



---

Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA  
VISIÓN

TESIS DOCTORAL:

**Desarrollo de una fórmula predictora del  
glaucoma a partir de la perimetría FDT  
Matrix y OCT aplicable en atención  
primaria**

Presentada por Ángela Morejón Arranz para  
optar al grado de  
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Dr. Fernando Ussa Herrera  
Dr. Raúl Martín Herranz





## AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVA)

D. FERNANDO USSA HERRERA, con D.N.I. nº 71316906-R , profesor asociado del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia e investigador del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid (IOBA) con dirección: Paseo de Belén 17, 47011 Valladolid; y dirección de e-mail: ussa@ioba.med.uva.es; y D. RAÚL MARTÍN HERRANZ, con D.N.I. nº 50447910-D, profesor titular del Departamento de Física Teórica, Atómica y Óptica e investigador del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid (IOBA) con dirección: Paseo de Belén 17, 47011 Valladolid; y dirección de e-mail: raul@ioba.med.uva.es; como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Desarrollo de una fórmula predictora del glaucoma a partir de la perimetría FDT Matrix y OCT aplicable en atención primaria” realizada por D<sup>a</sup> Ángela Morejón Arranz, alumna del Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión impartido por el IOBA,

**Autorizan** su presentación, considerando que es APTA para su defensa

Valladolid, 8 de Mayo de 2019

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: Dr. Fernando Ussa Herrera

Fdo.: Dr. Raúl Martín Herranz

SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



## **Resumen del Curriculum Vitae**

### ***Formación académica:***

- Diplomatura en Óptica y Optometría en la Universidad de Valladolid años 2004 a 2007.
- Máster en Investigación en Ciencias de la Visión (Posgrado Oficial de la Uva, 120 créditos ECTS) en la Universidad de Valladolid años 2007 a 2009. Calificación del Trabajo de Fin de Máster: Matrícula de Honor.
- Doctorado en Ciencias de la Visión RD 1393/2007 en la Universidad de Valladolid años 2013 a 2017.
- Continuación del Doctorado en Ciencias de la Visión RD 99/2011 en la Universidad de Valladolid años 2017 hasta la actualidad.
- Máster en Últimos Avances en Terapia Visual en la Universidad de Valencia años 2018 hasta la actualidad.
- Formación continuada en Optometría y Contactología acreditada años 2007 hasta la actualidad.

### ***Experiencia profesional:***

- Óptico-optometrista en el área clínica del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid a tiempo completo desde el año 2009 hasta la actualidad.

### ***Experiencia docente:***

- Colaboradora Honorífica adscrita al Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Universidad de Valladolid años 2007 a 2013.

- Profesora Asociada del Departamento de Física Atómica, Teórica y Óptica de la Universidad de Valladolid años 2013 a 2017.
- Tutora de prácticas en empresa para el Grado de Óptica y Optometría de la Universidad de Valladolid años 2009 hasta la actualidad.
- Colaboración docente en másteres impartidos por el IOBA años 2009 hasta la actualidad.

***Experiencia investigadora:***

- Actualmente Investigadora colaboradora en siete Ensayos Clínicos certificados, obteniendo la máxima calificación en la certificación para tareas desarrolladas por el Óptico-Optometrista para cada uno de ellos.
- Publicación de dos capítulos en libros.
- Veinticinco comunicaciones científicas en Congresos Internacionales.
- Seis publicaciones de artículos científicos en revistas nacionales e internacionales.
  - Publicación científica de la tesis doctoral: **Morejon A**, Mayo-Iscar A, Martin R, Ussa F. Development of a new algorithm based on FDT Matrix perimetry and SD-OCT to improve early glaucoma detection in primary care. Clin Ophthalmol 2018 Dec 27; 13:33-42. doi: 10.2147/OPHTH.S177581.
- Tesis acreditada por la Comisión de Control de Calidad y Evaluación de OFTARED
  - RETICS RD16/0008 Enfermedades oculares: "Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares."

*A mi familia,*



## AGRADECIMIENTOS

Cuando echo la vista atrás y pienso en el camino recorrido durante esta gran aventura no puedo evitar sentir emoción y gratitud, pues la tesis doctoral no sólo es una carrera de fondo a nivel académico y profesional, sino que también, es la mayor etapa de maduración personal que he vivido hasta el momento.

Toda gran historia tiene un principio, y merece la pena hacer mención a éste. Cuando decides emprender este camino y te matriculas en la escuela de doctorado, puedes elegir dos modalidades para realizar la tesis doctoral, a tiempo completo o a tiempo parcial. Yo, sin embargo, al igual que muchos de mis compañeros, escogí la “loca” modalidad que nadie te dice que existe, la modalidad de “a tiempo libre”. Este trabajo va especialmente dedicado a todas estas personas que forman parte de mi vida, y a las que a veces no he podido dedicar tanto tiempo como hubiera querido pues en mayor o menor medida todos habéis aportado un granito de arena personal o profesional para que saliera a delante, espero ahora estar a la altura.

Respecto a la parte profesional y por su puesto humana también, tengo que decir que llevar a cabo este proyecto no hubiera sido posible sin la ayuda de mis directores, Dr. Fernando Ussa y Dr. Raúl Martín. Gracias a los dos por aceptarme y por haber tenido la virtud de saber dirigir y enfocar este trabajo, e ir puliéndolo hasta llegar a este punto.

Fernando, no podría haber tenido mejor suerte contigo. No has sido sólo un director, has sido un compañero, un amigo en el que apoyarme. Gracias por haber compartido conmigo tu conocimiento y tu consejo, gracias por enseñarme a ser paciente, por detenerme cuando debías y reconducirme, y sobre todo, por emocionarte con mis avances e impulsarme cuando he estado preparada.

Raúl, mi aventura en el IOBA comenzó gracias a ti. Me conociste siendo una “cría” y aun así creíste en mí, siempre te he admirado y llegar hasta aquí de tu mano es un gran orgullo. Tengo que darte las gracias por los buenos momentos vividos y también por los menos buenos, pues, aunque no lo creas, has sembrado en mí las ganas de superación constante, y gracias a ti ahora soy una persona más fuerte.

Sin duda alguna, el reconocimiento más especial de este trabajo es para Agustín Mayo. No creo que pueda encontrar nunca palabras suficientes para agradecerte lo que has hecho por mí. Me has ayudado altruistamente desde que me inicié en el mundo de la investigación, has sido paciente explicándome siempre mis dudas estadísticas tantas veces como fuera necesario y hasta me has atendido a horas intempestivas. Te estaré eternamente agradecida.

Tengo la gran suerte de pertenecer a una institución llena de grandes profesionales que por su puesto también merecen reconocimiento. En primer lugar, al Prof. José Carlos Pastor, haber “crecido” a su lado es un gran orgullo. Gracias por inculcar en toda la gente que tiene alrededor el importante papel que desempeñamos. Al actual director del IOBA el Prof. Miguel Maldonado, por su implicación y empeño en que las cosas funcionen y sobre todo por haber

sido un amigo durante todos estos años. Gracias también a la Dra. Yolanda Diebold y al Dr. Alberto López por vuestra ayuda y orientación cuando la he necesitado.

Pero como dije al principio, es vital reconocer el trabajo de los que están “detrás”, esos “cámaras, realizadores, regidores, productores, etc” pues vuestro trabajo a lo largo de todos estos años es lo que da sentido a todo.

Mamá y papá, sois el espejo en el que mirarme, sois el ejemplo perfecto de compromiso, fuerza y constancia. Y esto son cosas que he debido tener muy presentes a lo largo de esta etapa. Papá a ti te debo la pasión, la pasión para mirar de frente mis objetivos, e ilusionarme con ellos. Hace falta pasión y saber estar para no perder la constancia, y si encima tienes un corazón de oro, tienes clave del éxito. En esto tu eres mi maestro y yo aún sigo aprendiendo de ti, pero siempre de tu mano, pues si algo tengo claro, es que a tu lado “nunca caminaré sola”. Mamá contigo no sé ni por dónde empezar, no tendría páginas suficientes para estar a la altura de lo que te mereces, sólo con mirarme sabes lo que necesito sin tener que pronunciar una palabra. Eres capaz de relativizar los problemas y argumentar diferentes soluciones en sólo un minuto, y dejarme siempre la libertad suficiente para decidir. Has sufrido y te has alegrado por mi como si las dos fuéramos una, por eso a ti te debo la fuerza, las ganas de seguir, de levantarme y de jamás hincar la rodilla. Gracias por tu gran ejemplo de valentía.

Lucía y Jaime, sois mi mayor regalo. La intensidad y alegría que os caracteriza me abre los ojos cada día ante infinitos puntos de vista. A pesar de vuestra corta edad me habéis demostrado siempre madurez y lealtad, pues a

vuestro lado las preocupaciones se diluyen en un instante. Como hermana mayor, esta tesis va especialmente dedicada a vosotros dos, espero que este ejemplo os ayude a perseguir vuestros sueños, pues merece la pena luchar para conseguirlos por muchas dificultades que se encuentren en el camino. Disculpad también mis errores y por favor aprended de ellos. Gracias también a mi tía Alison, por ser un ejemplo a seguir desde que era niña y por haber sido mi confidente en tantas ocasiones.

Gracias a mis abuelos Inés, Tasito, Tere y Baldomero por su maravilloso ejemplo de humildad y superación. Espero que os podáis sentir orgullosos.

A mi segunda familia, por quererme como si llevara toda la vida con vosotros. Raquel, gracias por mostrarme siempre la belleza de la perfección. Carlos, contigo he aprendido que la bondad no tiene límites. Rous, mi segunda madre, gracias por hacerme sentir valiosa y admirarme y Dámaso gracias por tus grandes consejos y en especial por hacerme ver que “trenes pasan todos los días”. Gracias a los cuatro.

Una persona a la que tengo mucho cariño siempre presumía del gran valor que tiene la parte humana del IOBA, ¡y qué razón tenía! Tener una buena relación con tus compañeros de trabajo es una gran suerte, pero sentir que te cuidan y se preocupan por ti cada día es algo increíble. Me hacéis sentir enormemente afortunada, y como muchas veces os he dicho sois mi familia cuando estoy fuera de casa. Gracias por haberme apoyado en esta etapa y sobre todo gracias por haber colaborado a que el camino fuera más fácil. Gracias especialmente a mis amigas del “IOBA shore” y a tí Lourdes “mi

hermana del IOBA” por hacerme parte de tu mundo desde el principio y por tu apoyo incondicional.

José Alberto, no sé qué sería de mi sin ti. Gracias por haber sabido siempre relativizar los problemas, por haber creído en mi desde el principio y haberme animado siempre a seguir y sobre todo por la inmensa ayuda prestada a lo largo de toda esta etapa. Espero algún día poder corresponderte.

Alejandro, ya te lo dije una vez, y ahora tengo la suerte de poder aprovechar esta ocasión para dejarlo por escrito. Eres tan único como una estrella fugaz, tienes la virtud de encontrar la palabra exacta para cada momento y llenar nuestras vidas de magia y alegría. Gracias por todo lo bueno que me sigues aportando.

Gracias a mis queridas “ranas”, Paloma, Marina, Naiara, Sofi y Girbés por vuestro apoyo y vuestros buenos consejos y por supuesto, por haber aportado tan maravillosos “respectivos”. Gracias a China y Ferda, por haber estado siempre ahí, por haber conseguido congelar el paso del tiempo. Gracias también a Sara y Alberto, mis magníficos compañeros de aventuras optométricas y tantas anécdotas vividas.

Aunque suene realmente extraño y fuera de lo común en una tesis doctoral, me gustaría expresar por escrito mi agradecimiento a mi gran ídolo Rafa Nadal, pues desde hace años es el ejemplo de superación en el que me fijo, y gracias a él he aprendido que rendirse no es una opción.

Y al final de esta etapa, te veo a tí Ana, igual que al principio e igual que cada día en el largo camino de la vida. Tu preciosa sonrisa denota orgullo ante cada paso que he dado y sin embargo si hoy estoy aquí es gracias a ti. Sin tu

ayuda nunca hubiera podido terminar. Gracias por ser los brazos que me han sostenido cuando me he tambaleado, la mano que me ha levantado cuando me he caído y el hombro en el que me he consolado cuando he llorado. Gracias por creer en mí cuando ni yo misma creía y sobre todo, por haber sabido ser firme y diligente para transmitirme la fuerza necesaria para retomar el camino. Gracias por aportarle a la vida la suavidad que necesito.

*Ángela Morejón Arranz*

*Julio de 2019*

# Prefacio

## Tesis Doctoral

---

*“Desarrollo de una fórmula predictora del glaucoma a partir de la perimetría FDT Matrix y OCT aplicable en atención primaria”*

## Prefacio

# ÍNDICE

Prefacio .....	1
ÍNDICE .....	3
RESUMEN .....	7
ABREVIATURAS.....	11
LISTADO DE TABLAS .....	15
LISTADO DE FIGURAS .....	19
Introducción.....	23
1.1 JUSTIFICACIÓN .....	25
1.2 HIPÓTESIS .....	31
1.3 OBJETIVOS .....	33
1.4 ESTADO ACTUAL .....	35
del tema .....	35
1.4.1. Neuropatía Óptica Glaucomatosa. GENERALIDADES .....	35
1.4.1.1 Concepto .....	35
1.4.1.2 Epidemiología.....	36
1.4.2 Clasificación del glaucoma .....	38
1.4.2.1 Glaucoma congénito primario o infantil.....	38
1.4.2.2 Glaucoma por cierre angular primario.....	39
1.4.2.3 Glaucoma por cierre angular secundario .....	39
1.4.2.4 Glaucomas primarios de ángulo abierto (GPAA) .....	40
1.4.2.5 Glaucomas secundarios de ángulo abierto (GSAA) .....	41
1.4.3 Métodos diagnósticos en glaucoma I.....	44
1.4.3.1 Tonometría .....	44
1.4.3.2 Gonioscopía .....	47

1.4.4 Métodos diagnósticos en glaucoma II: Pruebas estructurales. ....	48
1.4.4.1 Evaluación de la cabeza del NO .....	48
1.4.4.2 Láser Confocal de Barrido o Tomografía Retiniana de Heidelberg (HRT) .....	51
1.4.4.3 Polarimetría de escáner láser (GDX) .....	55
1.4.4.4 Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	57
1.4.5 Métodos diagnósticos en glaucoma III: Pruebas funcionales.....	63
1.4.5.1 Tipos de estrategias para la exploración del CV .....	66
1.4.5.2 Interpretación de campimetrías computerizadas .....	70
1.4.5.3 Perimetría FDT .....	74
<b>Pacientes, material y método .....</b>	<b>81</b>
<b>2.1 METODOLOGÍA.....</b>	<b>83</b>
2.1.1 Diseño .....	83
2.1.2 Pacientes .....	83
2.1.3 Criterios de inclusión .....	84
2.1.4 Criterios de exclusión .....	85
2.1.5 Criterios para abandonar el estudio .....	86
2.1.6 Criterios para la clasificación de los pacientes.....	86
2.1.7 Instrumentación.....	87
2.1.7.1 Anamnesis.....	87
2.1.7.2 Medida de AV .....	88
2.1.7.3 Refracción objetiva y subjetiva.....	88
2.1.7.4 Pruebas funcionales.....	88
2.1.7.5 Pruebas estructurales .....	89
2.1.7.6 Exploración oftalmológica .....	90
2.1.8 Procedimiento .....	91
2.1.9 Recogida de datos .....	92
2.1.9.1 Recogida de resultados del FDT Matrix.....	93
2.1.9.2 Recogida de resultados de la OCT 3D-2000 y OCT Stratus .....	98
2.1.9.3 Correlación entre FDT Matrix y ambas OCTs.....	99
2.1.10 Análisis estadístico .....	104

<b>Resultados</b> .....	107
<b>3.1 RESULTADOS</b> .....	109
3.1.1 Descripción de la muestra .....	109
3.1.2 Análisis por zonas del mapa DEP del FDT Matrix .....	111
3.1.3 Evaluación de la CFN mediante OCT TD y SD.....	117
3.1.3.1 Correlación entre ambas tecnologías OCT.....	124
3.1.4 Correlación entre daño estructural y funcional.....	133
3.1.4.1 Acuerdo entre OCT-TD y FDT Matrix .....	133
3.1.4.2 Acuerdo entre OCT-SD y FDT Matrix .....	140
3.1.5 Desarrollo de reglas predictivas para la detección precoz del glaucoma con FDT Matrix y OCT .....	147
3.1.5.1 Reglas predictivas basadas en el mapa DEP del FDT Matrix .....	152
3.1.5.2 Reglas predictivas basadas en el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT Stratus.....	156
3.1.5.3 Reglas predictivas basadas en el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT 3D 2000 .....	161
3.1.5.4 Reglas predictivas basadas en factores del FDT Matrix.....	166
3.1.5.5 Regla predictiva basada en factores del FDT Matrix junto con factores de la OCT TD Stratus.....	171
3.1.5.6 Regla predictiva basada en factores del FDT Matrix junto con factores de la OCT SD 3D 2000 .....	173
<b>Discusión</b> .....	179
<b>4.1 DISCUSIÓN</b> .....	181
4.1.1 Diseño del estudio .....	182
4.1.2 Características demográficas de la muestra .....	182
4.1.3 Instrumentación.....	183
4.1.3.1 Pruebas funcionales.....	184
4.1.3.2 Pruebas estructurales .....	185
4.1.4 Metodología empleada .....	186
4.1.5 Resultados obtenidos .....	187
4.1.5.1 Análisis de la perimetría FDT Matrix .....	187
4.1.5.2 Acuerdo entre OCT TD y SD para la medida de la CFN .....	192
4.1.5.3 Acuerdo entre OCT TD y SD con FDT Matrix.....	195

4.1.5.4 Reglas predictivas para la detección precoz.....	200
<b>Síntesis final</b> .....	205
5.1 CONCLUSIONES.....	207
5.2 RELEVANCIA CLÍNICA.....	209
y perspectivas de futuro .....	209
<b>Bibliografía</b> .....	213
6.1 BIBLIOGRAFÍA .....	215
<b>Anexos</b> .....	229
ANEXO I: Informe de aprobación del CEIC.....	231
ANEXO II: Hoja de información al sujeto y consentimiento informado .....	235
ANEXO III: Tabla de randomización para el orden de realización de la perimetria SAP y FDT Matrix.....	239

## Prefacio

# RESUMEN

El glaucoma es una enfermedad crónica, bilateral, asimétrica y degenerativa del nervio óptico (NO) que cursa con una pérdida progresiva de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFN), dando lugar a una pérdida irreversible del campo visual. Este tipo de neuropatía es la segunda causa de ceguera en el mundo y se estima que afecte a unos 79 millones de personas a partir del año 2020.

En los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías destinadas a la mejora de la detección precoz del glaucoma. Entre ellas se encuentra la perimetría basada en la tecnología de duplicación de frecuencia FDT Matrix, y la tomografía de coherencia óptica OCT. Existen dos tipos de OCT, la tecnología time domain (TD) y la tecnología spectral domain (SD) de aparición más reciente y con una mayor resolución axial.

A pesar de los numerosos estudios que abalan las robustas ventajas de estas tecnologías en la detección temprana del glaucoma, su uso no está del todo popularizado entre profesionales de atención primaria de la visión. Esto ocurre especialmente en el caso de la perimetría FDT Matrix, puesto que, a pesar de ser una técnica rápida y fiable, la interpretación de sus resultados

requiere un cierto grado de especialización, ya que no existe un criterio estandarizado que permita clasificar y gradar los defectos campimétricos encontrados.

Por este motivo, la presente tesis doctoral realiza un estudio exhaustivo tanto de la perimetría FDT Matrix y de las tecnologías OCT TD mediante OCT Stratus, y OCT SD mediante OCT 3D 2000, para crear finalmente un algoritmo que permita de una manera objetiva mejorar la detección precoz del glaucoma.

En el estudio se incluyeron un total de 306 ojos de 161 pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión y exclusión establecidos. Los pacientes fueron clasificados en los siguientes grupos de estudio en función de su diagnóstico y en base a las pautas de la European Glaucoma Society (EGS): Grupo I o Sanos, Grupo II o Sospechosos y Grupo III o NOG (neuropatía óptica glaucomatosa).

El estudio se llevó a cabo en dos visitas en las que se realizaron pruebas funcionales y estructurales entre las que destacan: la perimetría FDT Matrix con el programa de exploración N-30-F de estrategia umbral, la OCT Stratus con el programa “Fast RNFL Thickness (3:4)” y la OCT 3D 2000 con el programa “3D Disc”.

Para el análisis del mapa de desviación estándar del patrón (DEP) del FDT Matrix, a cada una de las 19 áreas que lo componen, se les asignó un valor entre 0 y 4 atendiendo a la profundidad del defecto. Dichas áreas se analizaron por separado y posteriormente en agrupaciones que dieron lugar a cinco cuadrantes y a tres índices globales. Estos resultados, junto con los

valores de los índices campimétricos DM (desviación media) y DSM (desviación estándar del modelo), fueron comparados entre grupos con el fin de identificar si existía alguna zona más susceptible de afectación temprana. Respecto a la CFN, se recogieron los datos expresados en  $\mu\text{m}$  correspondientes a los 4 cuadrantes y a los 12 husos horarios (HH). A estos 16 valores también se les asignó un valor cualitativo entre 0 y 2 que variaba en función de la probabilidad de normalidad asignada. Los valores recogidos se compararon entre los grupos de estudio y también entre ambas tecnologías OCT. Se calcularon también las correlaciones entre el daño estructural medido con FDT Matrix y con las dos tecnologías OCT.

Por otro lado, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) para las tres tecnologías de manera separada y se realizó un análisis de regresión logística en el que se incluyeron dichas componentes para crear reglas de clasificación para la discriminación de los tres grupos.

Respecto a los resultados del mapa DEP, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las 19 áreas y en los 5 cuadrantes de la perimetría FDT Matrix, así como en los índices DM y DSM entre los grupos sospechosos y NOG, sin embargo, sólo en las áreas 7, 12 y 15, el cuadrante central y el índice campimétrico DSM entre sanos y sospechosos.

Se encontraron en general medidas más delgadas de la CFN medida con OCT Stratus para todos los grupos. Los sectores: superior, inferior y el valor global de la CFN expresados en  $\mu\text{m}$ , mostraron diferencias significativas entre el grupo de sanos y sospechosos. Por otro lado, ambas tecnologías OCT

mantienen sólo una buena correlación en el sector inferior, por lo que no se puede afirmar que se trate de tecnologías intercambiables.

A la hora de correlacionar el daño funcional del FDT Matrix y estructural de ambas OCT, sólo se encontró una correlación moderada en el grupo NOG para ambas OCT, sin embargo, la correlación fue débil para ambas OCT en los otros dos grupos de estudio.

Por último, se creó un algoritmo para la detección del glaucoma en los estadios más iniciales, e incluso para la discriminación entre sujetos sanos y sujetos con sospecha de glaucoma. Dichas reglas se calcularon a partir de variables extraídas directamente de las tres tecnologías estudiadas en la presente tesis doctoral por un lado, y por otro, a través de los factores obtenidos mediante PCA. El poder diagnóstico de dichas reglas aumenta cuando se tienen en cuenta los factores extraídos mediante PCA de la perimetría FDT Matrix y más aún cuando se combinan éstos últimos con los factores de la OCT 3D 2000, alcanzando valores elevados de sensibilidad y especificidad en la detección precoz del glaucoma.

Estos resultados demuestran que es posible establecer reglas objetivas que mejoran la detección de los estadios más incipientes del glaucoma. Esto podría suponer un cambio importante en la forma de trabajar en atención primaria, dónde el óptico-optometrista juega un papel importante, mejorando así, las campañas de screening que se realizan para la detección del glaucoma.

**Prefacio****ABREVIATURAS**

Listado de abreviaturas y acrónimos empleados en la presente tesis doctoral por orden alfabético. En algunos casos, para facilitar la comprensión, se ha considerado mantener el término en inglés por lo extendido de su uso.

