

Noemí Güerri Monclús

Relación estructura-función en el
glaucoma: estudio topográfico de
correlación entre los espesores de
la capa de fibras nerviosas de la
retina y la perimetría automatizada
convencional

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Ferreras Amez, Antonio
Pablo Júlvez, Luis Emilio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN EN EL
GLAUCOMA: ESTUDIO TOPOGRÁFICO DE
CORRELACIÓN ENTRE LOS ESPESORES DE LA
CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y LA
PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL

Autor

Noemí Güerri Monclús

Director/es

Ferreras Amez, Antonio
Pablo Júlvez, Luis Emilio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2009

ISBN 978-84-606-6349-2

**RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN EN EL
GLAUCOMA. ESTUDIO TOPOGRÁFICO DE
CORRELACIÓN ENTRE LOS ESPESORES DE LA
CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y
LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA
CONVENCIONAL**

Tesis Doctoral

Noemí Güerri Monclús

Hospital Universitario Miguel Servet

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

**RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN EN EL GLAUCOMA. ESTUDIO
TOPOGRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ESPESORES DE LA
CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y LA PERIMETRÍA
AUTOMATIZADA CONVENCIONAL**

Tesis doctoral, 2009

Trabajo de Investigación para optar al grado de Doctor en Medicina

D. ANTONIO FERRERAS, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza, Facultativo especialista de área de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado **“RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN EN EL GLAUCOMA. ESTUDIO TOPOGRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ESPESORES DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL”** que presenta la Dra. NOEMÍ GÜERRI MONCLÚS, Licenciada en Medicina, 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. Dr. Antonio Ferreras Amez.

D. LUIS E. PABLO, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor titular del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza y Facultativo especialista de área de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado **“RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN EN EL GLAUCOMA. ESTUDIO TOPOGRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ESPESORES DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL”** que presenta la Dra. NOEMÍ GÜERRI MONCLÚS, Licenciada en Medicina, 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. Dr.Luis Emilio Pablo Júlvez.

AGRADECIMIENTOS:

A los tutores de la Tesis: Dr. Antonio Ferreras Amez, y Dr. Luis Emilio Pablo Júlvez por su dedicación y entusiasmo.

Al Profesor Francisco Manuel Honrubia López por ser nuestro maestro.

A todos mis compañeros de trabajo del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por ayudarme a crecer como profesional de la Medicina.

A mis compañeros residentes: Victoria, Cesca, Silvia, M^a Jesús, Kike, Eva, M^a Carmen, Elena, Miriam, Laura, Esther, Sergio y Pilar, por todo lo que hemos aprendido juntos y por seguir siendo más que compañeros.

A los pacientes, porque sin ellos nuestro esfuerzo no tendría sentido.

A mis padres, Priscila y Luis, por su apoyo incondicional y por ser mi modelo personal y profesional.

A mi hermano Luis, por todo.

A las personas que me hacen sonreír cada día...

Gracias.

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	12
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	18
3. INTRODUCCIÓN.....	20
3.1. Glaucoma primario de ángulo abierto.....	21
3.1.1. Definición	21
3.1.2. Epidemiología	22
3.1.3. Factores de riesgo	22
3.1.3.1. Factores no oculares.....	23
3.1.3.2. Factores oculares.....	24
3.2. Curso natural de la enfermedad.....	29
3.2.1. Papila óptica normal.....	32
3.2.2. Papila óptica en el glaucoma	35
3.2.3. Pérdida glaucomatosa del campo visual.....	38
3.3. Diagnóstico del glaucoma	40
3.3.1. Tonometría.....	40
3.3.2. Gonioscopia	41
3.3.3. Paquimetría.....	43
3.3.4. Estudio funcional del daño glaucomatoso.....	43
3.3.4.1. Perimetría automatizada convencional	43
3.3.4.2. Perimetría automatizada de longitud de onda corta....	49
3.3.4.3. Perimetría de duplicación de frecuencia	51
3.3.4.4. Perimetría Pulsar.....	54
3.3.4.5. Electroretinograma y potenciales evocados visuales.	54
3.3.5. Estudio estructural del daño glaucomatoso	56
3.3.5.1. Oftalmoscopia y biomicroscopia funduscópica	60
3.3.5.2. Fotografía ocular	61
3.3.5.3. Planimetría	63
3.3.5.4. Fotografía monocromática de la CFNR.....	65
3.3.5.5. Láser confocal de barrido: HRT	69
3.3.5.6. Tomografía de coherencia óptica: OCT	75
3.3.5.7. Polarimetría láser: GDX VCC.....	84
3.3.5.8. Analizador del grosor retiniano: RTA.....	89
3.3.6. Estudio de la relación estructura-función en el glaucoma.....	91

4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
4.1. Diseño del estudio y selección de la muestra	94
4.1.1. <i>Diseño del estudio.....</i>	94
4.1.2. <i>Consentimiento informado</i>	94
4.1.3. <i>Selección de la muestra.....</i>	95
4.2. Protocolo exploratorio	97
4.3. Metodología de las pruebas complementarias.....	98
4.3.1. <i>Perimetría automatizada convencional.....</i>	98
4.3.2. <i>Paquimetría.....</i>	101
4.3.3. <i>Estereofotografías papilares</i>	101
4.3.4. <i>Tomografía óptica de coherencia (Stratus OCT 3000)</i>	102
4.4. Creación de la base de datos	106
4.4.1. <i>Bloque 1. Datos Demográficos</i>	107
4.4.2. <i>Bloque 2. Historia clínica y exploración oftalmológica</i>	107
4.4.3. <i>Bloque 3. Resultados de la perimetría automatizada</i> <i>convencional.....</i>	107
4.4.4. <i>Bloque 4. Parámetros de la CFNR con el Stratus OCT</i>	109
4.5. Estadística.....	111
4.5.1. <i>Estadística Descriptiva.....</i>	111
4.5.2. <i>Estadística Analítica.....</i>	111
5. RESULTADOS	115
5.1. Estadística Descriptiva	116
5.1.1. <i>Datos Demográficos.....</i>	116
5.1.2. <i>Descriptivos de los puntos en la perimetría automatizada....</i>	117
5.1.3. <i>Descriptivos del espesor de la CFNR medidos por la OCT ..</i>	120
5.2. Estadística Analítica.....	124
5.2.1. <i>Correlación entre los puntos de la perimetría automatizada.</i>	124
5.2.2. <i>Análisis factorial en la perimetría automatizada.....</i>	143
5.2.3. <i>Correlación entre estructura y función</i>	146
6. DISCUSIÓN.....	151
6.1. Justificación de la Metodología de Estudio	159
6.2. Comentarios respecto a las características demográficas de la muestra a estudio	162
6.3. Comentarios respecto a los valores perimétricos de la muestra a estudio	165
6.3.1. <i>Comentarios respecto a los descriptivos de los puntos de la</i> <i>perimetría automatizada</i>	165

6.3.2. Comentarios respecto a la correlación entre los puntos de la perimetría automatizada	166
6.3.3. Comentarios respecto a los grupos de puntos umbral en la perimetría automatizada obtenidos mediante análisis factorial	173
6.4. Comentarios respecto a los valores de los parámetros de la CFNR obtenidos con la OCT.....	177
6.4.1. Comentarios respecto a los valores descriptivos de la OCT	179
6.5. Comentarios respecto a la correlación entre estructura y función.....	180
6.5.1. Comentarios respecto a la correlación entre el espesor de la CFNR y la sensibilidad de cada región de la perimetría automatizada	182
7. CONCLUSIONES.....	188
8. BIBLIOGRAFÍA.....	191

ABREVIATURAS

µm: micras

AGIS: Advanced Glaucoma Intervention Study (Estudio Intervención del glaucoma avanzado)

ANR: Anillo neuroretiniano

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina

CGR: Células ganglionares de la retina

CIGTS: Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (Estudio colaboración del tratamiento inicial del glaucoma)

CNTGS: Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (Estudio colaboración del glaucoma de tensión normal)

CNO: Cabeza del nervio óptico

D: Dioptrías

dB: decibelios

DM: Desviación media

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

DSM: Desviación estándar de la media

DSPC: Desviación estándar patrón corregida

E/D: Cociente excavación-disco papilar

EGPS: European Glaucoma Prevention Study (Estudio europeo de prevención del glaucoma)

EMGT: Early Manifest Glaucoma Trial Group (Estudio del tratamiento del glaucoma incipiente)

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ERG: Electrorretinograma

ERG-P: Electrorretinograma patrón

GDX VCC: polarimetría láser con compensación corneal variable

GDX: Polarimetría láser

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

GPS: Glaucoma Probability Score

HRT: Tomógrafo retiniano Heidelberg

lavg: Grosor promedio en cuadrante inferior en la OCT

Imax/Smax: Grosor máximo del cuadrante inferior entre grosor máximo del cuadrante superior en la OCT

Imax/Tavg: Grosor máximo del cuadrante inferior entre grosor promedio del cuadrante temporal en la OCT

Imax: Grosor máximo en cuadrante inferior en la OCT

KMO: Estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

Max-Min: Grosor máximo menos grosor mínimo en la OCT

OCT: Tomógrafo de coherencia óptica

OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study (Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular)

PALOC: Perimetría automatizada de longitud de onda corta

PDF: Perimetría de duplicación de frecuencia

PEV: Potenciales evocados visuales

PIO: Presión intraocular

RTA: Analizador de grosor retiniano

Savg: Grosor promedio en cuadrante superior en la OCT

SITA: Swedish interactive thresholding algorithm

Smax/Imax: Grosor máximo del cuadrante superior entre grosor máximo del cuadrante inferior en la OCT

Smax/Navg: Grosor máximo del cuadrante superior entre grosor promedio del cuadrante nasal en la OCT

Smax/Tavg: Grosor máximo del cuadrante superior entre grosor promedio del cuadrante temporal en la OCT

Smax: Grosor máximo en cuadrante superior en la OCT

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El glaucoma es la 2ª causa (tras la catarata) de ceguera en el mundo, principalmente debido al glaucoma de ángulo abierto y representa el 12% de la ceguera global. ¹ Sin embargo, es la primera causa en la población de origen africano, donde un tercio de las cifras de ceguera se deben al glaucoma de ángulo abierto. ²

La incidencia y prevalencia de glaucoma en personas mayores de 40 años se incrementa con la edad y al menos, el 50% de todos los casos están sin diagnosticar. ²

La prevalencia estimada en personas de 40 años o mayores es alrededor de 1-3% en Europa, 1-4% en Asia y 2-3% en Australia. Las cifras de prevalencia en África varían entre el 1% de Nigeria hasta el 8% de Ghana. ²

En España la prevalencia se sitúa entre el 1-2%, aumentando al 3-4% en mayores de 70 años y al 10% si los padres padecen la enfermedad. En nuestro país el glaucoma, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y los traumatismos oculares son las principales causas de ceguera permanente. ^{3,4} En un estudio realizado en 1987 por la Organización Nacional de Ciegos Españoles (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 Sociedad Española de Oftalmología, 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%.

Las consecuencias sociales y económicas de esta patología son muy relevantes. Genera una importante carga asistencial, ya que alrededor del 8.5% de las visitas de pacientes a la consulta oftalmológica son por causa del glaucoma. En cuanto a los datos económicos, según Lee ⁵, en EEUU el gasto sanitario específico para el glaucoma crónico simple en el primer año tras el diagnóstico, asciende a 1570 \$ por paciente, lo que supone el 13% del total del gasto sanitario para pacientes glaucomatosos menores de 65 años y el 10% para pacientes glaucomatosos de 65 ó más años. En los años siguientes al diagnóstico el cargo sanitario específico relativo al glaucoma crónico simple se mantiene en 1458 \$ (7,8% del total del gasto sanitario invertido en estos pacientes glaucomatosos).

El glaucoma ha sido definido por la Academia Americana de Oftalmología como una neuropatía óptica multifactorial en la que existe una pérdida adquirida, progresiva e irreversible 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. En general, otras neuropatías ópticas generan palidez de la papila óptica, pero rara vez presentan excavación de la misma, algo típico del glaucoma. Los estudios realizados por Sommer, Airaksinen, Quigley y Honrubia entre otros, ⁶⁻¹⁴ han demostrado que en el glaucoma se produce una pérdida axonal detectable años antes de que aparezcan alteraciones en el campo visual (que supone una pérdida visual irrecuperable); de allí la importancia del diagnóstico precoz del glaucoma, en fases en las que

con un adecuado tratamiento, somos capaces de estabilizar el curso de la enfermedad (en la mayoría de los pacientes), cuando éstos aún no padecen un daño funcional.

Los esfuerzos dedicados al diagnóstico precoz del glaucoma se agrupan en dos tendencias; por un lado métodos que tratan de detectar más precózmemente el daño funcional de las células ganglionares como la perimetría de longitud de onda corta, flicker, la perimetría de duplicación de frecuencia, etc, y por otro los métodos de diagnóstico que tratan de evaluar el daño anatómico, como los basados en el estudio de la capa de fibras nerviosas y del nervio óptico.

Existen varios sistemas de analisis estructural del nervio óptico y/o la capa de fibras nerviosas, entre ellos, el tomógrafo de coherencia óptica (OCT). La OCT es una técnica digital de análisis por imagen que permite obtener de una forma no invasiva imágenes tomográficas de la retina y CFNR con una resolución axial menor de 10 micras (μm). Esta técnica ha demostrado su eficacia diagnóstica en la detección del daño glaucomatoso incluso en fases iniciales de la enfermedad, ofreciendo datos objetivos, cuantitativos y reproducibles de la CFNR y del disco óptico, obviando así el análisis subjetivo y basado en la experiencia del explorador.

Recientes ensayos clínicos aleatorizados ¹⁵⁻¹⁷ indican que el primer cambio glaucomatoso detectable en las primeras etapas de la enfermedad, puede ser tanto funcional como estructural, de modo que algunos autores han sugerido que una combinación de pruebas funcionales y estructurales pueden incrementar la sensibilidad diagnóstica. ¹⁸

En este sentido, se ha intentado relacionar la alteración estructural (de la CFNR y disco óptico) con la afectación funcional (en el campo visual) en el glaucoma, estableciendo una correspondencia topográfica entre las distintas regiones de la perimetría (mapa perimétrico) y las alteraciones de la CFNR, que nos permita entender y preveer el curso de la enfermedad glaucomatosa llevándolo así a la práctica clínica.

El glaucoma es una enfermedad crónica, que una vez diagnosticada precisa tratamiento médico de por vida o intervenciones quirúrgicas; 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 la ceguera puede ser evitada.

Es importante conocer la relación entre estructura y función en el glaucoma. Por ello cualquier estudio que ayude a entender mejor cómo 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 la transmisión 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 glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial en la que se produce una pérdida de la CFNR que puede ser medida con la OCT. En el glaucoma aparecen defectos característicos en el campo visual que pueden ser evaluados con la perimetría automatizada convencional. Se puede determinar de forma objetiva la relación entre los espesores de la CFNR medidos con OCT y las alteraciones en la sensibilidad retiniana evaluada con la perimetría automatizada convencional en el glaucoma.

OBJETIVOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1. Estudiar la relación existente entre los 52 valores de sensibilidad retiniana obtenidos en la perimetría automatizada convencional con la estrategia 24-2 SITA Standard.
2. Determinar las áreas del campo visual que pueden agrupar los puntos funcionalmente relacionados entre sí usando la estrategia 24-2 SITA Standard.
3. Desarrollar un mapa que relacione el daño estructural y funcional en el glaucoma medido con la OCT y la perimetría automatizada convencional, respectivamente.
4. Evaluar la fuerza de asociación de la relación estructura-función en el glaucoma medida con la OCT y el campo visual.

3. INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN:

3.1. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO (GPAA)

3.1.1. Definición:

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por cambios morfológicos característicos de la papila (excavación del nervio óptico) y de la capa de fibras nerviosas retinianas. A estos cambios se asocian la muerte progresiva de las células ganglionares retinianas y la pérdida de campo visual.¹⁹ La forma más frecuente de esta enfermedad es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), en el que hay ausencia de otra enfermedad ocular, o anomalía congénita.

El riesgo relativo del GPAA o glaucoma crónico simple, aumenta gradualmente con el nivel de presión intraocular (PIO), pero no hay evidencia de que exista una PIO umbral que determine el inicio de la enfermedad.¹⁷ Tampoco se conoce el mecanismo íntimo por el que se produce la atrofia del nervio óptico.²⁰ Se sospecha que otros factores de riesgo a parte de la PIO, tienen una mayor importancia en los casos en los que coexiste una neuropatía óptica glaucomatosa con niveles de presión bajos (PIO estadísticamente “normal”). Así, el GPAA se ha subdividido, de forma arbitraria, en formas de “Alta Presión” y de “Presión Normal” para reflejar este hecho. Aunque puede ser que se trate de una variedad de neuropatías ópticas con sensibilidad variable a la PIO.¹⁹

3.1.2. Epidemiología:

Existe cierta disparidad entre los resultados de los estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre la enfermedad glaucomatosa, debido al empleo de distintas poblaciones con diferentes criterios diagnósticos y métodos de análisis.

Como ya se ha comentado anteriormente, el glaucoma es la 2ª causa de ceguera en el mundo, principalmente debido al glaucoma de ángulo abierto, por detrás de las cataratas en el mundo desarrollado y de las enfermedades infecciosas oculares en el mundo subdesarrollado. En general, representa el 12% de la ceguera global. ¹

La incidencia aumenta con la edad; se estima que es de 0,08/1000 al año en la cuarta década de la vida y pasa al 1,46/1000 al año en las personas mayores de 80 años.

3.1.3. Factores de Riesgo:

Recientemente, se han realizado diversos estudios multicéntricos para analizar los factores de riesgo de progresión de la neuropatía glaucomatosa: **CNTGS** ^{21,22} (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group) = Estudio Colaboración del glaucoma de tensión normal; **AGIS** ²³⁻²⁵ (Advanced Glaucoma Intervention Study) = Estudio Intervención del glaucoma avanzado; **CIGTS** ²⁶ (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) = Estudio Colaboración del

tratamiento inicial del glaucoma; **EMGT** ^{27,28} (Early Manifest Glaucoma Trial Group) = Estudio del tratamiento del glaucoma incipiente; **OHTS** ²⁹⁻³² (Ocular Hypertension Treatment Study) = Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular; **EGPS** ³³⁻³⁵ (European Glaucoma Prevention Study) = Estudio europeo de prevención del glaucoma. Según dichos estudios, los factores se pueden dividir en dos apartados (tabla1. Pág 28):

3.1.3.1. Factores No Oculares:

a) Edad: Tanto el estudio AGIS, CIGTS, EMGT, OHTS y EGPS, consideran que el riesgo de progresión en glaucoma aumenta con la edad (tiempo de evolución). Siendo rara la aparición de GPAA por debajo de los 40 años y a partir de esta edad, la incidencia y prevalencia aumentan. Es de destacar que los pacientes del OHTS y CIGTS eran 10 años de media más jóvenes que los de AGIS y EMGT.

b) Raza: El estudio AGIS concluyó que el riesgo de progresión era mayor en raza negra. Los resultados del estudio CIGTS mostraron que el riesgo de progresión era mayor en pacientes no caucásicos.

c) Género: No hay un consenso respecto a la asociación del género con el glaucoma; para el CNTGS, existe riesgo aumentado en las mujeres, mientras que para el AGIS, este riesgo lo padecen los varones. Para el EMGT y OHTS, no existen diferencias significativas a este respecto.

d) Factores Sistémicos:

1- Migraña: El CNTGS encontró un riesgo aumentado de progresión en pacientes que padecen glaucoma normotensional y migraña.

2- Diabetes mellitus: Aunque algunos estudios sugieren una asociación entre la diabetes mellitus y el desarrollo del glaucoma,³⁶ El OHTS encontró que la diabetes era un factor protector para la progresión del glaucoma. Resultando para el EGPS un riesgo no significativo.

3- Tensión arterial: El EGPS encontró riesgo aumentado de progresión con el uso de diuréticos sistémicos. De igual modo, el EMGT relacionó la presión de perfusión sistólica baja y PIO baja, con aumento del riesgo en el desarrollo de glaucoma.

4- Enfermedad cardio-vascular: La asociación de este tipo de patología con la PIO alta, supone un aumento del riesgo para el GPAA según el EMGT, cuya hipótesis pudiera ser que el daño en el nervio óptico puede ocurrir por una pobre perfusión del mismo.

3.1.3.2. Factores Oculares:

a) Presión Intraocular (PIO): Existe consenso en que la PIO elevada es un importante factor de riesgo para la progresión del glaucoma (AGIS, EMGT, OHTS, EGPS). Aunque no existe un nivel "seguro" de PIO que pueda prevenirlo 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. Existe un aumento del riesgo relativo de GPAA con el aumento de la PIO.³⁷ Es decir, existe una fuerte correlación entre las cifras crecientes de PIO y un riesgo progresivamente mayor de desarrollo de glaucoma a los 5 años. (Figura 1).

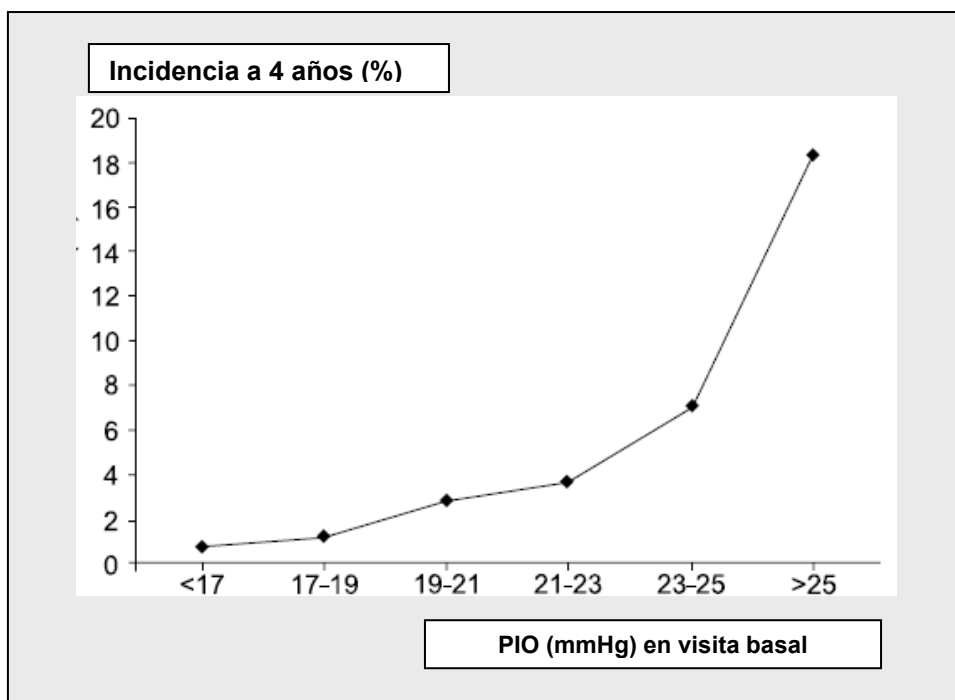


Fig. 1. Correlación entre las cifras de PIO y el aumento de incidencia del GPPA. Modificado de Girkin GA, Kannel WB, Friedman DS, Weinreb RN. *Glaucoma risk factor assessment and prevention: Lessons from coronary heart disease. Am J Ophthalmol.* 2004 Sep; 138 (3 Suppl): S 11-8.

En la gráfica se observa que el riesgo de padecer glaucoma comienza a aumentar por debajo de 17 mmHg, lo que puede cuestionar el punto de corte tradicionalmente situado en 21 mmHg.

En cuanto a la fluctuación del valor de la PIO; AGIS lo encontró un factor de riesgo para el glaucoma aunque pierde fuerza como factor de riesgo de progresión, ya que los resultados del EMGT sugieren no considerarla como un factor de riesgo independiente.

b) Espesor corneal central: El OHTS y el EGPS encuentran que el espesor corneal disminuído es un factor de riesgo de glaucoma, mientras que

el EMGT sólo lo marca como factor de riesgo si la PIO está elevada. La importancia del valor paquimétrico en la evaluación general de un paciente se centra fundamentalmente en:

- Evitar el tratamiento en un “falso” hipertenso 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.

Hoy, las medidas del espesor corneal central son imprescindibles para el buen manejo de la hipertensión ocular.

c) Campo visual: En cuanto a los valores ofrecidos por la perimetría automatizada; el EMGT determina que la desviación media (DM) < -4dB supone un factor de riesgo para la progresión del glaucoma. Mientras que para el OHTS y el EGPS el riesgo se incrementa con el aumento de la desviación estándar de la media (DSM).

d) Relación excavación/disco: Una relación excavación-disco grande, supone para el OHTS y el EGPS un factor de riesgo aumentado para la progresión de la enfermedad glaucomatosa.

e) Otras características oculares:

1- Hemorragias papilares: Existe consenso entre el CNTGS, EMGT, OHTS y EGPS de que la existencia de hemorragias en el disco óptico supone un factor de riesgo indicativo de progresión en el glaucoma.

2- Heidelberg Retina Tomograph (HRT) basal alterado: El ser clasificado como “fuera de límites normales” por la clasificación del Heidelberg Retina Tomograph y la clasificación del análisis de regresión de Moorfields (global, regiones temporal inferior, nasal inferior y superior temporal) se asocia de forma significativa con el desarrollo de GPAA ³² para el OHTS.

3- Síndrome de Pseudoexfoliación: El síndrome pseudoexfoliativo supone un riesgo aumentado para la progresión del glaucoma para el EMGT.

Factores de riesgo de progresión en el glaucoma							
Estudio multicéntrico		CNTGS 21, 22	A G I S 23-25	C I G T S 26	EMGT 27,28	O H T S 29-32	E G P S 33-35
Factores no oculares	Edad		Aumenta con la edad	Aumenta con la edad	Aumenta con la edad	Aumenta con la edad	Aumenta con la edad
	Raza		Mayor en raza negra	Mayor en no blancos			
	Género	Aumenta en mujeres	Aumenta en varones		No dif	No dif	
	Migraña	Aumenta el riesgo					
	Diabetes					Disminuye el riesgo	No sig
	Uso diuréticos sistémicos						Aumenta el riesgo
	Presión perfusión sistólica baja				Si PIO baja		
	Enfermedad cardio-vascular				Sólo si PIO alta		
Factores oculares	PIO elevada		Aumenta el riesgo		Aumenta el riesgo	Aumenta el riesgo	Aumenta el riesgo
	Fluctuación de la PIO		Aumenta el riesgo		No factor de riesgo		
	Espesor corneal central bajo				Sólo si PIO alta	Aumenta el riesgo	Aumenta el riesgo
	Índices del campo visual				DM <-4dB	Aumento de la DSM	Aumento de la DSM
	Relación excav/disco					Grande	Grande
	Hemorragias papilares	Aumenta el riesgo			Aumenta el riesgo	Aumenta el riesgo	Aumenta el riesgo
	HRT basal alterado					Aumenta el riesgo	
	PSX				Aumenta el riesgo		

PSX: Pseudoexfoliación. **No dif:** no diferencias. **No sig:** no significativo.

Tabla 1. Factores de riesgo de progresión de glaucoma primario de ángulo abierto.

3.2. CURSO NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Conocer el curso natural de la enfermedad es fundamental para la evaluación de la misma, ya que la presencia de progresión del daño glaucomatoso, es la principal guía para el seguimiento y tratamiento de la neuropatía glaucomatosa.

El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las células ganglionares de la retina (CGR), cuyos axones convergen para formar el nervio óptico. Las CGR son neuronas altamente especializadas cuya degeneración (o muerte) provoca la disminución de visión en el glaucoma. Los mecanismos que llevan a su muerte, son similares a los descritos en las neuronas cerebrales.³⁸

El modelo mejor estudiado de muerte neuronal ha sido el secundario a isquemia. La isquemia produce en las neuronas una cascada de procesos que conducen a la muerte celular, permaneciendo el tejido viable durante un tiempo. El tiempo en el cual es posible revertir el daño se denomina “ventana terapéutica”. Aunque se instaure el flujo y la neurona sobreviva, puede ocurrir que el daño estructural y funcional en la misma, sea irreparable a medio plazo por alteraciones enzimáticas; esta circunstancia recibe el nombre de “daño neuronal diferido o degeneración secundaria”, y explica la pérdida de neuronas que se puede observar días después de un episodio isquémico.³⁸

Parece claro, que los principales factores de riesgo en el inicio y desarrollo del glaucoma son el incremento de la PIO y la edad. Sin embargo, el aumento de la PIO por sí sola no puede explicar la génesis y progresión de la neuropatía glaucomatosa en algunos pacientes con glaucoma y PIO controlada

(glaucoma normotensional). Esto sugiere que existen otros factores de riesgo que intervienen en la fisiopatología del glaucoma: neurotóxicos, isquémicos, vasculares, mecánicos, etc. la mayoría poco conocidos. Estos factores pueden ser consecuencia de un incremento de la PIO. Se ha comprobado, que el aumento de la PIO produce una isquemia de las CGR y/o de sus axones. Esta hipertensión ocular, sería responsable de la producción de mediadores citotóxicos, que provocarían una “degeneración secundaria” celular en ausencia de PIO elevada.³⁹ La “degeneración secundaria” afecta a neuronas de áreas adyacentes y se caracteriza porque los mediadores son comunes en el sistema nervioso central e independientes de la causa primaria.³⁸ El principal mediador (glutamato) ha sido encontrado en el vítreo de pacientes glaucomatosos en concentraciones potencialmente tóxicas para las CGR.⁴⁰

La implicación terapéutica de estas observaciones es que, además de reducir la PIO, se podrían aplicar otras terapias encaminadas a bloquear la “degeneración secundaria” de las CGR. Esta terapéutica citoprotectora se conoce como “neuroprotección”.³⁸

En la actualidad, se han demostrado varios mecanismos implicados en la muerte de las CGR en el glaucoma, siendo dos los más aceptados: la excitotoxicidad y el déficit de neurotrofinas (apoptosis).

1- Excitotoxicidad: En cuanto a la excitotoxicidad en el glaucoma, el glutamato es el principal neuroexcitador. El glutamato es esencial en la transmisión del impulso nervioso en las sinapsis fotorreceptores-células bipolares-células ganglionares. Las CGR son altamente vulnerables a la exposición al glutamato y otros agonistas como el NMDA. A dosis elevadas, el

glutamato activa la entrada de calcio intracelular (Ca^{++}), con el desarrollo de muerte celular.³⁸

Parece claro, que existe una relación entre el aumento del glutamato extracelular y la muerte de las CGR, pero la causa de este aumento extracelular, no está clara. Se barajan dos teorías:

- Las CGR tiene una alta concentración intracelular de glutamato. El aumento de la PIO ocasionaría la muerte de estas células (daño primario), con salida del glutamato al espacio extracelular, que sería tóxico para las células de alrededor (degeneración secundaria).
- La liberación de glutamato en la sinapsis puede ser interferida por otras células retinianas (células de Müller) y no ser captado por la membrana postsináptica, produciendo la elevación del glutamato y el daño de las células de alrededor.

2- Inhibición de factores neurotróficos. Apoptosis: Las CGR poseen receptores para neurotrofinas. En ojos humanos con glaucoma y modelos experimentales, el aumento de la PIO bloquea el transporte antero y retrógrado axonal en la lámina cribosa. La reducción de la comunicación entre las CGR y sus neuronas diana en el cuerpo geniculado lateral, inhibiendo la transmisión de factores tróficos, conduciría a la muerte de estas células mediante apoptosis.

Los dos mecanismos (Excitotoxicidad y Apoptosis) están relacionados entre sí: niveles altos de glutamato producen muerte neural por necrosis;

mientras que niveles bajos de forma crónica inducen apoptosis, mediante el bloqueo de factores neurotróficos.⁴¹

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 glial.⁴² Conforme aumenta la pérdida de fibras nerviosas, es mayor la relación excavación/disco.

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

3.2.1. 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 pequeñas.⁴³

La excavación papilar se define como la depresión central de la papila, delimitada por el contorno interno del anillo neuroretiniano. Puede ser estimada por el cambio de contorno de la superficie papilar, mediante visión estereoscópica o por la desviación de los pequeños vasos que emergen o se introducen en el canal óptico. 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 escleral.⁴⁴ 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 sanas (1.158.000 a 222.000, con un rango entre 77.000 y 1.679.000),⁴⁵ el continente o tamaño del canal escleral varía en relación a la longitud axial ocular,^{46,47} de manera que cuanto mayor es el tamaño del canal escleral y de la papila, mayor es el de la excavación y viceversa. En el 95% de los ojos sanos existe simetría entre la excavación de ambos ojos.

El anillo neuroretiniano (ANR) 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 ANR refleja más estrechamente el número de axones que pasan a través del canal escleral en sujetos normales,⁴⁶ 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 peripapilar. La presencia de un creciente temporal de atrofia peripapilar es un hallazgo frecuente (hasta en un 80% de la población normal). Las zonas de atrofia peripapilar pueden ser de 2 tipos:

- 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. La atrofia peripapilar es menos frecuente en los sujetos normales en el sector nasal de la papila.

Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR): En la región peripapilar (menos de dos diámetros papilares desde la papila) se puede distinguir el patrón estriado característico de la capa de fibras nerviosas de la retina, más fácilmente visible con luz aneritra. En personas normales se pueden ver defectos de esta capa de fibras nerviosas en hendidura (más finos que un vaso retiniano), sin trascendencia patológica alguna. La capa de fibras nerviosas es más difícil de observar en personas añosas y en fondos de ojo poco pigmentados.

3.2.2. Papila óptica en el glaucoma:

Podemos encontrar los siguientes cambios típicos del glaucoma:

a) Contorno del ANR: El glaucoma se caracteriza por un adelgazamiento progresivo de dicho anillo. El patrón morfológico de la pérdida del anillo varía, y puede comportarse como una pérdida difusa, localizada (en muesca o sacabocados), o como una combinación de ambos patrones.

El adelgazamiento del anillo, aunque puede ocurrir en cualquier sector, es más frecuente en los polos superior e inferior, de manera que el sector infero-temporal del anillo deja de ser el más grueso.^{6, 12, 48-50}

La excavación papilar aumenta en todas direcciones, pero casi siempre predomina en la vertical, como resultado de la pérdida más acusada del ANR en los polos.

b) Hemorragias peripapilares: La prevalencia de pequeñas hemorragias en las proximidades de la papila, se ha estimado entre el 2,2 y el 4,1% de los pacientes glaucomatosos. Pueden ser más frecuentes en los pacientes con glaucoma de presión normal (hasta en el 40% de ellos).

Como la presencia de estas hemorragias en la población normal, es baja, su presencia es probablemente indicativa de patología. Es un signo de daño vascular local.⁵¹⁻⁵²

c) Atrofia Peripapilar: La zona de mayor área de atrofia suele corresponder con la parte de la papila con mayor pérdida de anillo neuroretiniano. Como la presencia de cierto grado de atrofia es frecuente en muchos ojos normales, una atrofia peripapilar amplia, debería considerarse como un dato accesorio, más que como un signo claro de daño vascular asociado al glaucoma.

d) Vasos circumlineares desnudos: Un vaso circumlineal es una pequeña arteriola o vénula que se apoya en la superficie del ANR, en su borde más interno, y abandona la papila saliendo hacia la mácula. Cuando el ANR se adelgaza, la pérdida de tejido papilar, deja el vaso aislado. El vaso, puede entonces quedar superficial o apoyarse en la pendiente interna del anillo o en el suelo de la excavación.

Así, la observación de estos vasos, se considera un signo precoz de adelgazamiento adquirido del ANR.

e) Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR): Los defectos en sector (franjas oscuras más anchas que un vaso retiniano de primer orden, que tienen su origen en la papila), son los principales que encontramos en el glaucoma incipiente. El adelgazamiento difuso de la capa de fibras nerviosas, se manifiesta como una pérdida del brillo y de la densidad de las estriaciones normales. Cuando aparece, las paredes de los vasos retinianos se hacen más nítidas y los vasos parecen estar en relieve sobre un fondo mate. La alteración inicial de la capa de fibras en el glaucoma puede consistir tanto en defectos localizados como en pérdida difusa. La presencia de defectos verdaderos en la capa de fibras nerviosas en la población general es inferior al 3%, de allí que su presencia es muy indicativa de patología.⁵³⁻⁵⁸

f) Relación excavación/papila: Es el valor de la fracción decimal que se obtiene al dividir el diámetro vertical de la excavación, entre el diámetro papilar. Cuanto más cerca de 1 sea el resultado, más dañada estará la papila. Una diferencia en el cociente excavación/papila entre los dos ojos de un mismo sujeto (siempre y cuando el tamaño papilar sea similar), es altamente sospechosa de daño papilar adquirido. Expresar el tamaño de la excavación como la relación excavación/papila, es de escaso valor a menos que se conozca el tamaño real de la papila.

