

Beatriz Cameo Gracia

Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma

Director/es

Bambó Rubio, María Pilar
García Martín, Elena

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



© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**NUEVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA
DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO DEL GLAUCOMA**

Autor

Beatriz Cameo Gracia

Director/es

Bambó Rubio, María Pilar
García Martín, Elena

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2019

Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma



Universidad
Zaragoza



Hospital Universitario
Miguel Servet

Tesis Doctoral - Beatriz Cameo Gracia

Universidad de Zaragoza. Programa de doctorado: “Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas”. Rama: Ciencias de la Salud.

Trabajo de Investigación presentado por Beatriz Cameo Gracia, Graduada en Óptica y Optometría y título Máster en Optometría Clínica, para optar al grado de doctora.

Directoras:

- Elena García Martín. Profesora asociada de la Universidad de Zaragoza. Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS). Coordinadora de investigación del Grupo de Investigación e Innovación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO).

- María Pilar Bambó Rubio. Profesora asociada de la Universidad de Zaragoza. Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS). Miembro del Grupo de Investigación e Innovación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO).

Tutores Académicos:

- María Rosario Osta Pinzolas, durante los cursos académicos 2016-2017 y 2017-2018. Profesora titular del Departamento de Anatomía, Embriología y Genética Animal (Área de Genética) de la Universidad de Zaragoza.

- Elena García Martín, en la actualidad (curso académico 2018-2019).

Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma

Trabajo de investigación presentado por la

Graduada en Óptica y Optometría

Beatriz Cameo Gracia

Para optar al grado de doctora



Universidad
Zaragoza

DIRECTORAS:

Elena García-Martín

Maria Pilar Bambó Rubio

Departamento de Farmacología y Fisiología

Programa de doctorado “Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas”

AGRADECIMIENTOS

A todo el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

En especial, a la sección de Glaucoma en la que paso tanto tiempo... Gracias por haberme dado la oportunidad de formarme junto a vosotros y de poder crecer tanto personal como profesionalmente. Todos, de manera directa o indirecta, habéis sido partícipes de este proceso.

Gracias a Luis Pablo, a Vicente Polo y a Irene Altemir por darme la oportunidad de formar parte de este gran equipo y contagiarme vuestro infinito entusiasmo para afrontar nuevos retos.

También quiero dar mi más sincero agradecimiento a mis directoras de tesis (Elena y Mapi), por su paciencia, su apoyo, sus enseñanzas...

Mapi, tú, te mereces un GRACIAS en mayúsculas. Sin tu ayuda y apoyo nada de esto hubiese sido posible. Hemos caminado juntas un largo sendero que iniciamos hace unos años al comenzar el trabajo de campo, pasando por la creación de las bases de datos, la espera hasta conseguir que los artículos fueran aceptados; todo ello para finalmente llegar a una de nuestras metas, la defensa de esta tesis.

Tampoco podría olvidarme de mi familia y amigos. Ellos siempre me han apoyado en todos mis progresos y aventuras profesionales, aunque en alguna ocasión mis decisiones les parecieran una auténtica locura.

Gracias a todos por ser mi principal apoyo y motivación para continuar cada día hacia delante, sin tirar la toalla.

La presente tesis doctoral ha sido creada al fusionar cuatro artículos publicados previamente en revistas de impacto y bajo la misma línea de investigación.

A continuación, se detallan los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis:

1. Evaluation of contrast sensitivity, chromatic vision, and reading ability in patients with primary open angle glaucoma. Bambo MP, Ferrandez B, Güerri N, Fuertes I, Cameo B, Polo V, Larrosa JM, Garcia-Martin E. *Journal of Ophthalmology* 2016; 7074016. PMID: 27872754.
2. Evaluation of the macular ganglion cell-inner plexiform layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer in early to severe stages of glaucoma: correlation with central visual function and visual field indexes. Bambo MP, Guerri N, Ferrandez B, Cameo B, Fuertes I, Polo V, Garcia-Martin E. *Ophthalmic Research* 2017; 57(4): 216-223. PMID: 28068662.
3. Peripapillary choroidal thickness analysis using swept-source optical coherence tomography in glaucoma patients: A broader approach. Pablo LE, Cameo B, Bambo MP, Polo V, Larrosa JM, Fuertes MI, Güerri N, Ferrandez B, Garcia-Martin E. *Ophthalmic Research* 2018; 59(1): 7-13. PMID 28942454
4. The use of zonal analysis of peripapillary choroidal thickness in primary open-angle glaucoma. Pablo LE; Bambo MP; Cameo B; Ferrández B; Güerri N; Polo V; Larrosa JM; Moreno-Montañés J, Garcia-Martin E. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2018; 62(1): 41-47. PMID:29022112

D^a. ELENA GARCIA MARTIN, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesora asociada de la Universidad de Zaragoza.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma” que presenta, BEATRIZ CAMEO GRACIA Graduada en Óptica y Optometría, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 6 de Febrero de 2019.

Fdo Dra Elena García-Martín

D^a. MARÍA PILAR BAMBÓ RUBIO, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesora asociada de la Universidad de Zaragoza.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma” que presenta, BEATRIZ CAMEO GRACIA Graduada en Óptica y Optometría, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 6 de Febrero de 2019.

Fdo Dra M.Pilar Bambó Rubio

ÍNDICE

Página:

ABREVIATURAS _____	10
1. INTRODUCCIÓN _____	11
1.1. Glaucoma: definición, epidemiología y clasificación.	
1.2. Técnicas de diagnóstico en el glaucoma primario de ángulo abierto.	
1.2.1 Pruebas estructurales.	
1.2.2 Pruebas funcionales y test de calidad de vida.	
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA _____	14
2.1. Estructura y Glaucoma	
2.1.1. Capa de fibras nerviosas de la retina circumpapilar	
2.1.2. Capas Internas Maculares en el Glaucoma	
2.1.3. Vascularización y Coroides	
2.2. Función Visual y Glaucoma	
3. RELACIÓN DE PUBLICACIONES QUE COMPONEN LA TESIS _____	17
▪ “Evaluation of contrast sensitivity, chromatic vision, and reading ability in patients with primary open angle glaucoma”.	
▪ “Evaluation of the macular ganglion cell-inner plexiform layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer in early to severe stages of glaucoma: correlation with central visual function and visual field indexes”.	
▪ “Peripapillary choroidal thickness analysis using swept-source optical coherence tomography in glaucoma patients: A broader approach”.	
▪ “The use of zonal analysis of peripapillary choroidal thickness in primary open-angle glaucoma”.	
4. HIPÓTESIS _____	23
5. OBJETIVOS _____	23

6. METODOLOGÍA	24
6.1. Sujetos de estudio	
6.2. Protocolo exploratorio	
6.2.1 Refracción Objetiva y subjetiva	
6.2.2 Campo Visual	
6.2.3 Sensibilidad al Contraste	
6.2.4 Presión Intraocular	
6.2.5 Paquimetría	
6.2.6 Tomografía de Coherencia Óptica	
6.2.7 Test de visión cromática	
6.2.8 Test de Velocidad Lectora	
6.2.9 Pupilometría Colvard	
6.3. Análisis estadístico	
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
8. CONCLUSIONES	83
9. BIBLIOGRAFÍA	84
ANEXOS	90

ABREVIATURAS:

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina

PIO: Presión intraocular

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

OCT: Tomografía de coherencia óptica

CFNRcp: Capa de fibras nerviosas de la retina circumpapilar

CFNRm: Capa de fibras nerviosas de la retina macular

CCG: Capa de células ganglionares

CPI: Capa plexiforme interna

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

SC: Sensibilidad al contraste

SD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

SS-OCT: Tomografía de coherencia óptica *Swept-Source* (de barrido)

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GLAUCOMA: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial en la que se produce una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina.¹ El daño en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) habitualmente causa una serie de cambios en la estructura de la papila y defectos característicos en el campo visual.²⁻⁵

El glaucoma es la cuarta causa de ceguera legal irreversible en el mundo y, en particular, la segunda causa de pérdida visual en personas mayores de 40 años en el mundo occidental. La incidencia del glaucoma se incrementa exponencialmente a partir de la cuarta década y lo más preocupante es que un 50% de todos los casos están aún sin diagnosticar. En España la prevalencia se sitúa entre el 1-2% de la población general, aumentando al 3-4% en mayores de 70 años y al 10% o incluso más si los padres padecen la enfermedad.¹

El incremento de la presión intraocular (PIO) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa. Algunos individuos pueden tolerar presiones oculares elevadas sin aparecer pérdida de fibras nerviosas de la retina, por lo que la sola presencia de una PIO elevada, no es suficiente para confirmar un diagnóstico de glaucoma.³

El glaucoma puede clasificarse de varias maneras.

- Según la forma de alteración del drenaje del humor acuoso en: glaucoma de ángulo abierto o de ángulo estrecho.
- Dependiendo de la presencia o no de factores asociados en: primarios y secundarios.
- Según la edad en: congénito, infantil, juvenil y del adulto.⁶

El más frecuente, y el que se aborda en este trabajo, es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), que representa el 60% de los casos. En el GPAA, el ángulo camerular está abierto, no se relaciona con ninguna otra alteración ocular, y puede ser bilateral, aunque con más frecuencia es asimétrico.⁷

La presencia de hipertensión ocular, implica un factor de riesgo y un signo de sospecha. Sin embargo, como antes se comentaba, no es suficiente para el diagnóstico. Además,

existen situaciones en las que la PIO puede estar dentro de los rangos de normalidad, y existir un daño en el nervio óptico congruente con glaucoma; son los llamados glaucomas normotensivos, de mayor dificultad diagnóstica puesto que la PIO no da ninguna señal de alarma.

Asumiendo que un diagnóstico precoz resulta fundamental para iniciar el tratamiento y evitar la progresión del daño campimétrico, parece lógico tratar de investigar nuevos métodos diagnósticos que nos ayuden a detectar más tempranamente la enfermedad; y estudiar mejor la progresión del daño en los casos ya diagnosticados. Además, en la mayoría de los casos, la enfermedad pasa desapercibida por su escasa sintomatología, y el paciente sólo es consciente cuando se encuentra en un estadio muy avanzado y con importante afectación del campo visual.

1.2. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO EN EL GPAA

La realización de una exploración oftalmológica completa, continúa siendo fundamental para el diagnóstico y seguimiento del GPAA. Dentro de ésta, la toma de PIO y la exploración minuciosa del fondo de ojo (prestando atención al aspecto del disco óptico) es indispensable; ya que van a producirse unos cambios característicos en el nervio óptico que se pueden observar desde etapas iniciales, y que nos van a permitir hacer un diagnóstico diferencial con otras neuropatías.

1.2.1. Pruebas estructurales

Como complemento a la exploración oftalmológica clásica, en la actualidad existen métodos de diagnóstico por la imagen muy usados desde hace tiempo en el campo de la oftalmología, fundamentalmente la tomografía de coherencia óptica (OCT), que en los últimos años ha experimentado un gran desarrollo tecnológico. La incorporación de nuevos softwares a los OCT ya existentes, y la aparición en el mercado de los OCT con tecnología swept-source; permiten estudiar el disco óptico y algunas de las capas de la retina (como la de las células ganglionares o la coroides) de una manera más precisa que hasta el momento. Así pues, el OCT, desde su aparición a principios de los 90, ha adquirido un protagonismo muy significativo en la práctica clínica diaria del oftalmólogo dedicado al glaucoma.

1.2.2. Pruebas funcionales y test de calidad de vida

El campo visual continúa siendo una herramienta indispensable para valorar el estadio de la enfermedad y determinar la existencia de progresión. Sin embargo, otras pruebas de función visual (como la Sensibilidad al Contraste (SC)) nos ofrecen la posibilidad de conocer los cambios que se producen en la visión con el avance de la neuropatía (no sólo la cantidad, si no la calidad); y a comprender mejor el origen de las quejas de muchos pacientes glaucomatosos (visión más borrosa, dificultad de lectura o para la conducción, etc.), así como los problemas en su vida diaria a consecuencia de todo ello.

El conocimiento de la percepción del paciente sobre la calidad de vida relacionada con su visión, resulta también fundamental para comprender mejor la enfermedad, analizar los factores relacionados con el empeoramiento de su calidad de vida, y tratar de buscar soluciones (facilidad de aplicación de tratamientos, ayudas visuales, etc).

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

2.1. Estructura y glaucoma

2.1.1. Capa de fibras nerviosas de la retina circumpapilar

La CFNR se encuentra entre la capa de células ganglionares y la membrana limitante interna de la retina.⁸ Está formada por los axones de las células ganglionares, que son los encargados de transmitir la información visual desde la retina hasta la sinapsis en el núcleo geniculado lateral antes de llegar a la corteza occipital.

El grosor de la CFNR en la cabeza del nervio óptico varía en los cuatro cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal), siendo más gruesa en el inferior, seguido del superior, nasal y por último el temporal.⁸ El grosor de la CFNR varía con la edad, la etnia, la longitud axial y el área del disco óptico, aparentemente, pero no con el género.¹⁰ Diversas patologías oculares, incluyendo el glaucoma producen como resultado una alteración en el espesor de la CFNR.^{11,12}

El glaucoma produce un daño progresivo a las células ganglionares de la retina, lo que produce cambios en la estructura del disco óptico y adelgazamiento de la CFNR.¹³ Dichos cambios, generalmente preceden a los cambios en el campo visual y su extensión es proporcional a la severidad de la pérdida funcional en el campo visual.¹⁴

Es por ello, que, desde hace tiempo, la evaluación de la CFNR se considera una herramienta muy valiosa para el diagnóstico por sí sola. Actualmente se utilizan varios métodos para evaluar y visualizar la CFNR, incluida la fotografía de fondo, la polarimetría con láser de barrido, y la OCT.¹⁵

La OCT permite medir el grosor de la CFNR en todos los cuadrantes, de forma no invasiva y sin contacto.¹⁶ Proporciona una alta resolución axial que hace que las mediciones de la CFNR sean confiables y reproducibles.

El estudio de la CFNR circumpapilar (CFNRcp) mediante OCT tiene, por lo tanto, por sí sola, una buena rentabilidad diagnóstica y ayuda al clínico en la discriminación del estado de severidad del glaucoma, así como a realizar un diagnóstico precoz y distinguir entre ojos sanos y ojos afectados de glaucoma en estadios incipientes.^{17,18}

2.1.2. Capas internas maculares en el glaucoma

Teniendo en cuenta que más del 50% de las células ganglionares de la retina se localizan a nivel macular, el estudio de esta región mediante OCT ha ido cobrando cada vez más importancia para el diagnóstico de la neuropatía óptica glaucomatosa. En ojos sin otra patología macular asociada, los parámetros maculares presentan menor variabilidad y evitan algunas limitaciones, así como artefactos típicos de los parámetros circumpapilares: los vasos de la cabeza del nervio óptico, la atrofia peripapilar y la localización variable del scan circular de medida alrededor del disco óptico.¹⁹

Además, existen estudios previos en los que se ha visto que las capas internas de la retina a nivel macular son las más afectadas en el glaucoma. Éstas incluyen la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel macular (CFNRm), la capa de células ganglionares (CCG), y la capa plexiforme interna (CPI). Gracias a la mejora en los algoritmos de segmentación de las capas de la retina que incorporan los OCT actuales, ha aumentado considerablemente la utilidad diagnóstica de la evaluación macular en el glaucoma.^{20,21}

Los parámetros más estudiados son: la CFNRm; la combinación de CCG+CPI; o el llamado “complejo de células ganglionares” que incluye CFNRm+CCG+CPI. El complejo de células ganglionares y el CCG-CPI obtenidos mediante OCT han demostrado tener una capacidad diagnóstica equiparable a la CFNRcp, incluso en la detección del glaucoma preperimétrico.¹⁹ Una vez que aparecen defectos en el campo visual, hay una asociación significativa entre los defectos campimétricos y los defectos en la CCG-CPI, siendo característico de glaucoma la asociación de un defecto campimétrico superior con un adelgazamiento de las capas internas de la retina en la región perifoveal inferior.²²

2.1.3. Vascularización y coroides

En la teoría vascular de la etiopatogénesis del glaucoma, el aporte de sangre a la cabeza del nervio óptico, juega un papel importante, y la neuropatía óptica glaucomatosa resultaría de un insuficiente suministro de sangre a nivel de la lámina cribosa.²³ Así, la coroides peripapilar (que depende de ramas de la arteria ciliar posterior, la principal arteria de irrigación de la cabeza del nervio óptico), nutre principalmente la región prelaminar de la papila, y por tanto estaría implicada en la patogénesis del glaucoma.²⁴

Diversos estudios han evaluado la capa coroidea a nivel macular y peripapilar en ojos con glaucoma, utilizando OCT. En estos trabajos se encontró que, mientras que parece haber cierto acuerdo en que la coroides subfoveal no está involucrada en la neuropatía óptica glaucomatosa,²⁵ los resultados en relación a la coroides peripapilar son

controvertidos. Si bien la mayoría de los autores señalan una reducción del espesor coroideo peripapilar en el glaucoma, especialmente en asociación con papilas ópticas con zonas amplias de atrofia peripapilar y glaucomas de tensión normal;^{26,27} hay otros autores que no han encontrado ninguna asociación.²⁷

2.2. Función visual y glaucoma

La pérdida de la visión debido al glaucoma se describe tradicionalmente como pérdida de la "visión periférica",²⁹ aunque éste no es el síntoma más referido por los pacientes. La visión borrosa y la necesidad de mayor cantidad de luz son las quejas más comunes de los pacientes con glaucoma.³⁰

Incluso desde las primeras etapas de la enfermedad, los pacientes a menudo refieren una visión mucho peor de lo que cabría esperar en base a su buena agudeza visual; y esta aparente discrepancia puede basarse en la disminución de la función visual causada por el glaucoma. La habilidad visual en condiciones de baja iluminación y la capacidad de detectar objetos de bajo contraste son dos funciones importantes en la vida diaria de los pacientes con pérdida de visión periférica debido al glaucoma.³¹

Aunque la medición del campo visual y la evaluación del disco óptico son los principales métodos para confirmar la presencia y progresión del glaucoma, las pruebas psicofísicas que evalúan la función de partes específicas de la vía visual, también son útiles para monitorizar los cambios glaucomatosos. Algunos autores ya han documentado en estudios previos la disminución de la SC espacial en pacientes con glaucoma.³²

3. RELACIÓN DE PUBLICACIONES QUE COMPONEN LA TESIS

A continuación, se incluye una breve presentación de cada trabajo justificando su unidad temática:

- **“Evaluation of contrast sensitivity, chromatic vision, and reading ability in patients with primary open angle glaucoma.” (Journal of Ophthalmology 2016).**

Este primer estudio, de corte observacional transversal, incluyó 121 pacientes con GPAA, clasificados según los criterios de Hodapp-Parrish-Anderson en leves o moderados. Se excluyeron los pacientes que tenían defectos severos en el campo visual, ya que esto podría haber sesgado el resultado del resto de pruebas funcionales, al verse afectadas a menudo las zonas más centrales del campo visual.

El propósito del estudio fue comprobar la SC, la deficiencia adquirida de la visión del color y la capacidad de lectura en pacientes con GPAA en diferentes estadios de la enfermedad y establecer correlaciones entre los resultados registrados en el campo visual y los obtenidos en las pruebas de función visual.

El examen optométrico-oftalmológico realizado fue exhaustivo, incluyendo medición de la agudeza visual, la PIO, biomicroscopía, fondo de ojo, medidas de diámetro pupilar, campo visual, visión del color, SC, etc.

Aunque la medición del campo visual y la evaluación del disco óptico son los principales métodos para confirmar la presencia y/o progresión del glaucoma, las pruebas de función visual mencionadas anteriormente también son útiles para controlar los cambios glaucomatosos.

Tras realizar esta batería de pruebas a cada uno de los pacientes del estudio, se demostró que la SC, en diferentes condiciones de iluminación (luminancia fotópica y mesópica con o sin deslumbramiento) difirió significativamente entre los pacientes con defectos glaucomatosos leves y moderados en el campo visual, siendo peor en los segundos, especialmente cuando se trata de frecuencias espaciales bajas.

Existió una correlación moderada entre el empeoramiento de los índices del campo visual y la disminución de la SC, siendo más fuerte con el test de Pelli-Robson que con la prueba CSV1000E. Dicho hallazgo coincide con lo publicado por otros autores como Hawkins et al. y Wilensky et al.

Sin embargo, si prestamos atención a las pruebas relacionadas con la visión del color, en las que se utilizó el “*Confusion Color Index*” o índice de confusión del color (CCI) desarrollado por Bowman, observamos que este parámetro (obtenido tanto en los test Farnsworth D15 y Lanthony D15) no difirió entre los diferentes grupos de pacientes. No se encontró tampoco correlación entre la gravedad de la enfermedad determinada por los índices de campo visual y los resultados obtenidos con las pruebas de evaluación de la visión de color.

En cuanto a la capacidad lectora (evaluada con el test de Radner-Vissum), no se detectaron diferencias entre los grupos según la severidad del GPAA, ni se registró una correlación significativa con los resultados del campo visual. Aunque en la clínica diaria observamos que los pacientes glaucomatosos a menudo se quejan de problemas con la lectura, especialmente si se trata de letras de pequeño tamaño, dicho deterioro puede deberse a diversos mecanismos, incluyendo la detección dificultosa de estímulos de bajo contraste o en condiciones de iluminación inadecuadas, y esto ha de tenerse en cuenta para sugerir a los pacientes métodos que mejoren su capacidad lectora (optimizando el contraste y que así se minimice la sensación de fatiga visual).

Tras la evaluación de todas estas pruebas concluimos que los cambios en la SC son un indicador potencial del nivel de daño secundario a glaucoma; sin embargo, se requieren más estudios prospectivos con mayor tamaño muestral para corroborarlo.

Es por ello que la evaluación de la función visual en la práctica clínica puede proporcionar una información importante para abordar las quejas que los pacientes con GPAA comentan a diario en la consulta, así como detectar cambios en la función visual en este tipo de pacientes, incluso en aquellos que todavía posean una buena agudeza visual (condición que se suele mantener hasta estadios avanzados de la enfermedad, debido a la afectación inicial del campo visual periférico).

- **“Evaluation of the macular ganglion cell-inner plexiform layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer in early to severe stages of glaucoma: correlation with central visual function and visual field indexes”. (Ophthalmic Research 2017)**

En este segundo estudio observacional transversal, se comparó la CFNRcp y la CCG+CPI maculares de 140 pacientes con GPAA, en diferentes etapas de la enfermedad según la clasificación de Hodapp- Parrish-Anderson, es decir en estadio leve, moderado o severo. Se evaluó la correlación que existía entre los parámetros

obtenidos con OCT, la agudeza y función visual central y la perimetría (índices de campo visual).

En nuestro caso, las comparaciones del espesor de CFNRcp y CCG+CPI en sujetos con glaucoma en diferentes estadios de gravedad basadas en las mediciones de OCT (tanto las que evaluaban el disco óptico como las capas maculares) revelaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con defectos leves y severos, excepto en el espesor macular central. Solo el cuadrante de la CFNRcp inferior y el sector de la CCG+CPI nasal inferior fueron significativamente diferentes en todas las comparaciones: entre los grupos con glaucoma leve y moderado, entre los grupos leve y severo; y entre los grupos moderado y severo.

Consideramos por ello que el cuadrante inferior de la CFNRcp y el sector nasal inferior de la CCG+IPL, son los mejores parámetros para distinguir el nivel de gravedad del glaucoma. Esta mayor capacidad para la detección y el seguimiento del glaucoma localizada en el hemicampo inferior va en consonancia con el hecho de que el borde inferior es el sitio más común de daño glaucomatoso (como así se ha demostrado en estudios previos)⁵².

En nuestra investigación, las correlaciones entre la MAVC y los resultados de la SD-OCT fueron leves y no significativas para la mayoría de parámetros. Esto puede ser debido a que, de todos los pacientes de estudio, solo 19 ojos presentaban GPAA severo; y a que a menudo en la práctica clínica no se encuentra una asociación lineal entre estructura y función.

Existen, por lo tanto, parámetros de OCT referentes tanto a la CFNRcp como a la CCG que diferencian mejor la gravedad de la neuropatía glaucomatosa, y donde es posible encontrar cambios en las diferentes etapas de la enfermedad. Los sectores más discriminativos fueron los sectores maculares inferiores de la CCG+CPI, el espesor mínimo de éstas y el cuadrante interior de la CFNRcp.

- **“Peripapillary choroidal thickness analysis using swept-source optical coherence tomography in glaucoma patients: A broader approach”. (Ophthalmic Research 2018).**

Se trata de un estudio observacional y transversal en el que se incluyeron un total de 246 ojos. De los 246 ojos, 111 pertenecían a 111 sujetos sanos y 135 ojos correspondían a 135 pacientes con GPAA.

A su vez, el grupo de sujetos sanos (111 ojos) fue dividido en dos subgrupos: un grupo de 25 ojos que sirvió para establecer las zonas coroideas que se utilizaron en nuestro

estudio (población sana de referencia) y otro grupo más numeroso (86 ojos) que fue utilizado para comparar el espesor coroideo de los sujetos control (población sana de validación) respecto a los 135 pacientes glaucomatosos.

En dicho estudio, inicialmente intentamos comprender mejor el patrón de espesores de la capa coroidea peripapilar en ojos normales (población sana de referencia), estableciendo diferentes zonas en función de la distribución del espesor de la coroides, para más adelante poder comparar estas mismas zonas con ojos de pacientes afectados de GPAA.

A todos los pacientes se le realizó una OCT con el tomógrafo de coherencia óptica de tecnología Swet Source, Triton (Topcon Corporation, Japón), y el protocolo utilizado fue la exploración tridimensional de disco óptico de 6x6 mm.

Una vez tomadas las medidas y ya segmentados los resultados en las diferentes capas que componen la retina, mediante el software del propio OCT Triton, se generó una cuadrícula de 26x26 cubos centrada en el disco óptico con los valores de espesor de la coroides. Dicho software proporcionó un total de 588 mediciones automáticas del espesor de la coroides, alrededor del nervio óptico (área cuadrada de 5.2x5.2 mm, que corresponde aproximadamente a 20 grados centrales). Esta rejilla incluye 676 cubos alrededor de la cabeza del nervio óptico, de entre los cuales los 88 centrales correspondientes a la papila no son analizados.

Se establecieron cuatro zonas coroideas (en función de la distribución de espesores en la población sana de referencia) que fueron utilizadas para comparar el espesor coroideo peripapilar entre controles (población sana de validación) y pacientes con GPAA (figura 1).

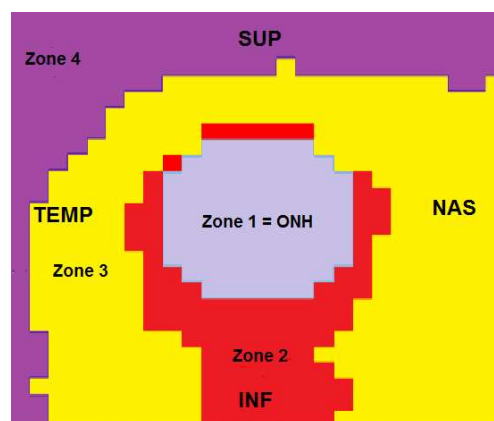


Figura 1: Mapa de colores que muestra las 4 zonas bien diferenciadas, casi concéntricas respecto a la cabeza del nervio óptico. Zona 1, correspondiente a la papila, que no se analiza. Zona 2, la más delgada y próxima al nervio óptico, y que abarca la región inferior del área peripapilar. Zona 3 localizada en coroides superior, nasal y temporal.

Zona 4 que corresponde a zonas más distales, ubicadas en superior y temporal.

En nuestro estudio, encontramos que la coroides peripapilar exhibe un patrón similar en sujetos sanos y pacientes con glaucoma, siendo más gruesa en la parte superior y más delgada cerca de la cabeza del nervio óptico, especialmente en la parte inferior, lo que es consistente con otros estudios ya publicados.^{33,34}

Al comparar el grupo de GPAA con el grupo de sanos (población de validación), los espesores coroides fueron significativamente más delgados en las zonas 3 y 4 del grupo de pacientes con glaucoma. Por lo tanto, los pacientes con GPAA presentaron un adelgazamiento de la coroides peripapilar en comparación con los sujetos sanos, siendo más evidente en áreas más alejadas del disco óptico.

En conclusión, los hallazgos de este tercer estudio de la tesis doctoral revelaron una asociación significativa entre el espesor de la coroides en diferentes zonas alrededor del disco óptico y la presencia de cambios glaucomatosos. Estas asociaciones se volvieron estadísticamente significativas a medida que aumentaba la distancia desde el centro del disco óptico.

Sin embargo, encontramos también que, el tejido coroides peripapilar exhibe un patrón similar, concéntrico, en ojos sanos y glaucomatosos; siendo más grueso en la región superior, después temporal, nasal y por último la región inferior, donde es más delgada esta capa. Se deben realizar más estudios basados en nuevas tecnologías de este tipo, que exploren el espesor de la coroides en diferentes áreas, para conocer el papel o la importancia que tiene esta prueba en la práctica clínica.

➤ **“The use of zonal analysis of peripapillary choroidal thickness in primary open-angle glaucoma”. (Japanese Journal of Ophthalmology 2018).**

Se trata de un estudio observacional transversal, en el que participaron 221 ojos, divididos en dos grupos: 135 pacientes con GPAA y 86 sujetos sanos. Todos ellos tenían edades comprendidas entre 60 y 80 años, y habían sido reclutados de la consulta de la sección de Glaucoma del hospital (unos siendo pacientes glaucomatosos y otros, los controles, de los sujetos que acudían como acompañantes o familiares de éstos). Debido a la influencia de la edad en el espesor de la coroides, y para homogeneizar la muestra, se estableció un rango de edad pequeño, de 20 años.

Todos los sujetos fueron sometidos a un examen oftalmológico completo, el cual incluía medición de la MAVC, cuantificación de la PIO, examen con lámpara de hendidura, evaluación del fondo de ojo, campo visual, y OCT con el tomógrafo de coherencia óptica Swept Source (SS-OCT) Tritón.

En este cuarto estudio, se dividió la coroides peripapilar en 6 sectores (superior-temporal, superior-central y superior-nasal; e inferior-temporal, inferior-central e inferior-nasal); y se observó que la coroides era más gruesa en los sectores superiores en términos absolutos (tanto en sanos como en pacientes); y la comparación entre las zonas inferior y superior, en cada uno de los sectores (temporal, central o nasal) reveló diferencias estadísticamente significativas entre las áreas superior e inferior tanto en el grupo control como en los ojos glaucomatosos.

Los pacientes con GPAA presentaron un adelgazamiento de la capa coroidea peripapilar frente a los sujetos sanos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en las zonas central superior, nasal superior y nasal inferior.

Con respecto al espesor coroideo peripapilar, encontramos que estaba más adelgazado en ambos grupos (sanos y pacientes) en la región inferior, lo cual es consistente con otros estudios.^{24,40} Por lo tanto, creemos que esta área con una coroides más delgada puede representar una zona con menor suministro de sangre (ya que la coroides peripapilar es la principal fuente de nutrición de la cabeza del nervio óptico), que puede predisponer a la región inferior del nervio óptico al daño isquémico glaucomatoso.

Tras la realización de este estudio, podemos concluir que los pacientes con glaucoma presentan un adelgazamiento coroideo peripapilar en comparación con los sujetos sanos, especialmente en las zonas central superior, nasal superior y nasal inferior. Por ello, el nuevo OCT con tecnología Swept Source se postula como una herramienta útil para evaluar el adelgazamiento de la coroides, y podría ser un apoyo adicional para facilitar el diagnóstico del glaucoma en la clínica diaria.

4. HIPÓTESIS

El glaucoma primario de ángulo abierto es una patología que desde etapas tempranas altera la función visual, produce un adelgazamiento de las capas internas de la retina en algunas zonas del área macular, y de la capa de fibras nerviosas de la retina y la coroides en el área peripapilar.

5. OBJETIVOS

1. Analizar los cambios que se producen en la función visual (en concreto, de la sensibilidad al contraste, la visión de color y la velocidad de lectura) en sujetos afectados de glaucoma primario de ángulo abierto, en función del distinto nivel de severidad de la enfermedad. Correlacionar los resultados obtenidos en estas pruebas con los índices de campo visual.
2. Comparar los espesores obtenidos en las capas internas maculares y en la capa de fibras nerviosas de la retina circumpapilar mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en sujetos afectados de glaucoma primario de ángulo abierto con diferente nivel de severidad, y correlacionar los resultados obtenidos con la agudeza visual y los índices del campo visual.
3. Analizar los espesores coroides en sujetos sanos y glaucomas primarios de ángulo abierto mediante tomografía de coherencia óptica de barrido, y determinar si existe un patrón topográfico característico en el grosor de la coroides peripapilar.
4. Evaluar las mediciones automatizadas del espesor coroidal peripapilar que realiza la tomografía de coherencia óptica de barrido y comparar por zonas los valores de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto respecto a sujetos control de su misma edad y sexo.

6. METODOLOGÍA

Los artículos que forman parte de esa tesis doctoral son el resultado de una investigación observacional prospectiva de la que se derivan varios estudios y análisis transversales, como luego se explicará, que se llevaron a cabo en las consultas del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, más concretamente en la sección de Glaucoma de dicho hospital.

En todos los casos, el diseño de estos estudios siguió los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo exploratorio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA) y todos los sujetos incluidos en el estudio firmaron previamente un consentimiento informado donde se detallaban las características de cada prueba que se les iba a realizar y la posibilidad de abandonar el estudio voluntariamente en cualquier momento.

