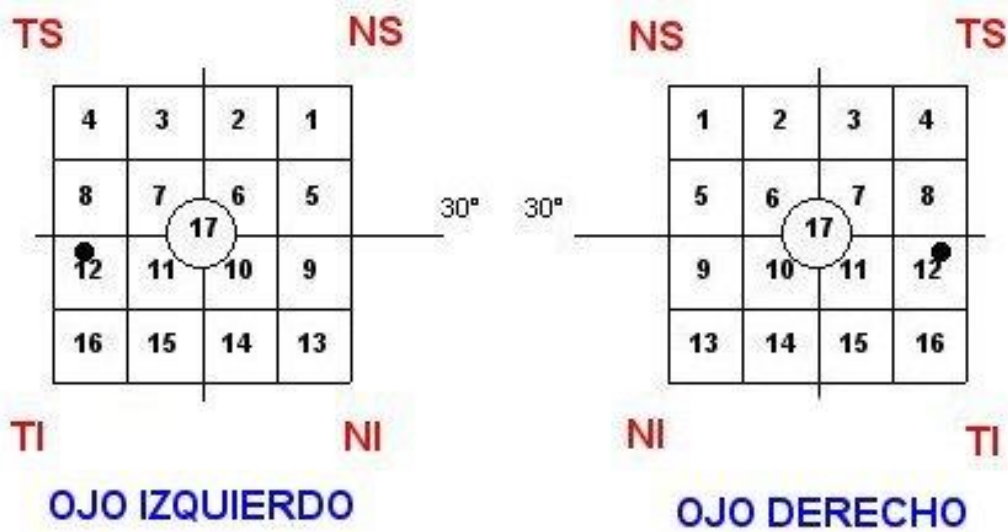


Figura 5: Plantilla FDT para determinar localización de los puntos alterados por cuadrantes.

Los ojos izquierdos fueron convertidos a un formato de ojo derecho

- Puntos alterados según niveles de probabilidad:
 - FDT C-20-1 $p < 1\%$
 - FDT C-20-1 $p < 0,5\%$
 - FDT C-20-1 p not seen
- Duración exploración

Bloque 4: clasificación según resultados de la exploración (FDT y PIO). Se clasificaron los sujetos

en los grupos descritos en el procedimiento del estudio:

1. Sujetos normales.
2. Sujetos hipertensos oculares.
3. Sujetos sospechosos de glaucoma.

6. RESULTADOS

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Características de la muestra del estudio.

Se analizaron 243 ojos de 122 participantes: 61 mujeres (50%) y 61 varones (50%).

Se incluyeron 122 (50,2%) ojos derechos y 121 (49,8%) ojos izquierdos, un ojo izquierdo fue excluido por catarata densa.

Hubo 128 participantes preseleccionados, de los cuales 6 fueron excluidos:

- 5 de ellos (3 mujeres y 2 hombres) fueron excluidos por no realizar PDF fiables.
- 1 paciente fue excluido por tener glaucoma diagnosticado (el FDT fue anormal).

La edad media de la muestra fue de $54,24 \pm 10,82$ años (rango: 28-77 años).

La PIO media fue de $16,11 \pm 3,15$ mmHg (rango: 9-28 mmHg).

La Tabla 1 muestra los valores medios de edad y PIO según sexo:

	Hombres				Mujeres				p
	Min	Max	Media	DE	Min	Max	Media	DE	
Edad	28	77	55,12	11,09	30	72	53,36	10,53	0,205
PIO	9	28	16,24	3,27	10	28	15,97	3,03	0,506

Tabla 1. Valor medio y desviación estándar (DE), mínimo y máximo de los parámetros PIO y edad por grupos estadísticos. Las diferencias entre grupos se muestran en la columna p (t de Student).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre los valores medios obtenidos por sexo para las variables edad (hombres 55,12 años, mujeres 53,36 años) y PIO (hombres 16,24 mmHg, mujeres 15,97 mmHg).

El gráfico 1 muestra la distribución de pacientes por grupos de edad. El grupo más numeroso fue el de mayores de 50 y menores de 60 años, con el 33% del total de pacientes, seguido del grupo entre 60 y 70 años y del grupo entre 40 y 50 años, con un 27% y un 23 % del total pacientes, respectivamente. Los grupos menos numerosos fueron los de edades ≤ 40 (12%) y mayores de 70 años (5%).