Un cociente excavación/disco $>0,65$ se encuentra en menos del 5% de la población normal.

g) Relación anillo/papila: Es el valor de la decimal que se obtiene al dividir el grosor del ANR por el diámetro papilar. Cuanto más cerca de 1 esté ese valor, mejor aspecto tendrá esa papila.

3.2.3. 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 fiables, y se debe tener en cuenta que existe una curva de aprendizaje para la perimetría automatizada convencional.

3.3. DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA:

Además de las diferentes técnicas empleadas para el estudio funcional y estructural del daño glaucomatoso, existen otras tres exploraciones básicas de gran valor diagnóstico:

3.3.1. Tonometría:

La PIO “normal” es un término estadístico que hace referencia al rango de la PIO en la población general, y que no es aplicable a un sujeto en concreto. La PIO sigue un ritmo circadiano, teniendo un máximo entre las 8 y las 11 de la mañana, un mínimo entre la medianoche y las 2 de la madrugada. Este ciclo depende más del ritmo sueño-vigilia que del ciclo solar propiamente dicho. La variación diurna puede ser de hasta 3-5 mmHg.

La tonometría se basa en la relación existente entre la presión intraocular y la fuerza necesaria para deformar la forma normal de la córnea hasta un determinado punto. La deformidad se puede producir por indentación (tonómetro de Schiötz) o por aplanación (tonómetro de Maklakof y de Goldmann).

La tonometría por aplanación de Goldmann es el método más utilizado. Se basa en el principio de Imbert-Fick, que determina la fuerza

necesaria para aplanar una esfera seca de paredes delgadas, ya que asumía que la córnea tenía un radio de curvatura constante, la rigidez era igual en todos los ojos, el globo era esférico y el humor acuoso no se movería de la cámara anterior durante la medida.

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.⁵⁹⁻⁶³

Usando la tonometría de contorno dinámico parece haber una menor dependencia del espesor corneal central.⁶⁴

3.3.2. Gonioscopia:

El propósito de la gonioscopia es determinar la topografía de la cámara anterior. Esta técnica se basa en identificar las estructuras anatómicas del ángulo, considerando: el nivel de inserción del iris, estimar la amplitud del ángulo, grado de pigmentación trabecular y áreas de aposición irido-trabecular o sinequias.

Hay dos técnicas principales para ver el ángulo de la cámara anterior:

- Gonioscopia directa: Se usa una lente de gonioscopia de contacto con solución viscosa (como las de Koeppel), que permite que la luz de la cámara anterior pase a través de la córnea y se pueda visualizar el ángulo. Proporciona una visión directa del ángulo; el paciente debe estar en decúbito supino.

- Gonioscopia indirecta: La luz de la cámara anterior se hace emerger del ojo reflejándola en un espejo situado dentro de una lente de contacto. Proporciona una visión indirecta de las estructuras angulares; el paciente debe explorarse en la lámpara de hendidura. Algunas de las lentes son: lente de Posner o de 4 espejos de Zeiss (no precisa solución viscosa), lente de Goldmann (de 1 a 4 espejos. Requiere solución viscosa) y CGA 1.4 © Lasag (requiere solución viscosa)

En la gonioscopia es útil la utilización de algún método de clasificación para describir los hallazgos. Algunas de las clasificaciones más utilizadas son:

- Método de Van Heric. Clasificación de la profundidad de la cámara anterior periférica en la lámpara de hendidura. Grado 0= contacto irido-corneal. Grado I= espacio libre entre iris y endotelio de $< 1/4$ del espesor corneal. Grado II= espacio entre iris y endotelio entre $1/4$ y $1/2$ del espesor corneal. Grado III= espacio entre iris y endotelio de $> 1/2$ del espesor corneal. No es necesaria lente de gonioscopia.
- Clasificación de Shaffer-Etienne. Se utiliza una lente de gonioscopia y según los hallazgos, el ángulo se denomina: 0= ninguna estructura del ángulo es visible (ángulo cerrado). 1= sólo es visible la línea de Schwalbe (cierre posible). 2= son visibles la línea de Schwalbe y la malla trabecular pero no el espolón escleral (cierre poco posible). 3= es visible hasta el espolón escleral (cierre imposible). 4= son visibles todas las estructuras desde la línea de Schwalbe hasta la banda ciliar (cierre imposible).

El uso de la biomicroscopía ultrasónica del segmento anterior permite la visualización precisa del iris y su raíz, unión corneoescleral, cuerpo ciliar y cristalino; pero debido a su disponibilidad limitada y al coste, su uso se restringe a casos de difícil interpretación.

3.3.3. 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 μm en el centro y 650-670 μm en la periferia, pero existe variabilidad según la raza (los individuos de raza negra tienen córneas más delgadas que los caucásicos).^{20, 60, 62, 65}

El tonómetro de Goldmann se calibró asumiendo un espesor corneal estándar de 550 μm , 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.

3.3.4. Estudio funcional del daño glaucomatoso:

3.3.4.1. Perimetría automatizada convencional:

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. Con la perimetría, se evalúa la región del espacio que el ojo es capaz de ver al mirar en una dirección fija, usándose en la práctica, la posición

primaria de la mirada, con el propósito de estudiar la sensibilidad luminosa por medio del umbral diferencial. Definimos como *umbral* a aquel estímulo con un 50% de probabilidad de ser visto; y como *umbral luminoso diferencial* a la mínima intensidad luminosa necesaria para poder ser diferenciada de otra (intensidad mínima a la que un estímulo puede ser distinguido del fondo). De este modo, el umbral no es una medida precisa y consiste en una “zona” de transición entre estímulos visibles y no visibles. Esta es una de las principales razones de que exista “*fluctuación*” a la hora de obtener los resultados. En consecuencia, se recurre a una definición probabilística (50% de probabilidad de ser visto).⁶⁶

Los primeros perímetros eran perímetros en arco, los cuales, al igual que la pantalla tangente, usaban pequeños objetos redondos como objetivos de los test. La proyección de estímulos luminosos en los perímetros de arco, como el de Aimark fue introducida en 1930. 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 Krakau.⁶⁷

Existen dos métodos para explorar el campo visual:

a) Perimetría cinética: se efectúa proyectando un estímulo que se mueve desde la zona de “no visión” del campo visual a la zona de “visión”, a lo largo de un meridiano preseleccionado. El procedimiento se repite en el resto de los meridianos (separados lo unos de los otros 15 grados. La luminancia y el tamaño del estímulo se cambian para permitir explorar áreas de distinta sensibilidad.¹⁹

b) Perimetría estática: el tamaño y la localización del estímulo permanecen constantes. 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. La forma de la colina de visión se define al repetir las medidas del umbral en diferentes localizaciones del campo visual. La perimetría estática es la más apropiada y la habitualmente utilizada en la perimetría automatizada.

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.,⁶⁸ 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.

En la década de los 80 fueron surgiendo nuevos perímetros automatizados. 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 de 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 5 dB como un criterio de daño glaucomatoso en cualquiera de los puntos explorados del campo visual.⁶⁹ Schwartz y Nagin,⁷⁰ aceptaron este planteamiento y desarrollaron los primeros mapas probabilísticos de interpretación de resultados.

Con el tiempo, se profundizó en el conocimiento de las características del campo visual en la población normal, lo que determinó el desarrollo de nuevos mapas probabilísticos⁷¹ a partir de los cuales se fueron estableciendo criterios clínicos que permitían definir un campo visual como alterado. Así Katz

y col.⁷² establecieron como criterio de anormalidad perimétrica la existencia de tres puntos contiguos, no situados en la periferia, de 5 dB de desviación, con al menos uno de ellos mayor de 10 dB, con el que obtenían unos valores de sensibilidad y especificidad en pacientes glaucomatosos del 92% y 84% respectivamente.

Caprioli y col.⁷³ 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.⁷⁴ 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 perimetría automatizada ha ido sustituyendo progresivamente a la perimetría manual en la práctica clínica, debido al aumento de la precisión, reproducibilidad y fiabilidad de los resultados.

Los dos perímetros convencionales más utilizados son el perímetro Humphrey (programas 24-2 ó 30.2) y el Octopus 32. Estos programas miden la sensibilidad retiniana en 54 ó 76 puntos de los 24 ó 30 grados centrales,

respectivamente. Los puntos explorados están alineados, con 3 grados de decalaje, con los meridianos principales vertical y horizontal.

1- Programa G1 de Octopus. Mide la sensibilidad retiniana en 73 puntos. 59 puntos están en los 26 grados centrales (fase I y II) y son explorados en estrategia de “umbral completo”; 14 puntos están en la periferia, entre los 30 y los 60 grados (fase III) y son explorados de manera supraumbral.

19

2- Estrategia Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) de Humphrey.

Es un algoritmo de umbral que intenta obtener la misma calidad de campo visual con exámenes de menor tiempo de ejecución.

Una de las primeras estrategias diseñadas para reducir el tiempo y la fatiga visual fue el programa Fastpac que usa saltos de 3 dB 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.^{75, 76}

Bergtsson^{77, 78} 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.^{78, 79}

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 duración.⁷⁷

3.3.4.2. Perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC):

Se basa en la teoría de que un fondo de luz amarilla reduce la sensibilidad de algunos fotorreceptores dejando activos los conos azules. Éstos llevan el estímulo utilizando las células ganglionares “parvo”.¹⁹

La 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.

Para la realización de la PALOC se incorporan una serie de modificaciones, que tienen por objeto aislar y medir la actividad de los elementos neuronales sensibles a los estímulos de longitud de onda corta.⁸⁰

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.⁸¹⁻⁸³

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.^{84, 85}

Polo y col.⁸⁶ detectaron una elevada correlación lineal entre el estudio de la CFNR y la PALOC en ojos con hipertensión intraocular, lo cuál 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%).⁸⁷

Recientemente se ha presentado 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.^{88, 89} La nueva versión de SITA para PALOC se puede usar hasta en casos moderados de glaucoma ya que ha aumentado su rango dinámico en 4 dB. 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 colaboración.⁹⁰

- 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.

3.3.4.3. Perimetría de duplicación de frecuencia (PDF):

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”.

El estímulo de la PDF, se pensaba que actúa 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).⁹¹ Dichas células 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.⁹²⁻⁹⁴

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 PDF:

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 mantiene 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).



Fig. 2. A la izquierda: Perímetro de duplicación de frecuencia Welch Allyn/Humphrey Zeiss. A la derecha: Perímetro de duplicación de frecuencia Humphrey Matrix.

La especificidad de la PDF es excelente, hecho que unido a la posibilidad de realizar estrategias exploratorias cortas, le confieren un valor adicional en su empleo como prueba de despistaje.⁹⁵

La PDF presenta 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 visual.⁹⁶

3.3.4.4. Perimetría Pulsar:

Se basa en el estudio de curvas de contraste para el campo visual periférico con un estímulo circular en forma de onda, parecido al de una gota que cae sobre la superficie del agua.

El estímulo se presenta a alta frecuencia temporal (30 Hz), función que correspondería al sistema magnocelular, pero busca el umbral en una región con frecuencias espaciales relativamente altas que corresponden al sistema parvocelular (agudeza visual).

Los estudios iniciales,⁹⁷ muestran alta reproducibilidad y mayor precocidad respecto a la perimetría convencional y PDF. Los defectos aumentan de forma gradual.

La Perimetria Pulsar presenta limitaciones:

- Tiene un rango dinámico limitado, de modo que entre los 20 y 30 grados pueden detectarse defectos precoces, pero es difícil seguir la progresión del glaucoma ya instaurado.

3.3.4.5. Electrorretinograma (ERG) y Potenciales Evocados Visuales (PEV):

La electrorretinografía (ERG) valora 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. La respuesta normal del ERG 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. 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 ganglionares.⁹⁸

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 componentes.

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 enfermedad.⁹⁹

Se ha demostrado una correlación significativa entre la amplitud del ERG-P, la pérdida del ANR^{100, 101} 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).¹⁰²⁻¹⁰⁴

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.¹⁰⁵ 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 (pattern):** 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.^{106, 107}

Fernández Tirado y col.¹⁰⁸ 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.

3.3.5. Estudio estructural del daño glaucomatoso:

Para valorar el daño estructural producido por el glaucoma, se debe estudiar la morfología de la cabeza del nervio óptico y el estado de la CFNR.

La valoración de la morfología de la cabeza del nervio óptico clásicamente dependía 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 tienen limitaciones, ya que precisan exploradores con gran experiencia, y se ven influenciadas por la subjetividad del observador (variabilidad interobservador).

Para evitar estos inconvenientes, en los últimos años se han desarrollado técnicas más precisas, con menor dependencia del explorador, que proporcionen datos cuantitativos con mayor reproducibilidad.

Para el estudio de la CFNR en el glaucoma, también se han desarrollado sofisticadas técnicas de imagen. Recientes trabajos sugieren que estas tecnologías pueden detectar daño glaucomatoso antes que el campo visual. Muchas de ellas han demostrado tener la suficiente sensibilidad para detectar el glaucoma sin “sobrediagnosticar”, lo que las hace prometedoras para ayudar al médico a hacer el diagnóstico o incluso para el “screening” del glaucoma. El papel de estas técnicas en el seguimiento del glaucoma es difícil y depende de la reproducibilidad de sus mediciones.¹⁰⁹ A pesar de que aún se desconoce qué significación estadística se correlaciona con una relevancia clínica, se han convertido en una herramienta indispensable en la valoración y seguimiento de la enfermedad glaucomatosa.

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 papilares,¹¹⁰ 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.

En la **tabla 2** se ofrece una relación de las diversas técnicas con sus ventajas y desventajas para el estudio de la CFNR.

Técnica	Fundamento	Ventajas	Limitaciones
<i>Oftalmoscopia</i>	Se intensifica la CFNR con una luz de longitud de onda corta.	Fácil de realizar. Equipo necesario mínimo.	Difícil de realizar si los medios no son claros. La CFNR es difícil de ver en fondos poco pigmentados.
<i>Fotografía monocromática de la CFNR</i>	Se intensifica la CFNR con una luz de longitud de onda corta.	Los defectos de la CFNR son fáciles de detectar	Requiere un fotógrafo cualificado y dilatación pupilar.
<i>Láser confocal de barrido (HRT)</i>	Construcción 3D de la superficie retiniana con medida de la altura en relación a un plano (la altura equivale al espesor de la CFNR).	Fácil manejo con pupilas poco dilatadas. No provoca discomfort cuando se realiza. Puede tomar imágenes a no ser que los medios sean muy poco transparentes.	Las medidas de la altura dependen de la localización del plano de referencia. El espesor de la retina no tiene por qué ser una medida real de la CFNR.
<i>Tomografía óptica de coherencia (OCT)</i>	Usa la luz reflejada y dispersada desde atrás para crear imágenes de varias capas retinianas. (Similar al uso de ondas sonoras en la ultrasonografía)	Puede diferenciar capas en la retina con una resolución de 10 μm . Tiene correlación con la histología conocida.	La resolución puede no ser lo suficientemente buena como para detectar cambios.
<i>OCT de alta resolución</i>	Utilización del "dominio espectral". Proporciona mapas de las capas de la retina en 3D.	Posee alta definición y alta resolución. Ofrece detalles anatómicos y medidas de espesor.	No se ha definido el límite entre normal y glaucoma. Pendiente de más estudios de reproducibilidad
<i>Polarimetría láser (GDx)</i>	Las propiedades bi-refringentes de la CFNR producen, al incidir una luz polarizada, un cambio de fase medible proporcional al espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.	No produce molestias. No exige medios perfectamente claros. La resolución está limitada a un pixel (aprox. 1 μm). Reproducibilidad 5-8 μm .	Medidas no correlacionadas histológicamente en humanos. Requiere compensación por otros medios polarizadores (córnea) y colaboración del paciente.

Tabla 2. Resumen de técnicas de estudio de la CFNR

3.3.5.1. Oftalmoscopia y biomicroscopia funduscópica:

La valoración papilar mediante oftalmoscopia, directa o indirecta, ha sido una exploración imprescindible en el paciente glaucomatoso.

- **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 emétrepe. 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.

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

Biomicroscopia 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 fondo de ojo, 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.

3.3.5.2. Fotografía ocular:

A pesar la disponibilidad de sofisticados aparatos de imagen, el uso de fotografías estereoscópicas de la papila, ha demostrado ser eficaz para evaluar la aparición de cambios papilares. De modo que la Academia Americana de Oftalmología y la Sociedad Europea de Glaucoma la recomiendan encarecidamente para el diagnóstico y monitorización del glaucoma.¹⁰⁹

Las fotografías estereoscópicas de la papila (figura 3), consisten en pares de imágenes obtenidas simultánea o secuencialmente con un cambio espacial que proporciona una disparidad de la imagen retiniana; esta disparidad permite una percepción tridimensional de la papila y una valoración más acertada de la profundidad de la excavación y del grosor del anillo.

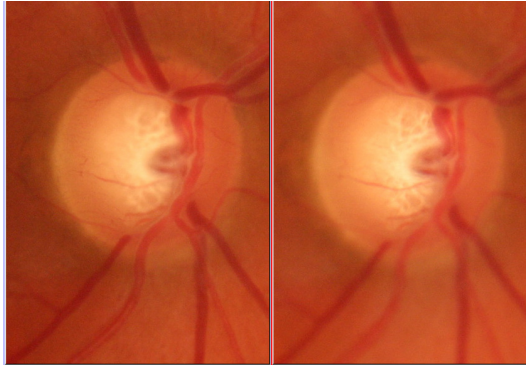


Fig. 3. Fotografías estereoscópicas de la papila

Las fotografías secuenciales no pueden utilizarse para hacer mediciones cuantitativas de la profundidad. Esto sólo puede realizarse mediante estereofotografías simultáneas que requieren una cámara especial con prismas que separan los rayos de luz. Varios estudios han comunicado que la reproducibilidad de la valoración de la papila es mejor con estereofotografías simultánea comparada con la secuencial.¹⁰⁹

En cuanto a la reproducibilidad de la técnica, existe una variabilidad considerable en la interpretación de los cambios papilares. En el Estudio Europeo sobre Prevención del Glaucoma (EGPS), el valor de concordancia inter-observador (k) variaba desde 0,45 hasta 0,75; mientras que la reproducibilidad intra-observador iba de 0,79 a 1,00. Factores como el foco, la calidad de la estereopsis, tipo de cámara utilizada y la experiencia del observador pueden afectar a los resultados.¹⁰⁹

La sensibilidad para la detección de glaucoma con esta técnica para glaucomas incipientes-moderados (con defectos iniciales en la perimetría) es buena, al igual que la sensibilidad para detectar progresión en la enfermedad temprana-moderada. Una vez que la pérdida del campo visual es más

avanzada, la detección del cambio con fotografías es menos satisfactoria que con la perimetría.¹⁰⁹

3.3.5.3. Planimetría:

Las técnicas planimétricas permiten realizar un estudio de las características bidimensionales de la papila basada en la valoración cuantitativa de las fotografías de la misma. 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 ANR 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 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 no requiere algoritmos patentados para la cuantificación de las dimensiones de papila y ANR, y por tanto, no es vulnerable a las revisiones del software y hardware que pueden comprometer los análisis.

Estas técnicas aumentan la precisión y la reproducibilidad intra-observador, aunque ésta es menor en el caso de que la evaluación sea realizada por diferentes operadores.¹¹¹

Jonas y col.¹¹² describió las características papilares y del ANR en sujetos normales, estableciendo la configuración del anillo normal (figura 4); más grueso en su zona inferior, seguido de la superior, nasal y temporal. En otro estudio determinó que la valoración del cociente excavación-papila presentaba una menor fiabilidad que el análisis de la morfología papilar.¹¹³ También observó, que en pacientes hipertensos oculares existe una disminución del área y forma del ANR, aumento de atrofia peripapilar alfa y beta (la beta es más frecuente en las fases iniciales y avanzadas de glaucoma, mientras que la alfa lo es en estadios más avanzados)¹¹⁴ y de los defectos focales en el ANR.¹¹⁵

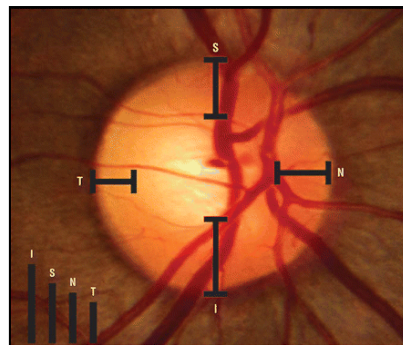


Figura 4. Evaluación clínica de la regla ISNT para un nervio óptico normal.

Larrosa¹¹⁶ observó que en las fases iniciales de la enfermedad se producían alteraciones en la zona temporal del ANR y desplazamiento relativo de la excavación hacia este sector junto con una verticalización de la misma.

3.3.5.4. Fotografía monocromática de la CFNR:

Las técnicas fotográficas que permiten la evaluación clínica de la CFNR se basan en el principio físico-óptico de la reflectancia espectral relativa entre la CFNR y el epitelio pigmentario de la retina (EPR).^{117, 118}

Cualquier objeto iluminado con una determinada longitud de onda refleja una cantidad determinada de la luz emitida; este fenómeno se denomina reflectancia, y ésta puede ser alta cuando la mayor parte de la luz es reflejada, o baja cuando la estructura la absorbe. Al definir la reflectancia espectral de una estructura concreta nos referimos a su valor absoluto comparado con un valor de referencia conocido. El método más utilizado en biología es comparar los valores de estructuras anatómicas adyacentes, usando de este modo valores relativos o una reflectancia relativa.

Las características de la reflectancia espectral están determinadas por las propiedades de dispersión y absorción de los tejidos oculares, y se manifiestan por las propiedades de tono, saturación y brillo percibidos al ser iluminados por luz blanca. Con la iluminación monocromática se perciben sólo diferencias de brillo, ya que el tono y la saturación son constantes para todas las estructuras que se iluminan.

Al iluminar el fondo de ojo, la penetración de la luz aumenta a medida que lo hace la longitud de onda de la luz incidente, ya que el EPR y la coroides poseen melanina, que absorbe menos las longitudes de onda más largas. Por ello, al iluminar la retina con longitudes de onda de entre 475 y 520 nm, parte de la luz penetra hasta el EPR, dando lugar a un fondo

oscuro sobre el que destacan de forma bien contrastada la membrana limitante interna y la CFNR.

Hasta hace unos años, la realización de la fotografía de la CFNR se realizaba exclusivamente mediante métodos analógicos. Este procedimiento es eficaz, pero requiere una especialización por parte del fotógrafo, cierta cantidad de tiempo y unos medios específicos que, aunque no son muy caros, sí pueden ser difíciles de obtener.

En los últimos años, la irrupción de la fotografía digital combinada con la interposición de un filtro adecuado ha supuesto una auténtica revolución en el estudio de las imágenes de la CFNR.¹¹⁹ La obtención de imágenes digitales ha simplificado enormemente la técnica. No sólo permite su posterior manipulación y mejora informática, sino que facilita su obtención, visualización inmediata y, por lo tanto, su repetición en caso necesario. Además, el sencillo almacenamiento mejora el seguimiento y el intercambio de información entre investigadores.

Las fotografías se pueden realizar con un retinógrafo, en nuestro caso el modelo Canon CF 60 UV, conectado con un cuerpo de cámara digital Canon EOS D-20 y un filtro azul (480 nm). La imagen se centra primero en la papila y en el área peripapilar, obteniendo al menos cinco imágenes de las distintas regiones y retocando el foco fino si es necesario, y se pasa luego a fotografiar cada una de las arcadas temporal superior e inferior.

Cada marca y modelo de retinógrafos y cámaras necesitan diferentes configuraciones de todos los parámetros. A pesar de ello, podemos dar varias recomendaciones que son comunes a la mayoría de

los retinógrafos, como por ejemplo usar valores ISO por debajo de 800 e intentar usar filtros ópticos en vez de digitales, ya que estos últimos son los que suelen utilizar los retinógrafos no-midriáticos y proporcionan una menor calidad de imagen. ¹¹⁹

Interpretación de las imágenes:

- 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 óptico. ¹²⁰

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

a) Defecto localizado en cuña: Se observan zonas con ausencia de estriación, en forma de cuña, cuyo ancho debe superar el diámetro de una vena en el borde de la papila (figura 5), se observa en 1/3 de los casos y pueden evolucionar con aumento de tamaño o permanecer estables con la aparición de defectos en otras zonas.

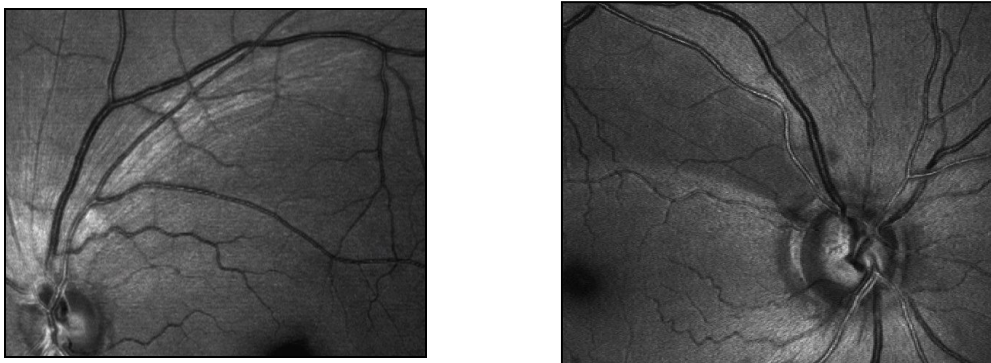


Fig. 5. A la izquierda: Detalle de hendiduras en la CFNR (zonas con ausencia de estriás, cuyo ancho es menor al diámetro de un vaso de primer orden, que pueden verse en ojos normales). A la derecha: Detalle de un sector indicativo de daño glaucomatoso.

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 (figura 6): Se observa en 1/6 de los casos.

Los cambios en la CFNR, en la papila y en el campo visual se manifiestan en diferentes momentos a medida que la enfermedad progresa. Algunos estudios han estimado que la pérdida de la CFNR precede en unos 1-6 años a los defectos reconocibles en el campo visual mediante perimetría estándar automatizada.¹⁰⁹ Así, 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.

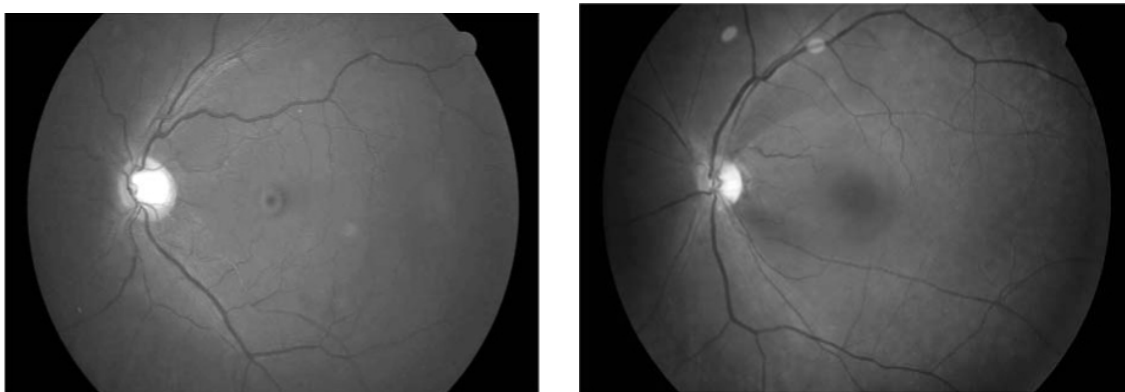


Fig. 6. Fotografía digital. Atrofia difusa (izquierda). Atrofia difusa y defectos en cuña (derecha).

3.3.5.5. Láser confocal de barrido: HRT

El Heidelberg retinal tomograph (HRT) o tomógrafo retiniano desarrollado por Heidelberg Engineering, es un láser confocal de barrido diseñado para obtener y analizar imágenes tridimensionales del segmento posterior del ojo. Una de las principales aplicaciones clínicas de este instrumento es el análisis cuantitativo de la cabeza del nervio óptico (CNO). El explorador debe marcar los contornos del disco óptico, lo que en teoría podría incrementar la variabilidad externa, sin embargo, estudios comparativos con la planimetría muestran una mayor reproducibilidad del HRT.¹²¹

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.

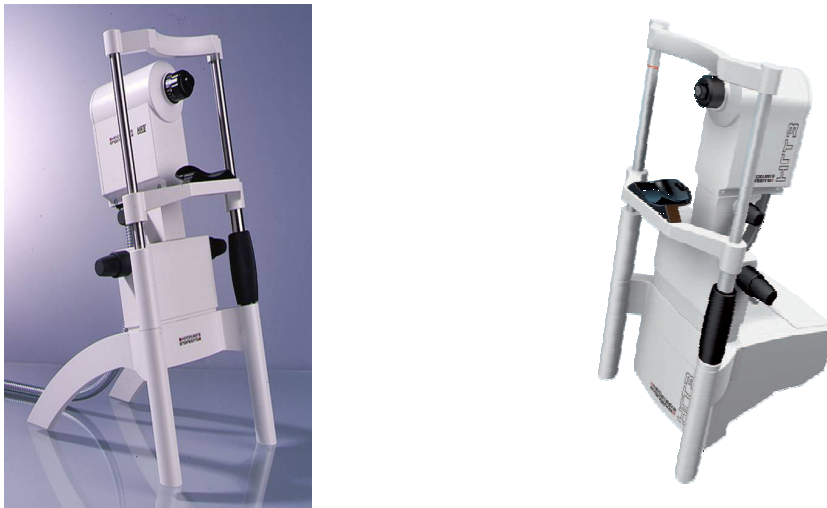


Fig. 7. Heidelberg Retina Tomograph. Izquierda: HRT II. Derecha: HRT3.

El principio de la imagen confocal se basa en la utilización de agujeros estenopeicos conjugados. La retina se ilumina a través de un agujero estenopeico, y un segundo agujero estenopeico situado en un plano ópticamente conjugado con el primero, permite pasar únicamente la luz que proviene del punto en que el primero 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 8).

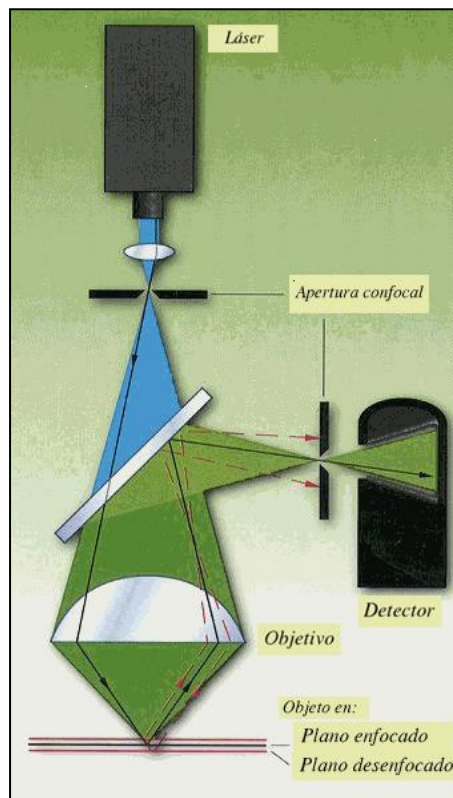


Fig. 8. Sistema óptico en un sistema de microscopía confocal.

Al repetir el proceso en toda la zona mediante barridos horizontales sucesivos, se logra construir una imagen de la superficie explorada (figura 9). 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.

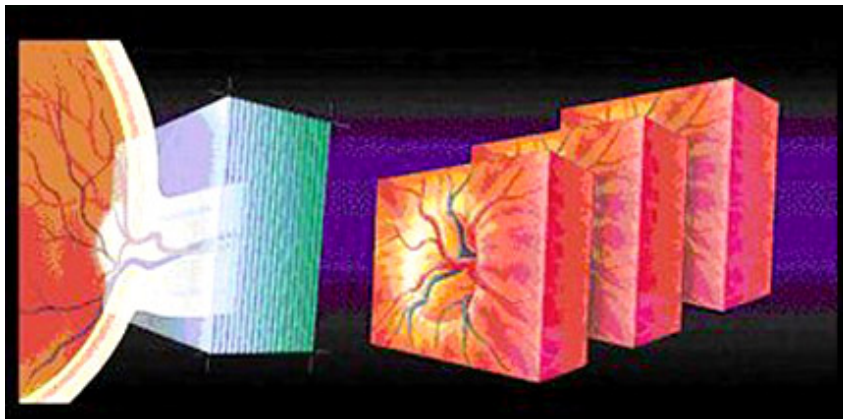


Fig. 9. Reconstrucción tridimensional de la cabeza del nervio óptico a partir de las tres series de cortes tomográficos que realiza el HRT.

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. (figura10). El área analizada corresponde a 15° de campo transversal y una profundidad de 0,5 a 4 mm, con una resolución transversal de 10 μm / píxel.

Una vez presentada la imagen topográfica en dos dimensiones se debe definir manualmente el contorno papilar (figura 10). 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.

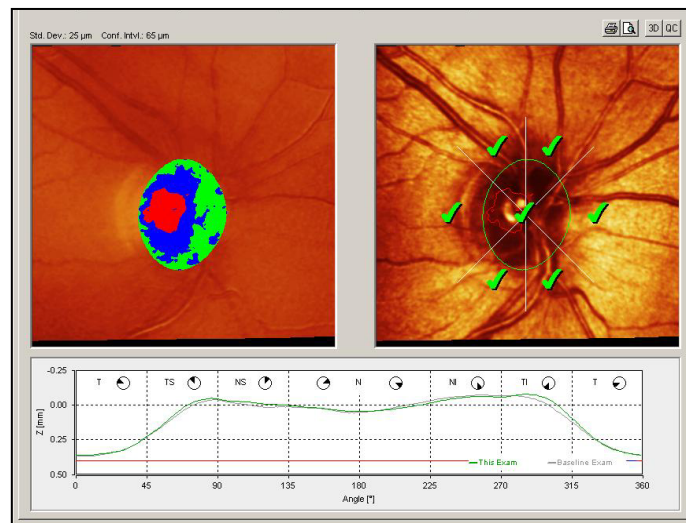


Fig. 10. Sobre la imagen topográfica se debe delimitar el contorno del disco óptico de forma manual.

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.

Para el análisis de seguimiento en un mismo paciente, el programa superpone las imágenes y emplea el mismo contorno papilar 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 para el diagnóstico de glaucoma, el plano de referencia supone una dificultad para el seguimiento.¹²²

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°. ¹²³ Dicho plano fue definido por Burk y col en el año 2000. ¹²⁴

Una clasificación topográfica que incorpora el HRT (versiones 2 y 3) es la regresión de Moorfields, que fue desarrollada en este hospital de Londres. ¹²⁵ En ella se comparan los valores del área del 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 del 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 del anillo situados entre los dos intervalos previos (95% y 99,9%), se interpretan como un valor límite entre la normalidad-anormalidad (color amarillo) (figura 11).

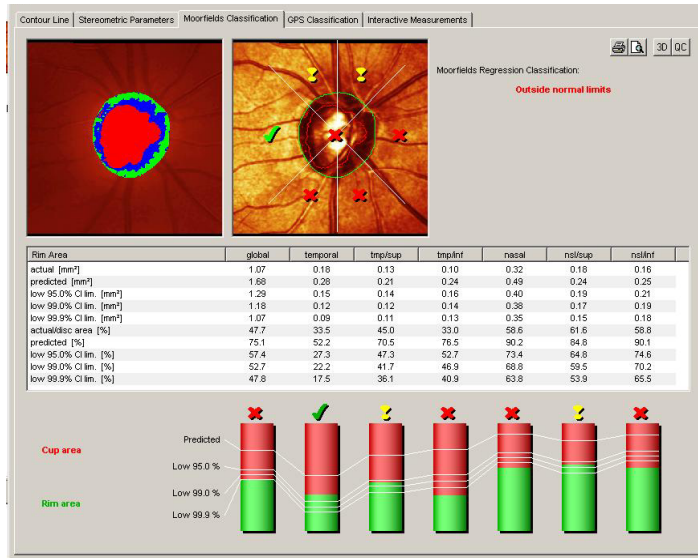


Fig. 11. Clasificación de Moorfields del HRT3.