$\mu\text{m}$	Micra / micrómetro
AUC	Área bajo la curva ROC
AV	Agudeza Visual
Avg	Average
CFN	Capa de fibras nerviosas de la retina
CV	Campo visual
dB	Decibelios
DEP	Desviación del patrón o respecto del modelo
DM	Desviación media del CV
DSM	Desviación estándar del modelo
DT	Desviación Típica
EGS	European Glaucoma Society
F_3D	Factores principales de la OCT SD 3D
F_FDT	Factores principales de la perimetría FDT Matrix
F_STR	Factores principales de la OCT TD Stratus

FDT	Tecnología de duplicación de frecuencia
FDT-G	Valor medio del mapa DEP según los valores asignados a la profundidad del defecto
FDT-GD	Valor medio del mapa DEP según los valores asignados a la profundidad del defecto, asignando un peso doble a las zonas 5, 6, 7, 10, 11 y 12
FDT-GT	Valor medio del mapa DEP según los valores asignados a la profundidad del defecto asignando un peso doble a las zonas 7 y 12, y triple a las zonas 5, 6, 10 y 11
GDX	Polarimetría láser
GI	Grupo I o Sanos
GII	Grupo II o Sospechosos
GIII	Grupo III o NOG
GNT	Glaucoma normotensional
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GPS	Glaucoma probability score
GSAA	Glaucoma secundario de ángulo abierto
HH	Huso horario
HPRP	High-Pass Resolution Perimetry
HRT	Tomografía retiniana con láser confocal de barrido
HTO	Hipertensión ocular
Hz	Hertzios
IC	Intervalo de Confianza
IN	Infero-nasal
IT	Infero-temporal

LOCS	Lens Opaities Classification System
MAP	Motion detection Automated Perimetry
mmHg	Milímetros de Mercurio
MOBS	Modified Binary Search
MRA	Análisis de regresión de Moorfields
N	Nasal
NFI	Índice de fibras nerviosas
NO	Nervio óptico
NOG	Neuropatía óptica glaucomatosa
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OR	Odds Ratio
PCA	Análisis de componentes principales
PDF	Función inicial de densidad de probabilidad
PHG	Prueba del hemicampo del glaucoma
PIO	Presión intraocular
r	Coefficiente de correlación de Pearson
Rx	Refracción
SAP	Perimetría estándar automatizada
SD	Spectral domain
SITA	Swedish Interactive Threshold Algorithm
SN	Supero-nasal
ST	Supero-temporal
SWAP	Short-Wavelength Automated Perimetry
T	Temporal
TD	Time domain
ZEST	Zippy Estimation by Sequential Testing



**Prefacio**

**LISTADO DE TABLAS**

**Tabla 2.1.** Equivalencia entre el análisis de la CFN descrito en la literatura y el análisis proporcionado por la OCT Stratus y la OCT 3D-2000 ..... 101

**Tabla 2.2.** Equivalencia entre el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT Stratus y la OCT 3D-2000..... 102

**Tabla 2.3.** Composición de los hemisferios superior e inferior de la CFN de la OCT Stratus y la OCT 3D-2000..... 103

**Tabla 3.1.** Valores medios y desviación típica de las variables edad, AV, Rx esférica y cilíndrica y PIO de los tres grupos de estudio..... 110

**Tabla 3.2.** Diferencias por pares para las variables edad, AV y PIO ..... 110

**Tabla 3.3.** Valores medios y desviación típica de los índices campimétricos y las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix para los tres grupos de estudio..... 112

**Tabla 3.4.** Diferencias por pares para los índices campimétricos y las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix ..... 113

**Tabla 3.5.** Valores medios y desviación típica para los cuatro cuadrantes zona central, zonas nasales 1 y 2 y los dos hemicampos del mapa DEP del FDT Matrix para los tres grupos de estudio..... 114

**Tabla 3.6.** Diferencias por pares para los cuatro cuadrantes, zona central, zonas nasales 1 y 2 y los dos hemicampos del mapa DEP del FDT Matrix..... 115

**Tabla 3.7.** Valores medios y desviación típica de los tres índices globales calculados para el mapa DEP para los tres grupos de estudio..... 116

<b>Tabla 3.8:</b> Diferencias por pares para los tres índices globales calculados para el mapa DEP para los tres grupos de estudio .....	116
<b>Tabla 3.9.</b> Valores medios y desviación típica expresados en micras ( $\mu\text{m}$ ) de la CFN medidos con OCT Stratus y OCT 3D-2000.....	117
<b>Tabla 3.10.</b> Diferencias por pares para las 16 zonas analizadas de la CFN mediante tecnología TD (OCT Stratus).....	119
<b>Tabla 3.11.</b> Diferencias por pares para las 16 zonas analizadas de la CFN mediante tecnología SD (OCT 3D 2000) .....	120
<b>Tabla 3.12.</b> Valores medios y desviación típica de los valores asignados a la probabilidad de normalidad de la CFN medidos con OCT Stratus y OCT 3D-2000 para los tres grupos de estudio .....	121
<b>Tabla 3.13.</b> Diferencias por pares de los valores asignados a la probabilidad de normalidad para las 16 zonas analizadas de la CFN mediante tecnología TD (OCT Stratus).....	122
<b>Tabla 3.14.</b> Diferencias por pares de los valores asignados a la probabilidad de normalidad para las 16 zonas analizadas de la CFN mediante tecnología SD (OCT 3D 2000).....	123
<b>Tabla 3.15.</b> Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT Stratus y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo sano.....	134
<b>Tabla 3.16.</b> Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT Stratus y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo sospechosos .....	135
<b>Tabla 3.17.</b> Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT Stratus y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo NOG .....	136
<b>Tabla 3.18.</b> Correlación entre las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix con sus zonas análogas de la CFN medida con OCT-TD Stratus.....	138
<b>Tabla 3.19.</b> Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT 3D-2000 y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo sano .....	141
<b>Tabla 3.20.</b> Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT 3D-2000 y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo sospechosos .....	142
<b>Tabla 3.21.</b> Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT 3D-2000 y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo NOG.....	143
<b>Tabla 3.22.</b> Correlación entre las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix con sus zonas análogas de la CFN medida con OCT-SD 3D-2000 ....	145

<b>Tabla 3.23.</b> División en 4 factores principales para la perimetría FDT Matrix y su correlación en porcentaje con cada una de las 19 zonas del mapa DEP y con los índices campimétricos originales: DM y DSM .....	149
<b>Tabla 3.24.</b> División en 4 factores principales para la OCT Stratus y su correlación en porcentaje con los 12 husos horarios de la CFN .....	150
<b>Tabla 3.25.</b> División en 4 factores principales para la OCT 3D-2000 y su correlación en porcentaje con los 12 husos horarios de la CFN .....	151
<b>Tabla 3.26.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en el mapa DEP del FDT Matrix.....	152
<b>Tabla 3.27.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en el mapa DEP del FDT Matrix.....	154
<b>Tabla 3.28.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT Stratus .....	157
<b>Tabla 3.29.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT Stratus .....	159
<b>Tabla 3.30.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT 3D-2000.....	162
<b>Tabla 3.31.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT 3D .....	164
<b>Tabla 3.32.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en factores del FDT Matrix .....	167
<b>Tabla 3.33.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en factores del FDT Matrix .....	169
<b>Tabla 3.34.</b> Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en factores del FDT Matrix junto con factores de la OCT TD Stratus.....	171

**Tabla 3.35.** Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en factores del FDT Matrix junto con factores de la OCT SD 3D 2000 ..... 174

**Tabla 3.36.** Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva basada en factores de la OCT SD 3D 2000 ..... 176

**Prefacio**

**LISTADO DE FIGURAS**

**Figura 1.1.** Estimación del plano de referencia del HRT y representación del software en la imagen topográfica..... 53

**Figura 1.2.** Hoja de resultados OCT Stratus en el programa “Fast RNFL Thickness (3:4)” y hoja de resultados de OCT 3D Topcon en el programa “3D Disc” ..... 62

**Figura 1.3.** Estrategia umbral típica en campimetrías computarizadas ..... 68

**Figura 1.4.** Hoja de resultados de la perimetría SAP (perímetro Humphrey programa de exploración 24-2) y de la perimetría FDT Matrix (programa de exploración N-30-F) ..... 72

**Figura 1.5.** Prueba del hemicampo del glaucoma ..... 74

**Figura 1.6.** Ilusión de doble frecuencia..... 76

**Figura 2.1.** Numeración de las 19 zonas de mapa DEP del programa N-30-F del FDT Matrix y valor asignado a la probabilidad de normalidad en función de la profundidad del defecto..... 94

**Figura 2.2.** Representación del mapa DEP del FDT Matrix con la numeración asignada a cada una de las 19 áreas que lo componen. El índice FDT-G corresponde a la media de estas 19 zonas. En la parte inferior izquierda se representan en sombreado claro las zonas del mapa DEP a las que se les asigna un doble peso para calcular la media que da lugar al índice FDT-GD. En la parte inferior derecha se representan en sombreado oscuro las zonas del mapa DEP a las que se les asigna un triple peso y en sombreado claro las zonas a las que se les asigna un doble peso para calcular la media que da lugar al índice FDT-GT..... 95

**Figura 2.3.** División del mapa DEP en hemicampos comprendiendo el superior las zonas de 1 a 9 y el inferior las 10 a 18 ..... 96

<b>Figura 2.4.</b> Representación en la parte superior de la división del mapa DEP en cuatro cuadrantes. En la parte inferior izquierda, se representan las zonas que abarcan la zona Nasal-1. En la parte inferior derecha, representación de las zonas que abarcan la zona Nasal-2.....	97
<b>Figura 2.5.</b> Hoja de resultados de programa de la OCT Stratus. En la esquina inferior izquierda se representa el valor asignado a cada una de las probabilidades de normalidad del valor medido en la CFN. Se procedió de la misma manera en la OCT 3D 2000. ....	98
<b>Figura 2.6.</b> En la imagen de base representación de la equivalencia por colores entre afectación funcional y estructural de la CFN según Garway-Heath DF et al y Jung KI et al.....	100
<b>Figura 3.1.</b> Gráfico Bland-Altman de acuerdo entre OCT Stratus y OCT 3D para el sector temporal .....	125
<b>Figura 3.2.</b> Gráfico Bland-Altman de acuerdo entre OCT Stratus y OCT 3D para el sector superior .....	126
<b>Figura 3.3.</b> Gráfico Bland-Altman de acuerdo entre OCT Stratus y OCT 3D para el sector nasal .....	127
<b>Figura 3.4.</b> Gráfico Bland-Altman de acuerdo entre OCT Stratus y OCT 3D para el sector inferior .....	128
<b>Figura 3.5.</b> Gráfico Bland-Altman de acuerdo entre OCT Stratus y OCT 3D para el valor total de la CFN .....	129
<b>Figura 3.6.</b> Gráfico Bland-Altman de acuerdo entre OCT Stratus y OCT 3D para la CFN sup.....	131
<b>Figura 3.7.</b> Gráfico Bland-Altman de acuerdo entre OCT Stratus y OCT 3D para la CFN inf.....	132
<b>Figura 3.8.</b> Representación gráfica de las zonas del mapa DEP del FDT Matrix que mostraron correlación significativa con sus zonas análogas de la CFN medida con OCT-TD Stratus para los tres grupos de estudio.....	139
<b>Figura 3.9.</b> Representación gráfica de las zonas del mapa DEP del FDT Matrix que mostraron correlación significativa con sus zonas análogas de la CFN medida con OCT-TD Stratus para los tres grupos de estudio.....	146
<b>Figura 3.10.</b> Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante zonas del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix.....	153

**Figura 3.11.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante índices globales del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix. .... 155

**Figura 3.12.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante zonas del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y variables de la CFN de la OCT Stratus. .... 158

**Figura 3.13.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante zonas del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y variables de la CFN de la OCT Stratus. .... 160

**Figura 3.14.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante zonas del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y variables de la CFN de la OCT 3D 2000..... 163

**Figura 3.15.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante índices globales del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y variables globales de la CFN de la OCT 3D 2000 ..... 165

**Figura 3.16.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante factores obtenidos con PCA de la perimetría FDT Matrix. .... 168

**Figura 3.17.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante factores obtenidos con PCA de la perimetría FDT Matrix ..... 170

**Figura 3.18.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante factores obtenidos con PCA de la perimetría FDT Matrix en combinación con los factores obtenidos mediante PCA de la OCT Stratus. .... 172

**Figura 3.19.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante factores obtenidos con PCA de la perimetría FDT Matrix en combinación con los factores obtenidos mediante PCA de la OCT 3D 2000. .... 175

**Figura 3.20.** Área bajo la curva ROC (AUC) para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante factores obtenidos con PCA de la OCT 3D 2000. .... 177



# 1

# Introducción



## Introducción

# 1.1 JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es una enfermedad crónica, bilateral, asimétrica y degenerativa del nervio óptico (NO) que cursa con una pérdida progresiva de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFN), dando lugar a una pérdida irreversible del campo visual. Este tipo de neuropatía es la segunda causa de ceguera en el mundo<sup>1-4</sup> afectando aproximadamente a 67 millones de personas, de los cuales sólo la mitad conocen su diagnóstico,<sup>1</sup> esto es debido principalmente al carácter asintomático de la enfermedad hasta estadios avanzados de la misma.<sup>1;2</sup> Además el número de personas afectadas por glaucoma parece estar aumentando en los últimos años debido principalmente al envejecimiento de la población,<sup>1</sup> estimándose un total de 79 millones de afectados en el año 2020 y alcanzará una prevalencia en Europa del 2,40% a partir de los 40 años.<sup>2</sup>

Dada la elevada prevalencia de la enfermedad y sus graves consecuencias, en los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías destinadas a la mejora de la detección precoz del glaucoma.

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el tipo de glaucoma más frecuente<sup>3</sup> y en el pasado se ha definido como una enfermedad crónica

que cursa con una elevación de la presión intraocular (PIO). No obstante, hoy en día se define como una neuropatía óptica progresiva que cursa con un patrón de daño estructural y funcional típico, y que responde a una serie de factores de riesgo entre los que figura el aumento de PIO, aunque no es el único, pues se estima que en poblaciones europeas aproximadamente el 30% de los GPAA son normotensionales.<sup>5</sup>

Por tanto, para un correcto diagnóstico y adecuada monitorización de esta enfermedad es necesaria la evaluación de pruebas estructurales y funcionales además de la medida de la PIO.

Para determinar el daño funcional el método más utilizado es la perimetría estándar automatizada (SAP) que está considerada como la prueba *gold standard* para la exploración del campo visual (CV) así como para la clasificación y monitorización de la enfermedad.<sup>6</sup> A pesar de la valiosa utilidad de esta prueba, son numerosos los estudios que reportan una baja sensibilidad para la detección durante los estadios más precoces de la enfermedad, pues se estima que la perimetría SAP no detecta anomalías hasta que se han perdido entre un 30% y un 50% de las células ganglionares de la retina.<sup>7-9</sup>

Alternativamente, la tecnología de duplicación de frecuencia (FDT) en la que se basa el campímetro FDT Matrix (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany) se desarrolló para mejorar la detección precoz del glaucoma detectando anomalías en el CV incluso antes de encontrarse evidencia de daño estructural en el NO.<sup>7;10-13</sup> Además, varios estudios reportan la precisión diagnóstica de esta técnica demostrando una buena correlación con la perimetría SAP cuando

se comparan pacientes sanos frente a pacientes con GPAA moderado o severo<sup>14-16</sup> y una mejor correlación que la perimetría SAP con el daño estructural.<sup>13</sup>

Aun teniendo en cuenta las ventajas que parece presentar la tecnología FDT, existe cierta controversia en la literatura acerca de su capacidad diagnóstica poniendo en duda su utilidad como herramienta de *screening* para el glaucoma.<sup>17-19</sup> La principal razón de esta controversia parece estar directamente relacionada con los criterios utilizados para la interpretación de los resultados del FDT, que no están totalmente claros y consensuados, dejándolo en la mayoría de los casos a merced de la percepción subjetiva del examinador que dependerá de su experiencia y conocimientos. Si bien es cierto que se han propuesto algunos criterios para la discriminación del resultado como alterado o no alterado,<sup>16;19-22</sup> no se han fijado criterios para establecer de una manera objetiva el grado de afección por glaucoma.

Por otro lado, como se ha descrito anteriormente, un adecuado diagnóstico del GPAA no estaría del todo completo sin una evaluación estructural de la morfología del NO, que puede realizarse con la observación directa de la morfología de la cabeza del NO, mediante oftalmoscopia directa o indirecta con lentes de no contacto de +66D, +78D ó +90D, y con el análisis computerizado de los distintos parámetros de esta estructura como pueden ser la excavación papilar, el anillo neuroretiniano o el espesor de la capa de fibras nerviosas CFN que lo conforman, con diferentes tecnologías. La evaluación del espesor de la CFN es una medida clave para la determinación precoz del daño estructural provocado por el glaucoma ya que permite detectar alteraciones

hasta seis años antes de que exista un daño funcional detectable con perimetría SAP.<sup>23</sup>

Dentro de las diversas tecnologías existentes para la medida de la CFN, la tomografía de coherencia óptica (OCT) es una de las más utilizadas.

Existen dos tecnologías de OCT: la tecnología *time domain* y la *spectral domain*. Ambas utilizan interferometría óptica para medir el retraso temporal entre el haz luminoso de banda ancha de referencia y el haz de exploración (el dirigido a la retina) para determinar el espesor de la CFN, ya sea mediante el movimiento del espejo de referencia (*time domain*) o mediante transformación matemática de patrones de interferencia de onda específica para determinar la profundidad de la señal (*spectral domain*).<sup>24</sup>

La OCT Stratus (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) es un sistema de OCT basado en tecnología *time domain* (TD) más utilizada desde el año 2004.<sup>25</sup> Su precisión diagnóstica está ampliamente descrita en la literatura mostrando una alta sensibilidad y especificidad para la discriminación entre pacientes sanos y afectados de GPAA,<sup>24;26;27</sup> pero no hay el mismo acuerdo cuando se trata de la detección precoz del glaucoma.<sup>28-30</sup>

Por otro lado, la tecnología *spectral domain* (SD) en la que se basa entre otros equipos la OCT 3D-2000 (Topcon Medical Systems, Inc., Oakland, NJ, USA) se diferencia principalmente de la TD en que tiene una mayor resolución axial y rapidez a la hora de adquirir las imágenes. Ambas tecnologías muestran una buena correlación en sus medidas aunque con diferencias estadísticamente significativas, ya que a priori la tecnología TD proporciona

medidas más gruesas, dando lugar a controversia respecto a su precisión diagnóstica a pesar de su alta resolución axial.<sup>31-33</sup>

En resumen, el presente trabajo pretende mejorar la detección precoz del glaucoma estableciendo reglas sencillas y objetivas aplicables en atención primaria creando un algoritmo que pueda ser integrado a la perimetría FDT Matrix con el fin de aumentar su capacidad diagnóstica. De esta manera, se pretende simplificar la interpretación de los resultados por parte del personal profesional de la salud visual no especializado en oftalmología, proporcionando una pauta o directriz de actuación con el fin de mejorar el proceso de derivación de este tipo pacientes a personal especializado. Además, se determina la correlación diagnóstica entre las tecnologías TD Stratus y SD 3D-2000 en los casos de sospecha de glaucoma o glaucoma incipiente, para establecer si son intercambiables.

Los resultados de este trabajo aportan evidencia científica,<sup>34</sup> por lo que podrán utilizarse para incluir recomendaciones en protocolos, guías clínicas y pautas de actuación en la práctica diaria de los profesionales de atención primaria visual (ópticos-optometristas) encaminadas a garantizar la detección precoz del glaucoma minimizando su impacto sobre la sociedad.



## Introducción

# 1.2 HIPÓTESIS

Es posible crear un algoritmo para la perimetría de duplicación de frecuencia FDT Matrix que permita, junto con otros factores clínicos, desarrollar una fórmula predictora para detectar precozmente el daño glaucomatoso con altos índices de seguridad y eficacia con el fin de poder aplicar esta tecnología en atención primaria. Así mismo, el uso combinado de la perimetría FDT Matrix junto con la tomografía de coherencia óptica OCT aumenta el valor diagnóstico predictivo obteniendo así una mayor sensibilidad y especificidad en los estadios más incipientes del glaucoma.



## Introducción

# 1.3 OBJETIVOS

1. Crear un criterio de codificación del mapa de desviación estándar del patrón (DEP) del FDT Matrix para determinar la existencia de patrones comunes en el mapa del FDT Matrix en función del grado de afectación glaucomatosa del paciente.
2. Evaluar y comparar la habilidad de la medida de la CFN con tecnología *time domain* (OCT Stratus) y la tecnología *spectral domain* (OCT 3D-2000) para la detección precoz de daño glaucomatoso.
3. Determinar el grado de acuerdo entre el daño funcional medido mediante perimetría FDT Matrix y el daño estructural medido con las dos tecnologías de OCT en diferentes estadios del glaucoma.
4. Desarrollar reglas predictivas para la clasificación objetiva de los estadios incipientes del glaucoma a partir de factores clínicos, de los resultados perimétricos del FDT Matrix y del análisis de la CFN mediante OCT para establecer un protocolo aplicable en atención primaria.



## Introducción

# 1.4 ESTADO ACTUAL del tema

### 1.4.1. Neuropatía Óptica Glaucomatosa. GENERALIDADES

---

#### 1.4.1.1 *Concepto*

La definición de glaucoma ha variado a lo largo de los años. Clásicamente se definió como una enfermedad bilateral y de carácter crónico asociada principalmente a un aumento de la PIO produciendo una atrofia óptica progresiva. Hoy en día, su definición se corresponde más con un grupo de alteraciones visuales que tienen en común la pérdida de los axones de las células ganglionares dando lugar a una atrofia óptica progresiva ocasionando la manifestación funcional de la pérdida del CV.<sup>35;36</sup>

No obstante, la PIO continúa siendo un factor clave para el diagnóstico de muchos de los subtipos de glaucomas existentes (apartado 1.4.2) además de ser el único que se puede tratar o intentar controlar.

En el caso del GPAA los cambios progresivos que se producen en el CV y en la anatomía del NO se relacionan normalmente con una PIO elevada, aunque sí es cierto que muchos de los casos en los que existe un funcionamiento inadecuado de los axones de las células ganglionares cursan con valores de PIO dentro de la normalidad.

De hecho se estima que existen aproximadamente un 30% de glaucomas normotensionales (GNT) en la población europea<sup>5</sup> siendo ésta mucho mayor en poblaciones asiáticas como la japonesa dónde se ha demostrado que de los pacientes diagnosticados con GPAA hasta el 92% pueden englobarse como GNT.<sup>37</sup> Por tanto, aunque existe un rango de PIO que presenta un mayor riesgo de desarrollar GPAA, no es posible establecer una cifra exacta de PIO a partir de la cual se produzca un daño glaucomatoso.<sup>38</sup>

#### **1.4.1.2 Epidemiología**

Tras la catarata, el glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental y la primera causa de ceguera irreversible.<sup>1</sup> La estimación actual ronda los 66,8 millones de afectados de los cuales 6,7 presentan una ceguera bilateral.<sup>1</sup> Las previsiones de afectados en los próximos años son incluso más pesimistas debido quizá a la tasa de envejecimiento poblacional, estimándose 79,6 millones de afectados en el año 2020 con una tasa de ceguera bilateral de 11,1 millones.<sup>2</sup>

El GPAA es el glaucoma más frecuente (en torno al 65% de todos los glaucomas) y aunque se sabe que la prevalencia en la raza caucásica está alrededor del 2% y que en Europa es del 2,42%, son escasos los estudios epidemiológicos del glaucoma en España. Entre ellos cabe destacar el “*Segovia study*”<sup>39</sup> en el que se encontró una prevalencia de 2,1%, afectando más al sexo masculino (2,4%) que al femenino (1,7%). Al igual que en otros estudios se estimó un aumento de dicha prevalencia con la edad siendo entre 3 y 8 veces mayor en la década de los 70 años que en la de los 40.

Además de la edad, existen diversos factores de riesgo para la desarrollar GPAA como pueden ser la miopía, el espesor corneal central disminuido, la asimetría papilar en ambos ojos o un aumento en la relación excavación-papila.<sup>4;38</sup> Pero existen dos factores que han mostrado tener un mayor peso en la incidencia de esta enfermedad como son la raza y la presencia de historia familiar de glaucoma.<sup>4</sup>

En el caso de la población negra, la incidencia de GPAA es aproximadamente 4 veces mayor y además suele desarrollarse a una edad más temprana.<sup>4</sup>

Por otro lado, los familiares de primer grado de pacientes con GPAA tienen un riesgo entre 9 y 10 veces mayor de sufrir la enfermedad.<sup>40</sup>

## **1.4.2 Clasificación del glaucoma**

---

Son muchas las formas en las que se ha clasificado el glaucoma a lo largo de la historia en función de los factores de riesgo, del valor de PIO, de la morfología del NO, etc. No obstante la basada en criterios etiopatogénicos parece ser la más aceptada clasificándose en:<sup>41</sup>

### ***1.4.2.1 Glaucoma congénito primario o infantil***

Debido a una disgenesia en la malla trabecular se produce una disminución en la salida del humor acuoso. Se caracteriza principalmente por la presencia de blefarospasmo, fotofobia y lagrimeo. Suelen tener un diámetro corneal mayor de 12mm, pero no suelen cursar con elevación de la PIO. Conllevan una pérdida visual severa y el tratamiento es únicamente quirúrgico.

Otra de forma de aparición de esta patología es la asociada a otra serie de anomalías congénitas como pueden ser: aniridia, neurofibromatosis, microcórnea, síndrome de Marfan, síndrome de Pierre Robin, etc.

#### **1.4.2.2 Glaucoma por cierre angular primario**

Se produce por la existencia de un contacto irido-trabecular impidiendo el flujo del humor acuoso y provocando así una elevación de la PIO, en ausencia de otras patologías oculares. En función de la sintomatología puede subdividirse en agudo, subagudo o crónico. El daño campimétrico producido es indistinguible del GPAA y es probablemente el tipo de glaucoma más destructivo visualmente y supone un 50% de la ceguera mundial por glaucoma.

#### **1.4.2.3 Glaucoma por cierre angular secundario**

La patogenia varía en función de la causa base y la principal diferencia con respecto al primario es que el cierre angular es irreversible debido a sinequias periféricas anteriores.

Puede producirse por dos mecanismos. Por un lado, por **bloqueo pupilar** debido a sinequias posteriores, luxación anterior de la lente intraocular o cristalino, presencia de vítreo en la pupila, etc. Este bloqueo empuja el iris hacia adelante ocluyendo el ángulo irido-corneal. También puede producirse por **tracción anterior sin bloqueo pupilar** consecuencia de glaucomas neovasculares, síndrome iridocorneoendotelial, sinequias tras cirugía del polo anterior, etc. En este caso la malla trabecular se obstruye por la formación de una membrana o del propio tejido iridiano.

#### **1.4.2.4 Glaucomas primarios de ángulo abierto (GPAA)**

Como se ha mencionado anteriormente, es la forma más frecuente de glaucoma en el mundo occidental.<sup>1-3;39</sup> Se trata de una neuropatía óptica asintomática, progresiva y asimétrica en la que existe una apoptosis precoz de las células ganglionares, dando lugar a una pérdida irreversible del CV. En este caso la profundidad de cámara anterior permanece amplia y sin alteración estructural aparente.

El valor de PIO es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, aunque no existe un valor umbral a partir del cual la enfermedad puede empezar a desarrollarse. Además, puede variar para cada individuo, si bien se proponen diferentes valores para su interpretación clínica. Por ejemplo, la hipertensión ocular (HTO) corresponde a todos aquellos pacientes que presentando una PIO mayor de 21 milímetros de Mercurio (mmHg) tienen una capa de fibras nerviosas retinianas y un NO normales y sin defectos campimétricos. Es clave tener en cuenta que los pacientes con HTO con PIO mayor de 25 mmHg tienen una probabilidad de hasta el 36% de desarrollar GPAA, más del doble que los que tienen una HTO leve de aproximadamente 22 mmHg.<sup>38</sup>

Según la *European Glaucoma Society* (EGS),<sup>41</sup> dentro de los GPAA se pueden diferenciar:

- 1.4.2.4.1 *Glaucoma juvenil primario*: Suele aparecer entre los 10 y los 35 años. Es asintomático y cursa con PIO dentro de límites

normales, pero con defecto campimétrico y defectos difusos en la CFN.

- 1.4.2.4.2 *GPAA con PIO alta*: Aparece a partir de los 35 años. Cursa con daño glaucomatoso característico en la papila y en el CV y con valores elevados de PIO.
- 1.4.2.4.3 *GPAA con PIO normal o GNT*: Clínicamente es igual al anterior excepto en que los valores de PIO no superan los 21 mmHg en ningún caso, y en que las hemorragias papilares aparecen con mayor frecuencia que en los otros tipos de glaucoma.

#### **1.4.2.5 Glaucomas secundarios de ángulo abierto (GSAA)**

Estos tipos de glaucoma cursan clínicamente de manera similar al GPAA, con la diferencia de tener una causa común ocular o extraocular en lugar de ser idiopática.