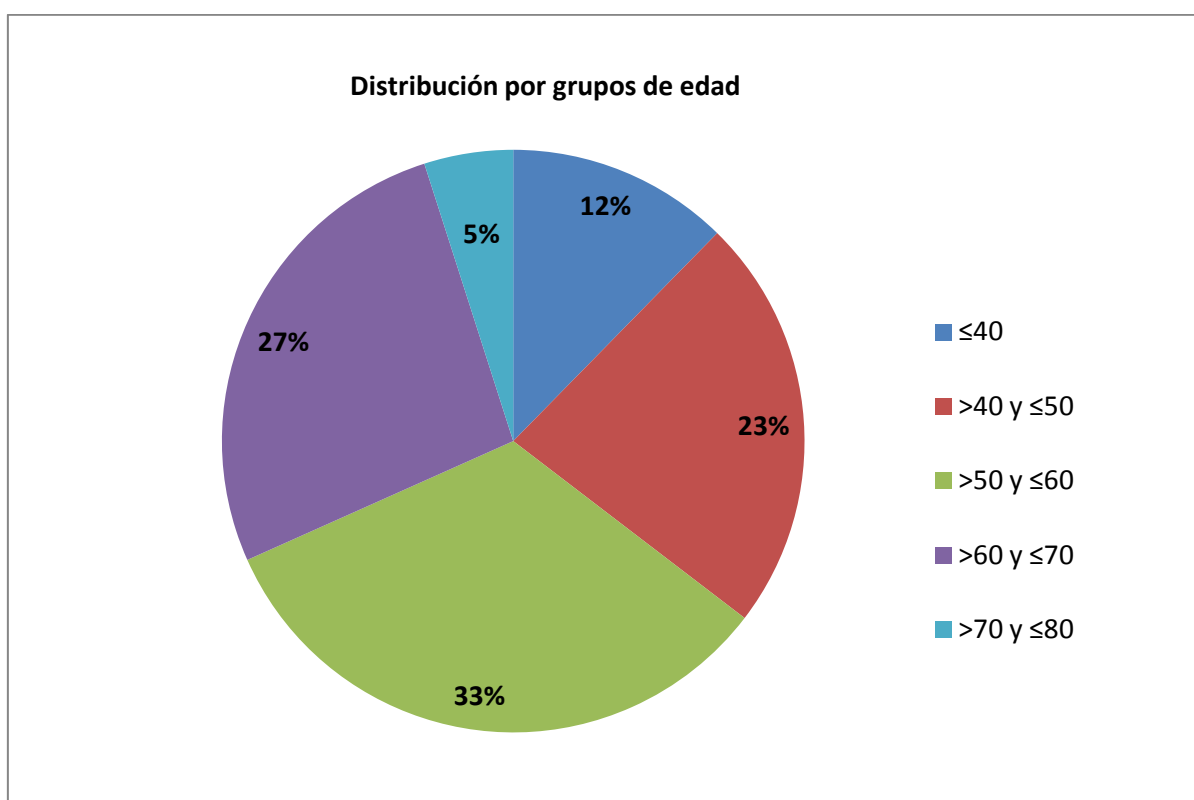


Gráfico 1: Distribución de pacientes examinados por grupos de edad.

El gráfico 2 muestra el valor medio de PIO y los valores máximos y mínimos por grupos de edades:

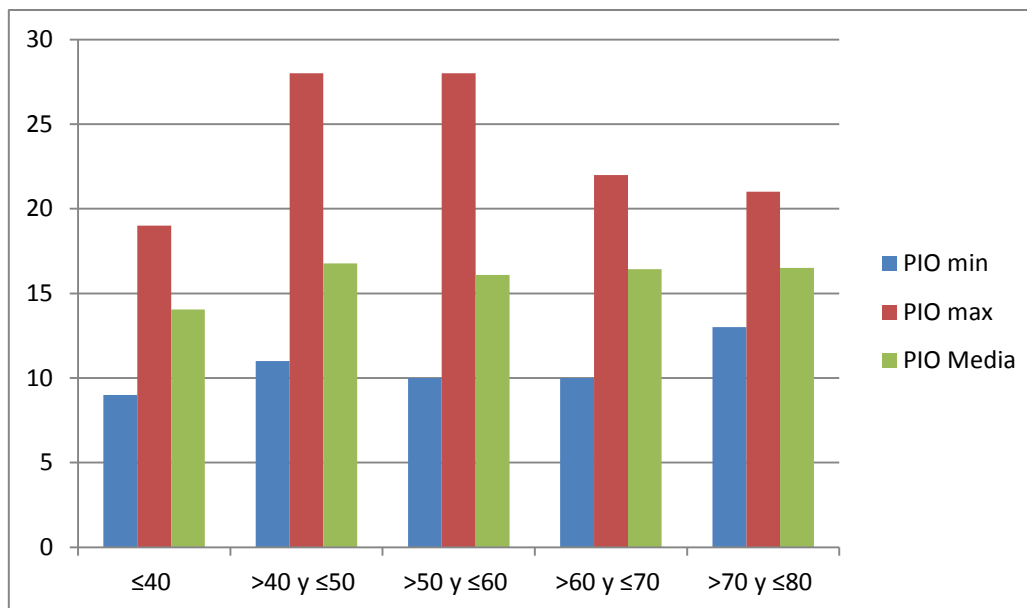


Gráfico 2: Valor medio, mínimo y máximo del parámetro PIO para los distintos grupos de edades.

La PIO media más elevada la encontramos en el grupo de edades entre 40 y 50 años ($16,77 \pm 3,66$ mmHg), seguida por los grupos de edades de mayores de 70 años ($16,50 \pm 2,32$ mmHg), entre 60 y 70 años ($16,44 \pm 2,43$ mmHg) y entre 50 y 60 años ($16,09 \pm 3,37$ mmHg). Por último, el grupo de edades de ≤ 40 obtuvo la PIO media menos elevada ($14,05 \pm 2,40$ mmHg). No se apreciaron diferencias significativas ($p > 0,05$) para el valor de PIO entre los distintos grupos de edad.

Se observó una neumotonometría elevada ($PIO > 21$ mmHg) en 4 casos (3,3%; 3 varones y 1 mujer):

- 2 varones (54 y 60 años) completaron las 3 tomas de PIO en 3 visitas diferentes y al estar elevada en las 3, fueron remitidos al HUMS. El de 60 años, además tuvo el FDT alterado.

- 1 mujer (45 años) volvió a la segunda toma de PIO que también fue mayor de 21 mmHg (28 y 23 mmHg en ojo derecho y ojo izquierdo en ambas visitas, respectivamente) y ya no volvió a una tercera toma.
- El varón de 41 años no volvió a la segunda toma de PIO (27 mmHg en ambos ojos).

Validez de las FDT's

El FDT admite como fiable 1/3 pérdidas de fijación y 1/3 falsos positivos.

En estos gráficos se muestra la distribución de errores de fijación y falsos positivos de la muestra:

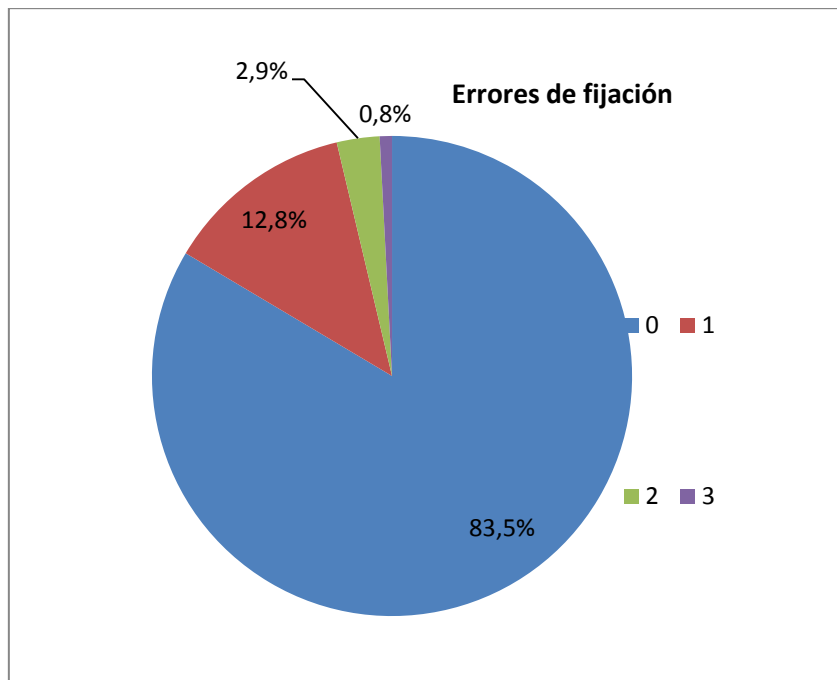


Gráfico 3: Distribución del número de errores de fijación realizados durante la prueba.

83,5% de los pacientes explorados no realizaron ningún error de fijación durante la prueba. 12,8% de los pacientes realizaron 1 error de fijación, 2,9% realizaron 2 errores de fijación y un 0,8% tuvo 3 errores de fijación.

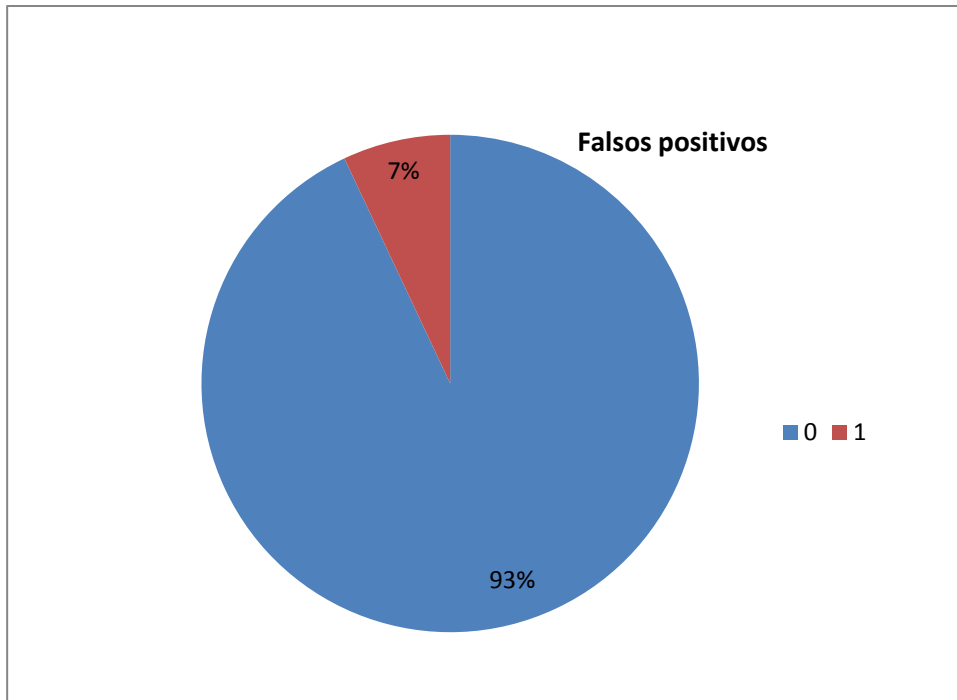


Gráfico 4: Distribución del número de falsos positivos realizados durante la prueba.

93% de los pacientes explorados no realizaron ningún falso positivo durante la prueba, mientras que un 7% de los pacientes realizó 1 falso positivo. En total, 9 ojos (3,7%) de 6 pacientes no fueron fiables al primer intento y fueron repetidos.

La duración media del test para cada ojo fue de $44,7 \pm 6,8$ segundos (rango: 39 - 123 seg.).

Pruebas anormales

Se consideró anormal un PDF con la presencia de al menos 1 punto menor de $p < 1\%$.