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 12).

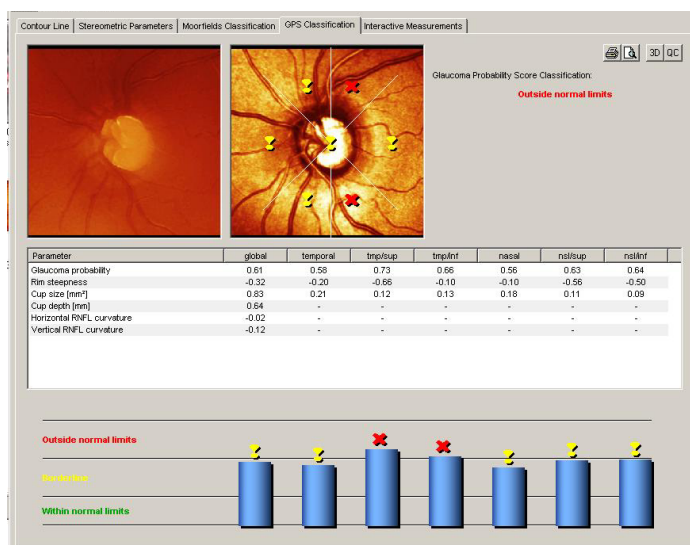


Fig.12. El Glaucoma Probability Score es una clasificación de la morfología papilar independiente del trazado de la línea de contorno alrededor del disco.

El HRT es un método objetivo de detección y monitorización de los cambios en la cabeza del nervio óptico. 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 resultados.¹²⁶

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. Además presenta datos cuantitativos, que permiten la comparación interindividual de cara al seguimiento de la enfermedad.

3.3.5.6. Tomografía de coherencia óptica: OCT

La tomografía de baja coherencia óptica es un instrumento óptico de gran precisión que proporciona imágenes de cortes transversales de la retina con una resolución axial de menos de 10 μm . (Figura 13)

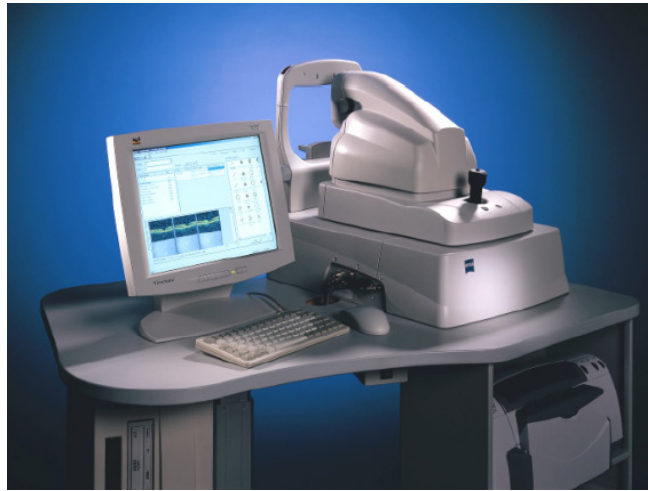


Fig. 13. Aparato de tomografía óptica de baja coherencia Modelo Stratus OCT 3000.

Se basa en una técnica de medición óptica denominada interferometría de baja coherencia. Se proyecta sobre la retina un haz de luz 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 14).

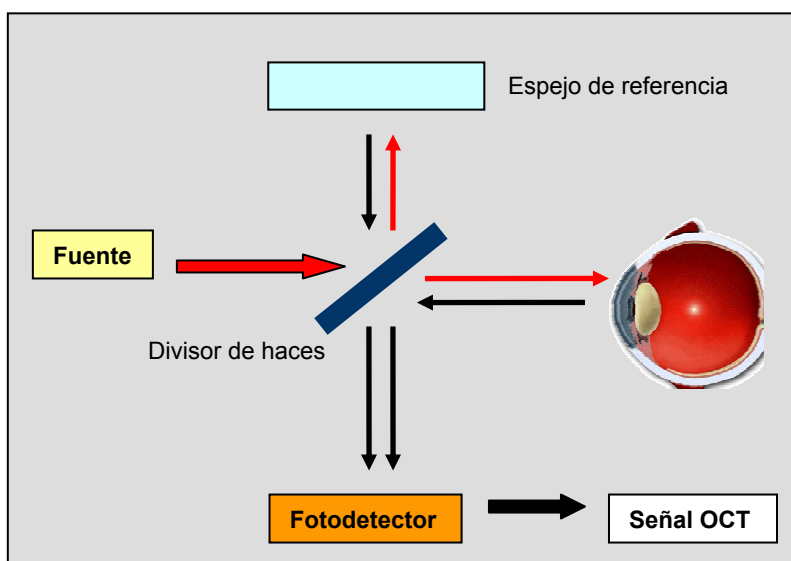


Fig. 14. Esquema de las bases físicas de la OCT 3000.

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, la 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.

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

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 CFNR).

Para evaluar la CFNR de un paciente con glaucoma, los protocolos más útiles son el *Espesor de CFNR (3,4) (RNFL Thickness)* o el protocolo rápido (*Fast RNFL Thickness*). El RNFL Thickness (3,4), mide el espesor de la CFNR alrededor del nervio óptico a lo largo de tres exploraciones circulares (512 A- scans por línea) de alta densidad de 3,4 mm de diámetro alrededor del nervio óptico, adquiridos de uno en uno. La versión rápida, utiliza la mitad de densidad (256 A-scans por línea) y adquiere las tres exploraciones circulares en sucesión rápida. Se ha descrito que la capacidad de la versión rápida de

discriminar entre ojos normales y glaucomatosos, no es tan buena como en la opción de alta densidad.¹²⁷

El *Disco Optico (Optic disc)* y el *Disco Optico rápido (Fast Optic Disc)* son protocolos de exploración para la evaluación de la CNO. Consiste en una serie de seis exploraciones a 24 líneas separadas equitativamente 4 mm de un eje central común. La opción rápida adquiere 6 líneas al mismo tiempo con baja densidad (128 A-scan por línea) en 1,92 segundos; de ese modo reduce la variabilidad resultante de los movimientos del ojo.

La OCT calcula el grosor retiniano como la distancia entre la interfase vitreoretiniana y la unión entre el segmento interior y exterior de los fotorreceptores, justo por encima del 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 vitreoretiniana (figura 15).

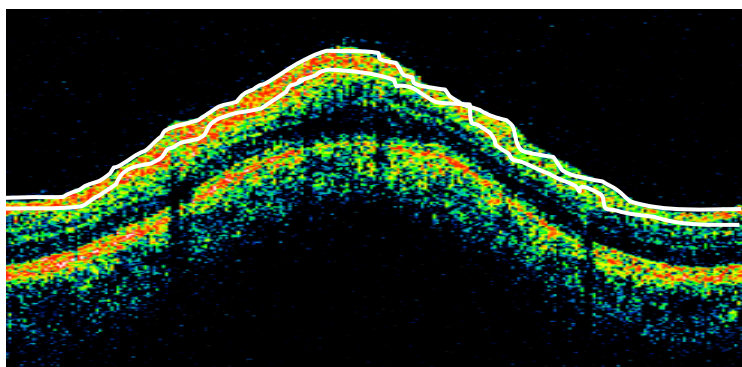


Fig. 15. Imagen tomográfica de la capa de fibras nerviosas, delimitadas por dos líneas blancas.

El análisis de la CNO 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, el OCT establece una línea paralela, desplazada 150 μm 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 16).

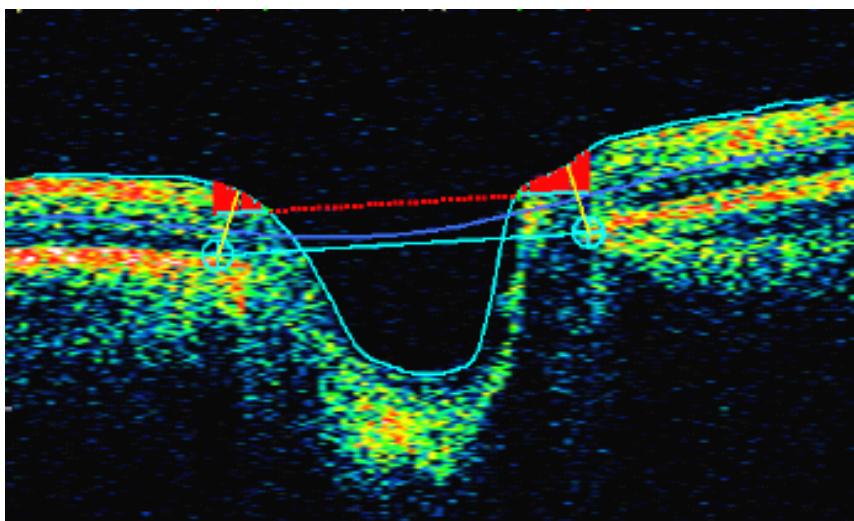


Fig. 16. Imagen tomográfica de los límites del nervio óptico y de la excavación.

El software del OCT ofrece protocolos de análisis específicos para analizar cada protocolo de exploración. Los protocolos de Análisis, se dividen en *Protocolos cuantitativos de análisis* (que hacen medidas objetivas) y *Protocolos de proceso de imagen* (que aplican algoritmos matemáticos para ayudar con el análisis visual de la imagen explorada).

Para analizar exploraciones del *Espesor de la CFNR (3,4)*, el Análisis de Espesor Medio de la CFNR, proporciona valores del total, de los cuadrantes y de 12 segmentos (reloj-horario) del espesor de la CFNR. (Figura 17)



Fig. 17. Resultados gráficos del Análisis del Espesor medio de la CFNR

Las comparaciones con datos de sujetos normales pareados por edad, se hacen cuando este protocolo se selecciona en exploraciones rápidas del Espesor de la CFNR (3,4) o bien exploraciones individuales del espesor de la CFNR (3,4). Ambos ojos se representan en la impresión, con diferencias entre los ojos para cada parámetro presentado en una tabla. Se ha descrito que la

sensibilidad y especificidad de las medidas de la CFNR para discriminar entre ojos normales y glaucomatosos suelen estar entre el 89% y el 92% respectivamente.¹²⁸

Para analizar los protocolos de Disco Óptico y del Disco Óptico Rápido, el único protocolo disponible, es el Análisis de la Cabeza del Nervio Óptico (figura 18)

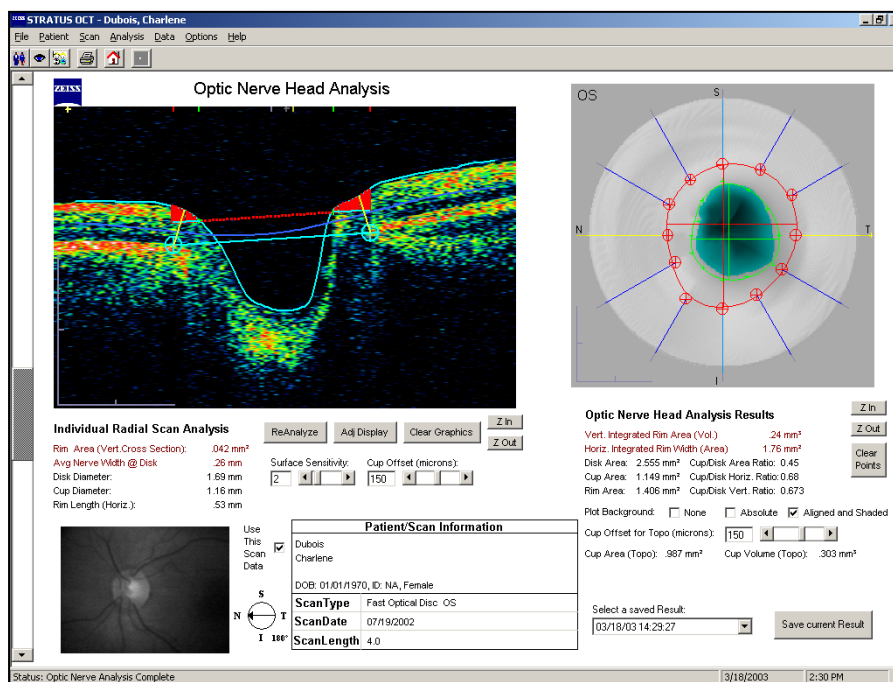


Fig. 18. Resultados gráficos del Análisis la Cabeza del Nervio Óptico

El análisis ofrecido por el software, se divide en dos mitades. El lado izquierdo muestra un análisis de barridos radiales individuales (*Individual Radial Scan Análisis*), la parte superior muestra una imagen tomográfica grande y en la parte inferior una imagen de video de cada barrido de línea radial; entre las dos imágenes aparecen las mediciones de disco, copa y borde, así como un grupo de herramientas que permiten ajustar el análisis y la imagen tomográfica. El lado derecho de la visualización de resultados (*Optic Nerve*

Head Analysis Results), presenta una imagen compuesta de la cabeza del nervio óptico construida a partir de todas las tomografías. La imagen compuesta traza los contornos del disco en rojo y de la copa en verde; muestra las líneas horizontal y vertical más largas entre el disco y la copa del mismo color; para cada barrido se muestran los puntos de referencia del disco con una cruz roja dentro de un círculo y los bordes de la copa con cruces verdes pequeñas. Debajo de la imagen compuesta, aparecen un conjunto de mediciones globales de la cabeza del nervio óptico, que incluyen el disco, la copa, el borde y el índice disco/copa.

Se ha descrito que los parámetros de la CNO y de la CFNR ofrecen capacidades similares en la discriminación entre ojos sanos y glaucomatosos.

129

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

Se trata de una técnica que presenta una elevada reproducibilidad ¹³⁰⁻
¹³² con variabilidad significativamente menor en ojos normales que en glaucomatosos. ¹³³

Nouri-Mahdavi y col.¹³⁴ determinó 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 del OCT en el glaucoma ha sido demostrada en otros estudios. ¹³⁵⁻¹³⁷

Las determinaciones obtenidas mediante OCT han mostrado buena correlación con los índices perimétricos. ¹³⁸⁻¹⁴¹

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.

Actualmente, se ha comercializado, nuevos tomógrafos de coherencia óptica de alta resolución, como el *3D OCT-1000* de Topcon, el *RTVue-100* de Optovue, el *Spectralis* de Heidelberg Engineering o el *Cirrus HD – OCT Spectral Domain Technology* de la casa comercial Zeiss (figura 19). Esta tecnología, proporciona análisis cualitativos y cuantitativos mediante mapas de las capas de la retina en 3D. Posee alta definición y alta resolución proporcionando detalles anatómicos, así como medidas de espesor para el diagnóstico y seguimiento de la patología retiniana. Su uso también se ha recomendado para la enfermedad glaucomatosa, donde aporta mayor número de A-scans en menos tiempo (70 veces más rápido en la adquisición de las imágenes comparado el *Cirrus HD-OCT* con el *Stratus OCT*), mejorando la resolución y minimizando el efecto del movimiento ocular. En comparación con el *Stratus OCT*, el *Cirrus HD-OCT* ofrece mayor calidad de la señal y mayor

reproducibilidad interobservador debido al sistema de adquisición de las imágenes, que recoloca de forma automática la posición de la papila en sucesivas exploraciones. Aunque actualmente sólo existe un estudio sobre la reproducibilidad de ambos aparatos,¹⁴² es esperable la publicación de más trabajos en este sentido. Por otro lado, las medidas del *Cirrus HD – OCT* son compatibles con las del *Stratus OCT*.

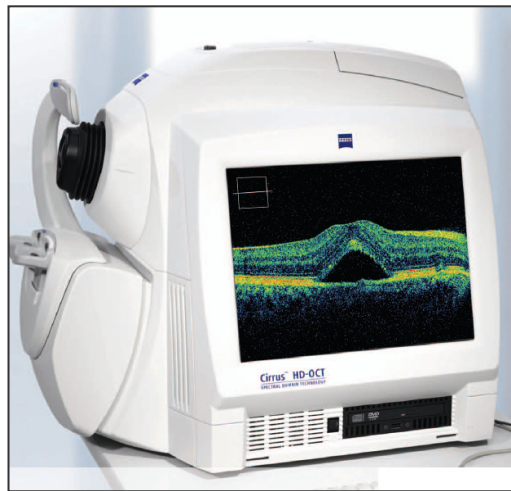


Fig. 19. Imagen del *Cirrus™ HD – OCT*

3.3.5.7. Polarimetría láser: GDX VCC

La polarimetría láser permite obtener imágenes de la retina y medir el espesor de la capa de fibras nerviosas 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 CFNR. ¹⁴³⁻¹⁴⁵



Fig. 20. Imagen del polarímetro láser GDX VCC.

Un polarímetro láser (figura 20) 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 retina. ^{146, 147} 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 (μm). ¹⁴⁸

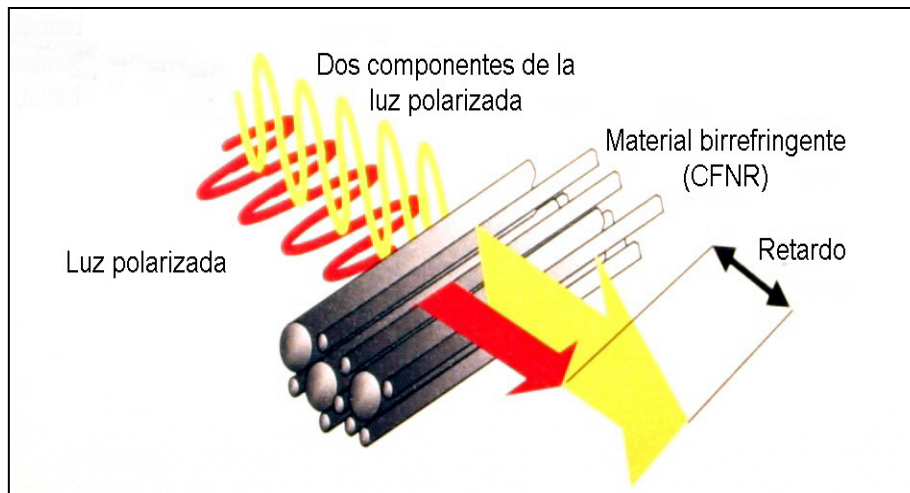


Fig. 21. Representación de los principios físicos de la polarimetría láser.

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 $0,67 \text{ nm}/\mu\text{m}$.

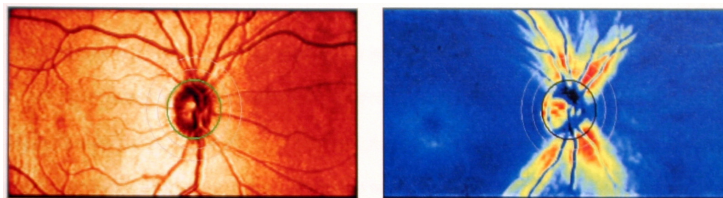


Fig. 22. Imágenes generadas por el GDX VCC: Imagen de reflectancia (A) y mapa de retardo convertido en espesor de CFNR (B).

Además de la CFNR, en el polo anterior existen otras estructuras birrefringentes como la córnea y el cristalino. El retardo total del ojo de un sujeto es la suma de la birrefringencia de la córnea, del cristalino y de la CFNR, por lo que será necesario compensar la birrefringencia del polo anterior para aislar la correspondiente a la CFNR. Los parámetros que caracterizan la

birrefringencia del segmento anterior son el eje de birrefringencia y la magnitud del retardo, por lo que una vez conocidos estos valores, la birrefringencia del segmento anterior puede ser compensada con precisión.

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 afectadas.^{149, 150}

El GDX VCC (polarímetro láser con compensación corneal variable) 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 caso. Para ello se obtienen primero las imágenes sin compensación, que incluyen el retardo de la córnea, el cristalino y la CFNR. A continuación, mediante un análisis de la región macular de esta imagen, se determina el eje y la magnitud de la birrefringencia del segmento anterior.¹⁴⁸

La birrefringencia de la región macular es uniforme y simétrica debido a la distribución radial de la capa de fibras de Henle. Sin embargo, en las imágenes sin compensar, se presenta en la mácula un patrón de retardo no uniforme que se debe a la birrefringencia del polo anterior. Para realizar la compensación, el eje se establece a partir de la orientación de la imagen que se forma con aspecto de lazo de corbata en la zona macular (figura 23A) y la

magnitud se halla a partir del perfil circular de la birrefringencia de la mácula, según las ecuaciones descritas por Zhou y Weinreb.¹⁴⁸

Una vez que el eje y la magnitud de la birrefringencia del polo anterior son calculados, la señal de retardo del segmento anterior puede ser compensada. De este modo, la CFNR muestra un perfil de retardo uniforme alrededor de la mácula (figura 23B).

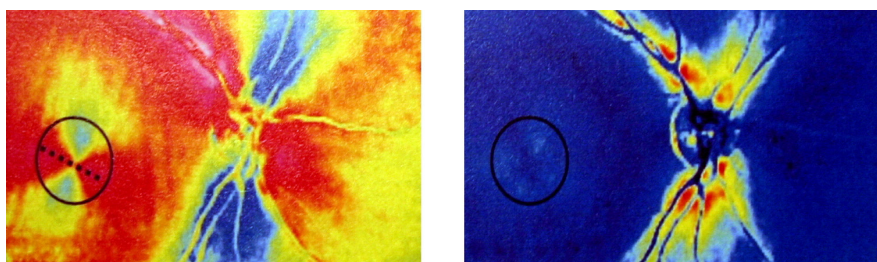


Fig. 23. A: Imagen obtenida por el polarímetro láser antes de la compensación (la línea de puntos muestra el eje de la birrefringencia). B: Imagen tras la compensación de la birrefringencia del polo anterior.

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 misma. Este otro método analiza el patrón de birrefringencia en una gran área centrada en la fovea (un cuadrado de $6^\circ \times 6^\circ$) y asume que la birrefringencia en la región macular mantiene la birrefringencia del segmento anterior, y promediando la señal de una zona amplia, el impacto de las posibles irregularidades de la birrefringencia retiniana puede ser minimizado.^{151, 152}

Los dos métodos son igualmente válidos y están disponibles en el instrumento. Se utilizará el primero de ellos (patrón en nudo de corbata), salvo que al introducir los datos de la exploración se seleccione patología macular en el menú correspondiente.

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 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 estudios.¹⁵³

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.

3.3.5.8. Analizador de grosor retiniano: RTA

El analizador de grosor retiniano (RTA) combina un sistema de análisis de la papila similar al del HRT, con el estudio del grosor retiniano en los 20° centrales. Al igual que el OCT ha sido utilizado fundamentalmente para el estudio de la patología retiniana, pero las sucesivas mejoras en el software lo han convertido en una herramienta más en el 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 influye.¹⁵⁴ También permite estudiar el grosor macular donde la capa de fibras nerviosas conforma la tercera parte del grosor retiniano total.

3.3.6. Estudio de la relación estructura-función en el glaucoma:

El glaucoma es una neuropatía óptica que produce una serie de alteraciones anatómico-estructurales (en la CFNR y papila óptica) y funcionales; las cuales somos capaces de medir y valorar su evolución gracias a los diferentes métodos diagnósticos comentados en los apartados anteriores.

A pesar de que las alteraciones estructurales y funcionales son estudiadas de forma separada en el glaucoma por las estrategias diagnósticas actuales; se ha comprobado, que dichas alteraciones no evolucionan de forma independiente a lo largo de la enfermedad glaucomatosa, sino que su curso discurre de forma paralela y dependiente en ambos casos, de la gravedad del cuadro. Si bien es cierto, que no se dispone de una herramienta diagnóstica que estudie de forma conjunta el daño funcional y el daño estructural en el glaucoma.

Por este motivo, varios trabajos han intentado relacionar los cambios en la CFNR y papila óptica con las anomalías en el campo visual, buscando correlaciones que permitan estudiar la enfermedad en conjunto, de modo que se aproxime más a la clínica diaria del paciente glaucomatoso.

Uno de los métodos utilizados, es la creación de “mapas topográficos estructura-función”. En este sentido, han sido varios los trabajos publicados; el primero de ellos, presentado por *Wirtschafter y cols.*¹⁵⁵, al que siguieron *Weber y cols.*¹⁵⁶, *Yamagishi y cols.*¹⁵⁷, *Anton y cols.*¹⁵⁸, *Garway-Heath y cols.*¹⁵⁹ constituyendo este último uno de los mapas más completos hasta ese momento, que posteriormente fue tomado como referencia de los siguientes estudios al respecto: *Gardiner y cols.*¹⁶⁰, *Ferreras y cols.*¹⁶¹ (presentado

recientemente por nuestro grupo de estudio), *Kanamori y cols.*¹⁶² y *González-Hernández y cols.*¹⁶³ Todas estas publicaciones serán comentadas de forma detallada en el trabajo de investigación que presentamos a continuación.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO:

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

4.1.1. Diseño del estudio:

Estudio prospectivo consecutivo transversal

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA). El diseño del estudio se adaptó a las líneas de actuación descritas en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica.

4.1.2. Consentimiento informado:

A todos los participantes, 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.

4.1.3. Selección de la muestra:

Una muestra de 110 pacientes glaucomatosos fueron prospectivamente preseleccionados para el estudio. Todos ellos, procedían de las consultas de Oftalmología de la unidad de glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y de los pacientes remitidos a la misma, procedentes de los dos centros de especialidades dependientes del hospital: Centro Médico de Especialidades Ramón y Cajal y Centro Médico de Especialidades San José; entre abril y septiembre de 2007.

Todos los sujetos elegidos para el estudio, debían presentar una papila óptica (cabeza del nervio óptico) con morfología glaucomatosa (por definición, se especifica más adelante), independientemente de la presión intraocular y del resultado de la perimetría automatizada convencional.

Criterios de Inclusión: cada uno de los sujetos a estudio, debían cumplir los siguientes criterios:

- Edad comprendida entre 18 y 80 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) III. ¹⁶⁴

- Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopía con lente de Goldmann (grado \geq III).

- Apariencia glaucomatosa del disco óptico

- Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.

- Aceptación del consentimiento informado

Criterios de Exclusión: se desecharon los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:

- Cirugía intraocular previa.

- Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).

- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.

- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.

- Síndromes o enfermedades generales graves.

- No cumplir algún criterio de inclusión.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma randomizada para el estudio, a menos que solamente uno reuniera los criterios de inclusión.

4.2. PROTOCOLO EXPLORATORIO:

Tras la firma del consentimiento informado, a todos los pacientes se les realizó un examen basal, que incluyó:

- **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, 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 básica:** Refracción y queratometría; agudeza visual (mejor agudeza visual corregida); biomicroscopia anterior mediante lámpara de hendidura; gonioscopia con lente de Goldmann; tonometría de aplanación de Goldmann; oftalmoscopia de segmento posterior: fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta y en lámpara de hendidura con lente de +78 D (*Volk Optical Inc, Mentor, EEUU*) previa midriasis farmacológica con colirio de Tropicamida al 0,5% (*Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU*).

- **Perimetría automatizada convencional:** Humphrey Field Analyzer modelo 750i (*Carl Zeiss-Meditec, Dublin, EEUU*). Programa SITA Standard

24.2.

- **Paquimetría** (*OcuScan® RxP Ophthalmic Ultrasound System; Alcon Laboratories Inc, Irvine, EEUU*) para la medida del espesor central corneal.

- **Fotografías papilares anguladas (estereo-fotografías)** previa midriasis farmacológica con colirio de Tropicamida al 0,5%; utilizando un retinógrafo Canon modelo CF-60 DSi (*Digital fundus camera mydriatic; Canon Inc, Tokyo, Japón*) conectado con un cuerpo de cámara digital (*Canon EOS 1DS Mark III, Digital SRL camera; Canon Inc, Tokyo, Japón*).

- **Tomografía óptica de coherencia (OCT)** con el Stratus OCT modelo 3000 (*Carl Zeiss-Meditec Inc, Dublin, EEUU*)

4.3. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

4.3.1. Perimetría automatizada convencional:

Esta prueba se realizó utilizando un perímetro Humphrey Field Analyzer modelo 750i (figura 24) 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.



Fig. 24. Perímetro Humphrey modelo 750i.

Previo 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 le añadió la corrección refractiva subjetiva adecuada para visión próxima, en función de la edad a cada paciente, tras haber realizado una corrección adecuada para visión lejana. El ojo no explorado fue tapado con un ocluser.

Se aceptaron como criterios de fiabilidad:

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

En caso de aparecer alguno de los criterios de no fiabilidad la prueba se desechó y fue repetida.

Se precisó haber realizado, al menos, dos perimetrías fiables. La última perimetría fiable realizada fue la utilizada en nuestro estudio.

Se definieron como patrones anormales de la perimetría automatizada, una desviación patrón estándar (DSM) significativamente elevada por encima del 5% y/o un “*Glaucoma Hemifield Test*” fuera de límites normales.

Los pacientes completaron la perimetría antes que cualquier otra prueba funcional o estructural, y cada perimetría automatizada se realizó en días diferentes para evitar el “efecto fatiga”.

Se recogió el valor de sensibilidad umbral (en decibelios) de cada uno de los puntos del campo visual explorados por la perimetría SITA Standard 24.2; numerándolos del 1 al 26 en el hemicampo superior y del 27 al 52 en el hemicampo inferior (figura 25)

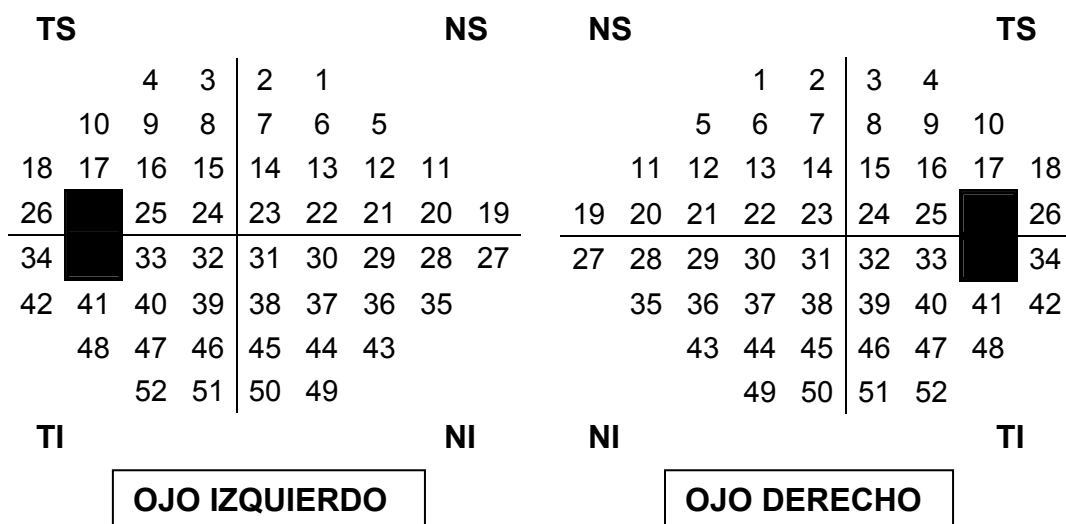


Fig. 25. Detalle de la numeración de los 52 puntos explorados en la perimetría automatizada convencional SITA Standard 24-2.

4.3.2. Paquimetría:

Se realizaron 3 mediciones del espesor corneal central, mediante el *OcuScan® RxP Ophthalmic Ultrasound System*, seleccionando el método automático y se calculó la media (que fue el valor empleado en nuestro trabajo). Figura 26.



Fig. 26. Paquímetro *OcuScan® RxP Ophthalmic Ultrasound System*

4.3.3. Estereofotografías Papilares:

La valoración de la papila óptica mediante estereofotografías se realizó tras midriasis farmacológica con colirio de tropicamida al 0,5%. Se tomaron un par de fotografías digitales estereoscópicas papilares de manera secuencial, angulando horizontalmente, entre la realización de ambas, la base del retinógrafo, el cual estaba conectado con un cuerpo de cámara digital. Se empleó una magnificación constante, correspondiente a una retinografía de 40° centrada sobre la papila. Figura 27.

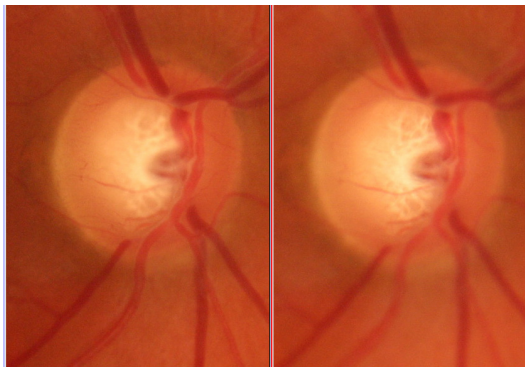


Fig. 27. Fotografías estereoscópicas de la papila

Las imágenes fotográficas fueron evaluadas mediante un visor estereoscópico, por dos observadores independientes especialistas en glaucoma, que no conocían otros datos del paciente estudiado. Se consideraron papilas compatibles con glaucoma cuando aparecía un estrechamiento difuso o focal del ANR con ampliación concéntrica de la excavación, muesca o ambos signos papilares.⁶

Las discrepancias entre los dos evaluadores fueron resueltas por consenso.

4.3.4. Tomografía Óptica de Coherencia (Stratus OCT 3000):

La evaluación de los espesores de la CFNR con la OCT se realizó mediante la versión comercial Stratus OCT 3000.

El Stratus OCT 3000, permite obtener imágenes tomográficas de la CFNR y de la CNO. No es necesaria la dilatación pupilar para obtener las imágenes, sin embargo, todas las exploraciones fueron realizadas bajo

midriasis tras instilación de colirio de tropicamida al 0,5%, hecho que permitió adquirir y optimizar las imágenes.

Tras colocación del paciente, 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.

Previo a la adquisición de las tomografías es necesario realizar una optimización de la imagen para que la calidad sea superior. Este proceso es realizado de manera automática por el 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.

Se utilizó el siguiente **protocolo de adquisición**, específico para la evaluación de la CFNR en el glaucoma:

Protocolo de Grosor de la CFNR o “Fast RNFL Thickness”: 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 CFNR (figura 28), este valor aparece por defecto ya que es el que muestra una mayor reproducibilidad. ¹³⁰

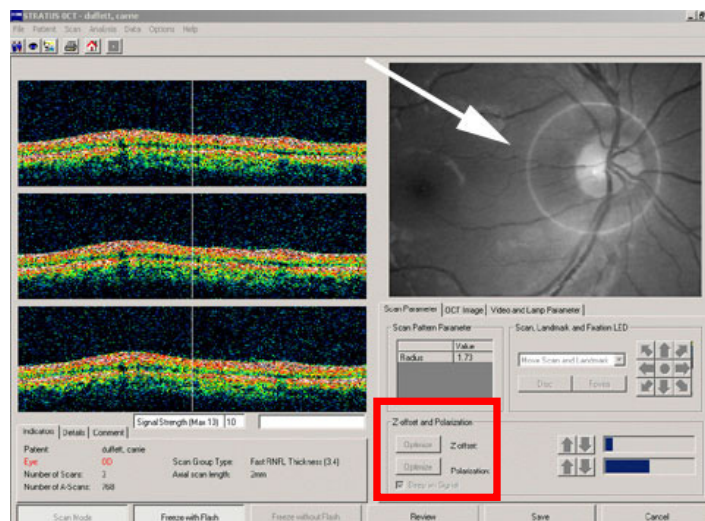


Fig. 28. Imagen de pantalla de la OCT en el protocolo de adquisición *RNFL Thickness*. Controles para la optimización de la imagen (cuadro rojo). Protocolo de barrido circular centrado en papila (flecha blanca).

Los **protocolos de análisis** incorporados en el OCT 3000, establecen, calculan y analizan múltiples parámetros morfométricos estructurales del nervio óptico y grosores de la CFNR a partir de las tomografías realizadas. Los protocolos de análisis empleados en este estudio son específicos de los protocolos de adquisición de tomografías utilizados.

El protocolo de grosor promedio de la CFNR “*RNFL Thickness Average (OU)*”, que proporciona parámetros cuantitativos y gráficas 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).

Los parámetros cuantitativos de espesor de la CFNR utilizados en nuestro estudio fueron:

- Espesor medio global de la CFNR.
- Espesor medio de la CFNR por cuadrantes retinianos (superior: 46-135 grados, nasal: 136-225 grados, inferior: 226-315 grados y temporal: 316-345 grados)
- Espesor medio de la CFNR por segmentos horarios (30 grados por cada una de las 12 posiciones horarias).