6.1. SUJETOS DE ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio corresponden a sujetos afectados de GPAA en distinto estadio (con o sin tratamiento) que realizaban el seguimiento de su patología en la sección de Glaucoma del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, siempre y cuando cumpliesen los criterios de inclusión.

Como grupo control, se seleccionaron voluntarios sanos, muchos de ellos procedentes del propio hospital, familiares y/o amigos de los mismos, que no presentasen ninguno de los criterios de exclusión expuestos en el protocolo, y cuya PIO fuera ≤ 21 mm de Hg, sin alteraciones en el campo visual y con un aspecto de la papila óptica dentro de la normalidad (evaluada por un oftalmólogo experto en glaucoma).

Todos los sujetos incluidos, bien fueran pacientes o controles, firmaron de forma voluntaria el consentimiento informado, el cual se consideró imprescindible para la inclusión de un sujeto en la investigación (ver anexo 2).

Los criterios de inclusión que todos los sujetos debían cumplir fueron:

- Tener una edad comprendida entre los 50 y 85 años.
- En el caso de los pacientes, la presencia de GPAA al menos de un año de evolución desde el diagnóstico. Se consideró GPAA, a aquellos pacientes diagnosticados de glaucoma crónico simple, definido por una imagen del nervio

óptico compatible con neuropatía glaucomatosa en la exploración de fondo de ojo, mediante oftalmoscopia directa y lente de 78D (aumento de la excavación, muescas, excavación verticalizada, etc.) y/o defecto campimétrico congruente (escalón nasal, defecto arcuato, escotoma de Bjerrum, etc).

- Ausencia de otras patologías oftalmológicas o sistémicas con repercusión ocular (diferentes del GPAA).
- Tener realizado un campo visual en la misma visita de inclusión o como máximo con tres meses de anterioridad.
- La firma del consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio.
- La posibilidad de completar el curso del estudio y cumplir adecuadamente con las instrucciones que se le dieran.

Como criterios de exclusión se establecieron los siguientes:

- La presencia de cualquier enfermedad general mal controlada, por ejemplo: Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, etc.
- Cualquier enfermedad ocular activa (como pueden ser uveítis, infecciones oculares o sequedad ocular severa).
- Presencia de catarata clínicamente significativa, usando la clasificación LOCS III; que se muestra en la figura 2. Los criterios de exclusión para la catarata fueron: Nuclear color/opalescencia mayor que NC2 y NO2, respectivamente, catarata cortical mayor que C2 y catarata subcapsular posterior mayor o igual que P1.

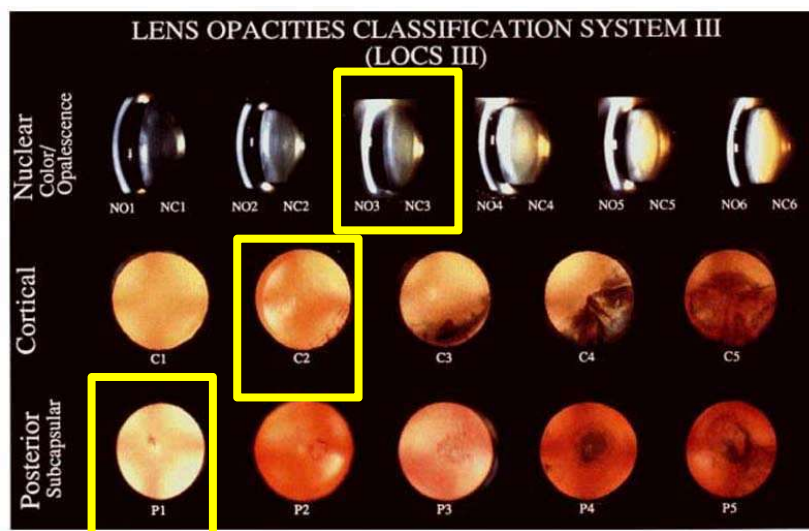


Figura 2: En la foto se muestra la clasificación de las opacidades cristalinas. (Lens Opacities Classification System III. LOCS III)

- Enfermedades o situaciones oculares que interfieran en los resultados de las pruebas, como, por ejemplo: patologías retinianas tipo edema macular o membrana epiretiniana, o enfermedades vasculares o inflamatorias.
- Enfermedad o estado del paciente que pueda interferir con los resultados del estudio o dificultar notablemente la realización del protocolo exploratorio.
- Cualquier procedimiento láser en el último mes o cualquier cirugía ocular en los tres meses anteriores.
- Glaucomas de ángulo cerrado o glaucomas secundarios.
- Errores refractivos extremos tales como hipermetropía o miopía de más de 5,00 dioptrías; o astigmatismos de más de 3,00 dioptrías.
- La falta de colaboración para realizar las pruebas.

6.2. PROTOCOLO EXPLORATORIO

A todos los sujetos que se incluyeron en el estudio, se les realizó una visita que constaba de una anamnesis detallada, en la que se recogían todos los datos epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes generales y oftalmológicos previos); así como una exploración protocolizada, que incluía diferentes pruebas tanto de evaluación funcional como estructural del nervio óptico.

Las pruebas y técnicas de evaluación funcional y estructural realizadas fueron las detalladas a continuación:

6.2.1 Medida de la agudeza visual y refracción objetiva y subjetiva

Se realizó una medida de la refracción automatizada y queratometría del paciente con ayuda del Autoqueratorefractómetro de Topcon KR-8900 (Topcon Corporation, Tokio, Japon) [Figura 3].

Dicho aparato toma tres medidas de refracción y otras tres de cada uno de los radios queratométricos de ambos ojos, y a continuación, calcula el valor medio de ellas, como se puede observar en el documento impreso que aparece en la parte derecha de la imagen inferior.

entre los optotipos y las líneas de los optotipos). Los resultados se expresan en la escala del logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR), donde el 0 equivale al 1 y el 1 equivale al 0,1 en la escala decimal, con un cambio de 0,10 unidades logarítmicas en cada salto de línea. A cada letra por tanto se le concede un valor de 0,02 unidades logarítmicas (resultado de dividir 0,10 para los 5 optotipos de cada línea) para poder cuantificar con mayor exactitud el resultado dentro de la línea donde se detiene el paciente. De esta forma se consigue mejorar la precisión y repetibilidad de las medidas de AV.

6.2.2. Campo visual

A todos los sujetos del estudio se les realizó una campimetría computerizada. Entendemos por campimetría o campo visual, la porción del espacio que es capaz de captar el ojo inmóvil en un momento dado.

Se realizó mediante el campímetro Humphrey, de Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc, California, EEUU) [Figura 6]. Consta de una cúpula sobre la que se proyectan estímulos luminosos de diferentes intensidades. Podemos elegir el tipo de estímulo empleado, aunque el estímulo tamaño Goldmann III, blanco sobre fondo blanco es el más común y es el que se ha utilizado en todos nuestros pacientes.⁴¹

El protocolo que se empleó en el estudio fue el umbral completo 24-2 Sita Standard, el cual examina los 24 grados centrales mediante 54 puntos, y es el más usado en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma.

Dentro de las estrategias "SITA", el "Sita Standard" es un método de prueba de umbral que recopila la misma cantidad de información en la mitad de tiempo que el algoritmo estándar de umbral completo original de Humphrey®, sin que esto influya en la reproducibilidad de las pruebas.

Este tipo de estrategias, no solo son rápidas y precisas, sino que también resultan cómodas para el paciente que está realizando la prueba. Mediante el uso de técnicas de temporizador, SITA responde de forma extraordinaria a los tiempos de reacción de los pacientes.⁴²

EL campímetro utilizado, cuenta con un control de fijación que es capaz de supervisar y alinear automáticamente la posición de la cabeza y el ojo, para conseguir una mayor fiabilidad de la prueba.⁴² Posee las diferentes formas de monitoreo y mantenimiento de la posición centrada del ojo:

- El seguimiento de la mirada (Gaze tracking) es un sistema de seguimiento de fijación que detecta si el paciente está correctamente fijado cuando se presentan los estímulos.
- El seguimiento de la cabeza (Head tracking) garantiza la alineación correcta de la cabeza y el ojo en relación al soporte de la lente de prueba, evitando así artefactos producidos por ejemplo por el aro de la lente correctora.
- El monitoreo del ojo por vídeo ayuda a colocar el ojo de la prueba en el centro del soporte de la lente de prueba y monitorea al paciente durante la prueba.
- El monitoreo vértex emplea la distancia entre los reflejos de la córnea para determinar si el paciente se ha alejado demasiado de la lente de prueba. El software señalará el movimiento, pidiendo al operario que realinee al paciente o reinicie el sistema.



Figura 6: Campímetro Humphrey (Zeiss) y hoja de resultados de dicho campímetro

6.2.3. Sensibilidad al contraste

Desde los años 60, diversos investigadores en el campo de la visión se plantearon la necesidad de realizar pruebas que dieran más información sobre la percepción espacial del sistema visual humano que la que suministran las medidas de la AV. Por lo general, en los test con los que tomamos la AV se utilizan figuras negras sobre fondo blanco o viceversa, sin embargo, podemos pensar que estas situaciones no se corresponden con las habituales en las que convive el ser humano en su día a día.⁴³

En visión fotópica obtenemos imágenes en color, normalmente con una amplia variedad de tonos, saturaciones y claridades. Además, aun olvidándonos del color de las imágenes, es evidente que por ejemplo al observar un objeto, se presentan una variedad inmensa de tonos, luces y sombras entre unas partes y otras de un objeto observado o entre unas partes u otras de una escena o un paisaje. En consecuencia, por ejemplo,

para discriminar un objeto frente a un fondo, vamos a necesitar tener una cierta capacidad de percibir diferentes contrastes.⁴³

Algo similar ocurre con la percepción de los pequeños detalles de una escena. Si por ejemplo queremos contar los barrotes negros de una reja en visión lejana, no basta con que los barrotes estén separados más de 1'; si es que tenemos una AV de unidad. Puede que entre dos barrotes consecutivos haya una separación mayor y no la podamos distinguir debido a que el fondo no sea blanco si no gris (menor contraste) y nuestra capacidad de percibir contrastes se encuentre por debajo de requerido.

Por ello, la capacidad de percibir detalles no va únicamente relacionada con la AV del observador, sino también va ligada a la sensibilidad para distinguir contrastes.⁴³

La SC se puede definir como la capacidad que tiene el sistema visual para discriminar un objeto del fondo en el que se encuentra situado. La medida de la SC determina el nivel de contraste más bajo que puede ser detectado por el paciente para un tamaño determinado de estímulo.^{43,44}

Como ya hemos mencionado anteriormente, la SC es diferente a la AV, ya que esta mide dos variables de forma independiente: tamaño y contraste, mientras que la AV sólo mide tamaño, debido a que su contraste es siempre constante (negro sobre blanco) y alto. En ocasiones, el paciente puede ser capaz de leer hasta el 20/20 de la tabla de Snellen, lo cual indicaría una buena agudeza visual; sin embargo, no tener una buena calidad visual o que su visión no sea funcional en su vida cotidiana.

Una persona con una buena AV puede tener una pobre SC, por ejemplo, debido a una opacidad de medios, uno de los principales motivos suele ser la facoesclerosis cristaliniiana. Por ello, si queremos valorar adecuadamente la calidad de la visión, es necesario evaluar ambas medidas, AV y SC, de forma complementaria.

A continuación, se muestra una misma imagen con diferente contraste, ambos pacientes tienen una buena AV, sin embargo, el sujeto de la izquierda tiene mejor SC que el de la derecha, y es por ello que en esa segunda imagen nos cuesta mucho más discriminar el niño que está cruzando [Figura 7].



Figura 7: Ejemplo de una misma imagen con diferente contraste.

Esta situación, que es mucho más común de lo que podemos imaginar, puede suponer un problema importante para la vida cotidiana del individuo, teniendo dificultadas por ejemplo para la conducción, para discriminar los pasos de cebra y/o escalones, etc.

Para tomar las medidas de SC, hemos utilizado 2 test diferentes:

- **CSV-1000E** [Figura 8]

Esta prueba proporciona cuatro filas de particiones de curvas de ola, retro iluminadas. Se realiza a una distancia de 2,5 metros, estas particiones evalúan las frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 ciclos/grados.

Si la separación entre dos franjas claras la llamamos ciclo, es decir, el espacio que se produce por una repetición, y este ciclo subtende desde el observador un ángulo de visión de 1° , entonces se dice que las franjas presentan una repetición de 14 ciclo/grado. Cuando el número de ciclos por grado es mayor es porque las franjas son de menor espesor y, por tanto, caben más en un ángulo de visión de un grado, entonces la frecuencia espacial, frecuencia de las franjas también es mayor.

El test se realiza de forma monocular, con la mejor refracción para visión lejana que hayamos conseguido anteriormente. El resultado del test proporciona una curva de SC total, que resultará muy útil para la evaluación de deficiencias oculares, producidas por neuritis ópticas, cataratas o como en el caso de nuestros pacientes, glaucoma.⁴⁶

- **Pelli-Robson** [Figura 9]

Es el otro test utilizado para medir la SC, y emplea una sola medida de letras (optotipo 20/60), con diferente contraste. Este test consta de seis letras por cada línea, donde su contraste varía de mayor a menor, y cada línea posee dos grupos diferenciados teniendo cada uno de ellos tres letras de un mismo contraste. Utiliza una frecuencia espacial de

1 ciclo/grado, aproximadamente. El test se realiza de forma monocular. Los pacientes estarán situados a 1 metro del test (colocado sobre una pared blanca) e irán leyendo las letras, empezando siempre con el contraste más elevado, hasta que no pueden leer dos de las tres letras contenidas en un grupo.

Al paciente se le asignó una puntuación basada en el contraste del último grupo en el que dos de las tres letras fueron correctamente leídas.⁴⁷

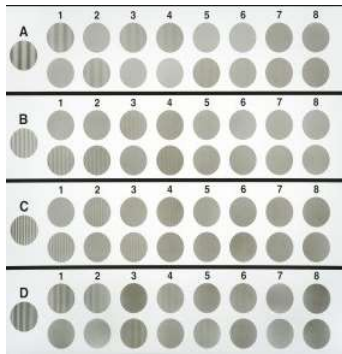


Figura 8: CSV 1000 E con frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 ciclos/grado.



Figura 9: Test de Pelli-Robson. Letras de igual tamaño pero con diferente contraste.

6.2.4. Presión intraocular (PIO)

En nuestro caso, la medida de la PIO es una de las pruebas más importantes de todo el protocolo. Dicha medida se realizó mediante la técnica de tonometría por aplanación. Con esta técnica se mide la fuerza necesaria para aplanar un área de 3,06 mm de diámetro de la córnea. Los valores de PIO serán expresados en milímetros de mercurio (mmHg) y es equivalente a la fuerza de aplanación en gramos multiplicado por 10.

Este método es uno de los más utilizados y con frecuencia es denominado como tonometría de Goldman. Para realizarlo, requiere la instilación de gotas anestésicas y fluoresceína, que habitualmente se ponen de forma combinada en un mismo colirio denominado Fluotest (Fluoresceína sódica, Oxibuprocaina hidrocloreuro) del laboratorio Alcon Cusi SA (Barcelona-España).⁴⁸

Al realizar la medición de la PIO mediante tonometría de Goldman, se está empleando el principio de Imbert-Fick. Es a finales del siglo XIX, cuando los investigadores Imbert y Fick analizaron las fuerzas que actúan en un ojo simplificado. Su modelo equiparaba el ojo a una esfera ideal, seca y de paredes infinitamente finas, flexibles y elásticas. Fue para ese modelo para el que determinaron que la presión en su interior, a la cual la iban

a llamar P, era igual a la fuerza necesaria para aplanar su superficie (F) dividida por el área de aplanamiento (A), obteniendo la siguiente fórmula:^{49,50}

$$P = F / A$$

Para poder aplicar este principio a la determinación de la PIO se tienen que tener presentes diferentes premisas, ya que el ojo humano no es como el ojo simplificado e ideal que diseñaron Imbert-Fick:

- El ojo humano no es una esfera ideal, como acabamos de mencionar.
- No está seco. El menisco lagrimal disminuye el valor medido de PIO por tensión superficial.
- La córnea tiene un espesor medio de aproximadamente 0,5 mm y tiene su propia elasticidad y rigidez.
- Es un principio empírico que no se ajusta totalmente a la realidad. Es válido para un rango bajo de valores de A y de P/F.

Antiguamente, las primeras técnicas de tonometría de aplanación usadas (tonómetro de Maklakow, Tonomat) aplicaban una fuerza fija. Así la PIO era inversamente proporcional al área de aplanamiento. La gran fuente de error era la difícil determinación del diámetro aplanado. Actualmente están en desuso.

A día de hoy la técnica más utilizada es la tonometría de Goldman, como ya hemos mencionado anteriormente, que fue la utilizada en nuestros estudios.^{49,50,51}

Goldman, basándose en diferentes estudios sobre ojos de cadáveres, modificó el Principio de Imbert-Fick para poder aplicarlo de forma realista al ojo humano. Incorporó la influencia de la lágrima y de la córnea, siendo la ecuación resultante:

$$P + E = F / A + S$$

En donde P equivale a la PIO, F la fuerza necesaria para aplanar su superficie, A es el área de aplanamiento, E el módulo de elasticidad corneal y S la fuerza de atracción por tensión superficial de la lágrima. Goldmann encontró que, para córneas de espesor normal (en torno a los 0,5 mm), los factores E y S se cancelaban para valores de A entre 4,9 y 12,5 mm² (de 2,5 a 4,0 mm de diámetro).

Y, por tanto, de nuevo la ecuación se simplificaba otra vez a: $P = F / A$

Escogió un diámetro de contacto constante de 3,06 mm (área de 7,35 mm²), porque entonces la PIO en mm Hg es diez veces la fuerza de contacto aplicada en gramos, como se mencionaba al principio de este apartado. Así, el tonómetro de Goldmann que

conocemos en la actualidad y que usamos en la consulta diaria, se basa en el principio de Imbert-Fick con aplanamiento de un área constante.^{49,50,51}

Suele ir instalado en la lámpara de hendidura y calibrado para que la PIO pueda ser leída en un dial graduado, como se muestra en la figura 10.



Figura 10: Tonómetro de Goldman que ha de incorporarse a una lámpara de Hendidura. Imagen de los semicírculos de fluoresceína que se observan en la toma de PIO. Se aprecia como el cono de aplanación entre ligeramente en contacto con la córnea.

Al hacer la medición, el tonómetro entra en contacto con el ápice corneal desplazando hacia los bordes la fluoresceína que previamente ha sido instilada y la imagen observada es la de dos coronas semicirculares debido al diseño del tonómetro (incorpora un biprisma interno). En la parte central de la Figura 10, se puede observar dicha imagen.

Si el diámetro aplanado es de 3,06 mm, los bordes internos de las coronas semicirculares se encuentran en contacto. En ese momento la PIO es directamente proporcional a la fuerza que ha sido necesario aplicar para conseguirlo.^{51,52}

Aunque existen diversas técnicas de tonometría con área de aplanamiento constante, como pueden ser el tonómetro de Perkins, Tono-Pen, tonómetro de Draeger, ..., todas ellas se basan en la tonometría de Goldman, siendo considerada como el “*gold standard*” en oftalmología.

Se utiliza de preferencia en la mayoría de los centros hospitalarios, considerándose una técnica fiable y con poca variabilidad entre observadores.⁵²

Si hablamos de valores de normalidad, podríamos decir que la PIO de una persona adulta varía entre 10 y 20 mm Hg. Estos valores no son cerrados, pero bien es cierto que se observan en el 95% de la población. Sin embargo, existen personas que tienen

valores por debajo de 10 o por encima de 20 y aun así ser ojos sanos (no glaucomatosos).

De hecho, el valor de la PIO no es un valor constante para cada individuo, sino que fluctúa a lo largo del día, y es por eso que en ocasiones es necesario realizar curvas de tensión, evaluando la PIO en diferentes momentos del día. Los pacientes con GPAA, por lo general, poseen mayores variaciones que los sujetos sanos y a mayor fluctuación, mayor es la posibilidad de que se produzca un daño en el nervio óptico. Al amanecer los valores de la PIO suelen encontrarse más elevados que durante el resto del día.⁴⁸

6.2.5. Paquimetría

Es una prueba sencilla e indolora que nos permite evaluar el espesor corneal.

Nos aporta un dato muy importante en pacientes con glaucoma, ya que la PIO que se toma mediante la tonometría de Goldman, posteriormente tiene que ser ajustada dependiendo del valor del espesor corneal.⁵³

Si queremos conocer el valor real de la PIO de un determinado paciente es obligatorio conocer su espesor corneal, es decir es necesario realizar una paquimetría.

Para nuestros estudios, el aparato utilizado fue el paquímetro ultrasónico Ocuscan (Alcon Cusi, España). Para realizar las medidas, es necesario instilar una gota de anestésico tópico al paciente e indicarle que, con la cabeza y espalda bien recta, debe mirar a un punto fijo de la pared. Cuando el paciente esté en posición primaria de mirada, se situará la sonda del paquímetro perpendicular a la zona central de la córnea. Dicha sonda nos permitirá tomar los diferentes valores de espesor corneal, con los que posteriormente el aparato nos proporcionará un valor medio.

Para realizar las medidas se utiliza el efecto doppler. [Figura 11]



Figura 11: Sonda del Paquímetro de Ultrasonidos. Colirio de anestésico, que se debe instilar antes de la realización de la prueba.

El principio físico de este tipo de paquímetros, es la emisión de pulsos eléctricos cortos los cuales son transformados en ultrasonido por una sonda de cristal de frecuencia 20-50 MHz y velocidad de 1636-1640m/s. El cristal que realiza la emisión ultrasónica recibe

el impacto de la onda rebotada. El tiempo que tarda en transmitirse a través de la córnea hasta la membrana de Descemet y volver al transductor es calculado automáticamente, midiendo así el espesor corneal.

La paquimetría ultrasónica es una técnica de gran repetibilidad y reproducibilidad, y además, es una técnica rápida para poder hacerla en la consulta diaria. Quizá no sea tan exacta como las técnicas de imagen por OCT, pero igualmente a día de hoy sigue siendo el método de referencia (*“gold standard”*) en las consultas rutinarias de oftalmología. Bien es cierto, que debemos saber, que presenta una baja precisión ante cambios en el estado de hidratación corneal, con tendencia a infraestimar los valores en situaciones de edema corneal.

El espesor corneal normal de un adulto, en el ápex o zona central se considera que debería estar entre 540-560 μm , siendo mayor en la periferia pudiendo alcanzar valores de 660-700 μm ; esto es debido a que la córnea no es perfectamente esférica, sino que se trata de una superficie prolata. Además, el espesor corneal de un individuo no siempre es igual. Existen estudios que demuestran la variación de éste a lo largo del día y de la vida: se ha documentado que a las 2-3 horas de despertarse del sueño, el espesor disminuye entre 10-20 μm , tanto en córnea central como en periférica.^{43, 44,45,46}

La calidad de la película lagrimal y el ambiente exterior parece que representan un papel importante en la variación paquimétrica diurna, siendo el espesor corneal menor en pacientes con ojo seco. Existen publicaciones previas que demuestran diferente espesor a lo largo de la vida.^{47,50} Por ejemplo, en Suiza se comprobó que, durante las primeras 24 horas tras el nacimiento, el espesor corneal del recién nacido es elevado y decrece significadamente a las 48 horas. Este proceso continúa hasta los 3 años cuando se alcanza un valor de córnea adulta. Hay que tener en cuenta que el espesor corneal en sujetos jóvenes es mayor que en personas mayores. No todas las razas poseen los mismos valores normativos de espesor corneal: en Singapur, por ejemplo, se demostró hace unos años que los niños chinos presentaban un espesor de 10-20 μm superior al resto de niños. La población afroamericana presenta un espesor de unos 27 μm inferior a la raza blanca. También se comprobó que los niños con discapacidad intelectual tenían aproximadamente 30 μm más de espesor central que el resto.^{56,57,59}

La medición del espesor corneal central con paquimetría ultrasónica es importante, ya que, aunque en sí mismo no desempeña ningún papel en el desarrollo del glaucoma, sí condiciona la interpretación de uno de los principales factores de riesgo, la PIO.^{58,60}

La utilidad de la paquimetría corneal no se circunscribe solo a la selección de pacientes y su diagnóstico, sino además para evaluar el seguimiento, la respuesta al tratamiento, y a mejorar los resultados clínicos, y su pronóstico.

Se recomienda la medición del espesor corneal central con paquimetría ultrasónica como prueba de rutina en la evaluación de la sospecha de glaucoma, de los hipertensos oculares y el seguimiento del GPAA.

A continuación, se muestra la tabla 1 con los ajustes de PIO que habría que realizar a un determinado valor en dependencia del espesor corneal de dicho individuo.^{53,55,60}

Espesor corneal en μm	Valor de corrección mmHg
445	+7
455	+6
465	+6
475	+5
485	+4
495	+4
505	+3
515	+2
525	+1
535	+1
545	0
555	-1
565	-1
575	-2
585	-3
595	-4
605	-4
615	-5
625	-6

Tabla 1: Representación de los ajustes de presión intraocular en dependencia del espesor corneal

Por ejemplo, un paciente al que le hayamos tomado mediante tonometría de Goldman 12 mmHg en el ojo derecho y cuyo espesor corneal de ese ojo sea de 455 μm (una córnea fina), el valor real de la PIO en ese momento sería de 18 mmHg. Ocurriría lo contrario si el espesor corneal estuviese por encima de lo normal, por ejemplo, 605 μm , el valor ajustado de PIO sería menor de lo obtenido con Goldman, sería de 8 mmHg.

6.2.6. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La OCT, conocida por sus siglas en inglés *optical coherence tomography*, es una técnica de imagen tomográfica óptica, no invasiva e interferométrica, que utiliza cortes transversales y axiales que permiten ver los tejidos oculares en profundidad con una

resolución de micrómetros. Desde sus primeros prototipos en 1991 con una resolución axial de aproximadamente 30 μm , se ha conseguido alcanzar una resolución cada vez mayor debido a la introducción de fuentes de luz de banda amplia.^{61,62}

En función del sistema que se utiliza se puede clasificar en tres grupos: *Time-domain OCT*, que es la OCT clásica de dominio temporal; *Spectral-domain OCT (SD-OCT)* o dominio Fourier, que es la más moderna OCT de dominio espectral y *Swept-Source OCT (SS-OCT)* u OCT de barrido, que es la última tecnología comercializada en tomógrafos de coherencia óptica.

En nuestro trabajo hemos utilizado los tomógrafos, Cirrus OCT de la casa Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc, California, EEUU); y una SS-OCT, DRI (*Deep Retinal Imaging*) -OCT Triton de la casa Topcon (Topcon Corporation, Tokio, Japón).

Comparada con la técnica convencional de dominio tiempo, la SD-OCT presenta una mayor sensibilidad y velocidad de adquisición de la imagen, mejora la relación señal-ruido, y reduce de manera considerable los artefactos de la imagen. Además, al presentar mayor velocidad, se adquieren muchos más cortes por segundo y se pueden crear imágenes tridimensionales de las estructuras de la retina.

La SS-OCT constituye el último hito en el desarrollo de la OCT. Para intentar minimizar la dispersión que crea el epitelio pigmentario de la retina, lo que impedía la visualización correcta de estructuras más internas como la coroides o la lámina cribosa; la SS-OCT utiliza una longitud de onda superior (1050 nm frente a 840 nm en la SD-OCT), y posibilita visualizar un campo considerablemente más amplio (12 mm con el SS-OCT frente a 6-9 mm con la SD-OCT).

A continuación, en la siguiente tabla (Tabla 2) se pueden observar las características técnicas más importantes de ambos OCT.

	DOMINIO SPECTRAL		SWEPT-SOURCE
	Spectralis	Cirrus	Triton
λ (nm)	840		1050 (invisible)
Resolución Axial (μm)	5	4-7	Digital 2,6 Función Óptica 8
Resolución Transversal (μm)	15	14	20
Velocidad A-Scan/Seg	27.000	40.000	100.000

Tabla 2: Principales características del SD-OCT y SS-OCT.

Como se ha comentado anteriormente, en la tabla se puede observar, como la longitud de onda del OCT Tritón, es mayor que en el caso de los OCT de dominio spectral, por ello penetra mejor en las capas profundas de la retina. Además de tener una mayor penetrancia a través de medios poco transparentes como puede ser el caso de un paciente con cataratas avanzadas, a través de hemorragias, vasos, etc.

Si observamos la tabla, también se puede comprobar como tiene mayor resolución tanto axial como transversal y mayor velocidad de exploración, haciendo que las tomas de imágenes sean más cómodas para los pacientes.

A continuación, se recogen las principales aplicaciones utilizadas como parte del protocolo exploratorio:

a) **Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina circumpapilar (CFNRcp),**

realizada con OCT Cirrus, mediante un protocolo creado para Glaucoma, que realiza una exploración de disco óptico tomando un cubo de 200x200 centrado en papila.

Consiste en tomar 200 puntos de escaneo horizontal y 200 puntos de escaneo vertical, todos ellos, dentro de un cubo de 6x6x2 mm; del cual se obtienen datos sobre la cabeza del nervio óptico y el análisis de CFNRcp.

Se genera una exploración circumpapilar de 3,4 mm de diámetro alrededor del centro del disco óptico para medir el grosor de CFNRcp.

La colocación precisa del círculo sobre la papila, no depende del operador que toma la imagen si no que viene dada automáticamente por la función AutoCenter™ con la que cuenta el tomógrafo.

Los valores de los 4 cuadrantes de CFNRcp y el grosor promedio, son los utilizados posteriormente para el análisis estadístico.

La hoja de resultados que se obtiene queda reflejada en la parte inferior, en la figura 12.

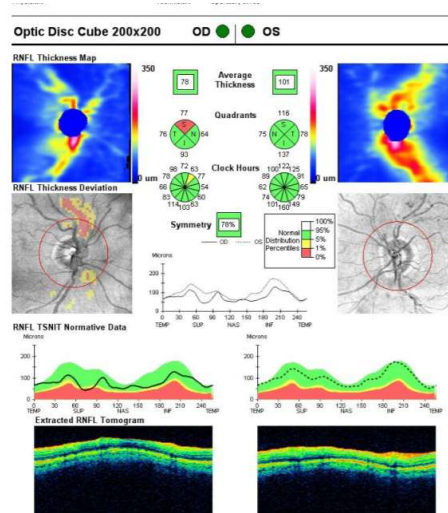


Figura 12: Protocolo CFNR del tomógrafo de coherencia óptica Cirrus. En él, se observan los gráficos, divididos por cuadrantes (superior, nasal, temporal e inferior), del espesor de CFNR en cada una de las zonas. A su vez en la parte inferior, dicho gráfico es subdividido en 12 sectores de menor tamaño, según la esfera horaria.

Dicha OCT proporciona medidas del espesor de CFNR basadas en el círculo horario (12 sectores iguales de 30° cada uno de ellos), y medias basadas en 4 cuadrantes: superior (de 46 a 135°), nasal (de 136 a 225°), inferior (de 226 a 315°) y temporal (de 316 a 45°). Estos datos siempre aparecen en comparación con los valores normalizados para una persona de esa misma edad y sexo.

Además, como se puede apreciar en la imagen, en la parte de abajo, aparece un panel expandido de los 360° , donde una línea negra muestra el grosor de la CFNR en cada una de las posiciones alrededor del disco óptico. Comienza en la zona temporal en posición 0 hasta llegar a nuevo a temporal con 255° , pasando por zona superior, nasal e inferior.

En este tipo de representación, si se tratase de un sujeto sano, veríamos que existen dos picos en el grosor de CFNR, que corresponden por posición, uno superior y otro inferior, con la posición de las regiones arciformes.

b) **Estudio de la capa coroidea en el área peripapilar utilizando el DRI-OCT Triton,**

aplicación Glaucoma, escáner de papila y mácula (MAC 3D + Radial Disc 12×9 mm). Este incluye un scan tridimensional de 6×6 mm centrado en disco óptico, que fue el que se utilizó para los análisis. [Figura 13].

El protocolo combinado de 12×9 mm, es de mayor longitud que los habituales (12 mm), de tal forma que cubre el área macular y el disco óptico en una sola captura, aportando

mayor comodidad para el paciente, mayor repetibilidad de la prueba y siendo más rápido de realizar. En nuestro caso la información de la zona macular no se utilizó para este estudio.

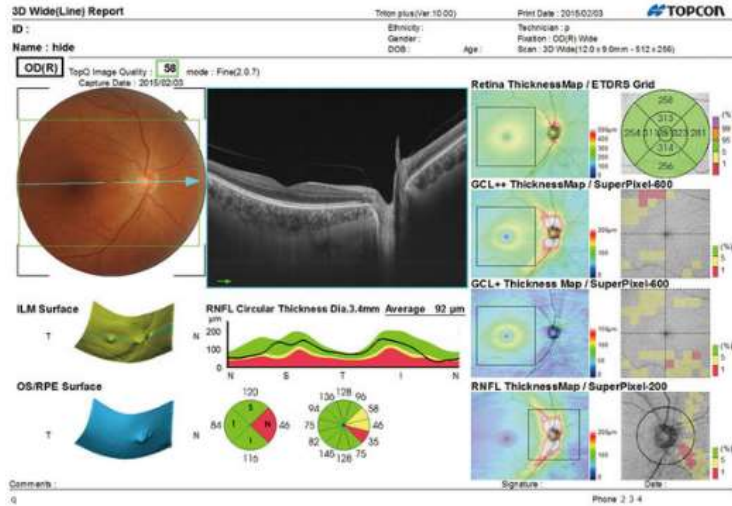


Figura 13: Hoja de resultados del protocolo utilizado en el OCT Triton .