La frecuencia de PDF's anormales ($p < 1\%$) según número de puntos alterados por localización se describe en las siguientes tablas:

- FDT C-20-1 Total puntos:

FDT C-20-1 total puntos	frecuencia	Porcentaje %
0	227	93,4
1	8	3,3
2	2	0,8
3	3	1,2
4	2	0,8
14	1	0,4
Total	243	100,0

Tabla 2: Número de puntos alterado en las FDTs realizadas.

- FDT C-20-1 NS:

FDT C-20-1 NS	frecuencia	Porcentaje %
0	236	97,1
1	3	1,2
2	3	1,2
4	1	0,4
Total	243	100,0

Tabla 3: Número de puntos alterados en el cuadrante nasal superior (NS)

- FDT C-20-1 NI:

FDT C-20-1 NI	frecuencia	Porcentaje %
0	240	98,8
1	3	1,2
Total	243	100,0

Tabla 4: Número de puntos alterados en el cuadrante nasal inferior (NI)

- FDT C-20-1 TS:

FDT C-20-1 TS	frecuencia	Porcentaje %
0	235	96,7
1	5	2,1
3	2	0,8
4	1	0,4
Total	243	100,0

Tabla 5: Número de puntos alterados en el cuadrante temporal superior (TS).

- FDT C-20-1 TI:

FDT C-20-1 TI	frecuencia	Porcentaje %
0	237	97,5
1	4	1,6
3	1	0,4
4	1	0,4
Total	243	100,0

Tabla 6: Número de puntos alterados en el cuadrante temporal inferior (TI)

La frecuencia de PDF's anormales ($p < 1\%$) según p se muestra en las siguientes tablas:

- FDT C-20-1 $p < 1\%$:

FDT C-20-1 $p < 1\%$	frecuencia	Porcentaje %
0	233	95,9
1	6	2,5
2	1	0,4
3	2	0,8
4	1	0,4
Total	243	100,0

Tabla 7: Número de puntos alterados con una $p < 1\%$.

- FDT C-20-1 $p < 0,5\%$:

FDT C-20-1 $p < 0,5\%$	frecuencia	Porcentaje %
0	236	97,1
1	3	1,2
2	2	0,8
3	1	0,4
12	1	0,4
Total	243	100,0

Tabla 8: Número de puntos alterados con una $p < 0,5\%$.

- FDT C-20-1 *p not seen*:

FDT C-20-1 <i>p not seen</i>	frecuencia	Porcentaje %
0	241	99,2
1	1	0,4
2	1	0,4
Total	243	100,0

Tabla 9 Número de puntos alterados no vistos (*not seen*).

16 ojos de 15 participantes (6,5%; 7 varones y 8 mujeres) tuvieron al menos 1 punto fuera de límites normales:

- Una mujer tuvo el FDT alterado en ambos ojos (uno de los ojos era ambliope intervenido de LASIK).

- 2 de ellos (ambos varones) tuvieron PIO >21 mmHg en 3 visitas repetidas.
- 11 de los 15 (73,3%) tuvieron un segundo resultado de FDT normal.
- 1 fue remitido a Hospital Clínico Universitario (46 años, varón; no quiso ir al HUMS porque no pertenecía al área) con visión de rejilla Amsler deformada en ojo derecho y FDT alterado. Se le diagnosticó de edema macular (coroidopatía serosa central).

Tres fueron remitidos al HUMS para estudio oftalmológico por FDT alterada (2 varones con neumotonometría >21 mmHg y una mujer con los 2 ojos con FDT alterada y neumotonometría <21mmHg):

- La PIO Goldmann también estuvo elevada en los 2 casos con neumotonometría mayor de 21 mmHg (22 y 30 mmHg) con espesores corneales centrales de 675 y 609 micras, respectivamente.
- De los 3 casos remitidos para estudio 2 tuvieron perimetría Humphrey blanco-blanco normal y uno anormal.
- El que tuvo la perimetría blanco-blanco anormal (varón 54 años) tuvo la PIO Goldmann en 30 mmHg. Además, su OCT del NO mostró un espesor promedio de la capa de fibras nerviosas de la retina clasificado como "borderline". Inició tratamiento con un análogo de prostaglandina.

