



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Capacidad diagnóstica del parámetro "Apertura de la Membrana de Bruch – Mínima Anchura del Anillo" en el glaucoma

Diagnostic ability of "Bruch Membrane Opening-Minimum Ring Width" for glaucoma

Autor

Guisela Fernández Espinosa

Director/es

M^a Pilar Bambó Rubio
Noemí Güerri Monclús

Facultad de Ciencias
Grado en Óptica y Optometría
Curso 2018/2019



Universidad
Zaragoza

Dña. Guisela Fernández Espinosa, estudiante del Grado en Óptica y Optometría de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, **DECLARO:**

Que el Trabajo de Fin de Grado que presento para su exposición y defensa titulado:

***Capacidad diagnóstica del parámetro “Apertura de la Membrana de Bruch –
Mínima Anchura del Anillo” en el glaucoma***

y cuyos tutores son:

Dña. María Pilar Bambó Rubio

Dña. Noemí Güerri Monclús

es original y que todas las fuentes utilizadas para su realización han sido debidamente citadas en el mismo.

Zaragoza, a 28 de Junio de 2019.

Firma:

ÍNDICE

Abreviaturas.....	2
1. Introducción	3
1.1 Glaucoma: definición y prevalencia	3
1.2 Pruebas diagnósticas en el glaucoma	4
• Pruebas estructurales en el glaucoma	4
• Pruebas funcionales en el glaucoma.....	4
1.3 Tratamiento del glaucoma	6
2. Justificación del tema.....	6
3. Objetivos	6
4. Hipótesis.....	7
5. Material y Métodos.....	7
5.1 Población y diseño del estudio.....	7
5.2 Exploración oftalmológica	8
5.3 Exploración mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	9
5.4 Análisis estadístico	15
6. Resultados.....	15
7. Discusión.....	18
8. Conclusión	20
9. Bibliografía	21

ABREVIATURAS

PIO: Presión Intraocular

GPAA: Glaucoma Primario Ángulo Abierto

GPAC: Glaucoma Primario Ángulo Cerrado

OMS: Organización Mundial de la Salud

CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina

AV: Agudeza Visual

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

HRT: Heidelberg Retinal Tomograph

BMO-MRW: Bruch Membrane Opening- Minimum Rim Width

EGS: Sociedad Europea de Glaucoma

TLA: Trabeculoplastia Láser Argón

CEICA: Comité de Ética Clínica Regional de Aragón

GHT: Glaucoma Hemifield Test

SITA: Swedish Interactive Threshold Algorithm

TD-OCT: OCT Dominio Temporal

SD-OCT: OCT Dominio Espectral

SS-OCT: OCT Swept source

GPME: Glaucoma Module Premium

APS: Sistema de Posicionamiento Anatómico

BMO: Apertura de la Membrana de Bruch

ANR: Anillo Neuroretiniano

CNO: Cabeza del Nervio Óptico

ILM: Membrana Limitante Interna

AUC: Área bajo la curva

DM: desviación media

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Glaucoma: definición y prevalencia

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva que está asociada a una pérdida de campo visual paulatina conforme la lesión sobre el nervio óptico va avanzando. La presión intraocular (PIO) alta es uno de los factores de riesgo más estudiados, aunque pueden existir casos con PIO dentro de la normalidad. Los dos tipos más frecuentes de esta neuropatía son el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y el glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC), que se diferencian según la situación del ángulo irido-corneal. ¹

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la neuropatía óptica glaucomatosa es la segunda causa más común de ceguera afectando en la actualidad a 4,5 millones de personas en todo el mundo y se espera que alcance los 11 millones en 2020. Su incidencia aumenta con la edad, afecta al 2% de la población mayor de 40 años y al 5% en mayores de 60 años. ^{2,3}

La detección precoz de la enfermedad es fundamental para evitar que se produzca un daño irreversible en el nervio óptico y la correspondiente pérdida de campo visual. Además, al ser una patología asintomática, no es infrecuente que se llegue a fases muy avanzadas, por eso para poder realizar un diagnóstico precoz, resulta fundamental revisar periódicamente a aquellos pacientes que tengan varios factores de riesgo, como pueden ser la PIO elevada (> 21 mm Hg), antecedentes familiares, edad (> 40 años), raza, diabetes o miopías magnas. ³

La medida de la PIO es una de las pruebas que más se realiza en las consultas de Oftalmología para el cribado del glaucoma. La presión del globo ocular depende de la relación que existe entre la producción y el drenaje del humor acuoso (figura 1). Éste es producido por el epitelio de la *pars plicata* del cuerpo ciliar y pasa de la cámara posterior a través de la pupila hasta la cámara anterior, y desde aquí drenará en su mayor parte por la malla trabecular (90%) y por la vía uveoescleral (10%). ^{1,3}

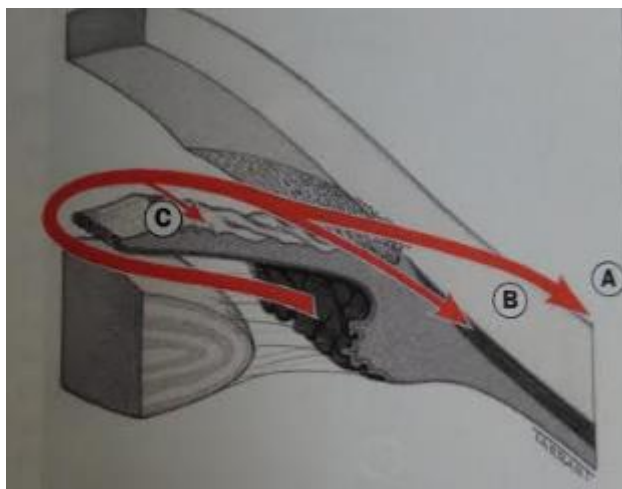


Figura 1: Esquema drenaje humor acuoso (A malla trabecular, B vía uveoescleral) ¹

En cuanto a los síntomas, la gran mayoría de los pacientes no saben que tienen glaucoma hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, donde se dan pérdidas de campo visual que afectan a la zona central; ya que generalmente se produce una pérdida gradual que se inicia en la periferia y va progresando hacia el centro. ^{4,5}

1.2 Pruebas diagnósticas en el glaucoma

El diagnóstico de glaucoma se hace combinando tanto técnicas estructurales como funcionales. En las estructurales se evalúa el estado de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), que se corresponde con los axones de las células ganglionares; y la anatomía del nervio óptico. Dentro de las pruebas funcionales se evalúa la agudeza visual (AV), la sensibilidad al contraste y el campo visual, entre otras. ^{3,6}

- Pruebas estructurales en el glaucoma

En cuanto al análisis del nervio óptico y la CFNR hay diferentes pruebas de imagen que permiten realizar un análisis objetivo ofreciendo diferentes parámetros cuantitativos, estos dispositivos de imagen son:

- Tomografía de coherencia óptica (OCT): se basa en la interferometría de baja coherencia.
- Heidelberg Retinal Tomograph (HRT): su principio es el láser confocal de barrido.
- GDx o polarímetro láser: se basa en la polarimetría láser de barrido.