Para analizar los resultados, se generó automáticamente una rejilla de 26x26 cubos centrada en el área peripapilar para medir automáticamente el espesor coroideo. Esta cuadrícula incluía un total de 200 micras alrededor de la cabeza del nervio óptico, pero no se analizaron los 88 cuadrados centrales, que correspondían al área de la papila; por ello finalmente se mostró un espesor coroideo para un total de 588 cubos peripapilares. Se muestra en la figura 14.

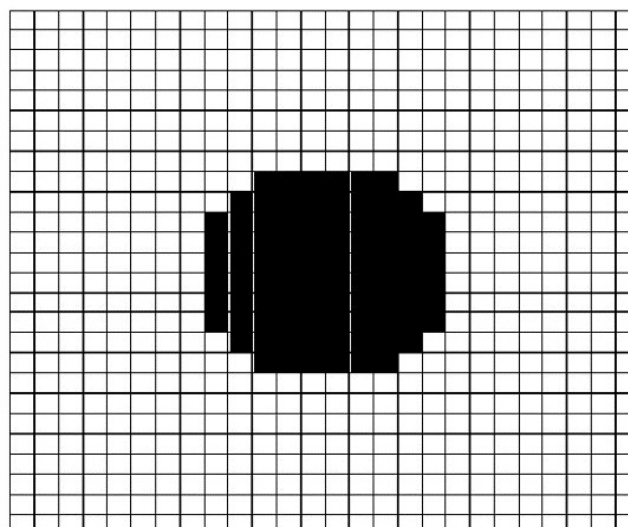


Figura 14: Imagen de la cuadrícula de cubo 26 × 26 centrada en el disco óptico obtenida con OCT Triton

c) **Estudio de la capa de células ganglionares + capa plexiforme interna,**

realizado con Cirrus OCT, cubo macular 3D, protocolo de análisis de células ganglionares [Figura 15].

El protocolo utilizado fue el cubo macular (*Macular Cube 512 x 128*), el cual escanea un área de 6 x 6 milímetros. Esto quiere decir que la imagen se obtiene a partir de 128 líneas (*B-Scans*) compuestas cada una de ellas por 512 *A-Scans*, excepto las líneas centrales horizontal y vertical que tienen 1024 *A-Scans* cada una.

Al realizar este protocolo, observamos que en la esquina superior izquierda aparece una imagen del segmento anterior, y en la inferior izquierda, una retinografía aneritra donde se representa el área en la cual se ha realizado el escaneado. En el centro se indica la calidad de la señal (máxima en el ejemplo de la figura 15). Las imágenes de la derecha representan cortes horizontales (arriba) y verticales (en medio) del área escaneada, centrados en fóvea. Las imágenes inferiores, más pequeñas, representan los cortes horizontales superior e inferior.

Se trata de un protocolo con una resolución importante de izquierda a derecha, aunque algo menor en vertical, ya que los cortes están un poco más espaciados.

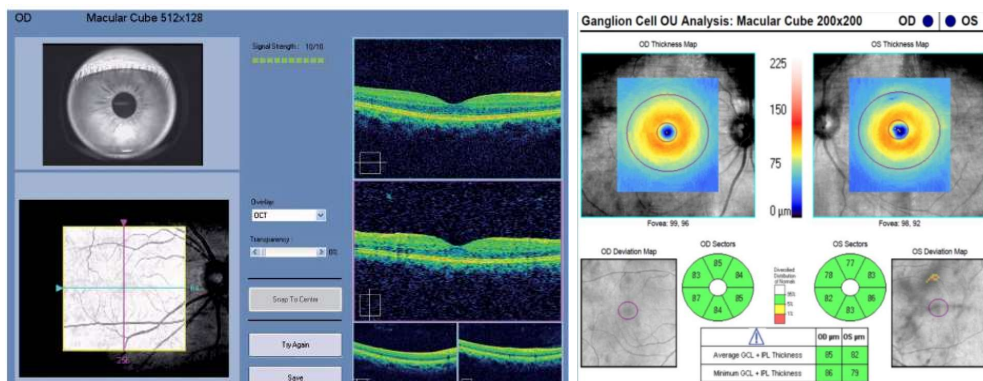


Figura 15: Pantalla de captura del tomógrafo de coherencia óptica Cirrus . Segmentación capas CCG+CPI en en 6 sectores.

Dicho OCT cuenta con un software capaz de segmentar de forma automática las diferentes capas de la retina, permitiendo seleccionar de manera conjunta CCG+CPI, proporcionando el valor en micras de los espesores maculares, divididos en 6 sectores centrados en fóvea, como se puede apreciar en la parte derecha de la figura 15.

6.2.7. Test de visión cromática

Para clasificar los defectos de visión cromática adquiridos, se utilizó el Índice de confusión de color, conocido por sus siglas en inglés, CCI.

Dicho índice, evalúa la gravedad de la discromatopsia, una puntuación CCI superior a 1 indica una percepción de la visión del color alterada; si el valor es más alto, la condición será peor.

En este estudio, la evaluación de la visión cromática se realizó utilizando los Test de Farnsworth-panel D15 y las pruebas L'Anthony D15 del software informático Vision Color Recorder.

El Test de de Farnsworth-panel D15, es una modificación del conocido Test de Color de Farnsworth Munsell. En lugar de realizar un estudio en profundidad de la visión del color, que conllevaría demasiado tiempo, esta versión de Test reducido cuenta con un conjunto de 15 discos numerados, que componen un círculo de color incompleto. Al realizar la prueba el paciente debe intentar organizar secuencialmente los discos.^{65,66}

Es una prueba que puede realizarse tanto de forma binocular como con cada ojo por separado, a elección del examinador. Generalmente las pruebas que se hacen para evaluar defectos de color congénitos se suele realizar binocularmente. Sin embargo, para detectar defectos adquiridos (toxicidad, trauma, enfermedad de la retina, etc.) habitualmente se hacen de forma monocular.⁶⁷ En nuestro trabajo los test se realizaron monocularmente, con la mejor corrección de cerca, con iluminación fotópica (120cd/m² y a 45° de la pantalla).

La prueba se realiza en condiciones óptimas de iluminación, sobre una superficie negra para que no interfiera en la visión del color de los discos y a unos 50 cm.^{66,68, 69}

El examinador seleccionará el disco de referencia e instruirá al paciente para que, en un tiempo razonable, organice el resto de discos de forma secuencial.

Una vez realizada la prueba, la puntuación se logra al comprobar la secuencia de números que ha seguido el paciente al ordenar los discos.

Un paciente con una deficiencia de visión del color, organizará los discos en un orden diferente al de una persona con visión de color normal.^{69,70}

A continuación, se muestra un ejemplo, en el que el paciente ordena de forma incorrecta los discos, debido a una anomalía en la visión del color [1,15,2,3,14,13,12,11,10,9,8,7,6,5,4] y la puntuación se vería como muestra la figura 16.

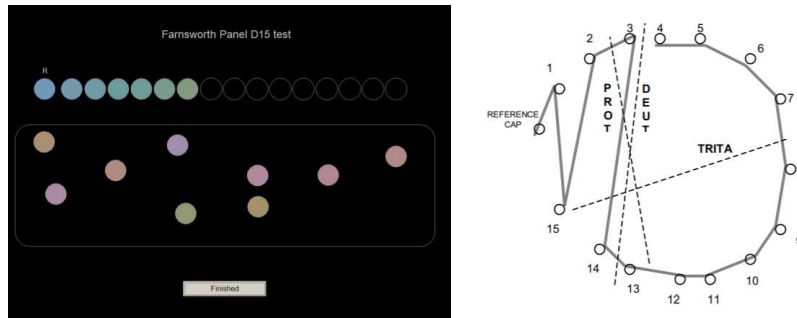


Figura 16: Izquierda, pantalla del Farnsworth-panel D15, mientras se realiza la prueba. Derecha, ejemplo del resultado Test Farnsworth-panel D15 de un paciente con deficiencias de visión en color.

Para valorar el problema de visión cromática con el que nos encontramos, se dibuja una línea desde el punto de inicio (disco de referencia que está en blanco en la parte inferior) a través de la secuencia determinada por el paciente. Si las líneas permanecen a lo largo del exterior del círculo se considera que el paciente tiene una visión cromática "normal" o muy ligeramente deficiente en cuanto al color. Si las líneas de secuencia cruzan el centro repetidamente, podríamos decir que el paciente tiene un defecto medio o fuerte, como es el caso de nuestro ejemplo.^{69,70}

El tipo de defecto se determinará mediante la comparación de estas líneas de cruce, comprobando si son paralelas a los ejes de confusión de color protan, deutan o tritan (Figura 17).^{67,68,69}

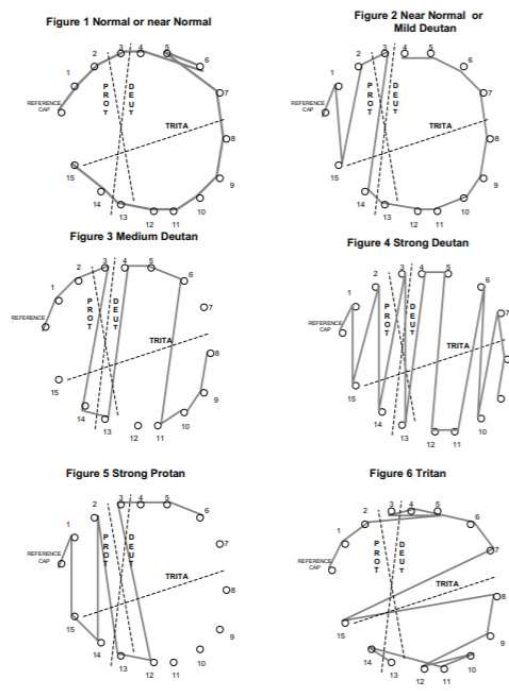


Figura 17: Esquema que seguirían pacientes con defectos en la visión del color: protan, deutan o tritan.

Las confusiones entre discos de color que están muy próximos no suelen ser considerados significativas. Algunos expertos indican que es normal que haya uno o dos cruces al realizar la prueba a pesar de tener una visión cromática normal.

Este test, es capaz de confeccionar una gráfica que cuantifica las denominadas líneas de confusión (protan, deutan y tritan). El número de errores señala si el defecto es moderado o profundo, así como permite cuantificar la gravedad de la discromatopsia, a través del índice de confusión.

El otro test de color utilizado en estos trabajos es el L'Anthony D15, del software informático "Color Vision Recorder". Es una de las pruebas de disposición de color más comunes.

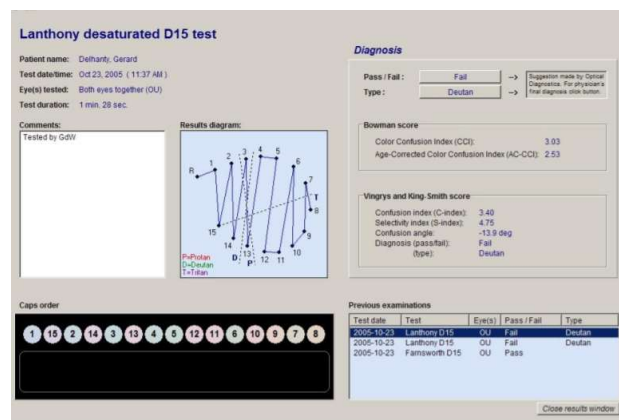


Figura 18: Pantalla del Test L'Anthony D15, en el que se muestran los resultados de un paciente con alteración de la visión cromática (Deutan).

Se realiza de forma muy similar al ya explicado Test de Farnsworth, también se realiza de forma informatizada desde la pantalla de un ordenador, y bajo las mismas condiciones de iluminación.

Al comenzar la exploración, el software pone a disposición del paciente 15 "discos" de color, que deben estar ordenados en el orden correcto según su código. La persona que realiza la prueba debe colocar los discos dentro de la casilla correspondiente, para crear un continuo de matiz que cambia gradualmente. Al igual que el Farnsworth D-15, los discos de colores desaturados Lanthony D-15 están menos saturados. Esto hace que sea una prueba algo más difícil y con ella se pueden detectar deficiencias de visión de color más sutiles.^{66, 67, 71}

En la actualidad, cada vez son más utilizados los Test de Color informatizados, ya que se considera que son más rápidos de realizar, además hacen el análisis de resultados

de forma automatizada; lo cual ahorra mucho tiempo al explorador y evita errores humanos o interobservadores. Una vez analizados los resultados, aportan directamente un diagnóstico más probable que los test de fichas físicas y además no tiene el inconveniente de que el color de estas se pueda ir modificando con el uso y/o el tiempo.

Es obvio que, para realizar dichos test en un ordenador, la pantalla de este ha de estar bien calibrada y cumplir una serie de requisitos específicos estandarizados.

Para ello, existen herramientas informáticas de gestión del color que realizan un calibrado exacto de los colores mostrados en pantalla. Así como hardware específicos para el mismo fin, constituido por calibradores que se conectan al ordenador y van probando los distintos tonos para que sean percibidos de la forma elegida. Además, los actuales monitores TFT han superado notablemente a las pantallas de rayos catódicos o CRTs, paralelamente a una mejora progresiva en las tarjetas gráficas de nuestros equipos.

Cuando alguien diseña un nuevo test, ya sea de forma manual-clásica o mediante un programa informático, debe pasar por las siguientes etapas:

Simular con fidelidad, a través de un programa de ordenador, un test de colores clásico y que sea aceptado depende más del siguiente proceso:

En primer lugar, ha de determinarse la fiabilidad del test, estudiando la repetibilidad de la prueba, para ello se ha de realizar el test a un grupo de sujetos, dos ocasiones separadas por el tiempo y a posteriori valorar si los resultados coinciden y en qué medida. A continuación se determina la validez, es decir se realiza una comparación con un test universalmente aceptado, siendo el preferido el anomaloscopio, que es el gold estándar de los tests de colores. Y, por último, a través de complejos cálculos se otorga al test un coeficiente k de Cohen que variará de 0 a 1, y que es una medida del grado de acuerdo entre las dos pruebas, ya sean las dos veces el mismo test (fiabilidad) o al comparar la validez del test.

La creación de un test de color computerizado, como se puede observar, no es tarea sencilla. El Color Vision Recorder con el que se han realizado las pruebas a nuestro grupo de sujetos sí cumple todos estos requisitos, siendo un programa validado y eficaz.

71,72

Destaparemos frase a frase y cronometramos el tiempo que se tarda por frase, anotando en la casilla correspondiente el tiempo transcurrido, así como los errores sobre el texto (en la hoja de resultados). Si el tiempo es superior de 20 segundos o existen errores graves se paraliza el proceso. Una vez terminada la prueba obtenemos los siguientes parámetros: AV (logRAD), velocidad de lectura (palabras por minuto), el tamaño crítico de la letra y el ratio (%) logRAD/logMAR.^{73,74}

El cálculo de la puntuación logRAD (logRAD SCORE) o AV logRAD estará en función de los fallos cometidos:

$$\text{LogRAD SCORE} = \text{logRAD} + (\text{sílabas o palabras incorrectas} * 0,005)$$

La velocidad de lectura se mide en palabras por minuto (ppm). Como se sabe que hay 14 palabras en cada frase:

$$\text{Velocidad de lectura (ppm)} = (14 * 60) / \text{segundos}$$

6.2.9. Pupilometría

La exploración pupilar es una parte fundamental tanto en exploraciones neurológicas como oftalmológicas. El tamaño y la reactividad a la luz de ambas pupilas deben registrarse siempre de forma individual, dado que una alteración en dichas medidas puede ser el único signo detectable de deterioro neurológico de determinados pacientes.

Como inconveniente, hemos de mencionar, que antiguamente existía una gran variabilidad intra-observadores e inter-observadores al analizar estos parámetros, debido a la fuerte influencia de algunos factores como pueden ser la variación de la luz ambiental, la propia agudeza visual del sujeto, la experiencia del evaluador, intensidad del estímulo luminoso, e incluso el método utilizado para realizar la medida.

En la actualidad, contamos con pupilómetros infrarojos, que son equipos digitales portátiles y de fácil manejo, que permiten realizar estudios repetidos y no invasivos del tamaño y reactividad pupilar a la luz con un método objetivo, accesible y económico.

La forma de explorar las pupilas de manera estandarizada, supone su exposición a una fuente de luz de intensidad suficiente como para registrar su situación basal y desencadenar el reflejo fotomotor directo y una respuesta consensuada.⁷⁵

En la mayoría de los casos, estas respuestas pupilares, son difíciles de detectar y/o medir.

Hace más de doscientos años, el científico alemán Frederick William Herschel descubrió los llamados “rayos caloríficos” mientras trabajaba con prismas de cristal. Los rayos caloríficos de Herschel, en la actualidad son comúnmente llamados “rayos infrarrojos”. La radiación electromagnética infrarroja tiene una longitud de onda mayor que la de la luz visible (380nm - 780nm), pero inferior a la de las ondas de radio. Desde su descubrimiento, sus aplicaciones fueron múltiples y sirvieron en gran parte para impulsar el desarrollo militar en la Segunda Guerra Mundial, ya que permitían crear sistemas de visión nocturna que emitían haces de luz de bajísimo poder lumínico, es decir, no visibles, que luego se transformaban en rayos catódicos, permitiendo así reconstruir la imagen en una pantalla. ⁷⁶

Sin embargo, la aplicación de esta tecnología, para la exploración pupilar data de la década de 1950. Lowenstein y Loewenfeld fueron los encargados de publicar el primer estudio donde explicaban como obtener imágenes pupilares, con ayuda de una cámara por infrarrojos, resaltando la posibilidad de utilizarla para investigaciones farmacológicas y fisiológicas, así como un método de cribaje masivo. ⁷⁶

A día de hoy, son muy variadas las aplicaciones clínicas de dicha pupilometría por infrarrojos, abarcan desde áreas de investigación en oftalmología (como ocurre en nuestro caso) hasta su aplicación en la medicina del sueño, en el estudio de las propiedades de distintos fármacos sobre el sistema nervioso autónomo, en la evaluación de las neuropatías autonómicas ^{77,78} incluso, en la evaluación de pacientes neurocríticos. ^{79,80}

Todos los equipos de pupilometría que existen hasta el momento funcionan según los mismos principios básicos. Son equipos dotados de:

- a) una fuente de luz integrada e intensa para estimular la pupila
- b) un sistema de captura de imágenes con cámara digital que funciona con tecnología de infrarrojos, lo que permite obtener un registro de la pupila durante todo el ciclo de exploración (diámetro pupilar en estado de reposo, durante la estimulación lumínica y al finalizar el estímulo), sin interferir en la respuesta pupilar al carecer de poder lumínico

c) un procesador de datos para realizar los cálculos.

En el mercado podemos encontrar diferentes marcas de pupilómetros (Colvard, Procyon, Neuroptics...). Para el estudio publicado en el artículo 1 de esta tesis, el que se utilizó fue el Pupilómetro de Colvard [Oasis Medical, Glendora, California] (Figura 20), en iluminación fotópica a 120 candelas / m² (cd / m²).



Figura 20: Pupilómetro portátil Colvard, de la marca Oasis, fabricado en USA.

6.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Basándonos en un estudio preliminar realizado por nuestro grupo, se calculó el tamaño de la muestra necesario para detectar diferencias de al menos 5 μm en el espesor de la CFNR medido mediante OCT entre pacientes y controles, aplicando una prueba bilateral con riesgo α del 5% y riesgo β del 10% (es decir, con una potencia del 90%). Con el objetivo de obtener una muestra suficiente de pacientes con GPAA, se determinó la relación no expuestos/expuestos en 0,5. Con estos datos se concluyó que serían necesarios al menos 50 ojos (25 de sujetos sanos y 25 de pacientes con GPAA). No obstante, para mejorar el poder estadístico de los estudios, aumentamos la muestra en cada uno de los artículos incluidos.

Los datos recogidos tanto de pacientes como de controles sanos fueron usados para cada estudio de forma independiente, por lo que en cada publicación existe un tamaño muestral específico, como se puede leer en la siguiente sección de esta tesis doctoral, que contiene las 4 publicaciones.

Las variables del protocolo exploratorio recogidas para el análisis de datos fueron las siguientes (tablas 3 a-b-c-d):

Presencia de Glaucoma → SI / NO
Estadío de la Enfermedad según Hodapp -Parrish-Anderson (0, 1, 2, 3)
Edad
Sexo → Mujer / Hombre
Ojo (Ojo Derecho – Ojo Izquierdo)

Tabla 3a: Variables descriptivas de la muestra

MAVC (máxima agudeza visual corregida con el optotipo ETDRS, 100% contraste)
PIO (presión intraocular)
Equivalente esférico
Paquimetría
Sensibilidad al contraste con Test de Pelli Robson (Condiciones Fotópicas)
Sensibilidad al contraste con Test de CSV1000-E [3cp / 6cp / 12cp / 18CP] (Condiciones Fotópica y Mesópica+Deslumbramiento)
Índices del campo visual (DM, DSM y VFI). Campímetro Humphrey protocolo Sita Estándar 24-2
Relación Excavación/ Papila
Área de Disco
Estudio Estructural del nervio óptico con OCT (Cirrus, y/o Tritón)
Índice de Confusión del Color Test de de Farnsworth-panel D15
Índice de Confusión del Color Test de L'Anthony D15
Puntuación LogRad en la Prueba de velocidad lectora de Radner-Vissum
Velocidad máxima de Lectura
Díametro pupilar horizontal (Condiciones Fotópicas) con el Pupilómetro de Colvard.

Tabla 3b: Variables Oftalmológicas estructurales y funcionales

Circumpapillary RNFL (OCT Cirrus)	Sector Superior
	Sector Inferior
	Sector Nasal
	Sector Temporal
	Espesor Medio
Macular Ganglion Cell Analysis (OCT Cirrus)	Sector Superior-Temporal
	Sector Superior
	Sector Nasal-Superior

	Sector Nasal-Inferior
	Sector Inferior
	Sector Temporal-Inferior
	Espesor Medio
	Mínimo Espesor
Macular Cube (OCT Cirrus)	Espesor Medio
	Espesor Central

Tabla 3C: Valores que se registraron/analizaron de la tomografía de coherencia óptica de alta definición Cirrus.

Cubo 3D centrado en Papila, con una cuadrícula 26x26 OCT Triton	588 valores de espesor coroideo peripapilar medio
---	--

Tabla 3D: Valores coroideos, de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de las capas internas maculares (incluyendo capa de células ganlionares + plexiforme interna) que se registraron/analizaron de la tomografía de coherencia óptica (Cirrus o Triton) en sujetos sanos y en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.

Para este estudio, inicialmente todas las variables fueron recogidas en bases de datos del programa Excel 2016. Posteriormente la información se exportó al programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versión 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para la realización del análisis estadístico.

En los resultados, los datos se expresan en forma de media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y en número de casos y porcentaje para las variables cualitativas.

Para la comparación de las variables cualitativas entre los grupos se utilizó el test de Chi Cuadrado.

Previo al estudio de las variables cuantitativas, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que no todas las variables a estudio presentaban una distribución de valores ajustada a la normalidad, por lo que se usaron test no paramétricos para el análisis de las mismas en los artículos 1 y 2; mientras que en los artículos 3 y 4 sí que se ajustaron a la normalidad, por lo que estos sí que se usaron test paramétricos.

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de la muestra conforme a variables demográficas y características clínicas.

En los artículos 1 y 2 para determinar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con GPAA con diferente nivel de severidad, en relación a las variables analizadas, se empleó el análisis U de Mann Whitney para muestras independientes, y el Kruskal Wallis en el caso de comparaciones entre más de 2 grupos. Para las correlaciones se utilizó el test de Spearman.

Se subdividió al grupo de pacientes con GPAA en función del estadio en el que se encontrasen, según el sistema de clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson, que se muestra en el Anexo número 4.

En los artículos 3 y 4, dado que la distribución de las variables se ajustaba a la normalidad, se empleó el test de la t de student para muestras independientes, para realizar las comparaciones entre el grupo de pacientes y el grupo control.

Para todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Dado el elevado número de variables, se utilizó en algunos análisis la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones, que baja el nivel de significación, para asegurar que las diferencias halladas no fueran debidas al azar.

7. RESULTADOS Y DISCUSION

Hindawi Publishing Corporation
Journal of Ophthalmology
Volume 2016, Article ID 7074016, 6 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/7074016>

Research Article

Evaluation of Contrast Sensitivity, Chromatic Vision, and Reading Ability in Patients with Primary Open Angle Glaucoma

Maria P. Bambo,^{1,2} Blanca Ferrandez,^{1,2} Noemi Güerri,^{1,2} Isabel Fuertes,^{1,2} Beatriz Cameo,^{1,2} Vicente Polo,^{1,2} Jose M. Larrosa,^{1,2} and Elena Garcia-Martin^{1,2}

¹Miguel Servet University Hospital, Ophthalmology Department, Zaragoza, Spain

²Aragon Institute for Health Research (IIS Aragón), University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

Correspondence should be addressed to Maria P. Bambo; mpbamborubio@gmail.com

Received 28 September 2016; Accepted 11 October 2016

Academic Editor: Van C. Lansingh

Copyright © 2016 Maria P. Bambo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Purpose. To compare contrast sensitivity, acquired color vision deficiency, and reading ability in patients with glaucoma at different stages of the disease and to establish correlations between visual field parameters and visual function scores. **Methods.** This prospective cross-sectional study included 121 glaucoma patients. Subjects with a diagnosis of chronic open angle glaucoma were recruited and classified according to Hodapp-Parrish-Anderson criteria. Patients with severe visual field defects were excluded because they were older, which could bias the interpretation of visual function tests. Contrast sensitivity was measured using the Pelli-Robson Chart and the CSV1000E test. Chromatic vision was evaluated using the Farnsworth-panel D15 and the L'Anthony D15 tests of Vision Color Recorder software. Reading ability was measured using Radner-Vissum test. **Results.** Contrast sensitivity (with photopic and mesopic luminance with glare) differed significantly between patients with early and moderate visual field defects ($p < 0.05$). Reading ability scores and results of the chromatic vision tests did not differ significantly between the two groups. Significant and moderate Spearman correlations between visual field indexes and contrast sensitivity tests were detected. **Conclusions.** Contrast sensitivity was significantly worse in patients with moderate glaucoma compared to those with early-stage glaucoma. Evaluation of visual function in clinical practice provides important information to address a glaucoma patient's vision complaints.

1. Introduction

Vision loss due to glaucoma is traditionally described as a loss of "peripheral vision" [1], although this is not the most commonly reported symptom. Requiring more light and blurry vision are the most common complaints of patients with glaucoma [2].

Even from early stages of the disease, glaucoma patients often complain of much worse vision than we would expect based on their good visual acuity; and this apparent discrepancy may be based on the decrease in visual function caused by glaucoma. Visual ability in low illumination conditions and the capability to detect low-contrast objects are two important functions in daily life of patients with peripheral vision loss due to glaucoma [3]. Recent studies suggest that

glaucoma is also associated with greater self-reported reading difficulty [4] and modestly lower reading speeds [5]. Color vision defects in patients with glaucoma, especially along the blue-yellow axis, are also reported [6].

The goal of this study was to evaluate a large sample of glaucoma patients at different stages of disease severity to further investigate contrast sensitivity, color vision, and reading ability using various psychophysical tests. To the best of our knowledge, there are no studies that evaluate contrast sensitivity in glaucoma patients under different lighting conditions (photopic and mesopic with glare condition, which could resemble night driving). In addition, we evaluated the correlation between visual function worsening and visual field damage in glaucoma. Characterizing visual function in patients with glaucoma (beyond the visual field) may

TABLE 1: Hodapp-Parrish-Anderson classification system.

Early defect	Moderate defect	Severe defect
Mean deviation between 0 and -6 dB, AND at least one of the following listed criteria:	Mean deviation between -6 and -12 dB, AND at least one of the following listed criteria:	Mean deviation < -12 dB, AND at least one of the following listed criteria:
(i) A cluster of ≥3 points on the pattern deviation plot in an expected location of the visual field depressed below the 5% level, at least one of which is depressed below the 1% level, OR (ii) Pattern standard deviation significant at $p < 0.05$, OR (iii) Glaucoma Hemifield Test = Outside Normal Limits.	(i) ≥25% but <50% of points on the pattern deviation plot depressed below the 5% level, and ≥15% but <25% of points depressed below the 1% level, OR (ii) At least 1 point within the central 5° with sensitivity of <15 dB, but no points in the central 5° can have a sensitivity of 0 dB, OR (iii) Only one hemifield may have a point with sensitivity of <15 dB within 5° of fixation.	(i) ≥50% but <75% of points on pattern deviation plot depressed below the 5% level and ≥25% but <50% of points depressed below the 1% level, OR (ii) At least one point in the central 5° has a sensitivity of 0 dB, OR (iii) Points within the central 5° with sensitivity <15 dB in both hemifields.

dB: decibels.

be useful toward enhancing our knowledge and developing potential methods for enhancing vision-related function in these patients.

2. Materials and Methods

The local ethics committee approved the study procedure, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

2.1. Study Subjects. All glaucoma patients were recruited from the Glaucoma Department at the Miguel Servet University Hospital (Zaragoza, Spain).

Inclusion criteria included a clinical diagnosis of glaucoma at a previous visit at least 1 year before. Patients with primary open angle glaucoma, normal-tension glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, or pigment dispersion glaucoma were included. A diagnosis of glaucoma was based on characteristic optic nerve damage on slit-lamp examination (defined as a definite notch in the neuroretinal rim or absence of the neuroretinal rim not due to another known cause) with corresponding visual field defects. Only eyes with best corrected visual acuity (BCVA) of 20/30 or better based on the Snellen chart were included.

Subjects were excluded if they had vision loss secondary to another eye condition, had any laser procedure in the previous month, or had any ocular surgery in the previous 3 months. Other exclusion criteria included extreme refractive errors such as high myopia (-5.0 or higher), hyperopia (+5.0 or higher), or astigmatism (±3.0 or higher) or acute angle closure glaucoma, congenital color vision defects, or history of stroke or neurologic pathology. Patients with clinically significant lenticular opacity using the LOCS III classification [7] were also excluded. The exclusion criteria for lenticular opacity were nuclear color/opalescence greater than NC2 and NO2, respectively, cortical cataract greater than C2, and posterior subcapsular cataract greater than or equal to P1.

2.2. Ophthalmological Examination. The ocular examination included measurements of BCVA using ETDRS Charts (Precision Vision, IL, USA) at 4 m with decimal Snellen visual acuity notation and intraocular pressure (IOP) (using a calibrated Goldmann applanation tonometer), slit-lamp examination of the anterior segment, and fundus evaluation. Given the influence of pupil size in psychophysical testing [8], horizontal pupil diameter measurements were obtained using a Colvard pupillometer (Oasis Medical, Glendora, California) in photopic lighting at 120 candelas/m² (cd/m²). The Humphrey 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard perimeter (Zeiss Meditec, Dublin, CA) was used to evaluate the visual field. All enrolled subjects were classified according to two stages of visual field damage using the Hodapp-Parrish-Anderson criteria [9]: early and moderate defects (Table 1). Patients with severe defects were excluded because they were older, which could bias the interpretation of visual function tests.

2.3. Contrast Sensitivity Evaluation. The Pelli-Robson chart test and the CSV-1000E were used to evaluate contrast sensitivity. The Pelli-Robson test is a contrast sensitivity test with 8 lines and 16 levels of horizontal capital letters measuring central vision. Each set of three letters on the chart becomes progressively lower in contrast relative to the background. Each eye is evaluated separately with the nontested eye occluded. The chart is mounted on a white wall with the patient sitting 1 meter away from the chart; the luminance of the test is photopic, at 120 cd/m², with the accepted range being between 60 and 120 cd/m² [10].

The CSV-1000E chart (Vector Vision, Haag-Streit, Harlow, UK) is a contrast sensitivity chart test with four rows of sine-wave gratings. At the recommended test distance of 2.5 m, these gratings test the spatial frequencies of 3, 6, 12, and 18 cycles/degree (cpd) to establish a functional acuity score for patients under nonglare and glare conditions [11]. Each eye is evaluated separately with the nontested eye occluded. A functional acuity score can be obtained directly from the test-scoring sheet, and log values were selected. Ambient lighting

used to conduct the test was photopic (120 cd/m^2) without glare and mesopic (0.8 cd/m^2) with glare condition (after 10 min of dark adaptation, at 0.8 cd/m^2).

2.4. Color Vision Evaluation. The Farnsworth-panel D15 (F-D15) and the L'Anthony desaturated D15 (L-D15) tests of Vision Color Recorder software (Optical Diagnosis, Inc., Beusichem, Netherlands) were performed in all the study subjects using the best corrected refraction for near sight under specific photopic lighting (120 cd/m^2) and at a 45° angle to the screen. Each eye was evaluated separately with the nontested eye occluded. F-D15 and L-D15 are both arrangement tests in which the subject is offered a series of colors that need to be sorted either into a sequence (usually based on hue) or into groups (most often grays versus colors). The L-D15 test is more sensitive than the F-D15 test for detecting color vision impairment. Therefore, a subject who passes the F-D15 test but fails the L-D15, which has smaller color differences, may have a mild defect in chromatic vision.

For grading acquired color vision defects, we used the Confusion Color Index (CCI) developed by Bowman [12]. CCI assesses the severity of dyschromatopsia. A CCI score higher than 1 indicates altered color vision perception; the higher the score, the worse the condition.