Son numerosos los subtipos de glaucoma que se engloban dentro de esta clasificación, a continuación, se describen los más frecuentes con **causa ocular** como desencadenante:<sup>41</sup>

- 1.4.2.5.1 *Glaucoma pseudobexfoliativo*: Se produce por acúmulo en la malla trabecular de un material amiloide extracelular producido por membranas basales anormales de células epiteliales, provocando una disminución de la salida de humor acuoso ocasionando un aumento considerable de la PIO. Cursa con unos

signos clínicos muy significativos puesto que el material exfoliativo es fácilmente identificable mediante lámpara de hendidura en el endotelio, cara anterior del cristalino y ángulo irido-corneal, además de percibirse un reborde pupilar irregular. Es más frecuente a partir de los 60 años.

- 1.4.2.5.2 *Glaucoma pigmentario*: Tiene una mayor incidencia en la raza caucásica y en pacientes miopes jóvenes. En este caso el material que se deposita en la malla trabecular son gránulos de melanina provocando el bloqueo pupilar inverso que lleva a un frotamiento mecánico entre la capa pigmentaria posterior del iris con la zónula del cristalino. Este material en ocasiones puede depositarse en el endotelio debido a las corrientes de convección del humor acuoso dando lugar a lo que se denomina “huso de Krukenberg”.

- 1.4.2.5.3 *Glaucoma neovascular*: Se trata de una forma muy grave de glaucoma producida por el resultado de una vascularización en el iris denominada rubeosis. Ésta se desencadena por isquemias en enfermedades vasculares retinianas (oclusiones) o por *Diabetes Mellitus*.

- 1.4.2.5.4 *Glaucoma inducido por el cristalino*: Se produce por obstrucción de la malla trabecular debida a células inflamatorias inducidas por las proteínas cristalineanas. En función de su fisiopatología puede subdividirse en tres: facolítico, debido a

cataratas maduras; por partículas del cristalino, debido a un daño quirúrgico; o facoanafiláctico debido a inflamación granulomatosa tras cirugía de catarata.

- 1.4.2.5.5 *Glaucoma inducido por patologías intraoculares*: Siendo el más prevalente el glaucoma uveítico producido por edema u obstrucción de la malla trabecular; aunque también puede aparecer asociado a tumores oculares o por liberación de los segmentos externos de los fotorreceptores tras un desprendimiento de retina.
- 1.4.2.5.6 *Glaucoma inducido por traumatismo ocular*: Que provoca la rotura de los músculos que componen el cuerpo ciliar o la ciclodialisis que se puede producir tras traumatismos oculares se puede inducir glaucoma ocasiona una recesión del ángulo irido-corneal derivando en glaucoma.

Cabe destacar que también se producen GSAA por causas **extraoculares o iatrogénicas** como pueden ser el glaucoma causado por aumento de la presión venosa episcleral, por tratamiento corticoesteroideo prolongado y de manera menos frecuente, el secundario a láser y cirugías oculares.

### **1.4.3 Métodos diagnósticos en glaucoma I**

---

Un adecuado y temprano diagnóstico de glaucoma es clave para el correcto tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Debido a que se trata de una enfermedad crónica que comienza con la apoptosis de las células ganglionares dando lugar a una progresiva pérdida de la CFN y culminando con la ceguera en los últimos estadios, la detección precoz del glaucoma se presenta como un factor clave para el manejo de este tipo de pacientes y minimizar su impacto sobre la visión. Además, la inmensa mayoría de los estudios publicados en los últimos años tratan de aportar nuevas claves para la mejora de la detección precoz del glaucoma mediante diversas técnicas diagnósticas.

En la presente sección y las siguientes (1.4.4 y 1.4.5) se describirán brevemente los métodos diagnósticos utilizados para la detección del glaucoma, haciendo un mayor hincapié en el funcionamiento y aplicabilidad de las técnicas utilizadas en la presente tesis doctoral.

#### **1.4.3.1 Tonometría**

Clásicamente se distinguen dos tipos de tonometría: la tonometría de indentación, que incluye tanto la indentación clásica como la de rebote y la de aplanación, que incluye tanto la de Goldmann como la neumotonometría; y que se describen a continuación:<sup>42</sup>

La de **indentación** consiste en medir la cantidad de deformación producida en el globo ocular al aplicar un peso determinado sobre la córnea. El tonómetro utilizado en esta técnica es el de Schiøtz que emplea un émbolo pesado para indentar en la córnea en posición supina. Actualmente es una técnica prácticamente en desuso pues se ve afectada por valores de rigidez ocular elevada.

Una nueva versión de la tonometría de indentación que se ha desarrollado en los últimos años es la tonometría de rebote. Consiste en la aplicación de una sonda estéril de muy bajo peso y diámetro que se proyecta hacia la córnea, de manera que la medida de la PIO se basa en el tiempo de retorno de la sonda una vez rebota sobre la córnea; el tiempo de retorno es mayor cuanto menor sea la PIO y viceversa. Tiene la ventaja de no requerir anestesia tópica por lo que puede ser una herramienta útil en atención primaria ya que además ha demostrado tener una buena correlación con las medidas obtenidas mediante el *gold standard* o tonometría de Goldmann.

Por otro lado, está la tonometría de **aplanación** que consiste en medir la fuerza necesaria para aplanar un área de córnea de aproximadamente 3 mm. Este tipo de tonometría se basa en la ley de Imbert-Flick que establece que la presión de una esfera seca (P) viene determinada por la fuerza necesaria para aplanar un área de la esfera (F) dividida por dicha área (A). ( $P=F/A$ ).

La tonometría de aplanación de Goldmann es el tipo de tonometría de aplanación más utilizada en las consultas de Oftalmología y está

considerada como el *gold standard*. Requiere el acoplamiento a una lámpara de hendidura y el uso de anestesia tópica, al igual que la tonometría Perkins, que utiliza el mismo sistema de medición con la diferencia de ser un instrumento portátil.

A pesar de ser una tonometría precisa y reproducible, tiene una serie de limitaciones a la hora de interpretar la medida entre los que claramente destaca el impacto del grosor corneal sobre ésta. En córneas gruesas sobreestima la medida de la PIO mientras que en córneas delgadas la subestima.<sup>43</sup> La tonometría está calibrada para un valor medio de paquimetría central en torno a 555  $\mu\text{m}$ . Dicho valor adquiere una especial importancia cuando se trata de pacientes hipertensos oculares puesto que los que tienen una paquimetría inferior a dicha media tienen una probabilidad tres veces mayor a desarrollar glaucoma.<sup>38</sup>

Dentro de los tonómetros de aplanación el que más se ha popularizado dentro del mundo de la optometría es la tonometría de aire. El principio físico es similar al utilizado en los tonómetros de contacto afectándose también por la paquimetría,<sup>43</sup> pero con la diferencia de que el estímulo utilizado para aplanar la córnea es un pulso de aire. Aunque en ojos con valores de PIO dentro de la normalidad las medidas entre tonometría de aire y de Goldmannn son similares,<sup>44</sup> la tonometría de aire suele sobreestimar la PIO en valores por encima de la media.<sup>43</sup>

En los últimos años se ha desarrollado un nuevo tipo de tonometría menos influenciada por las propiedades morfológicas de la córnea, se trata de la tonometría de contorno dinámico que se basa en la amplitud del pulso ocular. Se trata, por tanto, de una tonometría independiente de la paquimetría corneal, aunque sigue siendo un método de medida invasivo.<sup>43</sup>

#### **1.4.3.2 Gonioscopía**

Se trata de una técnica diagnóstica de contacto utilizada en Oftalmología para la discriminación de glaucomas de ángulo cerrado y de ángulo abierto puesto que se basa en la observación anatómica del ángulo irido-corneal mediante el uso de lentes especiales y el biomicroscopio.

Existen dos tipos de gonioscopía: la gonioscopía **directa** y la **indirecta**.<sup>45</sup> La directa permite la observación del ángulo sin necesidad de espejos ni lámpara de hendidura. La lente más utilizada es la de Koepe de 50D y el paciente debe estar en posición decúbito supino, por lo que es una técnica utilizada sobre todo en procesos quirúrgicos.

Por otro lado, está la gonioscopía indirecta que es la más utilizada en la práctica clínica. Todas las lentes necesarias para realizar esta técnica constan de espejos angulados para permitir la correcta visualización del ángulo irido-corneal. Destacan las lentes de Goldmann, Zeiss, Posner o Sussman. Dependiendo de si la

gonioscopía es o no de indentación se utilizará o no una sustancia viscosa de acoplamiento entre lente y córnea generalmente anestesiada.

## **1.4.4 Métodos diagnósticos en glaucoma II: Pruebas estructurales.**

---

### ***1.4.4.1 Evaluación de la cabeza del NO***

La evaluación de la cabeza del NO es una parte esencial en el examen del paciente glaucomatoso especialmente en el seguimiento, pues en estadios iniciales muchas de las alteraciones de la cabeza del NO son prácticamente inapreciables.<sup>46</sup>

El examen del NO puede realizarse mediante lámpara de hendidura utilizando lentes especiales (60D, 66D, 78 ó 90D) o bien mediante oftalmoscopia directa. Ambos métodos se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica diaria, aunque la ausencia de un criterio consensuado para una correcta clasificación de los hallazgos hace especialmente complicado su uso por personal de atención primaria no especializado en esta patología debido principalmente a la subjetividad del explorador<sup>47;48</sup> y a que el uso de fármacos midriáticos no está completamente extendido en atención primaria.

Mediante cualquiera de los dos métodos empleados es imprescindible prestar atención a las siguientes características:<sup>46</sup>

- *Tamaño y forma de la papila óptica:* Evaluar el tamaño de la papila es importante puesto que normalmente papilas de mayor tamaño suelen estar también asociadas a excavaciones grandes y viceversa. El tamaño medio para la raza caucásica está entre 2,1 y 2,8 mm<sup>2</sup>. Tiene una forma ovalada con un tamaño vertical entre un 7% a un 10% mayor que el horizontal. Este tamaño no suele variar con la edad, pero sí suele ser mayor en personas con miopía elevada<sup>4</sup> y está relacionado con la raza siendo mayor en personas asiáticas o de raza negra.<sup>49</sup>
- *Tamaño y forma del anillo neuroretiniano:* Es la extensión de los axones de las células ganglionares que conforman la capa de fibras nerviosas. El tamaño y forma suele ser proporcional al tamaño de la papila, es mayor en la zona inferior, seguido de las zonas superior y nasal, siendo la zona más delgada la temporal (regla ISNT).<sup>50</sup> Durante la progresión del glaucoma el adelgazamiento del anillo neuroretiniano se asocia a una pérdida del campo visual y suele manifestarse primero en el diámetro vertical.
- *Atrofia coroidea peripapilar:* Se refiere al adelgazamiento y degeneración del tejido coriorretiniano adyacente al NO que suele estar asociado a la progresión del glaucoma. Existen dos zonas de atrofia peripapilar: la zona “beta” que es la más cercana al NO y se trata de una zona sin pigmento retiniano y una capa coriocapilar muy atenuada y es más susceptible de patología glaucomatosa. Por otro

lado está la zona “alfa” que suele ser una zona con diferente pigmentación y un adelgazamiento del tejido coriorretiniano.<sup>51</sup>

- *Posición de los vasos y hemorragias peripapilares:* A medida que la excavación va aumentando los vasos suelen posicionarse hacia la zona nasal del NO. Además, en pacientes con anillo neuroretiniano preservado pueden encontrarse hemorragias alrededor del borde de la papila. Suelen recurrir a los 2 ó 6 meses y son un signo asociado con la progresión en el glaucoma.<sup>46</sup>

- *Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina:* El grosor máximo de esta capa ronda los 400-500  $\mu\text{m}$ , aunque puede adelgazar con la edad. Mediante retinografía con luz aneritra o red-free el aspecto de la CFN es muy característico debido la aparición de estrías brillantes alternadas con otras más oscuras correspondientes a los procesos de Müller. En 1977 Sommer et al<sup>52</sup> realizaron el primer estudio prospectivo sobre los defectos en la CFN en pacientes con HTO dando cuenta de su gran valor diagnóstico en la detección precoz del glaucoma. Los patrones de pérdida de la CFN pueden ser de dos tipos: focales que son más fácilmente distinguibles, pero menos frecuentes, y por otro lado los difusos que incluso puede llegar a ser total en casos terminales. Han sido diversas las tecnologías que se han desarrollado en los últimos años para el estudio en profundidad de esta capa y que se describen en los apartados 1.4.4.2 a 1.4.4.4.

Además de la observación y evaluación de la cabeza del NO, existen principalmente tres técnicas de análisis de imagen de la zona del NO que se utilizan principalmente en el diagnóstico y el seguimiento del glaucoma: la tomografía retiniana con láser confocal de barrido (HRT), la polarimetría láser (GDX) y la tomografía de coherencia óptica (OCT).

#### ***1.4.4.2 Láser Confocal de Barrido o Tomografía Retiniana de Heidelberg (HRT)***

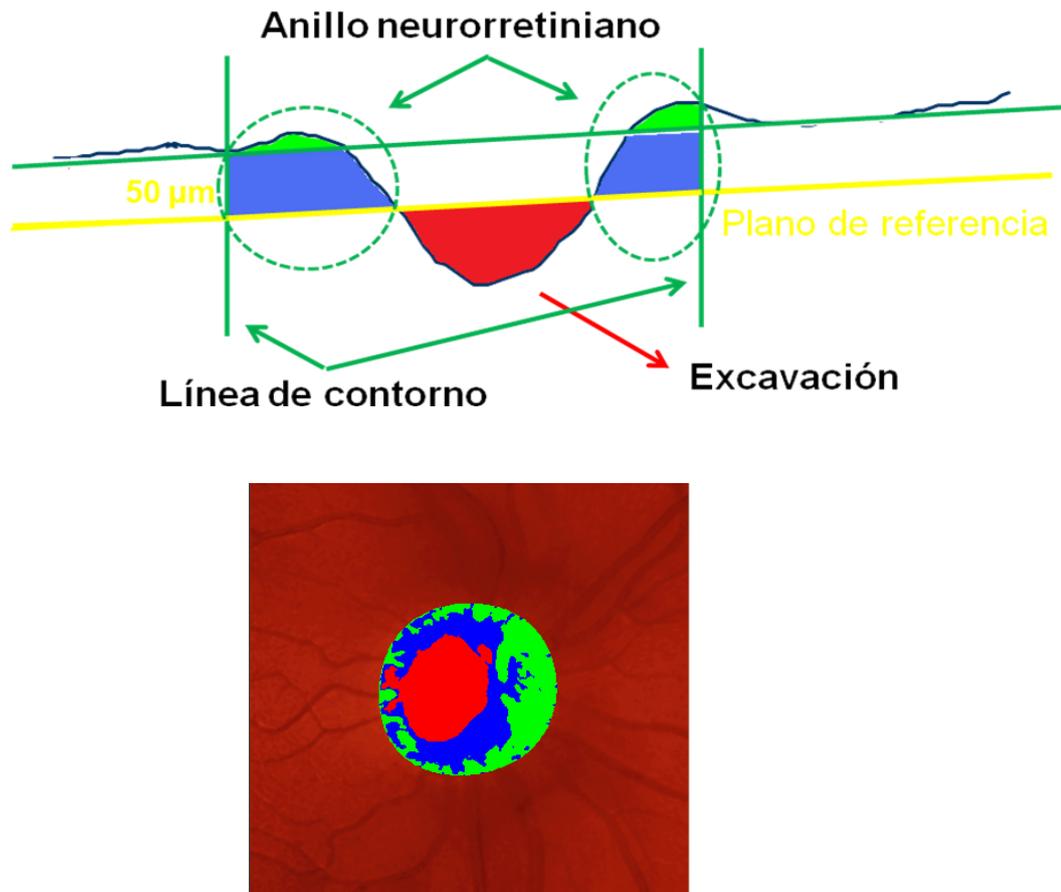
El HRT es una técnica que se desarrolló a finales de los años 80<sup>53</sup> capaz de obtener imágenes tridimensionales de la cabeza del NO. Existen tres generaciones de HRT siendo la más utilizada actualmente el HRT-III. A pesar de ser una técnica que permite analizar tanto el anillo neuroretiniano como la excavación papilar, su utilidad se ha popularizado más dentro del campo del estudio estructural del NO.

Se trata de un sistema de láser confocal en el que el haz láser diodo de longitud de onda 675 nm se proyecta a través de un agujero estenopeico sobre el plano focal (retina) realizando un barrido de los puntos que enfocados. La luz reflejada recorre el mismo camino de vuelta, se separa del haz incidente a través de un espejo llegando así a un detector. La imagen resultante es una sección óptica. Este mismo proceso se realiza a distintas profundidades generando así hasta 64 secciones ópticas consecutivas que al ser superpuestas conforman una imagen tridimensional. El número de secciones ópticas de planos

consecutivos varía en función de la profundidad de la excavación, pueden ser 16, 32 ó 64 (16 imágenes por cada milímetro de profundidad).<sup>53</sup>

La imagen tridimensional obtenida registra la topografía de la luz reflejada en cada punto utilizando un código de colores en el que las zonas más claras o pálidas se corresponden con zonas más profundas y en un color más oscuro se encuentran las más elevadas.<sup>53</sup>

El correcto análisis de la imagen topográfica obtenida requiere colocar una línea de contorno de manera manual en el margen interno del anillo de Elschnig, que delimite de una manera más clara los límites y la morfología de la cabeza del NO. Además, a 50  $\mu\text{m}$  de profundidad respecto a esta línea se coloca un plano de referencia de tal manera que las estructuras que quedan por encima del plano de referencia se consideran anillo neuroretiniano y las estructuras que quedan por debajo de dicho plano se consideran excavación papilar (*Figura 1.1*).



**Figura 1.1: Estimación del plano de referencia del HRT (imagen superior) y representación del software en la imagen topográfica (imagen inferior).**

Una vez delimitada la línea de contorno, el programa da información sobre ciertos parámetros del NO como el área papilar o área y volumen de la excavación, así como el área y volumen del anillo neuroretiniano. Además, existen ciertos tipos de análisis dentro del programa, como el “Análisis de Regresión del Moorfields” (MRA) que permiten además conocer la probabilidad de NO glaucomatoso estableciendo los límites de normalidad del área del anillo neuroretiniano dividido en seis sectores en función de la edad y el tamaño de la papila. Dicho análisis

clasifica cada sector en tres niveles: dentro de límites normales, *borderline* o fuera de límites normales.

Con la aparición del HRT-III además de mejorar su base de datos, se desarrollaron otros protocolos de análisis del resultado como el “Glaucoma Probability Score” (GPS) que cuenta con la ventaja de no depender del trazado de la línea de contorno, pues es bien sabido que la colocación de esta línea es dependiente del examinador y diferentes posiciones pueden alterar los resultados de la prueba.<sup>54</sup> En este caso calcula la probabilidad de que el NO sea glaucomatoso a partir de cinco parámetros (CFN vertical y horizontal, tamaño y profundidad de la excavación y pendiente del anillo neuroretiniano) y clasifica el resultado de la misma manera que el MRA. A pesar de que el GPS se elaboró como un protocolo para un mejor screening y discriminación entre pacientes sanos y glaucomatosos, existen varios estudios que afirman que la especificidad es menor que en análisis de regresión como el MRA<sup>55-58</sup>. Además, éste último es dependiente de una línea de contorno, lo que dificulta el uso de esta herramienta por parte de personal no entrenado o de atención primaria.

En definitiva, a pesar de ser una prueba reproducible<sup>59</sup> con una alta sensibilidad y especificidad (sobre el 84% y 96% respectivamente)<sup>56</sup> se trata de una prueba que describe y analiza la morfología del NO más que los cambios en la CFN,<sup>60</sup> además es una prueba que es recomendable utilizar en conjunto con otras pruebas diagnósticas.<sup>61</sup> Añadiendo a esto la destreza que requiere la colocación de la línea de

contorno, el HRT parece tratarse de una prueba oftalmológica más especializada dificultando su manejo por profesionales de atención primaria para la detección precoz del glaucoma.

#### **1.4.4.3 Polarimetría de escáner láser (GDX)**

Se trata de una técnica diagnóstica avanzada por imagen que surge a principio de los años 90 y que fue específicamente diseñada para determinar el grosor de la CFN.<sup>62</sup> Se basa en el análisis de la birrefringencia o cambio de polarización que sufre un haz láser proyectado al atravesar dicha capa. Este cambio de estado de polarización se denomina retraso y es directamente proporcional al grosor de la CFN.<sup>62;63</sup>

El equipo que se ha desarrollado para medir la CFN mediante polarimetría es el GDX. La versión más moderna y la comercializada actualmente se denomina GDX VCC (compensador corneal variable) y añade como ventaja la compensación de la birrefringencia corneal. La medida se obtiene tras el escaneo de la zona deseada con un haz de láser diodo de longitud de onda de 780 nm. Los datos de espesor de la imagen se transfieren con un código de colores en el que las áreas más delgadas de la CFN se representan mediante colores más oscuros (azul o negro) y las zonas más gruesas con colores más brillantes (amarillo o naranja).

Esta prueba se basa en el análisis de la birrefringencia de la CFN. Esta propiedad tan característica de esta capa viene determinada por la disposición de haces paralelos que conforman los axones de las células ganglionares. Si bien es cierto, la CFN no es la única estructura birrefringente del ojo, sino que también poseen esta propiedad la córnea y el cristalino. Por este motivo, el protocolo de examen mediante GDX consta de dos fases: en la primera se obtiene una imagen macular para obtener la birrefringencia total del ojo y a continuación se realiza la medida enfocando automáticamente en la CFN.

Los resultados son comparados con la base de datos interna del propio equipo y el dato más importante que revela la prueba es el índice NFI (Índice de Fibras Nerviosas). El rango de este índice va de 0 a 100; si está por debajo de 30 el riesgo de padecer glaucoma es bajo, entre 30 y 50 existe una cierta sospecha y por encima de 50 el riesgo de padecer glaucoma es alto.<sup>64</sup>

A pesar de ser una prueba sensible y específica<sup>65</sup> con una alta capacidad discriminatoria<sup>60:64</sup> es una prueba que requiere un alto grado de especialización para su interpretación variando mucho la sensibilidad entre personal entrenado y no entrenado<sup>65</sup> por lo que su uso está destinado exclusivamente a las consultas especializadas de oftalmología.

#### **1.4.4.4 Tomografía de coherencia óptica (OCT)**

La OCT es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen que permite realizar imágenes de cortes transversales del tejido ocular con una alta resolución. La reconstrucción de estos cortes da lugar a una imagen muy similar a la que se obtendría con un corte histológico.

Esta técnica comenzó a desarrollarse en el año 1991<sup>66;67</sup> y su aplicación en glaucoma empieza a describirse a partir del año 1995.<sup>68</sup> Es una tecnología que ha ido evolucionando en los últimos años consiguiendo una mayor velocidad en el tiempo de adquisición de la imagen así como en la resolución axial alcanzando valores de 6  $\mu\text{m}$ .<sup>69</sup> De hecho es la tecnología que proporciona una mejor resolución de la morfología retiniana, unas 10 veces superior a la ecografía.<sup>66</sup>

El principio físico de la OCT está basado en la interferometría de baja coherencia o interferometría de Michelson. Consta de un láser diodo que proyecta a través de una fibra óptica una luz de 820-840 nm hacia un espejo que divide el haz de luz incidente en dos, uno de los haces resultantes se dirige a un espejo de referencia situado a una distancia conocida y el otro al tejido ocular a estudiar. El haz enviado al ojo se refleja en su camino de vuelta de nuevo en el espejo divisorio con un retraso distinto en función del grosor y la distancia del tejido analizado. Se puede variar la posición del espejo de referencia para medir el eco de las distintas estructuras oculares. Los dos rayos se recombinan de nuevo en el espejo divisorio y juntos llegan a un detector que mide la potencia de los haces de luz y sus retrasos. La señal

eléctrica resultante se amplifica y se filtra en un ordenador dando lugar a la imagen codificada del tejido representada con un código de colores en función de la reflectancia de los tejidos (*Figura 1.2*).<sup>66</sup>

La alta fiabilidad<sup>70</sup> y reproducibilidad<sup>71-73</sup> de esta prueba están ampliamente descritas en la literatura, encontrado buena reproducibilidad concretamente en la estimación del grosor de la CFN tanto en pacientes normales como glaucomatosos, aunque algunos autores defienden que la reproducibilidad aunque buena en ambos casos, es mayor en pacientes sanos.<sup>73</sup>

La tecnología OCT ha ido evolucionando desde su aparición a principios de los años 90. Los primeros OCT en aparecer, conocidos como OCT 1 y posteriormente como OCT 2000, se caracterizaban por un tiempo de escaneo de unos 100 A-scan (barrido axial) por segundo y con una resolución aproximada de 20  $\mu\text{m}$ . El siguiente paso en la evolución esta tecnología sucedió con la aparición de la OCT 3000 o más comúnmente conocido como OCT Stratus (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA). El equipo realiza entre 128 y 768 barridos, adquiriendo datos de 1024 puntos en cada uno de ellos con una profundidad de 2 mm con una resolución de 10  $\mu\text{m}$ .<sup>74</sup>

Esta mejora de calidad sirvió para obtener una mayor precisión en la clasificación de ojos sanos o con glaucoma. Recientes mejoras en la tecnología permiten alcanzar una resolución axial entre 6 y 3  $\mu\text{m}$  debido a una velocidad de escaneo entre 18000 y 27000 A-scan por segundo<sup>75</sup>

como la OCT 3D (Topcon Medical Systems, Inc., Oakland, NJ, USA), además la última versión de este equipo la OCT 3D-2000 (utilizada en la metodología de esta tesis doctoral) cuenta con una cámara no-midriática integrada que permite visualizar la retinografía en color de la zona explorada.

En la metodología de la presente tesis doctoral se han utilizado dos de las principales tecnologías de OCT que actualmente están en el mercado como son: la OCT Stratus, de dominio temporal (TD-OCT, del anglosajón *time-domain*) y la OCT 3D-2000 de dominio espectral (SD-OCT, del anglosajón *spectral-domain*).

Una de las diferencias entre ambas tecnologías es el espejo de referencia, en los TD-OCT es de posición variable y esta posición produce imágenes transversales mientras que los SD-OCT tienen el espejo de referencia fijo lo que permite una mayor velocidad en el tiempo de adquisición de la imagen debido a la ausencia de elementos mecánicos. Otra diferencia entre ambas es el detector, en la TD-OCT el receptor es único mientras que en la SD-OCT el detector es un espectrómetro. Estas diferencias dan a la tecnología SD-OCT ciertas ventajas sobre la TD-OCT como son una mayor resolución axial lo que va a permitir una mejor visualización del tejido a estudiar y una mayor velocidad de escaneo. Además, la tecnología SD-OCT permite crear imágenes en 3D de las estructuras analizadas.<sup>75</sup>

Aunque el estudio que más se realiza para la detección y progresión del glaucoma con OCT es el análisis del grosor de la CFN de la retina,

esta tecnología permite también el análisis de la topografía del nervio óptico de una manera similar a la que utiliza el HRT exceptuando que el plano de referencia se sitúa a una profundidad de 150  $\mu\text{m}$  respecto al epitelio pigmentario de la retina en vez de 50 y que la delimitación de la morfología y contorno de la cabeza del NO es automática.