Todas estas pruebas comparan las medidas tomadas en el paciente evaluado con bases de datos de sujetos normales de su misma edad, sexo y raza, de tal manera que nos indican si las medidas registradas en el paciente están dentro de los límites normales o no. También se pueden utilizar estas tecnologías para hacer un seguimiento que evalúe el cambio de la papila y de la CFNR en los pacientes, comparando cada exploración con los resultados obtenidos en el mismo sujeto en ocasiones anteriores, permitiendo detectar la presencia de progresión o empeoramiento de la enfermedad. ^{1,3}

Dentro de las pruebas estructurales, una de las más utilizadas en el momento actual en las consultas de Oftalmología, es la OCT. Este dispositivo permite realizar de una manera rápida, sencilla y no invasiva, una medición objetiva que, en el caso del glaucoma, tradicionalmente se ha centrado en el estudio del espesor de la CFNR peripapilar (los axones de las células ganglionares que se dirigen al nervio óptico). En los últimos años, la mejora en la tecnología de la OCT ha permitido el desarrollo de aparatos que realizan mediciones cada vez más precisas e incorporan nuevos protocolos de exploración. Así la CFNR peripapilar ha dejado de ser el único “foco” de análisis en el glaucoma; y cada vez van cobrando más importancia la exploración de otras capas de la retina (como la capa de células ganglionares) o la evaluación del anillo neuroretiniano mediante la evaluación del novedoso parámetro “Mínima Anchura del Anillo” o BMO-MRW (“*Bruch Membrane Opening- Minimum Rim Width*”). ⁷

- Pruebas funcionales en el glaucoma

En la parte del examen funcional se evalúa entre otras pruebas la AV. Ésta se define como la capacidad para diferenciar los detalles de un objeto. Para medir la AV se pueden

utilizar diferentes cartas de optotipos, como por ejemplo los optotipos de Snellen que son los más utilizados y otros como la C de Landolt o los símbolos de Lea para medir la AV en niños.⁷

Otra de las exploraciones con interés en la evaluación del glaucoma es la medición de la función de sensibilidad al contraste, la cual sirve para determinar el umbral de detección para las diferentes frecuencias espaciales. Además, esta prueba puede aportar una mayor información de la función visual que la que se obtiene sólo con la medida de la AV. Existen diferentes test como CSV1000, Pelli-Robson (Figura 2), Vistech VCTS, B-VAT etc.³



Figura 2: Test de Pelli-Robson³

Por último, para la exploración funcional es imprescindible en el caso del glaucoma, la evaluación de los campos visuales. En las consultas oftalmológicas se utiliza la perimetría computarizada y el patrón habitualmente explorado en pacientes con glaucoma es el programa 24-2. Según pautas de la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS), se considera que un campo visual tiene un daño glaucomatoso significativo cuando se dan al menos uno de estos dos casos:

- El resultado del test del hemisferio de glaucoma es anormal, confirmado con dos exploraciones consecutivas.
- Aparecen 3 o más puntos contiguos confirmados en dos exploraciones seguidas, con probabilidad $p < 5\%$ de ser normales y uno de ellos con $p < 1\%$, en una localización sugestiva del campo visual, sin ser ninguno de los puntos contiguos a la mancha ciega.

La perimetría computarizada también permite hacer un seguimiento para evaluar si existe progresión campimétrica patológica.^{1, 3} Los campímetros incluyen paquetes estadísticos que, en función del resultado, ofrecen índices que reflejan el daño campimétrico y son capaces de calcular la probabilidad de progresión a partir de un número de campos realizados.⁸

1.3 Tratamiento del glaucoma

En relación a la terapia para el glaucoma, el tratamiento médico es el escalón inicial y se administra fundamentalmente por vía tópica mediante colirios, aunque en algunos casos es preciso el tratamiento vía oral. Algunos de estos fármacos actúan disminuyendo la producción del humor acuoso y otros facilitan su drenaje, haciendo así que baje la PIO. Los fármacos necesarios para tratar el glaucoma se clasifican según su principio activo y en función de este, existen cuatro tipos: los análogos de las prostaglandinas, betabloqueantes, alfa-agonistas y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Además, existen combinaciones de varios principios activos.^{9, 10}

Cuando el uso de medicamentos no es efectivo, se recurre a la cirugía o al láser. El objetivo sigue siendo disminuir la PIO, facilitando la salida del humor acuoso. La técnica quirúrgica tradicional es la trabeculectomía, en la cual se realiza una fístula que comunica la cámara anterior del ojo con el espacio subconjuntival, permitiendo la salida del humor acuoso a su través. El drenaje del humor acuoso por debajo de la conjuntiva conforma la llamada "ampolla de filtración". Otra alternativa a los fármacos es el tratamiento láser, fundamentalmente la Trabeculoplastia Láser Árgón (TLA) para aumentar la filtración a través de la malla trabecular en el GPAA; y el láser Nd-YAG con el que se pueden realizar iridotomías que comuniquen la cámara anterior con la cámara posterior del ojo en el GPAC.⁹

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Dado que el glaucoma es una enfermedad muy prevalente, y su diagnóstico resulta complejo especialmente en fases tempranas; es necesario estudiar la capacidad diagnóstica de nuevos parámetros como es el caso de la Apertura de la Membrana de Bruch – Mínima Anchura del Anillo (BMO-MRW). En los últimos años, la mejora tecnológica en los equipos de OCT y la aparición de nuevas herramientas para el estudio del nervio óptico y la CFNR, han hecho que se requieran estudios donde se comparen estos nuevos métodos con los utilizados tradicionalmente con el fin de comprobar si realmente aportan alguna ventaja para la detección y seguimiento del glaucoma.

3. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo es evaluar la capacidad diagnóstica del nuevo protocolo de análisis del anillo neuroretiniano (BMO-MRW; "Bruch Membrane Opening-Mimimum Rim Width") mediante la OCT Spectralis para la detección de GPAA en estadio leve.

Entre los **objetivos secundarios** se encuentran:

- Evaluar la capacidad diagnóstica del análisis de la CFNR peripapilar medida a tres distancias del centro de la papila (3,5 mm, 4,1 mm y 4,7 mm), utilizando el nuevo protocolo BMO-MRW del OCT Spectralis para la detección de GPAA en estadio leve.

- Comparar los resultados obtenidos en cuanto a la capacidad diagnóstica con el nuevo protocolo BMO-MRW, respecto al tradicional estudio de la CFNR peripapilar a 3,5 mm del centro del disco mediante el protocolo clásico de Glaucoma de la OCT Spectralis.
- Evaluar las diferencias obtenidas en los parámetros medidos con la OCT entre pacientes con GPAA leve y sujetos sanos.

4. HIPÓTESIS

El nuevo protocolo de OCT BMO-MRW (“Bruch Membrane Opening- Minimum Rim Width”) de evaluación del anillo neuroretiniano resulta útil para el diagnóstico del glaucoma en fases precoces.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Población y diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal y observacional. Los sujetos de este estudio se seleccionaron en el Departamento de Glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes después de la explicación de la naturaleza y las posibles consecuencias de la investigación. El protocolo de estudio se diseñó teniendo en cuenta los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética Clínica Regional de Aragón (CEICA). Se seleccionaron e incluyeron en el grupo de control sujetos sanos emparejados por edad y sexo que visitaron el departamento durante el período de reclutamiento (amigos y personal trabajador del hospital).

Los criterios de inclusión fueron un diagnóstico clínico de GPAA en una visita al menos 1 año antes. El diagnóstico de GPAA se basó en el daño característico del nervio óptico mediante la exploración con lámpara de hendidura (muesca en el borde neuroretiniano o ausencia del borde neuroretiniano sin estar asociado a una causa conocida) con los correspondientes defectos glaucomatosos del campo visual, un ángulo de la cámara anterior aparentemente abierto y un aumento de la PIO (>21 mmHg). Un defecto glaucomatoso en el campo visual se definió con la presencia de 3 o más puntos significativos ($p < 0.05$) continuos con al menos 1 en el nivel $p < 0.01$ en el mismo lado del meridiano horizontal en la gráfica de desviación patrón, y clasificados como “fuera de los límites normales” en la prueba de Glaucoma Hemifield Test (GHT) en al menos dos exámenes de campo visual consecutivos.