2.5. Reading Ability Evaluation. Radner et al. developed the Radner reading charts, which are based on the concept of using sentence optotypes for the standardized examination of reading acuity and reading speed [13]. The Spanish version of the Radner reading charts, Radner-Vissum test, was administered to all of the study patients binocularly [14]. The reading distance was 40 cm. A standard luminance of 80 cd/m^2 was used.

The parameters registered were LogRAD score and maximum reading speed (MRS) in words per minute (wpm). LogRAD score is a correction of the reading acuity (LogRAD) for the number of reading errors (LogRAD score = LogRAD + $0.005 \times$ syllables of incorrectly read words). The reading speed was calculated based on the number of words in a sentence and the time needed to read the sentence ($14 \text{ words} \times 60 \text{ seconds}$ divided by the reading time = words per minute). The mean reading speed of the subsequent sentences up to the Critical Print Size was defined as the MRS. The Critical Print Size is the print size at which reading speed begins to deteriorate; after calculating the reading speed per sentence (wpm), this was plotted on a graph and the print size where the line suddenly dropped was defined as the Critical Print Size.

2.6. Statistical Analysis. This was an observational, prospective cross-sectional study. A total of 121 eyes of 121 patients were included in the statistical analysis. One eye from each subject was randomly chosen for the study, unless only one eye met the inclusion criteria. All 121 eyes were stratified according to the severity of glaucomatous damage in two stages (early and moderate defects) following Hodapp-Parrish-Anderson criteria [9] (Table 1). All data analyses were performed using SPSS version 20.0 (SPSS Incorporation,

TABLE 2: Descriptive and clinical data for 121 glaucoma patients classified into two groups according to disease severity (Hodapp-Parrish-Anderson criteria).

	Early defect (<i>n</i> = 94)	Moderate defect (<i>n</i> = 27)	* <i>p</i>
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Age (years)	65.13 \pm 9.37	66.44 \pm 10.03	0.253
BCVA (decimal notation)	1.07 \pm 0.23	0.94 \pm 0.20	0.016
IOPb (mm Hg)	22.03 \pm 2.86	22.37 \pm 3.80	0.647
CDR	0.58 \pm 0.19	0.75 \pm 0.17	<0.001
MD (dB)	-1.95 \pm 1.42	-8.74 \pm 1.79	<0.001
PSD (dB)	2.19 \pm 1.31	8.98 \pm 2.49	<0.001
VFI (%)	97.23 \pm 3.02	78.08 \pm 6.22	<0.001
CP (μm)	552.72 \pm 41.80	545.92 \pm 32.49	0.239
Photopic pupil size (mm)	3.29 \pm 0.78	3.27 \pm 0.63	0.803

**p*: level of statistical significance in comparison between groups using the Mann-Whitney nonparametric test. Bold text shows the statistically significant results ($p < 0.05$).

BCVA: best corrected visual acuity; IOPb: basal intraocular pressure; CDR: cup-to-disc ratio; MD, PSD, and VFI, mean deviation (MD), pattern standard deviation (PSD), and visual field index (VFI) obtained in the visual field using Humphrey 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard perimeter; dB: decibels; CP: corneal pachymetry; μm : micrometers; SD: standard deviation.

Chicago, IL) statistical software. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess sample distribution. Due to the non-parametric distribution of the data, the results were compared using the Mann-Whitney nonparametric test. Correlations were examined by Spearman's test. A *p* value of 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

One hundred and twenty-one eyes of 121 glaucoma patients were examined (94 eyes with early defects and 27 with moderate defects). Epidemiologic and disease characteristics of each of the two groups of patients are shown in Table 2. Sixty-four patients were females (52.9%) and 57 were males (47.1%). The two groups did not differ with respect to age or sex. Pupil size did not differ between the groups.

The visual function results are summarized in Table 3. The contrast sensitivity evaluation indicated statistical differences of the Pelli-Robson and CSV1000E parameters (photopic luminance; all frequencies) between patients with early and moderate defects ($p < 0.05$). The CSV1000E test performed with mesopic luminance and glare conditions also revealed statistically significant differences in all frequencies except 12 cpd between patients with early and moderate defects ($p < 0.05$). Our analysis revealed no significant differences in color vision and reading ability between the early and moderate defect groups.

Correlations between visual field indexes and contrast sensitivity tests were moderate and statistically significant

TABLE 3: Mean and standard deviation obtained in visual function tests with subjects classified into two groups according to disease severity (Hodapp-Parrish-Anderson criteria).

	Early defect (<i>n</i> = 94)	Moderate defect (<i>n</i> = 27)	<i>P</i> *
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Pelli-Robson (F)	1.76 ± 0.18	1.51 ± 0.30	<0.001
CSV (F) 3 cpd	1.70 ± 0.22	1.51 ± 0.26	0.003
CSV (F) 6 cpd	1.87 ± 0.24	1.68 ± 0.29	0.003
CSV (F) 12 cpd	1.45 ± 0.30	1.24 ± 0.37	0.022
CSV (F) 18 cpd	1.02 ± 0.32	0.73 ± 0.35	0.002
CSV (M + G) 3 cpd	1.48 ± 0.31	1.25 ± 0.34	0.001
CSV (M + G) 6 cpd	1.29 ± 0.56	0.88 ± 0.61	0.003
CSV (M + G) 12 cpd	0.73 ± 0.56	0.46 ± 0.42	0.062
CSV (M + G) 18 cpd	0.40 ± 0.39	0.18 ± 0.21	0.020
LogRad score (RV)	0.09 ± 0.10	0.11 ± 0.15	0.668
MRS (wpm)	195.6 ± 36.1	189.4 ± 62.1	0.110
CCI F-D15	1.16 ± 0.24	1.12 ± 0.20	0.733
CCI L-D15	1.36 ± 0.33	1.43 ± 0.27	0.173

**p*: level of statistical significance in comparison between groups using Mann-Whitney nonparametric test. Bold text shows the statistically significant results ($p < 0.05$).

RV: Radner-Vissum reading test; MRS: maximum reading speed; wpm: words per minute; F: photopic luminance; CSV: CSV1000E contrast sensitivity test; M + G: mesopic luminance with glare condition; cpd: cycles per degree (spatial frequency); CCI: confusion color index; F-D15: Farnsworth-panel D15; L-D15: L'Anthon desaturated D15; SD: standard deviation.

(Table 4). The highest correlations were between the Pelli-Robson results and mean deviation ($r = 0.43$, $p < 0.001$); Pelli-Robson and pattern standard deviation ($r = -0.48$, $p < 0.001$); and Pelli-Robson and visual field index ($r = 0.38$, $p < 0.001$). Correlations were lower (r absolute value ranged between 0.25 and 0.39), but statistically significant, between almost all variables of the visual field indexes (especially mean deviation) and CSV1000E results performed in photopic luminance and mesopic luminance with glare, with the best correlations in the low frequencies (3 and 6 cpd). Visual field indexes and reading ability results were not significantly correlated. The visual field indexes and CCI were not significantly correlated, except for pattern standard deviation and CCI of L-D15 with a significant weak correlation ($r = 0.21$, $p = 0.019$).

4. Discussion

Although visual field measurement and optic disc evaluation are the principal methods for confirming the presence and progression of glaucoma, psychophysical tests to examine the function of specific parts of the visual pathway are also useful for monitoring glaucomatous changes. The decline in spatial contrast sensitivity in patients with glaucoma has been documented in different tests [15]. The Pelli-Robson chart produces reliable and reproducible results [16]. The Pelli-Robson chart tests the spatial frequency of 1 cpd at a

distance of 1 meter. Patients with ocular hypertension and glaucoma demonstrate contrast sensitivity losses at spatial frequencies between 0.25 and 8 cpd [17]. Our findings indicated that contrast sensitivity was worse in glaucoma patients with moderate defects than in patients with early defects, especially at low frequencies (<6 cpd), for both photopic and mesopic luminance with glare lighting. There was a moderate correlation between worsening visual field indexes and decreased contrast sensitivity, stronger with the Pelli-Robson than the CSV1000E test. Our result is consistent with other findings, such as those by Hawkins et al. [18] and Wilensky et al. [19], who reported a significant correlation between the mean deviation as measured with the Humphrey perimeter and the Pelli-Robson contrast sensitivity scores ($r = 0.56$, $p < 0.001$, $n = 127$; $r = 0.59$, $p < 0.001$, $n = 120$, resp.). Others report that contrast sensitivity can be more affected than high-contrast visual acuity in glaucoma patients [20, 21]. Although previous studies did not provide enough evidence to support the use of contrast sensitivity for the early detection of glaucoma [22, 23], contrast sensitivity correlates with the perimeter deviation [20, 21] and we believe that contrast sensitivity in conjunction with visual field testing will be a promising method of detecting functional changes in glaucoma patients—even in those with good visual acuity.

Regarding color vision examination, CCI obtained in the F-D15 and L-D15 tests did not differ among groups. Another study in patients with primary open angle glaucoma reported a prevalence of 60% for blue-yellow defects in contrast to only 3% for red-green defects [24]. Several theories have been introduced to explain tritan-like defects in glaucoma, such as a greater susceptibility of blue-yellow sensitive ganglion cells to IOP-related damage due to their morphology and connectivity to second-order neurons [25]. Our results suggest that patients with glaucoma manifest signs of deteriorating color discrimination ability (CCI > 1 in both groups), but we did not detect differences in color discrimination according to disease severity or a significant correlation between the results of color perception testing and visual field indexes. Moreover, age could have a potentially strong effect on the deterioration of CCI, as suggested in Vingrys and King-Smith [26].

Differences in reading ability were also not detected between groups based on severity in our study, and we detected no significant correlation with visual field indexes and reading scores. Several studies have demonstrated reading impairments in subjects with glaucoma through performance-based reading testing different from the Radner-Vissum test [5, 27]. Performance-based reading tests are commonly measured in strictly controlled conditions, which do not reflect the typical daily environment of the patient, and this kind of test could be subject to wide variability. Glaucoma patients often complain about problems with reading, especially small print, but the reading impairment reported in glaucoma patients [28] may be due to a number of mechanisms, including poor detection of low-contrast stimuli or inadequate lighting conditions, and this must be taken into account in clinical practice to suggest methods to enhance reading ability (creating proper lighting to optimize contrast or teaching strategies to mitigate

TABLE 4: Spearman correlation coefficients (*r*) between visual field parameters and contrast sensitivity, reading ability, and color vision measures.

	Mean deviation		Pattern standard deviation		Visual field index	
	<i>r</i>	<i>p</i> *	<i>r</i>	<i>p</i> *	<i>r</i>	<i>p</i> *
BCVA (Snellen)	0.38	<0.001	-0.47	<0.001	0.31	<0.001
Pelli-Robson (F)	0.43	<0.001	-0.48	<0.001	0.38	<0.001
CSV (F) 3 cpd	0.37	<0.001	-0.34	0.008	0.26	0.016
CSV (F) 6 cpd	0.38	<0.001	-0.27	0.036	0.34	0.002
CSV (F) 12 cpd	0.31	0.003	-0.21	0.115	0.33	0.003
CSV (F) 18 cpd	0.32	0.002	-0.12	0.358	0.32	0.005
CSV (M + G) 3 cpd	0.32	0.001	-0.39	<0.001	0.33	<0.001
CSV (M + G) 6 cpd	0.34	<0.001	-0.28	0.032	0.26	0.023
CSV (M + G) 12 cpd	0.25	0.014	-0.25	0.060	0.18	0.096
CSV (M + G) 18 cpd	0.30	0.005	-0.37	0.005	0.22	0.058
LogRad score (RV)	-0.05	0.787	0.33	0.184	-0.11	0.593
MRS (RV)	0.28	0.201	-0.39	0.067	0.27	0.654
CCI F-D15	-0.03	0.774	0.001	0.991	0.033	0.774
CCI L-D15	-0.16	0.144	0.21	0.019	-0.18	0.115

**p*: level of statistical significance in Spearman correlations. Bold text shows the statistically significant results (*p* < 0.05). BCVA: best corrected visual acuity; F: photopic luminance; CSV: CSV1000E contrast sensitivity test; M + G: mesopic luminance with glare condition; cpd: cycles per degree (spatial frequencies); RV: Radner-Vissum reading test; MRS: maximum reading speed; CCI: confusion color index; F-D15: Farnsworth-panel D15; L-D15: L'Anthony desaturated D15.

fatigue). Considering the fact that in glaucoma visual acuity is preserved until advanced stages, it is expectable that reading ability is not affected so much for a long time. Further studies examining reading ability under dim light conditions and including patients with severe visual field defects are required to clarify this.

A possible limitation of our study is the presence of cataracts. We assume that the influence of cataracts in visual function measurements in this study was small because we excluded patients with BCVA worse than 20/30 or if they had clinically significant lenticular opacity based on the LOCS III classification [7]. Another limitation of the study was the difference in group size, which contributed to the data not conforming to the normal distribution and, consequently, a reduction in the statistical power that decreased the possibility of detecting differences.

The findings of the present study indicate that contrast sensitivity is more decreased as the severity of glaucoma increases, and this could account for the common complaint of patients with glaucoma of hazy or blurry vision despite good visual acuity. Contrast sensitivity was more closely related than color perception or reading ability with disease severity. The ability to distinguish contrast plays an important role in patients' everyday vision, and several tests are available to distinguish contrast [29]. The Pelli-Robson chart test is a low-technology, inexpensive method for measuring spatial contrast sensitivity, which can detect worsening visual function in glaucoma patients. We recommended its application to document worsening visual function in glaucoma patients. Changes in contrast sensitivity are a potential indicator of the level of glaucoma damage; however, prospective studies are required.

Competing Interests

No conflicting relationship exists for any author.

Acknowledgments

This study has been supported in part by the Aragon Institute for Health Research (IIS Aragón).

References

- [1] K. Heilmann and K. T. Richardson, *Glaucoma: Conceptions of a Disease*, WB Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 1978.
- [2] C. X. Hu, C. Zangalli, M. Hsieh et al., "What do patients with glaucoma see? Visual symptoms reported by patients with glaucoma," *American Journal of the Medical Sciences*, vol. 348, no. 5, pp. 403-409, 2014.
- [3] J. P. Szlyk, D. P. Taglia, J. Paliga, and J. T. Wilensky, "Driving performance in patients with mild to moderate glaucomatous clinical vision changes," *Journal of Rehabilitation Research & Development*, vol. 39, no. 4, pp. 467-482, 2002.
- [4] C. M. Mangione, S. Berry, K. Spritzer et al., "Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons," *Archives of Ophthalmology*, vol. 116, no. 2, pp. 227-233, 1998.
- [5] P. Y. Ramulu, B. K. Swenor, J. L. Jefferys, D. S. Friedman, and G. S. Rubin, "Difficulty with out-loud and silent reading in Glaucoma," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 54, no. 1, pp. 666-672, 2013.
- [6] D. Poinoosawmy, S. Nagasubramanian, and J. Gloster, "Colour vision in patients with chronic simple glaucoma and ocular hypertension," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 64, no. 11, pp. 852-857, 1980.

- [7] L. T. Chylack Jr., J. K. Wolfe, D. M. Singer et al., "The lens opacities classification system III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group," *Archives of Ophthalmology*, vol. 111, no. 6, pp. 831–836, 1993.
- [8] N. C. Strang, D. A. Atchison, and R. L. Woods, "Effects of defocus and pupil size on human contrast sensitivity," *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 19, no. 5, pp. 415–426, 1999.
- [9] E. Hodapp, R. K. Parrish II, and D. R. Anderson, *Clinical Decisions in Glaucoma*, The CV Mosby Co, St. Louis, Mo, USA, 1993.
- [10] M. Mäntyjärvi and T. Laitinen, "Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 27, no. 2, pp. 261–266, 2001.
- [11] G. N. Pomerance and D. W. Evans, "Test-retest reliability of the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 35, no. 9, pp. 3357–3361, 1994.
- [12] K. J. Bowman, "A method for quantitative scoring of the Farnsworth Panel D-15," *Acta Ophthalmologica*, vol. 60, no. 6, pp. 907–916, 1982.
- [13] W. Radner, W. Obermayer, S. Richter-Mueksch, U. Willinger, M. Velikay-Parel, and B. Eisenwort, "The validity and reliability of short German sentences for measuring reading speed," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 240, no. 6, pp. 461–467, 2002.
- [14] J. L. Alió, W. Radner, A. B. Plaza-Puche et al., "Design of short Spanish sentences for measuring reading performance: radner-Vissum test," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 34, no. 4, pp. 638–642, 2008.
- [15] S. L. Teoh, D. Allan, G. N. Dutton, and W. S. Foulds, "Brightness discrimination and contrast sensitivity in chronic glaucoma—a clinical study," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 74, no. 4, pp. 215–219, 1990.
- [16] D. B. Elliott, K. Sanderson, and A. Conkey, "The reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity chart," *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 10, no. 1, pp. 21–24, 1990.
- [17] W. H. Seiple, "The clinical utility of spatial contrast sensitivity testing," *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*, vol. 2, no. 114, pp. 1–13, 1991.
- [18] A. S. Hawkins, J. P. Szyk, Z. Ardickas, K. R. Alexander, and J. T. Wilensky, "Comparison of contrast sensitivity, visual acuity, and Humphrey visual field testing in patients with glaucoma," *Journal of Glaucoma*, vol. 12, no. 2, pp. 134–138, 2003.
- [19] J. T. Wilensky, A. Hawkins, and R. P. Mills, "Comparison of contrast sensitivity visual acuity, and Humphrey visual field testing in patients with glaucoma," *Transactions of the American Ophthalmological Society*, vol. 99, pp. 213–218, 2001.
- [20] M. Zulauf and J. Flammer, "Correlation of spatial contrast sensitivity and visual fields in glaucoma," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 231, no. 3, pp. 146–150, 1993.
- [21] F. Horn, P. Martus, and M. Korth, "Comparison of temporal and spatiotemporal contrast-sensitivity tests in normal subjects and glaucoma patients," *German Journal of Ophthalmology*, vol. 4, no. 2, pp. 97–102, 1995.
- [22] P. A. Sample, P. S. C. Juang, and R. N. Weinreb, "Isolating the effects of primary open-angle glaucoma on the contrast sensitivity function," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 112, no. 3, pp. 308–316, 1991.
- [23] J. M. Wood and J. E. Lovie-Kitchin, "Evaluation of the efficacy of contrast sensitivity measures for the detection of early primary open-angle glaucoma," *Optometry and Vision Science*, vol. 69, no. 3, pp. 175–181, 1992.
- [24] J. Francois and G. Verriest, "Acquired dyschromatopsia in primary glaucoma," *Annales d'Oculistique*, vol. 192, no. 3, pp. 191–199, 1959.
- [25] T. M. Nork, "Acquired color vision loss and a possible mechanism of ganglion cell death in glaucoma," *Transactions of the American Ophthalmological Society*, vol. 98, pp. 331–363, 2000.
- [26] A. J. Vingrys and P. E. King-Smith, "A quantitative scoring technique for panel tests of color vision," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 29, no. 1, pp. 50–63, 1988.
- [27] U. Altangerel, G. L. Spaeth, and W. C. Steinmann, "Assessment of function related to vision (AFREV)," *Ophthalmic Epidemiology*, vol. 13, no. 1, pp. 67–80, 2006.
- [28] A. M. Nguyen, S. W. van Landingham, R. W. Massof, G. S. Rubin, and P. Y. Ramulu, "Reading ability and reading engagement in older adults with glaucoma," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 55, no. 8, pp. 5284–5290, 2014.
- [29] J. Richman, G. L. Spaeth, and B. Wirostko, "Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 39, no. 7, pp. 1100–1106, 2013.

Evaluation of the Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer and the Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Early to Severe Stages of Glaucoma: Correlation with Central Visual Function and Visual Field Indexes

Maria Pilar Bambo Noemi Güerri Blanca Ferrandez Beatriz Cameo
Isabel Fuertes Vicente Polo Elena Garcia-Martin

Ophthalmology Department, Miguel Servet University Hospital, and Aragon Institute for Health Research (IIS Aragon), Zaragoza, Spain

Keywords

Ganglion cell layer · Glaucoma · Optical coherence tomography · Retinal nerve fiber layer · Visual field

Abstract

Objectives: To compare the circumpapillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) and the macular ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) in glaucoma patients at different disease stages and to evaluate correlations between optical coherence tomography (OCT) parameters with central visual function and visual field (VF) indexes. **Patients and Methods:** One hundred forty patients were included in this prospective cross-sectional study. Subjects diagnosed with chronic open-angle glaucoma and 20/40 or better vision were recruited and classified as having early, moderate, or severe VF defects based on Hodapp-Parrish-Anderson criteria. cpRNFL and macular GCIPL were measured using Cirrus high-definition OCT. Central retinal sensitivity and visual acuity were recorded. **Results:** All OCT measurements differed significantly between patients with early and severe VF defects ($p < 0.001$). Correlations between central vision and VF indexes with OCT measurements were moderate but signifi-

cant; better-correlated OCT parameters were the inferior cpRNFL quadrant, average cpRNFL thickness, inferior and inferior temporal GCIPL sectors, and minimum GCIPL thickness ($r = 0.63-0.71$, $p < 0.001$). Visual acuity was not correlated with either circumpapillary or macular OCT measurements. **Conclusions:** Inner macular parameters performed as well as cpRNFL in patients with different stages of glaucoma. Inferior macular GCIPL sectors, minimum GCIPL thickness, and the inferior cpRNFL quadrant best differentiate disease severity and correlate with central visual function and VF indexes.

© 2017 S. Karger AG, Basel

Introduction

Glaucoma is an optic neuropathy characterized by the loss of retinal ganglion cells (RGC) and thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL) [1]. Several studies have reported significant correlations between visual field (VF) sensitivity and circumpapillary RNFL (cpRNFL) thickness in glaucoma patients using optical coherence tomography (OCT) [2, 3]. Although the cpRNFL has been the main fo-

KARGER

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ore

© 2017 S. Karger AG, Basel
0030-3747/17/0000-0000\$39.50/0

Maria Pilar Bambo
C/ Padre Arrupe
Consultas Externas de Oftalmología
ES-50009 Zaragoza (Spain)
E-Mail mpbamborubio@gmail.com

cus of structural evaluations over the last several decades, glaucomatous damage involves not only RGC axons but also RGC bodies. Therefore, assessment of the inner retinal thickness is crucial in the diagnosis of glaucoma [4, 5].

The quality of OCT images has considerably improved with the advent of spectral domain OCT (SD-OCT), which allows better segmentation and delineation of various macular layers. In this manner, ganglion cell analysis algorithms can automatically segment and measure the macular ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL), or the so-called ganglion cell complex (GCC), which includes the RNFL, the ganglion cell layer (GCL), and the inner plexiform layer (IPL). This has led to a renewed interest in measuring the inner retinal layers where there is a significant cell loss in glaucoma. Previous studies have demonstrated that GCC thickness measurements are significantly lower in glaucomatous eyes than in healthy eyes, and the glaucoma discrimination ability is similar to that afforded by measurement of the cpRNFL thickness [6–8]. Others have reported that the structure-function relationship is highly variable and imperfect, although the structural and functional changes seen in glaucoma are related to the pathologic loss of RGC. Several groups, however, have reported that the global thickness of the inner retina correlates with the global sensitivity of the approximate corresponding area [6, 9]. Still others have described a qualitative agreement between local GCIPL thickness and local sensitivity loss in glaucoma [10, 11]. Because the macular region contains more than 50% of RGC somas, a stronger structure-function correlation and a relationship with central visual function might be expected [12].

The purpose of the present study is to evaluate a large sample of glaucoma patients with different stages of disease severity to further investigate cpRNFL and macular GCIPL thicknesses by SD-OCT. To our knowledge, there are very few studies analyzing macular and optic disc OCT parameters according to glaucoma severity [13]. We also assessed the relationship between various macular and optic disc SD-OCT parameters with central visual function (including visual acuity and central sensitivity measurements) and VF indexes to determine which parameter is the better structural indicator of central perimetric function.

Subjects and Methods

Study Subjects

All glaucoma patients were recruited from the Glaucoma Department of the Miguel Servet University Hospital (Zaragoza, Spain).

Inclusion criteria included a clinical diagnosis of glaucoma at a previous visit at least 1 year ago. Patients with primary open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, or pigment dispersion glaucoma were included. The diagnosis of glaucoma was based on characteristic optic nerve damage on slit-lamp examination (defined as a definite notch in the neuroretinal rim or absence of the neuroretinal rim not due to another known cause) with corresponding VF defects. Only eyes with a best corrected visual acuity (BCVA) of 20/40 or better based on the Snellen chart were included.

Subjects were excluded if they had a BCVA worse than 20/40 or vision loss secondary to another eye condition, if they had had any laser procedure in the previous month, or if they had had any ocular surgery in the previous 3 months. Other exclusion criteria included extreme refractive errors such as high myopia (-5.0 or higher), hyperopia ($+5.0$ or higher), or astigmatism (± 3.0 or higher), acute angle closure glaucoma, and evidence of macular pathologies, vascular or inflammatory diseases, or optic nerve neuropathies other than glaucoma. Patients with clinically significant lenticular opacity using the LOCS III classification [14] were also excluded. The exclusion criteria for lenticular opacity were nuclear color/opalescence greater than NC2 and NO2, respectively, cortical cataract greater than C2, and posterior subcapsular cataract greater than or equal to P1.

The local ethics committee approved the study procedure, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

Ophthalmologic Examination

The ocular examination included measurements of BCVA (using a Snellen chart at 4 m) and intraocular pressure (using a calibrated Goldmann applanation tonometer), slit lamp examination of the anterior segment, and a fundus evaluation. The Humphrey 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard Perimeter (Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) was used to evaluate the VF. Only reliable VF, defined as those with $<20\%$ fixation errors and $<33\%$ false positives or false negatives, were used. VF examinations were performed within 2 months of the OCT measurements. Central retinal sensitivity was defined as the mean VF sensitivity in the 4 central standard automated perimetry points (the central 4 thresholds). All enrolled subjects were classified according to 3 stages of VF damage as having early, moderate, or severe defects using Hodapp-Parrish-Anderson criteria [15] (Table 1).

Optical Coherence Tomography Measurement

A 200×200 cube optic disc scan and a 512×128 macular cube scan were obtained using Cirrus high-definition OCT software 6.0 (Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) through dilated pupils. The subjects were seated and properly positioned, and scanning laser images were focused for image acquisition. By using the iris and fundus viewports, alignment was properly positioned to the optic nerve head or macula in the center of the scan. All SD-OCT images were obtained by a single, well-trained technician. Only eyes with good quality scans were included in the analysis. Good-quality OCT images were defined as those with a signal strength ≥ 8 (maximum: 10) and without motion artifacts, involuntary saccade, or overt misalignment of decentration and absence of algorithm segmentation failure. A total of 12 eyes were excluded due to poor image quality of the OCT.

Table 1. Hodapp-Parrish-Anderson classification system

Early defect	Moderate defect	Severe defect
<p>Mean deviation between 0 and -6 dB, and at least one of the following criteria:</p> <p>A cluster of ≥ 3 points on the pattern deviation plot at an expected location of the visual field depressed below the 5% level, at least one of which is depressed below the 1% level, or</p> <p>Pattern standard deviation significant at $p < 0.05$, or</p> <p>A glaucoma hemifield test result outside the normal limits</p>	<p>Mean deviation between -6 and -12 dB, and at least one of the following criteria:</p> <p>≥ 25 but $< 50\%$ of points on the pattern deviation plot depressed below the 5% level, and ≥ 15 but $< 25\%$ of points depressed below the 1% level, or</p> <p>≥ 1 point within the central 5° with a sensitivity < 15 dB but no points in the central 5° with a sensitivity of 0 dB, or</p> <p>Only 1 hemifield with a point with a sensitivity < 15 dB within 5° of fixation</p>	<p>Mean deviation < -12 dB and at least one of the following criteria:</p> <p>≥ 50 but $< 75\%$ of points on the pattern deviation plot depressed below the 5% level and ≥ 25 but $< 50\%$ of points depressed below the 1% level, or</p> <p>≥ 1 point in the central 5° with a sensitivity of 0 dB, or</p> <p>Points within the central 5° with a sensitivity < 15 dB in both hemifields</p>

The optic disc cube 200×200 scan protocol consists of 200 vertical and 200 horizontal scan points within a cube measuring $6 \times 6 \times 2$ mm and obtaining the optic nerve head and cpRNFL analysis. A circumpapillary scan of 3.46 mm in diameter around the center of the optic disc was generated to measure the cpRNFL thickness. The 4 cpRNFL quadrants and the average thickness were used for the analysis.

A macular cube 512×128 scan was used to obtain the GCIPL thickness. The ganglion cell analysis available on the Cirrus software version 6.0 or higher measures the combined thickness of the GCL and the IPL in a 4.8×4.0 mm oval with a longer horizontal axis. The segmentation of the inner retinal layers as identified by the ganglion cell analysis algorithm automatically summarizes the GCL and the IPL based on 3-dimensional data from the macular cube protocol. Similar to other Cirrus printouts, it provides GCIPL measurements in 6 wedge-shaped sectors after excluding the central foveolar region (1 mm in diameter). Average and minimum GCIPL thicknesses and the 6 GCIPL sectors were included in the analysis. The average and central thicknesses of the total retina layers provided by the macular cube protocol were also included.

Statistical Analysis

This was an observational, prospective cross-sectional study. A total of 140 eyes of 140 patients were included in the statistical analysis. One eye from each subject was randomly chosen, unless only one eye met the inclusion criteria. All eyes were stratified according to the severity of glaucomatous damage into 3 stages (early, moderate, and severe defects) following Hodapp-Parrish-Anderson criteria [15] (Table 1). BCVA decimal values were converted to the logMAR equivalent using the following formula [16]: $\log\text{MAR} = -\log(\text{decimal acuity})$. All data analyses were performed using SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical software. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the sample distribution. Due to the nonparametric distribution of the data, results were compared using the Kruskal-Wallis nonparametric test ($p = 0.05$). Post hoc comparisons were performed using Bonferroni-corrected Mann-Whitney U tests (3 pairwise comparisons for each of the variables; $p = 0.05/3 = 0.017$). Correlations were examined using Spearman's test.

Results

One hundred forty eyes of 140 glaucoma patients were examined (94 eyes with early defects, 27 with moderate defects, and 19 with severe defects). The epidemiologic and disease characteristics of each of the 3 groups of patients are shown in Table 2. Seventy-three patients were females (52.1%) and 67 were males (47.9%). Age and sex did not differ significantly between the 3 groups ($p = 0.107$ and $p = 0.220$, respectively).

The OCT measurements are summarized in Table 3. The cpRNFL evaluation indicated statistical differences in almost all quadrants (including average thickness) between patients with early and moderate defects and between patients with early and severe defects ($p < 0.001$). The nasal quadrant exhibited significant differences only between patients with early and severe defects ($p = 0.007$). The inferior quadrant revealed significant differences between the 3 groups of patients ($p < 0.001$).

Cirrus high-definition macular ganglion cell analysis demonstrated statistical differences in almost all sectors (including average and minimum GCIPL OCT thicknesses) between patients with early and moderate defects and between patients with early and severe defects ($p < 0.001$). The inferior nasal GCIPL sector was significantly different between the 3 groups of patients ($p < 0.001$). Evaluation of all macular layers revealed statistically significant differences in average thickness ($p < 0.001$).

Correlations between central vision (the central 4 VF thresholds) and VF indexes with OCT measurements were moderate and statistically significant (Table 4). The highest correlations were between cpRNFL inferior quadrant with pattern standard deviation ($r = -0.71$, $p < 0.001$)

Table 2. Descriptive and clinical data for 140 glaucoma patients classified into 3 groups according to disease severity based on Hodapp-Parrish-Anderson criteria

	E (n = 94)		M (n = 27)		S (n = 19)	
	mean ± SD	p	mean ± SD	p	mean ± SD	p
Age, years	65.13±9.37	0.104	66.44±10.03	0.104	68.16±8.42	0.104
BCVA (Snellen)	1.07±0.23	0.001* (S, M)	0.94±0.20	0.001* (E)	0.84±0.24	0.001* (E)
IOPb, mm Hg	22.03±2.86	0.013* (S)	22.37±3.80	0.013* (S)	26.67±11.48	0.013* (E, M)
CDR	0.58±0.19	<0.001* (M, S)	0.75±0.17	<0.001* (E)	0.82±0.08	<0.001* (E)
MD, dB	-1.95±1.42	<0.001* (M, S)	-8.74±1.79	<0.001* (E, S)	-18.02±5.81	<0.001* (E, M)
PSD, dB	2.19±1.31	<0.001* (M, S)	8.98±2.49	<0.001* (E, S)	11.28±2.30	<0.001* (E, M)
VFI, %	97.23±3.02	<0.001* (M, S)	78.08±6.22	<0.001* (E, S)	49.76±19.43	<0.001* (E, M)
CP, µm	552.72±41.80	0.520	545.92±32.49	0.520	548.79±39.33	0.520

Statistical significance in comparisons among the 3 groups was determined using the Kruskal-Wallis nonparametric test. **p* < 0.05. Letters in parentheses indicate groups with statistically significant differences in post hoc comparisons using Bonferroni-corrected Mann-Whitney U tests (*p* ≤ 0.017). IOPb, basal intraocular pressure; CDR, cup-to-disc ratio; MD, mean deviation; PSD, pattern standard deviation; VFI, visual field index; CP, corneal pachymetry; E, early defect group; M, moderate defect group; S, severe defect group.