También es posible la determinación del grosor retiniano en la región macular aunque la medida del grosor de la CFN en el NO continúa siendo la medida más repetible y utilizada con OCT. Aproximadamente un tercio del grosor retiniano lo constituyen las células ganglionares y la CFN, y existen estudios que demuestran que existe un adelgazamiento de esta capa a nivel macular con el desarrollo de la enfermedad que correlaciona de una manera adecuada con el grosor de la CFN y el daño funcional.<sup>76</sup> No obstante otros autores defienden que esta medida es la que menos poder discriminatorio tiene entre pacientes sanos y enfermos de glaucoma.<sup>77</sup>

Con respecto a la interpretación de los resultados obtenidos respecto al grosor de la CFN, no hay diferencia entre las tecnologías TD-OCT y SD-OCT. En ambas tecnologías se representa con un diagrama en el que una línea negra representa el grosor de la CFN del paciente. Ésta se traza sobre un gráfico en tres colores en el que: el tramo rojo representa el 1% de la población que está fuera de límites normales, es decir encontrarse en esa franja sólo tiene un 1% de probabilidad de ser normal. El tramo amarillo representa el 5% y el verde el 90% de la población. Dicha probabilidad se calcula comparando la imagen del

paciente con la base de datos del equipo. Además, el grosor de la CFN viene expresado en dos gráficos circulares, uno de ellos dividido en los cuadrantes superior, inferior, nasal y temporal de NO y otro en 12 husos horarios. (*Figura 1.2*)

La OCT parece, por tanto, una tecnología muy útil en el diagnóstico precoz del glaucoma con una elevada reproducibilidad y con una sensibilidad y especificidad para discriminar entre pacientes sanos y glaucomas incipientes del 76% al 79% y del 68% al 81% respectivamente.<sup>78</sup> Y también ambas tecnologías OCT se han utilizado como herramienta en la detección precoz de glaucoma.<sup>79-81</sup>

Además, el estudio del grosor de la CFN está ampliamente descrito en la literatura, donde se reportan las variaciones que sufre esta medida con factores como la edad o la raza. Mostrando resultados congruentes tanto para la tecnología TD-OCT<sup>82;83</sup> como para la SD-OCT<sup>84-86</sup> donde los valores más gruesos de CFN se encuentran en la etnia caucásica, seguida de la asiática y africana y también en personas más jóvenes.

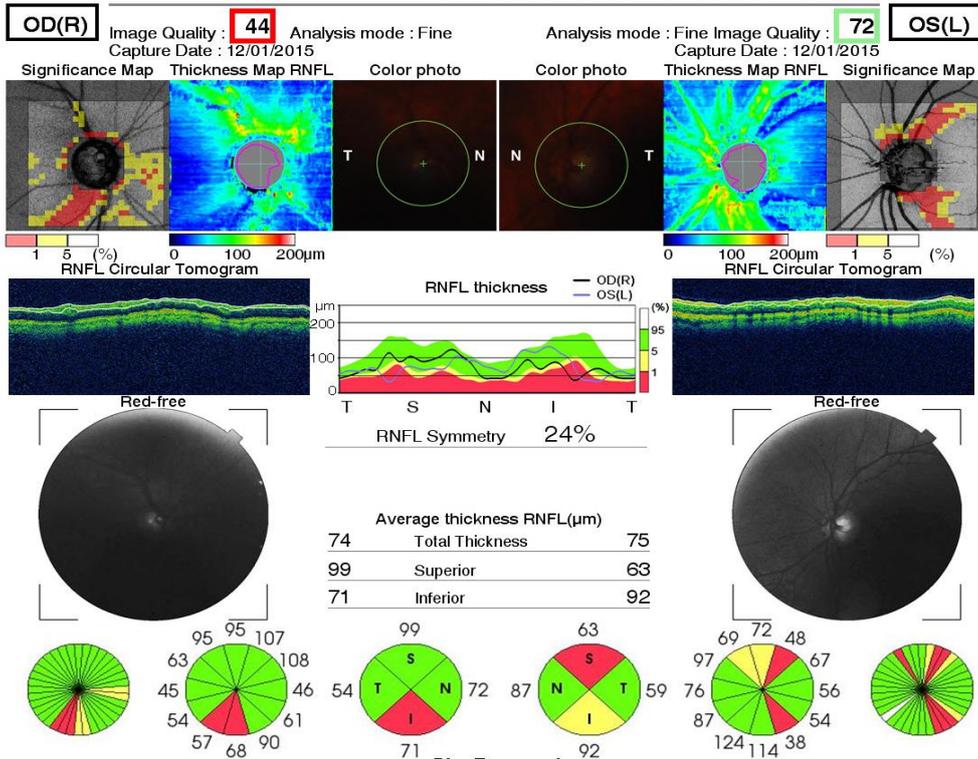
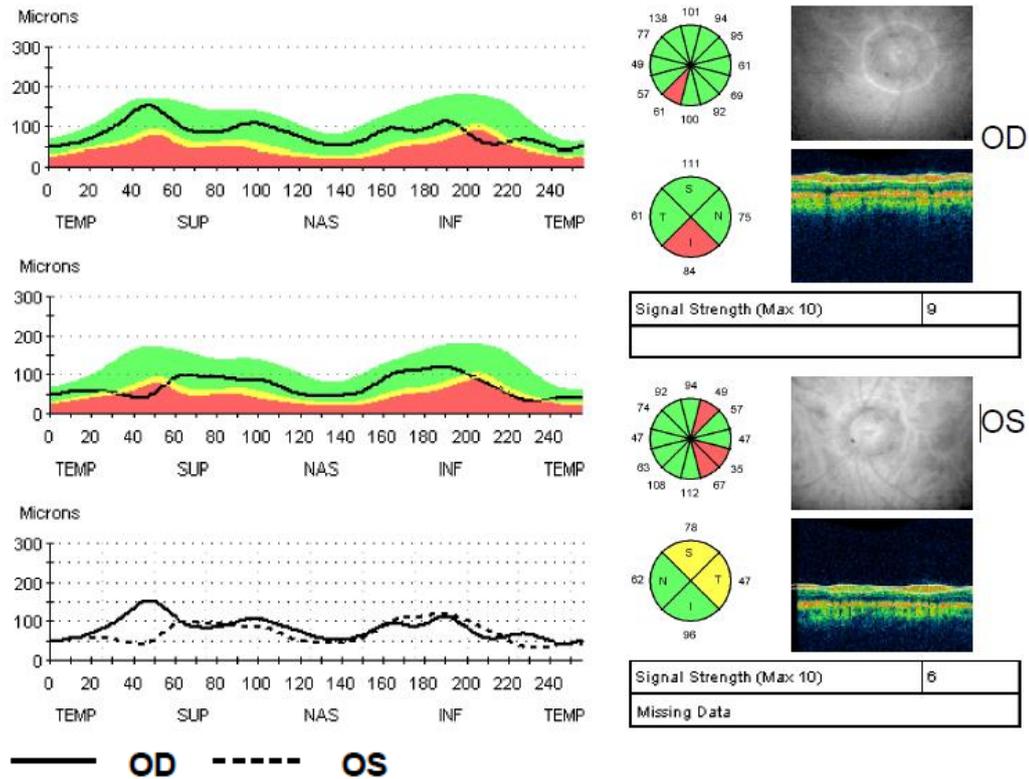


Figura 1.2: En la parte superior hoja de resultados OCT Stratus con en el programa “Fast RNFL Thickness (3:4)” y el parte inferior hoja de resultados de OCT 3D Topcon en el programa “3D Disc”.

### **1.4.5 Métodos diagnósticos en glaucoma III: Pruebas funcionales.**

---

El estudio del CV es uno de los tres pilares clave para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma junto con la medida de la PIO y el estudio del NO o de la CFN. Es el único método capaz de cuantificar la pérdida funcional del paciente derivado de la pérdida estructural de la CFN de la retina de una manera no invasiva, y por tanto el método más realista a la hora de proporcionar una idea del impedimento visual que sufre el paciente con glaucoma.<sup>87</sup>

Clásicamente el CV se ha definido como el área de visión que es capaz de abarcar un ojo cuando se encuentra en estado de fijación.<sup>87</sup> En 1927 Traquair propuso el concepto que hoy en día se sigue utilizando y que define el CV como *“una isla de visión rodeada por un mar de oscuridad”* donde la sensibilidad retiniana es máxima en la fóvea representada por una colina en esta isla disminuyendo a medida que se aleja hacia la periferia y la mancha ciega sería un pozo profundo debido a la ausencia de fotorreceptores.<sup>87;88</sup>

La extensión del campo visual es irregular y asimétrica limitada principalmente por las restricciones anatómicas. Aproximadamente tiene una extensión de 60° superior y 70° inferior, así como 60° nasal y 100° temporal. En binocular los dos hemicampos nasales se superponen dando lugar a un CV horizontal de unos 200° y 130° verticales.<sup>89</sup>

Previo a la aparición de la perimetría computarizada, la exploración del CV se realizaba de manera manual lo que presentaba el inconveniente de obtener resultados poco fiables y repetibles ya que estaban altamente influenciados por el grado de experiencia y la forma de realización del examinador.<sup>89</sup> Por tanto, por la forma de realización clásicamente se han distinguido dos tipos de perimetría: la perimetría cinética y la perimetría estática.

La perimetría **cinética** es aquella en la que el objetivo de la exploración es delimitar el CV mediante estímulos móviles desde la periferia.<sup>89</sup> Este tipo de perimetría es una adaptación de la perimetría por confrontación en la que el examinador comparaba su CV con el del sujeto explorado. El objetivo es explorar los 360° del CV ya que si se traza una línea que una todos los puntos de misma sensibilidad o nivel de visión se forma una isóptera.<sup>87</sup> Dentro de este tipo de perimetría destacan la pantalla tangente introducida en 1889 por J.P. Bjerrum<sup>88</sup> que fue siendo sustituida por la perimetría de Goldmann a mediados del siglo XX y que hoy en día sigue utilizándose en ciertos casos. Se trata de una semi-esfera hueca con una mentonera y un punto de fijación y en la que se van introduciendo estímulos manualmente de intensidad constante para la delimitación del CV.<sup>90</sup>

Por otro lado, la perimetría **estática** fue desarrollada por primera vez por Friedman a mediados de los 60 con el objetivo de medir el CV central.<sup>91</sup> Actualmente es en este tipo de perimetría en la que se basa la perimetría computarizada. Se trata de presentar estímulos de un tamaño constante, pero de distintas intensidades luminosas para la obtención de la sensibilidad umbral

en cada punto del CV analizado. Tiene como principal ventaja frente a la perimetría cinética la sensibilidad que presenta para la detección de defectos leves del CV.<sup>87</sup>

Actualmente existen dos tipos principales de perimetría computarizada o de perimetría automatizada estándar (SAP, del anglosajón *standard automated perimetry*): Humphrey y Octopus. Ambos permiten detectar la sensibilidad retiniana por cada punto del CV, es decir de detectar la capacidad de la retina para discriminar el contraste entre un estímulo acromático y la luminosidad del fondo en el que se presenta. El perímetro Humphrey está considerado tanto en la literatura como en la práctica clínica, el *gold standard* para la detección y progresión del glaucoma.<sup>6;92</sup>

A pesar de su popularidad y uso extendido, la perimetría SAP tiene como gran desventaja ser una perimetría poco específica, ya que debido a las características del estímulo la detección puede estar mediada tanto por el mecanismo magno como por el parvocelular de la vía óptica.<sup>92;93</sup> Es quizás por este motivo por el que se sabe que la perimetría SAP no detecta daño funcional hasta que no se han perdido entre un 30% y un 50% de las células ganglionares de la retina.<sup>7-9</sup>

Con el fin de solventar esta desventaja, se han desarrollado perimetrías computarizadas que intentan aislar el número de mecanismos visuales implicados en la detección del estímulo variando su forma de presentación. De esta manera han surgido entre otras: la perimetría de movimiento<sup>94;95</sup> (MAP “*Motion detection Automated Perimetry*”), la perimetría flicker<sup>95;96</sup> y la perimetría FDT<sup>95;97;98</sup> que examinan la vía magnocelular, la perimetría de longitud de onda

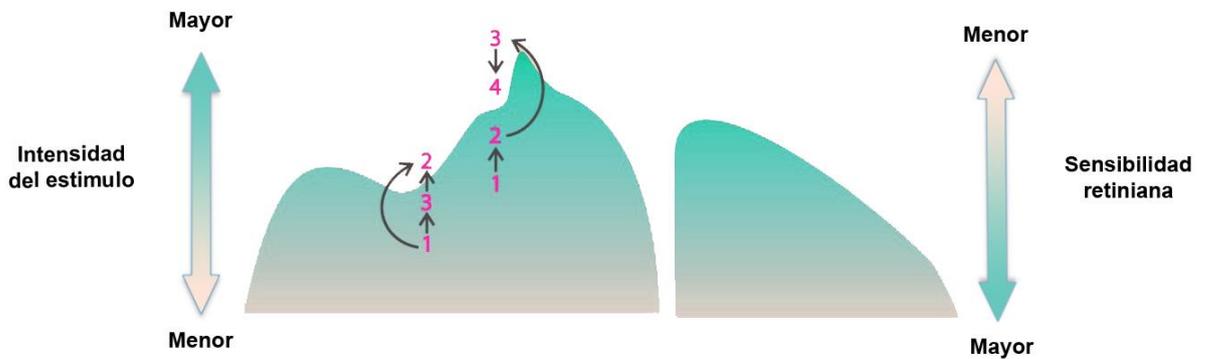
corta (SWAP “*Short-Wavelength Automated Perimetry*”)<sup>94;95</sup> que examina la vía koniocelular, y la perimetría de alta resolución<sup>99</sup> (HPRP “*High-Pass Resolution Perimetry*”) que examina la vía parvocelular.

Dentro de estas tecnologías, la perimetría FDT Matrix ha sido quizá la más estudiadas tanto en la detección precoz del glaucoma como en la comparación de los resultados de ésta con los proporcionados por la perimetría SAP convencional. Existen varios estudios importantes que proponen algoritmos para la interpretación y clasificación de los resultados de la perimetría FDT, como el desarrollado por Casson et al,<sup>16</sup> Patel et al,<sup>20</sup> Artes et al.<sup>22</sup> No obstante, en ninguno de los casos concluyen que los algoritmos propuestos tengan un alto poder discriminatorio en pacientes con sospecha de glaucoma, por este motivo, parece más que justificado un estudio más profundo de esta perimetría, como el que se lleva a cabo en la presente tesis doctoral.

#### **1.4.5.1 Tipos de estrategias para la exploración del CV**

Los campímetros computarizados permiten emplear varias estrategias para determinar la sensibilidad retiniana modificando la manera de presentar el estímulo bien sea constante o variando su intensidad para detectar el umbral retiniano.<sup>100;101</sup> Pueden destacarse principalmente dos estrategias:

- *Estrategia supraumbral o de screening:* Se caracteriza especialmente por la rapidez en la exploración. Normalmente evalúa uno, dos o tres estímulos en cada punto explorado y permite detectar defectos incipientes o difusos y saber si son relativos o absolutos.<sup>100;101</sup>
- *Estrategia umbral:* Es la estrategia más precisa y utilizada en la mayoría de perímetros para gradar la severidad del defecto campimétrico y su seguimiento. Para cada punto explorado el estímulo se presenta durante un periodo de 0,2 segundos. Si el sujeto lo ve, el perímetro emite otro estímulo menos intenso (concretamente de 4 decibelios (dB) menos), hasta que el sujeto deja de percibirlo. En ese momento se aumenta la intensidad en pasos de 2 dB, hasta que vuelva a ser percibido. Si por el contrario el primer estímulo no es percibido, la estrategia de exploración es parecida puesto que la intensidad se incrementa en pasos de 4 dB hasta que se percibe para después reducirlo en pasos de 2 dB hasta que no se percibe, determinándose el umbral. Esta estrategia de exploración psicofísica se denomina “en escalera” (*Figura 1.3*).
- Además, los campímetros computarizados constan de bases de datos normalizadas que incluyen datos de sujetos sanos y pacientes con glaucoma por lo que mediante la estrategia umbral no sólo se obtiene la sensibilidad de cada punto explorado sino que también se obtiene su valor de probabilidad de normalidad.



**Figura 1.3: Estrategia umbral típica en campimetrías computarizadas. La mayoría de los perímetros aumentan o disminuyen la intensidad del estímulo en pasos de 4 dB hasta cruzar el umbral y luego en pasos de 2 en 2 dB hasta que se cruza de nuevo, determinando así el umbral de sensibilidad retiniana.**

La mayoría de los perímetros comercializados incluyen programas de exploración con los dos tipos de estrategias, aunque por lo general para la detección y seguimiento del glaucoma y otras patologías se utiliza la estrategia umbral. El campímetro Humphrey tiene dos programas principales de exploración umbral que son el 24-2 y el 30-2. Cada uno de estos programas examina 54 y 76 puntos en los 24 y 30 grados centrales respectivamente.<sup>92</sup>

El programa 24-2, incluye el algoritmo de exploración perimétrica SITA (*Swedish Interactive Thresholding Algorithm*). Fue desarrollado en el año 1997 con el fin de reducir el tiempo de exploración sin disminuir la

calidad de la prueba , respecto a la estrategia umbral estándar que podía alargarse hasta 12 minutos por ojo explorado.<sup>100</sup>

Previo a este algoritmo, surgieron otros con el mismo fin de reducir el tiempo de exploración como el Fastpac, aunque no con el mismo éxito puesto que con este último se recorre el umbral sólo una vez en pasos de 3dB reduciendo el tiempo hasta en un 36%, pero tiene la desventaja de ser menos repetible y de medir la profundidad del defecto con menos precisión.<sup>102</sup>

Sin embargo, con el algoritmo SITA o SITA fast es posible reducir el tiempo de exploración un 50% o un 70% respectivamente eliminando los puntos reexaminados para calcular la fluctuación a corto plazo o acotando el número de estímulos presentados en función de la edad.<sup>100</sup>

Además de estos algoritmos en la perimetría SAP, con el campímetro Humphrey también es posible realizar la perimetría SWAP, que se trata de un tipo de perimetría selectiva para la vía koniocelular que permite aislar los conos sensibles a la luz azul lo que detectaría defectos de una manera más precoz que la perimetría blanco-blanco.<sup>94</sup> A pesar de esto, su uso no se ha popularizado mucho puesto que su resultado se altera muy fácilmente por la presencia de cataratas y además el tiempo de examen es mayor.<sup>103</sup>

### **1.4.5.2 Interpretación de campimetrías computerizadas**

Por norma general todos los campímetros computarizados muestran además de los mapas de sensibilidad retiniana, una serie de índices que informan al examinador sobre la fiabilidad de la prueba y ayudan a la interpretación del resultado.<sup>101</sup> Estos índices, que se incluyen tanto en la perimetría SAP como en la perimetría FDT (*Figura 1.4*), son:

- **1.4.5.2.1 Índices de fiabilidad:**

Permiten valorar la fiabilidad de una campimetría recomendándose que ninguno de estos tres índices supere el 33%.<sup>101</sup>

- Pérdidas de fijación: Al principio de la exploración estos tipos de perímetros localizan la posición de la mancha ciega y a lo largo de la exploración se van proyectando estímulos en esa zona. Por tanto, una pérdida de fijación se registra cuando el sujeto responde afirmativamente a un estímulo proyectado sobre la mancha ciega.
- Falsos positivos: Son las ocasiones en las que el sujeto responde afirmativamente a pesar de no haber estímulo o presentarse un estímulo de intensidad inferior al umbral del punto explorado.
- Falsos negativos: Se producen cuando el sujeto no responde afirmativamente ante un estímulo que debería de ser

visto ya que presenta una intensidad superior al umbral medido.

- 1.4.5.2.2 *Representación gráfica:*

Además, las campimetrías muestran diferentes gráficas:<sup>101</sup>

- Umbral de sensibilidad: Muestra la sensibilidad medida en dB en cada punto explorado de manera numérica y además suele venir acompañado de otra gráfica representada en escala de grises donde las zonas más oscuras se corresponden con las zonas de menor sensibilidad y viceversa.
- Desviación total o defecto absoluto: Muestra para cada punto explorado, la diferencia en dB entre el valor medido y el esperado en un sujeto sano de la misma edad. Suele venir acompañado además de otra gráfica donde se expresa la probabilidad de normalidad para cada punto explorado.
- Desviación del patrón o respecto al modelo (DEP): Es la representación más real del defecto una vez corregidas alteraciones difusas de la sensibilidad medida. Al igual que la desviación total, muestra de manera numérica mediante la diferencia entre el valor y el umbral medido, además de acompañarlo de su probabilidad de normalidad.

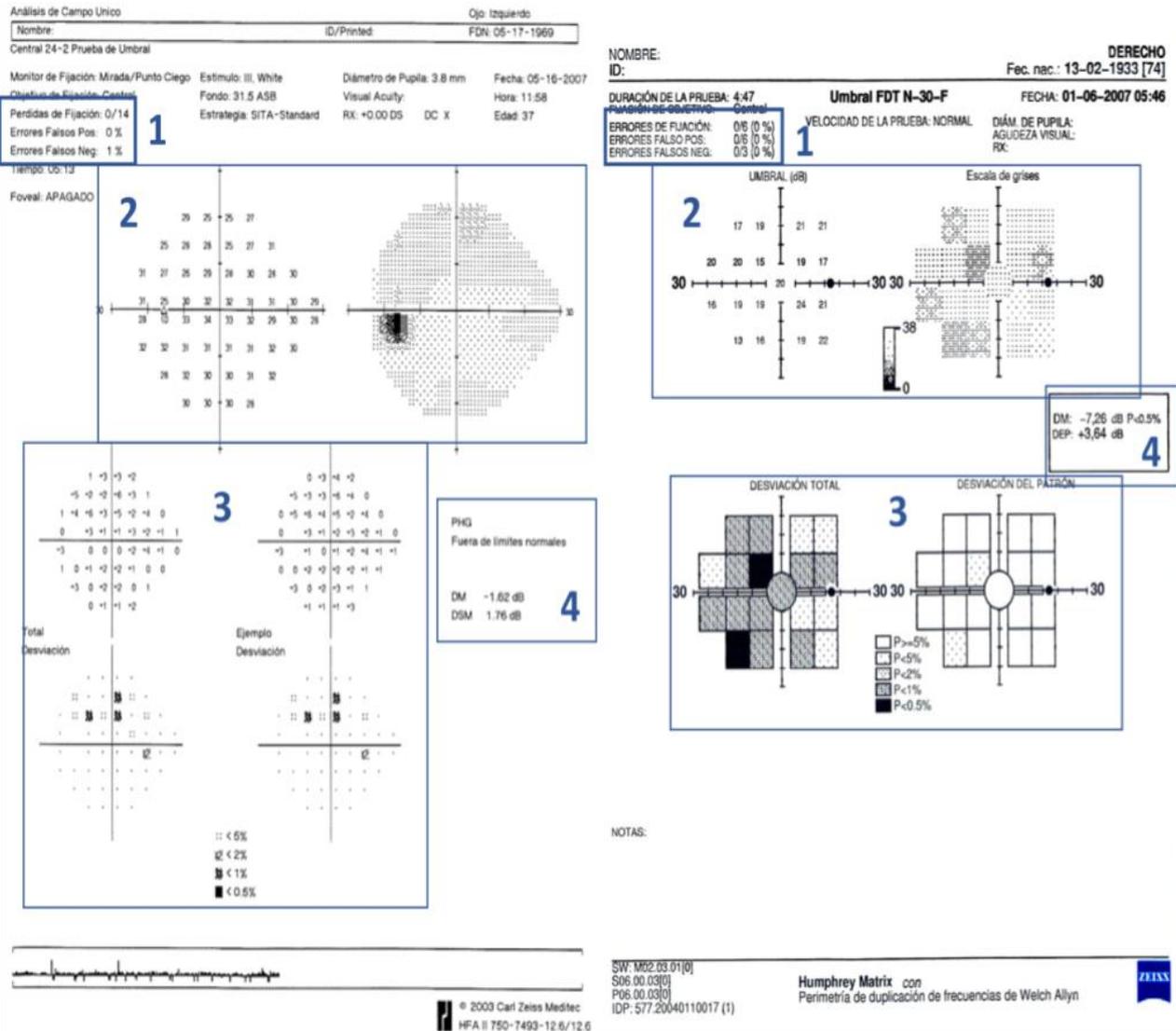
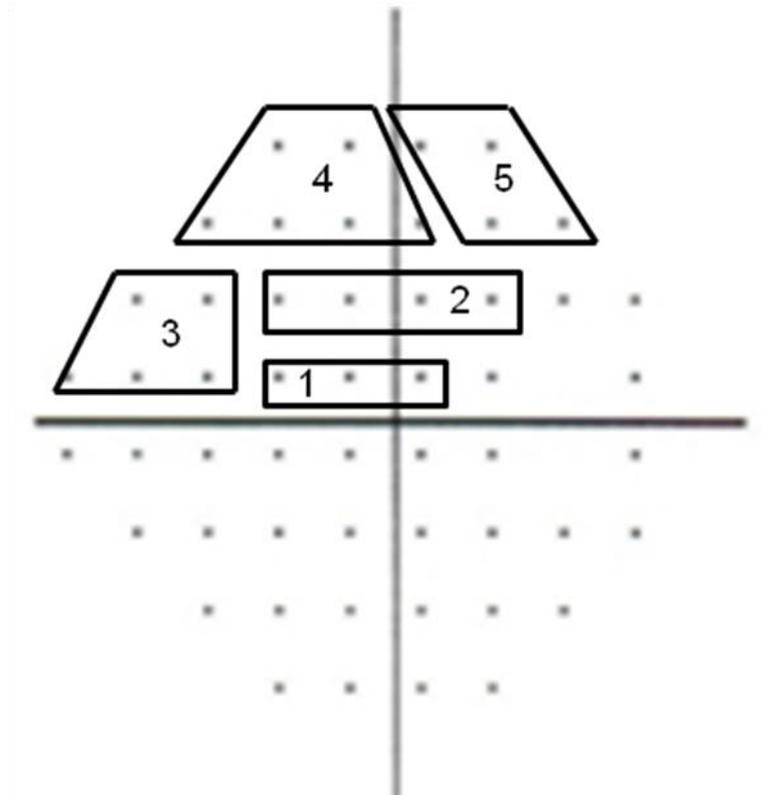


Figura 1.4: Hoja de resultados de la perimetría SAP: izquierda, perímetro Humphrey programa de exploración 24-2, derecha, perimetría FDT Matrix (programa de exploración N-30-F). 1: Índices de fiabilidad. 2: Umbral de sensibilidad y representación en escala de grises. 3: Gráficas de desviación total y de desviación respecto al modelo (mapa DEP). 4: Índices del CV.