Para este estudio sólo fueron seleccionados pacientes con glaucoma leve, de acuerdo con el criterio de Hodapp-Parrish-Anderson, con desviación media en el campo visual entre 0 y -6 dB.¹¹

Con respecto a los sujetos sanos reclutados (grupo control), todos ellos tenían la papila con aspecto saludable, PIO ≤ 21 mmHg en ambos ojos, campos visuales dentro de los límites normales, sin antecedentes de enfermedad o cirugía intraocular y sin antecedentes familiares de glaucoma.

Los sujetos de ambos grupos (GPAA y grupo de control) se excluyeron si tenían pérdida de la visión secundaria a otra afección ocular, si fueron intervenidos con láser en los 2 meses previos o si se les practicó cualquier cirugía ocular en los 3 meses previos. Otros criterios de exclusión incluyeron errores refractivos extremos, como miopía alta (-6.0 o superior), hipermetropía (+6.0 o superior) o astigmatismo (± 3.0 o superior), glaucoma de ángulo cerrado y patologías maculares, vasculares o inflamatorias, o bien enfermedades del nervio óptico que no fueran glaucoma. También se excluyeron los pacientes con catarata clínicamente significativa usando la clasificación LOCS III (Figura 3).¹² Los criterios de exclusión para la catarata fueron color nuclear / opalescencia mayor que NC2 y NO2, respectivamente, catarata cortical mayor que C2 y catarata subcapsular posterior mayor o igual que P1.

Un ojo fue seleccionado al azar en cada sujeto.

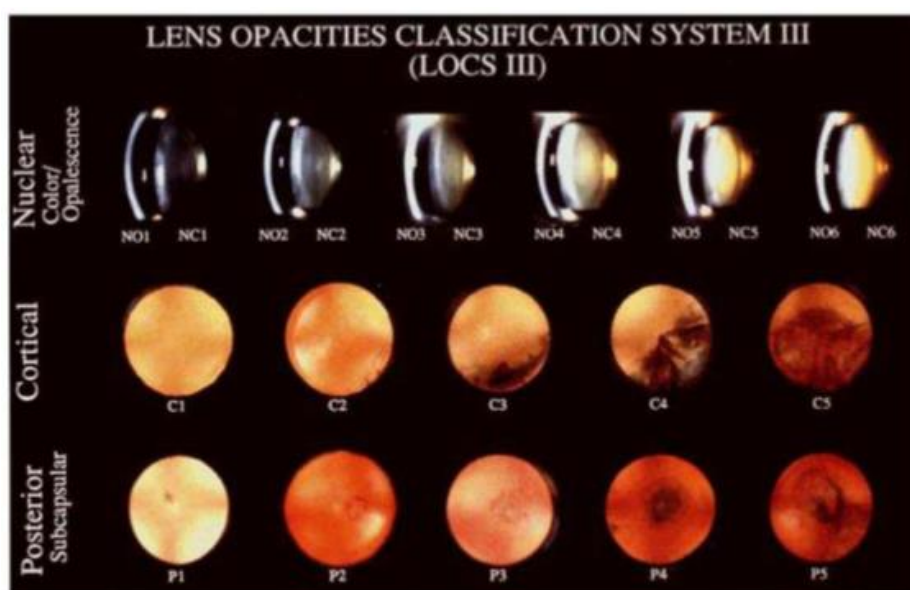


Figura 3: Sistema de clasificación LOCS III¹²

5.2 Exploración Oftalmológica

Se reclutaron y evaluaron a 76 sujetos de los cuales 8 fueron excluidos debido a la baja calidad de la imagen de la OCT. Entre los 68 sujetos restantes, había 34 sujetos sanos y 34 pacientes con glaucoma leve. Los exámenes oculares se realizaron por un mismo sujeto experimentado e incluyeron mediciones de la AV con la mejor corrección, utilizando un diagrama de Snellen (Figura 4) a 4 m y PIO, utilizando un tonómetro de aplanación Goldmann (Figura 5) calibrado, examen con lámpara de hendidura del segmento anterior y evaluación del fondo de ojo. En la evaluación del campo visual, se utilizó el perímetro Humphrey (Zeiss Meditec, Dublin, CA) que se muestra en la Figura 6 con la estrategia *Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard* (SITA Standard) y el programa 24.2. Sólo se usaron campos visuales confiables, definidos como aquellos con <20% de errores de fijación y <33% de falsos positivos o falsos negativos. Los exámenes de campo visual se realizaron en el intervalo máximo de 2 meses con las mediciones de la OCT.

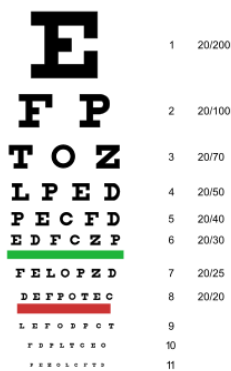


Figura 4: Carta Snellen ³ **Figura 5:** Tonómetro Goldman ¹ **Figura 6:** Humphrey ¹³

5.3 Exploración mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La OCT es una técnica de diagnóstico por imagen, que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. Esta técnica realiza cortes transversales micrométricos mediante la luz. Las aplicaciones de la OCT son evaluar las estructuras del segmento anterior y segmento posterior (nervio óptico y retina) que permiten diagnosticar patologías oftalmológicas.

La OCT se basa en la interferometría de baja coherencia. El interferómetro de Michelson está compuesto por una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector (Figura 7). La fuente de luz manda un haz luminoso infrarrojo. Este haz se divide en dos haces en el divisor, uno de los cuales irá dirigido al espejo de referencia y el otro a la retina. Posteriormente se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada por el espejo de referencia y, cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo, se produce el fenómeno de interferencia, que es captado por el detector. ¹⁴

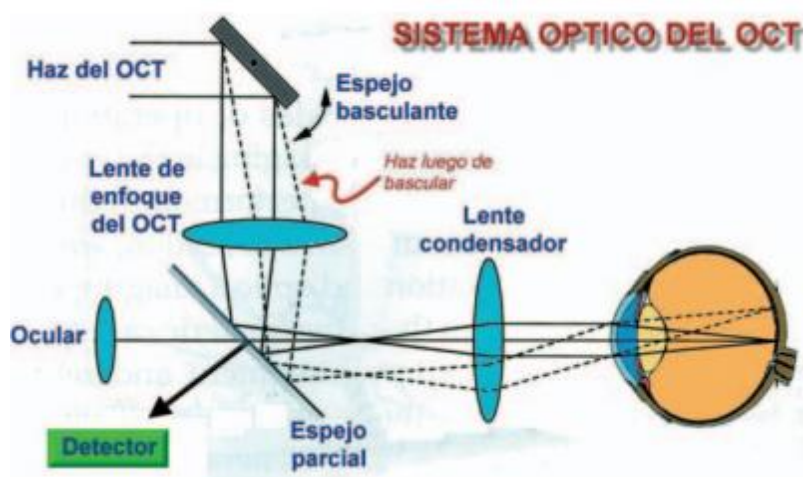


Figura 7: Sistema Óptico de la OCT ¹⁴

Se pueden distinguir diferentes tipos de OCT (Figura 8):

- **Dominio Temporal (TD-OCT):** crea una imagen seccional mediante la medición del tiempo de retardo del eco y la intensidad reflejada y dispersada de la luz. En este caso en el interferómetro de Michelson, el brazo de referencia tiene un espejo en movimiento que puede ser escaneado en la dirección axial. ¹⁵
- **Dominio Espectral (SD-OCT):** adquiere toda la información sin exploración axial a través del tejido. Las interferencias se obtienen para diferentes longitudes de onda (λ) simultáneamente y la luz de salida del interferómetro se analiza con un espectrómetro. ¹⁵
- **Swept source (SS-OCT):** la fuente de luz ya está dividida en un espectro a través de un láser sintonizable, por lo que no es necesario un espectrómetro. La adquisición de datos es mucho más rápida y da una imagen mucho más clara. Penetra más que otros tipos de OCT y permite ver con más detalle los tejidos y las capas. ¹⁶