Table 3. Cirrus high-definition optical coherence tomography values obtained in glaucoma patients

	E (n = 94)		M (n = 27)		S (n = 19)	
	mean ± SD	p	mean ± SD	p	mean ± SD	p
Circumpapillary RNFL						
Superior sector	100.6±18.2	<0.001* (M, S)	75.5±18.1	<0.001* (E)	69.0±18.0	<0.001* (E)
Inferior sector	102.0±23.5	<0.001* (M, S)	75.2±23.7	<0.001* (E, S)	60.0±11.5	<0.001* (E, M)
Nasal sector	71.5±54.0	0.007* (S)	62.1±13.7	0.007*	56.88±7.6	0.007* (E)
Temporal sector	56.8±11.3	<0.001* (M, S)	49.3±11.6	<0.001* (E)	44.2±9.2	<0.001* (E)
Average thickness	80.6±14.7	<0.001* (M, S)	64.4±15.5	<0.001* (E)	57.5±8.4	<0.001* (E)
Macular ganglion cell analysis						
Superior temporal sector	74.2±10.9	<0.001* (M, S)	62.4±10.2	<0.001* (E)	60.4±12.3	<0.001* (E)
Superior sector	75.4±12.7	<0.001* (M, S)	66.31±12.2	<0.001* (E)	63.7±13.5	<0.001* (E)
Superior nasal sector	77.0±11.2	0.003* (S)	72.3±13.0	0.003*	65.5±13.2	0.003* (E)
Inferior nasal sector	74.3±11.6	<0.001* (M, S)	68.0±9.9	<0.001* (E, S)	59.8±10.5	<0.001* (E, M)
Inferior sector	72.34±12.4	<0.001* (M, S)	60.5±9.3	<0.001* (E)	55.8±7.1	<0.001* (E)
Inferior temporal sector	73.47±12.3	<0.001* (M, S)	59.3±9.9	<0.001* (E)	54.1±7.7	<0.001* (E)
Average thickness	74.4±10.8	<0.001* (M, S)	64.9±8.7	<0.001* (E)	59.9±9.3	<0.001* (E)
Minimum thickness	68.3±15.1	<0.001* (M, S)	53.2±8.4	<0.001* (E)	49.5±6.9	<0.001* (E)
Macular cube						
Average thickness	273.3±19.4	<0.001* (M, S)	258.4±14.8	<0.001* (E)	248.9±11.9	<0.001* (E)
Central thickness	256.9±21.8	0.290	259.5±18.5	0.290	248.4±21.1	0.290

Comparison between glaucoma subjects stratified into 3 groups according to disease severity based on Hodapp-Parish-Anderson criteria. The level of statistical significance in comparisons among the 3 groups was determined using the Kruskal-Wallis nonparametric test. **p* < 0.05. Letters in parentheses indicate groups that were statistically different in post hoc comparisons using Bonferroni-corrected Mann-Whitney U tests (*p* ≤ 0.017). RNFL, retinal nerve fiber layer; E, early defect group; M, moderate defect group; S, severe defect group.

Table 4. Spearman's correlation coefficients between Cirrus high-definition optical coherence tomography parameters with visual acuity and visual field indexes

	BCVA (Snellen)		Mean deviation		Pattern standard deviation		Visual field index		Central 4 thresholds	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Circumpapillary RNFL										
Superior sector	0.37	0.680	0.68	<0.001*	-0.65	<0.001*	0.63	<0.001*	0.51	<0.001*
Inferior sector	0.21	0.016*	0.64	<0.001*	-0.71	<0.001*	0.67	<0.001*	0.49	<0.001*
Nasal sector	0.16	0.072	0.32	<0.001*	-0.36	<0.001*	0.29	<0.001*	0.18	0.034*
Temporal sector	0.07	0.410	0.43	<0.001*	-0.42	<0.001*	0.36	<0.001*	0.23	0.006*
Average thickness	0.24	0.006*	0.65	<0.001*	-0.70	<0.001*	0.64	<0.001*	0.46	<0.001*
Macular ganglion cell analysis										
Superior temporal sector	0.28	0.001*	0.60	<0.001*	-0.57	<0.001*	0.55	<0.001*	0.45	<0.001*
Superior sector	0.23	0.010*	0.51	<0.001*	-0.41	<0.001*	0.43	<0.001*	0.39	<0.001*
Superior nasal sector	0.14	0.105	0.39	<0.001*	-0.29	<0.001*	0.29	<0.001*	0.35	<0.001*
Inferior nasal sector	0.26	0.003*	0.53	<0.001*	-0.49	<0.001*	0.51	<0.001*	0.55	<0.001*
Inferior sector	0.26	0.003*	0.64	<0.001*	-0.64	<0.001*	0.65	<0.001*	0.63	<0.001*
Inferior temporal sector	0.28	0.001*	0.68	<0.001*	-0.69	<0.001*	0.68	<0.001*	0.65	<0.001*
Average thickness	0.27	0.002*	0.63	<0.001*	-0.59	<0.001*	0.61	<0.001*	0.58	<0.001*
Minimum thickness	0.31	<0.001*	0.69	<0.001*	-0.67	<0.001*	0.67	<0.001*	0.65	<0.001*
Macular cube										
Average thickness	0.23	0.009*	0.64	<0.001*	-0.61	<0.001*	0.61	<0.001*	0.55	<0.001*
Central thickness	0.14	0.108	0.12	0.165	-0.13	0.130	0.12	0.193	0.16	0.066

* *p* < 0.05. BCVA, best-corrected visual acuity; RNFL; retinal nerve fiber layer.

and average cpRNFL thickness with pattern standard deviation ($r = -0.70, p < 0.001$) (Fig. 1). Macular ganglion cell analysis revealed good and significant correlations with VF indexes and the central 4 thresholds, particularly the inferior and inferior temporal GCIPL sectors and the minimum GCIPL thickness (the *r* absolute value ranged between 0.63 and 0.69, $p < 0.001$). Mostly, the correlations were lower and not statistically significant between OCT parameters and visual acuity. The central thickness of the macular region was not significantly correlated with visual function values.

Discussion

The interest in macular measurements as an indicator of glaucomatous damage has been increasing for more than a decade since the study by Zeimer et al. [17]. Several studies have demonstrated that GCC and GCIPL thickness have a diagnostic power similar to that of cpRNFL thickness for the diagnosis of early glaucoma [7, 18] Barua et al. [19], in their study of 234 eyes, found that GCC and cpRNFL parameters had equal predictive capa-

bilities in a perimetric open-angle glaucoma group versus a control group, but inferior GCC thickness was a better parameter for distinguishing early glaucoma from ocular hypertension and normal eyes with a statistically significant area under the curve (AUC) value of 0.715. These results are in agreement with the conclusion of Cennamo et al. [20] that inferior GCC (AUC = 0.792) and mean GCC thickness (AUC = 0.742) are the best parameters to discriminate initial glaucomatous changes before the onset of VF losses. Other authors, however, have reported that average cpRNFL measurements are superior to global GCIPL measurements for the detection of early glaucoma, but regional GCIPL measurements (minimum and inferior temporal GCIPL) performed as well as regional cpRNFL measurements (inferior quadrant) [21]. This is consistent with the fact that the inferior rim is the most common site of glaucomatous damage [22]. Our study revealed that the inferior cpRNFL quadrant and the inferior nasal GCIPL sector are the best regional parameters to distinguish the glaucoma severity level.

These controversial results in the literature could be due in part to differences in the OCT devices used for macular segmentation, and consequently differences in

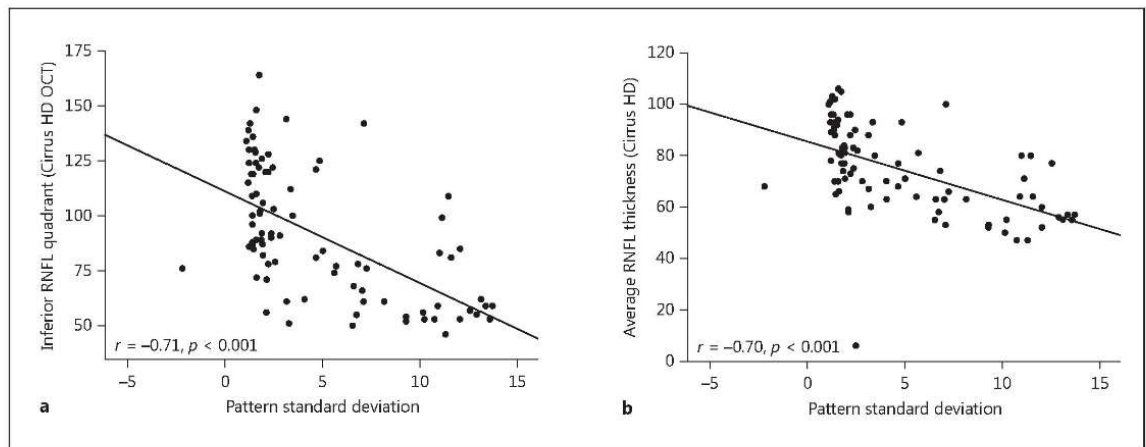


Fig. 1. a Scatter plot of the inferior circumpapillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) quadrant versus the Humphrey visual field pattern standard deviation for all patients combined. **b** Scatter plot of the average cpRNFL thickness versus the Humphrey visual field pattern standard deviation for all patients combined. RNFL, retinal nerve fiber layer; OCT, optical coherence tomography; HD, high-definition.

the specific inner retinal layers analyzed (GCC versus GCIPL), as well as differences in the methods used for each study. The only available study comparing the diagnostic ability of GCC, GCIPL, and cpRNFL thickness using a single OCT device (Cirrus OCT) reported no significant difference between these parameters in discriminating early glaucomatous eyes [23]. In advanced disease stages, Belghith et al. [24] recently reported that GCIPL is better than cpRNFL as a parameter for identifying changes in severely advanced glaucoma.

Having found that the presence of cpRNFL defects corresponds with significant GCIPL thinning [25], the next steps will be to determine the OCT parameters that help us to better diagnose and monitor glaucoma depending on the disease stage and to establish more accurate and stable parameters. A recent study evaluating the effect of multiple covariates on the diagnostic performance of SD-OCT for glaucoma revealed that GCIPL thickness is less vulnerable to variables such as optic disc size and age compared to cpRNFL, although axial length may affect both cpRNFL and macular GCIPL parameters [26].

Glaucoma is generally considered to be a disease in which visual acuity is relatively well preserved until the late stages of the disease. In our study, correlations between visual acuity and SD-OCT parameters were slight and not significant for almost all parameters. Only 19 eyes in our study, however, were diagnosed with severe glau-

coma. Other authors like Kobayashi et al. [27] demonstrated that RNFL and GCC thickness in the central papillomacular bundle were both strongly correlated with logMAR BCVA (r value ~ 0.7 , $p < 0.01$), obtaining a better correlation than BCVA with RNFL and GCC thickness in the macular area.

Macular ganglion cell analysis revealed good and significant correlations with VF indexes and the central 4 thresholds, particularly the inferior and inferior temporal GCIPL sectors and minimum GCIPL thickness (r value ~ 0.65 , $p < 0.001$). This suggests that the inferior macula (superior VF) is more susceptible to glaucoma damage than the superior macular region [28], and regional structural assessment of macular inner retinal layers is a better indicator of central vision than cpRNFL [13, 29]. Kobayashi et al. [27] also demonstrated that GCC thickness was significantly correlated with VF mean deviation ($r = 0.62$, $p < 0.01$) and with the central 4 thresholds ($r = 0.75$, $p < 0.01$) in patients with open-angle glaucoma, but they used a Humphrey 30-2 (instead of 24-2) pattern to evaluate the macular GCC with a different OCT device (instead of GCIPL thickness). Kim et al. [13] revealed, for advanced glaucoma ($n = 86$), a stronger relationship between macular VF sensitivity (assessed by calculating the average of sensitivities at 12 central VF points, using a Humphrey 30-2 perimeter) and GCIPL thickness than cpRNFL thickness (particularly temporal cpRNFL thick-

ness), and the strongest association between average GCIPL thickness and macular VF sensitivity. It is important to note, however, that both the 24-2 and 30-2 VF patterns are not adequate for testing the macular region, and 10-2 VF results and macular ganglion cell analysis with OCT should be performed when macular damage is suspected [30].

Our study has some limitations. First, inner retinal thickness and VF sensitivity decrease with age [31, 32], but, while we did not consider the effect of age in this study, GCIPL thickness seems to be less vulnerable to age than cpRNFL [26]. Second, the presence of thinning in the ganglion cell analysis map is reportedly associated with a higher degree of myopic refractive error [33], but we tried to avoid this bias by excluding subjects with extreme refractive errors (-5 or more). Third, the angular distance between the fovea and the RNFL defect was not taken into account, and it has been described as the most important factor affecting the diagnostic ability of macular ganglion cell analysis maps [33]. A fourth possible limitation would be the difference in group size, which contributed to the data not conforming to the normal distribution and consequently a reduction in statistical power, which decreased the possibility of detecting differences. The small sample of advanced glaucoma ($n = 19$) could have limited this study's ability to find an association be-

tween structure and central visual function (since central vision is usually affected only in the most severe stages of the disease).

In conclusion, our findings confirm that inner macular parameters perform as well as cpRNFL in glaucoma patients at different stages of severity. We also found that inferior macular GCIPL sectors, minimum GCIPL thickness, and the inferior cpRNFL quadrant were the best OCT parameters to differentiate disease severity and to correlate with VF values. New studies exploring the combination of inner macular and optic disc OCT parameters (e.g., with a linear discriminant function) could potentially enhance the diagnostic ability for the detection of early glaucomatous damage and disease progression. Larger populations and prospective studies are required.

Acknowledgement

This manuscript was edited by SciTechEdit International, LLC.

Disclosure Statement

No conflict of interests exists for any author.

References

- Quigley HA, Addicks EM, Green WR: Optic nerve damage in human glaucoma. 3. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135-146.
- Ajtony C, Balla Z, Somoskoey S, Kovacs B: Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:258-263.
- Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, et al: Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 2004;138:218-225.
- Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS: Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2012-2017.
- Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D: Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2008;115:949-956.
- Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY: Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4646-4651.
- Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al: Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-2314.
- Huang JY, Pekmezci M, Mesiwala N, Kao A, Lin S: Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner layer thickness in glaucoma diagnosis with Fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20:84-97.
- Cho JW, Sung KR, Lee S, Yun SC, Kang SY, Choi J, et al: Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6401-6407.
- Wang M, Hood DC, Cho JS, Ghadiali Q, De Moraes CG, Zhang X, et al: Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009;127:875-881.
- Raza AS, Cho J, de Moraes CG, Wang M, Zhang X, Kardon RH, et al: Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1529-1536.
- Curcio CA, Allen KA: Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990;300:5-25.
- Kim KE, Park KH, Jeoung JW, Kim SH, Kim DM: Severity-dependent association between ganglion cell inner plexiform layer thickness and macular mean sensitivity in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e650-e656.
- 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.

- 15 Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR: Clinical Decisions in Glaucoma. St. Louis, Mosby, 1993, pp 52–61.
- 16 Holladay JT: Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997;13:388–391.
- 17 Zeimer R, Arsani S, Zou S, Quigley H, Jampel H: Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping: a pilot study. *Ophthalmology* 1998;105:224–231.
- 18 Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, et al: Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology* 2012;119:1151–1158.
- 19 Barua N, Sitaraman C, Goel S, Chakraborti C, Mukherjee S, Parashar H: Comparison of diagnostic capability of macular ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer among primary open angle glaucoma, ocular hypertension, and normal population using Fourier-domain optical coherence tomography and determining their functional correlation in Indian population. *Indian J Ophthalmol* 2016;64:296–302.
- 20 Cennamo G, Montorio D, Romano MR, Cardone DM, Minervino C, Reibaldi M: Structure-functional parameters in differentiating between patients with different degrees of glaucoma. *J Glaucoma* 2016;25:e884–e888.
- 21 Nouri-Mahdavi K, Nowroozizadeh S, Nassiri N, Cirineo N, Knipping S, Giaconi J, et al: Macular ganglion cell/inner plexiform layer measurements by spectral domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer measurements. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1297–1307.
- 22 Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO: The parapapillary region of normal and glaucomatous eyes. 1. Planimetric values of 312 glaucoma and 125 normal eyes (in German). *Klin Monbl Augenheilkd* 1998;193:52–61.
- 23 Kotowsky J, Folio LS, Wollstein G, Ishikawa H, Ling Y, Bilonick RA, et al: Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1420–1425.
- 24 Belghith A, Medeiros FA, Bowd C, Liebmann JM, Girkin CA, Weinreb RN, et al: Structural change can be detected in advanced glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57.
- 25 Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, Hammel N, Belghith A, Weinreb RN, et al: Macular ganglion cell inner plexiform layer thickness in glaucomatous eyes with localized retinal nerve fiber layer defects. *PLoS One* 2016;11:e0160549.
- 26 Jeong JH, Choi YJ, Park KH, Kim DM, Jeoung JW: Macular ganglion cell imaging study: covariate effects on the spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *PLoS One* 2016;11:e0160448.
- 27 Kobayashi W, Kunikata H, Omodaka K, Togashi K, Ryu M, Akiba M, et al: Correlation of papillomacular nerve fiber bundle thickness with central visual function in open-angle glaucoma. *J Ophthalmol* 2015;2015:460918.
- 28 Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, et al: Influences of the inner retinal sublayers and analytical areas in macular scans by spectral-domain OCT on the diagnostic ability of early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7479–7485.
- 29 Lee J, Hangai M, Kimura Y, Takayama K, Kee C, Yoshimura N: Measurement of macular ganglion cell layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer to detect paracentral scotoma in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:2003–2012.
- 30 Grillo LM, Wang DL, Ramchandran R, Ehrlich AC, De Moraes CG, Ritch R, et al: The 24-2 visual field test misses central macular damage confirmed by the 10-2 visual field test and optical coherence tomography. *Transl Vis Sci Technol* 2016;5:15.
- 31 Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, et al: Effects of age, sex and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8769–8779.
- 32 Haas A, Flammer J, Schneider U: Influence of age on the visual fields of normal subjects. *Am J Ophthalmol* 1986;101:199–203.
- 33 Hwang YH, Jeong YC, Kim HK, Sohn YH: Macular ganglion cell analysis for early detection of glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121:1508–1515.

Peripapillary Choroidal Thickness Analysis Using Swept-Source Optical Coherence Tomography in Glaucoma Patients: A Broader Approach

Luis Emilio Pablo Beatriz Cameo Maria Pilar Bambo
Vicente Polo Jose Manuel Larrosa Maria Isabel Fuertes
Noemi Güerri Blanca Ferrandez Elena Garcia-Martin

Ophthalmology Department, Miguel Servet University Hospital, and Aragon Institute for Health Research (IIS Aragón), Miguel Servet Ophthalmology Innovative and Research Group (GIMSIO), University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

Keywords

Peripapillary choroidal thickness · Optical coherence tomography · Primary open-angle glaucoma · Choroid · Swept source

Abstract

Aims: To evaluate and compare peripapillary choroidal thickness (PPCT) in a wide area around the optic disk and various choroidal established zones in healthy controls and primary open-angle glaucoma (POAG) patients using a new swept-source (SS) optical coherence tomography (OCT) device. **Methods:** A total of 246 eyes were finally included in this observational, prospective, cross-sectional study: 111 healthy controls and 135 POAG patients. The healthy subjects were divided into 2 populations: the teaching population (25 used to establish choroidal zones) and the validating population (86 used for comparing choroidal thickness with POAG patients). A 26 × 26 cube grid centered on the optic disk was generated using an SS-OCT to automatically measure choroidal thickness. Four choroidal zones were established and used to compare PPCT between healthy controls and POAG patients. **Results:** PPCT was significantly thinner in zones 3 and 4 of the POAG group. The choroid exhibited a similar pattern in controls and patients with POAG; it was

thickest in the superior region, followed in order by the temporal, nasal, and inferior regions. **Conclusions:** Peripapillary choroidal tissue shows a concentric pattern in both groups, and glaucoma patients present with peripapillary choroidal thinning compared with healthy subjects, especially in areas further away from the optic disk. © 2017 S. Karger AG, Basel

Introduction

In the vascular pathogenesis theory of glaucoma, the blood supply to the optic nerve head (ONH) plays a major role, and glaucomatous optic neuropathy (GON) seems to result from insufficient blood supply at the level of the lamina cribrosa [1–3]. As the posterior ciliary artery is the main source of blood supply to the ONH, branches within the peripapillary choroid mainly nourish the prelaminar region of the ONH and are also implicated in the pathogenesis of GON [4–6].

Several studies using spectral domain (SD) optical coherence tomography (OCT), mostly with enhanced depth imaging, have evaluated macular and peripapillary choroidal structures in eyes with glaucoma. These studies revealed that while the subfoveal choroid is not involved in

KARGER

© 2017 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ore

Maria Pilar Bambo, PhD
C./Padre Arrupe
Consultas Externas de Oftalmología
ES-50009 Zaragoza (Spain)
E-Mail mpbamborubio@gmail.com

GON [7, 8], results of the involvement of the peripapillary choroid and GON are mixed. Some authors reported a reduction in the mean or regional peripapillary choroidal thickness (PPCT) in primary open-angle glaucoma (POAG), especially in association with sclerotic optic disk damage [9] and normal tension glaucoma [10, 11]. Others found no differences among glaucoma, healthy, and glaucoma-suspect eyes with regard to peripapillary choroidal structures [12, 13]. Most of these studies, however, have critical limitations. First, the authors recorded manual measurements of choroidal thickness using SD-OCT at only a few points and beneath the circumpapillary ring, a region typically used for retinal nerve fiber layer (RNFL) evaluation. Second, the choroid is a highly vascularized and partially irregular tissue, so a few periodic choroidal measurements may not reveal the actual dimensions of the tissue.

In comparison to SD-OCT with enhanced depth imaging, swept-source (SS)-OCT allows better visualization of the choroid [14], increased accuracy for deep tissue measurements, detection of the posterior limit of the sclera [15], and evaluation of a broader area of the posterior segment. SS-OCT employs a longer wavelength than conventional OCT, generally set at 1,050 nm (instead of 840 nm). The longer wavelength facilitates deeper choroidal and scleral imaging, limiting light scattering at the photoreceptors and retinal pigment epithelium. It has been demonstrated that the visibility of parapapillary structures (intrascleral vessels, cerebrospinal fluid space, and parapapillary choroid) was significantly better with SS-OCT [16, 17].

Given the superiority of this new SS-OCT technology to provide better visualization and automatically measure a wide peripapillary choroid area, we first planned to determine the PPCT in a 26×26 cube grid automatically performed using the Deep Range Imaging (DRI)-OCT Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) in a sample of healthy subjects to elucidate the pattern and distribution of the PPCT and to establish objective areas with similar choroidal features. We next aimed to study PPCT differences within these areas in a sample of POAG patients compared with age- and sex-matched healthy controls. To date, there is only 1 study that investigated choroidal thickness with SS-OCT using wide-field scanning, but the grid pattern used was centered on the fovea, and it only included 20 squares in the region of the optic disk [18]. To the best of our knowledge, a thorough investigation of the quantitative differences between normal and glaucomatous eyes has not been performed in a wide area of the peripapillary choroid (using a 26×26 cube grid).

Patients and Methods

Study Population and Design

This was an observational, prospective, cross-sectional study. Study participants were consecutive patients treated at the Glaucoma Department at the Miguel Servet University Hospital (Zaragoza, Spain). Written informed consent was obtained from all participants after explanation of the nature and potential consequences of the research. The study protocol was in agreement with the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Clinical Regional Ethics Committee of Aragón (CEICA). Age- and sex-matched healthy subjects who visited our Department during the recruitment period were selected and included in the control group.

Inclusion criteria were a clinical diagnosis of POAG at a previous visit (at least 1 year before study entry). The diagnosis of POAG was based on characteristic optic nerve damage on slit lamp examination (defined as a definite notch in the neuroretinal rim or absence of the neuroretinal rim not due to another known cause) with corresponding visual field (VF) defects, an open-appearing anterior chamber angle, and increased intraocular pressure (IOP, >21 mm Hg). A glaucomatous VF defect was defined as the presence of 3 or more significant ($p < 0.05$) nonedge continuous points with at least 1 at the $p < 0.01$ level on the same side of the horizontal meridian in the pattern deviation plot and classified as "outside normal limits" on the Glaucoma Hemifield Test, confirmed on 2 consecutive VF examinations.

All healthy subjects (teaching and validating population) recruited had healthy-looking optic disk, IOP ≤ 21 mm Hg in both eyes, VF within normal limits, no previous history of intraocular disease or surgery, as well as no family history of glaucoma.

Subjects from both groups (POAG and control groups) were excluded if they had vision loss secondary to another eye condition, had any laser procedure in the previous 2 months, or any ocular surgery in the previous 3 months. Other exclusion criteria included extreme refractive errors, such as high myopia (-6.0 or higher), hyperopia ($+6.0$ or higher), or astigmatism (± 3.0 or higher), acute angle closure glaucoma, and evidence of macular pathologies, vascular or inflammatory diseases, or optic nerve neuropathies other than glaucoma. Patients with clinically significant lenticular opacity using the LOCS III classification [19] were also excluded. The exclusion criteria for lenticular opacity were nuclear color/opalescence greater than NC2 and NO2, respectively, cortical cataract greater than C2, and posterior subcapsular cataract greater than or equal to P1. Only right eyes were selected for the statistical analysis, because of reports of differences in choroidal thickness between right and left eyes [20, 21].

Ophthalmologic Examination

We consecutively recruited 281 subjects: 131 healthy subjects and 150 glaucoma patients. Ocular examinations were conducted between April 2015 and April 2016, and included measurements of best-corrected visual acuity (using a Snellen chart at 4 m) and IOP (using a calibrated Goldmann applanation tonometer), slit lamp examination of the anterior segment, and fundus evaluation. The Humphrey 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard perimeter (Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) was used to evaluate VF. Only reliable VFs were used, defined as those with $<20\%$ fixation errors and $<33\%$ false-positive or false-negative results. VF examinations were performed within 2 months of OCT measurements.

OCT Measurements

A 3-dimensional optic disk (6.0×6.0 mm) scan was obtained using the DRI-OCT Triton through dilated pupils. This scan combined morphometric optic disk parameters and various peripapillary parameters, including RNFL and choroidal thicknesses. The subjects were seated and properly positioned. All DRI-OCT images were obtained by a single and well-trained technician. The DRI-OCT Triton includes the new SmartTrack™ tool, which enhances tracking, corrects for motion, and guides the operator to reduce potential errors in acquiring images. Only eyes with good-quality scans were included in the analysis. Good-quality SS-OCT images were defined as those with signal strength ≥ 40 (maximum = 100), and without motion artifacts, involuntary saccades, or overt misalignment of decentration. A total of 15 eyes were excluded due to poor DRI-OCT image quality.

A 26×26 cube grid centered in the optic disk was generated to automatically measure choroidal thickness. This grid included 676 cubes of $200 \mu\text{m}$ around the ONH, but the 88 central cubes corresponding to the ONH area were not analyzed; so the DRI-OCT Triton displayed choroidal thickness for a total of 588 peripapillary cubes (Fig. 1). The Bruch membrane and choroidal-scleral interface were delineated with the segmentation algorithm implemented by Topcon. After careful examination of all the images by 3 experts, 10 eyes were excluded due to poorly defined choroidal boundaries.

Finally, a total of 246 eyes were analyzed: 111 healthy controls and 135 glaucoma patients. The healthy control group was divided into 2 populations: the teaching population (25 controls used to establish choroidal zones) and the validating population (86 controls used to compare measurements with glaucoma patients). Neither population differed from the glaucoma group with regard to sex or age.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess sample distribution of the variables. For quantitative data following a parametric distribution, differences between evaluation groups were compared using the Student *t* test. For qualitative data, a χ^2 test was used for comparison. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Teaching Population: Establishing Peripapillary Choroidal Zones

The teaching population comprised 25 right eyes from healthy subjects used to delimit 4 choroidal zones. Descriptive characteristics of this teaching population are summarized in Table 1.

The study zones were previously set regarding the thickness of the cubes in each acquisition point. After calculating the mean choroid thickness in each of the 588 cubes in the control group (teaching population), we constructed a 3D graph with these mean values and observed their distribution. We decided to establish the cutoff

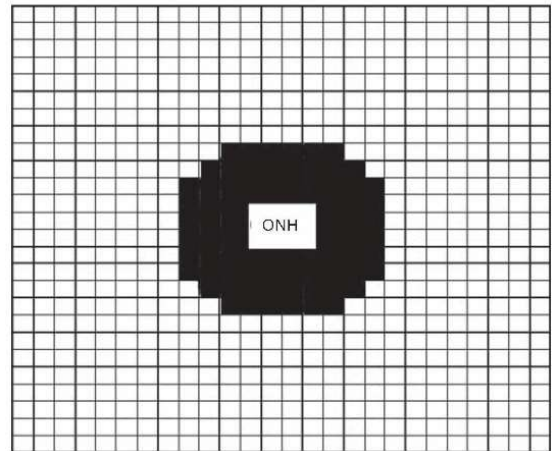


Fig. 1. Image of the 26×26 cube grid centered in the optic disk obtained with DRI-OCT (Deep Range Imaging optical coherence tomography) Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japan). This grid includes 676 cubes of $200 \mu\text{m}$ around the optic disk: the 88 central cubes (in black) corresponding to the optic disk area are not measured, and DRI-OCT Triton automatically displays the choroidal thickness in each of the remaining 588 peripapillary cubes. ONH, optic nerve head.

Table 1. Descriptive and clinical data of the teaching population (25 healthy control eyes) used to establish the choroidal zones (means \pm SD)

Age, years	58.16 \pm 3.93
Sex, males/females	15/10
Spherical equivalent, dpt	0.22 \pm 2.19
Best-corrected visual acuity, logMAR	-0.02 \pm 0.05
Intraocular pressure, mm Hg	18.63 \pm 3.93
Disk area, mm ²	1.95 \pm 0.38
Cup/disk ratio	0.44 \pm 0.19
Mean deviation in visual field, dB	-0.38 \pm 1.43
Corneal pachymetry, μm	555.64 \pm 50.07
Choroidal thickness, μm	
Zone 2	106.92 \pm 73.58
Zone 3	140.87 \pm 68.83
Zone 4	172.22 \pm 70.80

points at these values (125 and $175 \mu\text{m}$) once the pattern following the choroidal thickness was seen (Fig. 2). Zone 1 corresponded to the ONH area, and it was thus not measured by OCT and not incorporated into the study. Zone 2 included points with a choroidal thickness $<125 \mu\text{m}$;

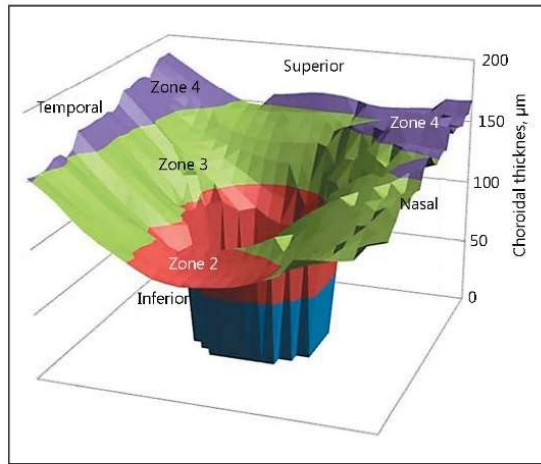


Fig. 2. Three-dimensional graphical representation of mean choroid thickness in each of the 588 cubes in the control group (teaching population). We decided to establish the cutoff points at 125 and 175 μm once the pattern following the choroidal thickness was seen. Zone 1 (in blue) corresponded to the optic nerve head area and was thus not measured by optical coherence tomography and not incorporated into the study. Zone 2 (in red) included points with a choroidal thickness $<125 \mu\text{m}$; zone 3 (in green) included points between 125 and 175 μm ; and zone 4 (in purple) included points with a thickness $>175 \mu\text{m}$.

zone 3, points between 125 and 175 μm ; and zone 4, points with a thickness $>175 \mu\text{m}$.

The mean choroidal thickness in zone 2 was $106.92 \pm 73.58 \mu\text{m}$; in zone 3, $140.87 \pm 68.83 \mu\text{m}$; and in zone 4, $172.22 \pm 70.80 \mu\text{m}$. Zones are roughly concentric to the ONH; Zone 2 (thinnest of the study zones with the smallest mean PPCT of $88.81 \mu\text{m}$) mainly located most proximal to the ONH and inferior peripapillary choroid; zone 3 mainly located in the superior, temporal, and nasal peripapillary choroid; and zone 4 (thickness with the largest mean PPCT of $223.72 \mu\text{m}$) corresponding to the most distal cubes, mainly located in the superior and temporal peripapillary choroid. Figure 3a is a 3-dimensional graphical representation of the PPCT in the teaching population (25 control eyes).