- 1.4.5.2.3 *Índices campimétricos:*

Finalmente, la mapimetría muestra una serie de indicadores o índices campimétricos:<sup>101</sup>

- Desviación media o DM: Es la diferencia entre el valor medio de la sensibilidad medida y la sensibilidad media normal para un sujeto de la misma edad.
- Desviación estándar del modelo o DSM: Este índice que aporta información del defecto local o focalizado puesto que cuantifica la pérdida de sensibilidad de un punto determinado respecto a las zonas adyacentes. Por tanto, el DSM es pequeño si el daño es leve y será mayor en presencia de escotomas o irregularidades pronunciadas.
- Prueba del hemicampo el glaucoma: Permite identificar como anormales o glaucomatosos defectos localizados en el CV comparando la sensibilidad obtenida en cinco zonas del hemicampo superior con las correspondientes simétricas del hemicampo inferior. (*Figura 1.5*)



**Figura 1.5:** Prueba del hemisferio del glaucoma (PHG). Las 5 zonas numeradas que aparecen en el hemisferio superior son comparadas con las zonas correspondientes (imagen en espejo) en el hemisferio inferior. Tras la comparativa se puede clasificar de cinco maneras: Dentro de límites normales, caso dudoso, fuera de límites normales, reducción generalizada de la sensibilidad o sensibilidad anormalmente alta.

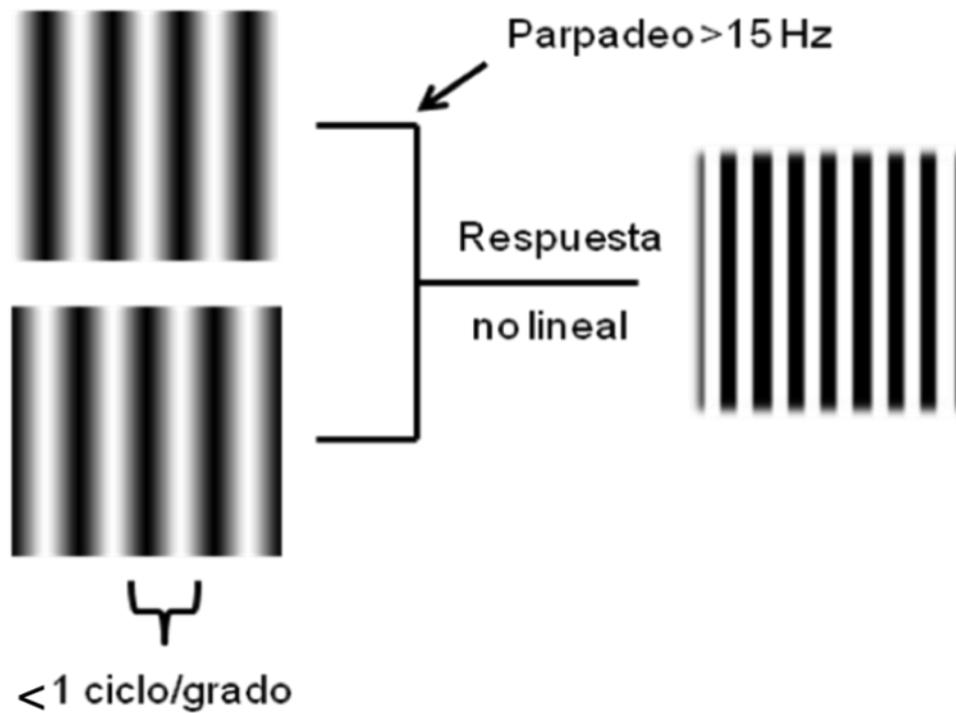
#### **1.4.5.3 Perimetría FDT**

El perímetro FDT es un instrumento compacto, portátil y relativamente económico diseñado para detectar rápida y eficazmente la pérdida del campo visual.<sup>104</sup>

Este equipo fue lanzado al mercado por primera vez en 1997 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany), y posteriormente en el 2003 se desarrolló una segunda generación de FDT denominada FDT Matrix

(Humphrey Matrix Visual Field Instrument, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany).<sup>105</sup> Desde entonces son numerosos los estudios que han determinado su alta sensibilidad y especificidad no sólo en la detección del daño precoz glaucomatoso<sup>7;10-13;15</sup> sino también en otras enfermedades retinianas o neurológicas.<sup>106</sup>

Este tipo de perimetría se basa en el fenómeno que se denomina ilusión de duplicación de frecuencia y fue descrito por Kelly en 1966,<sup>98</sup> quien observó que cuando una rejilla de onda sinusoidal acromática de baja frecuencia espacial (0,25 ciclos/grado) se muestra a una alta frecuencia temporal (25 Hz) se provoca la sensación de que el ancho del estímulo se reduce a la mitad, pareciendo estar duplicado y produciendo un fenómeno de parpadeo (*Figura 1.6*). Unos años más tarde Tyler postuló que la doble frecuencia se genera a partir de mecanismos visuales con propiedades de respuesta no lineales como resultado de la rectificación de la onda de entrada del estímulo.<sup>107</sup>



**Figura 1.6:** Ilusión de doble frecuencia por la cual el número de barras claras y oscuras parecen duplicarse en número. Estímulo utilizado en la perimetría FDT.

Para que estos estímulos puedan ser identificados como de doble frecuencia, requieren estimular el sistema magnocelular puesto que este sistema consta de mecanismos de respuesta no lineal. Fueron Madess y Henry quienes sugirieron que los estímulos presentados en la perimetría FDT son detectados por una subpoblación de células magnocelulares (My) que parecen afectarse de manera más precoz en el glaucoma.<sup>97</sup> Dichas células son de mayor tamaño que la subpoblación Mx lo que implica una mayor velocidad de conducción. Por este motivo, la pérdida de estas células da lugar a un escotoma en el campo receptivo de la misma.<sup>97</sup>

El tamaño del estímulo presentado en esta perimetría es de  $10^{\circ}$  x  $10^{\circ}$ , normalmente cuatro por cuadrante dentro de los  $20^{\circ}$  centrales y un estímulo central circular de un diámetro de  $5^{\circ}$ . En el programa C-20 se presentan un total de 17 localizaciones y en el programa N-30 un total de 19. Además, para evitar variaciones temporales, el estímulo se presenta un tiempo máximo de 720 mseg durante el cual, el contraste del estímulo aumenta gradualmente para alcanzar el contraste seleccionado que se mantiene durante un periodo de tiempo y luego se disminuye a cero. El tiempo de presentación del estímulo puede disminuir a 500 mseg dependiendo del ritmo de respuesta del paciente.<sup>108</sup>

El FDT Matrix emplea el mismo principio de exploración que el FDT e intenta solventar alguna de las desventajas que presentaba el FDT original, como la viabilidad para gradar y monitorizar la progresión de los defectos campimétricos y clasificar diferentes alteraciones neurológicas.<sup>104;106</sup>

El estímulo presentado tiene un tamaño de  $5^{\circ}$  x  $5^{\circ}$  y se obtiene combinando una mayor frecuencia espacial: 0,5 ciclos/grado en lugar de 0,25 y una menor frecuencia temporal: 18 Hz en lugar de 25 Hz. Este hecho hace que la comparación directa con la perimetría SAP sea mucho más intuitiva, aunque no está claramente demostrado que la detección precoz del glaucoma mejore, sí por el contrario la monitorización de la enfermedad.<sup>105;109</sup> Además la perimetría FDT Matrix incorpora algunos programas de exploración con un tamaño de estímulo de  $2^{\circ}$  x  $2^{\circ}$  para facilitar la exploración de los  $10^{\circ}$  centrales del CV.<sup>109</sup>

La perimetría FDT Matrix cuenta con varios programas de exploración, dos programas supraumbrales (el N-30-5 y el 24-2-5) y varios umbrales en función del tiempo de exploración, área examinada, tamaño de estímulo o estrategia psicofísica utilizada.

Los programas 24-2, 30-2, 10-2 o macula *threshold* utilizan la estrategia psicofísica ZEST (*Zippy Estimation by Sequential Testing*), basada en determinar el umbral de cada punto mediante funciones de probabilidad partiendo del valor medio de la función inicial de densidad de probabilidad (PDF), previamente definida para cada localización del estímulo.<sup>110;111</sup> Por otro lado el programa N-30-F utiliza la estrategia MOBS (Modified Binary Search) en el que el primer estímulo presentado para cada localización del CV es la mitad del rango de dicho estímulo. Dicho rango se amplía o modifica en función de si el paciente no percibe el estímulo o de sí la respuesta difiere de la anteriormente presentada.<sup>110;111</sup> Dicha estrategia psicofísica ha demostrado ser sensible y eficiente y poco afectable por falsas respuestas.<sup>110</sup>

Bien es cierto que las ventajas que presenta esta técnica, sobre todo en su fiabilidad y eficacia en la detección temprana de alteraciones campimétricas glaucomatosas y el bajo tiempo que emplea en la exploración, parecen situar la perimetría FDT Matrix como una herramienta adecuada para su uso tanto en oftalmología como en atención primaria para la detección precoz del glaucoma. No obstante, presenta una serie de desventajas debido a las cuales su uso no se ha popularizado en la práctica clínica ya que por un lado se desconoce la

relación entre los defectos del CV y las áreas estructurales del NO y por otro la capacidad para la monitorización de la enfermedad no está adecuadamente establecida.<sup>104</sup>

Por otro lado, su uso en atención primaria tampoco está extendido puesto que la adecuada interpretación de los resultados sigue requiriendo un cierto grado de conocimiento en campimetría, unido a la falta de consenso para su interpretación ya que son varios los estudios que reportan esta falta de consenso para establecer un criterio estandarizado que permita clasificar y gradar los defectos campimétricos con esta perimetría,<sup>16;112</sup> por lo que es necesario proponer reglas o criterios de clasificación de los resultados de la perimetría FDT Matrix que sean fáciles de aplicar en atención primaria para la detección precoz del glaucoma.

Además, se han propuesto varios algoritmos en la literatura para la detección del glaucoma. Algunos basados puramente en la observación del nervio óptico como el basado en el ratio copa/disco como de Cheng et al,<sup>113</sup> o los basados en el análisis de imágenes del fondo de ojo como el de Shibata et al,<sup>114</sup> Cheng et al,<sup>115</sup> Raja et al<sup>116</sup> o Li Z et al.<sup>117</sup> También existen algoritmos creados a partir parámetros funcionales derivados de perimetría SAP convencional como el desarrollado por Asaoka et al<sup>118</sup> y otros a partir de parámetros estructurales de tecnología SD-OCT como el de Yoshida et al<sup>119</sup> y Salam et al.<sup>120</sup>

No obstante, todos tienen en común que no detectan los estadios más iniciales del glaucoma, y además no existe ninguno que combine

parámetros funcionales y estructurales derivados de tecnologías utilizadas en detección precoz como las propuestas en la presente tesis doctoral.

# 2

# Pacientes, material y método



## Pacientes, material y método

g

# 2.1 METODOLOGÍA

## 2.1.1 Diseño

---

Estudio clínico, *cross-sectional* y comparativo.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Universidad de Valladolid. (*Anexo I*)

## 2.1.2 Pacientes

---

Se incluyeron un total de 306 ojos de 161 pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión y exclusión del estudio (Apartado 2.1.3 y 2.1.4). Todos los pacientes fueron examinados en la Unidad de Glaucoma del Área Clínica del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid. Se obtuvo el consentimiento informado de cada sujeto previamente al inicio del estudio y se entregó la hoja de información al paciente

(Anexo II). Dicho consentimiento informado fue aprobado también por el CEIC junto con el protocolo del estudio. Todos los pacientes fueron tratados acorde a la Declaración de Helsinki.<sup>121</sup>

El tamaño muestral estimado para realizar el estudio fue de 300 ojos con una potencia ( $1-\beta$ ) (probabilidad de detectar un efecto verdadero) superior al 90% y con un nivel de significación ( $\alpha$ ) (probabilidad de detectar un efecto falso) del 5%, añadiendo como porcentaje de pérdidas, un 15% de ojos. Dicha muestra se agrupó en tres categorías en función del diagnóstico clínico: Sanos, sospecha de glaucoma y neuropatía óptica glaucomatosa (NOG).

### **2.1.3 Criterios de inclusión**

---

- Edad igual o superior a 40 años.
- Mejor AV corregida de 0.5 o superior en escala decimal.
- Tener un error refractivo de  $\pm 6,00D$  de equivalente esférico.
- Pacientes con diagnóstico clínico de sospecha de glaucoma o NOG incipiente o moderado, que no tuvieran ninguna otra enfermedad ocular.
- Entender y firmar el consentimiento informado.

## 2.1.4 Criterios de exclusión

---

- Edad inferior a 40 años.
- Presencia de catarata superior a 2 según el sistema LOCS III (Lens Opacities Classification System III)<sup>122</sup> en cualquiera de sus localizaciones: cortical, nuclear o subcapsular posterior o color del núcleo.
- Presencia de patología ocular de polo anterior que pudiera producir un incremento en la PIO.
- Presencia de patología ocular de la vía visual o de polo posterior distinta del glaucoma que pudiera producir alguna alteración en el CV.
- Presencia de lesiones estructurales de NO o atrofas peripapilares distintas a las producidas por glaucoma.
- Resultado no fiable de cualquiera de las pruebas funcionales realizadas en el estudio: más del 33% de pérdidas de fijación, de falsos positivos o de falsos negativos.
- Resultado de DM en perimetría SAP mayor a 12 dB.
- Resultado no fiable de cualquiera de las pruebas estructurales realizadas en el estudio: *Signal strength* menor de 6.

## 2.1.5 Criterios para abandonar el estudio

---

- Los pacientes podían abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones.
- Los pacientes podían ser retirados del estudio si el equipo investigador así lo determinase por cualquier razón justificada.

## 2.1.6 Criterios para la clasificación de los pacientes

---

La división de los pacientes en los tres grupos de estudio se realizó acorde a las pautas de la EGS.<sup>41</sup> Dentro de las pruebas funcionales, para dicha clasificación solo se tuvieron en cuenta los resultados de la perimetría convencional SAP:

- **Grupo I (GI) o Sanos:** Ojos con un NO normal; un valor de PIO menor a 21 mm Hg; y un resultado de CV SAP normal definido con un índice PHG dentro de límites normales, ausencia de cualquier cluster de tres o más puntos en el mapa DEP con probabilidad del 5% y un índice DM por debajo de -6 dB.<sup>101</sup>
- **Grupo II (GII) o Sospechosos:** Ojos con una forma sospechosa de NO definida como una asimetría de excavación entre los dos ojos mayor o igual a 0,2 diámetros de disco, o una excavación grande en

ambos ojos mayor de 0,6;<sup>46</sup> o una ligera HTO con PIO mayor a 21 mm Hg; o un CV SAP ligeramente deprimido definido como: menos del 25% de los puntos del mapa DEP deprimidos por debajo del nivel de probabilidad del 5%, ausencia de cualquier cluster de tres o más puntos en el mapa DEP con probabilidad < del 5% y un índice DM por debajo de -6 dB.<sup>101</sup>

- **Grupo III (GIII) o NOG:** Ojos con un NO con forma glaucomatosa definida como un adelgazamiento del anillo neuroretiniano, una elongación vertical de la excavación o la existencia de alguna hemorragia marginal;<sup>46</sup> o una PIO en tratamiento hipotensivo; o un defecto moderado en la perimetría SAP definido como: la presencia de uno o más clusters de tres puntos en el mapa DEP deprimidos por debajo del nivel de probabilidad del 5%, o un índice DM entre -6 y -12 dB.<sup>46;101</sup>

## 2.1.7 Instrumentación

---

### 2.1.7.1 Anamnesis

Previamente a la exploración optométrica y oftalmológica de las distintas visitas, se realizó una anamnesis completa a todos los pacientes dónde se les explicó la naturaleza del estudio, se descartó cualquier criterio de exclusión en el estudio y se comprobó que cumplían

los criterios de inclusión. También se resolvieron las dudas que pudieran surgir y se firmó el consentimiento informado.

#### **2.1.7.2 Medida de AV**

Se midió la AV en lejos con la corrección habitual del paciente para dicha distancia mediante un test retroiluminado en escala ETDRS a 4 metros (mod. 392-B20 Precision Vision. La Salle, Illinois. EEUU.) y con agujero estenopeico en caso de no alcanzar una AV de 1,0 en escala decimal.

#### **2.1.7.3 Refracción objetiva y subjetiva**

La refracción (Rx) objetiva se realizó mediante retinoscopía (retinoscopio mod. Betta 200. Heine. Herrsching. Alemania), y la Rx subjetiva se realizó con foróptero (mod. VT-10. Topcon Medical Systems, Inc., Oakland, NJ, USA) determinando el máximo positivo que proporciona la máxima AV empleando la técnica de *Donders*, *cilindros cruzados de Jackson* y *fogging* cuando fue preciso.

#### **2.1.7.4 Pruebas funcionales**

Se exploró el CV con dos campímetros computarizados diferentes en orden randomizado (Anexo III) calculado con el programa Excel

(Microsoft Excel 2007, versión 12.0 para Windows, Microsoft Corporation).

Se utilizaron en ambas campimetrías dos programas de exploración umbral

- Humphrey Matrix Visual Field Instrument (Humphrey Matrix Visual Field Instrument, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany) con tecnología de duplicación de frecuencia (FDT) empleando el programa N-30-F de estrategia umbral tipo MOBS con el objetivo de fijación central estándar.
- Humphrey Visual Field Annalizer II 750i (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) con estrategia umbral tipo 4-2-1, en el programa Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) 24-2. El estímulo fue de tamaño III en la escala Goldmann blanco sobre blanco y objetivo de fijación central estándar.

#### **2.1.7.5 Pruebas estructurales**

Se exploró y analizó la morfología y estructura del NO mediante dos equipos de OCT diferentes que permiten el análisis para glaucoma de la CFN

- OCT Stratus (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) con tecnología TD empleando el programa “*Fast RNFL Thickness (3:4)*”.

- OCT 3D-2000 (Topcon Medical Systems, Inc., Oakland, NJ, USA) con tecnología SD empleando el programa “3D Disc”.

#### **2.1.7.6 Exploración oftalmológica**

La exploración oftalmológica incluyó lo siguiente:

- Biomicroscopía para la evaluación del polo anterior (mod. SL-8z. Topcon España S.A. Barcelona, España),
- Medida de la PIO mediante tonometría de aplanación Goldmann (mod. AT 900 Haag-Streit Diagnostics, Haag-Streit AG, Switzerland) instilando una gota de anestésico tópico en cada ojo (Colircusí Fluotest. Alcon Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España). En el caso de que el sujeto fuera alérgico a sulfamidas, se substituyó por una gota de lidocaína 2% (Lidocaina Braun. Laboratorio Braun Medical S.A. Melsungen, Alemania) y una tira de fluoresceína sódica, para minimizar el contacto con la fluoresceína (Fluorescein Chauvin. Chauvin Pharmaceuticals Ltd., Romford, England.).
- Paquimetría ultrasónica (mod. IOPac. Heidelberg Engineering Germany) instilando previamente una gota de anestésico tópico en cada ojo (Fluotest o Lidocaína al 2%).
- Gonioscopía con lente de Goldmann (1.5X Magna View Gonio. Ocular Instruments Inc. Bellevue, Washington, EEUU.) y gel oftálmico Gonioftal (Gonioftal Gel 0,5 g. Alcon Cusí S.A. El Masnou,

Barcelona, España.) instilando previamente una gota de anestésico tópico en cada ojo (Fluotest o Lidocaína al 2%).

- El polo posterior y la papila se exploraron mediante biomicroscopía con lente de +66D (Ocular 66D. Ocular Instruments Inc. Bellevue, Washington, EEUU) y lente de +90D (Ocular 90D. Ocular Instruments Inc. Bellevue, Washington, EEUU) tras la midriasis farmacológica instilando en cada ojo una gota de tropicamida 1% (Colircusí Tropicamida. Alcon Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España).
- En el grupo de pacientes de sospecha de glaucoma y grupo NOG con el fin de facilitar el seguimiento de la patología también se realizó una exploración del NO mediante HRT-III (Heidelberg Retina Tomograph III, Heidelberg Engineering Germany) con análisis MRA, aunque dichas variables no fueron tenidas en cuenta en el análisis de los resultados del estudio.

### **2.1.8 Procedimiento**

---

El estudio se desarrolló en dos visitas para el grupo de pacientes sanos en un periodo de 1 mes, con el fin de minimizar el efecto de aprendizaje en la campimetría FDT Matrix.<sup>123-125</sup>

- En la primera visita se realizó la anamnesis, la exploración optométrica y oftalmológica completa, así como la medida de las pruebas estructurales y funcionales. (Apartado 2.1.7)
- En la segunda visita se repitió la parte correspondiente a la anamnesis y exploración optométrica, así como las pruebas funcionales descritas en el apartado 2.1.7.4. Éstas últimas se tuvieron en cuenta tanto para el análisis de los resultados de la presente tesis doctoral, como para la emisión del diagnóstico oftalmológico.

En el caso de los pacientes de los grupos II o sospechosos y III o NOG, todas las pruebas incluidas en el protocolo del estudio se realizaron en una única visita, puesto que se trataba de pacientes con experiencia previa en la realización de campimetrías y por tanto no había cabida a errores debidos al factor de aprendizaje.

## **2.1.9 Recogida de datos**

---

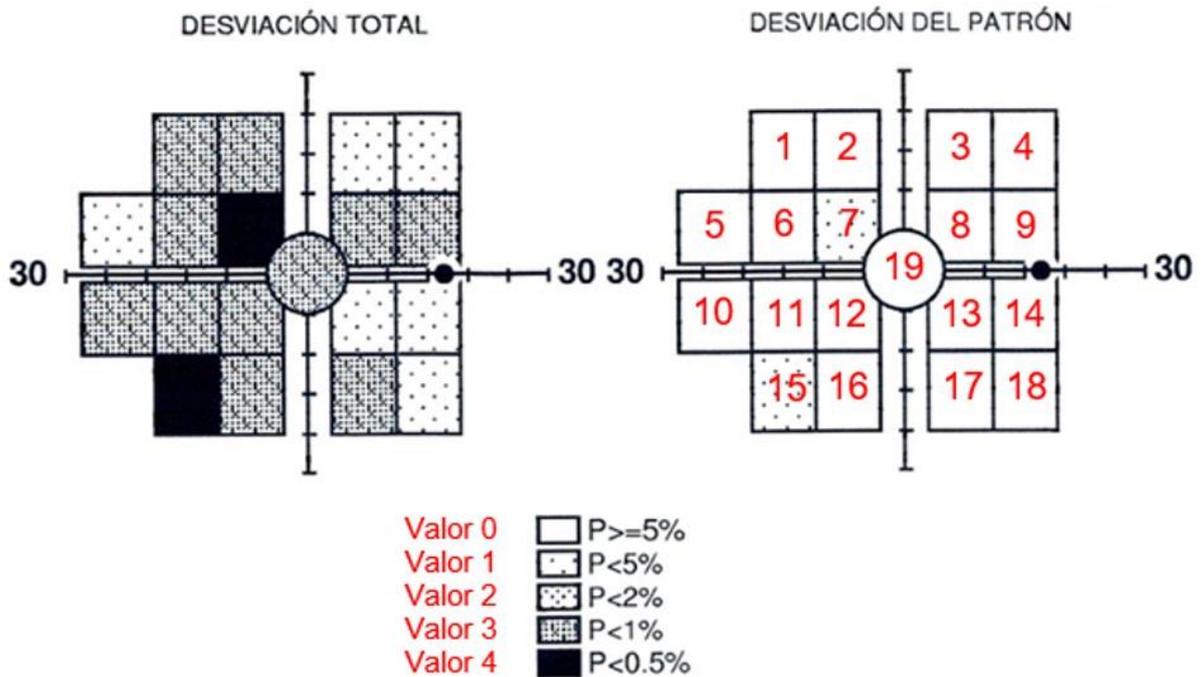
Los ojos fueron identificados por números correlativos de tres cifras atendiendo al orden con que se incluyeron en el estudio y de esa manera se introdujeron en un fichero de Excel (Microsoft Excel 2007, versión 12.0 para Windows, Microsoft Corporation) creado para facilitar el posterior análisis estadístico.

#### ***2.1.9.1 Recogida de resultados del FDT Matrix***

Para la recogida de los datos obtenidos mediante la exploración del campímetro FDT Matrix se tuvo en cuenta la fiabilidad de la prueba para comprobar que cada ojo examinado cumplía con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Se recogieron los valores de los índices campimétricos DM y DSM.

Para el análisis del mapa DEP, cada una de las 19 áreas se numeraron consecutivamente de 1 al 18 desde nasal a temporal y de superior a inferior asignando al área central el número 19. Además, a cada uno de los niveles de probabilidad de normalidad se le asignó un número del 0 al 4 en función de la profundidad del defecto encontrado, siendo 0 una probabilidad P mayor o igual del 5%, 1 una P menor del 5%, 2 una P menor del 2%, 3 una P menor del 1% y 4 una P menor del 0.5%. Con esta clasificación se asignó un valor entre 0 y 4 a cada una de las 19 áreas del mapa DEP que permite comparar los tres grupos de estudio con el fin de determinar si alguna zona del mapa DEP permite identificar precozmente el daño funcional producido por glaucoma.

*(Figura 2.1)*



**Figura 2.1: Numeración de las 19 zonas de mapa DEP del programa N-30-F del FDT Matrix y valor asignado a la probabilidad de normalidad en función de la profundidad del defecto.**

Esta codificación permite obtener la media de cada una de las 19 zonas para los tres grupos de estudio y calcular las diferencias entre grupos. También permite calcular la media global de las 19 zonas del mapa DEP del FDT que se denominará en la presente tesis doctoral: FDT-G en cada grupo, además de las diferencias entre los tres grupos de estudio.