7. DISCUSIÓN

Numerosos estudios han demostrado la utilidad clínica del FDT para la detección de sospechosos de glaucoma^{31,33}. Sin embargo, el objetivo de este estudio fue analizar la viabilidad de un screening para glaucoma basado en los resultados de la PDF en una población general.

De Vries et al.³⁴ realizaron un estudio con características similares, en el que se realizó un screening de glaucoma a 352 personas en 4 centros ópticos. Los materiales y métodos fueron parecidos a los nuestros: se realizó una medida de PIO con un tonómetro de aire y una perimetría de doble frecuencia FDT C- 20-1 (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA). Sus criterios para remitir pacientes para exploración oftalmológica fueron los siguientes: una medida de PIO ≥ 25 mmHg o la presencia de al menos de 1 punto menor de $p < 1\%$ en el PDF.

Los resultados del screening fueron: 42 pacientes remitidos (12%), de los cuales:

- 7 fueron diagnosticados de glaucoma (17%)
- 10 fueron catalogados como hipertensos oculares (24%)
- 12 no presentaban ninguna patología ocular (29%)
- 13 presentaban otra patología ocular distinta a glaucoma o HTO (31%)

Con los resultados obtenidos calcularon la especificidad del protocolo de screening como el número de pacientes no remitidos dividido entre los pacientes que participan en el screening menos el número de verdaderos positivos, mostrando una especificidad de su protocolo del 91%.

Comparado con nuestro estudio, se realizó el screening a 122 personas, de las cuales 4 fueron remitidas para exploración oftalmológica (3,3%):

- 2 pacientes no presentaban patología ocular (50%).

- 1 fue catalogado sospechoso de glaucoma e HTO (25%).
- 1 presentaba una patología ocular distinta a glaucoma o HTO (25%).

Si se calcula la especificidad del protocolo de la misma forma que en el estudio anterior obtenemos una especificidad del 97,5%.

Para poder considerar rentable un screening de glaucoma se requiere una especificidad > 95%.³⁵ Por lo que ateniéndonos a este dato sí que sería viable realizar screening de glaucoma siguiendo este protocolo. Sin embargo, la muestra de pacientes remitidos es pequeña como para extrapolar los resultados. Se debería seguir realizando screening para obtener un volumen mayor de pacientes y poder calcular la especificidad del estudio de forma más fiable.

Con respecto a la sensibilidad, es poco probable que la FDT tenga una mayor sensibilidad para los estadios iniciales de glaucoma que los dispositivos de imágenes o la PAC.³⁶⁻³⁸ Mowatt et al.³³ realizó un metaanálisis entre diferentes tests de screening de glaucoma en el que objetivó que la FDT era un test útil como screening de glaucoma gracias a su odds ratio diagnóstica, su facilidad de uso, el corto tiempo de realización de la prueba y el relativo bajo costo del aparato y de su mantenimiento. Hay que recordar que para la realización de un test de screening a nivel global, es muy importante que la prueba tenga una elevada especificidad, aunque por ello pueda disminuir su rendimiento en casos muy iniciales de la enfermedad.

8. CONCLUSIONES

1. En el despistaje del glaucoma perimétrico, el porcentaje de verdaderos positivos del test C-20-1 de la PDF en una población no glaucomatosa fue del 33,3% (falsos negativos: 66,7%).
2. La PDF fue una prueba inocua y rápida de realizar por lo que podría ser utilizada como prueba funcional para el despistaje de glaucoma en una población no seleccionada. El tiempo medio de realización de la estrategia C-20-1 fue de $44,7 \pm 6,8$ segundos.
3. La PIO medida con un tonómetro de aire en la población no glaucomatosa fue de $16,11 \pm 3,15$ mmHg. No se encontraron diferencias significativas por sexo ni edad.