Validating Population and Statistical Comparison between Healthy and Glaucoma Eyes

Once the study zones were established, statistical comparison between control and glaucomatous eyes was performed on a different population. A total of 86 right eyes from healthy subjects and 135 right eyes from glaucoma patients were included in the study. The severity level in the glaucoma group ranged from mild (64 eyes) to moderate (45 eyes) and severe (26 eyes) according to the Hod-dap-Parrish-Anderson criteria [22]. The mean age of the

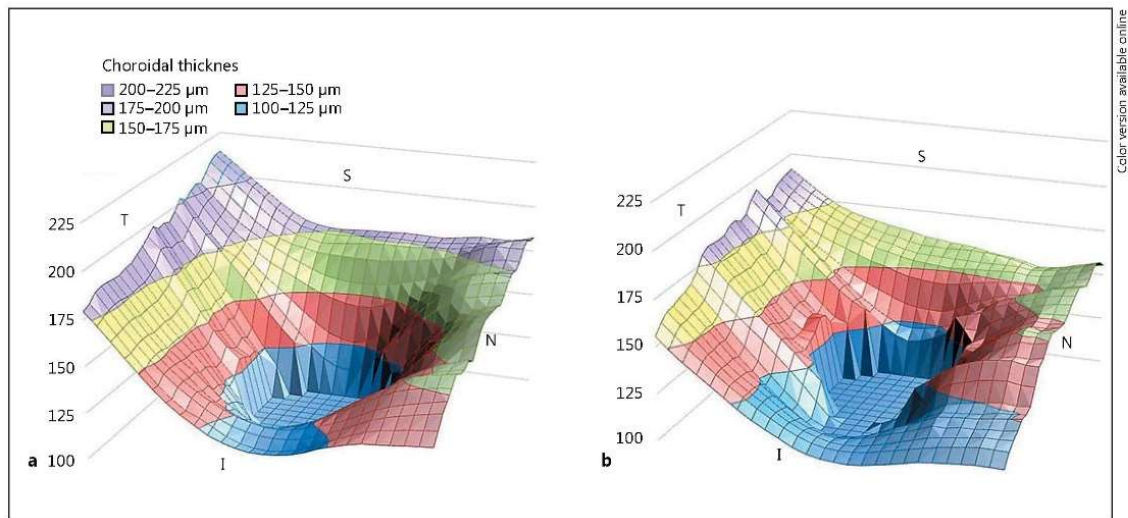


Fig. 3. Three-dimensional graphical representation of the peripapillary choroidal thickness in the teaching population of 25 control right eyes (a) and in the glaucoma study group (b). S, superior; I, inferior; T, temporal; N, nasal.

POAG patients and healthy subjects was 66.99 ± 8.54 years (range, 45–79 years) and 63.94 ± 8.64 years (range, 43–82 years), respectively. Seventy-three (54%) of the 135 subjects in the POAG group and 45 (52%) of the 86 subjects in the control group were male. Mean spherical equivalent was -0.16 ± 1.67 dpt in the POAG group and 0.19 ± 2.23 dpt in the control group. There were no statistically significant differences in age, sex, or spherical equivalent between groups ($p > 0.05$). The study population characteristics are summarized in Table 2.

Comparison of the PPCT between the 86 healthy controls and the 135 glaucomatous eyes in the 3 zones described above revealed a statistically thinner choroidal layer in the POAG group in zone 3 ($p = 0.038$) and zone 4 ($p = 0.023$). The choroidal layer in zone 2, the area closer to the ONH, was also thinner, but the difference was not significant ($p = 0.157$). Table 3 shows the mean and SD in each zone of both groups. Again, zone 1 (defined as the

ONH) was not represented in these samples. Figure 3b represents the 3-dimensional topography of mean choroidal thickness measurements in the glaucomatous eyes.

Discussion

The choroid is a dynamic structure, and its thickness depends on several factors, e.g., a thinner choroid is associated with older age [13, 23], higher IOP [24], higher myopia, and longer axial length [25, 26]. Several factors contribute to the conflicting findings using OCT regarding the PPCT in glaucoma, including different measurement techniques (most of them are performed manually), and the dynamic and variable nature of the choroid [27]. The emergence of new technologies such as the DRI SS-OCT provides the opportunity for better delimitation of the retinal layers as well as an improved method for measuring a

Table 2. Descriptive and clinical data for 135 primary open-angle glaucoma (POAG) eyes and 86 healthy control eyes (validating population)

	POAG	Control	<i>p</i> value
Eyes, <i>n</i>	135	86	–
Age, years	66.99 ± 8.54	63.94 ± 8.64	0.092
Sex, males/females ^a	73/62	46/40	0.532
Spherical equivalent, dpt	-0.16 ± 1.67	0.19 ± 2.23	0.397
Best-corrected visual acuity, logMAR	0.06 ± 0.15	0.02 ± 0.17	0.239
Intraocular pressure, mm Hg	16.33 ± 2.81	16.82 ± 2.93	0.421
Disk area, mm ²	2.01 ± 0.42	1.93 ± 0.31	0.358
Cup/disk ratio	0.74 ± 0.22	0.48 ± 0.19	<i><0.001</i>
Mean deviation, dB	-8.53 ± 7.55	-0.56 ± 1.10	<i><0.001</i>
Corneal pachymetry, μm	547.38 ± 33.38	554.44 ± 40.67	0.669

Statistically significant differences ($p < 0.05$) between both groups are italicized (Student *t* test).

^a The χ^2 test was used for differences between males and females.

Table 3. Choroidal thickness (means ± SD) in the 4 established zones in the controls and primary open-angle glaucoma (POAG) patients, and comparison between groups

	POAG	Control	Mean difference	<i>p</i> value
Eyes, <i>n</i>	135	86		
Choroidal thickness, μm				
Zone 2	102.37 ± 49.50	112.79 ± 58.96	-10.42	0.157
Zone 3	130.17 ± 58.80	147.50 ± 62.49	-17.32	<i>0.038</i>
Zone 4	154.32 ± 69.04	175.77 ± 66.66	-21.46	<i>0.023</i>

Zone 1 corresponds to the optic nerve head and was not included in the analysis. Statistically significant differences ($p < 0.05$) between both groups are italicized (Student *t* test).

large number of points in the peripapillary and other regions of the choroid [16–18].

In the present study, we first aimed to better understand the PPCT pattern in normal eyes, establish different zones based on the distribution of choroidal thicknesses, and compare these areas with POAG eyes. Some histological and SD-OCT studies demonstrated that the choroid tends to be thinner around the ONH than the subfoveal choroid [23, 26, 28], which is consistent with our results. We found that the peripapillary choroid exhibits a similar pattern in healthy subjects and glaucomatous patients, is thicker superiorly and thinner near the ONH, especially inferiorly, which is also consistent with other studies [29].

We observed that the peripapillary choroid is thinner in POAG patients, especially in the superior, nasal, and temporal areas, and the differences tended to increase with increasing distance from the ONH. This finding contrasts with that of other studies, which found no relation between the peripapillary choroid and glaucoma. For example, Ji-ang et al. [29] reported no association between glaucoma and PPCT using SD-OCT with a 360° 3.4-mm scan circle centered on the ONH. Other authors, such as Ehrlich et al. [13], reported no association between RNFL thickness and PPCT in a cohort of patients that included POAG patients and glaucoma suspects. Previous meta-analyses conducted by Wang and Zhang [30] and Zhang et al. [31] showed no correlation between PPCT and POAG, but both only included studies using enhanced depth imaging OCT technology and not SS-OCT. The imaging devices used in these previous studies, however, did not automatically segment the choroid, making manual calculations susceptible to operator error; further, these authors only analyzed a circle scan, not a wide area of the choroid such as that examined in our study. The SD-OCT technology used by these authors only evaluates 12 central degrees around the optic nerve and reports periodic manual measurements of the choroidal thickness in this small area, while the DRI-OCT used in our study provided a total of 588 automatic measurements of the choroidal thickness in a broader area around the optic nerve (square area of 5.2 × 5.2 mm, which corresponds approximately to 20 central degrees).

On the other hand, in relation to studies where they used SS-OCT, a recent meta-analysis conducted by Lin et al. [32] demonstrated average PPCT in open-angle glaucoma patients was significantly reduced compared with healthy subjects, especially in the superior and nasal sectors, in agreement with our results. They included different studies performed with various OCT instruments (SD and SS-OCT). A recent publication performed by Song et al. [33] with SS-OCT found that the global and all 12

o'clock-hour PPCT, with the exception of the 10 o'clock sector, were thinner in POAG patients (even after adjusting for age, axial length, and disk area). Contrary to this, Zhang et al. [18] found no association between glaucoma and a thinner choroid after adjusting for differences in age and axial length between groups. They used SS-OCT with automated segmentation software to establish choroidal thickness in a wide field centered on the fovea (not in the optic disk, as in our study).

It is important to point out that in our study, the Bruch membrane and choroidal-scleral interface were delineated with the segmentation algorithm implemented by Topcon and, after careful examination of all images, we excluded 3.7% of the eyes (10 of 281 eyes) due to improperly defined choroidal boundaries. Therefore, the segmentation algorithm implemented by Topcon is not perfect and commits a small rate of mistakes, which must be accounted for, and we anticipate improvements in subsequent versions of this algorithm.

The present study has several limitations. First, we did not measure axial length; however, we demonstrated that the refractive error did not differ significantly between groups. The axial length and refractive error variables are related, but not interchangeable, as axial length tends not to change after the second decade of life, except in cases with some pathology. Instead, the refractive error may fluctuate or change due to various factors [21]. The results from a recent study by Ikuno and Tano [34] using OCT, however, suggested that refractive error and axial length have a similar relationship with OCT measurements. Second, OCT examinations were not performed at the same time in all participants, although all OCT scans were acquired in the morning between 09:00 and 12:00. Third, we only measured choroidal thickness in the right eye of each participant, and intereye differences were not assessed. Fourth, although there were no significant differences in age or spherical equivalent between the groups, we did not perform a multivariable analysis accounting for these covariables. Finally, the POAG patients were not divided into groups according to severity, and it would be interesting to investigate whether PPCT is associated with glaucoma severity or normal tension glaucoma, or with peripapillary RNFL thickness.

In conclusion, the findings of the present study revealed significant associations between choroidal thickness along different zones of the retinal tissue around the optic disk and the presence of glaucomatous changes. These associations became statistically significant with increased distance from the optic disk. The peripapillary choroidal tissue exhibits a similar pattern in healthy and glaucomatous

eyes (thickest superiorly and thinnest inferiorly), but it is thinner in glaucomatous eyes. More studies based on new technologies that explore choroidal thickness in several different areas and investigate correlations with sectorial RNFL thickness and VF damage should be performed to elucidate the role of this test in clinical practice.

Disclosure Statement

The authors have no financial support or financial conflicts of interest.

References

- Duijm HF, van den Berg TJ, Greve EL: Choroidal haemodynamics in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997;81:735-742.
- Cioffi GA, Wang L, Fortune B, Cull G, Dong J, Bui B, Van Buskirk EM: Chronic ischemia induces regional axonal damage in experimental primate optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1517-1525.
- Fuchsjaeger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, Rainer G, Kircher K, Buehl W, Amoko-Mensah T, Eichler HG, Vass C, Schmetterer L: Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:834-839.
- Hayreh SS: Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1969;53:721-748.
- Hayreh SS: The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995;61:259-272.
- Hayreh SS: Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:595-624.
- Banitt M: The choroid in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:125-129.
- Abegão Pinto L, Willekens K, Van Keer K, Shubesh A, Molenberghs G, Vandewalle E, Stalmans I: Ocular blood flow in glaucoma - the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2016; 94:592-598.
- Roberts KF, Artes PH, O'Leary N, Reis AS, Sharpe GP, Hutchison DM, Chauhan BC, Nicolela MT: Peripapillary choroidal thickness in healthy controls and patients with focal, diffuse, and sclerotic glaucomatous optic disc damage. *Arch Ophthalmol* 2012;130:980-986.
- Hirooka K, Tenkumo K, Fujiwara A, Baba T, Sato S, Shiraga F: Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal-tension glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2012; 12:29.
- Usui S, Ikuno Y, Miki A, Matsushita K, Yasuno Y, Nishida K: Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153:10-16.
- Maul EA, Friedman DS, Chang DS, Boland MV, Ramulu PY, Jampel HD, Quigley HA: Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmology* 2011;118:1571-1579.
- Ehrlich JR, Peterson J, Parlitsis G, Kay KY, Kiss S, Radcliffe NM: Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res* 2011;92: 189-194.
- Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Lu CD, Mohler KJ, Ferrara D, Kraus MF, Baumal CR, Witkin AJ, Waheed NK, Hornegger J, Fujimoto JG, Duker JS: Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1272-1281.
- Park HY, Shin HY, Park CK: Imaging the posterior segment of the eye using swept-source optical coherence tomography in myopic glaucoma eyes: comparison with enhanced-depth imaging. *Am J Ophthalmol* 2014;157: 550-557.
- Mansouri K, Nuyen B, N Weinreb R: Improved visualization of deep ocular structures in glaucoma using high penetration optical coherence tomography. *Expert Rev Med Devices* 2013;10:621-628.
- Miki A, Ikuno Y, Jo Y, Nishida K: Comparison of enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography for imaging deep optic nerve head and parapapillary structures. *Clin Ophthalmol* 2013;7: 1995-2001.
- Zhang C, Tatham AJ, Medeiros FA, Zangwill LM, Yang Z, Weinreb RN: Assessment of choroidal thickness in healthy and glaucomatous eyes using swept source optical coherence tomography. *PLoS One* 2014;9:e109683.
- Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY: The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-836.
- Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC: Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496-500.
- Chen F-K, Yeoh J, Rahaman W, Patel PJ, Tufail A, Da Cruz L: Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:976-985.
- Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR: *Clinical Decisions in Glaucoma*. St Louis, Mosby, 1993, pp 52-61.
- Margolis R, Spaide RF: A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147:811-815.
- Arora KS, Jefferys JL, Maul EA, Quigley HA: The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7813-7818.
- Chakraborty R, Read SA, Collins MJ: Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5121-5129.
- Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF: Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:445-450.
- Zhang X, Wang W, Aung T, Jonas JB, Wang N: Choroidal physiology and primary angle closure disease. *Surv Ophthalmol* 2015;60: 547-556.
- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT: Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857-2864.
- Jiang R, Wang YX, Wei WB, Xu L, Jonas JB: Peripapillary choroidal thickness in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4045-4052.
- Wang W, Zhang X: Choroidal thickness and primary open-angle glaucoma: a cross sectional study and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6007-6014.
- Zhang Z, Yu M, Wang F, Dai Y, Wu Z: Choroidal thickness and open-angle glaucoma: a meta-analysis and systematic review. *J Glaucoma* 2016;25:e446-e454.
- Lin Z, Huang S, Xie B, Zhong Y: Peripapillary choroidal thickness and open-angle glaucoma: a meta-analysis. *J Ophthalmol* 2016;2016: 5484568.
- Song YJ, Kim YK, Jeoung JW, Park KH: Assessment of open-angle glaucoma peripapillary and macular choroidal thickness using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT). *PLoS One* 2016;11:e0157333.
- Ikuno Y, Tano Y: Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3876-3880.



CLINICAL INVESTIGATION

The use of zonal analysis of peripapillary choroidal thickness in primary open-angle glaucoma

Luis Emilio Pablo^{1,2} · Maria Pilar Bambo^{1,2} · Beatriz Cameo^{1,2} · Blanca Ferrández^{1,2} · Noemí Güerri^{1,2} · Vicente Polo^{1,2} · Jose Manuel Larrosa^{1,2} · Javier Moreno-Montañés³ · Elena Garcia-Martin^{1,2}

Received: 2 February 2017 / Accepted: 31 July 2017
© Japanese Ophthalmological Society 2017

Abstract

Purpose To evaluate automatic peripapillary choroidal thickness (PPCT) measurements in a wide area around the optic disc and various established zones in primary open-angle glaucoma (POAG) patients and age- and sex-matched healthy controls using a new swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) device.

Study design Single center cross-sectional observational study.

Methods A total of 135 POAG patients and 86 healthy subjects were consecutively enrolled. An optic disc 6.0 × 6.0 mm three-dimensional scan OD was obtained using the SS-OCT Triton. A 26 × 26 cube-grid centered in the optic disc was generated to automatically measure choroidal thickness. Seven choroidal zones were established (superior temporal, central, and nasal; inferior temporal, central, and nasal, and the optic nerve head) and compared between healthy controls and POAG patients.

Results PPCT was significantly thinner in the central superior, nasal superior, and nasal inferior zones of the POAG subjects. Choroidal thickness in the central superior zone was 124.61 ± 54.95 μm in POAG group vs 156.17 ± 80.89 μm in healthy controls ($p = 0.029$); in the nasal superior zone, 133.84 ± 58.89 μm in the POAG

group vs 168.34 ± 73.45 μm in healthy controls ($p = 0.012$); and in the nasal inferior zone, 113.45 ± 49.93 μm in the POAG group vs 137.47 ± 65.96 μm in healthy controls ($p = 0.049$).

Conclusion Compared with healthy subjects, glaucoma patients present with peripapillary choroidal thinning, especially in the central superior, nasal superior, and nasal inferior zones. The new SS-OCT could be a useful tool to evaluate choroidal thinning, and it could be an additional support to facilitate glaucoma diagnosis.

Keywords Peripapillary choroidal thickness · Optical coherence tomography · Primary open-angle glaucoma · Choroid

Introduction

The main theories regarding glaucoma pathogenesis stress the importance of optic nerve head (ONH) vascularization. The peripapillary choroid provides the main blood supply to the prelaminar region of the ONH [1]. As perfusion anomalies contribute to glaucoma [2], several studies suggest that peripapillary choroidal thickness (PPCT) could potentially serve as a clinical indicator for diagnosing glaucoma [3–5].

In many cases, however, ONH analysis is difficult due to features such as a tilted position, a complex distribution of ONH margins, or the presence of drusen or myopic crescents. In these and other situations, supplementary tests such as PPCT analysis could greatly benefit the clinician [6].

The choroid is a dynamic structure, and a thinner choroid is associated with older age [7, 8], higher intraocular pressure (IOP) [9], higher myopia and longer

✉ Maria Pilar Bambo
mpbamborubio@gmail.com

¹ Ophthalmology Department, Miguel Servet University Hospital, C/Padre Arrupe, Consultas Externas de Oftalmología, 50009 Saragossa, Spain

² Aragon Institute for Health Research (IIS Aragón), University of Zaragoza, Saragossa, Spain

³ Department of Ophthalmology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

axial length [10, 11]. Efforts to introduce PPCT into the routine clinical arsenal of glaucoma diagnosis, however, have been impeded by measurement difficulties and a relative lack of knowledge about the normal distribution of PPCT [12].

Automated choroidal segmentation over a relatively wide section of PPTC allows for a quantitative and accurate approximation of the actual topography of this area. A better understanding of the normal PPCT distribution will help to elucidate the role of PPCT in glaucoma pathogenesis and facilitate diagnosis [13, 14].

Currently, the differences between normal and glaucomatous eyes are measured from a radial scan surrounding the ONH with a fixed diameter of 3.6 mm at 12 discrete locations (30° apart), rather than on a grid created from many points on the peripapillary choroid [15, 16]. The latest swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) technology, however, allows for the measurement of a 26 × 26 cube-grid area of the peripapillary choroid and could provide valuable information about the actual disposition and distribution of a wide area of choroidal tissue surrounding the ONH.

The main aim of this study was to improve our knowledge regarding the thickness distribution of different zones around the ONH by comparing a population of control healthy eyes with a population of glaucomatous eyes, and to define the choroidal thickness distribution in both groups. We then compared the average thicknesses of different topographic zones between glaucomatous and normal eyes to explore the differences and to discuss the potential role of PPTC measurements in routine clinical practice.

Materials and methods

Study subjects

One hundred thirty-five right eyes of 135 glaucoma patients between 60 and 80 years of age who visited our department during the recruitment period were consecutively enrolled in this cross-sectional observational study. Given the influence of age on choroidal thickness [7, 8], and to homogenize study sample, we established an age range for recruitment. All patients were enrolled prospectively in the Glaucoma Diagnostic protocol at Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain. Eighty-six age- and sex-matched healthy subjects who visited our department during the recruitment period were selected and enrolled as the control group. Written informed consent was obtained from all participants after explanation of the nature and potential consequences of the research. The study protocol followed the tenets of the Declaration of

Helsinki, and ethics approval was obtained from the Clinical Regional Ethics Committee of Aragón (CEICA).

Inclusion criteria consisted of a clinical diagnosis of POAG at a previous visit at least 1 year earlier. The diagnosis of POAG was based on characteristic optic nerve damage on slit-lamp examination (defined as a definite notch in the neuroretinal rim or absence of the neuroretinal rim not due to another known cause) with corresponding visual field (VF) defects, an open-appearing anterior chamber angle, and increased IOP (> 21 mmHg). A glaucomatous VF defect was defined as the presence of three or more significant ($p < 0.05$) nonedge continuous points with at least 1 at the $p < 0.01$ level on the same side of the horizontal meridian in the pattern deviation plot, and classified as “outside normal limits” on the Glaucoma Hemifield Test, confirmed on two consecutive VF examinations.

Subjects were excluded if they had vision loss secondary to another eye condition, any laser procedure in the previous 2 months, previous filtration surgery or previous cataract surgery. Other exclusion criteria included extreme refractive errors, such as high myopia (− 6.0 or higher), hyperopia (+ 6.0 or higher), or astigmatism (± 3.0 or higher), acute angle closure glaucoma, and evidence of macular pathologies, vascular or inflammatory diseases, or optic nerve neuropathies other than glaucoma. As we used refractive error as a comparison variable, pseudophakic eyes were also excluded. Participants with clinically significant lenticular opacity using the LOCS III classification were also excluded [17]. The exclusion criteria for lenticular opacity were nuclear color/opalescence greater than NC2 and NO2, respectively, cortical cataract greater than C2, and posterior subcapsular cataract greater than or equal to P1.

Ophthalmological examination

All subjects underwent a complete ophthalmologic examination, including measurements of best-corrected visual acuity (BCVA) (using a Snellen chart at 4 m) and IOP (using a calibrated Goldmann applanation tonometer), slit-lamp examination of the anterior segment, and fundus evaluation. The Humphrey 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard perimeter (Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) was used to evaluate the VF. Only reliable VFs, defined as those with < 20% fixation errors and < 33% false positives or false negatives were used. VF and OCT examinations were performed within a 2-month period.

Optical coherence tomography measurement

All participants included in the current study had SS-OCT measurements obtained using Deep Range Imaging (DRI) OCT Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japan), software IMAGEnet 6 version 1.19, through dilated pupils. An optic disc of 6.0 × 6.0 mm three-dimensional scan was obtained. This scan combines automatically morphometric optic disc parameters (such as disc area and vertical cup-to-disc ratio) and various peripapillary parameters, including retinal nerve fiber layer and choroidal thicknesses. The subjects were seated and properly positioned. All DRI-OCT images were obtained by a single well-trained technician. The DRI-OCT Triton includes the new SMART-Track™ tool, which enhances tracking, corrects for motion, and guides the operator to reduce potential errors when acquiring images. Only eyes with good-quality scans were included in the analysis. Good-quality SS-OCT images were defined as those with signal strength ≥ 40 (maximum = 100), and without motion artifacts, involuntary saccades, or overt misalignment of de-centration.

Following data acquisition, a 26 × 26 cube-grid centered in the optic disc was generated to automatically measure choroidal thickness. This grid included 676 cubes of 200 μm around the ONH, including the 88 central cubes corresponding to the ONH area that were not analyzed; thus the DRI-OCT Triton displays choroidal thickness for a total of 588 peripapillary cubes (Fig. 1a). The Bruch membrane and choroidal-scleral interface were delineated with the segmentation algorithm implemented by Topcon.

After two experts carefully examined all images, three eyes were excluded due to improperly defined choroidal

boundaries, two eyes were excluded due to poor DRI-OCT image quality, and one eye was excluded during the examination due to poor fixation.

Statistical analysis

For the statistical analysis, the PPCT OCT grid was divided into the following seven zones: superior temporal, superior central, superior nasal, inferior temporal, inferior central, inferior nasal, and the ONH (Fig. 1b). Study zones were set according to their position around the ONH; the central superior zone included 86 cubes directly positioned above the ONH, and the central inferior zone included the 86 points below the ONH. The four squares beyond the ONH were labeled as temporal superior, temporal inferior (104 cubes each), nasal superior, and nasal inferior (104 cubes each).

Once established, the mean PPCT value for each study zone was obtained for the healthy control and glaucoma groups. The ONH was not examined and therefore not included in the statistical analysis. Only right eyes were selected for the statistical analysis.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the sample distribution of the variables. BCVA decimal values were converted to the LogMAR equivalent using the following formula [18]: LogMAR = -Log (Decimal Acuity). For quantitative data following a parametric distribution, differences between groups were compared using Student’s *t* test. For qualitative data, a Chi square test was used for comparison. A

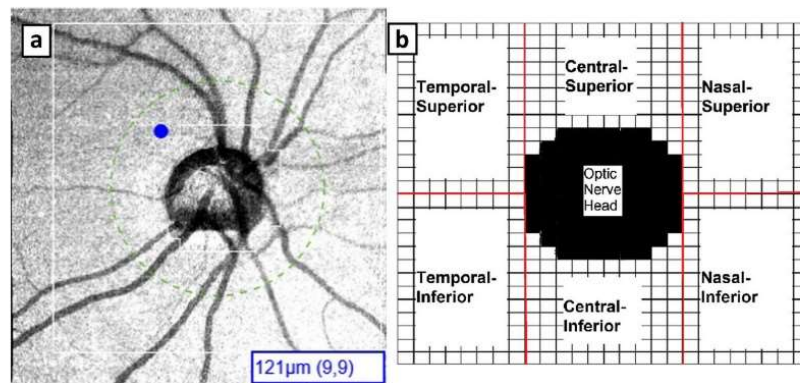


Fig. 1 Peripapillary choroid grid. **a** Image of the 26 × 26 cube-grid centered in the optic disc of a right eye obtained with deep range imaging (DRI) optical coherence tomography (OCT) Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japan). This grid includes 676 cubes of 200 μm around the optic disc: the 88 central cubes corresponding to the optic disc area are not measured, and the DRI-OCT Triton automatically

displays choroidal thickness in each of the 588 peripapillary cubes. **b** Schematic representation of the peripapillary choroidal thickness zones defined in this study (superior temporal, superior central, superior nasal, inferior temporal, inferior central, and inferior nasal) bounded by a red line

logistic regression analysis was performed to know the diagnostic power of the mean choroidal thickness in each of the areas studied. The Pearson correlation coefficients between PPCT in the different areas analyzed with age, IOP and spherical equivalent were calculated. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 221 right eyes were analyzed for statistical purposes: 135 from glaucoma patients and 86 from healthy controls. Mean age of the POAG patients was 70.35 ± 6.13 years (range 60 to 80 years) and that of the healthy controls was 68.88 ± 4.11 years (range 60 to 80 years). Seventy-three (54%) of the 135 subjects in POAG group and 45 (52%) of the 86 subjects in control group were men. Mean spherical equivalent was -0.08 ± 1.64 D in the POAG group and 0.07 ± 2.76 D in the control group, and there was no significant difference. There were no statistically significant differences in age, sex, and spherical equivalent between groups (*p* = 0.118; 0.627, and 0.088, respectively). The study population characteristics are summarized in Table 1.

The peripapillary choroid was thicker in the superior sector in absolute terms; statistical comparison between inferior and superior zones, in each of the temporal, central, or nasal position zones revealed significant differences between the superior and inferior areas in control healthy eyes as well as in glaucomatous eyes (Table 2).

Comparison between control and POAG eyes showed a thinner choroidal layer in every zone in the glaucoma group. The central superior, nasal superior, and nasal inferior zones were significantly thinner in the POAG eyes (Table 3). The choroidal thickness in the central superior zone was 124.61 ± 54.95 μ m in the POAG group and

156.17 ± 80.89 μ m in the healthy controls (*p* = 0.029); in the nasal superior zone, 133.84 ± 58.89 μ m in the POAG group vs 168.34 ± 73.45 μ m in the healthy controls (*p* = 0.012); and in the nasal inferior zone, 113.45 ± 49.93 μ m in the POAG group vs 137.47 ± 65.96 μ m in the healthy controls (*p* = 0.049). None of the zones analyzed showed a statistically significant value in the logistic regression equation. Slight significant correlations were found between each of the six PPCT areas with age (values ranged from -0.204 to -0.266). We did not find any significant correlation between PPCT and IOP or spherical equivalent.

Discussion

Using automated choroidal segmentation software in a wide area around the ONH, we found the thinnest PPCT in the inferior sectors of the optic discs in both glaucoma and control eyes; however, in general the POAG group showed thinner choroidal layer pattern compared with the control group, especially in the nasal and central superior sectors. Until OCT technology provided the possibility of accurately measuring choroidal thickness, histology was the only valid approach to determine the boundaries of the choroidal layer. Different microscopic studies have provided controversial results: some reporting a decrease in the choroidal thickness of glaucomatous eyes [19], while others reporting the opposite, probably due to methodological differences [20].

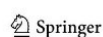
The first OCT analysis evaluating choroidal thicknesses in eyes with and without glaucoma was focused within the macular area, and again discrepancies over choroidal thinning in glaucomatous eyes are reported [21–24]. It seems that studying the foveal, temporal, nasal macular, or

Table 1 Descriptive and clinical data for 135 primary open-angle glaucoma (POAG) eyes and 86 healthy control eyes

Parameters	POAG (average \pm SD)	Control (average \pm SD)	<i>p</i> value
Number of eyes	135	86	–
Age (years)	70.35 ± 6.13	68.88 ± 4.11	0.118
Sex (male/female)	73/62	45/41	0.627
Spherical equivalent (D)	-0.08 ± 1.64	0.07 ± 2.76	0.088
BCVA (LogMAR)	0.07 ± 0.14	0.028 ± 0.12	0.001*
IOP (mmHg)	16.35 ± 2.96	17.67 ± 3.14	0.051
Disc area (mm ²)	2.00 ± 0.43	1.88 ± 0.33	0.357
VCDR	0.74 ± 0.18	0.48 ± 0.22	<0.001*
MD (dB)	-8.52 ± 6.57	-0.89 ± 1.12	<0.001*
Corneal pachymetry (μ m)	537.35 ± 35.32	523.90 ± 41.25	0.669

POAG primary open-angle glaucoma, SD standard deviation, D diopters, BCVA best corrected visual acuity, IOP intraocular pressure, VCDR vertical cup-to-disc ratio, MD mean deviation, dB decibels

* *p* < 0.05, Student *T*-test (except for sex, Chi square test)



The use of zonal analysis of peripapillary choroidal thickness in primary open-angle glaucoma

Table 2 Mean and standard deviation of peripapillary choroidal thickness in control and glaucoma subjects, comparison between inferior and superior zones

	Inferior (average ± SD)	Superior (average ± SD)	p value
Control group			
PPCT Central Zone (µm)	112.01 ± 68.90	156.17 ± 80.89	<0.0001*
PPCT Temporal Zone (µm)	148.04 ± 73.32	169.47 ± 77.58	0.0025*
PPCT Nasal Zone (µm)	137.04 ± 65.96	168.34 ± 73.45	<0.0001*
Glaucoma group			
PPCT Central Zone (µm)	91.93 ± 43.75	124.62 ± 54.95	<0.0001*
PPCT Temporal Zone (µm)	130.17 ± 63.93	142.88 ± 67.17	0.0003*
PPCT Nasal Zone (µm)	113.45 ± 49.93	133.84 ± 58.89	<0.0001*

Zone ONH corresponds to the optic nerve head and was not included in the analysis

SD standard deviation, POAG primary open-angle glaucoma, PPCT peripapillary choroidal thickness

* p < 0.05, Student paired samples t-test

Table 3 Mean and standard deviation of choroidal thickness in the established zones in control and glaucoma subjects, and statistical comparison between groups

Parameters	POAG (average ± SD)	CONTROL (average ± SD)	p value
PPCT zone CS (µm)	124.61 ± 54.95	156.17 ± 80.89	0.029*
PPCT zone CI (µm)	91.93 ± 43.75	112.01 ± 68.90	0.097
PPCT zone TS (µm)	142.88 ± 67.17	169.47 ± 77.58	0.052
PPCT zone TI (µm)	130.17 ± 63.93	148.04 ± 73.32	0.168
PPCT zone NS (µm)	133.84 ± 58.89	168.34 ± 73.45	0.012*
PPCT zone NI (µm)	113.45 ± 49.93	137.47 ± 65.96	0.049*

Zone ONH corresponds with the optic nerve head and was not included in the analysis

POAG primary open-angle glaucoma, SD standard deviation, PPCT peripapillary choroidal thickness, CS central superior, CI central inferior, TS temporal superior, TI temporal inferior, NS nasal superior, NI nasal inferior

* p < 0.05, Student's t-test

average macular choroidal thicknesses is not the best approach for evaluating glaucomatous changes [15, 16].

PPCT examination seems to be the most useful approach to diagnosing glaucoma [3–5]. But relationship between PPCT and blood supply is still controversial in the available literature. In the Beijing Eye Study [2], the findings do not indicate a significant association between PPCT and blood pressure (BP). Gupta et al. [12], using novel automated choroidal segmentation software in an Asian population did not find any association between BP and PPCT either. However, in a recent review performed by Goharian and Sehi [25], the conclusion was that alterations in BP and ocular perfusion pressure could affect choroidal thickness. Tan et al. [26] report that arterial BP had an effect on subfoveal choroidal thickness. New studies are necessary to elucidate the relationship between BP, choroidal thickness and IOP. These studies need to conduct different measurements during the same day of these factors while keeping strict control of vascular factors. With regard to the profile of the PPCT, our finding of the thinnest PPCT in the inferior region is consistent with other studies. Thus, we believe this area with a thinnest choroid may represent consequently an area of lower blood supply (as the

peripapillary choroid is the main source of ONH nourishment), which may predispose the inferior region of the optic nerve to glaucomatous ischaemic damage [27, 28].