Son varios los trabajos que defienden que el glaucoma en sus estadios más iniciales muestra un patrón de afectación del CV característico que es el escalón nasal,<sup>21;126</sup> típico también de glaucomas preperimétricos.<sup>126</sup> Por ese motivo, el mapa DEP se analizó también de dos maneras más: en primer lugar, dándole un peso doble a las zonas 5,

6, 7, 10, 11 y 12; y en segundo lugar dándoles un peso doble a las zonas 7 y 12, y triple a las zonas 5, 6, 10 y 11 denominándolas FDT-Global Doble (FDT-GD) y FDT-Global Triple (FDT-GT) respectivamente. De esta manera, se buscaba encontrar el análisis con mayor nivel de detección precoz (Figura 2.2).

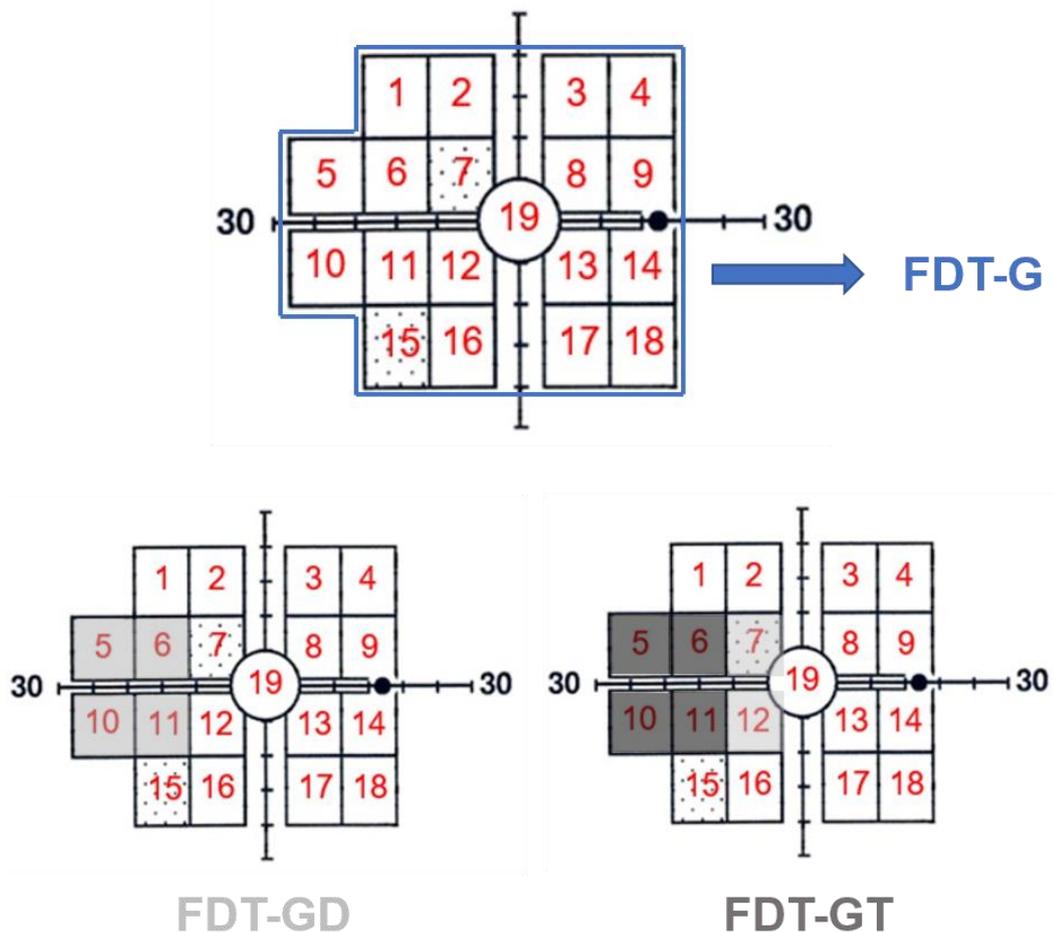
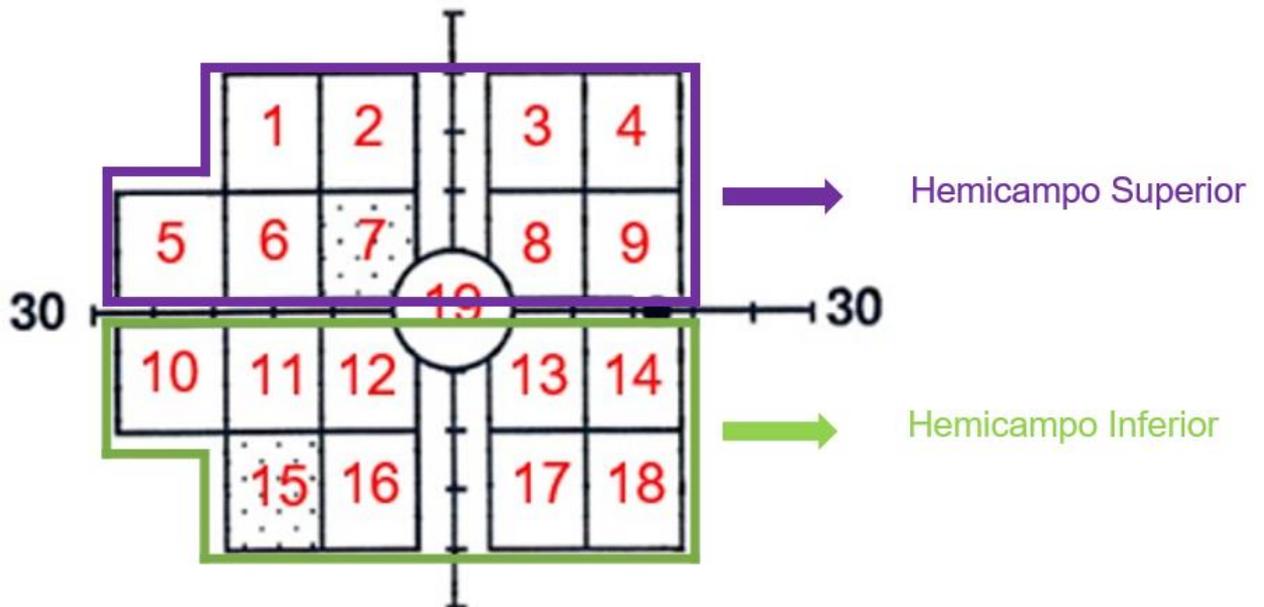


Figura 2.2: En la parte superior se representan el mapa DEP del FDT Matrix con la numeración asignada a cada una de las 19 áreas que lo componen. El índice FDT-G corresponde a la media de estas 19 zonas. En la parte inferior izquierda se representan en sombreado claro las zonas del mapa DEP a las que se les asigna un doble peso (zonas 5, 6, 10 y 11) para calcular la media que da lugar al índice FDT-GD. En la parte inferior derecha se representan en sombreado oscuro las zonas del mapa DEP a las que se les asigna un triple peso (5, 6, 10 y 11) y en sombreado claro las zonas a las que se les asigna un doble peso (7 y 12) para calcular la media que da lugar al índice FDT-GT.

Se calcularon los valores medios de ambos hemisferios (superior e inferior).



**Figura 2.3:** División del mapa DEP en hemisferios comprendiendo el superior las zonas de 1 a 9 y el inferior las 10 a 18.

También los de cada uno de los cuatro cuadrantes y un cuadrante adicional central. Se procedió de la misma manera para otras dos zonas que comprendían la zona nasal: la zona “Nasal-1” formada por las zonas 5, 6, 10 y 11 y la zona “Nasal-2” formada por las zonas 5, 6, 7, 10, 11, 12 del mapa DEP (Figura 2.4).

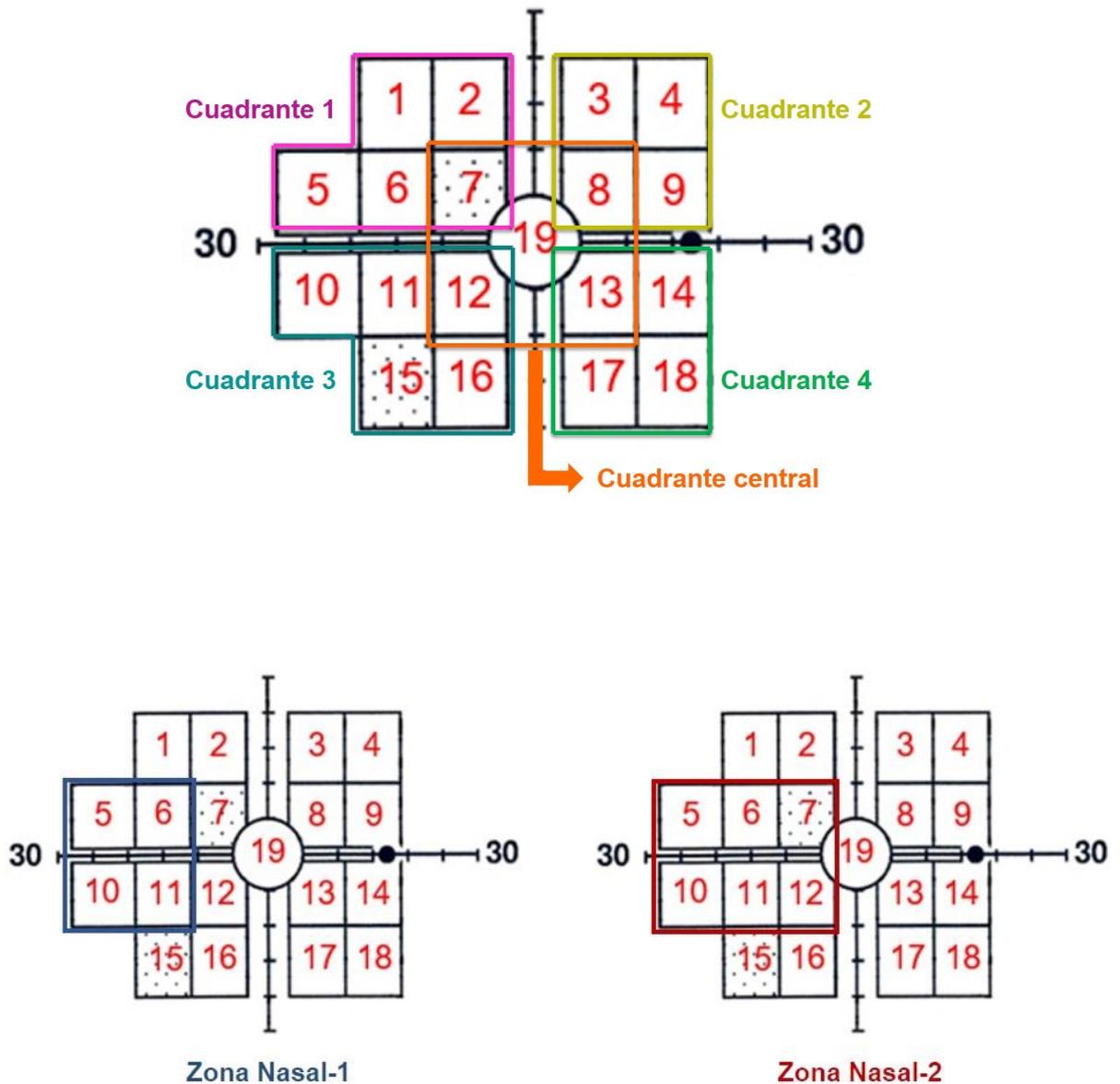


Figura 2.4: En la parte superior se muestra la división del mapa DEP en cuatro cuadrantes. El cuadrante 1 o nasal superior formado por las zonas 1, 2, 5, 6 y 7; el cuadrante 2 o temporal superior formado por las zonas 3, 4, 8 y 9; el cuadrante 3 o nasal inferior formado por las zonas 10, 11, 12, 15 y 16; el cuadrante 4 o temporal inferior formado por las zonas 13, 14, 17 y 18; y el cuadrante central formado por las zonas 7, 8, 12, 13 y 19. En la parte inferior izquierda, se representan las zonas que abarcan la zona Nasal-1 (zonas 5, 6, 10 y 11 del mapa DEP). En la parte inferior derecha, representación de las zonas que abarcan la zona Nasal-2 (zonas 5, 6, 7, 10, 11 y 12 del mapa DEP).

### **2.1.9.2 Recogida de resultados de la OCT 3D-2000 y OCT Stratus**

Se recogieron los datos de espesor de la CFN medidos con OCT 3D-2000 y OCT Stratus correspondientes a los cuatro cuadrantes (superior, temporal, inferior y nasal) así como el grosor de los 12 husos horarios (HH). Se calcularon las medias del espesor de CFN total y de todos los sectores y se calcularon las diferencias entre los tres grupos de estudio.

Como se ha descrito en el apartado 1.4.4.4 de la presente tesis doctoral, estos gráficos circulares constan además de un código de colores (verde, amarillo o rojo) que varían en función de la probabilidad de normalidad de los valores medidos comparados con la base de datos de la que constan ambas tecnologías OCT, siendo 0 para los valores de normalidad comprendidos entre un 95% y 100%, 1 para el valor de normalidad del 5% y dos para el valor de normalidad del 1% (*Figura 2.5*).

Se calcularon también las diferencias entre grupos en función de los valores cualitativos asignados (0, 1 ó 2) a la probabilidad de normalidad del grosor de la CFN de cada sector medido en ambas OCTs, con el fin de identificar si existen cierta predisposición de alguna zona de la CFN más susceptible que otra de afectarse en cada grupo de estudio.

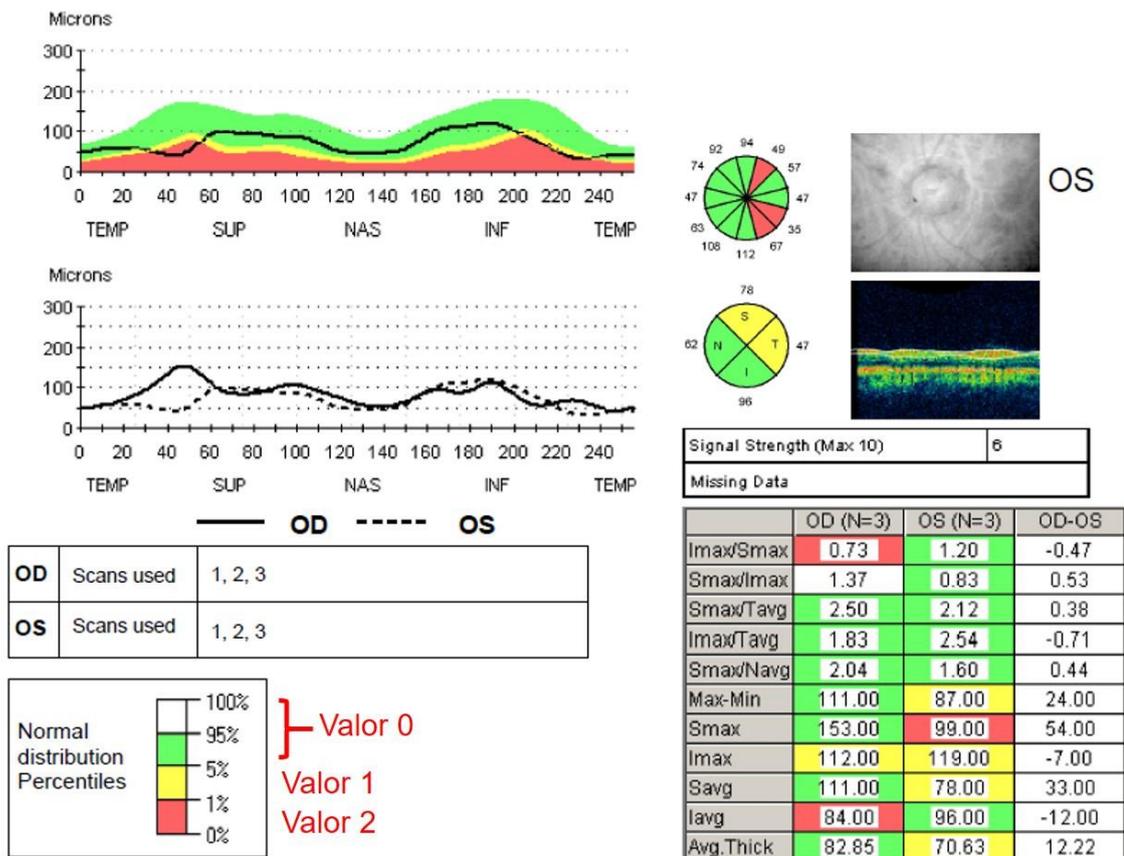


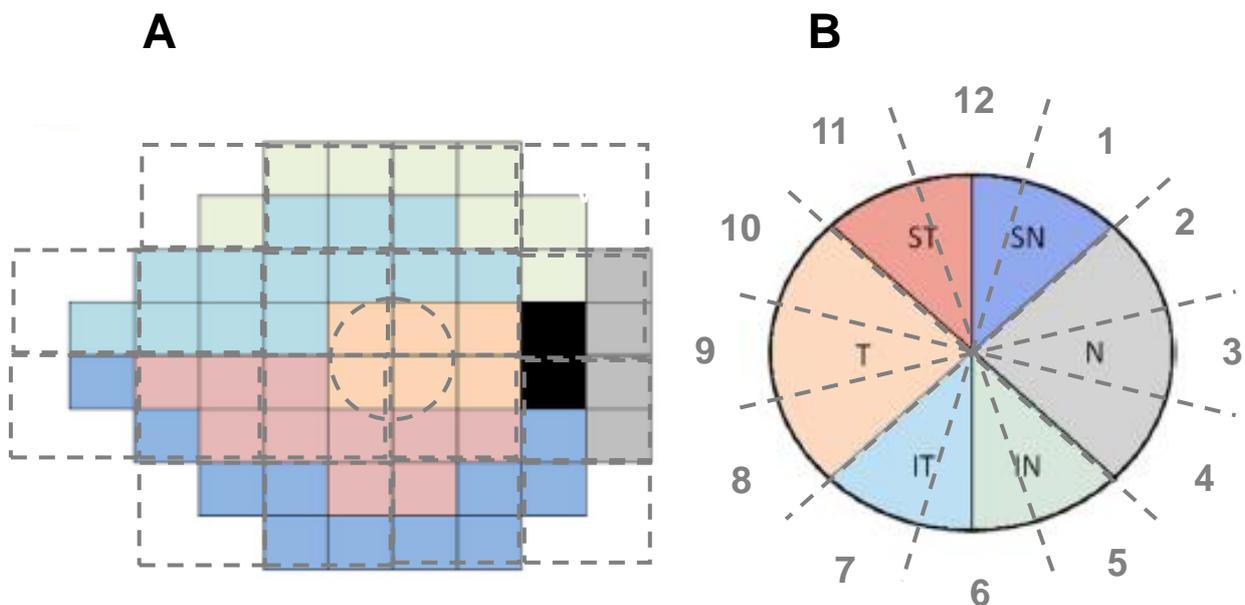
Figura 2.5. Hoja de resultados de programa de la OCT Stratus. En la esquina inferior izquierda se representa el valor asignado a cada una de las probabilidades de normalidad del valor medido en la CFN. Se procedió de la misma manera en la OCT 3D 2000.

### 2.1.9.3 Correlación entre FDT Matrix y ambas OCTs

Para correlacionar las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix con la correspondiente afectación estructural medida con OCT, se emplearon correlaciones descritas previamente en la literatura, tal y como muestra la Figura 2.6.<sup>127-130</sup>

La elaboración de mapas que reporten la localización entre los escotomas del CV y su correspondiente afectación estructural en el N.O. está debilmente reportado en la literatura. El estudio del año 2000 de

Garway-Heath DF et al<sup>130</sup> sienta el precedente para los siguientes estudios que han seguido esta línea de investigación, extrapolando los datos anatómicos de la cabeza del NO y anillo neuroretiniano a las medidas de la CFN de la OCT.<sup>127</sup>



**Figura 2.6.** En la imagen de base representación de la equivalencia por colores entre afectación funcional y estructural de la CFN según Garway-Heath DF et al<sup>130</sup> y Jung KI et al<sup>127</sup>.

**Imagen A.** La línea discontinua en gris representa el mapa DEP del FDT Matrix N-30-F utilizado en esta tesis con sus 19 zonas.

**Imagen B.** Representación de la CFN medida con OCT según Heath DF et al<sup>130</sup> y Jung KI et al<sup>127</sup> donde los sectores de la CFN se denominan: SN: superonasal; N: nasal; IN: inferonasal; IT: inferotemporal; T: temporal; ST: superotemporal. La línea discontinua y los números en gris de la imagen B representa la división en los 12 husos horarios (HH) de la CFN utilizada en esta tesis.

Además, las correlaciones que se reportan en los estudios mencionados, siempre se refieren a perimetría convencional SAP 24-2 y no a FDT Matrix N-30-F; y la CFN de la OCT se presenta en 6 sectores en vez de en 12 HH.

Para adaptar dichas correlaciones a los programas de exploración empleados en la metodología de este estudio, se establecieron en primer lugar equivalencias entre el programa de CV empleado en la literatura con el programa de exploración N-30-F ya que ambos exploran los 30° centrales (*figura 2.6-A*). En segundo lugar se establecieron equivalencias entre el análisis de la CFN previamente publicado (*figura 2.6-B*) y el análisis de 12 HH que emplean la OCT Stratus y la OCT 3D-2000 en división en HH tal y como recoge la *Tabla 2.1*.

CFN según la literatura	CFN según HH
STRATUS/OCT3D_SN	$(HH_1 + 1/2*HH_{12}) / (3/2)$
STRATUS/OCT3D_ST	$(HH_{11} + 1/2*HH_{12}) / (3/2)$
STRATUS/OCT3D_T	$(HH_8 + HH_9 + HH_{10}) / 3$
STRATUS/OCT3D_IT	$(HH_7 + 1/2*HH_6) / (3/2)$
STRATUS/OCT3D_IN	$(HH_5 + 1/2*HH_6) / (3/2)$
STRATUS/OCT3D_N	$(HH_2 + HH_3 + HH_4) / 3$

**Tabla 2.1. Equivalencias entre el análisis de la CFN según Garway-Heath DF et al<sup>130</sup> y Jung KI et al<sup>127</sup> (columna de la izquierda) y el análisis de la CFN en HH proporcionado tanto por OCT Stratus u OCT 3D-2000.** La representación gráfica de estas equivalencias se puede observar en la Figura 2.6. SN: supero-nasal; N: nasal; IN: infero-nasal; IT: infero-temporal; T: temporal; ST: supero-temporal.

En segundo lugar, para realizar la correlación estructural-funcional se establecieron las equivalencias entre la CFN y 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix tal y cómo muestra la *Tabla 2.2*

<b>Zonas FDT Matrix</b>	<b>OCT Stratus</b>	<b>OCT 3D-2000</b>
1	STRATUS_IN	OCT3D_IN
2	$1/2*STRATUS\_IN+1/2*STRATUS\_IT$	$1/2*OCT3D\_IN+1/2*OCT3D\_IT$
3	$3/4*STRATUS\_IN+1/4*STRATUS\_IT$	$3/4*OCT3D\_IN+1/4*OCT3D\_IT$
4	STRATUS_IN	OCT3D_IN
5	STRATUS_IT	OCT3D_IT
6	STRATUS_IT	OCT3D_IT
7	$3/4*STRATUS\_IT+1/4*STRATUS\_T$	$3/4*OCT3D\_IT+1/4*OCT3D\_T$
8	$2/4*STRATUS\_IT+2/4*STRATUS\_T$	$2/4*OCT3D\_IT+2/4*OCT3D\_T$
9	$1/3*STRATUS\_IN+2/3*STRATUS\_N$	$1/3*OCT3D\_IN+2/3*OCT3D\_N$
10	STRATUS_SN	OCT3D_SN
11	$1/3*STRATUS\_SN+2/3*STRATUS\_ST$	$1/3*OCT3D\_SN+2/3*OCT3D\_ST$
12	$3/4*STRATUS\_ST+1/4*STRATUS\_T$	$3/4*OCT3D\_ST+1/4*OCT3D\_T$
13	$2/4*STRATUS\_ST+2/4*STRATUS\_T$	$2/4*OCT3D\_ST+2/4*OCT3D\_T$
14	$1/3*STRATUS\_IN+2/3*STRATUS\_N$	$1/3*OCT3D\_IN+2/3*OCT3D\_N$
15	STRATUS_SN	OCT3D_SN
16	$3/4*STRATUS\_SN+1/4*STRATUS\_ST$	$3/4*OCT3D\_SN+1/4*OCT3D\_ST$
17	$3/4*STRATUS\_SN+1/4*STRATUS\_ST$	$3/4*OCT3D\_SN+1/4*OCT3D\_ST$
18	STRATUS_SN	OCT3D_SN
19	STRATUS_ST	OCT3D_ST

**Tabla 2.2. Equivalencias entre las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix y las la CFN de la OCT Stratus y la OCT 3D-2000.** SN: supero-nasal; N: nasal; IN: infero-nasal; IT: infero-temporal; T: temporal; ST: supero-temporal La representación gráfica de estas equivalencias se puede observar en la Figura 2.6

Además de establecer correlaciones zonas a zona entre el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de ambas tecnologías OCT, se establecieron correlaciones entre los hemisferios superior e inferior del mapa DEP del FDT Matrix con los hemisferios inferior y superior de la

CFN respectivamente. Dichas correlaciones se establecieron tanto para los valores numéricos expresados en  $\mu\text{m}$  de la CFN (de ahora en adelante CFN avg) como para los valores cualitativos (0, 1 o 2) que se asignaron a la CFN en función de su probabilidad de normalidad.

Hemisferios de la CFN	Composición
S-CFN sup	$(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T} + \text{STRATUS\_ST} + \text{STRATUS\_SN} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N}) / 3$
S-CFN sup avg	$(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T avg} + \text{STRATUS\_ST avg} + \text{STRATUS\_SN avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N avg}) / 3$
S-CFN inf	$(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T} + \text{STRATUS\_IT} + \text{STRATUS\_IN} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N}) / 3$
S-CFN inf avg	$(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T avg} + \text{STRATUS\_IT avg} + \text{STRATUS\_IN avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N avg}) / 3$
3D-CFN sup	$(1/2 \cdot \text{OCT3D\_T} + \text{OCT3D\_ST} + \text{OCT3D\_SN} + 1/2 \cdot \text{OCT3D\_N}) / 3$
3D-CFN sup avg	$(1/2 \cdot \text{OCT3D\_T avg} + \text{OCT3D\_ST avg} + \text{OCT3D\_SN avg} + 1/2 \cdot \text{OCT3D\_N avg}) / 3$
3D-CFN inf	$(1/2 \cdot \text{OCT3D\_T} + \text{OCT3D\_IT} + \text{OCT3D\_IN} + 1/2 \cdot \text{OCT3D\_N}) / 3$
3D-CFN inf avg	$(1/2 \cdot \text{OCT3D\_T avg} + \text{OCT3D\_IT avg} + \text{OCT3D\_IN avg} + 1/2 \cdot \text{OCT3D\_N avg}) / 3$

**Tabla 2.3. Composición de los hemisferios superior e inferior de la CFN de la OCT Stratus y la OCT 3D-2000 tanto para los valores expresados en  $\mu\text{m}$  de la CFN (todos aquellos que se acompañan de la abreviatura avg) y los valores cualitativos que se asignaron a la CFN en función de su probabilidad de normalidad.** S- valores de OCT Stratus; 3D- valores de OCT 3D-2000; sup: superior; inf: inferior; avg: average SN: supero-nasal; N: nasal; IN: infero-nasal; IT: infero-temporal; T: temporal; ST.