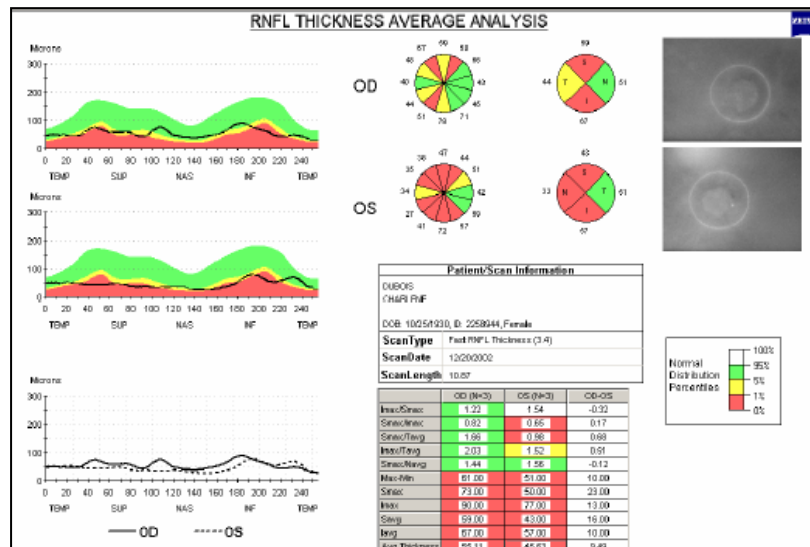


Fig. 29. Presentación de los resultados del protocolo de análisis *RNFL Thickness Average (OU)* para el estudio de la CFNR peripapilar con el OCT.

El Stratus OCT 3000, incorpora una base de datos normativa que permite comparar los valores del grosor de la CFNR (en los cuadrantes retinianos y segmentos horarios) y los valores de los diferentes parámetros analizados, con los valores de normalidad incluidos en la base de datos normativa, corregida para la edad. Si estos valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 95% de la distribución de normalidad, el programa estadístico lo interpreta como un valor normal. Lo cual, es representado por el programa mediante una gráfica de colores: 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. Figura 29.

4.4. CREACIÓN DE LA 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 SPSS versión 15.0 (*SPSS Inc.; Chicago, EEUU*).

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 perimetría automatizada convencional.
- Cuarto bloque: Resultados de la exploración de la CFNR con el Stratus OCT.

4.4.1. Bloque 1: Datos Demográficos:

Se recogieron apellidos, nombre, sexo, ojo derecho u ojo izquierdo y número de historia clínica.

4.4.2. Bloque 2: Historia clínica y exploración oftalmológica:

Se recogieron los siguientes datos de la historia clínica y exploración oftalmológica:

- Fecha de la visita.
- Enfermedades sistémicas: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hipotensión arterial y EPOC.
- Antecedentes familiares de glaucoma.
- Equivalente esférico.
- Número de colirios usados.
- PIO basal.
- Paquimetría.
- Cociente E/D papilar

4.4.3. Bloque 3: Resultados de la perimetría automatizada convencional:

Se incluyeron los siguientes datos 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 Caprioli ⁷³ (3 ó más puntos contiguos con una $p < 5\%$ ó 2 ó 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 $< 5\%$.
- Severidad del defecto glaucomatoso, según la DM. De modo que se consideró una $DM < -6\text{dB}$ como un defecto leve, DM entre -6 a -12 dB como un defecto moderado y un $DM > -12\text{dB}$, como un defecto severo.
- Diagnóstico final de la perimetría automatizada convencional. 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 25. pág 100).

- Resultado en la prueba del hemicampo glaucomatoso (*Glaucoma Hemifield Test*).
- Valor umbral en cada uno de los 52 puntos del campo visual. Fueron numerados de acuerdo a la figura 25 (pág 100).

4.4.4. Bloque 4: Parámetros de la CFNR con el *Stratus OCT*:

Para simplificar el análisis estadístico, las medidas del OCT fueron alineadas de acuerdo con la orientación del ojo derecho; de este modo, el segmento horario de las 3 horas correspondía a posición nasal; el segmento horario de las 6 horas, posición inferior; el segmento horario de las 9 horas, posición temporal y el segmento horario de las 12 horas, posición superior. Por lo tanto, en los ojos izquierdos, la posición del segmento horario de las 11 horas se transformó en la posición del segmento horario de la 1 hora, la posición de las 10 horas en la posición del segmento horario de las 2 horas, y así sucesivamente. Figura 30.

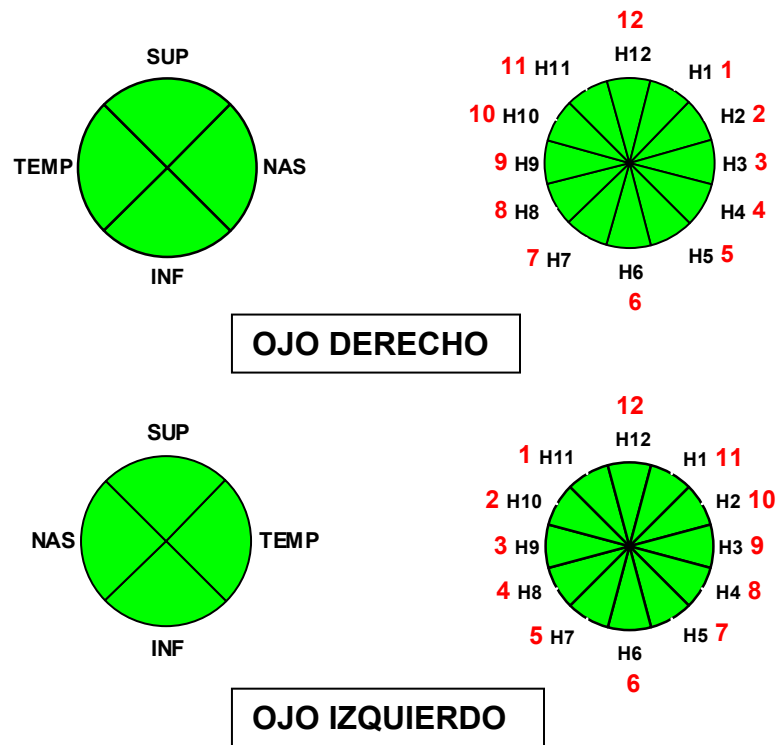


Fig. 30. Detalle de la numeración (en rojo) de los segmentos horarios (H1-H12) en la OCT según el ojo explorado.

Los parámetros de la OCT que se analizaron son:

- Espesor medio de la CFNR en cada una de las 12 posiciones horarias (30 grados por cada una de las 12 posiciones). Sentido horario para el ojo derecho. En caso de tratarse de un ojo izquierdo se utilizará el sentido antihorario.
- Espesor medio de la CFNR en cada cuadrante (superior: 46-135 grados, nasal: 136-225 grados, inferior: 226-315 grados y temporal: 316-345 grados)
- Espesor medio de la CFNR (*average thickness*).

- Codificación por color según la base normativa del software en cada segmento horario (del 1 al 12 segmentos horarios). Sentido horario para el ojo derecho.

- Codificación por color según la base normativa del software para cada cuadrante (superior, inferior, temporal, nasal).

- Codificación por color según la base normativa del software para *Avg. Thick* (espesor medio de la CFNR).

4.5. ESTADÍSTICA:

El análisis se realizó utilizando el software del programa estadístico SPSS para Windows (versión 15.0).

4.5.1. 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.

4.5.2. Estadística analítica:

Los hemicampos superiores e inferiores de la perimetría se asumieron como anatómicamente separados y por lo tanto, el análisis estadístico fue calculado para cada hemicampo individualmente.

En primer lugar, se aplicó el **test de Kolmogorov-Smirnov**, para comprobar que los datos de la muestra seguían una distribución normal.

Mediante dicho test se considera la hipótesis nula (H_0) por la que la distribución de la variable es normal, y por tanto la p debería ser mayor de 0,05. Si $p < 0,05$ se rechaza la H_0 , aceptando la hipótesis alternativa (H_1), y se considera que la distribución no se ajusta a la normalidad.

En los resultados de la perimetría, las sensibilidades umbral de cada punto del campo visual se representan en dB, que son la décima parte de una unidad logarítmica. Para trabajar con estos valores y poder compararlos con las mediciones de la CFNR que vienen expresadas en escala lineal, estos valores umbral del campo visual fueron convertidos a una escala lineal (anti-logarítmica). El estímulo blanco presentado por el perímetro Humphrey varía de intensidad en un rango de 5,1 unidades logarítmicas (51 dB), entre 0,08 y 10.000 apostilblos (asb). El valor de 0 dB se corresponde con la máxima luminosidad que el perímetro puede producir (un estímulo con intensidad de 10.000 asb), y el valor de 51 db se corresponde con el estímulo de menor intensidad (0,08 asb).¹⁶⁵ Por ejemplo, un punto con una sensibilidad de 31 dB, significa que el máximo estímulo blanco de 10.000 asb. ha tenido que ser atenuado 31 dB ó 3,1 unidades logarítmicas (o un factor de 1258) para alcanzar el valor umbral de detección. Esta operación (obtención del logaritmo inverso) se realizó de forma previa a hallar la media de los datos dentro de cada región del campo visual.

Una vez que se demostró que las variables analizadas seguían una distribución normal, se calcularon los **coeficientes de correlación de Pearson** entre los valores umbral, expresados en escala lineal, de cada punto con todos los demás puntos del mismo hemisferio.

Para continuar, se realizó un **análisis factorial** para obtener grupos de puntos umbral del campo visual relacionados entre sí. El análisis factorial es usado en la reducción de datos y clasificación en un pequeño número de “factores” capaces de explicar la mayoría de varianzas observadas en un grupo mucho mayor de variables. Este análisis se puede utilizar para seleccionar un pequeño número de variables dentro de un gran grupo de ellas, basándose en cuál de estas variables tienen la correlación mayor con los factores componentes principales de la muestra. Las variables deben ser cuantitativas, los datos deben seguir una distribución normal bivariada para cada par de variables, y las observaciones deben ser independientes.

El método de extracción para el análisis factorial utilizado en este estudio fue el denominado “componentes principales”, por el cual se asume que es posible explicar el 100% de la varianza de los datos. Se busca una combinación lineal de variables de la cual se pueda explicar la máxima varianza de dichas variables. Luego se traslada esta varianza y se busca una segunda combinación lineal que explique la máxima proporción de varianza restante y así sucesivamente.

La adecuación del muestreo para el análisis factorial se llevó a cabo mediante el estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que predice si los datos se relacionan adecuadamente con el factor.¹⁶⁶ Para continuar con el proceso de análisis factorial, es recomendable que el KMO sea superior a 0,60.

El siguiente paso, es una rotación de factores, que es una transformación de los principales factores o componentes para ajustarlos a una estructura simple. La “rotación Varimax” es la opción de rotación más común y

fue la utilizada en nuestro análisis estadístico.^{166, 167} La “rotación Varimax” es una rotación ortogonal de los principales factores para maximizar la varianza de la carga o la puntuación de un factor sobre todas las variables de la matriz factorial. Cada factor tenderá a tener más o menos puntuación para cada variable en particular. Esta matriz factorial rotacional permite a cada variable ser asignada a un factor. Cada uno de los valores umbral de cada punto del campo visual, fue numerado y considerado como una variable para el análisis factorial (Fig.25. Pág 100).

Se realizaron dos análisis factoriales independientes. El primero incluyó los puntos del hemisferio superior (1 al 26) (Fig.25. Pág 100), y el segundo incluyó los puntos del hemisferio inferior (27 al 52) (Fig.25. Pág 100). Se fijó el máximo número de factores como 6 y la mínima varianza total como 85%.

Por último, se calcularon los **coeficientes de correlación de Pearson** entre la media del espesor de la CFNR en cada segmento horario obtenida mediante la OCT y la media de sensibilidad (en escala lineal) de cada región del campo visual.

Las mayores correlaciones entre el espesor de la CFNR y sus correspondientes regiones del campo visual, se utilizaron para trazar un mapa que determine de forma objetiva la relación entre estructura y función en el glaucoma.

5. RESULTADOS

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Un total de 110 pacientes glaucomatosos fueron prospectivamente preseleccionados para el estudio. Dos de los pacientes, no aportaron el consentimiento informado y otros cuatro pacientes no completaron el protocolo exploratorio; por lo que estos 6 sujetos fueron excluidos de los análisis posteriores. De modo que finalmente, un total de 104 ojos de pacientes de origen caucásico fueron incluidos en el estudio. 81 con glaucoma primario de ángulo abierto, 20 con glaucoma pseudoexfoliativo y 3 con glaucoma pigmentario.

59 (56,73%) de los pacientes estudiados fueron mujeres y 45 varones (43,27%), $p=0,071$.

5.1.1. Datos Demográficos

Las características clínicas de nuestra población a estudio, se resumen en la tabla 3.

	RANGO	MEDIA	D.E.
EDAD (Años)	39 - 75	64,6	9,3
MAVC (Snellen)	0,7 - 1	0,83	0,12
PIO (mmHg)	22 - 40	24,7	3,5
E/D	0,5 – 0,9	0,71	0,19
Paquimetría (μm)	487 - 624	541,6	35,4
DM PA (dB)	-18,70 a -0,02	-6,41	5,98
DSM PA (dB)	0,94 – 12,61	5,02	3,57

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de la población de estudio.

DE: Desviación estándar. **MAVC:** Mejor AV corregida. **PIO:** presión intraocular basal (sin tratamiento). **E/D:** cociente excavación-disco en estereofotografías. **DM PA:** Desviación media en la Perimetria automatizada. **DSM PA:** Desviación estándar patrón en la Perimetria automatizada.

- La edad de los pacientes presentó un rango de 39 a 75 años, con una media de $64,6 \pm 9,3$ años.

- En cuanto a la agudeza visual, la MAVC se mantuvo en un rango de 0,7 a la unidad, medida con la escala de Snellen. Con una media de $0,83 \pm 0,12$.

- En la paquimetría se obtuvieron valores para el espesor corneal central en el rango de 487 a 624 μm , con una media calculada de $541,6 \pm 35,4 \mu\text{m}$.

- En cuanto a los valores en decibelios de la perimetría automatizada, el rango de la DM resultó de -18,70 dB a -0,02 dB, con una media de $-6,41 \text{ dB} \pm 5,98$. Los valores de la DSM se distribuyeron entre un rango de 0,94 a 12,61 con una media de 5,02.

5.1.2. Descriptivos de los puntos en la Perimetría automatizada

De los 104 ojos estudiados, 97 tenían una perimetria automatizada anormal y los 7 restantes no coincidieron con los criterios de anormalidad descritos en la sección de *Métodos*. Sin embargo, estos criterios ofrecieron una sensibilidad de 93,2% para detectar las papilas glaucomatosas en la perimetria.

De acuerdo con la escala *Hodapp-Parrish-Anderson*,¹⁶⁸ el estudio incluyó principalmente pacientes con glaucoma leve o moderado (promedio de DM: $-6,4 \pm 6,0 \text{ dB}$; DSM: $5,0 \pm 3,6 \text{ dB}$)

En la tabla 4 y gráfico 1, se muestran la media y desviación estándar de los valores umbral de sensibilidad (en dB), de cada punto de la perimetría automatizada convencional.

			17,77 ± 8,56	18,23 ± 8,05	16,36 ± 8,70	16,45 ± 8,45		
		19,59 ± 9,11	21,50 ± 8,02	21,11 ± 8,35	20,08 ± 8,30	19,89 ± 8,50	19,81 ± 7,41	
	17,67 ± 9,91	21,09 ± 9,05	23,84 ± 8,48	23,16 ± 8,88	21,33 ± 9,35	22,77 ± 7,74	21,84 ± 8,20	19,92 ± 9,03
14,44 ± 10,11	18,61 ± 10,05	22,16 ± 9,86	23,48 ± 10,16	24,88 ± 9,85	25,69 ± 8,89	22,95 ± 9,43		22,36 ± 7,45
16,28 ± 8,89	20,78 ± 9,03	23,83 ± 9,00	25,45 ± 9,08	27,78 ± 7,12	28,67 ± 5,19	26,78 ± 5,37		23,13 ± 7,51
	20,25 ± 8,44	22,77 ± 8,99	25,36 ± 8,24	24,81 ± 8,77	25,11 ± 9,14	24,33 ± 7,97	23,91 ± 6,61	22,75 ± 7,70
		22,39 ± 8,19	22,81 ± 8,70	23,28 ± 8,04	23,73 ± 7,98	24,66 ± 6,33	22,75 ± 7,25	
			20,05 ± 8,49	21,69 ± 7,91	22,86 ± 7,56	22,88 ± 7,43		

Tabla 4. Media y desviación estándar de los valores umbral de sensibilidad (en dB) de los puntos de la perimetría automatizada convencional 24.2. En rojo: los puntos de mayor sensibilidad.

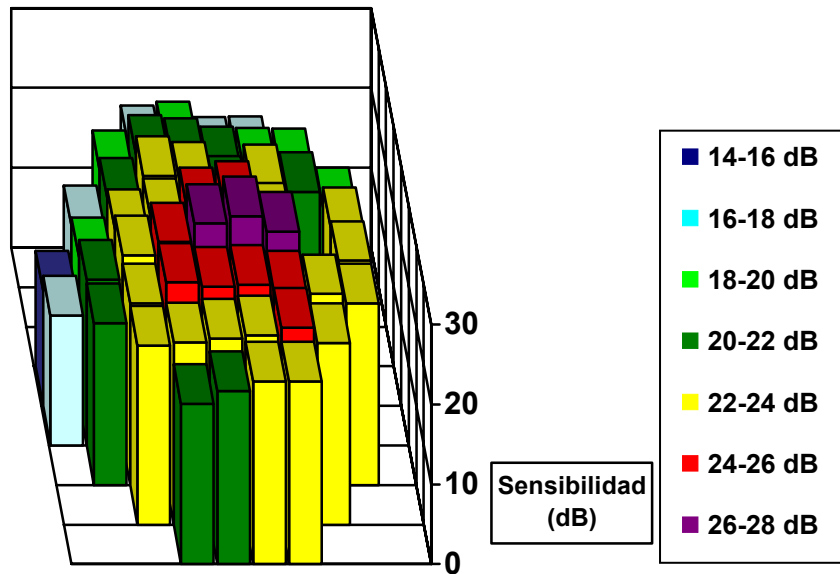


Gráfico 1. Representación de la media de los valores umbral de sensibilidad (en dB) de cada punto de la perimetría automatizada convencional Sita-Standard 24.2.

En la tabla 5 se muestra el valor umbral máximo de sensibilidad en dB de cada punto en la perimetría automatizada.

			29	29	29	29		
		30	31	30	31	31	29	
	30	33	33	33	32	31	32	31
29	31	33	35	33	34	34		31
28	32	34	33	35	35	34		32
	30	33	34	33	33	33	31	32
		33	33	32	34	33	32	
			32	31	34	33		

Tabla 5. Valor umbral de sensibilidad máximo (en dB) de cada punto de la perimetría automatizada convencional 24.2

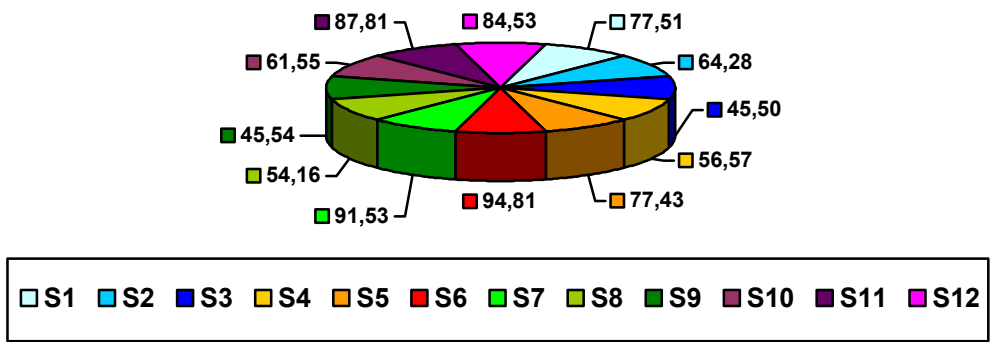
5.1.3. Descriptivos del espesor de la CFNR medidos por la OCT

La tabla 6 muestra los valores del espesor (mínimo, máximo, media y desviación estándar) de la CFNR de los pacientes en estudio medidos mediante la OCT.

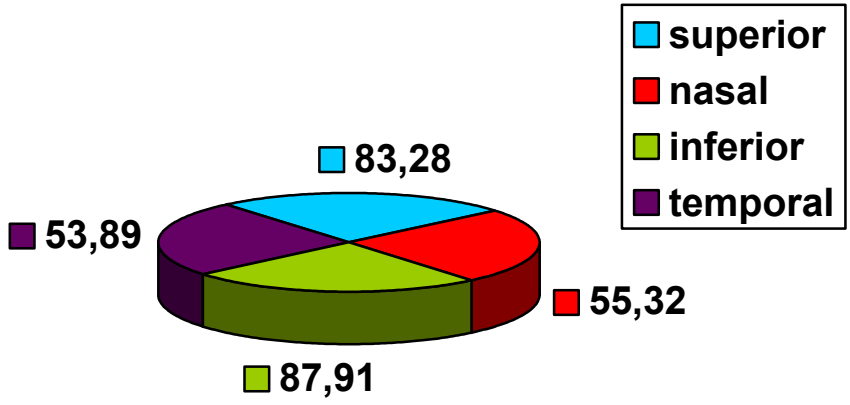
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
S1	19	120	77,51	23,17
S2	21	109	64,28	17,35
S3	12	88	45,50	13,07
S4	24	94	56,57	13,38
S5	30	132	77,43	20,79
S6	33	157	94,81	29,68
S7	28	163	91,53	35,39
S8	26	96	54,16	17,92
S9	22	83	45,54	11,07
S10	20	128	61,55	18,90
S11	31	159	87,81	29,64
S12	24	149	84,53	31,17
Superior	40	140	83,28	23,77
Inferior	36	138	87,91	24,93
Nasal	28	97	55,32	11,91
Temporal	24	84	53,89	12,90
Espesor medio	39,05	99,17	70,216	13,56

Tabla 6. Espesor (μm) de la CFNR: Cada segmento horario (S1-S12), por sectores (superior, inferior, nasal, temporal) y espesor medio.

En las gráficas 2 y 3 se muestran la media del espesor (en μm) de la CFNR de cada segmento horario y por cuadrantes, respectivamente, medidos con la OCT.

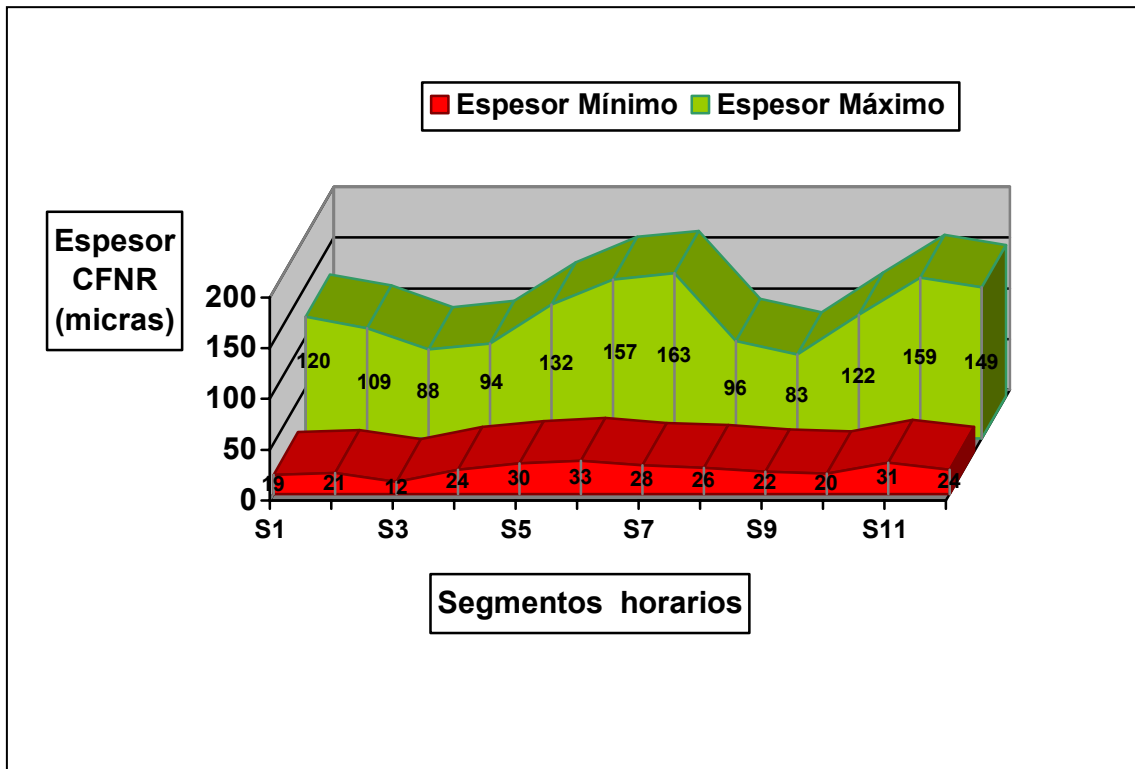


Gráfica 2. Representación de la media del espesor (en μm) de la CFNR en cada segmento horario, medido por el Stratus OCT 3000.

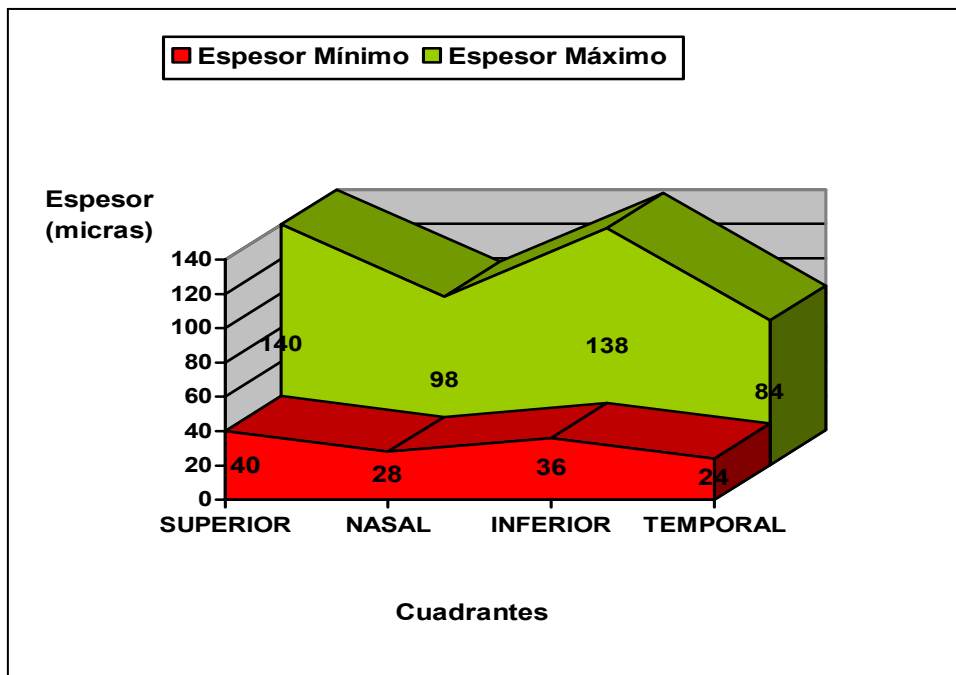


Gráfica 3. Representación de la media del espesor (en μm) de la CFNR por cuadrantes (superior, nasal, inferior, temporal), medido por el Stratus OCT 3000.

En las gráficas 4 y 5, se presentan los valores máximos y mínimos del espesor (en μm) de la CFNR peripapilar, representando el patrón en “doble joroba” típico de esta zona de la CFNR; de cada segmento horario y por cuadrantes, respectivamente.



Gráfica 4. Espesor máximo y mínimo de la CFNR (en μm) de cada segmento horario.



Gráfica 5. Espesor máximo y mínimo de la CFNR (en μm) de cada cuadrante de la CFNR peripapilar (superior, nasal, inferior, temporal).

5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

El test de Kolgomorov-Smirnov confirmó que todas las variables analizadas en este estudio seguían una distribución normal.

5.2.1. Correlación entre los puntos de la perimetría automatizada

Dada la distribución normal de las variables a estudio, se calculó mediante el coeficiente de correlación de Pearson el grado de relación que existía entre cada punto de sensibilidad umbral de la perimetría automatizada y cada uno de los puntos restantes del mismo hemicampo.

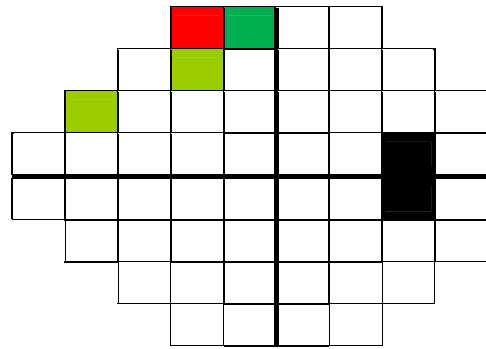
De esta forma, se obtuvieron unos mapas de correlación entre puntos de un mismo hemicampo que se presentan a continuación.

Para la interpretación de dichos mapas, se utilizó un código de colores, de modo que el punto evaluado fue marcado en color rojo, el punto con mayor grado de correlación con dicho punto evaluado, en verde oscuro y el resto de puntos del mismo hemicampo con una relación $r \geq 0,65$ fueron marcados en verde claro.

Los valores de correlación del hemicampo contrario fueron calculados, aunque no se utilizaron para el estudio, ya que como se ha comentado anteriormente, cada hemicampo fue considerado de forma independiente.

1	0,811	0,647	0,577				
0,638	0,690	0,485	0,625	0,519	0,522		
0,691	0,546	0,502	0,629	0,519	0,628	0,616	0,570
0,635	0,624	0,598	0,537	0,532	0,482	0,559	0,491
0,523	0,531	0,595	0,493	0,413	0,370	0,456	0,497
0,474	0,477	0,380	0,472	0,303	0,318	0,364	0,499
0,321	0,510	0,503	0,204	0,149	0,382		
0,462	0,494	0,278	0,512				

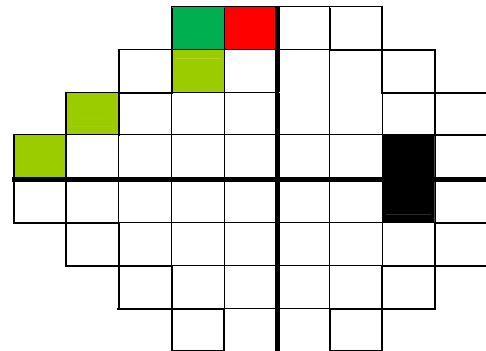
Punto 1



Punto 1

0,811	1	0,564	0,604				
0,649	0,666	0,577	0,541	0,486	0,521		
0,686	0,577	0,576	0,575	0,609	0,603	0,546	0,477
0,667	0,644	0,555	0,485	0,438	0,481	0,464	0,529
0,593	0,627	0,566	0,451	0,340	0,473	0,458	0,486
0,554	0,550	0,390	0,448	0,417	0,323	0,375	0,488
0,396	0,567	0,568	0,256	0,165	0,507		
0,430	0,463	0,215	0,366				

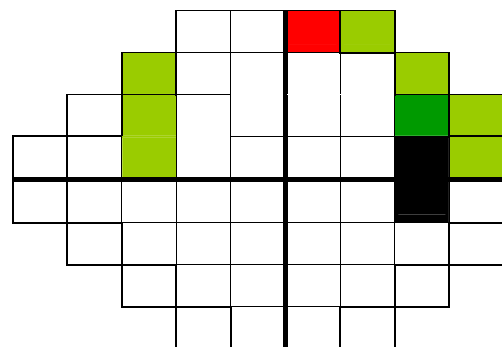
Punto 2



Punto 2

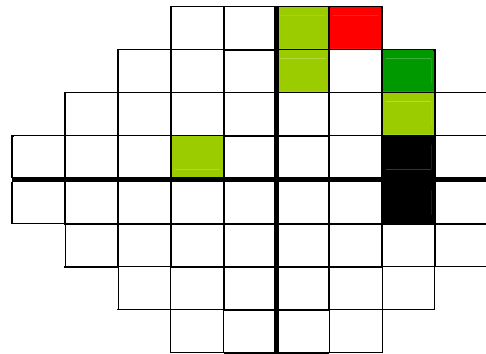
0,647	0,564	1	0,704				
0,700	0,648	0,579	0,627	0,590	0,718		
0,456	0,655	0,477	0,632	0,551	0,590	0,783	0,654
0,428	0,591	0,683	0,630	0,591	0,593	0,492	0,689
0,431	0,564	0,700	0,565	0,513	0,520	0,453	0,587
0,515	0,529	0,391	0,491	0,304	0,233	0,371	0,490
0,316	0,392	0,368	0,327	0,363	0,513		
0,515	0,499	0,262	0,550				

Punto 3



Punto 3

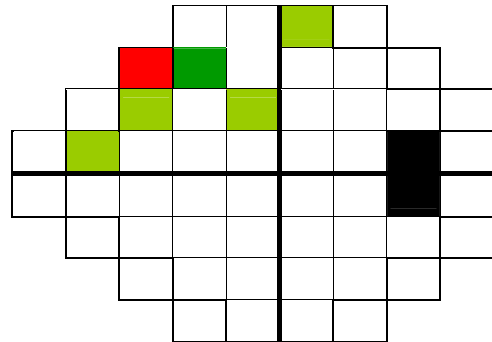
0,577 0,604	0,704 1
0,567 0,649 0,522	0,672 0,607 0,769
0,592 0,444 0,423 0,553	0,616 0,619 0,652 0,644
0,400 0,537 0,577 0,657 0,446	0,551 0,494 0,641
0,331 0,418 0,493 0,391 0,381	0,427 0,495 0,589
0,382 0,448 0,352 0,459	0,311 0,377 0,437 0,577
0,293 0,319 0,330	0,266 0,287 0,563
0,397 0,513	0,221 0,559



Punto 4

Punto 4

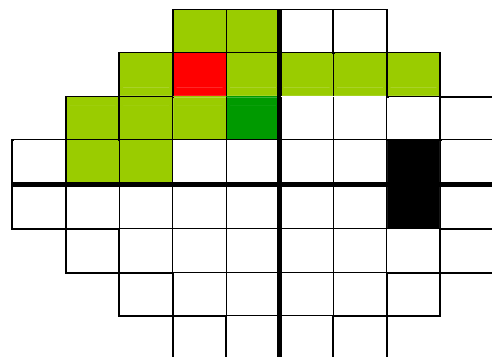
0,638 0,649	0,700 0,567
1 0,729 0,643	0,557 0,525 0,641
0,587 0,662 0,603 0,682	0,593 0,611 0,603 0,589
0,577 0,697 0,649 0,586 0,487	0,458 0,350 0,468
0,618 0,665 0,640 0,444 0,408	0,441 0,342 0,431
0,656 0,617 0,499 0,487	0,279 0,280 0,336 0,311
0,449 0,602 0,450	0,276 0,249 0,394
0,576 0,578	0,265 0,409



Punto 5

Punto 5

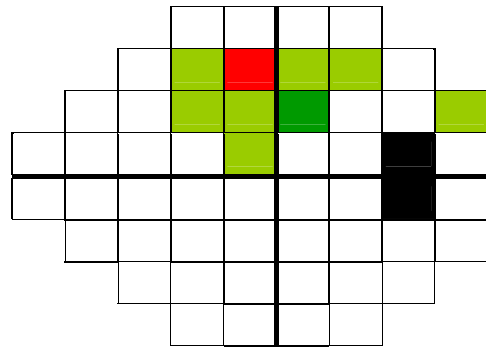
0,690 0,666	0,648 0,649
0,729 1 0,706	0,734 0,658 0,683
0,668 0,674 0,661 0,787	0,630 0,633 0,645 0,565
0,637 0,741 0,717 0,602 0,637	0,575 0,577 0,644
0,547 0,613 0,624 0,518 0,375	0,565 0,572 0,624
0,533 0,636 0,509 0,630	0,480 0,388 0,449 0,545
0,440 0,628 0,519	0,466 0,409 0,627
0,470 0,510	0,469 0,569