The development of enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography (EDI-OCT) enables a more accurate measurement of choroidal thickness, but provides conflicting results [29] as well. A recent meta-analysis conducted by Lin et al. [30], demonstrates average PPCT in open-angle glaucoma (OAG) as significantly reduced compared with healthy subjects, especially in the superior and nasal sectors, the same as our results. They included different studies performed with various OCT instruments (spectral domain and SS-OCT). Contrary to this, previous meta-analysis conducted by Wang and Zhang [31] and Zhang et al. [32] show no correlation between PPCT and OAG, but both only included studies using EDI-OCT technology, without SS-OCT. A recent publication performed by Song et al. [33] with SS-OCT, found that the global and all 12 clock-hour PPCT, with the exception of the 10 o'clock sector, were thinner in OAG (even after adjusting for age, axial length and disc area). However, macular choroidal thickness did not remain thinner in

glaucoma group after adjusting for age, axial length and spherical equivalent.

The discrepancies among authors may be related to the dynamic and variable nature of the choroid and some methodological and operative aspects like manual segmentation or the limited amount of locations evaluated. For example, spectral domain-OCT evaluates the 12 central degrees around the optic nerve through a 3.4-mm lineal-circle scan to produce a total of only 100 points [34].

New technologies such as SS-OCT provide the opportunity for better delimitation of the retinal layers, as well as a much improved method for measuring a large number of points (588 cubes) in a wider peripapillary area (5.2×5.2 mm, 20 central degrees) that provides topographic information of the choroidal shape and distribution. Theoretically, with these tools, we could obtain useful information especially in glaucoma patients with a tilted or aberrant optic disc. Further investigations focused on the association between the type of glaucomatous disc damage and the pattern of PPCT, are required to better understand the role of the choroid in glaucoma.

Our study has several limitations. First, we did not collect data on axial length; however, we demonstrated that there was no significant difference in the refractive error among the groups. The axial length and refractive error variables are related, but not interchangeable, as the axial length tends not to change after the second decade of life, except in cases with some pathology. Instead, the refractive error may fluctuate or change due to different factors and, for this reason; we excluded pseudophakic eyes [35]. The results from a recent study by Ikuno and Tano [36] using OCT, however, suggest that refractive error and axial length have a similar relationship with OCT measurements. Second, the choroid can be influenced by circadian changes [26], and we did not perform OCT examinations at the same time in all participants; however, all the OCT scans were acquired in the morning (between 09:00 and 12:00). Third, we only measured choroidal thickness in the right eyes of each participant, and inter-eye differences were not assessed. Fourth, the POAG patients were not divided according to severity, and it would be interesting to investigate whether there is an association between PPCT and glaucoma severity or normal tension glaucoma; or between PPCT and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness.

Finally, we have not confirmed the reliability of the automated PPCT measurements obtained with the new SS-OCT (there is only one study that analyzed repeatability of retinal and choroidal thickness with SS-OCT in neovascular age-related macular degeneration) [37]; and it is necessary to investigate the accuracy of this software in other studies. Intradevice repeatability of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and different retinal

measurements using the same SS-OCT device (DRI-OCT Topcon) are good, with intraclass correlation coefficients (ICCs) ≥ 0.9 for all sectors in control subjects [38, 39]. Ikuno et al. [40] studied the reliability and reproducibility of manual normal choroidal thickness measurements on EDI-OCT; and interobserver correlation was found to be 0.970 and intervisit correlation was 0.893. So, it's expected that reliability of automated choroidal thickness measurements with SS-OCT will be good.

The present study demonstrates that peripapillary choroidal tissue is thickest superiorly and thinnest inferiorly, both in controls and glaucoma patients. Significant associations were detected between choroidal thickness along different zones of the retinal tissue around the optic disc, and the presence of glaucomatous changes; although these associations were statistically significant in three zones (i.e., central superior, nasal superior, and nasal inferior), the remaining zones were also thinner in glaucomatous eyes. Our findings suggest that glaucoma degeneration affects the choroidal tissue, especially in the superior and nasal areas around the optic nerve.

More studies based on new technology that explores peripapillary thickness in different areas of the choroid, with a careful recording of vascular variables, would clarify the actual role of this evaluation of PPCT in clinical practice.

Acknowledgements This manuscript has been edited by SciTechEdit International, LLC.

Conflicts of interest L. E. Pablo, None; M. P. Bambo, None; B. Cameo, None; B. Ferrández, None; N. Güerri, None; V. Polo, None; J. M. Larrosa, None; J. M. -Montañés, None; E. G. -Martin, None.

References

1. Ho J, Branchini L, Regatieri C, Krishnan C, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of normal peripapillary choroidal thickness via spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011;118:2001–7.
2. Jiang R, Wang YX, Wei WB, Xu L, Jonas JB. Peripapillary choroidal thickness in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:4045–52.
3. Roberts KF, Artes PH, O'Leary N, Reis AS, Sharpe GP, Hutchison DM, et al. Peripapillary choroidal thickness in healthy controls and patients with focal, diffuse, and sclerotic glaucomatous optic disc damage. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:980–6.
4. Hirooka K, Tenkumo K, Fujiwara A, Baba T, Sato S, Shiraga F. Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal-tension glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2012;12:29.
5. Usui S, Ikuno Y, Miki A, Matsushita K, Yasuno Y, Nishida K. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:10–6.
6. Sullivan-Mee M, Patel NB, Pensyl D, Qualls C. Relationship between juxtapapillary choroidal volume and beta-zone

- parapapillary atrophy in eyes with and without primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:637–47.
7. Ehrlich JR, Peterson J, Parlitsis G, Kay KY, Kiss S, Radcliffe NM. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res.* 2011;92(3):189–94.
 8. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:811–5.
 9. Arora KS, Jefferys JL, Maul EA, Quigley HA. The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7813–8.
 10. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5121–9.
 11. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:445–50.
 12. Gupta P, Jing T, Marziliano P, Baskaran M, Cheung GC, Lamoureux EL, et al. Peripapillary choroidal thickness assessed using automated choroidal segmentation software in an Asian population. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:920–6.
 13. Duijm HF, van den Berg TJ, Greve EL. Choroidal haemodynamics in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:735–42.
 14. Fuchsjaeger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, Rainer G, Kircher K, Buehl W, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:834–9.
 15. Banitt M. The choroid in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:125–9.
 16. Abegão Pinto L, Willekens K, Van Keer K, Shibesh A, Molenberghs G, Vandewalle E, et al. Ocular blood flow in glaucoma—the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2016. doi:10.1111/aos.12962.
 17. 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.
 18. Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg.* 1997;13:388–91.
 19. Yin ZQ, Millar TJ, Beaumont P, Sarks S. Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1997;6:23–32.
 20. Spraul CW, Lang GE, Lang GK, Grossniklaus HE. Morphometric changes of the choriocapillaris and the choroidal vasculature in eyes with advanced glaucomatous changes. *Vision Res.* 2002;42:923–32.
 21. Maul EA, Friedman DS, Chang DS, Boland MV, Ramulu PY, Jampel HD, et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2011;118:1571–9.
 22. Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, Feuer WJ, Budenz DL. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:3430–5.
 23. Hirooka K, Fujiwara A, Shiragami C, Baba T, Shiraga F. Relationship between progression of visual field damage and choroidal thickness in eyes with normal-tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40:576–82.
 24. Cennamo G, Finelli M, Iaccarino G, de Crecchio G. Choroidal thickness in open-angle glaucoma measured by spectral-domain scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2012;228:47–52.
 25. Goharian I, Sehi M. Is there any role for the choroid in glaucoma? *J Glaucoma.* 2016;25:452–8.
 26. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:261–6.
 27. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it—myth and reality. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:563–93.
 28. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res.* 1995;61:259–72.
 29. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:496–500.
 30. Lin Z, Huang S, Xie B, Zhong Y. Peripapillary choroidal thickness and open-angle glaucoma: a meta-analysis. *J Ophthalmol.* 2016. doi:10.1155/2016/5484568.
 31. Wang W, Zhang X. Choroidal thickness and primary open-angle glaucoma: a cross-sectional study and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:6007–14.
 32. Zhang Z, Yu M, Wang F, Dai Y, Wu Z. Choroidal thickness and open-angle glaucoma: a meta-analysis and systematic review. *J Glaucoma.* 2016;25:e446–54.
 33. Song YJ, Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Assessment of open-angle glaucoma peripapillary and macular choroidal thickness using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT). *PLoS ONE.* 2016;11:e0157333.
 34. Zhang X, Wang W, Aung T, Jonas JB, Wang N. Choroidal physiology and primary angle closure disease. *Surv Ophthalmol.* 2011;60:547–56.
 35. Chen FK, Yeoh J, Rahaman W, Patel PJ, Tufail A, Da Cruz L. Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:975–85.
 36. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3876–80.
 37. Hanumunthadu D, Ilginis T, Restori M, Sagoo MS, Tufail A, Balaggan KS, et al. Repeatability of swept-source optical coherence tomography retinal and choroidal thickness measurements in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2016. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308999.
 38. Lee SY, Bae HW, Kwon HJ, Seong GJ, Kim CY. Repeatability and agreement of swept source and spectral domain optical coherence tomography evaluations of thickness sectors in normal eyes. *J Glaucoma.* 2017;26:e46–53.
 39. Min JK, Lee S, Kim JS, Woo JM, Yang HS. Effects of diabetic macular edema on repeatability of retinal nerve fiber layer thickness measurements at the macular and peripapillary area using swept-source optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2017;42:307–14.
 40. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5536–40.

8. CONCLUSIONES

- La sensibilidad al contraste es significativamente peor en pacientes con glaucoma moderado en comparación con los pacientes glaucomatosos en etapa temprana, especialmente en las frecuencias espaciales bajas, y mantiene una moderada correlación con los índices de campo visual. La visión cromática y la velocidad lectora no muestran diferencias significativas entre los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto moderado e incipiente.
- Las comparaciones del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina circumpapilar y de las capas internas maculares (capa de células ganglionares + plexiforme interna) en sujetos con glaucoma en diferentes estadios de gravedad según la clasificación de Hodapp, revelaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con defectos leves y severos, excepto en el espesor macular central. Las correlaciones entre los parámetros de OCT y las pruebas de función visual (agudeza visual e índices perimétricos) fueron en general débiles.
- El tejido coroideo peripapilar muestra en la población sana un patrón topográfico concéntrico, siendo más gruesa conforme nos alejamos del disco óptico, y en la región superior, después temporal, nasal y por último en la región inferior (que correspondería a la zona más delgada de coroides peripapilar). Este patrón de coroides peripapilar es similar en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, que además presentan un adelgazamiento coroideo peripapilar en comparación con los sujetos sanos, especialmente en las áreas más alejadas del disco óptico.
- La tomografía de coherencia óptica de barrido *swept-source* permite medir de forma automatizada el espesor coroideo peripapilar y detecta un adelgazamiento de esta capa en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en relación a los sujetos sanos de su misma edad y sexo, especialmente en las zonas central superior, nasal superior y nasal inferior. Los sectores superiores de la coroides peripapilar son más gruesos que los inferiores, tanto en los sujetos sanos como en los pacientes con glaucoma.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:135-46.
2. Kim SJ, Cho KJ, Oh S. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177726.
3. Jeong JH, Park KH, Jeoung JW et al. Preperimetric normal tension glaucoma study: long-term clinical course and effect of therapeutic lowering of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(3):185-93.
4. Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, et al. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:258-63.
5. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:218-25.
6. Allingham RR, Damji KF, Freedman S, et al. Classification of the glaucomas. In: Shields' *Textbook of Glaucoma*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
7. Flammer J. *Glaucoma*. 1st ed. Cambridge: Hogrefe; 2006.
8. Wang YX, Pan Z, Zhao L, You QS, Xu L, Jonas JB. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*. 2013;8(6):e66763.
9. Sony P, Sihota R, Tewari HK, Venkatesh P, Singh R. Quantification of the retinal nerve fiber layer thickness in normal Indian eyes with optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52(4):303–09.
10. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007;114(3):1046–52.
11. Walia S, Fishman GA, Edward DP, Lindeman M. Retinal nerve fiber layer defects in RP patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(10):4748–52.
12. Gardiner SK, Fortune B, Demirel S. Localized Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness as a Predictor of Localized Functional Change in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2016;170:75–82.

13. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. La molécula molecular de la muerte de las células ganglionares de la retina en el glaucoma. *ProgRetin Eye Res.* 2012; 31: 152-81.
14. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparación del polarímetro láser de barrido GDx VCC, oftalmoscopio láser de barrido confocal HRT II y tomografía de coherencia óptica OCT Stratus para la detección de glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122: 827-37.
15. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imágenes de la capa de fibra nerviosa de la retina para el glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93: 139-43.
16. Sowmya V, Venkataramanan VR, Vishnu Prasad KP. Análisis del grosor de la capa de fibra nerviosa de la retina mediante tomografía de coherencia óptica en población normal del sur de India. *Muller J Med Sci Res.* 2014; 5: 5-10.
16. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 2011;118(2):241-48.
17. Akashi A, Kanamori A, Nakamura M, et al. Comparative assessment for the ability of Cirrus, RTVue, and 3D-OCT to diagnose glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):4478-84.
18. Sung KR, Wollstein G, Kim NR, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(12):14525.
19. Lee KM, Lee EJ, Kim TW, et al. Comparison of the Abilities of SD-OCT and SSOCT in Evaluating the Thickness of the Macular Inner Retinal Layer for Glaucoma Diagnosis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147964.
20. Yang Z, Tatham AJ, Weinreb RN, et al. Diagnostic ability of macular ganglion cell inner plexiform layer measurements in glaucoma using swept source and spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125957.
21. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013;32:1-21.
22. Duijm HF, van den Berg TJ, Greve EL. Choroidal haemodynamics in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:735-42.
23. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:595-624.
24. Banitt M. The choroid in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:125-29.
25. Roberts KF, Artes PH, O'Leary N, et al. Peripapillary choroidal thickness in healthy controls and patients with focal, diffuse, and sclerotic glaucomatous optic disc damage. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:980-86.

26. Hirooka K, Tenkumo K, Fujiwara A, et al. Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal-tension glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:29.
27. Ehrlich JR, Peterson J, Parlitsis G, et al. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res.* 2011;92:18994.
28. Heilmann K, Richardson KT. *Glaucoma: Conceptions of a Disease.* 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1978.
29. Hu CX, Zangalli C, Hsieh M, et al. What do patients with glaucoma see? Visual symptoms reported by patients with glaucoma. *Am J Med Sci.* 2014;348(5):403-09.
30. Szlyk JP, Taglia DP, Paliga J, et al. Driving performance in patients with mild to moderate glaucomatous clinical vision changes. *J Rehabil Res Dev.* 2002;39(4):46782.
31. Teoh SL, Allan D, Dutton GN, et al. Brightness discrimination and contrast sensitivity in chronic glaucoma: a clinical study. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:215-19.
32. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857-64.
33. Jiang R, Wang YX, Wei WB, Xu L, Jonas JB. Peripapillary choroidal thickness in adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4045-52.
34. Maul EA, Friedman DS, Chang DS, Boland MV, Ramulu PY, Jampel HD, et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2011;118:1571-79.
35. Cennamo G, Finelli M, Iaccarino G and de Crecchio G. Choroidal thickness in open-angle glaucoma measured by spectral-domain scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2012;228:47-52.
36. Gupta P, Jing T, Marziliano P, Baskaran M, Cheung GC, Lamoureux EL, et al. Peripapillary choroidal thickness assessed using automated choroidal segmentation software in an Asian population. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(7):920-26.
37. Goharian I, Sehi M. Is There Any Role for the Choroid in Glaucoma? *J Glaucoma.* 2016; 25(5):452-58.
38. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):261-66.
39. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res.* 1995;61(3):259-72.
40. Yousefi S, Sakai H, Murata H, et al. Asymmetric Patterns of Visual Field Defect in Primary Open-Angle and Primary Angle-Closure Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(3):1279-87.

41. Roberti G, Manni G, Riva I, et al. Detection of central visual field defects in early glaucomatous eyes: Comparison of Humphrey and Octopus perimetry. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186793.
42. Romero Mora J, García García J, García y Beltrán A. Resolución espacial e interacciones espaciales. In: Comares, editor. *Curso introductorio a la Óptica Fisiológica (óptica ocular y psicofísica de la visión)*;1996; p.253.
43. Mantyjarvi M, Laitinen T. Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:261-66.
44. Pomerance GN, Evans DW. Test-Retest reliability of the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.1994;35:3357-61.
45. Ling T, Ho A, Holden BA. Method of evaluating ultrasonic pachometers. *Am J Optom Physiol Opt*. 1986;63:462-66
46. Pomerance G. N., Evans D. W. Test-retest reliability of the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1994;35(9):3357-61.
47. Carrasco M, Casiraghi J, Hartleben C. *Convivir con el glaucoma*. Buenos Aires: editorial medica panamericana; 2010. ISBN 978-950-06-0144-3
48. Imbert, A. Theorie sur ophthalmotonometre. *Arch Ophthalmol (Paris)*, 1885;5:358-63.
49. Fich, A. Ueber Messung des Druckes im Auge. *Aech fur Die Gesamte Physiologie des Menschen & der Thiere*, 1888; 42:86-90.
50. Goldmann H, Schmidt TH. Uber applanations-tonometrie, *Ophthalmologica* 1957; 134:221-42.
51. Consideraciones sobre los principios físicos de la tonometría de aplanación Jordi Castellví Manent - O.C. nº 4.241 - M. Ángeles Parera Arranz - Jorge Loscos Arenas
Revisión Bibliográfica
52. Rueda JC, Lesmes DP, Parra JC. Valores de paquimetría en personas sanas y con glaucoma en una población colombiana. *UNAB*. 2007;10(2).
53. Alezzandrini A, Frick M, Della Savia L, et al. Estudio Comparativo de Medición del Espesor Corneal Central Utilizando Paquimetría Ultrasónica y Pentacam. *Arch Oftal B. Aires*. 2009;80(2):71-73.
54. Zambrano M. Correlación entre el espesor central de la córnea y la evolución del glaucoma. *Revista Peruana de Oftalmología*. 2010;33(1):10-14.
55. Piloto Díaz I, Fernández Aragonés L, Miquel Rodríguez M. *Confiabilidad de la presión intraocular*. 1ra. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009;351-62.
56. Portellinhaw, Belfort R Jr. Central and peripheral corneal thickness in new borns. *Acta Ophthalmol* 1991;69:247-50.

57. Remon L, Cristobal J, Castillo J, et al. Central and peripheral corneal thickness in full-term newborns by ultrasonic pachymetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3080-83.
58. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol* 1991;69:251-52.
59. Ehlers N, Sorensen T, Bramsen T, et al. Central corneal thickness in newborns and children. *Acta Ophthalmol* 1976;54:285-90.
60. Kim NR, Lee ES, Seong GL, et al. Structure-Function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourierdomain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:4646-51.
61. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, et al. Influences of the inner retinal sublayers and analytical areas in macular scans by spectral-domain OCT on the diagnostic ability of early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7479-85.
62. Hu CX, Zangalli C, Hsieh M, et al. What do patients with glaucoma see? Visual symptoms reported by patients with glaucoma. *Am J Med Sci*. 2014;348(5):403-09.
63. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, et al. Identifying the content area for the 51item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol* 1998;116(2):227-33.
64. Birch, J *Diagnosis of Defective Colour Vision*. Oxford Medical Publications 1993.
65. Farnsworth, D *The Farnsworth Munsell 100-Hue and dichotomous tests for colour vision* *Journal Ophthalmology Society American* 1943;33:568.
66. Fukami, K. Evaluation of the Farnsworth-Munsell 100-Hue Test *Japanese Journal of Clinical Ophthalmology* 1976;30:27-31.
67. Tasman W, Jaeger E.A. *Duane's Clinical Ophthalmology*, Vol 3, Chapter 6, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
68. Verriest G, van Laethem J, Uvijel A. A new assessment of the normal ranges of the Farnsworth-Munsell 100 hue test scores. *A Journal of Ophthalmology* 1982; 93:635-42.
69. Vingrys AJ and King-Smith PE. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision'. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1988; 29:50-3.
70. Dain SJ. Clinical colour vision tests. *Clinical and Experimental Optometry* 2004;87:276-93.
71. Working group 41. *Procedures for Testing Color Vision*. The National Academy of Sciences. 1981. Disponible en: <http://www.nap.edu/openbook/POD095/html/>.
72. Kundart JJ. Comparison of Farnsworth and Lanthony D-15 color vision tests to a computerized color vision cap rearrangement test. *Comunicación en el Congreso de la American Academy of Optometry*. San Diego, 2005.

73. Alio JL, Radner W, Plaza-Puche AB, et al. Design of short Spanish sentences for measuring reading performance: Radner-Vissum test. *Journal of cataract and refractive surgery* 2008;34:638-42.
74. Trauzettel-Klosinski S, Dietz K, Group IRS. Standardized assessment of reading performance: the New International Reading Speed Texts IReST. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:5452-61.
75. F. Plum, J.B. Posner. *The diagnosis of stupor and coma*. 3rd ed., FA Davis, (1980)
76. O. Lowenstein, I.E. Loewnfeld. Electronic Pupillography: new instrument and some clinical applications. *Arch Ophthamol.*, 59 (1958), pp. 352-63
77. M. Cahill, P. Eustace, V. De Jesus. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.*, 85 (2001), pp. 1225-30.
78. H. Wilhelm, B. Wilhelm. Clinical Applications of Pupillography. *J Neuro-Ophthalmol.*, 23 (2003), pp. 42-49.
79. M.D. Larson, I. Muhiudeen. Pupillometric Analysis of the "Absent Light Reflex" *Arch Neurol.*, 52 (1995), pp. 369-72

10. ANEXOS

Anexo 1:

Renuncia de los coautores no doctores a usar el artículo en su propia tesis doctoral:

Todos los coautores de los 4 artículos que forman esta tesis doctoral poseen actualmente el título de doctor o profesor:

Profesores y doctores:

- Luis Emilio Pablo Julvez
- Vicente Polo LLOrens
- Jose Manuel Larrosa Povés
- Javier Moreno Montañés

Doctores:

- Elena García-Martín
- María Pilar Bambó Rubio
- Noemí Güerri Monclús
- Blanca Ferrández Arenas
- María Isabel Fuertes Lázaro

Anexo 2:

Consentimiento Informado

Consentimiento informado:

Título del estudio: "Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma".

Yo:
(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1° Cuando quiera*
- 2° Sin tener que dar explicaciones*
- 3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos*

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

Anexo 3:

CEICA + Dictamen favorable del Proyecto

Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma.

Versión 2.0, Agosto 2016

Servicio Oftalmología

HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET,
Zaragoza

1. Resumen

Tipo de estudio

Estudio longitudinal, prospectivo, no randomizado para evaluar los nuevos métodos de diagnóstico; tanto a nivel estructural como funcional; en pacientes con glaucoma.

Promotor.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet.

Título del estudio.

Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma.

Investigador principal.

Dr. Vicente Polo Llorens.
Profesor Titular Oftalmología. Universidad de Zaragoza
Servicio de Oftalmología
Email: vpolo@unizar.es
Tel: 615137881

GRUPO DE INVESTIGACIÓN CONSOLIDADO B-02
GRUPO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO GIC-05

Sub-Investigadores.

María Pilar Bambó Rubio
Noemí Güerri Monclús
Beatriz Cameo Gracia
Blanca Ferrández Arenas
Rubén Hernández Vián
Isabel Fuertes Lázaro
Susana Pérez Oliván
Jose Manuel Larrosa Povés
Luis Emilio Pablo Júlvez

Objetivos generales y concretos

Evaluar la utilidad para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, de diferentes métodos de diagnóstico por imagen (algunos de ellos muy novedosos en el campo de la Oftalmología), así como de un conjunto de pruebas para evaluar la función visual y calidad de vida, en pacientes afectos de glaucoma crónico simple, comparando los resultados con controles sanos.

1. Evaluar cuáles son los valores normales en diferentes pruebas de evaluación del disco óptico y capa de fibras nerviosas de la retina, y pruebas de función visual en sujetos control.

2. Evaluar los resultados obtenidos en esas mismas pruebas estructurales y funcionales en pacientes afectos de glaucoma crónico simple con distinto nivel de severidad, así como sujetos hipertensos oculares.

3. Estudiar la reproducibilidad de las mediciones obtenidas con aquellos métodos diagnósticos en los que aún no se haya estudiado la precisión de las mediciones.

4. Comparar los resultados obtenidos en las pruebas de diagnóstico por imagen y pruebas funcionales, entre los sujetos control y los pacientes con glaucoma, y determinar la rentabilidad diagnóstica de cada uno de los test.

5. Analizar el impacto en la calidad de vida relacionada con la visión que puede tener el glaucoma crónico simple, y los factores asociados a una peor percepción de calidad de vida en estos pacientes (severidad de la enfermedad, número de tratamientos, deterioro del campo visual, etc).

6. Comparar los resultados obtenidos con los resultados de estudios previos realizados en esta misma línea de investigación en nuestro centro.

7. Analizar los cambios con el tiempo en algunas de las pruebas estructurales y funcionales realizadas a los pacientes y controles para determinar la rentabilidad diagnóstica de las mismas, en el diagnóstico precoz y detección de progresión de la enfermedad.

Diseño.

Estudio longitudinal, prospectivo y no randomizado.

Variables principales de valoración.

- Score obtenido en la calidad de vida relacionada con la visión a través del cuestionario de calidad de vida VFQ-25.
- Espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral y *swept-source*.
- Espesor de la capa de células ganglionares a nivel macular mediante Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral.
- Espesor de la coroides peripapilar mediante Tomografía de Coherencia Óptica *swept-source*.
- Puntuaciones obtenidas en los test de sensibilidad al contraste: Pelli-Robson y CSV-1000E en distintos niveles de iluminación ambiental.
- Análisis de la dispersión en los medios oculares con OQAS.

Población en estudio y número total de pacientes.

Los pacientes serán reclutados entre los pacientes del Sector II de Zaragoza que acudan a la consulta de glaucoma, afectados de glaucoma crónico simple con distinto nivel de severidad, que puedan beneficiarse a juicio del oftalmólogo, del estudio más detallado mediante pruebas de valoración del disco óptico y pruebas de estudio la función visual (no existirá randomización), siempre que cumplan los criterios de inclusión y exclusión requeridos.

Los controles serán reclutados de las mismas consultas, tratándose fundamentalmente de familiares de los pacientes o personal trabajador del Hospital que voluntariamente quieran participar en el estudio, y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión requeridos.

Se incluirán ambos ojos de cada sujeto en el estudio; aunque para los análisis es posible que se seleccione sólo un ojo por sujeto según el parámetro a estudiar.

A cada sujeto de estudio se le realizará una completa historia oftalmológica y sistémica para llevar a cabo la selección.

Número total de casos (pacientes): 200 pacientes (400 ojos) / 100 controles (200 ojos). De ellos, se calcula que a 100 pacientes y 50 controles se les hará el estudio longitudinal (seguimiento de 2 años).

Calendario y fecha prevista de finalización.

- Fecha de inicio sujeta a aprobación por el Comité ético.
- Periodo de reclutamiento previsto: 2 años.
- Duración desde la visita de inclusión (visita 1): Se realizará todo el protocolo de estudio en 2 visitas de una duración aproximada de 45-60 minutos (la segunda visita se acordará según su conveniencia de horarios del paciente, no siendo obligatoria en ningún caso).
- Visitas posteriores al reclutamiento (sólo en algunos sujetos): Posteriormente, con el fin de obtener resultados para un estudio longitudinal, se le ofrecerá a los participantes la opción de continuar el seguimiento con sucesivas visitas que se realizarán a los 6, 12, 18 y 24 meses de la visita inicial de reclutamiento (seleccionando aquellos test diagnósticos de resultados más prometedores en el primer análisis transversal de los datos). Las exploraciones sucesivas se harán en una única visita cada vez y su duración no excederá los 45-60 minutos.
- Finalización prevista del estudio: 4 años posteriores a la fecha de aprobación por el Comité Ético (2 años para el reclutamiento y 2 de seguimiento en algunos casos).

2. Índice

1. Resumen.....	2
2. Índice.....	4
3. Información general.....	5
4. Justificación y objetivos.....	6
5. Diseño del estudio.....	7
6. Selección de los sujetos.....	12
7. Descripción del tratamiento.....	13
8. Acontecimientos adversos.....	14
9. Aspectos éticos.....	14
10. Consideraciones prácticas.....	14
11. Análisis estadístico.....	14
12. Bibliografía.....	15
Anexo I. Información al paciente.....	17
Anexo II. Información al control sano	19
Anexo III Consentimiento Informado.....	21

3. Información general

Tipo de estudio

Estudio longitudinal, prospectivo y no randomizado.

Datos relativos al promotor.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet.

Datos de los investigadores del estudio

GRUPO DE INVESTIGACIÓN CONSOLIDADO B-02
GRUPO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO GIC-05

-Investigador Principal

Dr. Vicente Polo Llorens.
Profesor Titular Oftalmología. Universidad de Zaragoza
Servicio de Oftalmología
Email: vpolo@unizar.es
Tel: 615137881

-Sub-Investigadores.

María Pilar Bambó Rubio
F.E.A Oftalmología,
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Noemí Güerri Monclús
F.E.A Oftalmología,
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Beatriz Cameo Gracia
Graduada en Óptica y Optometría,
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Blanca Ferrández Arenas
F.E.A Oftalmología,
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Rubén Hernández Vian
Diplomado en Óptica y Optometría
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Isabel Fuertes Lázaro
Licenciada en Físicas y Profesor Ayudante Doctor
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Susana Pérez Oliván
F.E.A Oftalmología, Profesora Asociada Oftalmología
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Dr. Luis E. Pablo Júlvez
Catedrático de Oftalmología.
Jefe de Servicio, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Dr. José Manuel Larrosa Poves
Profesor Titular Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Duración prevista del estudio.

- Fecha de inicio sujeta a aprobación por el Comité ético.
- Período de reclutamiento previsto: 2 años.
- Duración desde la visita de inclusión (visita 1): Se realizará todo el protocolo de estudio en 2 visitas de una duración aproximada de 45-60 minutos (la segunda visita se acordará según su conveniencia de horarios del paciente, no siendo obligatoria en ningún caso).
- Visitas posteriores al reclutamiento (sólo en algunos sujetos): Posteriormente, con el fin de obtener resultados para un estudio longitudinal, se le ofrecerá a los participantes la opción de continuar el seguimiento con sucesivas visitas que se realizarán a los 6, 12, 18 y 24 meses de la visita inicial de reclutamiento (seleccionando aquellos test diagnósticos de resultados más prometedores en el primer análisis transversal de los datos). Las exploraciones sucesivas se harán en una única visita cada vez y su duración no excederá los 45-60 minutos.
- Finalización prevista del estudio: 4 años posteriores a la fecha de aprobación por el Comité Ético (2 años para el reclutamiento y 2 de seguimiento en algunos casos).

4. Justificación y Objetivos.

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial en la que se produce una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares.¹ El daño en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) se sigue habitualmente de una serie de cambios estructurales en la papila y de defectos característicos en el campo visual.^{2,3}

Es la cuarta causa de ceguera legal irreversible en el mundo y, en particular, la segunda causa de pérdida visual en mayores de 40 años en el mundo occidental.¹

La incidencia de glaucoma se incrementa exponencialmente a partir de los 40 años de edad, y lo más preocupante, es que un 50% de todos los casos están aún sin diagnosticar.

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.

El incremento de la presión intraocular (PIO) es el principal factor de riesgo para desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa. Algunos individuos pueden tolerar presiones oculares elevadas sin aparecer pérdida de fibras nerviosas de la retina, por lo que la sola presencia de una PIO elevada, no es suficiente para confirmar un diagnóstico de glaucoma.

La presencia de hipertensión ocular (HTO) ya implica un factor de riesgo y un signo de sospecha. Asumiendo que un diagnóstico precoz resultada fundamental para iniciar el tratamiento y evitar la progresión del daño campimétrico, parece lógico tratar de investigar nuevos métodos diagnósticos que nos ayuden a detectar más tempranamente la enfermedad; y estudiar mejor la progresión del daño en los casos ya diagnosticados.

En este sentido existen métodos de diagnóstico por la imagen muy usados desde hace tiempo en el campo de la oftalmología, fundamentalmente la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), que en los últimos años ha experimentado un gran desarrollo tecnológico. La incorporación de nuevos software a los OCT ya existentes, y la aparición en el mercado de los OCT con tecnología *swept-source*; permiten estudiar el disco óptico y algunas de las capas de la retina (como la de las células ganglionares o la coroides) de una manera más precisa que hasta el momento.

Así también, las pruebas de función visual, como la sensibilidad al contraste, nos ofrecen la posibilidad de conocer los cambios que se producen la visión con el avance de la neuropatía; y comprender mejor el origen de la quejas de muchos pacientes glaucomatosos sobre su visión (visión más borrosa, dificultad de lectura, etc), y los problemas en su vida diaria a consecuencia de todo ello.

El conocimiento de la percepción del paciente sobre la calidad de vida relacionada con su visión, resulta también fundamental para comprender mejor la enfermedad, analizar los factores relacionados con el empeoramiento de su calidad de vida, y tratar de buscar soluciones (facilidad de aplicación de tratamientos, ayudas visuales, etc).

Objetivos generales y concretos

Evaluar la utilidad diagnóstica de diferentes métodos de diagnóstico por imagen (algunos de ellos muy novedosos en el campo de la Oftalmología), así como de un conjunto de pruebas para evaluar la función visual y calidad de vida, en pacientes afectados de glaucoma crónico simple, comparando los resultados con controles sanos.