También se establecieron correlaciones bivariadas entre la medida total de la CFN de la OCT Stratus y de la OCT 3D-2000 con los siguientes índices globales del FDT Matrix: DM, DSM, FDT-G, FDT-GD y FDT-GT.

## 2.1.10 Análisis estadístico

---

Se comprobó en primer lugar que la distribución de las variables no se alejaba del patrón de normalidad utilizando aproximaciones gráficas, y calculando los coeficientes de asimetría y curtosis.

Se resumieron con medias y desviaciones típicas las variables numéricas y con porcentajes las cualitativas. Se utilizó el test ANOVA de comparaciones múltiples y posteriormente se aplicó el test de la *t de Student* con corrección de Bonferroni para contrastar igualdad de medias por pares entre los grupos diagnósticos estudiados. Se tomó como estadísticamente significativo un valor inferior a 0,05.

Se obtuvieron gráficos tipo *Bland-Altman* para comparar los valores ofrecidos por la OCT Stratus y la OCT 3D en los individuos de la muestra.

Para estudiar la relación entre los valores estructurales y funcionales se utilizó el coeficiente de correlación de *Pearson* ( $r$ ).

Se resumieron las variables del FDT Matrix, de la OCT Stratus y de la OCT 3D mediante análisis factoriales de forma separada para cada aparato. De esta forma, se obtuvieron un reducido número de factores incorrelados que recogen gran parte de la información de las variables originales.

Para ello, primero se aplicó un análisis de componentes principales (PCA) para identificar las variables que recogen mayor porcentaje de

información, y posteriormente se aplicó una rotación *varimax* a estas componentes buscando una mayor interpretación de los factores obtenidos.

El análisis factorial se llevó a cabo de forma que los factores resultantes no estuvieran correlacionados con la edad ni con la PIO y sólo fueran resultantes de las propias tecnologías estudiadas. Además, como es típico en los factores resultantes de estos análisis, no se correlacionan entre sí, de forma que no contengan información redundante.

Se aplicó posteriormente un análisis de regresión logística para obtener reglas de clasificación para separar sanos, sospechosos y NOG en el que se incluyó la totalidad de la muestra. Se realizaron diferentes análisis dependiendo de incluir datos de diferentes configuraciones de aparatos (sólo FDT, FDT+Stratus y FDT+OCT 3D) y de que se incluyeran variables generadas en los resultados de la presente tesis doctoral o determinadas por los análisis factoriales. Además, la estrategia fue aplicar estos análisis separadamente a sospechosos y NOG y a sanos y sospechosos.

Derivado de la estimación de los parámetros del modelo de regresión logística  $(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)$  se puede obtener una estimación de la probabilidad de pertenecer a uno de los grupos ( $\pi$ ) con la fórmula:

$$\pi = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}$$

En general se predice la probabilidad de estar enfermo o de pertenecer al grupo de mal pronóstico. Se pueden crear reglas predictivas basadas en comparar esta probabilidad estimada con un umbral preestablecido. Diferentes umbrales darán lugar a diferentes reglas de decisión. Las curvas ROC representan el funcionamiento de todas las que obtendríamos al mover el umbral.

Por ello, para evaluar el funcionamiento de las reglas de clasificación obtenidas se calculó el área bajo la curva ROC (AUC) y se mostró la sensibilidad y especificidad a una regla de clasificación que balanceaba los dos tipos de acierto. En la evaluación de estas reglas de clasificación se aplicó el *leave-one-out* para disminuir el sesgo de que se estaban utilizando los mismos datos para estimar la regla de clasificación y para validarla.

De esta forma conseguimos una evaluación global del funcionamiento de estas reglas en los tres tipos de individuos. Se consideraron como estadísticamente significativos p valores inferiores a 0.05.

Para analizar los datos se utilizó el paquete estadístico SAS v9.4 (SAS Institute. Cary, NC, USA) y el paquete estadístico R (R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: URL <http://www.R-project.org/>).

# 3

# Resultados



## Resultados

# 3.1 RESULTADOS

### 3.1.1 Descripción de la muestra

---

Un total de 306 ojos de 161 pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión y exclusión fueron incluidos en el estudio (Apartado 2.1.3 y 2.1.4). La edad media de la muestra fue de  $58,67 \pm 15,12$  años, el 55,23% fueron mujeres y el 44,77% hombres. Una vez completada la exploración de los pacientes según lo descrito en los apartados 2.1.7 y 2.1.8, ningún paciente abandonó el estudio y los tres grupos quedaron distribuidos de la siguiente forma y sus características se resumen en la *tabla 3.1*:

- 101 ojos en el GI o sanos.
- 100 ojos en el GII o sospechosos.
- 105 en el GIII o NOG.

	Sanos	Sospechosos	NOG	p valor
	Media±DT	Media±DT	Media±DT	ANOVA
<b>Edad</b>	51,75±10,48	58,76±10,75	65,60±12,84	<0,01
<b>AV</b>	1,02±0,18	1,00±0,17	0,93±0,26	<0,01
<b>Rx esfera</b>	-0,65±2,63	-0,14±2,03	-0,78±2,23	0,11
<b>Rx cilindro</b>	-0,61±0,87	-0,72±0,94	-0,65±0,71	0,65
<b>PIO</b>	15,68±3,17	17,34±3,92	18,93±4,43	<0,01

**Tabla 3.1: Valores medios y desviación típica (DT) para las variables edad, AV decimal, refracción esférica y cilíndrica en dioptrías y PIO en mmHg para los tres grupos del estudio.** p valor: comparación entre grupos mediante ANOVA para comparaciones múltiples.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables de edad, AV y PIO que se resumen en la *Tabla 3.2*.

	NOG-Sospechosos			NOG-Sanos			Sospechosos-Sanos		
	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p
<b>Edad</b>	6,83	(3,07 a 10,59)	<0,01	13,84	(10,08 a 17,60)	<0,01	7,01	(3,22 a 10,79)	<0,01
<b>AV</b>	-0,07	(-0,13 a 0,00)	0,03	-0,09	(0,16 a -0,03)	<0,01	-0,02	(-0,09 a 0,04)	0,63
<b>PIO</b>	-1,59	(-2,87 a -0,32)	<0,01	3,24	(1,96 a 4,53)	<0,01	1,65	(0,45 a 1,08)	<0,01

**Tabla 3.2: Diferencias por pares para las variables edad, AV y PIO para toda la muestra.** Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p valor: *t-Student test* tras corrección de Bonferroni.

### 3.1.2 Análisis por zonas del mapa DEP del FDT Matrix

---

En la *tabla 3.3* se resume el valor medio de cada una de las 19 zonas presentes en el mapa DEP de la perimetría FDT Matrix para los tres grupos de estudio según los valores asignados a cada profundidad de defecto, siendo 0 una probabilidad de normalidad P mayor o igual del 5%, 1 una P menor del 5%, 2 una P menor del 2%, 3 una P menor del 1% y 4 una P menor del 0.5%. cómo se describe en el apartado 2.1.9.1.

Como era de esperar se encontraron puntuaciones más elevadas en las 19 zonas en el grupo NOG lo que indica defectos más profundos. En la *tabla 3.4* se muestran las diferencias de puntuaciones entre grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sospechosos y NOG, y entre los grupos sano y NOG en la puntuación de las 19 zonas del FDT Matrix así como en los índices campimétricos DM y DSM. Sin embargo, las diferencias entre los grupos sano y sospechosos sólo fueron estadísticamente significativas para las zonas 7, 12 y 15 del mapa DEP, así como para el índice campimétrico DSM.

	<b>Sanos</b>	<b>Sospechosos</b>	<b>NOG</b>	<b>p valor</b>
	Media±DT	Media±DT	Media±DT	ANOVA
<b>Zona 1</b>	0,25±0,64	0,41±0,89	1,02±1,25	<0,01
<b>Zona 2</b>	0,27±0,63	0,47±0,86	1,24±1,30	<0,01
<b>Zona 3</b>	0,27±0,51	0,35±0,68	1,19±1,29	<0,01
<b>Zona 4</b>	0,20±0,51	0,33±0,71	0,98±1,20	<0,01
<b>Zona 5</b>	0,12±0,52	0,23±0,55	1,18±1,35	<0,01
<b>Zona 6</b>	0,16±0,50	0,26±0,58	1,32±1,39	<0,01
<b>Zona 7</b>	0,11±0,34	0,30±0,73	0,97±1,19	<0,01
<b>Zona 8</b>	0,11±0,40	0,14±0,47	0,77±1,14	<0,01
<b>Zona 9</b>	0,15±0,54	0,25±0,59	0,87±1,20	<0,01
<b>Zona 10</b>	0,19±0,61	0,31±0,77	0,90±1,15	<0,01
<b>Zona 11</b>	0,12±0,35	0,24±0,62	0,98±1,27	<0,01
<b>Zona 12</b>	0,09±0,40	0,22±0,59	0,69±1,11	<0,01
<b>Zona 13</b>	0,15±0,43	0,33±0,71	0,70±1,15	<0,01
<b>Zona 14</b>	0,08±0,31	0,14±0,47	0,79±1,16	<0,01
<b>Zona 15</b>	0,09±0,29	0,28±0,71	0,66±1,10	<0,01
<b>Zona 16</b>	0,11±0,37	0,17±0,49	0,69±1,10	<0,01
<b>Zona 17</b>	0,23±0,60	0,20±0,51	0,64±1,05	<0,01
<b>Zona 18</b>	0,21±0,55	0,29±0,64	0,52±0,88	<0,01
<b>Zona 19</b>	0,10±0,41	0,14±0,42	0,55±1,04	<0,01
<b>DM</b>	-0,27±2,19	-0,75±3,06	-5,41±4,43	<0,01
<b>DSM</b>	3,72±0,82	4,35±1,42	6,87±2,58	<0,01

**Tabla 3.3: Valores medios y desviación típica para los índices campimétricos DM y DSM expresada en dB para los tres grupos de estudio y para las 19 zonas del mapa DEP según la codificación realizada en función de la probabilidad de normalidad del defecto. p valor: comparación entre grupos mediante ANOVA para comparaciones múltiples.**

	NOG-Sospechosos			NOG-Sanos			Sospechosos-Sanos		
	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	P
<b>Zona 1</b>	0,61	(0,32 a 0,91)	<b>&lt;0,01</b>	0,77	(0,50 a 1,04)	<b>&lt;0,01</b>	0,16	(-0,06 a 0,37)	0,60
<b>Zona 2</b>	0,78	(0,47 a 1,08)	<b>&lt;0,01</b>	0,97	(0,69 a 1,25)	<b>&lt;0,01</b>	0,20	(-0,01 a 0,41)	0,66
<b>Zona 3</b>	0,85	(0,56 a 1,13)	<b>&lt;0,01</b>	0,93	(0,66 a 1,19)	<b>&lt;0,01</b>	0,08	(-0,09 a 0,25)	0,33
<b>Zona 4</b>	0,65	(0,38 a 0,92)	<b>&lt;0,01</b>	0,78	(0,53 a 1,04)	<b>&lt;0,01</b>	0,13	(-0,04 a 0,30)	0,51
<b>Zona 5</b>	0,96	(0,67 a 1,24)	<b>&lt;0,01</b>	1,06	(0,78 a 1,34)	<b>&lt;0,01</b>	0,11	(-0,04 a 0,26)	0,59
<b>Zona 6</b>	1,06	(0,77 a 1,35)	<b>&lt;0,01</b>	1,16	(0,87 a 1,45)	<b>&lt;0,01</b>	0,10	(-0,05 a 0,25)	0,47
<b>Zona 7</b>	0,67	(0,40 a 0,94)	<b>&lt;0,01</b>	0,86	(0,62 a 1,10)	<b>&lt;0,01</b>	0,19	(0,03 a 0,35)	<b>0,05</b>
<b>Zona 8</b>	0,63	(0,39 a 0,87)	<b>&lt;0,01</b>	0,66	(0,43 a 0,90)	<b>&lt;0,01</b>	0,03	(-0,09 a 0,15)	0,40
<b>Zona 9</b>	0,62	(0,36 a 0,88)	<b>&lt;0,01</b>	0,72	(0,46 a 0,97)	<b>&lt;0,01</b>	0,10	(-0,06 a 0,26)	0,54
<b>Zona 10</b>	0,60	(0,33 a 0,87)	<b>&lt;0,01</b>	0,72	(0,46 a 0,97)	<b>0,01</b>	0,12	(-0,07 a 0,31)	0,66
<b>Zona 11</b>	0,74	(0,47 a 1,02)	<b>&lt;0,01</b>	0,86	(0,61 a 1,12)	<b>&lt;0,01</b>	0,12	(-0,02 a 0,26)	0,25
<b>Zona 12</b>	0,47	(0,23 a 0,72)	<b>&lt;0,01</b>	0,60	(0,37 a 0,83)	<b>&lt;0,01</b>	0,13	(-0,01 a 0,27)	<b>0,03</b>
<b>Zona 13</b>	0,38	(0,11 a 0,64)	<b>&lt;0,01</b>	0,55	(0,32 a 0,79)	<b>&lt;0,01</b>	0,18	(0,02 a 0,34)	0,24
<b>Zona 14</b>	0,65	(0,41 a 0,89)	<b>&lt;0,01</b>	0,71	(0,48 a 0,94)	<b>&lt;0,01</b>	0,06	(-0,05 a 0,17)	0,80
<b>Zona 15</b>	0,39	(0,13 a 0,64)	<b>0,04</b>	0,57	(0,35 a 0,80)	<b>0,02</b>	0,19	(0,04 a 0,34)	<b>0,05</b>
<b>Zona 16</b>	0,52	(0,29 a 0,76)	<b>&lt;0,01</b>	0,58	(0,36 a 0,81)	<b>&lt;0,01</b>	0,06	(-0,06 a 0,18)	0,43
<b>Zona 17</b>	0,44	(0,22 a 0,67)	<b>&lt;0,01</b>	0,42	(0,18 a 0,65)	<b>&lt;0,01</b>	-0,03	(-0,18 a 0,12)	0,24
<b>Zona 18</b>	0,23	(0,02 a 0,44)	<b>0,01</b>	0,31	(0,11 a 0,51)	<b>0,10</b>	0,08	(-0,09 a 0,24)	0,98
<b>Zona 19</b>	0,41	(0,19 a 0,63)	<b>&lt;0,01</b>	0,45	(0,23 a 0,67)	<b>&lt;0,01</b>	0,04	(-0,08 a 0,16)	0,87
<b>DM</b>	-4,66	(-5,71 a -3,61)	<b>&lt;0,01</b>	-5,13	(-6,09 a -4,17)	<b>&lt;0,01</b>	-0,47	(-1,21 a 0,26)	0,07
<b>DSM</b>	2,52	(1,95 a 3,09)	<b>&lt;0,01</b>	3,15	(2,62 a 3,68)	<b>&lt;0,01</b>	0,63	(0,31 a 0,95)	<b>0,04</b>

**Tabla 3.4: Diferencias por pares para las 19 zonas del mapa DEP e índices campimétricos DM y DSM para toda la muestra. Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p valor: *t-Student test* tras corrección de Bonferroni.**

Con el fin de determinar posibles patrones comunes de daño campimétrico precoz se calcularon las puntuaciones del mapa DEP por cuadrantes y zona central; y también dos zonas adicionales del CV nasal, tal y como se describe en el apartado 2.1.9.1. Se procedió de la misma manera para el hemisferio superior e inferior (*Tabla 3.5*).

	<b>Sanos</b>	<b>Sospechosos</b>	<b>NOG</b>	<b>p valor</b>
	Media±DT	Media±DT	Media±DT	ANOVA
<b>Cuadrante 1</b>	0,18±0,29	0,33±0,42	1,15±1,08	<0,01
<b>Cuadrante 2</b>	0,18±0,28	0,26±0,41	0,95±0,92	<0,01
<b>Cuadrante 3</b>	0,12±0,23	0,24±0,45	0,79±0,93	<0,01
<b>Cuadrante 4</b>	0,17±0,34	0,24±0,41	0,66±0,79	<0,01
<b>Zona central</b>	0,11±0,20	0,22±0,37	0,74±0,73	<0,01
<b>Zona nasal-1</b>	0,15±0,32	0,26±0,43	1,10±0,97	<0,01
<b>Zona nasal-2</b>	0,13±0,24	0,26±0,39	1,01±0,89	<0,01
<b>Hemisferio sup.</b>	0,18±0,22	0,30±0,33	1,06±0,84	<0,01
<b>Hemisferio inf.</b>	0,14±0,22	0,24±0,37	0,73±0,67	<0,01

**Tabla 3.5: Valores medios y desviación típica para los cuatro cuadrantes, zona central, zonas nasales 1 y 2 y los dos hemisferios del mapa DEP del FDT Matrix.** Cuadrante 1: nasal-superior; cuadrante 2: temporal-superior; cuadrante 3: nasal-inferior; cuadrante 4: temporal-inferior; zona nasal-1: zonas 5, 6, 10 y 11; zona nasal-2: zonas 5, 6, 7, 10, 11 y 12 del mapa DEP. p valor: comparación entre grupos mediante ANOVA para comparaciones múltiples.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los cuadrantes analizados, las dos zonas adicionales nasales y ambos hemisferios entre los grupos NOG y sospechosos, y entre NOG y sanos. Sin

embargo, entre sanos y sospechosos sólo se encontraron diferencias significativas para la zona central y nasal-2 (Tabla 3.6).

	NOG-Sospechosos			NOG-Sanos			Sospechosos-Sanos		
	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	P
<b>Cuad. 1</b>	0,82	(0,59 a 1,04)	<b>&lt;0,01</b>	0,97	(0,75 a 1,18)	<b>&lt;0,01</b>	0,15	(0,05 a 0,25)	0,16
<b>Cuad. 2</b>	0,69	(0,49 a 0,88)	<b>&lt;0,01</b>	0,77	(0,58 a 0,96)	<b>&lt;0,01</b>	0,08	(-0,01 a 0,18)	0,47
<b>Cuad. 3</b>	0,55	(0,34 a 0,75)	<b>&lt;0,01</b>	0,67	(0,48 a 0,85)	<b>&lt;0,01</b>	0,12	(0,02 a 0,22)	0,14
<b>Cuad. 4</b>	0,43	(0,25 a 0,60)	<b>&lt;0,01</b>	0,50	(0,33 a 0,66)	<b>&lt;0,01</b>	0,07	(-0,03 a 0,18)	0,94
<b>Z. central</b>	0,51	(0,35 a 0,67)	<b>&lt;0,01</b>	0,63	(0,48 a 0,77)	<b>&lt;0,01</b>	0,11	(0,03 a 0,20)	<b>0,03</b>
<b>Z. Nasal-1</b>	0,84	(0,63 a 1,05)	<b>&lt;0,01</b>	0,95	(0,75 a 1,15)	<b>&lt;0,01</b>	0,11	(0,01 a 0,22)	0,55
<b>Z. Nasal-2</b>	0,75	(0,56 a 0,94)	<b>&lt;0,01</b>	0,88	(0,70 a 1,06)	<b>&lt;0,01</b>	0,13	(0,04 a 0,22)	<b>0,05</b>
<b>Hem.Sup.</b>	0,76	(0,58 a 0,93)	<b>&lt;0,01</b>	0,88	(0,71 a 1,05)	<b>&lt;0,01</b>	0,12	(0,04 a 0,20)	0,16
<b>Hem.Inf.</b>	0,49	(0,34 a 0,64)	<b>&lt;0,01</b>	0,59	(0,45 a 0,73)	<b>&lt;0,01</b>	0,10	(0,01 a 0,19)	0,32

**Tabla 3.6: Análisis por pares para los cuatro cuadrantes, zona central, zonas nasales 1 y 2 y los dos hemicampos del mapa DEP del FDT Matrix.** Cuad.: cuadrante; Z.: zona; Hem.: hemicampo; Sup.: superior; Inf.: inferior; Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p valor: *t-Student test* tras corrección de Bonferroni.

Por otro lado, se calculó la puntuación media global y las diferencias entre grupos, a partir de los valores asignados al grado de defecto de cada una de las zonas del mapa DEP del FDT Matrix (FDT-G). También se calcularon las medias globales dando un peso doble a las zonas 5, 6, 7, 10, 11 y 12 (FDT-GD) y por otro lado dando un peso doble a las zonas 7 y 12, y triple a las zonas 5, 6, 10 y 11 (FDT-GT), tal y cómo se describe en el apartado 2.1.9.1 (Tabla 3.7).

	Sanos	Sospechosos	NOG	p valor
	Media±DT	Media±DT	Media±DT	ANOVA
<b>FDT-G</b>	0,01±0,01	0,01±0,02	0,05±0,03	<0,01
<b>FDT-GD</b>	0,01±0,01	0,01±0,01	0,03±0,02	<0,01
<b>FDT-GT</b>	0,01±0,01	0,01±0,01	0,04±0,02	<0,01

**Tabla 3.7: Valores medios y desviación típica de los tres índices globales calculados para el mapa DEP para los tres grupos de estudio.** FDT-G: índice FDT global; FDT-GD: índice FDT global dando un peso doble a las zonas 5, 6, 7, 10, 11 y 12; FDT-GT: índice FDT global dando un peso doble a las zonas 7 y 12, y triple a las zonas 5, 6, 10 y 11. p valor: comparación entre grupos mediante ANOVA para comparaciones múltiples.

Las diferencias entre grupos para estos tres índices globales fueron significativas entre NOG y sanos y entre sospechosos y NOG, pero ninguno de los tres lo fue para los grupos sospechosos-sanos. (Tabla 3.8)

	NOG-Sospechosos			NOG-Sanos			Sospechosos-Sanos		
	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	P
<b>FDT-G</b>	0,03	(0,03 a 0,04)	<0,01	0,04	(0,03 a 0,04)	<0,01	0,01	(0,00 a 0,01)	0,16
<b>FDT-GD</b>	0,02	(0,02 a 0,03)	<0,01	0,03	(0,02 a 0,03)	<0,01	<0,01	(0,00 a 0,01)	0,16
<b>FDT-GT</b>	0,02	(0,02 a 0,03)	<0,01	0,02	(0,02 a 0,03)	<0,01	<0,01	(0,00 a 0,01)	0,16

**Tabla 3.8: Diferencias por pares para los tres índices globales calculados para el mapa DEP para los tres grupos de estudio.** FDT-G: índice FDT global; FDT-GD: índice FDT global dando un peso doble a las zonas 5, 6, 7, 10, 11 y 12; FDT-GT: índice FDT global dando un peso doble a las zonas 7 y 12, y triple a las zonas 5, 6, 10 y 11. Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p valor: *t-Student test* tras corrección de Bonferroni.

### 3.1.3 Evaluación de la CFN mediante OCT TD y SD

Se calcularon los valores medios de cada cuadrante: superior, inferior, temporal y nasal para cada uno de los tres grupos de estudio, así como los valores medios de los 12 HH de la CFN para las medidas con OCT (*Tabla 3.9*).

	Sanos Media±DT(μm)		Sospechosos Media±DT(μm)		NOG Media±DT(μm)		p valor ANOVA	
	Stratus	3D	Stratus	3D	Stratus	3D	Stratus	3D
<b>Temp. avg.</b>	69,08±14,61	74,51±15,35	68,23±0,89	75,71±11,57	54,14±17,88	61,13±18,09	<0,01	<0,01
<b>Sup. avg.</b>	125,61±16,19	116,23±12,06	116,36±0,86	116,99±16,53	79,68±23,17	79,78±21,63	<0,01	<0,01
<b>Nas. avg.</b>	80,73±18,45	83,66±15,73	76,88±0,68	92,48±18,69	56,94±18,60	66,75±12,94	<0,01	<0,01
<b>Inf. avg.</b>	125,05±16,69	120,46±21,21	119,87±0,71	123,23±17,69	76,57±26,91	79,84±24,45	<0,01	<0,01
<b>HH-1 avg.</b>	121,76±24,56	109,58±20,91	110,41±0,55	114,26±23,12	77,17±26,00	78,66±24,05	<0,01	<0,01
<b>HH-2 avg.</b>	110,24±24,14	109,27±19,10	98,87±0,58	113,14±24,40	69,06±23,59	76,88±21,75	<0,01	<0,01
<b>HH-3 avg.</b>	80,80±24,30	84,53±22,23	78,38±0,73	93,03±24,50	57,53±21,83	67,15±20,11	<0,01	<0,01
<b>HH-4 avg.</b>	73,68±21,56	76,59±18,10	71,05±0,47	85,63±22,23	53,16±20,26	60,25±18,40	<0,01	<0,01
<b>HH-5 avg.</b>	92,38±26,79	92,73±27,68	88,92±0,59	101,38±24,97	61,37±24,11	69,35±25,18	<0,01	<0,01
<b>HH-6 avg.</b>	121,06±26,42	119,40±26,19	115,71±0,77	123,05±25,51	74,68±29,02	81,71±27,11	<0,01	<0,01
<b>HH-7 avg.</b>	132,07±23,06	129,00±27,59	128,72±0,62	127,84±25,00	79,66±33,29	78,82±31,58	<0,01	<0,01
<b>HH-8 avg.</b>	103,19±38,52	76,38±16,44	102,06±0,59	82,89±19,25	69,77±32,58	61,08±20,26	<0,01	<0,01
<b>HH-9 avg.</b>	62,78±17,72	67,69±13,89	63,13±0,71	73,46±18,54	51,49±18,64	60,11±16,48	<0,01	<0,01
<b>HH-10 avg.</b>	67,77±20,80	76,91±19,61	65,72±0,47	76,89±20,80	53,94±21,71	60,03±24,01	<0,01	<0,01
<b>HH-11 avg.</b>	106,85±33,03	105,60±26,83	101,70±0,71	104,02±25,99	72,52±29,75	73,12±27,58	<0,01	<0,01
<b>HH-12 avg.</b>	129,40±25,12	114,20±18,24	120,09±0,49	115,53±22,86	81,87±29,18	77,58±27,59	<0,01	<0,01
<b>Total avg</b>	100,21±10,64	98,80±11,08	95,38±12,64	102,08±11,26	66,83±16,92	72,15±13,78	<0,01	<0,01

**Tabla 3.9.: Valores medios y desviación típica expresados en micras (μm) de la CFN medidos con OCT Stratus y OCT 3D-2000.** Sup.: Superior; Temp.: Temporal; Nas.: Nasal; Inf.: Inferior; HH: huso horario; Total: valor medio de la CFN total; avg.: *average (valor medio expresado en μm de la CFN)*. p valor: comparación entre grupos mediante ANOVA para comparaciones múltiples.