Punto 6

Punto 6

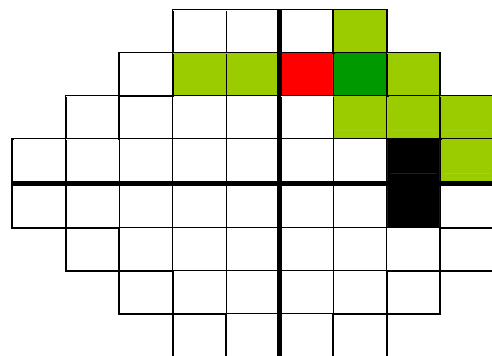
0,485 0,577	0,579 0,522
0,643 0,706 1	0,720 0,701 0,644
0,500 0,644 0,651 0,662	0,794 0,581 0,637 0,654
0,460 0,618 0,555 0,534 0,660	0,612 0,482 0,637
0,577 0,538 0,581 0,555 0,451	0,576 0,563 0,559
0,592 0,603 0,406 0,574	0,496 0,343 0,450 0,502
0,500 0,564 0,475	0,356 0,395 0,525
0,460 0,523	0,398 0,375



Punto 7

Punto 7

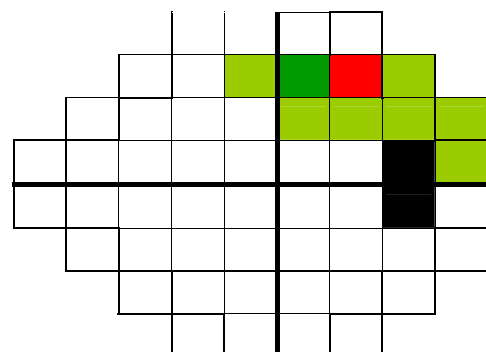
0,625 0,541	0,627 0,672
0,557 0,734 0,720	1 0,810 0,655
0,510 0,466 0,436 0,572	0,634 0,689 0,712 0,668
0,370 0,526 0,567 0,543 0,566	0,467 0,563 0,651
0,347 0,399 0,526 0,572 0,418	0,510 0,614 0,678
0,371 0,558 0,424 0,586	0,495 0,418 0,473 0,612
0,476 0,539 0,465	0,497 0,373 0,601
0,447 0,578	0,525 0,562



Punto 8

Punto 8

0,519 0,486	0,590 0,607
0,525 0,658 0,701	0,810 1 0,732
0,402 0,451 0,501 0,569	0,738 0,758 0,697 0,682
0,368 0,532 0,503 0,519 0,575	0,517 0,592 0,691
0,407 0,394 0,452 0,469 0,352	0,429 0,665 0,630
0,354 0,454 0,328 0,498	0,430 0,408 0,458 0,586
0,409 0,480 0,423	0,404 0,293 0,483
0,444 0,512	0,419 0,428

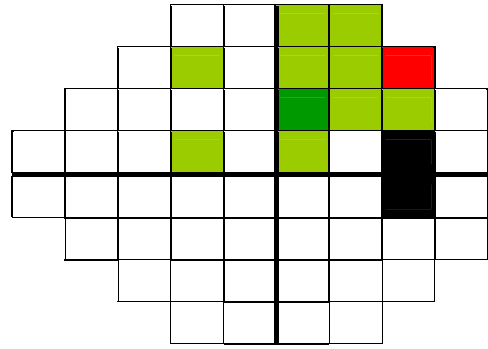


Punto 9

Punto 9

0,522 0,521	0,718 0,769
0,641 0,683 0,644	0,655 0,732 1
0,544 0,590 0,557 0,649	0,771 0,696 0,688 0,600
0,453 0,617 0,615 0,679 0,638	0,655 0,594 0,641
0,438 0,548 0,576 0,489 0,431	0,543 0,540 0,533
0,543 0,537 0,448 0,618	0,463 0,403 0,421 0,468
0,418 0,503 0,445	0,407 0,375 0,535
0,421 0,510	0,294 0,491

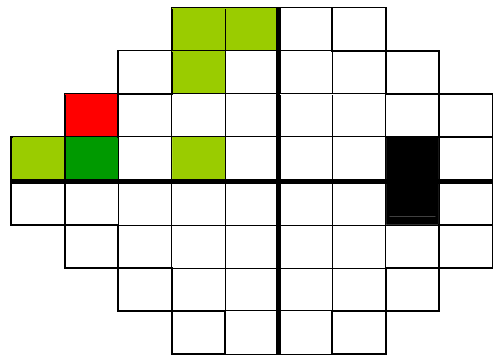
Punto 10



Punto 10

0,691 0,686	0,456 0,592
0,587 0,668 0,500	0,510 0,402 0,544
1 0,585 0,499 0,613	0,533 0,466 0,459 0,275
0,779 0,788 0,601 0,678 0,467	0,542 0,567 0,391
0,498 0,531 0,519 0,329 0,301	0,466 0,423 0,347
0,568 0,473 0,472 0,430	0,438 0,370 0,258 0,361
0,330 0,458 0,525	0,204 0,115 0,352
0,353 0,395	0,186 0,425

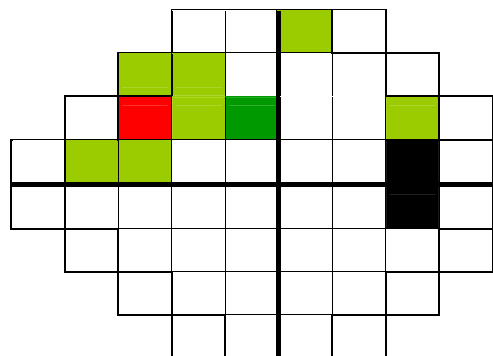
Punto 11



Punto 11

0,546 0,577	0,655 0,444
0,662 0,674 0,644	0,466 0,451 0,590
0,585 1 0,696 0,800	0,540 0,574 0,682 0,388
0,618 0,714 0,798 0,599 0,581	0,588 0,641 0,514
0,562 0,674 0,621 0,486 0,545	0,624 0,433 0,462
0,541 0,646 0,557 0,575	0,483 0,419 0,365 0,331
0,393 0,584 0,642	0,518 0,554 0,394
0,420 0,522	0,317 0,408

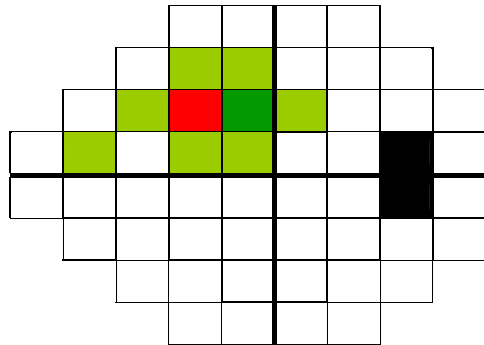
Punto 12



Punto 12

0,502	0,576	0,477	0,423				
0,603	0,661	0,651	0,436	0,501	0,557		
0,499	0,696	1	0,812	0,694	0,617	0,536	0,408
0,578	0,666	0,636	0,684	0,685	0,609	0,583	0,416
0,589	0,622	0,612	0,506	0,495	0,503	0,532	0,536
0,596	0,570	0,500	0,528	0,554	0,533	0,420	0,332
0,509	0,632	0,650	0,401	0,465	0,493		
0,488	0,530	0,454	0,375				

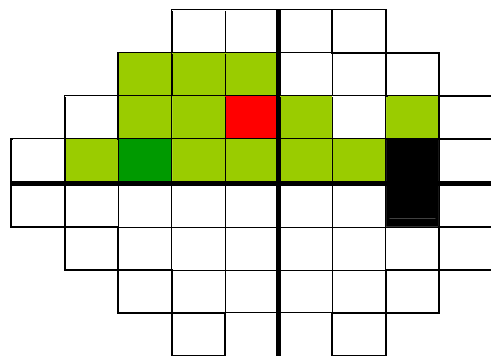
Punto 13



Punto 13

0,629	0,575	0,632	0,553				
0,682	0,787	0,662	0,572	0,569	0,649		
0,613	0,800	0,812	1	0,696	0,638	0,682	0,534
0,647	0,740	0,818	0,723	0,693	0,722	0,729	0,507
0,572	0,602	0,634	0,547	0,524	0,539	0,552	0,628
0,500	0,634	0,597	0,592	0,531	0,457	0,404	0,408
0,552	0,620	0,647	0,482	0,537	0,499		
0,669	0,606	0,448	0,533				

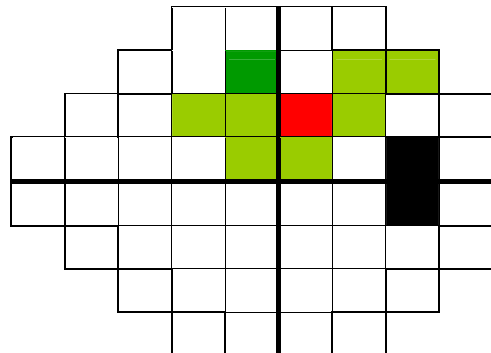
Punto 14



Punto 14

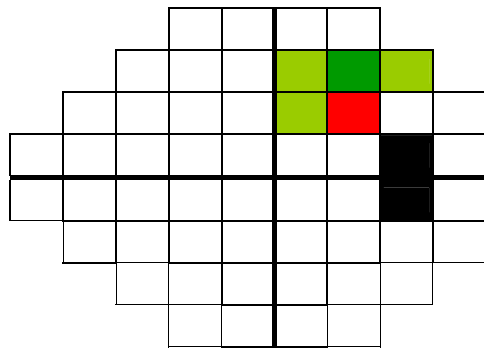
0,519	0,609	0,551	0,616				
0,593	0,630	0,794	0,634	0,738	0,771		
0,533	0,540	0,694	0,696	1	0,662	0,584	0,629
0,530	0,626	0,503	0,639	0,699	0,731	0,569	0,648
0,499	0,570	0,589	0,622	0,463	0,555	0,671	0,560
0,541	0,571	0,455	0,601	0,577	0,409	0,432	0,531
0,543	0,549	0,561	0,270	0,283	0,520		
0,474	0,443	0,281	0,313				

Punto 15



Punto 15

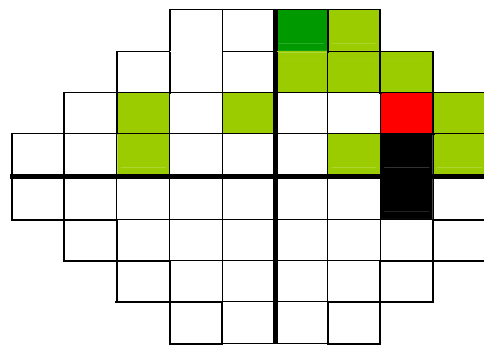
0,628 0,603	0,590 0,619
0,611 0,633 0,581	0,689 0,758 0,696
0,466 0,574 0,617 0,638	0,662 1 0,648 0,507
0,455 0,544 0,530 0,512 0,525	0,493 0,634 0,557
0,452 0,566 0,551 0,446 0,442	0,487 0,609 0,606
0,490 0,582 0,501 0,577	0,402 0,592 0,491 0,462
0,458 0,567 0,540	0,348 0,315 0,484
0,448 0,546	0,372 0,522



Punto 16

Punto 16

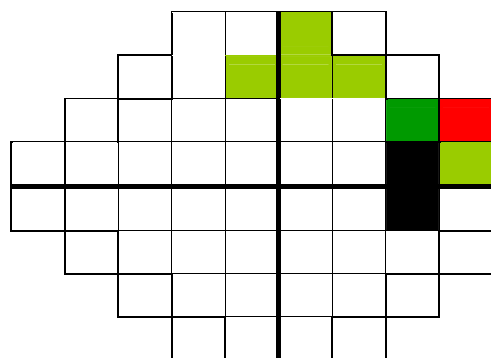
0,616 0,546	0,783 0,652
0,603 0,645 0,637	0,712 0,697 0,688
0,459 0,682 0,536 0,682	0,584 0,648 1 0,729
0,465 0,597 0,718 0,617 0,611	0,622 0,687 0,763
0,446 0,446 0,542 0,550 0,512	0,514 0,610 0,669
0,405 0,498 0,316 0,559	0,423 0,331 0,414 0,501
0,304 0,487 0,410	0,488 0,478 0,516
0,556 0,614	0,469 0,618



Punto 17

Punto 17

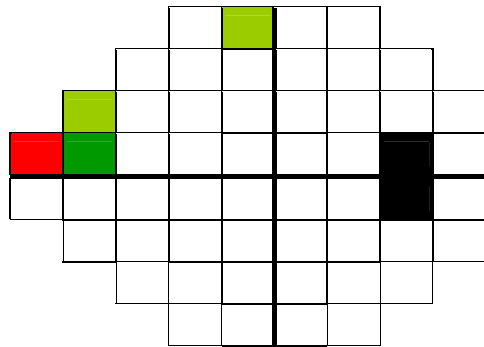
0,570 0,477	0,654 0,644
0,589 0,565 0,654	0,668 0,682 0,600
0,275 0,388 0,408 0,534	0,629 0,507 0,729 1
0,297 0,395 0,482 0,442 0,533	0,481 0,457 0,704
0,454 0,320 0,412 0,498 0,427	0,315 0,532 0,641
0,295 0,362 0,185 0,389	0,230 0,160 0,407 0,593
0,268 0,391 0,246	0,244 0,326 0,454
0,525 0,511	0,391 0,503



Punto 18

Punto 18

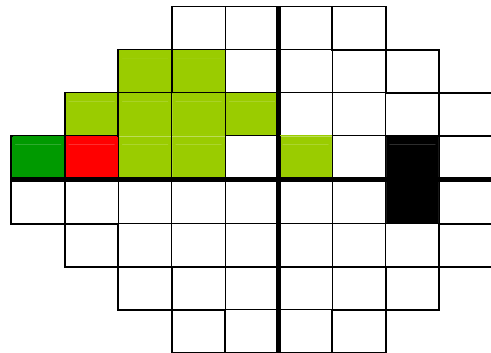
	0,635	0,667	0,428	0,400				
	0,577	0,637	0,460	0,370	0,368	0,453		
	0,779	0,618	0,578	0,647	0,530	0,455	0,465	0,297
1	0,842	0,642	0,485	0,476	0,503	0,616		0,464
0,702	0,719	0,608	0,420	0,400	0,549	0,522		0,427
	0,622	0,505	0,471	0,467	0,402	0,343	0,328	0,375
	0,504	0,633	0,590	0,191	0,201	0,476		
	0,499	0,369	0,352	0,460				



Punto 19

Punto 19

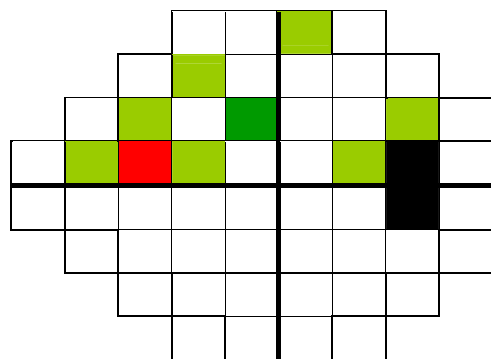
	0,624	0,644	0,591	0,537				
	0,697	0,741	0,618	0,526	0,532	0,617		
	0,788	0,714	0,666	0,740	0,626	0,544	0,597	0,395
0,842	1	0,796	0,686	0,601	0,668	0,627		0,558
0,660	0,740	0,711	0,516	0,455	0,634	0,523		0,519
	0,727	0,629	0,563	0,551	0,457	0,401	0,398	0,407
	0,535	0,639	0,518	0,325	0,341	0,523		
	0,483	0,451	0,362	0,458				



Punto 20

Punto 20

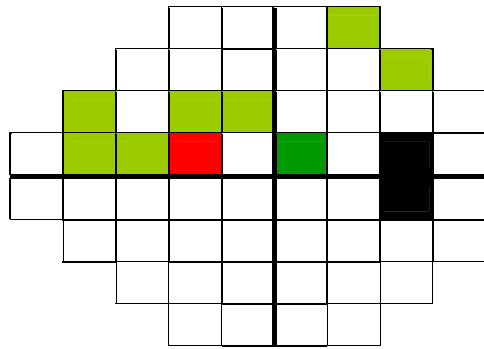
	0,598	0,555	0,683	0,577				
	0,649	0,717	0,555	0,567	0,503	0,615		
	0,601	0,798	0,636	0,818	0,503	0,530	0,718	0,482
0,642	0,796	1	0,661	0,642	0,629	0,692		0,552
0,541	0,610	0,603	0,506	0,476	0,585	0,485		0,569
	0,483	0,592	0,578	0,497	0,415	0,396	0,409	0,416
	0,457	0,546	0,474	0,542	0,579	0,517		
	0,553	0,578	0,419	0,549				



Punto 21

Punto 21

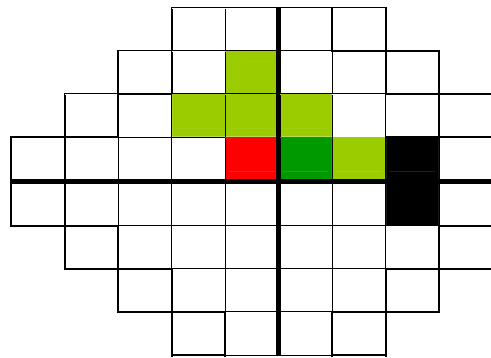
0,537 0,485	0,630 0,657
0,586 0,602 0,534	0,543 0,519 0,679
0,678 0,599 0,684 0,723	0,639 0,512 0,617 0,442
0,485 0,686 0,661 1	0,649 0,733 0,555 0,476
0,354 0,475 0,612 0,563 0,513	0,476 0,496 0,577
0,571 0,535 0,449 0,522	0,588 0,470 0,390 0,447
0,434 0,439 0,520	0,448 0,432 0,464
0,478 0,565	0,358 0,464



Punto 22

Punto 22

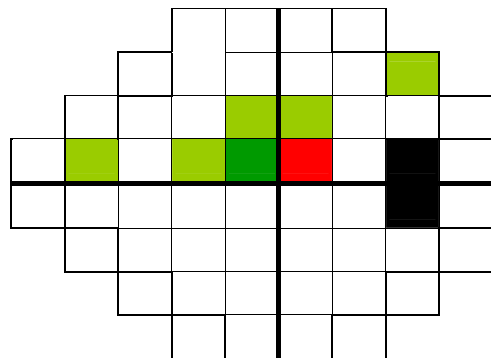
0,532 0,438	0,591 0,446
0,487 0,637 0,660	0,566 0,575 0,638
0,467 0,581 0,685 0,693	0,699 0,525 0,611 0,533
0,476 0,601 0,642 0,649 1	0,740 0,662 0,595
0,429 0,518 0,646 0,669 0,541	0,523 0,642 0,573
0,479 0,504 0,419 0,618	0,581 0,361 0,337 0,508
0,396 0,513 0,479	0,366 0,450 0,479
0,453 0,435	0,407 0,475



Punto 23

Punto 23

0,482 0,481	0,593 0,551
0,458 0,575 0,612	0,467 0,517 0,655
0,542 0,588 0,609 0,722	0,731 0,493 0,622 0,481
0,503 0,668 0,629 0,733 0,740	1 0,644 0,573
0,453 0,516 0,608 0,582 0,569	0,597 0,563 0,615
0,484 0,535 0,428 0,569	0,556 0,335 0,474 0,493
0,400 0,396 0,423	0,297 0,404 0,506
0,484 0,385	0,297 0,436

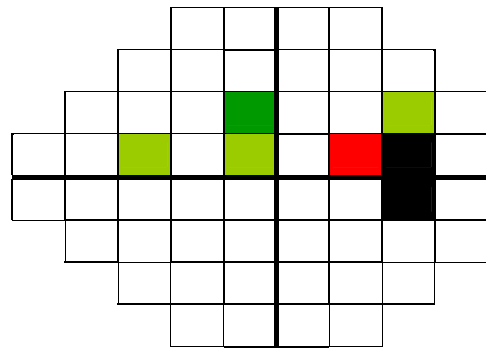


Punto 24

Punto 24

0,559	0,464	0,492	0,494				
0,350	0,577	0,482	0,563	0,592	0,594		
0,567	0,641	0,583	0,729	0,569	0,634	0,687	0,457
0,616	0,627	0,692	0,555	0,662	0,644	1	0,563
0,505	0,469	0,457	0,460	0,541	0,536	0,710	0,598
0,338	0,428	0,442	0,545	0,530	0,549	0,432	0,498
0,391	0,558	0,565	0,468	0,484	0,501		
0,475	0,495	0,488	0,583				

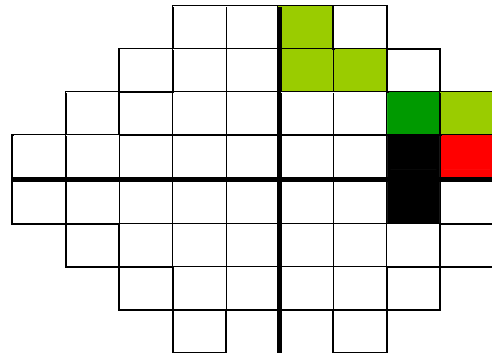
Punto 25



Punto 25

0,491	0,529	0,689	0,641				
0,468	0,644	0,637	0,651	0,691	0,641		
0,391	0,514	0,416	0,507	0,648	0,557	0,763	0,704
0,464	0,558	0,552	0,476	0,595	0,573	0,563	1
0,396	0,477	0,517	0,551	0,417	0,553	0,669	0,746
0,413	0,454	0,248	0,520	0,428	0,286	0,556	0,736
0,261	0,415	0,299	0,367	0,424	0,645		
0,416	0,397	0,391	0,546				

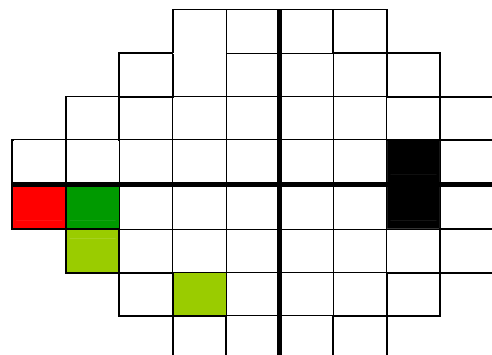
Punto 26



Punto 26

0,523	0,593	0,431	0,331				
0,618	0,547	0,577	0,347	0,407	0,438		
0,498	0,562	0,589	0,572	0,499	0,452	0,446	0,454
0,702	0,660	0,541	0,354	0,429	0,453	0,505	0,396
1	0,788	0,615	0,412	0,546	0,577	0,499	0,488
0,686	0,550	0,482	0,576	0,327	0,419	0,507	0,390
0,510	0,728	0,530	0,210	0,344	0,527		
0,542	0,567	0,487	0,538				

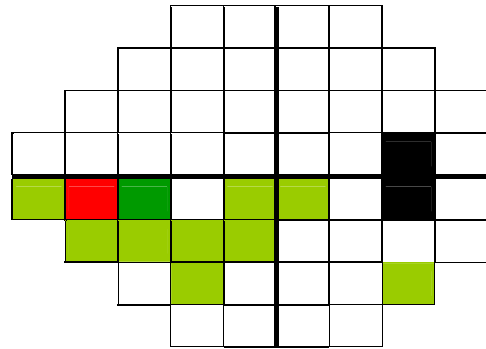
Punto 27



Punto 27

		0,531	0,627		0,564	0,418			
		0,665	0,613	0,538	0,399	0,394	0,548		
		0,531	0,674	0,622	0,602	0,570	0,566	0,446	0,320
		0,719	0,740	0,610	0,475	0,518	0,516	0,469	0,477
0,788	1	0,844	0,610	0,656	0,763	0,562		0,514	
		0,766	0,758	0,701	0,722	0,500	0,561	0,585	0,450
		0,648	0,775	0,645	0,292	0,432	0,662		
		0,496	0,506		0,418	0,514			

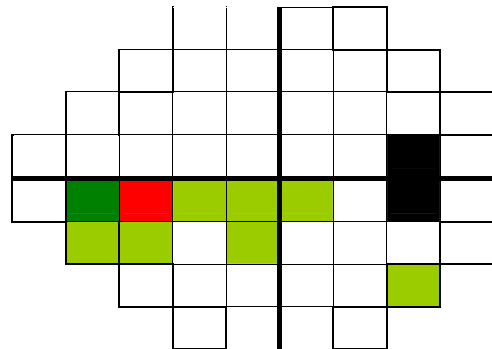
Punto 28



Punto 28

		0,595	0,566		0,700	0,493			
		0,640	0,624	0,581	0,526	0,452	0,576		
		0,519	0,621	0,612	0,634	0,589	0,551	0,542	0,412
		0,608	0,711	0,603	0,612	0,646	0,608	0,457	0,517
0,615	0,844	1	0,724	0,672	0,730	0,599		0,609	
		0,744	0,718	0,649	0,755	0,559	0,507	0,520	0,451
		0,616	0,637	0,597	0,259	0,382	0,665		
		0,565	0,559		0,405	0,564			

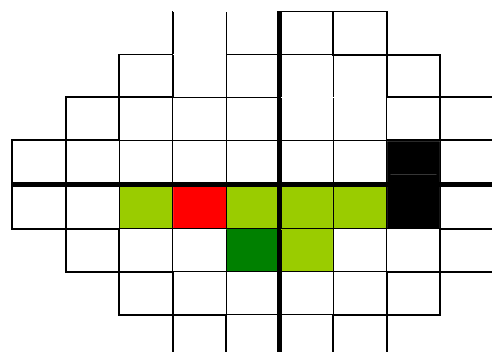
Punto 29



Punto 29

		0,493	0,451		0,565	0,391			
		0,444	0,518	0,555	0,572	0,469	0,489		
		0,329	0,486	0,506	0,547	0,622	0,446	0,550	0,498
		0,420	0,516	0,506	0,563	0,669	0,582	0,460	0,551
0,412	0,610	0,724	1	0,722	0,676	0,680		0,633	
		0,562	0,566	0,519	0,739	0,683	0,410	0,503	0,563
		0,569	0,595	0,607	0,474	0,503	0,608		
		0,454	0,463		0,535	0,501			

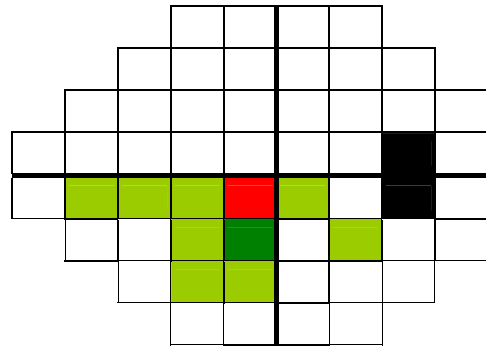
Punto 30



Punto 30

0,413 0,340	0,513 0,381
0,408 0,375 0,451	0,418 0,352 0,431
0,301 0,545 0,495 0,524	0,463 0,442 0,512 0,427
0,400 0,455 0,476 0,513 0,541	0,569 0,541 0,417
0,546 0,656 0,672 0,722 1	0,655 0,645 0,596
0,554 0,629 0,658 0,753	0,580 0,657 0,623 0,521
0,558 0,668 0,660	0,380 0,568 0,605
0,521 0,629	0,561 0,644

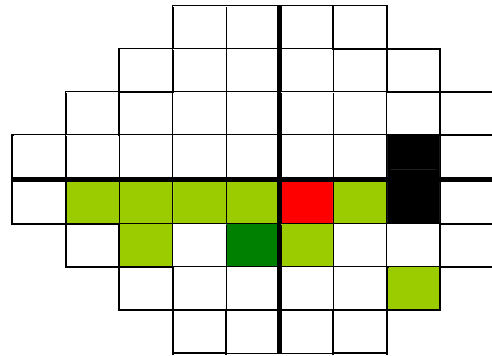
Punto 31



Punto 31

0,370 0,473	0,520 0,427
0,441 0,565 0,576	0,510 0,429 0,543
0,466 0,624 0,503 0,539	0,555 0,487 0,514 0,315
0,549 0,634 0,585 0,476 0,523	0,597 0,536 0,553
0,577 0,763 0,730 0,676 0,655	1 0,682 0,642
0,605 0,712 0,633 0,778	0,713 0,542 0,618 0,511
0,580 0,622 0,564	0,440 0,470 0,686
0,484 0,502	0,504 0,552

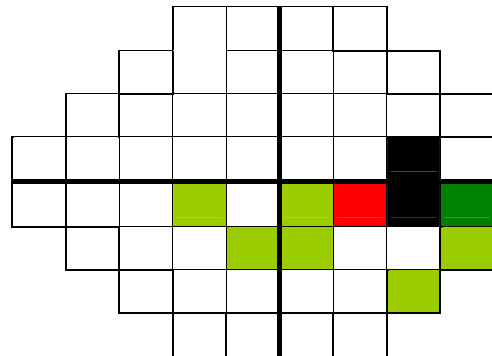
Punto 32



Punto 32

0,456 0,458	0,453 0,495
0,342 0,572 0,563	0,614 0,665 0,540
0,423 0,433 0,532 0,552	0,671 0,609 0,610 0,532
0,522 0,523 0,485 0,496 0,642	0,563 0,710 0,669
0,499 0,562 0,599 0,680 0,645	0,682 1 0,713
0,416 0,515 0,444 0,703	0,652 0,582 0,576 0,677
0,454 0,603 0,539	0,357 0,397 0,699
0,503 0,537	0,559 0,646

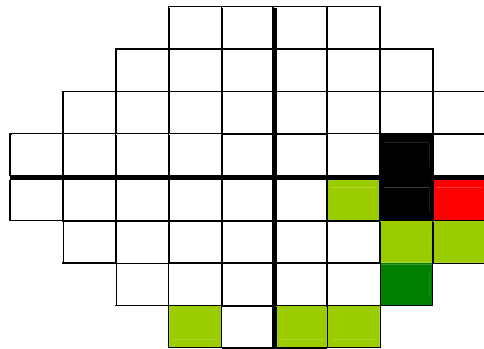
Punto 33



Punto 33

0,497 0,486	0,587 0,589	
0,431 0,624 0,559	0,678 0,630 0,533	
0,347 0,462 0,536 0,628	0,560 0,606 0,669 0,641	
0,427 0,519 0,569 0,577 0,573	0,615 0,598	0,746
0,488 0,514 0,609 0,633 0,596	0,642 0,713	1
0,451 0,633 0,453 0,625	0,597 0,507 0,674 0,726	
0,536 0,551 0,458	0,472 0,578 0,771	
0,706 0,634	0,705 0,733	

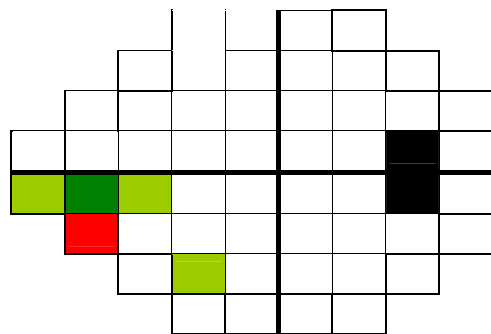
Punto 34



Punto 34

0,474 0,554	0,515 0,382	
0,656 0,533 0,592	0,371 0,354 0,543	
0,568 0,541 0,596 0,500	0,541 0,490 0,405 0,295	
0,622 0,727 0,483 0,571 0,479	0,484 0,338	0,413
0,686 0,766 0,744 0,562 0,554	0,605 0,416	0,451
1 0,636 0,581 0,640	0,456 0,459 0,434 0,336	
0,633 0,711 0,574	0,292 0,323 0,533	
0,433 0,552	0,453 0,485	

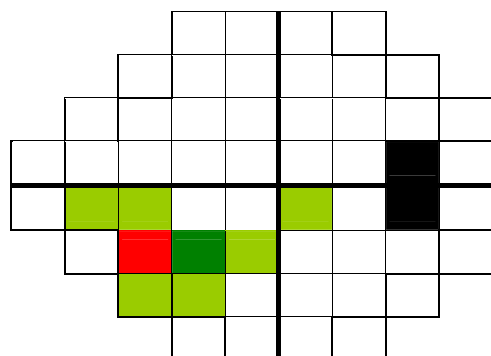
Punto 35



Punto 35

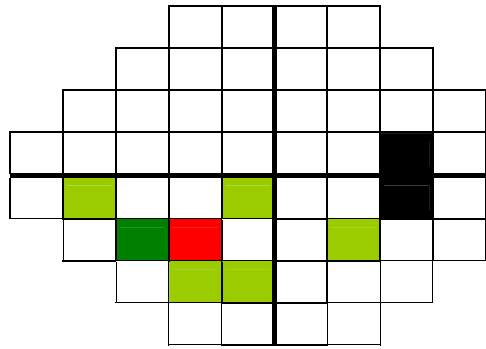
0,477 0,550	0,529 0,448	
0,617 0,636 0,603	0,558 0,454 0,537	
0,473 0,646 0,570 0,634	0,571 0,582 0,498 0,362	
0,505 0,629 0,592 0,535 0,504	0,535 0,428	0,454
0,550 0,758 0,718 0,566 0,629	0,712 0,515	0,633
0,636 1 0,812 0,693	0,614 0,598 0,523 0,364	
0,658 0,730 0,622	0,394 0,408 0,571	
0,557 0,598	0,458 0,516	

Punto 36



Punto 36

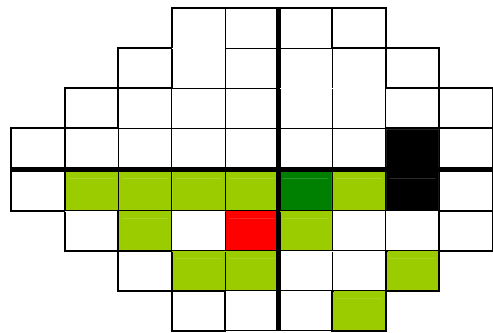
0,380 0,390	0,391 0,352
0,499 0,509 0,406	0,424 0,328 0,448
0,472 0,557 0,500 0,597	0,455 0,501 0,316 0,185
0,471 0,563 0,578 0,449 0,419	0,428 0,442 0,248
0,482 0,701 0,649 0,519 0,658	0,633 0,444 0,453
0,581 0,812 1 0,636	0,565 0,739 0,442 0,283
0,645 0,694 0,676	0,392 0,454 0,493
0,484 0,563	0,427 0,500



Punto 37

Punto 37

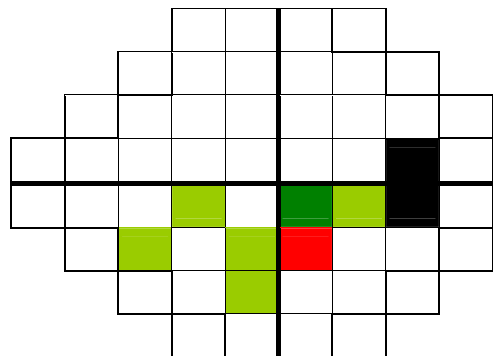
0,472 0,448	0,491 0,459
0,487 0,630 0,574	0,586 0,498 0,618
0,430 0,575 0,528 0,592	0,601 0,577 0,559 0,389
0,467 0,551 0,497 0,522 0,618	0,569 0,545 0,520
0,576 0,722 0,755 0,739 0,753	0,778 0,703 0,625
0,640 0,693 0,636 1	0,696 0,619 0,570 0,526
0,616 0,734 0,664	0,469 0,542 0,687
0,459 0,605	0,588 0,658



Punto 38

Punto 38

0,303 0,417	0,304 0,311
0,279 0,480 0,496	0,495 0,430 0,463
0,438 0,483 0,554 0,531	0,577 0,402 0,423 0,230
0,402 0,457 0,415 0,588 0,581	0,556 0,530 0,428
0,327 0,500 0,559 0,683 0,580	0,713 0,652 0,597
0,456 0,614 0,565 0,696	1 0,596 0,538 0,484
0,523 0,568 0,693	0,599 0,501 0,577
0,429 0,482	0,557 0,391

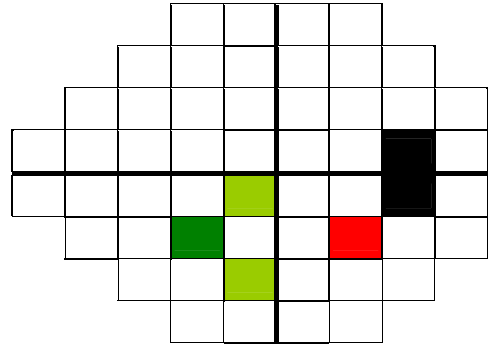


Punto 39

Punto 39

0,318 0,323	0,233 0,377	
0,280 0,388 0,343	0,418 0,408 0,403	
0,370 0,419 0,533 0,457	0,409 0,592 0,331 0,160	
0,343 0,401 0,396 0,470 0,361	0,335 0,549	0,286
0,419 0,561 0,507 0,410 0,657	0,542 0,582	0,507
0,459 0,598 0,739 0,619	0,596 1 0,602 0,390	
0,530 0,643 0,667	0,435 0,477 0,563	
0,375 0,633	0,528 0,529	