1. Evaluar cuáles son los valores normales en diferentes pruebas de evaluación del disco óptico y capa de fibras nerviosas de la retina, y pruebas de función visual en sujetos control.
2. Evaluar los resultados obtenidos en esas mismas pruebas estructurales y funcionales en pacientes afectados de glaucoma crónico simple con distinto nivel de severidad, así como sujetos hipertensos oculares.
3. Estudiar la reproducibilidad de las mediciones obtenidas con aquellos métodos diagnósticos en los que aún no se haya estudiado la precisión de las mediciones.
4. Comparar los resultados obtenidos en las pruebas de diagnóstico por imagen y pruebas funcionales entre los sujetos control y los pacientes con glaucoma, y determinar la rentabilidad diagnóstica de cada uno de los test.
5. Analizar el impacto en la calidad de vida relacionada con la visión que puede tener el glaucoma crónico simple, y los factores asociados a una peor percepción de calidad de vida en estos pacientes (severidad de la enfermedad, número de tratamientos, deterioro del campo visual, etc).
6. Comparar los resultados obtenidos con los resultados de estudios previos realizados en esta misma línea de investigación en nuestro centro.
7. Analizar los cambios con el tiempo en alguna de las pruebas estructurales y funcionales realizadas a los pacientes y controles, para determinar la rentabilidad diagnóstica de las mismas en el diagnóstico precoz y detección de progresión de la enfermedad.

5. Diseño del estudio

Tipo de estudio.

Estudio longitudinal, prospectivo, no randomizado.

Diseño del estudio.

A. Grupos de estudio

El *grupo de estudio* estará formado por pacientes diagnosticados de glaucoma crónico simple y pacientes hipertensos oculares (con o sin tratamiento). Se seguirá el protocolo habitual de exploraciones aplicado en el servicio y que está realizado en función de la detección precoz y control de la enfermedad. Este estudio no interferirá en estas pautas y su aplicación será la habitual.

NO SE REALIZARÁ NINGUNA ACTUACIÓN MEDICA O QUIRÚRGICA QUE NO ESTÉ INDICADA de manera rutinaria en el seguimiento convencional.

El *grupo control* estará formado por sujetos sanos que acudan a nuestras consultas, bien sean familiares de pacientes que acepten voluntariamente participar en el estudio o bien sea personal

trabajador de la casa que acuda a sus revisiones rutinarias; siempre que cumplan criterios de inclusión y acepten voluntariamente formar parte del estudio.

La inclusión del estudio autorizará al grupo investigador a recoger los datos clínicos de exploración de pruebas estructurales y funcionales, así como de los cuestionarios de calidad de vida de pacientes y controles. NINGUNA DE ESTAS EXPLORACIONES TENDRÁ CARÁCTER INVASIVO y su finalidad es la evaluación de la estructura y función visuales, así como de la calidad de vida obtenida por los pacientes. En condiciones habituales estas exploraciones se realizan de manera subjetiva (por ejemplo, mediante la exploración oftalmológica y preguntando directamente al paciente por su satisfacción).

B. Historia Clínica y Protocolo Exploratorio.

A todos los sujetos se les realizará en la primera visita (basal) una historia clínica y anamnesis en la que se hará constar todos los datos epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes generales previos,...). Así mismo a todos los sujetos se les realizará una exploración protocolizada que incluirá las diferentes **pruebas** incluidas en el estudio:

Pruebas y técnicas de evaluación funcional y estructural.

- **Refracción objetiva y subjetiva**

En primer lugar se realizará una medida de la refracción y queratometría del paciente con ayuda del Auto-querato-refractómetro de Topcon KR-8900.

A continuación se realiza una refracción completa, subjetiva, con la que el paciente consiga su máxima agudeza visual (AV). Para evaluar dicha agudeza en visión lejana se utiliza el test ETDRS situado a 4 m. Para visión próxima, se usará ese mismo test adaptado para ello y la distancia a la que se coloca será de 40 cm.

- **Sensibilidad al contraste^{4,5}**

La sensibilidad al contraste es la capacidad que tiene el sistema visual para discriminar un objeto del fondo en el que se encuentra situado.

La medida de la sensibilidad al contraste (SC) determina el nivel de contraste más bajo que puede ser detectado por el paciente para un tamaño determinado de estímulo.

Podríamos decir que la SC es diferente a la AV, ya que esta mide dos variables de forma independiente: tamaño y contraste, mientras que la segunda sólo mide tamaño, debido a que su contraste es siempre constante (negro sobre blanco) y alto.

Es ocasiones, el paciente puede ser capaz de leer hasta el 20/20 de la tabla de Snellen, lo cual indicaría una buena agudeza visual; sin embargo, esto no necesariamente evalúa la calidad o funcionalidad de la visión.

Una persona con una buena agudeza visual puede tener una pobre sensibilidad al contraste, por ejemplo, debido a la opacidad del cristalino. Por ello, es necesario evaluar ambas medidas de forma complementaria si queremos valorar adecuadamente la calidad de la visión.

Utilizamos diferentes test:

- 1) CSV-1000E

Esta prueba proporciona cuatro filas de particiones de curvas de ola, retroiluminadas. Se realiza a una distancia de 2.5 metros, estas particiones evalúan las frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 ciclos/grados.

El test se realiza de forma monocular, con la mejor refracción para visión lejana que hayamos conseguido anteriormente.

El sujeto deberá decir de cada grupo (A,B,C,D) y de cada número (1,2,3,4,5,6,7), qué círculo está rallado, si el de arriba o el de abajo.

El resultado del test proporciona una curva de sensibilidad al contraste total, que resultará muy útil para la evaluación de deficiencias oculares, producidas por neuritis ópticas, cataratas o como en el caso de nuestros pacientes, glaucoma.

2) Pelli-Robson

Es el otro test utilizado para medir la sensibilidad al contraste, en este caso utiliza una sola medida de letras (optotipo 20/60), con diferente contraste. Dicho test consta de seis letras por cada línea, donde su contraste varía de mayor a menor, cada línea posee dos grupos diferenciados teniendo cada uno de ellos tres letras de un mismo contraste.

Los pacientes irán leyendo las letras, empezando siempre con el contraste más elevado, hasta que no pueden leer dos de las tres letras contenidas en un grupo.

Al paciente se le asigna una puntuación basado en el contraste del último grupo en el que dos de las tres letras fueron correctamente leídas.

Por ejemplo, una puntuación de 2.0 significa que el paciente es capaz de leer al menos dos de las tres letras con un contraste de 1% (sensibilidad al contraste es igual al 100 por ciento). Una puntuación de 2.0 en Pelli-Robson indica sensibilidad al contraste normal del 100 por ciento. Una puntuación menor al 2.0 significará una pobre sensibilidad al contraste.

- **Calidad de imagen en retina, scattering y calidad lagrimal:**

Se realizará mediante el OQAS II (OpticalQualityAnalysisSystem, Visiometrics SL). Se tomarán valores de:

1) Ancho radial y angular de la Point Spread Function (PSF). La PSF es la imagen de un punto que da un sistema óptico de un punto en el plano objeto

2) Ocular Scattering Index (OSI). El OSI es el índice de dispersión intraocular. El valor dado por el OQAS II es la relación de intensidad de la luz entre el área anular de entre 12 y 20 min arco y el pico central de 1 minuto de arco.

3) Strehl Ratio. El Strehl ratio es la relación de la intensidad central de la imagen del ojo medido y el ojo ideal. El Strehl ratio proporcionado por el OQAS II es la relación del área bajo la curva de la MTF entre lo medido y lo ideal. Un valor de 1 indica un sistema perfecto, influenciado sólo por difracción.

4) Modulation Transfer Function cut-off (MTFcut-off). La MTF es la relación de contraste entre la imagen en la retina y la original. El MTF cut-off dado por el OQAS II es la frecuencia de corte (cpd) al 1% de la máxima MTF. En otras palabras, indica la frecuencia espacial correspondiente al contraste de la imagen retiniana en 1% de la imagen original.

5) OQAS Values (OV) para contraste al 100%, 20% y 9%. El OV100%, OV20% y OV9% representa el valor OQAS II calculado por el sistema en tres contrastes comúnmente utilizados en la práctica oftálmica: 100%, 20% y 9%, respectivamente. El OV100% resulta de dividir la frecuencia de la MTF cut-off entre 30 cpd. El OV20% y OV 9% están vinculados a los valores de la MTF del 0,05 y 0,01, respectivamente. Por lo tanto, los tres OV están estrechamente relacionados con la curva MTF.

En resumen, cuanto mayor sea el valor de la MTFcut-off, el Strehl ratio, los valores OV, y menor el OSI y la extensión de la PSF, mejor será la calidad óptica.

6) Medidas del OSI cada 0,5 segundos en un periodo de 20 segundos, en los que el paciente no debe parpadear para evaluar la dispersión en función de la calidad lagrimal.

- **Tomografía de coherencia óptica (OCT)⁶⁻²⁰**

La OCT o tomografía de coherencia óptica es una técnica de imagen no invasiva. Se trata de una técnica de exploración útil para el estudio de la retina y del nervio óptico. Su principal avance consiste en la posibilidad de obtener imágenes de gran resolución, tanto de la superficie de la retina y/o nervio óptico como de sus diferentes capas. El tratamiento informático de las imágenes permite obtener imágenes tridimensionales de gran calidad.

Existen diferentes tipos de tomógrafos; en la unidad de glaucoma utilizamos tanto el OCT Spectralis de dominio espectral, como el OCT de última generación *Swept-Source* de Topcon, que utiliza una tecnología diferente, con mayor longitud de onda, lo que permite una mayor penetración en las capas más profundas del ojo.

El estudio del grosor de las diferentes capas de la retina y del nervio óptico resulta muy útil para el diagnóstico y seguimiento de diferentes enfermedades oftalmológicas, entre ellas la neuropatía óptica glaucomatosa. El OCT permite realizar de manera inocua, rápida y sencilla (ya que sólo se requieren un par de minutos para su realización); mediciones precisas y objetivas que nos permiten estudiar la capa de fibras del nervio óptico y otras capas internas como la de las células ganglionares o la coroides, incluso hacer análisis de probabilidad de progresión con el software del propio dispositivo.

Cada uno de los diferentes tomógrafos cuenta con diferentes protocolos de medida, a continuación se nombran los utilizados para Glaucoma.

OCT dominio espectral (Spectralis):

- CFNR (estudio de espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar)
- BMO-MRW (estudio de la anchura mínima del anillo neuroretiniano)
- RETINA MACULAR DENSE (estudio de las capas internas de la retina, como la de las células ganglionares a nivel macular, mediante software de segmentación de capas).

OCT *swept source* (Triton):

- MAC 3D + RADIAL DISC (12X9 mm)

Amplia exploración de 12 mm. En ella se aumenta de la cobertura de exploración, cogiendo desde la mácula hasta el disco óptico. De esta manera resulta muy útil para la evaluación de las anomalías en un área mucho más amplia. Además con un solo disparo se toman valores de las dos estructuras a analizar (mácula y nervio óptico) por lo que se reduce la fatiga del paciente y mejora el flujo de trabajo del examen.

- **Retinografía – fotografía de fondo de ojo con cámara Horus**

Cámara de fotos portátil que gracias a una avanzada tecnología, permite capturar imágenes nítidas y claras de fondo de ojo.

Posteriormente con ayuda de un software denominado Laguna ONhE, se realiza un análisis de colorimetría fotográfica del disco óptico, que ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico precoz y la estadificación del glaucoma.

- **Tonometría de Goldmann**

En nuestro caso, la medida de la presión intraocular (PIO) es una de las pruebas más importantes de todo el protocolo. Una presión ocular elevada, que suele ser uno de los principales síntomas del glaucoma, puede ser signo de que la enfermedad no está bien controlada pudiendo causar daños estructurales/funcionales en determinadas partes del ojo.

La toma de PIO se realizará mediante la técnica de tonometría por aplanación. En dicha técnica, se mide la fuerza necesaria para aplanar un área de 3.06-mm de diámetro de la córnea. La PIO será expresada en mm de Hg y es equivalente a la fuerza de aplanación en gramos multiplicado por 10. El

tonómetro realmente mide la fuerza de aplanación en gramos y al multiplicarlo por 10 es cuando obtenemos los mm Hg en los que anotamos la presión intraocular.

Este método, es uno de los más utilizados y con frecuencia es denominado como tonometría de Goldman. Para realizarlo, requiere de gotas anestésicas y de fluoresceína.

- **Paquimetría**

Prueba sencilla e indolora, que nos permite evaluar el espesor corneal.

Nos aporta un dato muy importante en pacientes con Glaucoma, ya que la presión intraocular que se toma mediante la tonometría de Goldman, posteriormente tiene que ser ajustada dependiendo del valor corneal.

Si queremos conocer el valor real de la presión intraocular de un determinado paciente es obligatorio conocer el espesor corneal, es decir es necesaria una paquimetría en todo paciente con glaucoma o sospecha de él.

Se utiliza el paquímetro ultrasónico Ocuscan, para realizar la medida, siendo necesario instilar una gota de anestésico tópico justo antes de acercarse la sonda que permite tomar los diferentes valores de espesor corneal.

- **Campo visual**

A todos los pacientes se les realiza una campimetría visual. Entendemos por campo visual (CV), la porción del espacio que es capaz de captar el ojo inmóvil en un momento dado.

Se realiza mediante el campímetro Humphrey, de Zeiss, ya que es considerado el gold estándar en la exploración del CV. Consta de una cúpula sobre la que proyecta estímulos luminosos de diferentes intensidades. Podemos elegir el tipo de estímulo empleado, aunque el estímulo blanco sobre fondo blanco que es el más común y es el que se utiliza.

El protocolo que se hace para pacientes en seguimiento de glaucoma es el protocolo de umbral completo 24-2, el cual examina los 24 grados centrales mediante 54 puntos.

- **Cuestionario VFQ 25^{21,22}**

El Cuestionario VFQ 25 (Visual Function Questionnaire) es un cuestionario genérico para determinar el impacto de las patologías oculares en la calidad de vida, en este caso utilizado para pacientes glaucomatosos.

Cuenta con 25 preguntas, las cuales podemos dividir en:

- Visión General
- Dolor Ocular
- Visión de Cerca
- Visión Lejana
- Limitación en la visión Periférica
- Limitación en la función Social
- Salud Mental
- Dificultades para las actividades diarias
- Dependencia
- Conducción
- Visión cromática

Como resultados obtenemos igualmente una escala con valores de 0-100 donde, en este caso, la menor puntuación supone una mayor sintomatología.

Calendario de visitas:**A) VISITA BASAL:**

Visita de reclutamiento (visita 1) en consultas de Glaucoma de Hospital Universitario Miguel Servet. Se realizará una historia oftalmológica y médica general al paciente. Sólo se escogerá a los pacientes y controles que cumplan los criterios de inclusión, previo consentimiento. En esta visita se realizarán las siguientes pruebas anteriormente descritas en el orden siguiente:

- Campo visual (estrategia SITA-STANDARD 24.2), excepto si tuvieran campo visual previo de menos de 3 meses.
- Exploración mediante biomicroscopía anterior y toma de presión intraocular.
- Paquimetría.
- Midriasis farmacológica para exploración del fondo de ojo mediante oftalmoscopio.
- Adquisiciones con OCT Spectralis (Protocolos CFNR, Retina Dense y BMO) y Triton (Protocolo mixto de examen de mácula y nervio óptico).
- Fotografía de fondo de ojo con Cámara Horus.
- Cuestionario autoadministrado de calidad de vida VFQ-25.

Visita 2 (Unidad de Función Visual Hospital Nuestra Señora de Gracia): En esta visita se realizarán las siguientes pruebas anteriormente descritas en el orden siguiente:

- Agudeza Visual con su mejor corrección (refracción)
- Medida de sensibilidad al contraste con test Pelli-Robson y CSV-1000E.
- Calidad de imagen en retina, scattering y calidad lagrimal (OQAS)

B) VISITAS DE SEGUIMIENTO (6, 12, 18 y 24 MESES)

Se ofrecerá a algunos de los participantes la opción de realizar 4 visitas posteriores a la visita de reclutamiento separadas a intervalos aproximados de 6 meses (± 1 mes). En estas visitas, se seleccionará un conjunto de tests diagnósticos que un primer análisis transversal de los datos obtenidos en la visita inicial, muestren mejor rentabilidad diagnóstica. Las exploraciones sucesivas a los 6, 12, 18 y 24 meses se harán en una única visita, con una duración aproximada de 45-60 minutos. En el caso de los pacientes seguidos en la Unidad de Glaucoma, se aprovechará la fecha de la revisión programada en las Consultas de la Unidad de Glaucoma del HUMS (ya que los test empleados en el estudio, son los mismos que se utilizan en la práctica clínica diaria). **En cualquier momento el paciente/control podrá declinar continuar las visitas de seguimiento dentro del protocolo de estudio.**

6. Selección de los sujetos.

La población del estudio consta de pacientes que presenten un diagnóstico de glaucoma crónico simple o de hipertensión ocular de carácter bilateral; o bien sujetos sanos sin enfermedades oftalmológicas ni sistémicas con repercusión ocular.

Todos los individuos del estudio serán seleccionados de entre los pacientes de la sección de glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet. Todos ellos firmarán un consentimiento informado para ser incluidos en este estudio.

Criterios de inclusión y exclusión.**Criterios de inclusión:**

1. Personas de ambos sexos mayores de 18 años de edad para otorgar el consentimiento legal.
2. Presencia de glaucoma crónico simple (incluyendo pseudoexfoliativos, pigmentarios o normotensivos) o bien hipertensión ocular bilateral, en el caso de los pacientes; y ausencia de enfermedades oftalmológicas o sistémicas con repercusión ocular, en el caso de los controles.

3. Perimetría automatizada (campo visual) realizado en la misma visita o como máximo 3 meses antes.
4. Obtención de la firma del consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio.
5. Posibilidad de completar el curso del estudio y cumplir adecuadamente con las instrucciones que se le den.

Criterios de exclusión:

1. Enfermedad general (p. ej., hipertensión, diabetes) no controlada.
2. Falta de colaboración para realizar las pruebas.
3. Glaucomas de ángulo cerrado y glaucomas secundarios.
4. Cualquier enfermedad ocular activa (p. ej., uveítis, infecciones oculares o sequedad ocular intensa).
5. Enfermedades o situaciones oculares que contraindiquen la realización de las pruebas previstas.
6. Enfermedad o estado del paciente que, en opinión del investigador, aumente significativamente su riesgo, interfiera los resultados del estudio o dificulte notablemente la participación del enfermo en el estudio.
7. Malposiciones palpebrales.

Criterios diagnósticos para las patologías en estudio:

Se incluirán en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de glaucoma crónico simple, definido por una imagen del disco óptico compatible neuropatía óptica glaucomatosa en la exploración del fondo de ojo con lente de 78D o 90D (aumento de la excavación, muescas, etc) y/o defecto campimétrico congruente (defecto arcuato, escalón nasal, etc) que cumplan criterios de inclusión/exclusión. La hipertensión ocular se definirá como la presencia de una presión intraocular por encima de 21 mm Hg en ausencia de defectos en nervio óptico y/o campo visual compatibles con glaucoma.

Número de sujetos previstos

Se estima un reclutamiento inicial de 200 pacientes (400 ojos) y 100 controles (200 ojos). De ellos, se calcula que a 100 pacientes y 50 controles se les hará el estudio longitudinal (seguimiento de 2 años).

Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos

Los pacientes que lo deseen serán retirados si no desean realizar alguna de las pruebas del estudio. Hay que tener presente que muchas de las pruebas forman parte de la rutina clínica diaria en la consulta de glaucoma, por lo que se les explicará lo que es necesario para su adecuado seguimiento.

Duración aproximada del periodo de reclutamiento.

24 meses.

Duración aproximada del estudio.

48 meses (24 meses para el reclutamiento y 24 meses para el seguimiento).

7. Descripción del tratamiento.

No aplicable.

8. Acontecimientos adversos.

Ningunas de estas exploraciones ha mostrado ningún efecto adverso. En cuanto a los colirios utilizados son: Fluotest® (2,5 mg/ml Fluoresceína sódica + 4 mg/ml Oxibuprocaina hidrocloreto) y colirio de Tropicamida (para la midriasis). Los colirios utilizados pueden provocar una irritación ocular pasajera. Muy raramente puede aparecer una reacción hiperalérgica corneal con queratitis epitelial difusa. En el caso de la Tropicamida, que sirve para la midriasis pupilar (necesaria para una correcta exploración del fondo de ojo), se administrará siempre previo examen en lámpara de hendidura de la amplitud de la cámara anterior. La duración aproximada de la midriasis farmacológica es de unas 4-5 horas. Tanto el Fluotest como la Tropicamida, son colirios muy frecuentemente usados en la práctica clínica diaria.

9. Aspectos éticos.

Consideraciones generales.

Este estudio se acoge a las recomendaciones de buena práctica clínica y normativa legal al respecto.

Información que será proporcionada a los sujetos y tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo

Para ver el modelo de información a proporcionar a los sujetos y el tipo de consentimiento informado ver anexo correspondiente.

Todos los pacientes serán verbalmente informados durante la visita de inclusión en el estudio por uno de los investigadores.

Especificar quiénes tendrán acceso a los datos de los voluntarios en aras de garantizar su confidencialidad.

Tendrá acceso el investigador principal, el promotor, el comité de ética y las autoridades sanitarias correspondientes. Se guardarán todas las medidas necesarias para que los pacientes no sean identificados y las medidas de confidencialidad en todo caso se cumplirán con la ley orgánica sobre protección de datos de carácter personal (Ley 15/99).

10. Consideraciones prácticas.

Suministro de las muestras.

No aplicable.

11. Análisis estadístico.

Todos los test estadísticos se llevarán a cabo utilizando el programa SPSS versión 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) y el MedCalc versión 7.3.

Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se evaluará la distribución de las distintas variables cuantitativas de estudio, para utilizar test paramétricos en caso de distribución normal y test no paramétricos en caso de distribución no normal.

Las variables cuantitativas se expresarán mediante sus correspondientes medias y desviación estándar (DE). La mediana y el rango intercuartil se utilizará para describir las variables con distribución no normal.

Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo para todas las comparaciones.

El efecto de comparaciones múltiples se compensará utilizando el test a posteriori de Bonferroni.

12. Bibliografía.

1. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135-146.
2. Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, et al. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:258-263.
3. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 2004;138:218-225.
4. Mantyjarvi M, Laitinen T. Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test. *J Cataract Refract Surg*.2001;27:261-266.
5. Pomerance GN, Evans DW. Test-retest reliability of the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.1994;35:3357-3361.
6. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4646-4651.
7. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-2314.
8. Huang JY, Pekmezci M, Mesiwala N, et al. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner layer thickness in glaucoma diagnosis with Fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20:84-97.
9. Cho JW, Sung KR, Lee S, et al. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6401-6407.
10. Wang M, Hood DC, Cho JS, et al. Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009;127:875-881.
11. Raza AS, Cho J, de Moraes CG, et al. Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1529-1536.
12. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990;300:5-25.
13. Zeimer R, Arsani S, Zou S, et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998;105(2):224-231.
14. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology* 2012;119:1151-1158.
15. Nouri-Mahdavi K, Nowroozizadeh S, Nassiri N, et al. Macular ganglion cell/inner plexiform layer measurements by spectral domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer measurements. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1297-1307.
16. Kotowsky J, Folio LS, Wollstein G, et al. Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *Br J Ophthalmol* 2012;96(11):1420-1425.

17. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. [The parapapillary region of normal and glaucomatous eyes.I. Planimetric values of 312 glaucoma and 125 normal eyes]. *Klin Monatsbl Augenh* 1998;193(1):52-61.
18. Kim JH, Lee HS, Kim NR, et al. Relationship between visual acuity and retinal structures measured by spectral domain optical coherence tomography in patients with open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):4801-4811.
19. Kobayashi W, Kunikata H, Omodaka K, et al. Correlation of papillomacular nerve fiber bundle thickness with central visual function in open-angle glaucoma. *J Ophthalmol* 2015;2015:460918.
20. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, et al. Influences of the inner retinal sublayers and analytical areas in macular scans by spectral-domain OCT on the diagnostic ability of early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7479-7485.
21. Hu CX, Zangalli C, Hsieh M, Gupta L, Williams AL, Richman J, et al. What do patients with glaucoma see? Visual symptoms reported by patients with glaucoma. *Am J Med Sci*. 2014;348(5):403-409.
22. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, Janz NK, Klein R, Owsley C, et al. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(2):227-233.

Presupuesto económico del estudio.

No existe.

Anexo I. Información al Paciente**Título del estudio:**

“Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma”.

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar a su deseo de participar en el estudio. Si su médico cree que es mejor para usted, podrá retirarlo del estudio con o sin su consentimiento.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO.

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial en la que se produce una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina. Es la cuarta causa de ceguera legal irreversible en el mundo y, en particular, la segunda causa de pérdida visual en mayores de 40 años en el mundo occidental. El incremento de la presión intraocular es el principal factor de riesgo para desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa. Algunos individuos pueden tolerar presiones oculares elevadas sin aparecer pérdida de fibras nerviosas de la retina, por lo que la sola presencia de una presión intraocular elevada, no es suficiente para confirmar un diagnóstico de glaucoma.

La presencia de hipertensión ocular ya implica un factor de riesgo y un signo de sospecha. Asumiendo que un diagnóstico precoz resultaría fundamental para iniciar el tratamiento y evitar la progresión del daño sobre el campo visual; con este estudio pretendemos investigar nuevos métodos diagnósticos que nos ayuden a detectar más tempranamente la enfermedad; comprender mejor su repercusión en la calidad de vida y determinar la progresión del daño en los casos ya diagnosticados.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Si tiene interés en participar en el estudio, durante la primera visita se recogerá información sobre su historia clínica / oftalmológica, medicación que utiliza, e información personal, para asegurar que cumple unos criterios específicos.

Si cumple los requisitos del estudio, las pruebas se realizarán en

- Una primera visita (basal) que se dividirá en dos partes (pudiendo realizar la segunda parte en función de su disponibilidad).
 - o En la primera parte de la visita basal, que se llevará a cabo en las consultas de Oftalmología de la Unidad de Glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet, se realizará una exploración estructural mediante diferentes aparatos, del estado de su disco óptico y un cuestionario de calidad de vida. Son exploraciones que forman parte de la práctica clínica diaria dentro de la consulta de Oftalmología. Se requiere la dilatación pupilar para poder realizar la exploración del fondo de ojo. La duración estimada es de unos 45 minutos.
 - o En la segunda parte de la visita basal, que se realizará en la Unidad de Función Visual del Hospital Nuestra S^a de Gracia, se realizará un estudio de su función visual, es decir, no la cantidad, si no la calidad con la que aprecia las imágenes. La duración estimada es de unos 45 minutos.
- Posteriormente y si usted está de acuerdo, es posible que se contacte con usted de nuevo (bien sea por carta o mediante llamada telefónica) para realizar 4 visitas más de seguimiento (a intervalos aproximados de 6 meses, hasta completar los 2 años). En estas visitas de seguimiento (que se llevarán a cabo en las consultas de Oftalmología de la Unidad de Glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet); se repetirán algunas de las pruebas de la

17

visita basal, y la duración estimada será de unos 45-60 minutos de duración. Si por motivos personales no pudiera acudir a las visitas de seguimiento o no estuviera interesado en realizarlas, rogamos nos los haga saber. En caso de ser paciente de la Unidad de Glaucoma, se pueden hacer coincidir las visitas de seguimiento con sus revisiones rutinarias en la Unidad (ya que muchas de las pruebas se utilizan ya en el seguimiento de la enfermedad). ***Es posible participar sólo en la visita basal y no en las visitas de seguimiento si así lo prefiere***

EFFECTOS SECUNDARIOS/ RIESGOS.

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar.

No existen problemas descritos en la realización de estas pruebas.

Los colirios utilizados pueden provocar una irritación ocular pasajera. Muy raramente puede aparecer una reacción alérgica.

RIESGOS IMPREVISTOS

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

CONFIDENCIALIDAD

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

CONTACTO CON EL INVESTIGADOR

En caso de necesidad, podrá contactar con el investigador (Dr Polo/ Dra Bambó) a través del número de teléfono del Hospital Universitario Miguel Servet: 976 76 55 00 (especificando alguna de las siguientes extensiones: 1091, 1092, 1093 o bien 1099).

Anexo II. Información al Control Sano

Título del estudio:

“Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma”.

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar a su deseo de participar en el estudio. Si su médico cree que es mejor para usted, podrá retirarlo del estudio con o sin su consentimiento.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO.

Estamos realizando un estudio sobre el glaucoma y le requerimos su participación como **control sano, es decir, no afectado por la enfermedad**. El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial en la que se produce una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina. Es la cuarta causa de ceguera legal irreversible en el mundo y, en particular, la segunda causa de pérdida visual en mayores de 40 años en el mundo occidental. El incremento de la presión intraocular es el principal factor de riesgo para desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa.

Asumiendo que un diagnóstico precoz resulta fundamental para iniciar el tratamiento y evitar la progresión del daño sobre el campo visual; con este estudio pretendemos investigar nuevos métodos diagnósticos que nos ayuden a detectar más tempranamente la enfermedad; comprender mejor su repercusión en la calidad de vida y determinar la progresión del daño en los casos ya diagnosticados. Para ello, necesitamos estudiar las mismas variables en sujetos no afectados de la enfermedad, como es su caso, para poder establecer los rangos de normalidad y establecer comparaciones.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Si tiene interés en participar en el estudio, durante la primera visita se recogerá información sobre su historia clínica / oftalmológica, medicación que utiliza, e información personal, para asegurar que cumple unos criterios específicos.

Si cumple los requisitos del estudio, las pruebas se realizarán en

- Una primera visita (basal) que se dividirá en dos partes (pudiendo realizar la segunda parte en función de su disponibilidad).
 - o En la primera parte de la visita basal, que se llevará a cabo en las consultas de Oftalmología de la Unidad de Glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet, se realizará una exploración estructural mediante diferentes aparatos, del estado de su disco óptico y un cuestionario de calidad de vida. Son exploraciones que forman parte de la práctica clínica diaria dentro de la consulta de Oftalmología. Se requiere la dilatación pupilar para poder realizar la exploración del fondo de ojo. La duración estimada es de unos 45 minutos.
 - o En la segunda parte de la visita basal, que se realizará en la Unidad de Función Visual del Hospital Nuestra S^a de Gracia, se realizará un estudio de su función visual, es decir, no la cantidad, si no la calidad con la que aprecia las imágenes. La duración estimada es de unos 45 minutos.
- Posteriormente y si usted está de acuerdo, es posible que se contacte con usted de nuevo (bien sea por carta o mediante llamada telefónica) para realizar 4 visitas más de seguimiento (a

intervalos aproximados de 6 meses, hasta completar los 2 años). En estas visitas de seguimiento (que se llevarán a cabo en las consultas de Oftalmología de la Unidad de Glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet); se repetirán algunas de las pruebas de la visita basal, y la duración estimada será de unos 45-60 minutos de duración. Si por motivos personales no pudiera acudir a las visitas de seguimiento o no estuviera interesado en realizarlas, rogamos nos los haga saber. ***Es posible participar sólo en la visita basal y no hacer las visitas de seguimiento si así lo prefiere.***

EFFECTOS SECUNDARIOS/ RIESGOS.

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar.

No existen problemas descritos en la realización de estas pruebas.

Los colirios utilizados pueden provocar una irritación ocular pasajera. Muy raramente puede aparecer una reacción alérgica.

RIESGOS IMPREVISTOS

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

CONFIDENCIALIDAD

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

CONTACTO CON EL INVESTIGADOR

En caso de necesidad, podrá contactar con el investigador (Dr Polo/ Dra Bambó) a través del siguiente número de teléfono: 976 76 55 00 (especificando alguna de las siguientes extensiones: 1091, 1092, 1093 o bien 1099).

Anexo III. Consentimiento informado.

Título del estudio: “Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma”.

Yo:
(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1° Cuando quiera*
- 2° Sin tener que dar explicaciones*
- 3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos*

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI16/0200

14 de septiembre de 2016

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

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/09/2016, Acta Nº 15/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Nuevos métodos diagnósticos para la detección y seguimiento del glaucoma

Investigador Principal: Vicente Polo Llorens. HU Miguel Servet

Versión protocolo: v. 2.0, agosto/2016

Versión documento de información y consentimiento al participante: v2.0, agosto/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos y los documentos para solicitar el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 14 de septiembre de 2016

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 4:

Clasificación del Glaucoma según el sistema de Hodapp-Parrish-Anderson, dividiendo la patología en pacientes con defectos leves, moderados o severos.

Early defect	Moderatedefect	Severe defect
<p>Mean deviation between 0 and -6 dB.</p> <p>Fewer than 25% of the points (18) below the 5% level and fewer than 10 points below the 1% level in the pattern deviation plot.</p> <p>All points in the central 5° with a sensitivity \geq 15 dB.</p>	<p>Mean deviation between -6 and -12 dB.</p> <p>Fewer than 50% of the points (37) depressed below the 5% level and fewer than 20 points depressed below the 1% level in the pattern deviation plot.</p> <p>No points in the central 5° with a sensitivity of 0 dB.</p> <p>No more than one hemifield having a point with sensitivity of < 15 dB within 5° of fixation.</p>	<p>Mean deviation < -12 dB.</p> <p>More than 50% of the points (37) below the 5% level and fewer than 20 points below the 1% level in the pattern deviation plot.</p> <p>At least one point in the central 5° with a sensitivity of 0 Db.</p> <p>Points within the central 5° with sensitivity < 15 dB in both hemifields.</p>

dB: Decibelios