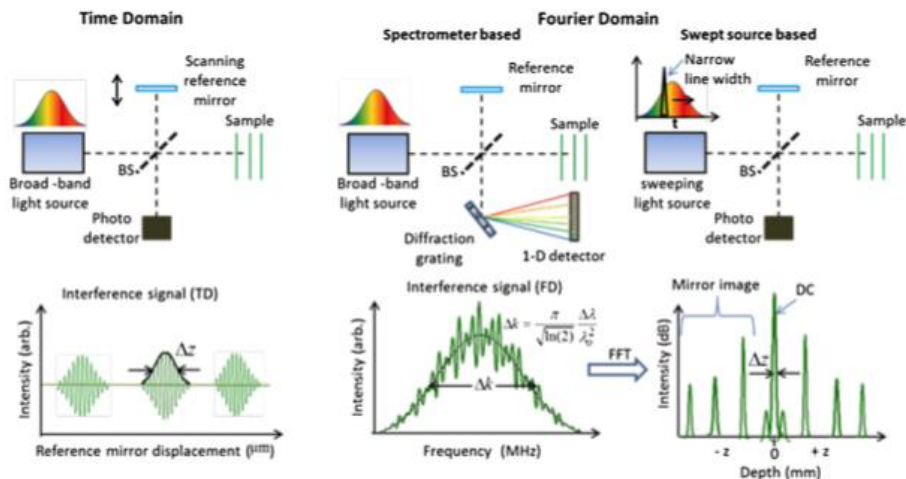


Figura 8: Esquema de diferentes tipos de OCT ¹⁷

A los sujetos reclutados para este estudio se les tomó una imagen con SD-OCT utilizando la nueva edición *Glaucoma Module Premium Edition* (GPME) proporcionada por la versión Spectralis 6.0 (Heidelberg Engineering, Inc). Todas las imágenes capturadas tenían una calidad de señal igual o superior a 25 dB. Los sujetos fueron evaluados con el *software* GPME que incorpora el nuevo sistema de posicionamiento anatómico (APS). Mediante el sistema APS (figura 9), el escaneo de exploración se coloca automáticamente utilizando 2 puntos anatómicos fijos: el centro de la fovea y el centro de la apertura de la membrana de Bruch (BMO), creando un eje central fovea-BMO. ¹⁸

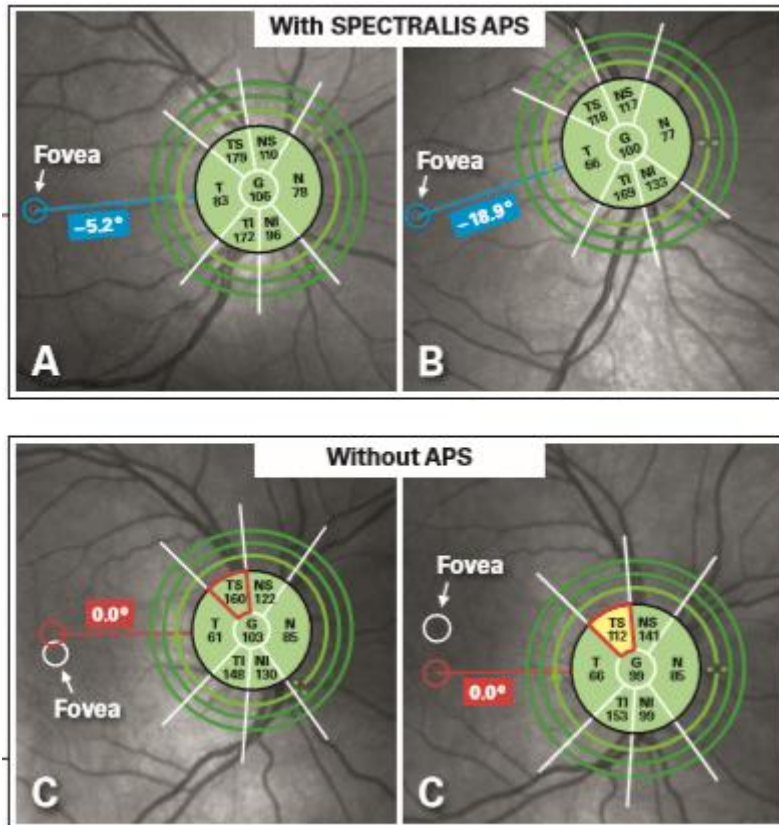


Figura 9: Comparación con y sin APS ¹⁹

Para la evaluación del anillo neuroretiniano (ANR), se utilizó un protocolo de análisis centrado en la cabeza del nervio óptico (CNO), donde se realizan 24 exploraciones radiales (escaneos) de alta resolución a 15° cada una. En la imagen obtenida de la CNO se delinea la apertura de la membrana Bruch (o *Bruch Membrane Opening –BMO-*) y la membrana limitante interna (o *Internal Limitante Membrane –ILM-*) automáticamente (aunque luego se puede corregir manualmente si es necesario). La medición del ANR se realiza desde la BMO hasta el punto más cercano en la ILM. ¹⁸Esta medida de distancia más corta o mínima anchura del ANR, se conoce como “BMO-MRW” (Figura 10 y 11). Este parámetro incluye el tejido del borde neuroretiniano perpendicular a la orientación de los axones, teniendo en cuenta el curso variable de las fibras nerviosas que entran en la CNO en todos los puntos de medición. ²⁰ El *software* del GPME también incluye exploraciones circulares para evaluar el espesor de la CFNR peripapilar, cuyos valores fueron recogidos en el estudio. Los diámetros de escaneo circular alrededor del disco para evaluar el espesor de la CFNR peripapilar fueron de 3,5 mm (Figura 12), 4,1 mm (Figura 13) y 4,7 mm (Figura 14).

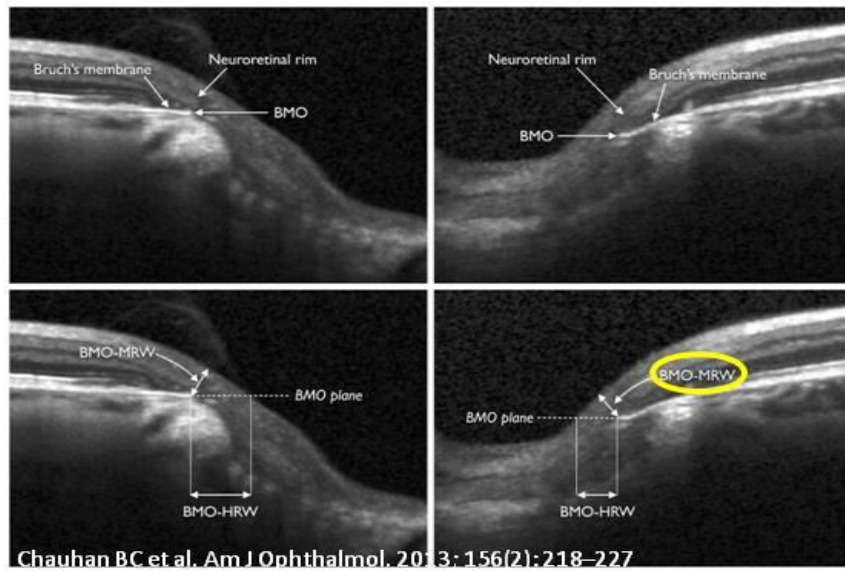


Figura 10: Detalle anatómico del parámetro “BMO-MRW”