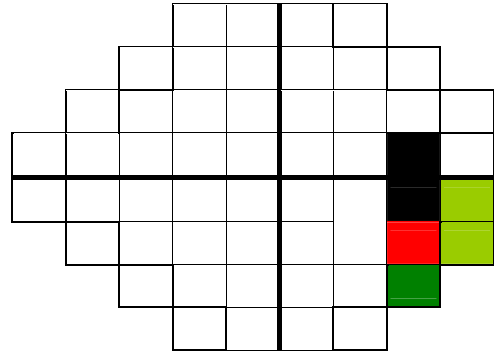
Punto 40



Punto 40

0,364 0,375	0,371 0,437	
0,336 0,449 0,450	0,473 0,458 0,421	
0,258 0,365 0,420 0,404	0,432 0,491 0,414 0,407	
0,328 0,398 0,409 0,390 0,337	0,474 0,432	0,556
0,507 0,585 0,520 0,503 0,623	0,618 0,576	0,674
0,434 0,523 0,442 0,570	0,538 0,602 1 0,681	
0,403 0,487 0,431	0,437 0,537 0,686	
0,396 0,508	0,554 0,564	

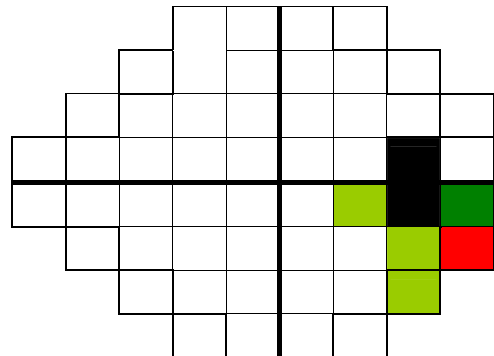
Punto 41



Punto 41

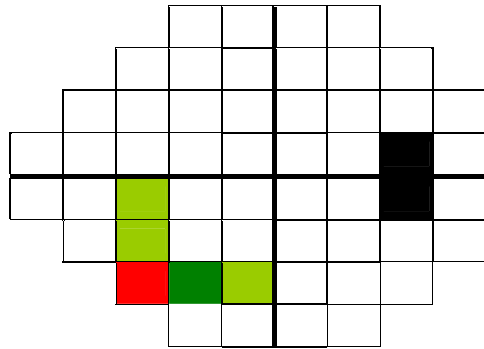
0,499 0,488	0,490 0,577	
0,311 0,545 0,502	0,612 0,586 0,468	
0,361 0,331 0,332 0,408	0,531 0,462 0,501 0,593	
0,375 0,407 0,416 0,447 0,508	0,493 0,498	0,736
0,390 0,450 0,451 0,563 0,521	0,511 0,677	0,726
0,336 0,364 0,283 0,526	0,484 0,390 0,681 1	
0,358 0,406 0,392	0,360 0,508 0,715	
0,392 0,434	0,493 0,571	

Punto 42



Punto 42

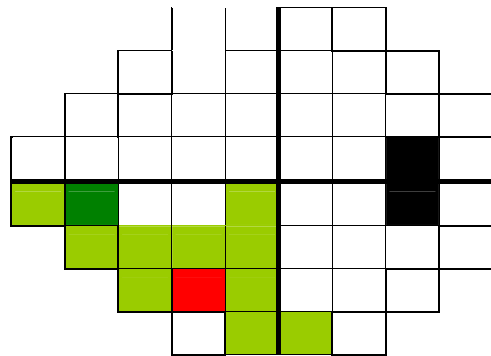
	0,321	0,396	0,316	0,293				
	0,449	0,440	0,500	0,476	0,409	0,418		
	0,330	0,393	0,509	0,552	0,543	0,458	0,304	0,268
	0,504	0,535	0,457	0,434	0,396	0,400	0,391	0,261
	0,510	0,648	0,616	0,569	0,558	0,580	0,454	0,536
	0,633	0,658	0,645	0,616	0,523	0,530	0,403	0,358
1	0,769	0,673	0,382	0,449	0,631			
	0,625	0,581	0,581	0,392				



Punto 43

Punto 43

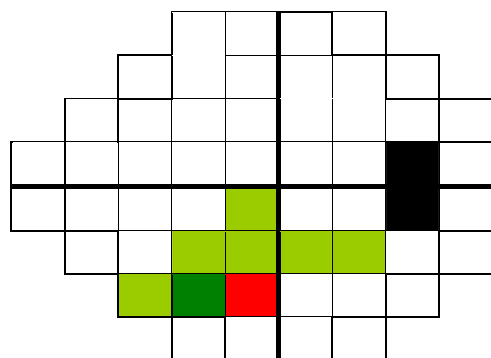
	0,510	0,567	0,392	0,319				
	0,602	0,628	0,564	0,539	0,480	0,503		
	0,458	0,584	0,632	0,620	0,549	0,567	0,487	0,391
	0,633	0,639	0,546	0,439	0,513	0,396	0,558	0,415
	0,728	0,775	0,637	0,595	0,668	0,622	0,603	0,551
	0,711	0,730	0,694	0,734	0,568	0,643	0,487	0,406
	0,769	1	0,773	0,535	0,522	0,652		
	0,561	0,671	0,688	0,579				



Punto 44

Punto 44

	0,503	0,568	0,368	0,330				
	0,450	0,519	0,475	0,465	0,423	0,445		
	0,525	0,642	0,650	0,647	0,561	0,540	0,410	0,246
	0,590	0,518	0,474	0,520	0,479	0,423	0,565	0,299
	0,530	0,645	0,597	0,607	0,660	0,564	0,539	0,458
	0,574	0,622	0,676	0,664	0,693	0,667	0,431	0,392
	0,673	0,773	1	0,566	0,476	0,502		
	0,460	0,649	0,552	0,455				

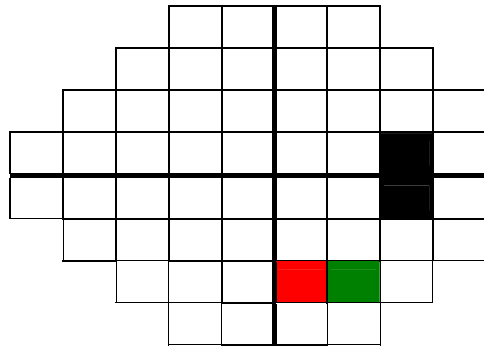


Punto 45

Punto 45

0,204 0,256	0,327 0,266	
0,276 0,466 0,356	0,497 0,404 0,407	
0,204 0,518 0,401 0,482	0,270 0,348 0,488 0,244	
0,191 0,325 0,542 0,448 0,366	0,297 0,468	0,367
0,210 0,292 0,259 0,474 0,380	0,440 0,357	0,472
0,292 0,394 0,392 0,469	0,599 0,435 0,437 0,360	
0,382 0,535 0,566	1	0,718 0,450
0,306 0,575	0,648 0,384	

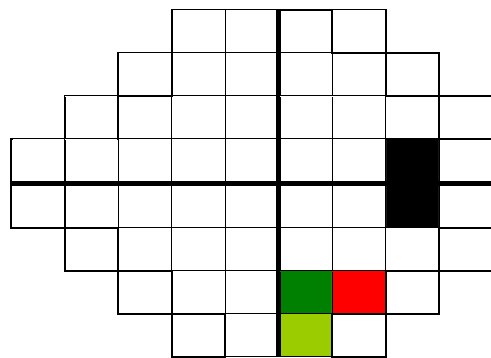
Punto 46



Punto 46

0,149 0,165	0,363 0,287	
0,249 0,409 0,395	0,373 0,293 0,375	
0,115 0,554 0,465 0,537	0,283 0,315 0,478 0,326	
0,201 0,341 0,579 0,432 0,450	0,404 0,484	0,424
0,344 0,432 0,382 0,503 0,568	0,470 0,397	0,578
0,323 0,408 0,454 0,542	0,501 0,477 0,537 0,508	
0,449 0,522 0,476	0,718	1 0,594
0,378 0,505	0,697 0,544	

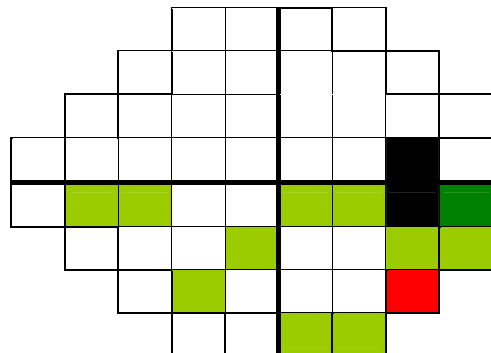
Punto 47



Punto 47

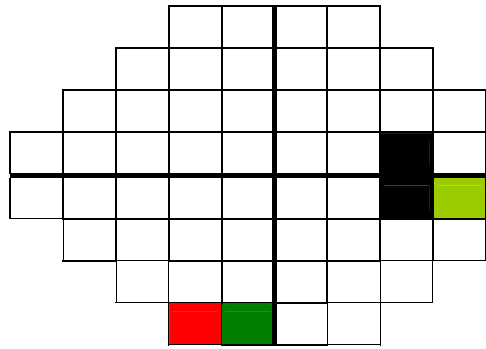
0,382 0,507	0,513 0,563	
0,394 0,627 0,525	0,601 0,483 0,535	
0,352 0,394 0,493 0,499	0,520 0,484 0,516 0,454	
0,476 0,523 0,517 0,464 0,479	0,506 0,501	0,645
0,527 0,662 0,665 0,608 0,605	0,686 0,699	0,771
0,533 0,571 0,493 0,687	0,577 0,563 0,686 0,715	
0,631 0,652 0,502	0,450 0,594	1
0,550 0,558	0,652 0,686	

Punto 48



Punto 48

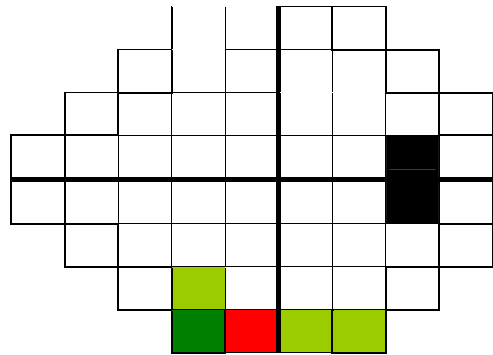
0,462 0,430	0,515 0,397	
0,576 0,470 0,460	0,447 0,444 0,421	
0,353 0,420 0,488 0,669	0,474 0,448 0,556 0,525	
0,499 0,483 0,553 0,478 0,453	0,484 0,475	0,416
0,542 0,496 0,565 0,454 0,521	0,484 0,503	0,706
0,433 0,557 0,484 0,459	0,429 0,375 0,396 0,392	
0,625 0,561 0,460	0,306 0,378 0,550	
1 0,716	0,565 0,575	



Punto 49

Punto 49

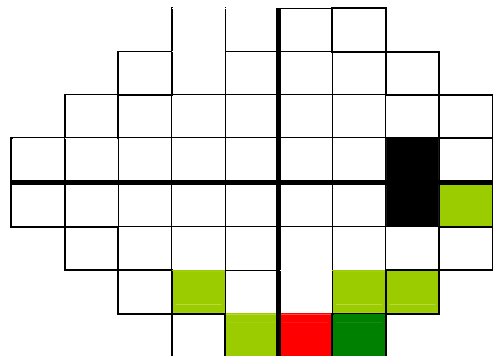
0,494 0,463	0,499 0,513	
0,578 0,510 0,523	0,578 0,512 0,510	
0,395 0,522 0,530 0,606	0,443 0,546 0,614 0,511	
0,369 0,451 0,578 0,565 0,435	0,385 0,495	0,397
0,567 0,506 0,559 0,463 0,629	0,502 0,537	0,634
0,552 0,598 0,563 0,605	0,482 0,633 0,508 0,434	
0,581 0,671 0,649	0,575 0,505 0,558	
0,716 1	0,669 0,678	



Punto 50

Punto 50

0,278 0,215	0,262 0,221	
0,265 0,469 0,398	0,525 0,419 0,294	
0,186 0,317 0,454 0,448	0,281 0,372 0,469 0,391	
0,352 0,362 0,419 0,358 0,407	0,297 0,488	0,391
0,487 0,418 0,405 0,535 0,561	0,504 0,559	0,705
0,453 0,458 0,427 0,588	0,557 0,528 0,554 0,493	
0,581 0,688 0,552	0,648 0,697 0,652	
0,565 0,669	1 0,714	

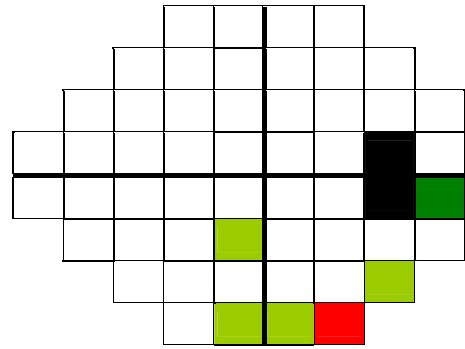


Punto 51

Punto 51

0,512 0,366	0,550 0,559
0,409 0,569 0,375	0,562 0,428 0,491
0,425 0,408 0,375 0,533	0,313 0,522 0,618 0,503
0,460 0,458 0,549 0,464 0,475	0,436 0,583 0,546
0,538 0,514 0,564 0,501 0,644	0,552 0,646 0,733
0,485 0,516 0,500 0,658	0,391 0,529 0,564 0,571
0,392 0,579 0,455	0,384 0,544 0,686
0,575 0,678	0,714 1

Punto 52



Punto 52

5.2.2. Análisis Factorial en la perimetria automatizada

El estadístico KMO dio un resultado de 0,927 para el análisis factorial de los puntos del hemicampo superior y un valor de 0,919 para el análisis factorial de los puntos del hemicampo inferior.

A pesar de haber fijado el número máximo de factores en 6, el Análisis factorial determinó 5 factores o regiones del campo visual para cada hemicampo, y asignó a cada uno de los 52 puntos umbral su región correspondiente del campo visual.

La varianza total acumulada que fue explicada con los 5 factores procedentes del análisis factorial fue de 86,7% y 86,4% para el hemicampo superior e inferior respectivamente.

Para el **Hemicampo superior**, el análisis factorial reveló una matriz rotacional de componentes con 5 regiones del campo visual (tabla 7). El **factor 1** comprendió los siguientes puntos: 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 19, 20 y 21; el **factor 2** comprende los puntos 3, 4, 8, 9 y 10; el **factor 3** incluyó los puntos 15, 16, 17, 24 y 25; el **factor 4** estaba formado por los puntos 18 y 26; y el **factor 5** comprendió los puntos 22 y 23. (Figura 31)

La matriz rotacional de componentes para el **Hemicampo inferior**, también mostró 5 regiones del campo visual (tabla 8). El **factor 1** comprendió los puntos 27, 28, 29, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 45 y 50; el **factor 2** incluyó los puntos 34, 41, 42, 48, 49 y 52; el **factor 3** comprendió los puntos 46, 47 y 51; el **factor 4** estaba formado por los puntos 32 y 33; y el **factor 5** incluía sólo el punto 31. Figura 31.

	Componente					
	1	2	3	4	5	6
Punto 1	0.836	0.274	0.079	0.223	0.126	0.180
Punto 2	0.763	0.164	0.124	0.345	0.055	0.317
Punto 3	0.513	0.552	0.180	0.344	0.301	0.092
Punto 4	0.367	0.637	0.035	0.529	0.099	-0.050
Punto 5	0.824	0.211	0.221	0.193	0.289	0.111
Punto 6	0.755	0.184	0.272	0.292	0.236	0.256
Punto 7	0.571	0.450	0.201	0.211	0.389	0.351
Punto 8	0.417	0.643	0.342	0.292	0.261	0.236
Punto 9	0.364	0.726	0.232	0.382	0.127	0.082
Punto 10	0.238	0.642	0.324	0.492	0.145	-0.038
Punto 11	0.847	0.264	0.235	0.183	0.134	-0.092
Punto 12	0.744	0.363	0.329	0.109	0.309	0.143
Punto 13	0.654	0.203	0.367	0.066	0.334	0.429
Punto 14	0.682	0.386	0.296	0.051	0.422	0.237
Punto 15	0.418	0.459	0.543	0.200	0.367	0.175
Punto 16	0.325	0.502	0.595	0.148	0.229	0.343
Punto 17	0.385	0.407	0.560	0.438	-0.022	0.273
Punto 18	0.200	0.160	0.114	0.888	0.129	0.032
Punto 19	0.800	0.348	0.351	0.052	-0.016	-0.164
Punto 20	0.843	0.218	0.317	0.131	0.244	-0.073
Punto 21	0.770	0.181	0.356	0.194	0.369	0.029
Punto 22	0.552	0.248	0.322	0.073	0.598	0.165
Punto 23	0.444	0.192	0.386	0.142	0.694	-0.016
Punto 24	0.336	0.048	0.832	0.117	0.287	0.004
Punto 25	0.246	0.250	0.830	0.239	0.135	0.024
Punto 26	0.100	0.351	0.231	0.794	0.009	0.072

Tabla 7. Componentes de la matriz rotacional para los puntos del hemicampo superior. El factor (columnas) con mayor carga sobre la variable (filas) es remarcado en *negrita*.

	Componente					
	1	2	3	4	5	6
Punto 27	0.732	0.232	0.130	0.158	0.111	0.530
Punto 28	0.811	0.215	0.141	0.212	-0.004	0.357
Punto 29	0.915	0.194	0.178	0.157	0.091	0.090
Punto 30	0.828	0.299	0.207	0.304	-0.042	-0.105
Punto 31	0.490	0.265	0.240	0.209	0.645	0.117
Punto 32	0.570	0.271	0.188	0.650	-0.130	-0.055
Punto 33	0.264	0.335	0.200	0.804	0.178	0.133
Punto 34	0.092	0.689	0.162	0.347	0.484	-0.049
Punto 35	0.892	0.156	0.216	0.028	0.121	0.094
Punto 36	0.892	0.149	0.236	0.161	0.085	0.041
Punto 37	0.907	0.159	0.247	0.183	-0.005	-0.006
Punto 38	0.850	0.312	0.138	0.234	-0.078	-0.019
Punto 39	0.663	0.549	0.047	0.297	0.014	-0.282
Punto 40	0.663	0.288	0.416	0.347	-0.040	0.022
Punto 41	0.263	0.654	0.452	0.259	-0.219	0.140
Punto 42	0.115	0.922	0.119	0.079	-0.008	0.019
Punto 43	0.911	0.134	0.176	0.057	0.069	0.053
Punto 44	0.844	0.147	0.345	0.038	0.216	0.130
Punto 45	0.721	0.229	0.382	0.204	0.109	0.185
Punto 46	0.349	0.273	0.824	0.139	0.126	-0.054
Punto 47	0.280	0.522	0.674	0.264	-0.123	0.047
Punto 48	0.265	0.815	0.275	0.177	0.188	0.012
Punto 49	0.473	0.548	0.282	0.007	0.483	0.218
Punto 50	0.554	0.318	0.547	0.112	0.286	0.291
Punto 51	0.412	0.552	0.588	0.079	0.132	0.173
Punto 52	0.349	0.666	0.352	0.258	-0.103	0.298

Tabla 8. Componentes de la matriz rotacional para los puntos del hemicampo inferior. El factor (columnas) con mayor carga sobre la variable (filas) es remarcado en *negrita*.

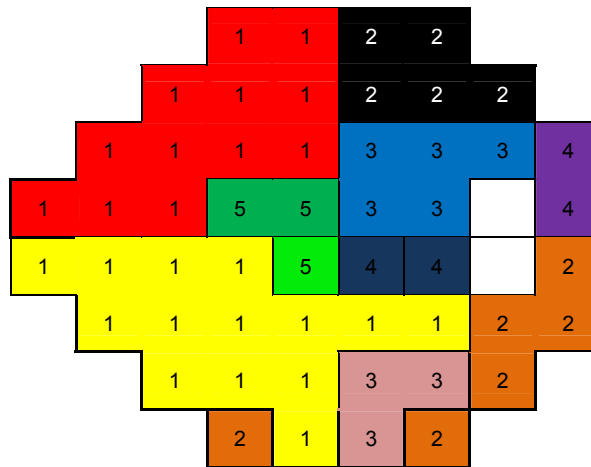


Figura 31. Regiones de puntos en los que el análisis factorial dividió el campo visual. 5 regiones para cada hemisferio (superior e inferior) definidas por los factores 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente.

5.2.3. Correlación entre estructura y función

Dado que las variables elegidas para el estudio seguían una distribución normal; las medias de los valores umbral de sensibilidad (en escala lineal) de los puntos incluidos en cada región del campo visual (obtenidas por el análisis factorial), fueron correlacionados con la media del espesor de la CFNR (valores que también se expresan en escala lineal) en cada uno de los 12 segmentos horarios medidos por la OCT mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 9.

Como se ha comentado anteriormente, ambos valores procedentes de la perimetría automatizada (función) y de la OCT (estructura), pudieron ser correlacionadas ya que ambos se expresaron en una escala lineal.

		H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12
Región 1 superior	Correlación Pearson			0.140	0.150	0.449	0.531	0.510	0.442	0.095			
	p			0.271	0.238	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.457			
Región 2 superior	Correlación Pearson			0,114	0,092	0,365	0,340	0,289	0,305	0,090			
	p			0,372	0,471	0,003	0,006	0,021	0,014	0,478			
Región 3 superior	Correlación Pearson			0.126	0.183	0.362	0.415	0.504	0.490	0.186			
	p			0.321	0.148	0.003	0.001	<0.001	<0.001	0.142			
Región 4 superior	Correlación Pearson			0,094	0,106	0,265	0,214	0,202	0,198	0,119			
	p			0,458	0,404	0,034	0,090	0,109	0,117	0,351			
Región 5 superior	Correlación Pearson			0.040	0.003	0.305	0.394	0.456	0.335	0.054			
	p			0.752	0.981	0.014	0.001	<0.001	0.007	0.673			
Región 1 inferior	Pearson Correlación	0.276	0.282	0.216						0.091	0.296	0.504	0.307
	p	0.027	0.024	0.087						0.476	0.017	<0.001	0.014
Región 2 inferior	Correlación Pearson	0,203	0,342	0,307						0,039	0,145	0,231	0,116
	p	0,108	0,006	0,014						0,760	0,255	0,067	0,362
Región 3 inferior	Correlación Pearson	0.242	0.189	0.171						0.008	0.166	0.274	0.214
	p	0.054	0.135	0.178						0.947	0.190	0.029	0.089
Región 4 inferior	Correlación Pearson	0.234	0.249	0.188						0.146	0.295	0.466	0.242
	p	0.063	0.053	0.138						0.249	0.018	<0.001	0.054
Región 5 inferior	Correlación Pearson	0.281	0.251	0.102						0.002	0.186	0.341	0.260
	p	0.024	0.045	0.421						0.989	0.140	0.006	0.038

Tabla 9. Correlación de Pearson entre la media de los valores umbral para cada división del campo visual de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y el espesor de la CFNR de cada uno de los 12 segmentos horarios medidos con el Stratus OCT 3000.

Por consiguiente, se correlacionaron los espesores inferiores de la CFNR medidas con la OCT (segmentos horarios 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9) con las regiones superiores del campo visual, y los espesores superiores de la CFNR medidas con la OCT (segmentos horarios 9, 10, 11, 12, 1, 2 y 3) con las regiones inferiores del campo visual.

Los espesores de los segmentos horarios 6 y 7 fueron los que más potentemente se correlacionaron ($r=0,5$) con las regiones del campo visual 1 y 3 del hemisferio superior. Las regiones del campo visual inferior tuvieron correlaciones menos potentes con los espesores de la CFNR superior en comparación con la relación entre las regiones del campo visual superior y los espesores de la CFNR inferior.

Las correlaciones más débiles fueron para las regiones del campo visual correspondientes con el espesor de la CFNR en los segmentos horarios 3 y 9 (r entre 0,1 y 0,2).

Los mapas que contienen los sectores (segmentos horarios) relacionados del OCT y las regiones del campo visual, se detallan en las figuras 32 y 33.

Cada sector de la CFNR medida con la OCT tuvo correlaciones leves o moderadas con más de una región del campo visual, sin embargo las mayores correlaciones con cada sector de la CFNR se obtuvieron con sólo una región asociada del campo visual.

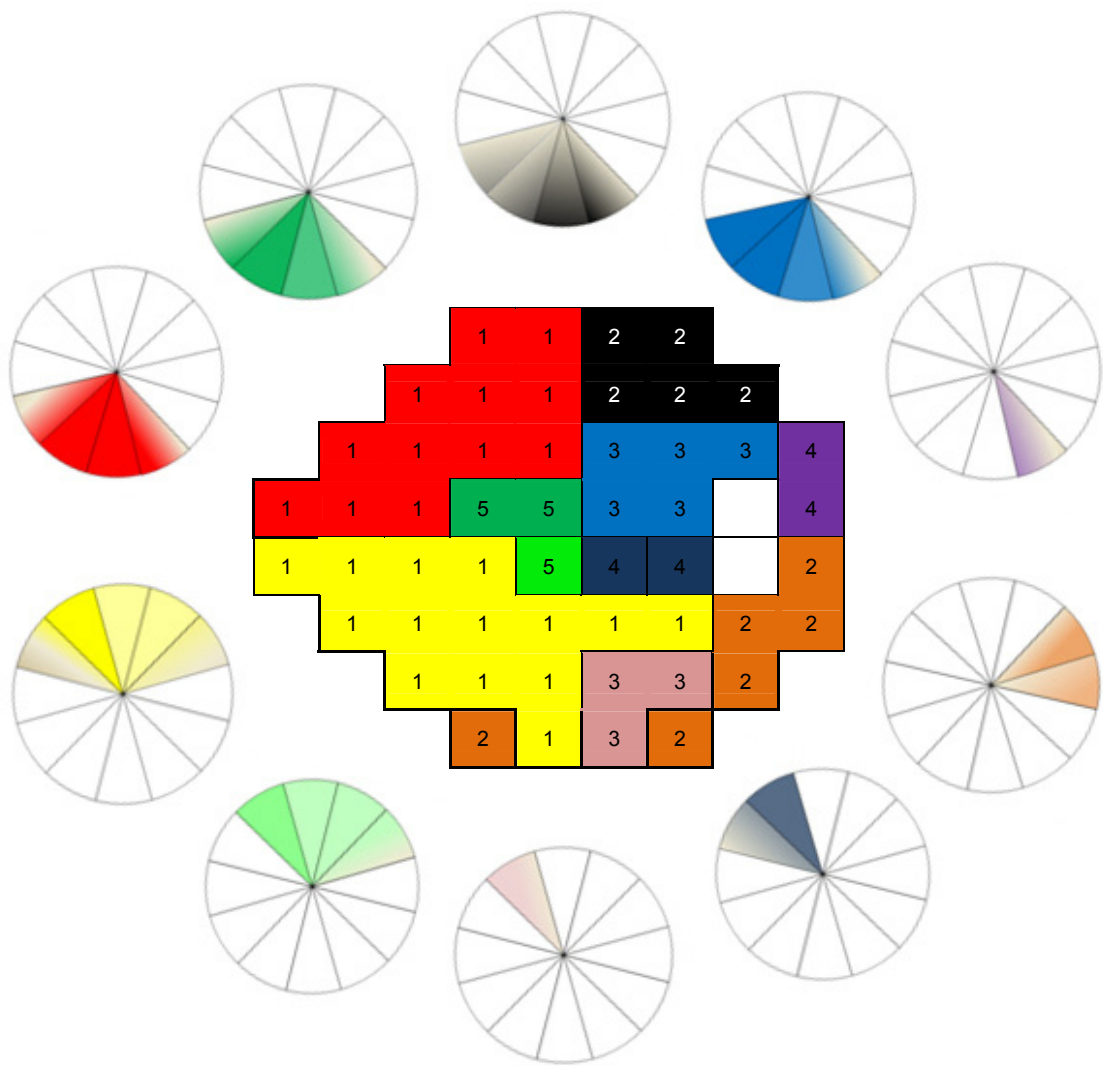


Fig. 32 Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y el espesor de la CFNR medida con la OCT. Cuanto más potente es la relación entre estructura y función, más marcado es el color de los 12 segmentos horarios del mapa.

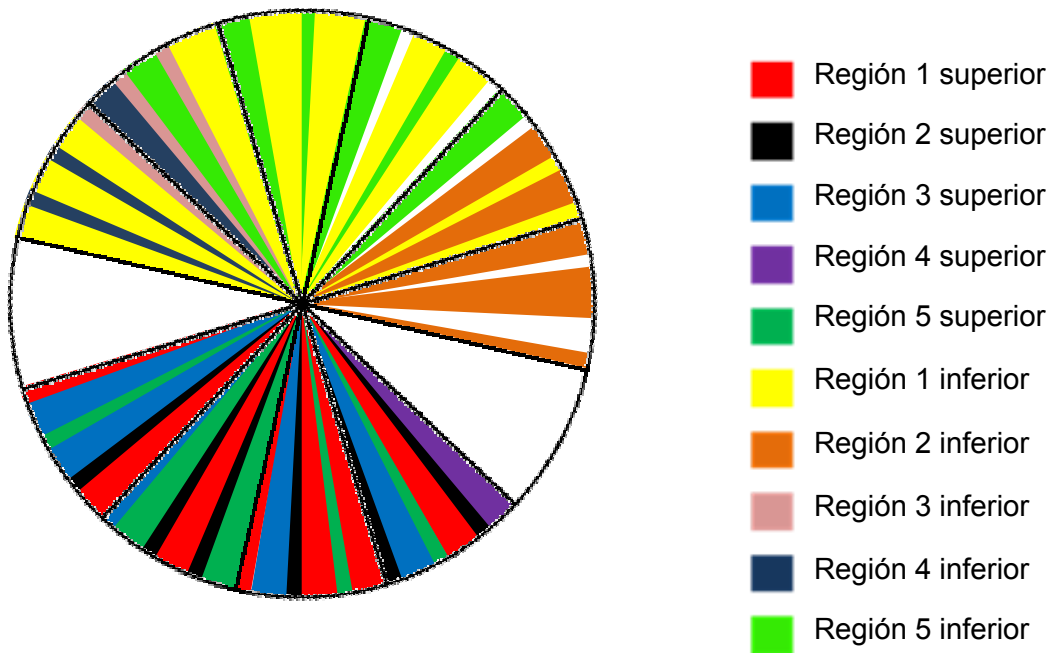


Figura 33. Relación global estructura-función determinada en el estudio.

Las diferentes regiones en las que se divide el campo visual y las áreas correspondientes en la CFNR, se solaparon para cada hemisferio. Los segmentos horarios 4 y 9 no tuvieron asociación con ninguna región del campo visual (áreas en blanco). La anchura de los segmentos coloreados es proporcional a la fortaleza y al número de sectores de la CFNR que se correlacionan con cada región del campo visual.

6. DISCUSIÓN

En la actualidad, existen diversas técnicas de evaluación funcional y anatómica de las estructuras neuroretinianas del sistema ocular. Desde el punto de vista funcional, la perimetría automatizada convencional sigue siendo la prueba de referencia en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. En cuanto a la evaluación estructural en el glaucoma; hasta la aparición de los diferentes sistemas de análisis por la imagen, dicha evaluación era subjetiva, basándose en descripciones cualitativas clínicas. La principal limitación de estas valoraciones era la dependiente del explorador por la subjetividad y grado de reproducibilidad que podía añadir al estudio.

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, la OCT, utiliza una tecnología que basada 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, es capaz de proporcionar diferentes parámetros morfométricos con una elevada precisión. Con el tiempo, la OCT ha sufrido variaciones que le han permitido superar algunas de las limitaciones que inicialmente presentaba. Una de estas limitaciones era la resolución de sus imágenes, actualmente en desarrollo por la comercialización de tomógrafos de coherencia óptica tridimensionales de alta resolución, con los que cabe esperar un aumento en la reproducibilidad de las imágenes, aunque aún no existen estudios publicados al respecto. Estos cambios también han afectado al

software de captura y análisis de imágenes, que han ido mejorando conforme se actualizaban los equipos.

Es importante conocer en el glaucoma, el modo en el que las alteraciones anatómicas específicas en el nervio óptico y CFNR afectan a la función visual en el curso de la enfermedad glaucomatosa. En este sentido, se hace necesario establecer una correlación objetiva entre estructura y función en el glaucoma.

Por este motivo, estudios previos ¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ han intentado relacionar la alteración estructural (de la CFNR y disco óptico) con la afectación funcional (en el campo visual) en el glaucoma. Algunos de ellos han buscado establecer una correspondencia topográfica entre las distintas regiones de la perimetría automatizada y las alteraciones de la CFNR. Sin embargo, hasta ahora ninguno de ellos ha podido hacerlo de forma objetiva en humanos.

En la búsqueda de la relación entre regiones del campo visual y las correspondientes regiones del disco óptico, **Wirtschafter y cols.** ¹⁵⁵ publicaron un perfil de la función de las fibras nerviosas en diferentes sectores papilares, donde regiones del campo visual fueron relacionadas con sectores del disco óptico. Los límites de las diversas regiones del campo visual fueron obtenidos de ilustraciones retinotópicas de la capa de fibras nerviosas de primates. **Weber y cols.** ¹⁵⁶, **Yamagishi y cols.** ¹⁵⁷ y **Anton y cols.** ¹⁵⁸ publicaron mapas estructura-función incompletos relacionando regiones dañadas del campo visual con la cabeza del nervio óptico de ojos glaucomatosos.

El mapa más completo y en el que se han basado los estudios posteriores, es el realizado por **Garway-Heath y cols.** ¹⁵⁹ Ellos establecieron

una relación anatómica entre puntos del campo visual, a través de un cuadrículado en forma de rejilla superpuesto en la perimetría estándar automatizada tipo Humphrey 24.2, y diferentes sectores del ANR alrededor del disco óptico. La relación la establecieron a partir de los defectos en la CFNR evaluados por fotografías monocromáticas de fibras. De esta forma, generaron un mapa topográfico compuesto por 6 regiones del campo visual que se relacionan con 6 sectores respectivos del disco óptico. En el trabajo también tuvieron en cuenta la posición relativa del disco óptico respecto a la fóvea.

Aunque el estudio ofrece una buena aproximación, la evaluación de las fotografías de la CFNR es un método no cuantitativo y dependiente de la subjetividad del examinador, que hace necesario validar estos resultados con otros métodos que actualmente son capaces de medir la función visual y relacionarla con la medida del espesor de la CFNR de forma cuantitativa.

En este sentido, y con el propósito de ampliar los trabajos previos de Anton y cols;¹⁵⁸ el objetivo del estudio de **Gardiner y cols.**¹⁶⁰ fue determinar qué sectores del disco óptico estaban mejor correlacionados con cada punto a estudio en la perimetría estándar automatizada 24.2, produciendo de esta forma un mapa topográfico que relacionara estructura y función.

Los autores utilizaron el HRT para obtener los datos cuantitativos topográficos de las medidas del disco óptico, que fue dividido en 36 sectores de 10° cada uno. Utilizaron una población control de ojos sanos, cuyos datos necesitaron para desarrollar un modelo de sectores del disco óptico sano en el HRT. En los resultados obtenidos, se observó que en la mayoría de los casos, los sectores de la cabeza del nervio óptico que tuvieron mayor correlación con la sensibilidad de cada punto evaluado en la perimetria automatizada, estaban de

acuerdo con los resultados del mapa publicado anteriormente por Garway-Heath y cols.¹⁵⁹

Recientemente, otros autores^{17, 169, 170} han usado la OCT para medir de forma objetiva y reproducible la CFNR^{130-133, 171-174} y con ello estudiar la relación estructura-función en el glaucoma.