9. REFERENCIAS

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma Worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-267.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82(11):844-51.
3. Leske MC, Wu S-Y, Nemesure B, et al. Barbados Eye Studies Group. Causes of visual loss and their risk factors: an incidence summary from the Barbados Eye Studies. *Rev Panam Salud Publica* 2010;27(4):259-67.
4. Lee PP, Kelly SP, Mills RP, et al. Costs of Glaucoma Study Group. Glaucoma in the United States and Europe: predicting costs and surgical rates based upon stage of disease. *J Glaucoma* 2007;16(5):471-8.
5. Kymes SM, Plotzke MR, Li JZ, et al. The increased cost of Medical Services for people diagnosed with primary open angle glaucoma: a decision analytic approach. *Am J Ophthalmol* 2010;150(1):74-81.
6. McKean-Cowdin R, Wang Y, Wu J, et al. Los Angeles Latino Eye Study Group. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115(6):941-94.
7. Gray LS, Heron G, Cassidy D, et al. Comparison of age-related changes in short-wavelength-sensitive cone threshold between normals and patients with primary open-angle-glaucoma. *Optom Vis Sci* 1995;72:205-9.
8. Moss ID, Wild JM, Whitaker DJ. The influence of age-related cataract on blue-on-yellow perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:764-73.
9. Johnson CA, Adams AJ, Twelker JD, quigg JM. Age-related changes in the central visual field for short-wavelength-sensitive pathways. *J Opt Soc Am* 1988;2131-9.
10. Felius J, de Long LAMS, van den Berg TJTP, Greve EL. Functional characteristics on blue-on-yellow perimetric threshold in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1665-74.

11. Wild JM, Cubbidge RP, Pacey IE, Robinson R. Statistical aspects of the normal visual field in short wavelength sensitive automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:54-63.
12. American Academy of Ophthalmology. Preferred practice pattern: primary open-angle glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology;1996.
13. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43:293-320.
14. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv Ophthalmol* 1996;40:369-378.
15. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, et al, Ocular Hypertension Treatment Study Group. Classification of visual field abnormalities in the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:643-50.
16. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-393.
17. Sample PA, Bosworth CF, Blumenthal EZ, Girkin C, Weinreb RN. Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1783-89.
18. Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, Baginski TA. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:913-920.
19. Johnson CA. Selective versus nonselective losses in glaucoma. *J Glaucoma* 1994;3(Suppl 1):S32-44.
20. Sample PA, Madrid M, Weinreb RN. Evidence for a variety of functional defects in glaucoma suspect eyes. *J Glaucoma* 1994;3(Suppl):S5-S18.
21. Sample PA, Bosworth CF, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry and motion automated perimetry in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1129-33
22. Kelly DH. Frequency doubling in visual responses. *J Opt Soc Am.* 1966;56:1628-1633.

23. Maddess T, Goldberg I, Dobinson J, et al. Testing for glaucoma with the spatial frequency doubling illusion. *Vision Res.* 1999;39:4258-73.
24. Maddess T, Henry GH. Non linear visual responses and visual deficits in ocular hypertensive and glaucoma subjects. *Clinical Vision Sci* 1992;7:371-83.
25. Blakemore C, Vital-Durand F. Distribution of x- and y-cells in the monkey's lateral geniculate nucleus. *J Physiol* 1981;320:17P.
26. Kaplan E, Shapley RM. X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *J Physiol* 1982;330:125-143.
27. Derrington AM, Lennie P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol* 1984;357:219-240.
28. Marocco 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.
29. White AJ, Sun H, Swanson WH, Lee BB. An examination of physiological mechanisms underlying the frequency-doubling illusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(11):3590-9.
30. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD Statement for Reporting Studies for Diagnostic Accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003;49:7-18.
31. Ferreras A, Larrosa JM, Polo V, Pajarín AB, Mayoral F, Honrubia FM. Frequency-Doubling Technology: searching for the optimum diagnostic criteria for glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:73-79.
32. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111:485-90.
33. Mowatt G, Burr JM, Cook JA, Siddiqui MA, Ramsay C, Fraser C, Azuara-Blanco A, Deeks JJ; OAG Screening Project. Screening tests for detecting open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Dec;49(12):5373-85.