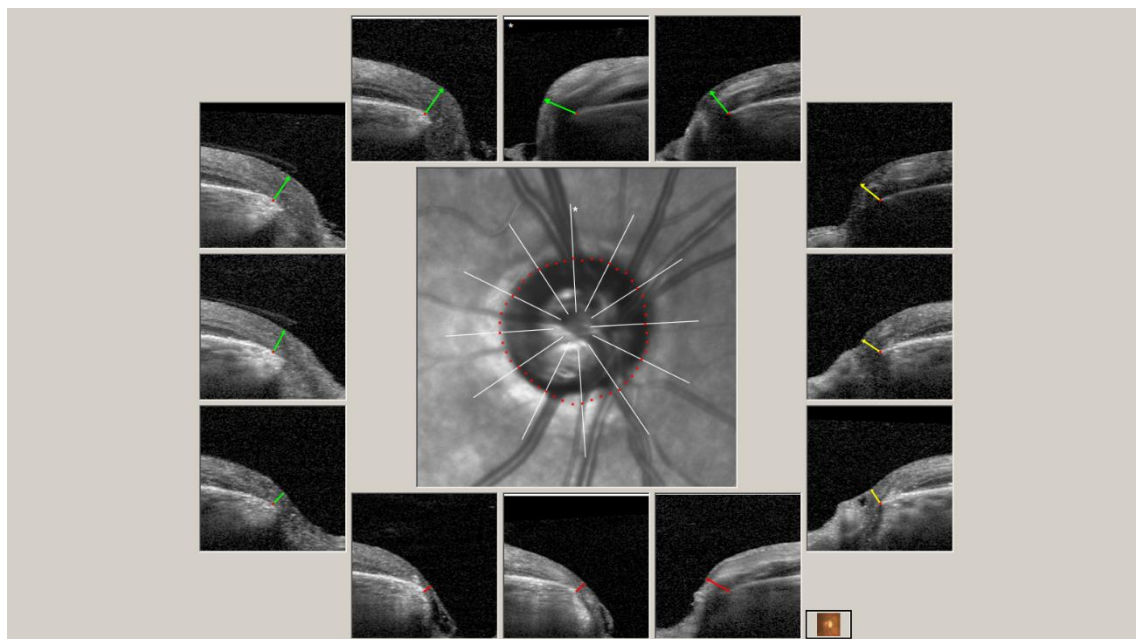


Figura 11: Medida parámetro “BMO-MRW”

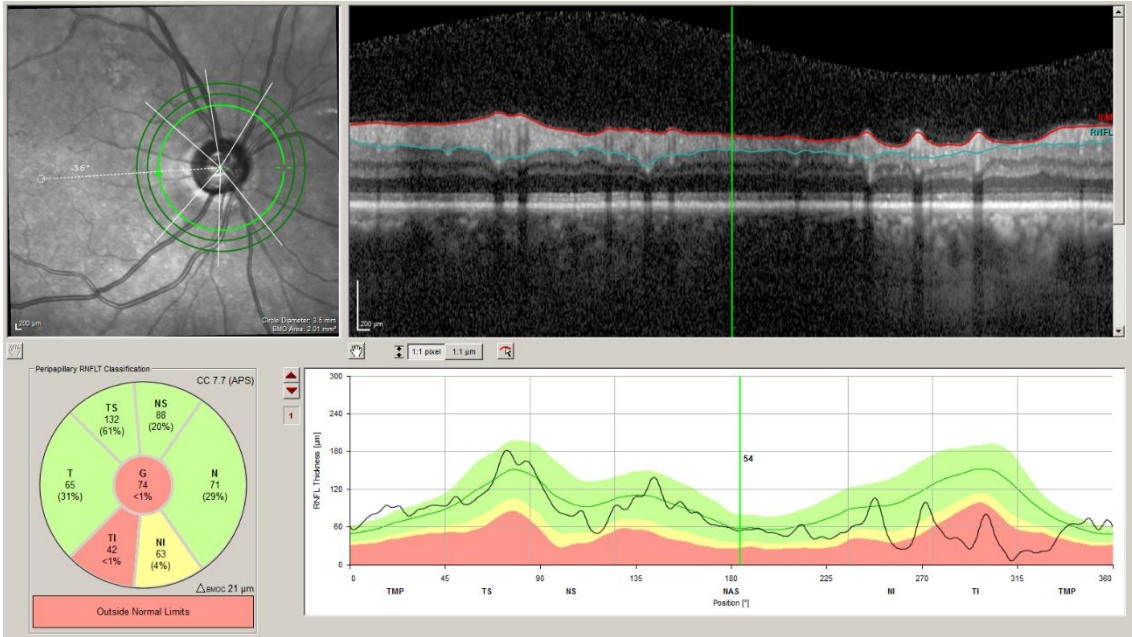


Figura 12: Informe de análisis de la CFNR peripapilar: escaneo circular de 3,5 mm

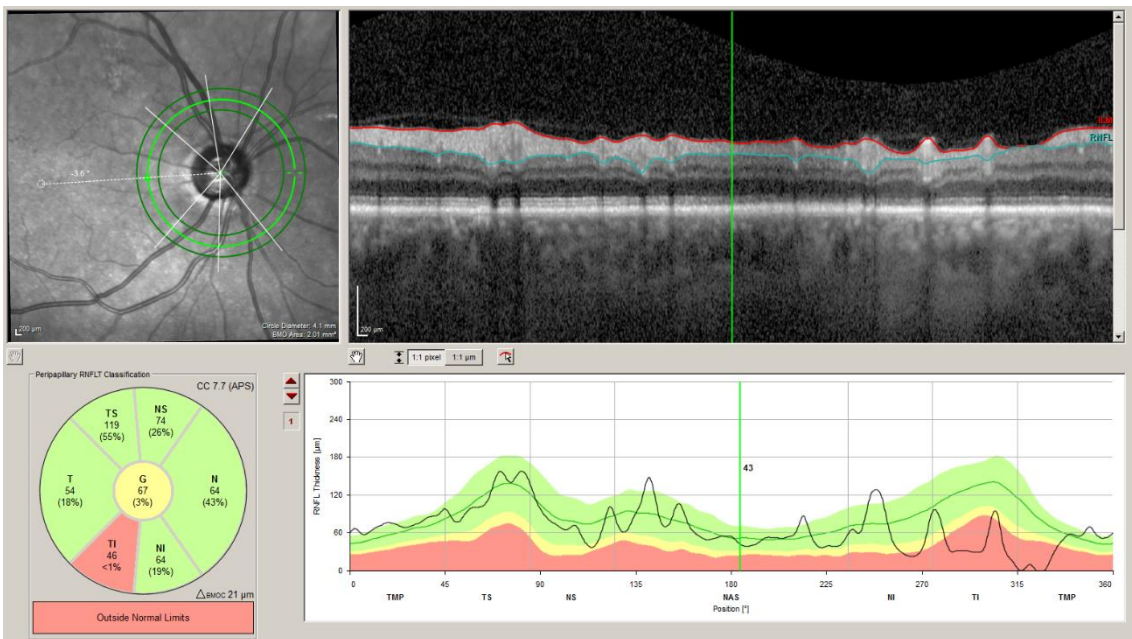


Figura 13: Informe de análisis de la CFNR peripapilar: escaneo circular de 4,1 mm