Al menos cinco publicaciones anteriores a estos trabajos (**Zangwill y cols.**,¹⁷⁵ **El Beltagi y cols.**,¹³⁹ **Kanamori y cols.**,¹³⁷ **Leung y cols.**,¹²⁷ y **Sihota y cols.**¹⁷⁶) buscaron mostrar un trazado del espesor de la CFNR medido por la OCT en relación con la sensibilidad de la perimetría automatizada. Sus resultados estaban en concordancia con lo publicado posteriormente por Hood^{17, 170} al mostrar que el espesor de la CFNR disminuía desde valores normales hasta alcanzar una curva asintótica cuando la pérdida de sensibilidad de la perimetría (en dB) era de -10 dB ó más. En general, en estos trabajos, se demostró una buena correlación entre el espesor de la CFNR medido por la OCT y la sensibilidad en la perimetría automatizada en pacientes con glaucoma, incluso en etapas precoces de la enfermedad.¹⁷⁶

Harwerth y cols.¹⁶⁹ investigó esta asociación en monos *rhesus*, demostrando que la sensibilidad de la perimetría estándar automatizada y el espesor de la CFNR evaluada con la OCT eran medidas que se correlacionaban con el número de células ganglionares de la retina subyacentes en dichos primates con glaucoma experimental.

Hood y cols.^{17, 170} desarrollaron un modelo de relación lineal entre la pérdida de espesor de la CFNR (medida por la OCT) con la pérdida de

sensibilidad en la perimetría estándar automatizada, basando sus estudios en el mapa de Garway-Heath y cols.¹⁵⁹ Este modelo lineal se basaba en asumir que la CFNR consta de dos componentes: los axones de las células ganglionares y la sustancia residual (vasos y tejido glial). El modelo lineal se cumple al analizar la pérdida del espesor de la CFNR debida a la disminución del número de axones. En el estudio se evaluaron las regiones del mapa que coincidían con el haz arciforme superior e inferior, y los correspondientes sectores del disco óptico temporal-inferior y temporal-superior respectivamente. El modelo lineal no era aplicable en el área macular, debido a la gran densidad de células ganglionares de esta zona y a que el porcentaje de espesor dependiente del tejido residual de la CFNR es mayor que en las regiones arciformes. Además, en sus resultados se observaba que a pesar de que existía un buen modelo de relación lineal entre estructura y función en campos visuales glaucomatosos, en su modelo aparecía una correlación débil entre el espesor de la CFNR medido por la OCT y la sensibilidad (pérdida de sensibilidad) en la perimetría automatizada de sujetos sanos.¹⁷ Ante este dato, los autores concluyeron que la sensibilidad de la perimetría automatizada en sujetos control no dependía del espesor de la CFNR y la débil correlación podía simplemente reflejar la imprecisión y variabilidad de las medidas entre sujetos normales.¹⁷

Strouthidis y cols.¹⁷⁷ dieron un paso más al intentar identificar si la magnitud de la correlación funcional entre dos puntos del campo visual se relacionaba con la proximidad relativa de dichos puntos a la cabeza del nervio

óptico y a la periferia retiniana. La relación entre estas correlaciones y la distancia física entre las parejas de puntos de la perimetría automatizada, se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson y un análisis de regresión múltiple. En dicho trabajo, se demostró un alto nivel de asociación entre un mapa funcional derivado de la correlación de las sensibilidades entre puntos del campo visual ¹⁷⁷ y un mapa anatómico ¹⁵⁹ que relacionaba la distribución de la CFNR con la cabeza del nervio óptico.

En nuestro trabajo, se estudió la correlación entre el espesor de la CFNR (medido de forma objetiva y cuantitativa mediante la OCT) y la sensibilidad de diferentes regiones de la perimetría automatizada, las cuales fueron obtenidas de forma totalmente objetiva a través de un estudio estadístico mediante el análisis factorial. El estudio presentado por nuestro grupo ¹⁶¹ introduce un nuevo mapa obtenido completamente mediante análisis objetivos. Para Anton, ¹⁷⁸ el mapa resultante es congruente con la anatomía y muestra un solapamiento en la representación de las diferentes regiones del campo visual en la CFNR. Estos resultados confirman los hallazgos de estudios previos e introducen la presencia de una variabilidad interindividual en la relación topográfica estructura-función.

Con posterioridad, en noviembre de 2008, **Kanamori y cols.** ¹⁶² publicaron un trabajo cuyo objetivo era evaluar la relación entre la sensibilidad de puntos aislados o por regiones de puntos del campo visual, con el espesor de la CFNR medido a través del OCT. Pretendieron investigar la fortaleza de la

asociación función-estructura adoptando el mapa descrito por Garway-Heath y cols.¹⁵⁹

Los datos del espesor de la CFNR obtenidos mediante el programa *Fast* de la CFNR peripapilar que ofrece el *software* del Stratus OCT (versión 3) fueron exportados y distribuidos en 16 sectores de 22,5° cada uno. Para el análisis estadístico, se utilizó un modelo de regresión cuadrática.

Los 52 puntos estudiados en el campo visual SITA standar 24.2, se agruparon en regiones para corresponderlas con sectores de la CFNR de dos maneras: En primer lugar, se adoptó el modelo de mapa estructura – función publicado por Garway-Heath.¹⁵⁹ En segundo lugar, generaron su propio mapa del siguiente modo: De los datos obtenidos, el sector de la CFNR con mayor relación en cada punto de la perimetría automatizada fue recogido en el estudio. Los puntos contiguos del campo visual que tuvieron las mayores asociaciones con el mismo sector de la CFNR, fueron agrupados. A su vez, los sectores contiguos de la CFNR que tuvieron correlaciones con pocos puntos del campo visual, fueron unidos; apareciendo así, 9 sectores de la CFNR que se relacionaban con 9 regiones del campo visual.

El grado de correspondencia entre los sectores de la CFNR y las regiones del campo visual fue similar en ambos mapas, aunque el modelo de Garway-Heath¹⁵⁹ mostró correlaciones más potentes sobre todo en los sectores de la CFNR supero-temporal e infero-temporal. Estas diferencias, pudieron radicar en las diferentes regiones estructurales evaluadas: Garway-Heath y col.¹⁵⁹ usaban para el estudio el margen del disco óptico, mientras que Kanamori y cols.¹⁶² analizaban la CFNR alrededor del disco óptico mediante la

OCT. Como la CFNR no se proyecta de forma perfectamente radial al disco óptico, pudo existir cierta modificación en la orientación retinotópica.

6.1. JUSTIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ESTUDIO:

La selección de los participantes en el estudio se realizó de forma prospectiva entre los pacientes de la unidad de diagnóstico precoz de glaucoma del hospital universitario Miguel Servet, y de los sujetos remitidos a la misma, desde los dos centros de especialidades dependientes del hospital. Al compararlo con estudios de mapas estructura-función anteriores, se observa que Gardiner y cols.¹⁶⁰ utilizaron un método de selección de pacientes similar al nuestro, realizando un estudio prospectivo. A diferencia de trabajos como el de Garway-Heath y cols.¹⁵⁹ y Kanamori y cols.¹⁶² que llevaron a cabo estudios retrospectivos; donde, en el caso de Garway-Heath,¹⁵⁹ los pacientes eran reclutados mediante las fotografías anéritras de la CFNR. Sin embargo, ambas publicaciones coincidían con la presente, en tratarse de estudios transversales.

En cuanto a nuestros pacientes, 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 qué 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. Todos firmaron un consentimiento informado.

El número de pacientes glaucomatosos incluidos en el estudio, fue lo suficientemente grande como para que la muestra siguiera una distribución normal, y pudiera ser lo más representativa posible.

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 la perimetría automatizada y de la medición del espesor de la CFNR por la OCT.

En el caso de los defectos de refracción; fueron controlados como criterio de inclusión y restringidos aquellos pacientes con más de 5 dioptrías de esfera y dos de cilindro. Es conocido, que la variación en la magnificación retiniana, resulta de la variación interindividual en el tamaño del ojo, porque da como resultado diferencias en la posición absoluta (en milímetros –mm-) de los puntos umbral evaluados en la perimetría.¹⁵⁹ Un cambio en la longitud axial de ± 1 mm, genera un cambio de magnificación de alrededor de un 5%.¹⁵⁹ Esto significa, por ejemplo, que en ojos grandes (altos miopes), los puntos umbral del campo visual están más espaciados entre sí, sabiendo que este hecho puede introducir cambios en la parte de la cabeza del nervio óptico que se relaciona con cada punto umbral de la perimetría automatizada.¹⁵⁹ Añadido a este hecho, hay que destacar la dificultad en la evaluación diagnóstica de una papila como glaucomatosa en un paciente miope magno, tanto en el estudio de las estereofotografías como en los resultados estructurales de la CFNR ofrecidos por la OCT.

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. Los ojos derechos o izquierdos fueron elegidos de forma aleatoria, salvo que sólo uno de ellos cumpliera los criterios de inclusión.

La clasificación del paciente como glaucomatoso, y por lo tanto adecuado para formar parte del estudio, se realizó en base a presentar una papila óptica con morfología glaucomatosa (estrechamiento difuso o focal del ANR con ampliación concéntrica de la excavación, muesca o ambos signos papilares);^{6, 110, 112, 113, 115, 116} independientemente de la PIO y del resultado de la perimetría automatizada convencional. El hecho de utilizar únicamente la morfología del disco óptico para el diagnóstico de los pacientes introducidos en el estudio, fue con el propósito de evitar cualquier tipo de relación preconcebida estructura-función. Siendo también éste el motivo por el que no se puso restricción (en los criterios de inclusión/exclusión) en cuanto a los resultados de la perimetría automatizada, por ser esta última prueba la segunda variable a relacionar. Introducir algún tipo de restricción en este sentido, podría generar relaciones estadísticas sesgadas por la gravedad de la neuropatía y convertir los resultados de nuestro estudio en meramente descriptivos.¹⁷⁹

Se prestó especial atención a la hora de diseñar la base de datos, ya que de no ser así, no se habrían podido procesar de forma correcta con los programas estadísticos. Se establecieron qué variables fueron cuantitativas y se codificaron de forma correcta para un análisis posterior adecuado. Las variables (valores perimétricos y de la OCT) se tuvieron que introducir a mano.

Se repasaron todas las casillas al menos dos veces, con el fin de detectar posibles errores de transcripción.

Las tablas que aparecen en los resultados, son el fruto de la potencia estadística del programa SPSS utilizado para el análisis de los datos. Su misión es apoyar de una forma objetiva un argumento, y por tanto la valoración en conjunto de varias tablas arroja ideas de más peso, que si fueran analizadas una por una de forma independiente.

6.2. COMENTARIOS RESPECTO A LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA A ESTUDIO

La población a estudio tuvo un número suficientemente alto de pacientes glaucomatosos (104 pacientes) para que siguieran una distribución normal, tal y como se comprobó mediante el *test de Kolmogorov-Smirnov*, y por lo tanto, los estadísticos usados fueron test paramétricos.

Se introdujeron diferentes tipos de glaucomas de ángulo abierto (81 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, 20 con glaucoma pseudoexfoliativo y 3 con glaucoma pigmentario) para que la muestra fuera más representativa de la población glaucomatosa.^{180, 181}

Al analizar la población muestral de trabajos similares con representación de mapas estructura-función, observamos que los publicados con anterioridad¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ contaban con un tamaño muestral pequeño: 15, 14 ó 26 pacientes respectivamente, siendo en la mayoría de los casos, glaucomas con

daños focales perimétricos y papilares. A partir de esta última década, los tamaños muestrales aumentaron hasta alcanzar los 213 ojos de 131 pacientes incluidos en el estudio de Kanamori y cols.¹⁶² En la mayoría de los casos constituidos por GPAA o sospechosos de serlo, además de sospecha de glaucomas normotensivos en el caso de Garway-Heath y cols.¹⁵⁹

En cuanto a los resultados del género de los pacientes, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, dato que no se consideró con influencias¹⁸² sobre los parámetros evaluados en nuestro estudio.

Respecto a la edad, se utilizó un rango amplio de edades (39 a 75 años) que fueran representativas de la población que tratamos. Aunque el efecto de la edad sobre la medida del espesor de la CFNR es pequeña¹⁸² y es sabido que no se modifica tanto el espesor total de la CFNR como la cantidad de axones de células ganglionares que contiene, las cuales sufren una reducción de su densidad edad-dependiente, siendo sustituidas en la CFNR por tejido no neuronal.¹⁸³ Este hecho puede influir en resultados funcionales como las medidas de sensibilidad retiniana de la perimetría, y por eso, en nuestro estudio el dato de la edad fue tenido en cuenta.

La MAVC promedio de los pacientes a estudio fue buena (0,83 en la escala de Snellen). Este dato, ofrecía garantías de cara a la correcta realización de las exploraciones, fundamentalmente de la perimetría automatizada, prueba en la que se precisa la colaboración del paciente con una agudeza visual suficiente para poder ver los estímulos luminosos. De todos modos, este resultado era esperable dado que se introdujo como uno de los

criterios de inclusión una agudeza visual igual o superior a 0,5 (escala de Snellen).

La media de los resultados de la DM (-6,41 dB) y DSM (5,02 dB) de la perimetría, muestran, un paciente glaucomatoso “tipo” de gravedad leve-moderada (de acuerdo con la escala *Hodapp-Parrish-Anderson*).¹⁶⁸

El promedio de la PIO fue de 24,7 mmHg. Como ya se ha comentado anteriormente, esta medida se tomó con el tonómetro de aplanación de Goldmann, cuya precisión se ve influenciada por varios factores, como la rigidez corneal^{184, 185} y escleral¹⁸⁶, debilitamiento corneal provocado por edema estromal¹⁸⁴, ablación con láser excimer^{184, 187} o queratomileusis (LASIK)^{188, 189}. 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. Dato a tener en cuenta, ya que, como Kruse Hansen y Ehlers¹⁹⁰ demostraron, existe una correlación lineal positiva entre el espesor corneal central y la PIO.

Por ese motivo, se incluyó en la batería de pruebas a realizar, la paquimetría. En nuestros pacientes tuvo un valor medio de 541,6 μm , lo cual consideramos un valor normal (como se ha comentado anteriormente, los valores de espesor corneal normal son de aproximadamente 520-540 μm en el centro y 650-670 μm en la periferia). Estos resultados, apoyan el hecho de que estamos ante pacientes glaucomatosos y no ante hipertensos oculares.

La relación vertical E/D, fue uno de los criterios utilizados para el diagnóstico del paciente como glaucomatoso, y por lo tanto apto para formar parte de la muestra a estudio. Por ese motivo, es lógico que la media de la excavación de nuestros pacientes fuera de 0,71.

6.3. COMENTARIOS RESPECTO A LOS VALORES DE LOS PARÁMETROS PERIMÉTRICOS DE LA MUESTRA A ESTUDIO

De acuerdo con la escala *Hodapp-Parrish-Anderson*,¹⁶⁸ el estudio incluyó principalmente pacientes con glaucoma leve o moderado (promedio de DM: $-6,4 \pm 6,0$ dB; DSM: $5,0 \pm 3,6$ dB).

6.3.1. Comentarios respecto a los descriptivos de los puntos de la perimetría automatizada

De los 104 pacientes glaucomatosos incluidos en el estudio, 97 tenían una perimetría automatizada anormal (según los criterios descritos en el apartado de *Material y Métodos*). Los 7 pacientes restantes tuvieron una perimetría normal, siendo por tanto, glaucomas pre-perimétricos o cuyo defecto funcional no fue detectado por la perimetría automatizada tipo *Humphrey*. Es conocido que en este tipo de glaucomas la perimetría automatizada parece ser menos sensible que otro tipo de perimetrías.¹⁹¹ En este sentido, se reconoce las limitaciones de la perimetría automatizada, que en algún caso pudiera influenciar los resultados de nuestro estudio de correlación anatomo-funcional. Sin embargo, el tomar datos para el estudio tanto de glaucomas perimétricos

como pre-perimétricos consideramos que no limita los resultados obtenidos, y aún es más, extrapola el estudio a la clínica diaria en la que tratamos pacientes glaucomatosos donde la perimetría no muestra ninguna alteración aun siendo plausible un daño estructural. Esta situación se debe a que, como se ha comentado anteriormente, la elección de los pacientes para el estudio se guió únicamente por un criterio morfológico (presentar un nervio óptico con aspecto glaucomatoso en las estereofotografías).

De cada punto umbral se obtuvo la media y desviación estándar de sensibilidad retiniana (en dB), resultando los puntos 31,32 y 33 de la perimetría automatizada (Tabla 4. Pág 118) los de mayor valor. Estos puntos coinciden con el área central retiniana, zona en la que, como se comentará más adelante, se concentran mayor cantidad de campos receptores.

6.3.2. Comentarios respecto a la correlación entre los puntos de la perimetría automatizada

Mediante el coeficiente de correlación de Pearson, se obtuvieron de forma estadística unos mapas perimétricos de relación entre puntos de un mismo hemisferio (pág. 125-142), que recuerdan en mucho, la estructura retinotópica de los axones de las células ganglionares en la CFNR.

Trabajos anteriores como el de *Strouthidis y cols.*¹⁷⁷ buscaron generar un mapa funcional derivado de la correlación de las sensibilidades entre 2 puntos del campo visual evaluando todas las posibles combinaciones de parejas de puntos de un mismo hemisferio en la perimetría automatizada 24.2. El resultado fue una asociación negativa entre la correlación funcional de

los dos puntos umbrales evaluados y la distancia de sus respectivos haces de fibras a la cabeza del nervio óptico. De igual forma, una asociación negativa entre dicha correlación funcional y la distancia retiniana de los puntos evaluados en la plantilla de la perimetría automatizada tipo *Humphrey*.

González de la Rosa y cols.^{192, 193} analizaron estadísticamente las relaciones de inter-dependencia de los diferentes puntos umbral del *programa 32 del perímetro Octopus* en pacientes glaucomatosos; donde alcanzaron correlaciones significativas con la sensibilidad umbral entre puntos vecinos, así como puntos muy distantes en el programa perimétrico, pero relacionados con los puntos situados junto a la mancha ciega (papila), a causa del trayecto de las fibras nerviosas de la retina. Este resultado apoya la existencia de una alta relación de dependencia funcional entre puntos del campo visual distantes, en correspondencia con la anatomía de los axones de las células ganglionares. Como se ha mostrado anteriormente, estas correlaciones funcionales se hacen evidentes, de igual forma, en los mapas de correlación entre puntos umbral de la perimetría presentados en nuestro trabajo de investigación, con la diferencia de haber utilizado, en nuestro caso, el *programa 24.2 del perímetro Humphrey*.

A raíz de estos trabajos, el profesor González de la Rosa y cols.¹⁹² propusieron un mapa esquemático funcional en el que se mostraban las diferentes regiones de la perimetría correspondientes a los haces de fibras nerviosas, que podría ser interpretado, en cierto modo, como un mapa estructura-función. En dicho mapa, se muestran regiones simétricas en ambos hemisferios, a excepción de la región que recoge la información temporal a la mancha ciega, que atravesaba la línea horizontal.

Este hecho, no se ajustaría a la ya comentada distribución retinotópica de los axones de las células ganglionares, lo que nos ha llevado, en nuestro estudio, a analizar cada hemisferio por separado. De igual modo creemos que la variabilidad de la distribución de la CFNR y más en pacientes afectados de glaucoma, hace difícil la existencia de un mapa simétrico a ambos lados de la línea horizontal, aunque este supuesto será estudiado más adelante. Por tanto, el mapa presentado por el profesor González de la Rosa y cols.¹⁹² es un buen modelo de interrelación funcional, que permite conocer los modelos perimétricos del glaucoma, pero debe ser tomado con cautela como mapa de estructura-función, ya que no analiza de forma objetiva los parámetros anatómicos de la CFNR, sino que la valoración estructural es realizada a partir de la distribución topográfica de las fibras nerviosas retinianas.

En cuanto a la distribución retinotópica de los axones de las células ganglionares, estudios clásicos realizados en monos,¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ determinaron que existe una organización dentro de la CFNR en relación con la excentricidad del origen de los axones, aunque dichos estudios no coinciden en los detalles; Radius y cols.¹⁹⁴ y Minckler y cols.¹⁹⁵ concluyeron que los axones más largos, procedentes de las células ganglionares más periféricas discurren más profundos (hacia la esclera) que los axones más cortos. Sin embargo, Ogden y cols.¹⁹⁶ afirmaron que los axones de las células ganglionares más periféricas están dispersos en el espesor de la CFNR o en la zona superficial (vítrea) de la misma. Estudios posteriores encontraron un grado de organización en la CFNR con respecto a la excentricidad del origen de los axones, que se va perdiendo conforme éstos alcanzan la cabeza del nervio óptico. Las diferencias en los

hallazgos de estos estudios pueden radicar en la variabilidad en la organización de la CFNR según las especies de simios.

La organización de los axones de las células ganglionares también fue estudiada con posterioridad en la retina humana.^{197, 198} En general, los axones se mantienen paralelos entre sí hasta las proximidades del disco óptico, sólo alguna fibra nerviosa se desplaza lateralmente dentro del fascículo. Esta organización circunferencial se mantiene en la superficie del disco óptico, de modo que los axones adyacentes se encuentran en el mismo sector de la papila. Sin embargo las fibras no parecen tener organización dentro del espesor de la CFNR, de modo que los axones se encuentran distribuidos aleatoriamente en dicho espesor, con la excepción de las fibras del rafe temporal y fascículos arciformes que tienden a posicionarse más profundas (hacia esclera). Aceptando esta disposición de los axones, se entiende que en la entrada de las fibras al nervio óptico, las fibras más superficiales ingresan en la parte central del disco, y las fibras más profundas (las del rafe temporal y fascículos arciformes) entrarían a la papila por su parte más periférica. Sólo unas pocas fibras del rafe temporal pueden cruzar hacia el hemisferio opuesto entrando por el otro lado de la papila, siendo ésta la razón por la que los puntos del campo visual fueron evaluados en nuestro estudio como dos hemicampos independientes.

Con el propósito de relacionar esta estructura anatómica de la CFNR con su representación funcional en el campo visual, debemos referirnos a los campos receptores en la retina. El campo receptor, es el área de la retina que debe ser iluminada para conseguir una descarga de una célula ganglionar

específica y comprende el área cubierta por las dendritas de cada célula ganglionar (campos dendríticos).¹⁹⁹

Honrubia y cols.¹⁹⁹ en los años 70 publicaron varios artículos acerca de los campos receptores en retinas de gato, mediante el estudio en preparaciones retinianas con impregnación argéntica de las células ganglionares gigantes de la retina. Sus resultados mostraron que en la zona central macular, el cuerpo de las células ganglionares era más pequeño, sus axones más cortos y había mucha más densidad celular; mientras que en la retina periférica, las células ganglionares eran menos numerosas, con un cuerpo celular mayor y axones más largos. Como consecuencia funcional de esos hallazgos, concluyeron que casi toda la retina está cubierta por los campos dendríticos de las células ganglionares gigantes, sobre todo en la zona próxima al área central donde dichos campos receptores se solapan con frecuencia. El área de estos campos receptores varía según la zona de la retina, siendo progresivamente más grande conforme se aleja del área central hacia la periferia.

Estos hallazgos clásicos se han objetivado en trabajos más actuales^{200, 201} en los que se estima, mediante ecuaciones matemáticas, la densidad de los campos receptores de las células ganglionares de la retina a lo largo de los principales meridianos del campo visual. En ellos se corrobora la disminución de la densidad de dichos campos receptores a mayor grado de excentricidad en la retina.

El resultado de la correlación entre los puntos umbral de la perimetría automatizada mediante un análisis estadístico (coeficiente de correlación de Pearson) llevado a cabo en nuestro estudio, corrobora de forma objetiva lo

publicado hace décadas en base a estudios anatómicos observacionales de la retina, ¹⁹⁴⁻¹⁹⁹ poniendo de manifiesto las relaciones anatomo-funcionales determinadas por la distribución específica del tejido nervioso retiniano.

Al analizar los mapas de correlación entre puntos de un mismo hemicampo, se observa la distribución circunferencial que dibujan los puntos con sensibilidad retiniana relacionada, que recuerda a la distribución retinotópica de los axones de las células ganglionares. De igual modo, se observa que los puntos umbrales del área central (por ejemplo el punto 31 ó 32 -pág 135-), tienen muchos más puntos de sensibilidad retiniana relacionados que los puntos de la periferia (por ejemplo, el punto 19 -pág 131-), lo cual estaría en relación con el tamaño y número de campos receptores a ese nivel junto con el solapamiento de dichos campos receptores en el área central retiniana. ¹⁹⁹

En un interesante trabajo publicado por Drasdo y cols., ²⁰¹ se estima la densidad de los campos receptores de las células ganglionares en cada uno de los puntos estimulados en la perimetría automatizada 24.2 y se intenta crear un algoritmo para relacionar este dato con la sensibilidad retiniana en cada uno de estos 52 puntos umbral. Estudios previos han intentado cuantificar la pérdida de células ganglionares de la retina en relación con los cambios de sensibilidad en la perimetría. ^{102, 170, 202}

En este caso, Drasdo y cols. ²⁰¹ calcularon el total de campos receptores de las células ganglionares evaluados en la perimetría automatizada con el programa 24.2 y, tomando el valor de la cantidad de células ganglionares en la retina humana a los 34 años de edad, se observó que este programa perimétrico evaluaba el 58% del total de células ganglionares de la

retina. Con este dato se calculó el porcentaje de campos receptores en cada uno de los puntos umbral de la perimetría 24.2 extrapolándolo a cualquier edad. Se determinó que la cantidad de campos receptores y la sensibilidad retiniana siguen una relación lineal directamente proporcional en la periferia retiniana (para sensibilidad retiniana < 600 1/Lamberts en escala anti-logarítmica ó 26 dB en escala logarítmica), mientras que se relacionan de forma no lineal en el área central (sensibilidad > 600 1/Lamberts en escala no logarítmica). Coincidiendo en esta afirmación con lo ya publicado anteriormente por Hood y cols.^{17, 170} De este modo, el modelo muestra que el efecto de pérdidas uniformes de sensibilidad en el campo visual requiere importantes pérdidas de células ganglionares en el área central y pérdidas proporcionales a la reducción de sensibilidad en los puntos de la periferia perimétrica.

El aplicar un modelo no lineal para expresar la relación entre cantidad de células ganglionares y sensibilidad en el área central, sugiere que el daño glaucomatoso no estaría asociado con una pérdida difusa subclínica de sensibilidad, sino con una pérdida uniforme de células ganglionares que tiene menos efecto en la sensibilidad del área central debido a una relación no lineal (expresada en unidades no logarítmicas), haciendo a la perimetría en esta zona menos sensible (menos capaz) de detectar estos defectos.²⁰¹

Esto puede ofrecer alguna duda acerca del pensamiento clásico de que la visión central no se afectaría en el glaucoma incipiente, con la creencia de que existe una “reserva funcional” de modo que hasta que no se alcanza un porcentaje determinado de pérdida de células ganglionares, no se relaciona con daño funcional.^{10, 203, 204}

Sin embargo, Garway-Heath y cols.,^{102, 202} defienden que no existe dicha reserva funcional, sino que es una impresión analítica generada al evaluar la sensibilidad del campo visual en una escala logarítmica (en dB). Mientras que el número de células ganglionares subyacentes queda mejor reflejado evaluando los valores perimétricos en una escala anti-logarítmica (escala lineal) de umbral de luminancia.²⁰² Así se consigue una correlación lineal entre ambas variables. De modo que se aboga por una relación continua estructura-función.¹⁰²

En la misma vertiente está Hood y cols.¹⁷ que, como ya se ha comentado, aboga por un modelo lineal de pérdida funcional versus pérdida estructural, en la que ambas circunstancias ocurrirían conjuntamente. Aunque admite que si lo que se cuestiona es qué test alcanza primero significación estadística para diagnosticar daño glaucomatoso, la respuesta depende de la variabilidad relativa de los test utilizados en la práctica clínica para el diagnóstico de estructura y función en ojos normales.

6.3.3. Comentarios respecto a los grupos de puntos umbral en la perimetría automatizada obtenidos mediante análisis factorial

El análisis factorial se utilizó para obtener grupos de puntos umbral del campo visual relacionados entre sí.

Trabajos anteriores dedicados al estudio de la relación estructura – función en el glaucoma,^{155-160, 162} han publicado mapas del campo visual compuesto por grupos de puntos relacionados. La división del campo visual en

regiones de puntos se realizó basándose en relaciones anatómicas, bien siguiendo la estructura retinotópica de la CFNR ^{155, 157} o relacionando los puntos de la perimetría automatizada tipo *Humphrey* con los haces de fibras de la fotografías monocromáticas. ¹⁵⁹

Lo novedoso de nuestro trabajo radica en que las regiones de puntos del campo visual fueron obtenidas de forma estadística (mediante el análisis factorial), sin que los resultados se vean influenciados por la subjetividad que puede introducir la interpretación topográfica a través de imágenes. En este sentido, nuestro estudio ofrece unos resultados objetivos no sujetos al conocimiento anatómico de la CFNR ni a ninguna idea preconcebida sobre las relaciones en el campo visual.

En cuanto a los resultados que obtuvimos:

- Como ya se ha comentado anteriormente, en el análisis factorial, el estadístico KMO, predice si los datos de la muestra se relacionan adecuadamente con el factor, y para continuar con el proceso del análisis factorial es recomendable que el KMO sea superior a 0,60. ¹⁶⁶

En nuestro estudio se obtuvieron dos valores, uno para el hemisferio superior y otro para el hemisferio inferior, ya que, como se ha comentado anteriormente, cada hemisferio fue estudiado de forma independiente. Los valores de 0,927 y 0,919 para el análisis factorial de los puntos del hemisferio superior e inferior, respectivamente, aseguraron una buena adecuación de los valores de la muestra.

- En principio se fijó en 6 el número máximo de factores para el análisis factorial, pensando en relacionar estas 6 supuestas regiones de puntos

del campo visual con cada uno de los 6 sectores horarios en los que está dividido el análisis del espesor de la CFNR en el *Stratus OCT* (6 sectores superiores a relacionar con las regiones de puntos inferiores y 6 sectores inferiores a relacionar con las regiones de puntos superiores en el campo visual). Sin embargo, el análisis factorial determinó 5 factores o regiones del campo visual para cada hemisferio, y asignó a cada uno de los 52 puntos umbral su región correspondiente del campo visual.

La varianza total acumulada explicada con estos 5 factores del análisis factorial fue de 86,7% y 86,4% para el hemisferio superior e inferior respectivamente, lo cual fue considerado como un resultado satisfactorio, dado que al inicio del estudio se fijó el valor de 85% como la mínima varianza total explicada.

- El análisis factorial dividió el campo visual en 5 regiones de puntos para cada hemisferio (superior e inferior) definidas por los factores 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente. Figura 31 (pág. 146).

- La distribución de las regiones del campo visual fue asimétrica en el hemisferio superior e inferior, como se observa en la figura 31 (pág. 146). Este hecho ya se había publicado en trabajos anteriores,^{156, 159, 160, 162, 205} con la diferencia de que en dichos trabajos, esta observación nunca fue resultado de un test estadístico como en nuestro caso, sino de un estudio experimental.

Esta distribución asimétrica de las regiones del campo visual es lógica. La distribución de las células ganglionares y axones de la CFNR y por tanto, sus campos receptores, dependen de la forma e inserción del nervio óptico, así como de la morfología de la excavación glaucomatosa. Tanto la forma del nervio óptico como la de la excavación papilar tienen, en la clínica diaria, una

gran variabilidad interindividual y no se comportan como dos círculos concéntricos cuyo polo superior fuera la imagen especular del polo inferior o viceversa, caso en el cual, se entendería que las regiones del campo visual fueran simétricas entre ambos hemicampos.

Asumimos que el análisis factorial presenta limitaciones. Es eficaz en la organización de datos y reducción de variables, pero no es capaz de identificar causalidad.^{206, 207} La investigación experimental se acepta como la más adecuada para comprobar las hipótesis causales, sin embargo, en determinadas ocasiones se debe recurrir a métodos de control no experimentales (estadísticos), con los cuales decidir si un conjunto de datos se ajusta a un determinado modelo, confirmando una teoría previamente formulada,²⁰⁸ en nuestro caso de naturaleza anatómica-estructural.

En nuestro estudio, la mayoría de regiones del campo visual obtenidas por el análisis factorial, comprendían puntos contiguos (en concordancia con los estudios publicados previamente^{155-160, 162}) aunque, en no todas las regiones obtenidas ocurrió esto, como en el caso de la región 2 del hemicampo inferior, poco explicable desde el punto de vista de un modelo experimental. Figura 31 (pág. 146).

6.4. COMENTARIOS RESPECTO A LOS VALORES DE LOS PARÁMETROS DE LA CFNR OBTENIDOS CON LA OCT

El espesor de la CFNR juega un papel importante en el glaucoma. Es capaz de reflejar la magnitud estructural de la neuropatía directamente, pudiendo ser, además, el indicador más precoz de lesión glaucomatosa.

En nuestro estudio, decidimos utilizar la OCT por varios motivos:

- La OCT es capaz de medir el espesor de la CFNR ofreciendo unos valores cuantitativos (en μm de espesor), objetivos y reproducibles; cualidades que han sido refrendadas anteriormente por otros muchos estudios, tanto en ojos normales como en glaucomatosos.^{130-133, 171-174} Demostrando así, la capacidad diagnóstica de la OCT para el glaucoma.¹³⁵⁻¹³⁷

- El protocolo de análisis que ofrece el *Stratus OCT 3000*, muestra las medidas de los espesores de la CFNR divididas en segmentos de 30° , dato que facilita la búsqueda de correlaciones con regiones del campo visual sin tener que dividir la CFNR peripapilar de forma arbitraria, sino tomando la subdivisión que ofrece el mismo aparato.

- Las determinaciones obtenidas mediante la OCT han mostrado buena correlación con los índices perimétricos en trabajos anteriores.¹³⁸⁻¹⁴¹ Cuestión que resulta importante si el objetivo de nuestro trabajo es estudiar las correlaciones de las medidas obtenidas con la OCT y la sensibilidad media de grupos de puntos umbral en la perimetría. Y aún es más, trabajos más específicos han evaluado la relación entre los valores del espesor de la CFNR

medidos con la OCT y la sensibilidad de los puntos de la perimetría automatizada,^{17, 127, 137, 139, 169, 170, 175, 176} demostrando una buena correlación en pacientes con glaucoma, incluso en etapas precoces de la enfermedad.¹⁷⁶ Superando en este sentido a otras técnicas de diagnóstico por imagen como el polarímetro láser o el láser confocal.²⁰⁹

Como ya se comentó anteriormente, para evaluar la CFNR de los pacientes glaucomatosos, se utilizó el protocolo de adquisición "*Protocolo de Grosor de la CFNR*" o "*Fast RNFL Thickness*" del *Stratus OCT 3000*. Este protocolo emplea un patrón de barrido circular de 3.46 mm de diámetro centrado en el disco óptico. El círculo de 3,46 mm de diámetro representa un tamaño estándar empleado para medir el grosor de la CFNR peripapilar (figura 28 pág.104) y aparece por defecto ya que es el que muestra una mayor reproducibilidad.¹³⁰ Con este método hay que tener en cuenta que el tamaño de disco puede influir en las medidas de espesor de la CFNR. La CFNR es más gruesa cerca del disco óptico por la fusión lateral de los haces de fibras nerviosas y menos gruesa al alejarse del borde del disco; por lo tanto, los valores de espesor obtenidos de discos ópticos pequeños se tomaron mucho más allá del margen del disco comparados con papilas grandes y esto pudiera haber introducido sesgos en la medida del espesor de la CFNR. Sin embargo, estudios previos no han encontrado influencias del tamaño del disco en las medidas del espesor de la CFNR o éstas son muy débiles.^{139, 182, 210}

Una limitación de la OCT a tener en cuenta, tiene que ver con el valor de la media del espesor de la CFNR. Dicho espesor de la CFNR se compone

principalmente de los axones de las células ganglionares, pero además, contiene células gliales y vasos sanguíneos. Particularmente, la distribución de los vasos sanguíneos en la CFNR peripapilar, puede introducir variaciones interindividuales en el rango de medidas de la CFNR. A estos dos componentes (sustancia glial y vasos sanguíneos) se les ha denominado “espesor residual” y se asume como el valor mínimo del espesor de la CFNR. Hood y cols.¹⁷ estimaron el valor medio del “espesor residual” en las regiones arcuatas de la CFNR en 45,5 μm . Este valor coincide de forma razonable con la cifra de 44,9 μm publicada por Sihota y cols.¹⁷⁶ como la media del espesor de la CFNR en pacientes glaucomatosos sin percepción de luz. Como aproximación inicial se acepta que en las regiones arcuatas, el espesor residual es el 33% del espesor total de la CFNR sin patología.¹⁷

En nuestro trabajo, esta limitación fue asumida. Los valores tomados para el estudio fueron los del espesor medio de la CFNR en cada segmento de 30°, sin diferenciar el porcentaje de espesor debido a los axones de las células ganglionares o debido al “espesor residual”; al considerar que este último parámetro permanece estable, pudiéndolo aceptar, en cierto modo, como una constante.