34. Margriet M. de Vries, Remco Stoutenbeek, Rogier P. H. M. Muijskens and Nomdo M. Jansonius. Glaucoma screening during regular optician visits: the feasibility and specificity of screening in real life. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: 115–121
35. Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuulonen A, Aronen P et al. (2007): Cost effectiveness and cost utility of an organized screening programme for glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 85: 508–518.
36. Cello KE, Nelson-Quigg JM, Johnson CA. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 2000 Mar;129(3):314-22.
37. Tribble JR, Schultz RO, Robinson JC, Rothe TL. Accuracy of glaucoma detection with frequency-doubling perimetry. *Am J Ophthalmol.* 2000 Jun;129(6):740-5
38. Jansonius NM, Heeg GP. The Groningen Longitudinal Glaucoma Study. II. A prospective comparison of frequency doubling perimetry, the GDx nerve fibre analyser and standard automated perimetry in glaucoma suspect patients. *Acta Ophthalmol.* 2009 Jun;87(4):429-32.

ANEXO 1



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. P114/0051

21 de mayo de 2014

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 21/05/2014, Acta N° CP08/2014 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Cribaje de glaucoma basado en perimetría de duplicación de frecuencia.

Investigador Principal: Antonio Ferreras Amez. HU Miguel Servet

Versión protocolo: mayo/2014

Versión hoja de información para el paciente: mayo/2014

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 21 de mayo de 2014

Fdo:

Dña. María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 2



Trabajo de fin de grado de Ana Tello

Cribaje masivo de glaucoma basado en perimetría de duplicación de frecuencia

Mass-screening for glaucoma based on frequency-doubling perimetry

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **Cribaje de glaucoma basado en perimetría de duplicación de frecuencia.**

Protocolo EIDEG: *Estudio de innovaciones diagnósticas en glaucoma.*

Nombre y apellidos: _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He recibido suficiente información sobre el estudio y han contestado adecuadamente a mis preguntas.

He hablado con (nombre del informante): _____

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones.

Doy mi consentimiento para participar en este estudio

Firma:

Fecha:

Versión 2; 19/05/2014

ANEXO 3

INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título del estudio: **Cribaje de glaucoma basado en perimetría de duplicación de frecuencia.**

Protocolo EIDEG: *Estudio de innovaciones diagnósticas en glaucoma.*

Investigador principal: Dr. Antonio Ferreras, oftalmología, hospital universitario Miguel Servet.

Co-investigadores: Ana Tello, Dra Pilar Calvo, Dra Beatriz Abadía.

Lea detenidamente la información y pregunte a su optometrista cualquier duda que tenga. Cualquier duda sobre el estudio puede contactar con el Investigador Principal (Dr Antonio Ferreras) o sus colaboradores en el teléfono 976765558.

El Glaucoma es una enfermedad que se produce generalmente por una elevación de la presión intraocular, que daña progresivamente el nervio óptico y que, por tanto, puede causar la pérdida de la visión. Es indoloro por lo que su diagnóstico en etapas iniciales es muy difícil si no se realiza una exploración preventiva. El hecho de tener una presión intraocular elevada no implica necesariamente el padecimiento de glaucoma, por el contrario muchas personas con esta elevación no manifiestan daños en el nervio óptico y por lo tanto no deben ser tratadas.

El protocolo en el que se le ha propuesto participar tiene como objetivo detectar la presencia de glaucomas asintomáticos en la población general. Se le realizarán dos pruebas que implicarán su colaboración. No serán dolorosas ni suponen ningún riesgo para usted ni para sus ojos. Una de ellas será la medida de la presión intraocular con un tonómetro de no contacto y la otra será la realización de un campo visual que tarda entre 1 y 2 minutos por cada ojo. En todo momento será informado sobre su estado y sobre los hallazgos encontrados en las pruebas.

En caso de que las pruebas salieran alteradas será remitido al hospital universitario Miguel Servet para una evaluación oftalmológica más precisa.

El tratamiento de la enfermedad glaucomatosa se realiza fundamentalmente mediante colirios, tratamiento láser (trabeculoplastia) o cirugía. Ninguno de los tratamientos es totalmente inocuo y suele ser de por vida. Por ello, es importante confirmar la existencia de la enfermedad, antes de empezar con un tratamiento.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar así como retirarse libremente en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Aunque los datos de las pruebas sean almacenados y analizados por ordenador, se mantendrá una estricta confidencialidad en todo momento de su historia clínica. En caso de publicarse los resultados de este estudio, no se utilizarán su nombre o sus datos personales.

Versión 2; 19/05/2014