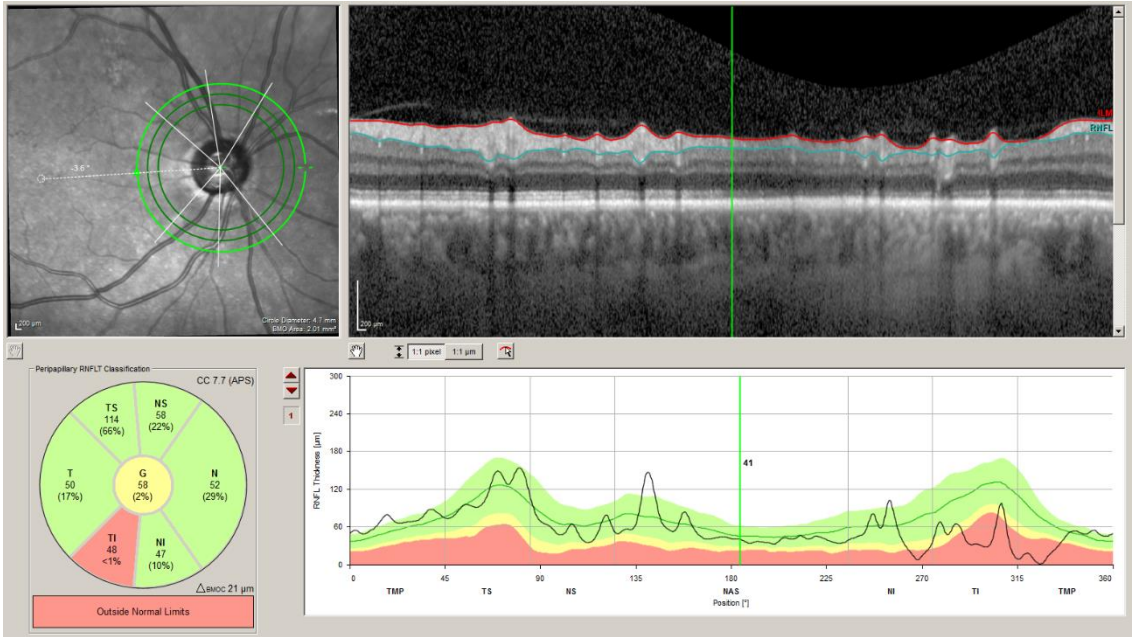


Figura 14: Informe de análisis de la CFNR peripapilar: escaneo circular de 4,7 mm

Por último, se realizó una exploración circular utilizando la aplicación clásica para glaucoma del Spectralis OCT (sin APS). Las mediciones de grosor de CFNR peripapilar alrededor del disco se realizaron en un diámetro circular de 3,5 mm (figura 15).

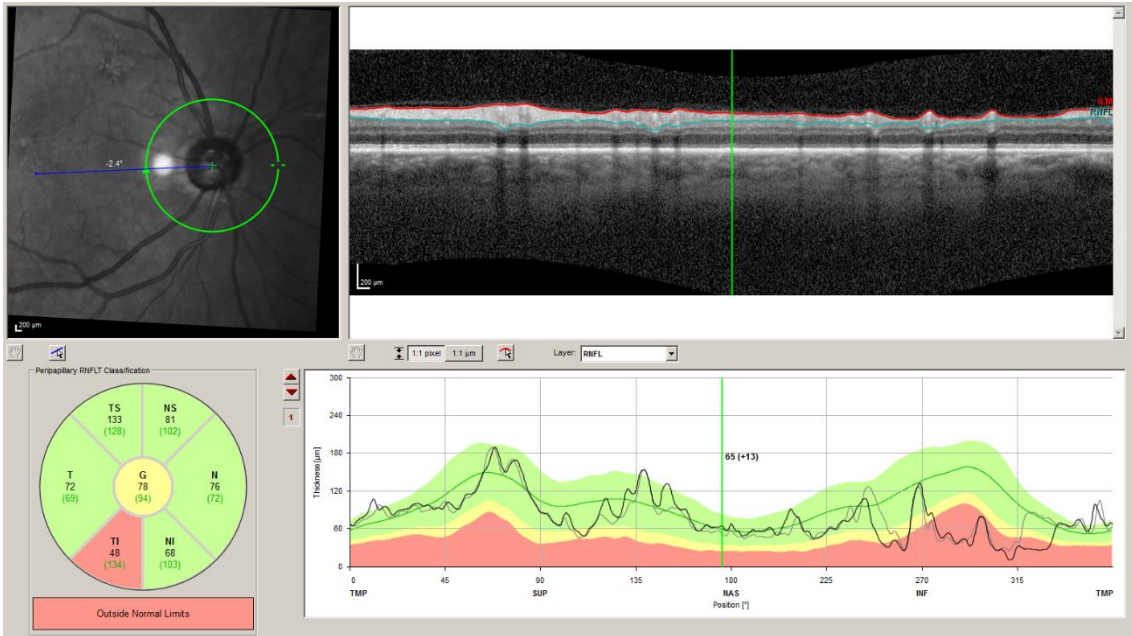


Figura 15: Informe de análisis clásico de la CFNR: escaneo circular 3,5 mm

Ocho ojos con exploraciones de OCT de mala calidad (escaneos fallidos donde la membrana limitante interna no pudo segmentarse y / o se obtuvo una puntuación de calidad de imagen <25 dB), fueron excluidos. Ninguno de los escaneos obtenidos con la aplicación BMO-MRW requirió corrección manual de las referencias anatómicas.

5.4 Análisis estadístico

Finalmente 68 ojos de 68 sujetos (34 sanos y 34 con GPAA leve) se incluyeron en el análisis estadístico. Se seleccionó un ojo de los dos al azar, salvo que uno de ellos no cumpliera con los criterios de inclusión para entrar en el estudio.

Se comprobó inicialmente la normalidad de los datos mediante el test de Kolmogorov Smirnov. Para realizar las comparaciones entre ambos grupos se utilizó el test de la T de Student (en caso de variables cuantitativas continuas) y el test de Chi-Cuadrado (en el caso de las variables cualitativas como el sexo). Con el fin de simplificar la exposición de los resultados, se seleccionó el valor global o medio en μm de cada uno de los parámetros de la OCT analizadas (excepto del parámetro BMO-MRW, del que también se seleccionó el valor del área).

Se calcularon las áreas bajo las curvas ROC (AUC) de las diferentes variables de OCT analizadas, junto con el intervalo de confianza al 95% de las AUC; el punto de corte a partir del cual se consideraría un valor como sugestivo de glaucoma; y los valores de sensibilidad y especificidad para ese punto de corte. Después se compararon las AUC de las diferentes variables mediante el método de Hanley y Mac Neal.

Se estableció un nivel de significación de $p < 0,05$ excepto en los casos de comparaciones múltiples, en los que, para evitar sesgos, se aplicó la corrección de Bonferroni que consiste en dividir el valor de p entre el número de comparaciones realizadas.

Se utilizaron los programas SPSS versión 20.0 (Armonk, NY:IBM Corp.) y MedCalc Statistical Software versión 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) para los cálculos estadísticos.

6. RESULTADOS

Después de excluir a los sujetos que no cumplían con los criterios establecidos para realizar el estudio, se seleccionaron 34 ojos de sujetos con glaucoma y 34 ojos de sujetos sanos. En la tabla 1 se recogen características clínicas y parámetros de OCT de los diferentes sujetos, tanto sanos como con glaucoma. No se encontraron diferencias significativas respecto a la edad, sexo, AV, graduación y área BMO-MRW. La desviación media de campo visual (DM) fue significativamente peor en el grupo de glaucoma (DM, $-2,78 \pm 1,71$ dB) comparada con los sujetos control (DM, $-0,26 \pm 1,47$ dB).

Tabla 1: Características clínicas y parámetros de tomografía de coherencia óptica de pacientes con glaucoma leve y sujetos sanos, y significación estadística (p).