6.4.1. Comentarios respecto a los valores descriptivos de la OCT

La media del espesor de la CFNR de los pacientes glaucomatosos de nuestro estudio fue mayor en los cuadrantes superior e inferior que en el nasal y temporal (Gráfica 3. Pág. 121), cumpliendo en líneas generales la “regla

ISNT” publicada por Jonas y cols.¹¹² para ojos sanos (figura 4. Pág. 64). Este dato hace pensar que a pesar de tratarse de ojos glaucomatosos, en la mayoría de nuestros pacientes, la neuropatía no estaba muy avanzada; como ya se ha comentado anteriormente por el valor del defecto medio de la perimetría automatizada que los clasificaba en general como glaucomas de grado leve-moderado.

De igual forma, al evaluar los espesores máximos obtenidos de la CFNR de nuestros pacientes, se observa el perfil de la “doble joroba”²¹¹ (Gráficas 4 y 5. Págs. 122 y 123) y cómo este perfil se deprime al evaluar los espesores mínimos pertenecientes a los glaucomas más avanzados del estudio.

Los espesores de los segmentos horarios de las 6, 7, 11 y 12 que corresponden a los polos inferior y superior fueron los mayores, coincidiendo con la llegada a la papila de las fibras arciformes inferiores y superiores. Mientras que los segmentos horarios 3, 4, 8 y 9 fueron los que tuvieron espesores medios más bajos, correspondiendo a los sectores nasal y temporal del disco óptico (respectivamente). (Gráfica 2. Pág. 121).

6.5. COMENTARIOS RESPECTO A LA CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El estudio de la relación entre la estructura y la función en el glaucoma ha suscitado gran debate y ha generado gran cantidad de publicaciones al respecto. El interés es comprensible, si se tiene en cuenta que la neuropatía

glaucomatosa queda definida por unos patrones morfológicos-anatómicos acompañados de un daño funcional, y cuyo diagnóstico sólo queda ratificado con la presencia de ambos componentes. El momento de aparición y la evolución de cada uno de estos rasgos (morfológicos y funcionales) con respecto al otro es el motivo de estudio de muchos de estos trabajos.

El estudio de la relación entre la pérdida de sensibilidad en la perimetría automatizada y la pérdida de espesor de la CFNR en el glaucoma ha sido estudiada en varias publicaciones ya comentadas anteriormente,^{17, 102, 127, 137-141, 162, 169, 170, 175-177, 200-204} llegando a diversas conclusiones.

Uno de los últimos trabajos al respecto es el publicado por González-Hernández y cols.¹⁶³ Los autores se basaron en la idea introducida por García-Sánchez²¹² de que la relación entre el espesor de la CFNR (medido por polarimetría láser) y los valores del campo visual seguían un modelo de regresión no lineal. Ante esto cabría pensar que esta relación logarítmica se podía encontrar en cualquier localización de la retina y en cualquier estadio de la enfermedad. En cuanto a la localización retiniana, estudios posteriores ya mencionados, han demostrado que la relación estructura-función en el glaucoma sigue un modelo lineal cuando se evalúan los haces arciformes retinianos y sobre todo en etapas tempranas de la neuropatía, mientras que se mantiene la relación no lineal en el área macular.^{17, 170, 201} La novedad introducida por González-Hernández y cols.¹⁶³ se refiere a cómo se modifica dicha relación estructura-función en dependencia de la gravedad de la neuropatía glaucomatosa. De modo que se observa una correlación lineal cuando se evalúa la población muestral dividida en dos grupos a partir de un punto de corte (22,42 dB) obtenido a través de un test estadístico: la regresión

lineal de Piecewise (cuyo objetivo es proporcionar un punto de corte óptimo). Y dicha relación resulta más estrecha cuando se evalúan glaucomas incipientes (sensibilidad media > 22.42 dB).

La relación anatómo-funcional en el glaucoma también se ha intentado plasmar de forma topográfica con la publicación de diversos mapas, ^{155-160, 162} (ya referidos), obtenidos de modo más o menos objetivo. Nuestro trabajo está en la línea de estas publicaciones, en cuanto al propósito, pero introduce importantes diferencias en el método científico. Nuestro estudio profundiza y amplía el conocimiento existente sobre los mapas anatómo-funcionales en el glaucoma aportando un nuevo mapa de correlación obtenido por análisis completamente objetivos.

6.5.1. Comentarios respecto a la correlación entre el espesor de la CFNR y la sensibilidad de cada región de la perimetría automatizada

En el estudio se calculó el coeficiente de Correlación de Pearson entre la media de los valores de sensibilidad umbral de cada región del campo visual (obtenidas mediante análisis factorial) y el espesor de la CFNR de cada uno de los 12 segmentos horarios medidos con el *Stratus OCT 3000*. Como ya se ha comentado, el estudio se llevó a cabo para cada hemisferio de forma independiente; asumiendo que el hemisferio superior se corresponde con la hemirretina inferior (segmentos horarios 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 de la OCT) y el hemisferio inferior se corresponde con la hemirretina superior (segmentos horarios 9, 10, 11, 12, 1, 2 y 3 de la OCT).

En general, la hemirretina inferior se correlacionó más fuertemente con el hemicampo superior, siendo los espesores de los segmentos horarios 6 y 7 los que más potentemente se correlacionaron ($r=0,5$) con las regiones del campo visual 1 y 3 del hemicampo superior. Tabla 9 (pág. 147) y Figura 32 (pág. 149). Las regiones del campo visual inferior tuvieron correlaciones menos potentes con los espesores de la CFNR superior, destacando el segmento horario 11 del OCT con la región 1 y 4 del campo visual inferior.

De acuerdo con la distribución normal de los haces de fibras de la CFNR^{134, 137, 213} (regla ISNT),¹¹² los segmentos 6 y 7 de la OCT se corresponden con el área más gruesa de la CFNR. Estos segmentos de la CFNR se correlacionan mejor con la región número 1 del campo visual superior (figura 32. Pág. 149), donde a su vez, es posible encontrar mayor número de puntos umbral deprimidos. Lo mismo sucede con la región 1 del hemicampo inferior y el segmento 11 de la OCT.

La gravedad del defecto en unos puntos del campo visual o en un determinado sector del espesor de la CFNR puede afectar al grado de relación, de modo que cuanto mayor sea la pérdida de espesor de la CFNR o de la sensibilidad de una región del campo visual, puede parecer una aparente mayor relación estructura-función en dichas localizaciones. Y de igual manera, si algunos sectores de la CFNR tienden a tener menos variación interindividual en la medida del espesor, la asociación estadística puede parecer ser más potente.¹⁶²

En este sentido, el modo de muestreo de la perimetría automatizada, pudiera haber introducido algún sesgo en el estudio: estos segmentos del área peripapilar (segmentos 6, 7, 11 de la OCT) se corresponden con los polos del nervio óptico y, como hemos visto, coinciden con las áreas más exploradas en la perimetría automatizada (en nuestro estudio las regiones 1). Es decir, las regiones del campo visual correspondientes al meridiano vertical de la CNO son las más profundamente evaluadas por el perímetro, y en consecuencia, en las que con más facilidad se detectarán defectos en el campo visual relacionados con los segmentos mencionados de la CFNR. Por lo tanto, existe un muestreo desigual del campo visual con respecto a la CFNR peripapilar.¹⁵⁹

En nuestro estudio, las regiones arciformes (supero-temporal e infero-temporal) del campo visual (regiones número 1) contienen muchos más puntos umbral evaluados que otras regiones. La consecuencia es que estas regiones tuvieron un promedio mejor de medidas, y por lo tanto se obtuvieron con un mejor criterio de calidad (proporción señal-ruido). De ahí que cuando estas regiones del campo visual se correlacionaban con los respectivos segmentos de la CFNR, estas correlaciones podrían haber resultado más potentes.

Desde el punto de vista de los valores del espesor de la CFNR medida por la OCT, no hubo en nuestro estudio, una correspondencia entre cada segmento de la OCT con una única región del campo visual (figura 32. Pág.149); es más, entre los segmentos de la CFNR hubo un solapamiento en la representación de las diferentes regiones del campo visual (figura 33. Pág. 150). En general, la mayoría de las regiones del campo visual se correlacionaron bien con varios segmentos de la OCT, aunque cada región

perimétrica tuvo un segmento específico de la capa de fibras nerviosas peripapilar con la cual tenía la mejor correlación.

Así, para el hemisferio superior, las correlaciones más potentes se observaron entre el espesor del segmento 6 de la CFNR y la región 1 de la perimetría; entre el espesor del segmento 5 con las regiones 2 y 4; y entre el espesor del segmento 7 y las regiones 3 y 5. Para el hemisferio inferior, las mejores correlaciones se encontraron entre el espesor del segmento 11 y las regiones 1, 3, 4 y 5 del campo visual; y el espesor del segmento 2 con la región 2 del campo visual.

Sin embargo, la repercusión analítica de las correlaciones más potentes requiere consideración. Los segmentos de la CFNR peripapilar no son completamente independientes, por eso si un segmento está alterado, la probabilidad de que el segmento adyacente también lo esté, es mayor en comparación con cualquier otra zona de la CFNR. Además, algunos de los segmentos de la CFNR tienen más probabilidad de alterarse o mostrar un mayor rango de medidas que otros segmentos. Por eso, las mayores correlaciones son de esperar en los segmentos con mayor espesor en los ojos sanos y que sufren mayor adelgazamiento en los ojos glaucomatosos, que son, como ya se ha comentado anteriormente, los segmentos peripapilares de los polos del nervio óptico. Este hecho explicaría por qué el segmento 11 de la CFNR compromete el mapa de la mayoría de las regiones del hemisferio inferior.

Por otro lado, se observa en nuestros resultados, que ni el segmento 4 ni 9 de la CFNR peripapilar en la OCT se correlacionaron con ninguna región del campo visual. (Figura 32 y 33. Págs. 149 y 150).

En estudios anteriores ^{162, 205} se han encontrado resultados similares. Schlottmann y cols. ²⁰⁵ no encontraron relación estructura-función en el sector temporal de la CFNR estudiada mediante polarimetría láser (correspondiente al segmento 9 de nuestro estudio). La razón de estos hallazgos pudiera radicar en que en las etapas tempranas del glaucoma hay menos cambio en el diferencial de sensibilidad a la luz en el campo visual central comparado con regiones más periféricas. De este modo, en los sectores temporales de la CFNR existe un amplio rango de espesores que no se relaciona de forma consistente con cambios en la sensibilidad. ^{201, 213-216} Mientras que los polos superior e inferior de la CNO suelen estar más frecuentemente afectados en etapas precoces del glaucoma. ^{134, 137, 214-217} Y posiblemente, por esa razón el cociente excavación-disco vertical sea uno de los mejores parámetros clínicos para el diagnóstico de la neuropatía glaucomatosa. ^{6, 218, 219}

Kanamori y cols. ¹⁶² describieron también la escasa correlación que existe en el sector nasal (segmento 4) de la CFNR, achacándolo a la gran variabilidad individual y baja reproducibilidad de la medida del espesor de la CFNR nasal en la OCT, ¹⁷² añadido a los pocos puntos del campo visual evaluados con la estrategia SITA Standard 24.2 en la zona temporal al disco óptico. Estos condicionantes, hacen difícil establecer una adecuada relación estructura-función en este nivel.

Como ya se ha comentado anteriormente, en el estudio se observó un solapamiento entre los segmentos de la CFNR y las regiones del campo visual para cada hemisferio (figura 33. Pág 150), la interpretación a tal resultado es una suma de múltiples factores.

- El primero de ellos, puede ser el reflejo de la no independencia de los diferentes segmentos en los que hemos dividido la CFNR y la demostración de que sectores adyacentes de la CFNR tienen una clara relación entre ellos.

- Por otro lado, hay que tener en cuenta la variabilidad y asimetría de la morfología de la CNO y de su excavación, y con más razón, en nervios ópticos glaucomatosos, a los que hemos diagnosticado precisamente por su asimetría (cociente excavación-disco).

- Por último, esta distribución puede reflejar el solapamiento que muestran los campos receptores de las células ganglionares, ya demostrado anatómicamente en los estudios clásicos de Honrubia y cols.¹⁹⁹ en los que se mostraban las diferencias de amplitud y solapamiento de dichos campos receptores en dependencia de la zona de la retina explorada. El hecho de que los resultados de nuestro estudio, los cuales fueron obtenidos únicamente a través de pruebas estadísticas, coincidan también en dicho solapamiento, resulta cuanto menos, interesante.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Primera: En una población de sujetos con glaucoma, el valor umbral de cada punto del campo visual obtenido con la perimetría automatizada convencional usando la estrategia 24-2 SITA Standard, mostró correlaciones significativas con el resto de puntos umbral del mismo hemisferio.

Segunda: La representación en mapas de las correlaciones de los valores umbral de la estrategia 24-2 SITA Standard entre puntos del mismo hemisferio obtenidos con la perimetría automatizada convencional, mostró una disposición similar a la distribución retinotópica de la CFNR, en sujetos con neuropatía óptica glaucomatosa.

Tercera: Cada hemisferio de la perimetría automatizada convencional, obtenido con la estrategia 24-2 SITA Standard, se puede dividir en cinco áreas de puntos funcionalmente relacionados entre sí. La región 1 de cada hemisferio es la que más puntos relacionados comprende: 12 y 14 puntos en el hemisferio superior e inferior respectivamente. Los puntos relacionados entre sí presentaron una distribución asimétrica entre hemisferios.

Cuarta: Es posible la creación de un mapa que relaciona el daño estructural y el daño funcional en el glaucoma, donde cada área de puntos relacionados del campo visual obtenidos por el análisis factorial se correlaciona con uno o varios espesores de la CFNR peripapilar obtenidos con el Stratus OCT 3000.

Quinta: Los espesores de la CFNR peripapilar de la hemirretina inferior presentaron correlaciones más fuertes con las áreas de puntos relacionados del hemicampo superior. Los espesores de los segmentos horarios de las 6 y las 7 horas, fueron los que mostraron las correlaciones más fuertes ($r=0,531$ y $r=0,510$ respectivamente) con la región del campo visual 1 del hemicampo superior.

Sexta: Los espesores de la CFNR peripapilar de los sectores horarios de las 4 y las 9 horas medidos con el Stratus OCT 3000 no se correlacionaron significativamente con ninguna región de puntos del campo visual.

Séptima: No se encontró una correspondencia única entre cada espesor de la CFNR peripapilar medido con la OCT y una región del campo visual. Se observó un solapamiento entre los espesores de la CFNR y los diferentes sectores de puntos relacionados del campo visual.

8. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; 82(11):844-851.
- 2- Leske MC. Open-angle glaucoma - an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14(4):166-172.
- 3- Jaén Diaz J, Sanz Alcolea I, López de Castro F, Pérez Martínez T, Ortega Campos P, Corral Morales R. Glaucoma e hipertensión ocular en atención primaria. *Aten primaria* 2001;28:23-30.
- 4- 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.
- 5- Lee PP, Levin LA, Walt JG, Chiang T, Katz LM, et al. Cost of patients with primary open-angle glaucoma. A retrospective study of commercial insurance claims data. *Ophthalmology* 2007;114(7):1241-1247.
- 6- Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111:485-490.
- 7- Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richer RC, et al. Clinically detectable nerve fiber layer atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
- 8- Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2149-2156.

- 9- 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.
- 10- Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453-464.
- 11- 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;100:587-598.
- 12- Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1993;111:62-65.
- 13- 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;71:337-344.
- 14- Honrubia FM, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol* 1991;111:485-490.
- 15- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713, discussion 829–830.
- 16- European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112:366 -375.
- 17- Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:688-710.

- 18- Shah NN, Bowd C, Medeiros FA, et al. Combining structural and functional testing for detection of glaucoma. *Ophthalmology* 2006;113:1593-1602.
- 19- European Glaucoma Society (EGS). Terminología y pautas para el glaucoma. 2ª Edición. Savona: Editrice Dogma; dic 2003.
- 20- Friedman Ds, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein Be, Taylor Hr, West S, et al. Eye diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma amount adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:532-538.
- 21- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-497.
- 22- Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
- 23- The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-440.
- 24- 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.
- 25- Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111:1627-1635.

- 26- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-1953.
- 27- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-1279.
- 28- Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
- 29- Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006;113:2137-2143.
- 30- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-720.
- 31- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713.
- 32- Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle

glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1188-1197.

33- Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I; European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112:366-375.

34- Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I; European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:3-9.

35- Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Inter-current factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European Glaucoma Prevention Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:266-275.

36- Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC, Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes, and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology* 2003;110:908-914.

37- Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-1095.

38- Fernández Tirado FJ et al. Neuroprotección en glaucoma. En: FM Honrubia López. Actualización en el tratamiento del glaucoma. Madrid: Aula Médica ediciones;1999:60-78.

39- Yoles E, Schwartz M. Potencial neuroprotective therapy for glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 367-372.

- 40- Dreyer E, Zurakowsky D, Shumer R, Podos S, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 299-305.
- 41- Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, Nicotera P, Lipton S. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced respectively by mild and intensive insults with NMDA or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1992; 7162-7166.
- 42- Jonas JB, Fernández MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993;100:63-68.
- 43- Fulk GW, Goss DA, Christensen MT, Cline KB, Herrín-Lawson GA. Optic nerve crescents and refractive error. *Optom Vis Sci* 1992;69:208-213.
- 44- 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;101:519-523.
- 45- 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;33:2012-2018.
- 46- Miglior S, Brigatti L, Velati P, Balestreri C, Rossetti L, Bujtar E, et al. Relationship between morphometric optic disc parameters, sex and axial length. *Curr Eye Res* 1994;13:119-124.
- 47- Chihara E, Chihara K. Covariation of optic disc measurements and ocular parameters in the healthy eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:265-271.
- 48- Quigley HA. II Changes in the appearance of the optic disc. *Surv Ophthalmol* 1985;30:117-126.

- 49- Pederson JE, Anderson DR. The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1980;98:490-495.
- 50- Spaeth GL. Development of glaucomatous changes of the optic nerve. En: Varma R, Spaeth GL, Parker KW(eds).*The optic nerve in glaucoma*. Philadelphia, JB Lippincott, 1993.
- 51- Gordon J, Piltz-Seymour JR. The significance of optic disc hemorrhages in glaucoma. *J Glaucoma* 1997;6:62-64.
- 52- Drance SM. Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 1989;93:853-857.
- 53- Airaksinen PJ, Tuulonen A, Alanko HI. Rate and pattern of neuroretinal rim area decrease in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992;110:206-210.
- 54- Hoyt WF, Schliche B, Eckelhoff RJ. Funduscopy appearance of a nerve fiber bundle defect. *Br J Ophthalmol* 1972;56:577-583.
- 55- Hoyt WF, Frisèn L, Newman LM. Funduscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973;12:814-829.
- 56- Iester M, Courtright P, Mikelberg FS. Retinal nerve fiber layer height in high-tension glaucoma and healthy eyes. *J Glaucoma* 1998;7:1-7.
- 57- Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GOH. The retinal nerve fiber layer in normal eyes. *Ophthalmology* 1989;96:627.
- 58- Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Schultzer M, Wijsman K. Visual field and retinal fiber layer comparisons in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985;103:205-207.
- 59- Dayanir V, Sakarya R, Ozcura F, Kir E, Aktunç T, Ozkan BS, et al. Effect of corneal drying on central corneal Thickness. *J Glaucoma* 2004;13:6-8.

- 60- La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol* 2001;119:23-27.
- 61- Herman DC, Hodge DO, Bourne WM. Increased corneal thickness in patients with ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2001;119:334-336.
- 62- 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;121:240-244.
- 63- Henriques MJ, Vessani RM, Reis FA, de Almeida GV, Betinjane AJ, Susanna R Jr. Corneal thickness in congenital Glaucoma. *J Glaucoma* 2004;13:185-188.
- 64- 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;47:4410-4414.
- 65- 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;30:242-247.
- 66- González Hernández M. Perimetrías pulsar de modulación temporal y movimiento. Dependencias respecto a la percepción del contraste y la resolución espacial. Aplicación al diagnóstico precoz del glaucoma. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Departamento de Fisiología. Universidad de La Laguna, 2002.

- 67- Portney GL, Krohn MA. Automated perimetry: background, instruments and methods. *Surv Ophthalmol* 1978;22:271-278.
- 68- 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.
- 69- Frankhauser F, Bebié H. Threshold fluctuations, interpolations and spatial resolution in perimetry. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1979;19:295-309.
- 70- Schwartz B, Nagin P. Probability maps for evaluating automated visual fields. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1985;42:39-48.
- 71- Heijl A, Lindgren G, Olsson J, Asman P. Visual field interpolation with empiric probability maps. *Arch Ophthalmol* 1989;107:204-208.
- 72- Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1684-1689.
- 73- Caprioli J. Automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:235-239.
- 74- Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology* 1995;102:21-26.
- 75- Flanagan JG, Moss ID, Wild JM, Hudson C, Prokopich L, Whitaker D, et al. Evaluation of FASTPAC: a new strategy for threshold estimation with the

Humphrey Field Analyzer. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993;231:465-469.

76- 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;100:949-954.

77- Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. Swedish Interactive Thresholding Algorithm. Acta Ophthalmol Scand 1998;76:165-169.

78- Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzén H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. Acta Ophthalmol Scand 1997;75:368-375.

79- 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;75:181-183.

80- Sample PA, Johnson CA, Haegerstrom-Portnoy G, Adams AJ. Optimum parameters for short-wavelength automated perimetry. J Glaucoma 1996;5:375-383.

81- 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.

82- Katz J, Quigley HA, Sommer A. Detection of incident field loss using the glaucoma hemifield test. Ophthalmology 1996;103:657-363.

83- Sample PA, Weinreb RN. Progressive color visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2068-2071.

84- Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1993;111:645-650.

85- 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.

86- 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;75:179-184.

87- Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Pablo L, Honrubia FM. Optimum criteria for short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmology* 2001;108:285-289.

88- 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;44:5029-5034.

89- 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;113:1092-1097.

- 90- Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, Singh K, Lee DA, Dueker DK, et al. Automated perimetry: a report by American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:2362-2374.
- 91- Maddess T, Goldberg I, Dobinson J, Wine S, Welsh AH, James AC. Testing for glaucoma with the spatial frequency doubling illusion. *Vision Res* 1999;39:4258-4273.
- 92- Blakemore C, Vital-Durand F. Distribution of x- and y-cells in the monkey's lateral geniculate nucleus. *J Physiol* 1981;320:17.
- 93- Derrington AM, Lennie P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol* 1984;357:219-240.
- 94- 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;2:1275-1291.
- 95- Ferreras A. Perimetría de duplicación de frecuencia en el diagnóstico del glaucoma. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, 2003.
- 96- Anderson AJ, Johnson CA. Frequency-doubling technology perimetry. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:213-225.
- 97- González-Hernández M, García Feijoo J, Sánchez Méndez M, González de la Rosa M. Combined spatial, contrast and temporal functions perimetry in mild glaucoma and ocular hipertensión. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 514-522.

- 98- May JG, Ralston JV, Reed JL, Van Dyk HJ. Loss in pattern-elecited electroretinograms in optic nerve dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;93:418-422.
- 99- Trick GL. The pattern electroretinogram: An electrophysiological technique applicable to primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma* 1992;1:271-279.
- 100- 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;27:123-30.
- 101- Salgarello T, Colotto A, Falsini B, Buzzonetti L, Cesari L, Iarossi G, et al. Correlation of pattern electroretinogram with optic disc cup shape in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1989-1997.
- 102- Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between Electrophysiological, Psychological, and Anatomical Measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2213-2220.
- 103- Hood DC, Greenstein VC, Holopigian K, Bauer R, Firoz B, Libmann JH, et al. An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1570-1579.
- 104- Bach M, Funk J. Pattern electroretinogram and computerized optic nerve-head analysis in glaucoma suspects. *Ger J Ophthalmol* 1993;2:178-181.
- 105- Good PA, Marsters JB, Mortimer MJ. Flash stimulation evoked potentials in diagnosis of chronic glaucoma. *Lancet* 1987;1:1259-1260.

- 106- Fernández FJ, Almárcegui 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.
- 107- Hull BM, Drasdo N. The influence of age on the pattern-reversal electroretinogram. *Ophthal Physiol Opt* 1990;10:49-53.
- 108- Ucles P, Almarcegui C, Fernandez FJ, Honrubia FM. Early diagnosis of glaucoma with pattern-ERG. *J Fr Ophthalmol* 1997;20:90-96.
- 109- European Glaucoma Society (EGS). Análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. Savona: Editrice Dogma; 2005.
- 110- 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.
- 111- 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;75:185-190.
- 112- Jonas JB, Gusek GC, Nauman GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthal Vis Sci* 1988; 29:1151-1158.
- 113- Jonas JB, Zäch FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol* 1989;107:137-144.

114- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. The parapapillary region of normal and glaucoma eyes. I. Planimetric values of 312 glaucoma and 125 normal eyes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988;193:52-61.

115- Jonas JB, Königsreuther KA. Optic disc appearance in ocular hypertensive eyes. *Am J Ophthalmol* 1994;117:732-740.

116- Larrosa JM. Biomorfometría del nervio óptico en las fases iniciales del glaucoma. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, 1996.

117- Airaksinen PJ, Nieminen H. Retinal nerve fiber layer photography in glaucoma. *Ophthalmology*.1985;92:877-879.

118- Allen C. Ocular fundus photography. *Ann J Ophth*.1964; 57:13-23.

119- Pérez-Oliván S, Pablo L, Gómez M, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, 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.

120- Pablo Júlvez L, Ferreras Amez A, Pérez Oliván S, Fuentes Bernal JL, Honrubia López FM. Exploración clínica de la capa de fibras nerviosas. En: García Feijoó, ed: *Técnicas diagnósticas en glaucoma*. Madrid: Editorial Glosa;2008. ISBN- 97884-7429-378-4; 51-62.

121- Garway- Heath DF, Poinoosawmy D, Wollstein G, Viswanathan A, Kamal D, Fontana L, et al. Inter- and intraobserver variation in the analysis of optic disc

images: comparison of the Heidelberg retina tomograph and computer assisted planimetry. Br J Ophthalmol 1999;83:664-669.

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

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

124- Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, Tuulonen A, Völcker HE, Airaksinen PJ, et al. Development of the standard reference plane for the Heidelberg Retina Tomograph. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2000;238:375-384.

125- Wollstein G, Garway-Heath D, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology 1998;105:1557-1563.

126- Hatch WV, Flanagan JG, Williams-Lyn DE, Buys YM, Farra T, Trope GE. Interobserver agreement of Heidelberg Retina Tomograph Parameters. J Glaucoma 1999;8:232-237.

127- Leung CK, Yung WH, Ng AC et al. Evaluation of scanning resolution on retinal nerve fiber layer measurement using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. J Glaucoma 2004;13:479-485.

128- Budenz DL, Michael A, Chang RT et al. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. Ophthalmology 2005;12:3-9.

129- Wollstein G, Ishikawa H, Wang J et al. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2005;139:39-43.

130- Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-1898.

131- 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;110:190-195.

132- Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-1724.

133- 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;107:2278-2282.

134- Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;137:228-235.

135- Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber

layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:177-189.

136- Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, Heltzer J, Velazques LJ, Fujimoto JC, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:838-843.

137- 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;135:513-520.

138- 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;12:45-49.

139- El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:2185-2191.

140- 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;77:435-441.

141- Williams ZY, Schuman JS, Gamell L, Nemi A, Hertzmark E, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer

thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:538-546.

142- Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Imaging with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography A Variability and Diagnostic Performance Study. *Ophthalmology* 2009. (Epub ahead of print).

143- Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-636.

144- 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;108:557-560.

145- Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fiber layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol* 1998;82:684-690.

146- Dreher AW, Reiter K. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve layer. *Proc SPIE* 1992;1746:34-41.

147- Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve layer assessed with a retinal laser ellipsometer. *Appl Opt* 1992; 31:3730-3735.

148- Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2221-2228.

149- 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.

150- 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; 43:1465-1474.

151- Knighton RW, Huang XR. Analytical methods for scanning laser polarimetry. *Optics Express* 2002; 20:1179-1189.

152- 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; 44:1969-1976.

153- 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.

154- Martinez de la Casa JM, García Feijoo 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: 21-25.

155- Wirtschafter JD, Becker WL, Howe JB, Younge BR. Glaucoma visual field analysis by computed profile of nerve fiber function in optic disc sectors. Ophthalmology 1982;89 (3):255-267.

156- Weber J, Dannheim F, Dannheim D. The topographical relationship between optic disc and visual field in glaucoma. Acta Ophthalmol (Copenh) 1990;68(5):568-574.

157- Yamagishi N, Anton A, Sample PA, Zangwill L, Lopez A, Weinreb RN. Mapping structural damage of the optic disk to visual field defect in glaucoma. Am J Ophthalmol 1997;123(5):667-676.

158- Anton A, Yamagishi N, Zangwill L, Sample PA, Weinreb RN. Mapping structural to functional damage in glaucoma with standard automated perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy. Am J Ophthalmol 1998;125 (4):436-446.

159- Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. Ophthalmology 2000;107(10):1809-1815.

160- Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(10):3712-3717.

161- Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF, Fogagnolo P, Garcia-Feijoo J. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(7):3018-3025.

162- Kanamori A, Naka M, Nagai-Kusuhara A, Yamada Y, Nakamura M, Negi A. Regional relationship between retinal nerve fiber layer thickness and corresponding visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch.Ophthalmol.* 2008;126(11):1500-1506.

163- González-Hernández M, Pablo L, Armas-Domínguez K, Rodríguez de la Vega R, Ferreras A, González de la Rosa M. Structure-function relationship depends on glaucoma severity. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jun. (Epub ahead of print).

164- Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-836.

165- Heijl A, Patella VM. Essential perimetry. The field analyzer primer. 3rd ed. Dublin, CA: Carl Zeiss Meditec Inc; 2002.

166- PA 765: Quantitative methods in public administration. Factor analysis. Available at: <http://www2.chass.ncsu.edu/garson/pa765/factor.htm>. Accessed December 8, 2007.

167- Exploratory factor analysis. Available at: <http://www.unc.edu/~rcm/book/factornew.htm>. Accessed December 8, 2007.

168- Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. *Clinical Decisions in Glaucoma*. St. Louis, MO: Mosby; 1993: 52-61.

169- Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Smith EL, III. The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):763-773.

170- Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3662-3668.

171- Lin SC, Singh K, Jampel HD, Hodapp EA, Smith SD, Francis BA, et al. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114(10):1937-1949.

172- 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(7):2440-2443.

173- Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, Mayoral F, Ferreras A, Honrubia FM. Reproducibility of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81(4):205-211.

174- Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008;115(4):661-666.

175- Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for

detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107(7):1309-1315.

176- Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(5):2006-2010.

177- Strouthidis NG, Vinciotti V, Tucker AJ, Gardiner SK, Crabb DP, Garway-Heath DF. Structure and function in glaucoma: The relationship between a functional visual field map and an anatomic retinal map. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5356-5362.

178- Anton A. Visual Function Test: Relationship between VF and RNFL OCT. *International Glaucoma Review* 2008:10-3.

179- Garway-Heath DF, Hitchings RA. Sources of bias in studies of optic disc and retinal nerve fibre layer morphology. *Br.J.Ophthalmol*1998;82(9):986

180- Moreno-Montañés J, Alvarez,Serna A, Alcolea,Paredes A. Pseudoexfoliative glaucoma in patients with open-angle glaucoma in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68(6):695-699.

181- European Glaucoma Society (EGS). Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd Edition. Savona: Editrice Dogma; 2008.

182- Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, 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.

- 183- Harwerth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(10):4437-4443.
- 184- Cennamo G, Rosa N, La rana A, Bianco S, Sebastián A. Non-contact tonometry in patients that underwent photorefractive keratectomy. *Ophthalmologica* 1997;211:341-343.
- 185- Simon G, Small RH, Ren Q, Parel JM. Effect of corneal hydration on Goldmann applanation tonometry and corneal topography. *Refract Corneal Surg* 1993;9:110-117.
- 186- Goldmann H, Schmidt T. Applanation tonometry. *Ophthalmologica* 1957;134:221-242.
- 187- 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;104:355-359.
- 188- Fournier AV, Podtetenev M, Lemire J, Thompson P, Duchesne R, Perreault C, et al. Intraocular pressure change measured by Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:905-910.
- 189- 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;25:1344-1348.
- 190- Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol Copenh* 1975;532:34-43.

- 191- Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Pajarin AB, Pueyo V, et al. Can frequency-doubling technology and short-wavelength automated perimetries detect visual field defects before standard automated perimetry in patients with preperimetric glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16(4):372-383.
- 192- González de la Rosa M, González Hernández M, Aguilar Estévez J, Abreu Reyes A, Pareja Ríos A. Clasificación topográfica del campo visual glaucomatoso. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002;77:87-94.
- 193- González de la Rosa M, González Hernández M, Abrales M, Azuara-Blanco A. Quantification of interpoint topographic correlations of threshold values in glaucomatous visual fields. *J Glaucoma* 2002;11:30-34.
- 194- Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1979;97(6):1154-1158.
- 195- Minckler DS. The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1980;98(9):1630-1636.
- 196- Ogden TE. Nerve fiber layer of the macaque retina: retinotopic organization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24(1):85-98.
- 197- Fitzgibbon T, Taylor SF. Retinotopy of the human retinal nerve fibre layer and optic nerve head. *J Comp Neurol* 1996;375(2):238-251.
- 198- Fitzgibbon T. The human fetal retinal nerve fiber layer and optic nerve head: a Dil and DiA tracing study. *Vis Neurosci* 1997;14(3):433-447.
- 199- Honrubia FM, Elliott JH. Dendritic fields of the retinal ganglion cells in the cat. *Arch Ophthalmol* 1970;84(2):221-226.

200- Drasdo N, Millican CL, Katholi CR, Curcio CA. The length of Henle fibers in the human retina and a model of ganglion receptive field density in the visual field. *Vision Res* 2007;47(22):2901-2911.

201- Drasdo N, Mortlock KE, North RV. Ganglion cell loss and dysfunction: relationship to perimetric sensitivity. *Optom Vis Sci* 2008;85(11):1036-1042.

202- Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1774-1782.

203- Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):741-748.

204- Harwerth RS, Carter-Dawson L, Smith EL, Barnes G, Holt WF, Crawford ML. Neural losses correlated with visual losses in clinical perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):3152-3160.

205- Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1823-1829.

206- Delis DC, Jacobson M, Bondi MW, Hamilton JM, Salmon DP. The myth of testing construct validity using factor analysis or correlations with normal or mixed clinical populations: lessons from memory assessment. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9(6):936-946.

207- Larrabee GJ. Lessons on measuring construct validity: a commentary on Delis, Jacobson, Bondi, Hamilton, and Salmon. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9(6):947-953.

208- Análisis de la causalidad y planteamiento LISREL a partir de los modelos de medida. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/oaiart?codigo=2360199>. Acceso 26 marzo de 2009.

209- Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Tavares IM, Hoffmann EM, Bourne RR, et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):2889-2895.

210- Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000;118:22-26.

211- Caprioli J. The contour of the yuxtapapillary nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmology* 1990;97:358-365.

212- García-Sánchez J, García-Feijoó J. Relationship between the RNFL thickness and the visual field using nonlinear regression models. European Glaucoma Society Meeting (EGS). London. June 2000.

213- Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope,

and Stratus OCT optical coherence tomography for the detection of glaucoma. Arch Ophthalmol 2004;122:827-837.

214- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. I. Morphometric intrapapillary characteristics. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1988;226:522-30.

215- Ferreras A, Pablo LE, Pajarín AB, Larrosa JM, Polo V, Pueyo V. Diagnostic ability of the Heidelberg retina tomograph 3 for glaucoma. Am J Ophthalmol 2008;145(2):354-359.

216- Ojima T, Tanabe T, Hangai M, Yu S, Morishita S, Yoshimura N. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. Jpn J Ophthalmol 2007;51(3):197-203.

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

218- Balazsi AG, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. Neuroretinal rim area in suspected glaucoma and early chronic open-angle glaucoma. Correlation with parameters of visual function. Arch Ophthalmol 1984;102(7):1011-1014.

219- Jonas JB, Budde WM, Lang P. Neuroretinal rim width ratios in morphological glaucoma diagnosis. Br J Ophthalmol 1998;82(12):1366-1371.