	Sujetos sanos (n=34)	Glaucoma (n=34)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	62,32 ± 8,68	64,20 ± 9,72	0,062
Sexo (hombre: mujer)	15:19	17:17	0,216
MAVC (Snellen)	0,97 ± 0,06	0,91 ± 0,08	0,010
PIO (mm Hg)	17,33 ± 2,96	17,30 ± 3,32	0,967
DM (dB)	-0,26 ± 1,47	-2,78 ± 1,71	<0,001
Equivalente esférico (D)	0,82 ± 1,69	0,17 ± 2,24	0,219
Paquimetría central (µm)	556,33 ± 42,31	550,33 ± 34,55	0,540
CFNR glaucoma global (µm)	96,44 ± 9,21	76,67 ± 13,88	<0,001
Área BMO-MRW (mm²)	1,98 ± 0,32	1,95 ± 0,39	0,813
BMO-MRW global (µm)	314,81 ± 56,12	227,93 ± 63,85	<0,001
CFNR 3,5 global (µm)	97,89 ± 8,23	78,79 ± 15,71	<0,001
CFNR 4,1 global (µm)	84,11 ± 7,58	68,71 ± 14,33	<0,001
CFNR 4,7 global (µm)	73,74 ± 6,60	60,86 ± 11,90	<0,001

Abreviaturas: DE, desviación estándar; MAVC, mejor agudeza visual corregida; PIO, presión intraocular; DM, desviación media (campo visual); dB, decibelios; D, dioptrías; CFNR, capa de fibra nerviosa retiniana peripapilar; BMO-MRW, *Bruch Membrane Opening-Minimum Rim Width*.

P *: nivel de significación estadística en comparación entre los grupos que utilizan la prueba t (excepto por género, Chi cuadrado). El texto en **negrita** indica resultados

estadísticamente significativos con la corrección de Bonferroni ($p < 0,004$, esto es $0,05/12$ comparaciones).

En la tabla 2 se recogen los valores de rentabilidad diagnóstica de los diferentes parámetros de la OCT para diferenciar entre sujetos sanos y con glaucoma.

Tabla 2: Áreas bajo las curvas ROC, mejor equilibrio de sensibilidad-especificidad de diferentes parámetros de tomografía de coherencia óptica para discriminar entre sujetos normales y pacientes con glaucoma leve.

	AUC	95% IC	AUC P*	Punto de Corte	S (%)	E(%)
CFNR glaucoma global	0,879	0,778-0,946	<0,001	≤ 92	91,18	73,53
BMO-MRW global	0,846	0,736-0,923	<0,001	$\leq 250,08$	75,76	96,97
CFNR 3,5 global	0,844	0,724-0,927	<0,001	≤ 86	75,86	89,29
CFNR 4,1 global	0,812	0,684-0,905	<0,001	≤ 70	67,86	92,59
CFNR 4,7 global	0,816	0,689-0,908	<0,001	≤ 64	71,43	88,89

Abreviaturas: AUC, área bajo la curva ROC; IC, intervalo de confianza; BMO-MRW, *Bruch Membrane Opening-Minimum Rim Width* ; CFNR, capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar; S, sensibilidad; E, especificidad.

P *: nivel de significancia estadística (<0.05). El texto en **negrita** indica resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Los puntos de corte se calcularon utilizando el software MedCalc como los puntos con el mejor equilibrio de especificidad y sensibilidad.

En la tabla 3 se muestra la comparativa de los valores de P por pares para BMO-MRW y CFNR peripapilar.

Tabla 3: Valores de significación estadística en el estudio de las diferencias entre las áreas bajo las curvas ROC por el método Hanley-MacNeil, para BMO-MRW y los valores de CFNR peripapilar obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica.

	CFNR glaucoma global	BMO-MRW global	CFNR 3.5 global	CFNR 4.1 global	CFNR 4.7 global
CFNR glaucoma global	—				
BMO-MRW global	0,445	—			
CFNR 3,5 global	0,157	0,981	—		
CFNR 4,1 global	0,026	0,699	0,227	—	
CFNR 4,7 global	0,047	0,701	0,274	0,938	—

Abreviaturas: BMO-MRW, *Bruch Membrane Opening-Minimum Rim Width* ; CFNR, capa de fibra nerviosa retiniana peripapilar. Resultados estadísticamente significativos con corrección de Bonferroni ($p < 0,005$, esto es 0,05/10 comparaciones).

P * (valores en tabla): nivel de significación estadística en comparación entre las áreas bajo la curva de los diferentes parámetros de OCT, con la corrección de Bonferroni. En este caso, ningún resultado fue estadísticamente significativo.

7. DISCUSIÓN

En la actualidad el glaucoma es la segunda causa más prevalente de ceguera que afecta a millones de personas en todo el mundo y está previsto que aumente el número de población que padecerá esta patología a lo largo de su vida. Como ya se ha mencionado anteriormente, se trata de una neuropatía óptica potencialmente progresiva y que en sus estadios iniciales suele ser asintomática, por lo que incluso hasta la mitad de los casos pueden estar sin diagnosticar. A esto se debe la importancia de la prevención y el diagnóstico precoz de la enfermedad, puesto que su despistaje y tratamiento precoz puede evitar daños irreversibles en el nervio óptico, los cuales son conducentes a la ceguera.

Para evaluar la afectación del nervio óptico en el glaucoma, una de las herramientas más utilizadas en las consultas de oftalmología es la OCT, que permite realizar una exploración objetiva a nivel estructural de la papila y CFNR. En los últimos años los avances en tecnología y técnicas diagnósticas de la OCT han incorporado nuevos protocolos como la exploración del ANR mediante la evaluación del novedoso parámetro BMO-MRW. El análisis del parámetro BMO-MRW, no sólo ofrece datos con correspondencia anatómica real del ANR (que hasta ahora se basaban en estimaciones a partir de un punto anatómico fijo), sino que, además adiciona la exploración de los espesores de la CFNR a tres distancias distintas de la cabeza del nervio óptico. Estas características diferenciadoras con respecto al protocolo tradicional de estudio de la CFNR, le aportan además una posible ventaja diagnóstica en la exploración de papilas atípicas como papilas oblicuas o con tamaños inusuales (ya se trate de tamaños papilares grandes o muy pequeños), al no limitarse únicamente a la medida del espesor de la CFNR, y poder corroborar su análisis con las medidas del ANR, menos artefactado por este tipo de variaciones anatómicas. En este sentido, Malik et al ²¹ y Rebolleda et al ²² publicaron que el parámetro BMO-MRW conseguía una buena capacidad diagnóstica para el glaucoma en papilas miopes.

En nuestro estudio se trata de analizar la rentabilidad diagnóstica del parámetro BMO-MRW para glaucoma, en el que, como se ha comentado, además de ofrecer datos de la mínima anchura del ANR en 9 posiciones papilares y a nivel global, se adquieren tres escaneos circulares para la medición de la CFNR a 3,5 mm, 4,1 mm y 4,7 mm del centro del disco óptico utilizando el sistema APS; en comparación con el protocolo convencional de CFNR peripapilar que no usa este sistema de posicionamiento anatómico.

Los resultados del presente estudio mostraron que los parámetros evaluados con el protocolo BMO-MRW y obtenidos con el GMPE de Spectralis (BMO-MRW y el espesor de la CFNR peripapilar de los círculos de 3,5 mm, 4,1 mm y 4,7 mm) presentan una capacidad diagnóstica buena, aunque similar al protocolo tradicional de la CFNR, para diferenciar entre sujetos sanos y pacientes afectados de glaucoma en estadio incipiente. Únicamente el valor del Área BMO-MRW no arrojó diferencias significativas entre la muestra de sujetos sanos y los pacientes glaucomatosos.

En trabajos publicados anteriormente, autores como Chauhan et al ²⁰ y Pollet-Villard et al ²³ evaluaron el parámetro BMO-MRW, encontrando que incluso alcanzaba mejor capacidad diagnóstica que el protocolo de CFNR peripapilar, siendo esta relación aún más fuerte cuando se trataba de glaucomas en estadios avanzados. Publicaciones posteriores como la de Gmeiner et al ²⁴ reportaron una capacidad diagnóstica similar entre el parámetro BMO-MRW y el espesor de la CFNR peripapilar en glaucomas incipientes. Resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio, donde se observaron diferencias significativas en todos los parámetros globales de la OCT analizados entre ambos grupos (sanos y glaucomas incipientes), menos en el caso del Área BMO-MRW, donde no se obtuvieron diferencias. En contraposición, autores como Enders et al encontraron en 2016 ²⁵ y posteriormente en 2019 ²⁶ que el Área BMO-MRW tenía buena capacidad diagnóstica para glaucoma.

Estas diferencias observadas con respecto a nuestro trabajo, pueden deberse al tamaño muestral utilizado, que, aunque suficiente, en nuestro caso fue más reducido que en otros estudios publicados. Otra posible diferenciación puede encontrarse en los diversos

estadios de afectación glaucomatosa que presentaban los sujetos evaluados en otros estudios; en el caso de este estudio, se incluyeron para ser comparados con sujetos sanos únicamente pacientes afectados de glaucoma incipiente, precisando por lo tanto, mayor exigencia en cuanto a sensibilidad diagnóstica. Por último, hay que tener en cuenta que en el presente trabajo se realizaron múltiples comparaciones, por lo que fue preciso utilizar en el análisis estadístico la corrección de Bonferroni, la cual aumentó la exigencia del nivel de significación estadística de los resultados obtenidos.

8. CONCLUSIÓN

- El nuevo parámetro BMO-MRW posee una buena capacidad diagnóstica para discriminar glaucoma leve de sujetos sanos, aunque no es superior al protocolo tradicional del estudio de la CFNR.
- La CFNR peripapilar medida a tres distancias del centro de la papila (3,5 mm, 4,1 mm y 4,7 mm), utilizando el nuevo protocolo BMO-MRW también presenta buena capacidad diagnóstica.
- Respecto a los parámetros medidos con la OCT Spectralis existen diferencias estadísticamente significativas entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma leve, en los valores de la CFNR glaucoma global (μm) evaluada con el protocolo tradicional de CFNR, BMO-MRW global (μm), CFNR 3,5 global (μm), CFNR 4,1 global (μm) y CFNR 4,7 global (μm).
- Sería interesante realizar un estudio con mayor tamaño muestral o con una muestra de pacientes que tengan un nivel mayor de severidad de enfermedad glaucomatosa.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bowling B. Kanski Oftalmología clínica un enfoque sistemático. 8ª ed. Barcelona: Elsevier, 2016.
2. Admira Visión. Semana Mundial del Glaucoma 2018 #wgv2018. Barcelona, 12 de marzo 2018. (Consulta: 15 de agosto 2018). Disponible en: <https://www.admiravision.es/es/responsabilidad-social/wgv2018#.W3QWcV4zbIV> .
3. Martín Herranz R, Vecilla Antolínez G. Manual de Optometría. Madrid: Médica Panamericana, 2010.
4. Centro Oftalmológico Barraquer. Glaucoma. Barcelona, fecha desconocida. (Consulta 17 agosto 2018). Disponible en: <https://www.barraquer.com/que-tratamos/glaucoma/>
5. BrightFocus Foundation. Signos y Síntomas del Glaucoma. Clarksburg (EEUU), fecha desconocida. (Consulta 17 agosto 2018). Disponible en: <https://www.brightfocus.org/espanol/tipos-de-glaucoma/signos-y-sintomas>
6. Sociedad Española de Oftalmología. Diagnóstico de Glaucoma. Madrid, fecha desconocida. (Consulta 22 agosto 2018). Disponible en: <https://www.ofthalmoseo.com/patologias-frecuentes-2/diagnostico-de-glaucoma/>
7. Furlan W, García Monreal J, Muñoz Escrivá L. Fundamentos de optometría: Refracción ocular. 2ª ed. Valencia: Publicacions Universitat de València, 2009.
8. Heijl A, Patella VM, Bengtsson, B. The Field Analyzer Primer: Effective Perimetry, 4th Edition. Jena (Germany): Carl Zeiss Meditec Inc;2012:138-139.
9. Clínica Oftalmológica Providencia. Tratamientos, Glaucoma. Santiago (Chile), fecha desconocida (Consulta 10 septiembre 2018). Disponible en: <https://cop.cl/tratamiento/glaucoma/>
10. Clínica Rementería. Glaucoma: tratamientos. Madrid, fecha desconocida. (Consulta 10 septiembre 2018). Disponible en: <http://www.clinicarementeria.es/tratamientos/glaucoma>
11. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. St. Louis: The CV Mosby Co; 1993:52-61.
12. 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;111:831-6.
13. Zeiss. Productos y soluciones para Oftalmología y Optometría. (Consulta 06 febrero 2019). Disponible en: <https://www.zeiss.es/meditec/productos/oftalmologia-y-optometria/glaucoma/diagnostics/perimetry/analizador-de-campo-visual-humphrey-3.html>
14. Griño García-Pardo C, Lugo Quintás F, León M, Ligeró S, Ruíz Moreno JM, Montero Moreno J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Funcionamiento y utilidad en patología macular (I). Gaceta Óptica, 14 Junio 2008. Nº 427.
15. Sánchez González JM. Tomografía de coherencia óptica. Técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular. Gaceta Óptica, Febrero 2015. Nº 500.
16. Shoji K. Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. Taiwan Journal of Ophthalmology, 2016; 6: 58-68.

17. Drexler W, Liu M, Kumar A, Kamali T, Unterhuber A, Leitgeb RA. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality. *Journal Biomedical Optics*. 19(7), 071412 (July 2014)
18. Povazay B, Hofer B, Hermann B, Unterhuber A, Morgan JE, Glittenberg C et al. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *J Biomed Opt*. 2007;12(4):041204.
19. Heidelberg Engineering. Glaucoma Module Premium Edition. (Consulta 20 Mayo 2019). Disponible en: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/us/en/products/spectralis/glaucoma-module/>
20. Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP, Demirel S, Girkin CA, Mardin CY, et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: a multicentre study. *Ophthalmology*. 2015;122:1786-1794.
21. Malik R, Belliveau AC, Sharpe GP, Shuba LM, Chauhan BC, Nicolela MT. Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography and Scanning Laser Tomography for Identifying Glaucoma in Myopic Eyes. *American Academy of Ophthalmology*, 2016: 123 (6): 1181–1189.
22. Rebolleda G, Casado A, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ. The new Bruch's membrane opening – minimum rim Width classification improves optical coherence tomography specificity in tilted discs. *Clinical Ophthalmology*. 2016: 10: 2417-2425.
23. Pollet-Villard F, Chiquet C, Romanet JP, Noel C, Aptel F. Structure-Function relationships with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Retinal Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Head Measurements. *IOVS*, 2014: 55 (5): 2954.
24. Gmeiner JM, Schrems WA, Mardin CY, Laemmer R, Kruse FE, Schrems-Hoesl LM. Comparison of Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early Glaucoma Assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9): OCT575-84.
25. Enders P, Adler W, Schaub F, Hermann MM, Dietlein T, Cursiefen C, et al. Novel Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Area Equalizes Disc Size Dependency and Offers High Diagnostic Power for Glaucoma. *IOVS*, 2016: 57 (15): 6602.
26. Enders P, Adler W, Kiessling D, Weber V, Schaub F, Hermann MM, et al. Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort. *Acta Ophthalmologica*, 2019: 97: 60-67.