Al comparar la CFN medida en los sectores temporal, superior, nasal, inferior, total y los 12 husos horarios de los tres grupos de estudio con cada una de las tecnologías de OCT por separado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todos los sectores analizados, así como para la medida total de la CFN mediante tecnología TD (OCT Stratus) entre los grupos NOG y sospechosos, y entre los grupos NOG y sanos. Entre los grupos sospechosos y sanos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los sectores superior, inferior y en la medida total de la CFN, así como en los husos horarios 1, 2, 6 y 12 (*Tabla 3.10*).

Con la tecnología SD (OCT 3D 2000), se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todos los sectores analizados, así como para la medida total de la CFN entre los grupos NOG y sospechosos y entre los grupos NOG y sanos. Entre los grupos sospechosos y sanos se encontraron diferencias estadísticamente significativas solamente en el sector nasal, así como en los husos horarios 3, 4 y 8 (*Tabla 3.11*).

No se encontraron diferencias en la medida de la CFN total mediante tecnología SD entre sanos y sospechosos que sí se encuentran con tecnología TD.

	NOG-Sospechosos			NOG-Sanos			Sospechosos-Sanos		
	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p
<b>S-Temp avg.</b>	-14,08	(-18,87;-9,30)	<b>&lt;0,01</b>	-14,94	(-19,43;-10,44)	<b>&lt;0,01</b>	-0,85	(-5,23;3,52)	0,89
<b>S-Sup avg.</b>	-36,67	(-42,65;-30,70)	<b>&lt;0,01</b>	-45,93	(-51,43;-40,44)	<b>&lt;0,01</b>	-9,26	(-14,32;-4,20)	<b>0,00</b>
<b>S-Nas avg.</b>	-19,94	(-25,03;-14,85)	<b>&lt;0,01</b>	-23,79	(-28,89;-18,69)	<b>&lt;0,01</b>	-3,85	(-8,96;1,25)	0,17
<b>S-Inf avg.</b>	-43,30	(-50,01;-36,59)	<b>&lt;0,01</b>	-48,48	(-54,64;-42,33)	<b>&lt;0,01</b>	-5,18	(-10,53;0,18)	<b>0,02</b>
<b>S-HH-1 avg.</b>	-33,23	(-40,43;-26,04)	<b>&lt;0,01</b>	-44,59	(-51,56;-37,62)	<b>&lt;0,01</b>	-11,36	(-18,41;-4,31)	<b>0,00</b>
<b>S-HH-2 avg.</b>	-29,81	(-36,60;-23,03)	<b>&lt;0,01</b>	-41,18	(-47,75;-34,61)	<b>&lt;0,01</b>	-11,37	(-18,28;-4,45)	<b>0,01</b>
<b>S-HH-3 avg.</b>	-20,85	(-27,27;-14,43)	<b>&lt;0,01</b>	-23,27	(-29,63;-16,92)	<b>&lt;0,01</b>	-2,43	(-9,23;4,38)	0,85
<b>S-HH-4 avg.</b>	-17,89	(-23,45;-12,32)	<b>&lt;0,01</b>	-20,52	(-26,28;-14,76)	<b>&lt;0,01</b>	-2,63	(-8,42;3,16)	0,19
<b>S-HH-5 avg.</b>	-27,56	(-34,85;-20,26)	<b>&lt;0,01</b>	-31,01	(-38,03;-24,00)	<b>&lt;0,01</b>	-3,46	(-11,16;4,25)	0,13
<b>S-HH-6 avg.</b>	-41,03	(-49,28;-32,78)	<b>&lt;0,01</b>	-46,38	(-54,03;-38,73)	<b>&lt;0,01</b>	-5,35	(-13,32;2,63)	<b>0,02</b>
<b>S-HH-7 avg.</b>	-49,06	(-57,30;-40,82)	<b>&lt;0,01</b>	-52,41	(-60,28;-44,53)	<b>&lt;0,01</b>	-3,35	(-10,20;3,51)	0,23
<b>S-HH-8 avg.</b>	-32,29	(-41,83;-22,75)	<b>&lt;0,01</b>	-33,42	(-43,23;-23,61)	<b>&lt;0,01</b>	-1,13	(-11,56;9,30)	0,60
<b>S-HH-9 avg.</b>	-11,64	(-17,10;-6,17)	<b>0,01</b>	-11,29	(-16,30;-6,28)	<b>&lt;0,01</b>	0,35	(-5,05;5,74)	0,91
<b>S-HH-10 avg.</b>	-11,78	(-17,78;-5,78)	<b>&lt;0,01</b>	-13,83	(-19,69;-7,97)	<b>&lt;0,01</b>	-2,05	(-7,97;3,87)	0,31
<b>S-HH-11 avg.</b>	-29,18	(-38,00;-20,37)	<b>&lt;0,01</b>	-34,33	(-42,98;-25,68)	<b>&lt;0,01</b>	-5,15	(-14,48;4,18)	0,40
<b>S-HH-12 avg.</b>	-38,22	(-46,10;-30,35)	<b>&lt;0,01</b>	-47,53	(-55,04;-40,02)	<b>&lt;0,01</b>	-9,31	(-16,69;-1,93)	<b>0,02</b>
<b>S-Total avg.</b>	-28,55	(-32,65;-24,44)	<b>&lt;0,01</b>	-33,37	(-37,26;-29,49)	<b>&lt;0,01</b>	-4,83	(-8,07;-1,59)	<b>0,00</b>

**Tabla 3.10: Diferencias por pares para las 16 zonas analizadas de la CFN mediante tecnología TD (OCT Stratus).** HH: huso horario; total: valor medio de la CFN total; avg.: *average*(valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN). Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p valor: *t-Student test* tras corrección de Bonferroni.

	NOG-Sospechosos			NOG-Sanos			Sospechosos-Sanos		
	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	P
<b>3D-Temp avg.</b>	-14,58	(-19,01;-10,14)	<b>&lt;0,01</b>	-13,38	(-18,48;-8,28)	<b>&lt;0,01</b>	1,20	(-2,94;5,34)	0,93
<b>3D-Sup avg.</b>	-37,21	(-42,82;-31,60)	<b>&lt;0,01</b>	-36,45	(-41,67;-31,22)	<b>&lt;0,01</b>	0,76	(-3,55;5,08)	0,83
<b>3D-Nas avg.</b>	-25,74	(-30,41;-21,07)	<b>&lt;0,01</b>	-16,92	(-21,25;-12,58)	<b>&lt;0,01</b>	8,82	(3,59;14,06)	<b>0,00</b>
<b>3D-Inf avg.</b>	-43,39	(-49,61;-37,17)	<b>&lt;0,01</b>	-40,63	(-47,58;-33,67)	<b>&lt;0,01</b>	2,76	(-3,08;8,60)	0,57
<b>3D-HH-1 avg.</b>	-35,60	(-42,48;-28,72)	<b>&lt;0,01</b>	-30,92	(-37,80;-24,05)	<b>&lt;0,01</b>	4,68	(-2,02;11,38)	0,23
<b>3D-HH-2 avg.</b>	-36,26	(-42,99;-29,53)	<b>&lt;0,01</b>	-32,39	(-38,63;-26,14)	<b>&lt;0,01</b>	3,87	(-2,68;10,43)	0,39
<b>3D-HH-3 avg.</b>	-25,88	(-32,41;-19,35)	<b>&lt;0,01</b>	-17,37	(-23,76;-10,98)	<b>&lt;0,01</b>	8,51	(1,44;15,57)	<b>0,02</b>
<b>3D-HH-4 avg.</b>	-25,38	(-31,32;-19,44)	<b>&lt;0,01</b>	-16,33	(-21,86;-10,81)	<b>&lt;0,01</b>	9,05	(2,90;15,20)	<b>0,01</b>
<b>3D-HH-5 avg.</b>	-32,02	(-39,32;-24,73)	<b>&lt;0,01</b>	-23,37	(-31,35;-15,39)	<b>&lt;0,01</b>	8,65	(0,75;16,55)	0,12
<b>3D-HH-6 avg.</b>	-41,34	(-48,99;-33,69)	<b>&lt;0,01</b>	-37,69	(-45,76;-29,61)	<b>&lt;0,01</b>	3,65	(-4,12;11,43)	0,66
<b>3D-HH-7 avg.</b>	-49,01	(-57,31;-40,72)	<b>&lt;0,01</b>	-50,18	(-59,19;-41,17)	<b>&lt;0,01</b>	-1,16	(-9,06;6,73)	0,84
<b>3D-HH-8 avg.</b>	-21,82	(-27,56;-16,07)	<b>&lt;0,01</b>	-15,30	(-20,92;-9,68)	<b>&lt;0,01</b>	6,52	(1,10;11,94)	<b>0,01</b>
<b>3D-HH-9 avg.</b>	-13,35	(-18,46;-8,25)	<b>0,01</b>	-7,58	(-12,21;-2,94)	<b>0,05</b>	5,77	(0,90;10,65)	0,11
<b>3D-HH-10 avg.</b>	-16,86	(-23,39;-10,33)	<b>&lt;0,01</b>	-16,88	(-23,55;10,20)	<b>&lt;0,01</b>	-0,02	(-6,12;6,08)	0,61
<b>3D-HH-11 avg.</b>	-30,90	(-38,69;-23,11)	<b>&lt;0,01</b>	-32,48	(-40,72;-24,24)	<b>&lt;0,01</b>	-1,58	(-9,52;6,36)	0,59
<b>3D-HH-12 avg.</b>	-37,94	(-45,31;-30,58)	<b>&lt;0,01</b>	-36,62	(-43,63;-29,61)	<b>&lt;0,01</b>	1,32	(-4,87;7,52)	0,66
<b>3D-Total avg.</b>	-29,92	(-33,58;-26,27)	<b>&lt;0,01</b>	-26,65	(-30,40;-22,89)	<b>&lt;0,01</b>	3,28	(-0,09;6,64)	0,12

**Tabla 3.11: Diferencias por pares para las 16 zonas analizadas de la CFN mediante tecnología SD (OCT 3D 2000).** HH: huso horario; total: valor medio de la CFN total; avg.: average(valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN). Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p valor: *t-Student test* tras corrección de Bonferroni.

Tal y cómo se describe en el apartado 2.1.8.2 de la presente tesis doctoral, se calcularon también por otro lado, los valores medios de los valores que se asignaron (0, 1 ó 2) a la probabilidad de normalidad del grosor de la CFN de cada sector y cada HH (*tabla 3.12*), observándose valores medios muy similares entre ambas tecnologías de OCT.

	Sanos Media±DT(μm)		Sospechosos Media±DT(μm)		NOG Media±DT(μm)		p valor ANOVA	
	Stratus	3D	Stratus	3D	Stratus	3D	Stratus	3D
Temp.	0,09±0,35	0,00±0,00	0,09±0,32	0,02±0,15	0,61±0,84	0,51±0,79	<0,01	<0,01
Sup.	0,01±0,10	0,03±0,16	0,11±0,34	0,15±0,51	1,11±0,90	1,26±0,87	<0,01	<0,01
Nas.	0,01±0,10	0,03±0,16	0,03±0,17	0,06±0,29	0,35±0,64	0,30±0,62	<0,01	<0,01
Inf.	0,05±0,30	0,04±0,25	0,18±0,52	0,12±0,44	1,48±0,80	1,45±0,83	<0,01	<0,01
HH-1	0,05±0,22	0,08±0,31	0,14±0,42	0,08±0,31	0,96±0,87	0,73±0,83	<0,01	<0,01
HH-2	0,04±0,20	0,00±0,00	0,07±0,26	0,11±0,37	0,66±0,84	0,60±0,80	<0,01	<0,01
HH-3	0,06±0,31	0,05±0,22	0,08±0,34	0,05±0,27	0,45±0,77	0,27±0,56	<0,01	<0,01
HH-4	0,03±0,22	0,01±0,11	0,07±0,32	0,02±0,15	0,51±0,80	0,24±0,56	<0,01	<0,01
HH-5	0,06±0,28	0,04±0,19	0,11±0,37	0,04±0,25	1,04±0,91	0,53±0,78	<0,01	<0,01
HH-6	0,05±0,30	0,06±0,33	0,15±0,43	0,14±0,38	1,30±0,88	0,93±0,90	<0,01	<0,01
HH-7	0,07±0,32	0,06±0,33	0,09±0,32	0,15±0,49	1,05±0,86	1,29±0,89	<0,01	<0,01
HH-8	0,04±0,24	0,01±0,11	0,08±0,31	0,05±0,23	0,32±0,61	0,89±0,92	<0,01	<0,01
HH-9	0,05±0,26	0,03±0,22	0,06±0,28	0,05±0,27	0,20±0,51	0,42±0,73	<0,01	<0,01
HH-10	0,07±0,29	0,01±0,11	0,06±0,24	0,02±0,15	0,46±0,75	0,40±0,71	<0,01	<0,01
HH-11	0,04±0,24	0,04±0,19	0,08±0,27	0,05±0,23	0,69±0,81	0,74±0,88	<0,01	<0,01
HH-12.	0,04±0,20	0,06±0,29	0,10±0,36	0,11±0,37	0,65±0,80	0,90±0,91	<0,01	<0,01

**Tabla 3.12.: Valores medios y desviación típica de los valores asignados a la probabilidad de normalidad de la CFN medidos con OCT Stratus y OCT 3D-2000.** Sup.: Superior; Temp.: Temporal; Nas.: Nasal; Inf.: Inferior; HH: huso horario. p valor: comparación entre grupos mediante ANOVA para comparaciones múltiples.

Al analizar las diferencias entre grupos para los valores asignados a la probabilidad de normalidad para la tecnología TD (OCT Stratus), se encontraron diferencias para todos los sectores excepto para el huso horario 9 entre NOG y sanos; para todos los sectores excepto para los husos horarios 2, 3, 8 y 9 entre NOG y sospechosos; y solamente para los sectores superior e inferior entre los sanos y sospechosos (Tabla 3.13).

	NOG-Sospechosos			NOG-Sanos			Sospechosos-Sanos		
	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	P
<b>S-Temp.</b>	0,52	(0,34;0,69)	<b>&lt;0,01</b>	0,52	(0,34;0,69)	<b>&lt;0,01</b>	0,00	(-0,09;0,09)	0,70
<b>S-Sup.</b>	1,00	(0,81;1,19)	<b>&lt;0,01</b>	1,10	(0,92;1,27)	<b>&lt;0,01</b>	0,10	(0,03;0,17)	<b>0,00</b>
<b>S-Nas.</b>	0,32	(0,19;0,45)	<b>&lt;0,01</b>	0,34	(0,21;0,46)	<b>&lt;0,01</b>	0,02	(-0,02;0,06)	0,31
<b>S-Inf.</b>	1,30	(1,12;1,49)	<b>&lt;0,01</b>	1,43	(1,26;1,60)	<b>&lt;0,01</b>	0,13	(0,01;0,25)	<b>0,03</b>
<b>S-HH-1</b>	0,60	(0,44;0,77)	<b>0,04</b>	0,66	(0,50;0,82)	<b>&lt;0,01</b>	0,06	(-0,01;0,12)	0,27
<b>S-HH-2.</b>	0,49	(0,33;0,65)	0,07	0,55	(0,40;0,70)	<b>&lt;0,01</b>	0,06	(0,00;0,12)	0,26
<b>S-HH-3</b>	0,33	(0,19;0,46)	0,24	0,35	(0,21;0,48)	<b>0,05</b>	0,02	(0,00;0,06)	0,37
<b>S-HH-4</b>	0,21	(0,10;0,32)	<b>0,04</b>	0,21	(0,10;0,32)	<b>&lt;0,01</b>	0,00	(-0,01;0,05)	0,36
<b>S-HH-5</b>	0,46	(0,30;0,62)	<b>0,01</b>	0,49	(0,33;0,65)	<b>&lt;0,01</b>	0,03	(-0,03;0,09)	0,39
<b>S-HH-6</b>	0,96	(0,77;1,14)	<b>&lt;0,01</b>	1,03	(0,85;1,21)	<b>&lt;0,01</b>	0,07	(0,00;0,12)	0,32
<b>S-HH-7</b>	1,15	(0,96;1,34)	<b>&lt;0,01</b>	1,20	(1,02;1,39)	<b>&lt;0,01</b>	0,05	(-0,05;0,14)	0,65
<b>S-HH-8</b>	0,71	(0,51;0,90)	0,07	0,77	(0,58;0,96)	<b>0,06</b>	0,06	(-0,04;0,16)	0,78
<b>S-HH-9</b>	0,37	(0,20;0,54)	0,20	0,42	(0,26;0,59)	0,12	0,05	(-0,05;0,14)	0,93
<b>S-HH-10</b>	0,45	(0,27;0,63)	<b>0,04</b>	0,44	(0,26;0,62)	<b>0,02</b>	-0,01	(-0,11;0,09)	0,70
<b>S-HH-11</b>	0,72	(0,54;0,90)	<b>&lt;0,01</b>	0,73	(0,55;0,91)	<b>&lt;0,01</b>	0,01	(-0,06;0,08)	0,65
<b>S-HH-12</b>	0,77	(0,58;0,97)	<b>0,03</b>	0,86	(0,68;1,04)	<b>&lt;0,01</b>	0,09	(-0,02;0,19)	0,31

**Tabla 3.13: Diferencias por pares de los valores asignados a la probabilidad de normalidad para las 16 zonas analizadas de la CFN mediante tecnología TD (OCT Stratus).** HH: huso horario. Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p valor: *t-Student test* tras corrección de Bonferroni.

Sin embargo, con la tecnología SD (OCT 3D 2000) no se encontró ninguna diferencia entre sospechosos y sanos pero sí entre NOG y sospechosos así como para NOG y sanos en el espesor de la CFN de los 16 sectores (Tabla 3.14).

	NOG-Sospechosos			NOG-Sanos			Sospechosos-Sanos		
	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	p	Dif.	IC95%	P
<b>3D-Temp.</b>	0,48	(0,32;0,65)	<b>&lt;0,01</b>	0,51	(0,34;0,67)	<b>&lt;0,01</b>	0,02	(-0,01;0,05)	0,41
<b>3D-Sup.</b>	1,11	(0,91;1,32)	<b>&lt;0,01</b>	1,24	(1,06;1,42)	<b>&lt;0,01</b>	0,13	(0,02;0,24)	0,10
<b>3D-Nas.</b>	0,23	(0,09;0,37)	<b>&lt;0,01</b>	0,27	(0,14;0,41)	<b>&lt;0,01</b>	0,04	(-0,03;0,11)	0,51
<b>3D-Inf.</b>	1,33	(1,14;1,53)	<b>&lt;0,01</b>	1,41	(1,23;1,59)	<b>&lt;0,01</b>	0,08	(-0,02;0,19)	0,81
<b>3D-HH-1</b>	0,65	(0,47;0,83)	<b>&lt;0,01</b>	0,65	(0,46;0,84)	<b>&lt;0,01</b>	0,00	(-0,09;0,09)	0,94
<b>3D-HH-2</b>	0,50	(0,31;0,68)	<b>&lt;0,01</b>	0,60	(0,44;0,77)	<b>&lt;0,01</b>	0,11	(0,03;0,18)	0,08
<b>3D-HH-3</b>	0,22	(0,09;0,35)	<b>&lt;0,01</b>	0,22	(0,10;0,35)	<b>&lt;0,01</b>	0,00	(-0,07;0,08)	0,79
<b>3D-HH-4</b>	0,22	(0,10;0,34)	<b>&lt;0,01</b>	0,23	(0,11;0,35)	<b>&lt;0,01</b>	0,01	(-0,03;0,05)	0,46
<b>3D-HH-5</b>	0,48	(0,31;0,65)	<b>&lt;0,01</b>	0,49	(0,32;0,66)	<b>&lt;0,01</b>	0,01	(-0,06;0,07)	0,62
<b>3D-HH-6</b>	0,79	(0,59;1,00)	<b>&lt;0,01</b>	0,87	(0,67;1,07)	<b>&lt;0,01</b>	0,08	(-0,03;0,18)	0,15
<b>3D-HH-7</b>	1,14	(0,93;1,34)	<b>&lt;0,01</b>	1,22	(1,03;1,42)	<b>&lt;0,01</b>	0,09	(-0,04;0,21)	0,78
<b>3D-HH-8</b>	0,84	(0,64;1,03)	<b>&lt;0,01</b>	0,88	(0,68;1,07)	<b>&lt;0,01</b>	0,04	(-0,01;0,09)	0,10
<b>3D-HH-9</b>	0,36	(0,20;0,53)	<b>&lt;0,01</b>	0,39	(0,23;0,55)	<b>&lt;0,01</b>	0,03	(-0,05;0,10)	0,30
<b>3D-HH-10</b>	0,37	(0,22;0,53)	<b>&lt;0,01</b>	0,38	(0,23;0,53)	<b>&lt;0,01</b>	0,01	(-0,03;0,05)	0,41
<b>3D-HH-11</b>	0,68	(0,49;0,87)	<b>&lt;0,01</b>	0,70	(0,51;0,89)	<b>&lt;0,01</b>	0,02	(-0,05;0,08)	0,47
<b>3D-HH-12</b>	0,79	(0,59;1,00)	<b>&lt;0,01</b>	0,84	(0,64;1,04)	<b>&lt;0,01</b>	0,04	(-0,06;0,14)	0,44

**Tabla 3.14: Diferencias por pares de los valores asignados a la probabilidad de normalidad para las 16 zonas analizadas de la CFN mediante tecnología SD (OCT 3D 2000).** HH: huso horario. Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p valor: *t-Student test* tras corrección de Bonferroni.

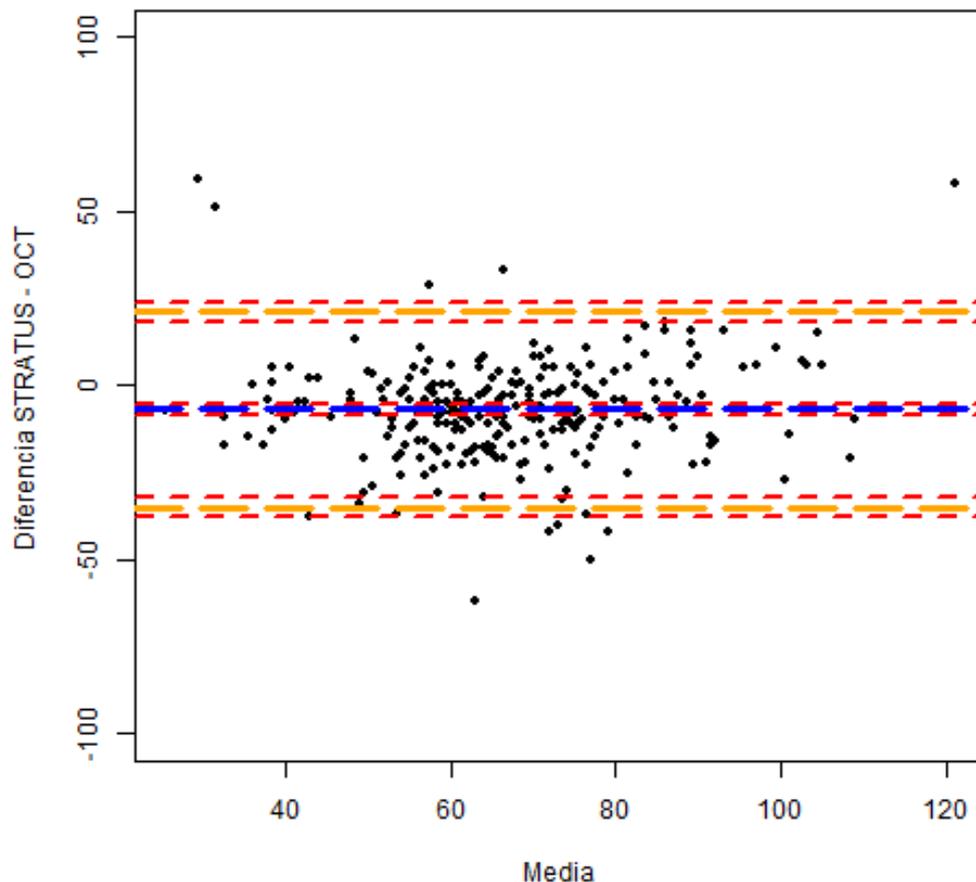
### **3.1.3.1 Correlación entre ambas tecnologías OCT**

Por otro lado, a la hora de correlacionar ambas tecnologías de OCT, se observó que los valores de la CFN medidos con OCT 3D (tecnología SD) fueron mayores que con OCT Stratus (tecnología TD) en los tres grupos diagnósticos excepto en los valores de CFN total avg, de los cuadrantes superior e inferior y de los husos horarios 1,2,6,7,8,11 y 12 para el grupo de sanos y sólo en los husos horarios 7,12 del grupo de sospechosos y sólo en los husos horarios 7 y 12 del grupo NOG.

Se calculó la diferencia media entre los valores medios por ambos equipos, en los cuatro sectores de la CFN (temporal, superior, nasal e inferior), en la CFN total avg, la CFN sup avg. Y CFN inf avg. Para determinar el grado de acuerdo entre las medidas de ambos equipos, como se muestra en las *figuras 3.1 a 3.7*.

Se encontraron sistemáticamente medias mayores en todos los sectores analizados para la OCT 3D 2000. Aunque las mayores diferencias entre aparatos, se encontraron en los sectores temporal, nasal y CFN inf avg.

La diferencia media entre ambas OCT para el sector temporal fue de  $-6,95 \mu\text{m}$  IC95%  $(-8,68 \text{ a } -5,21)$  con límites de acuerdo de  $-34,97 \mu\text{m}$  IC 95%  $(-37,97 \text{ a } -31,97)$  y  $21,08 \mu\text{m}$  IC95%  $(18,08 \text{ a } 24,08)$ , encontrando que las medidas con Stratus son sistemáticamente menores que las realizadas con OCT 3D-2000 (Figura 3.1).

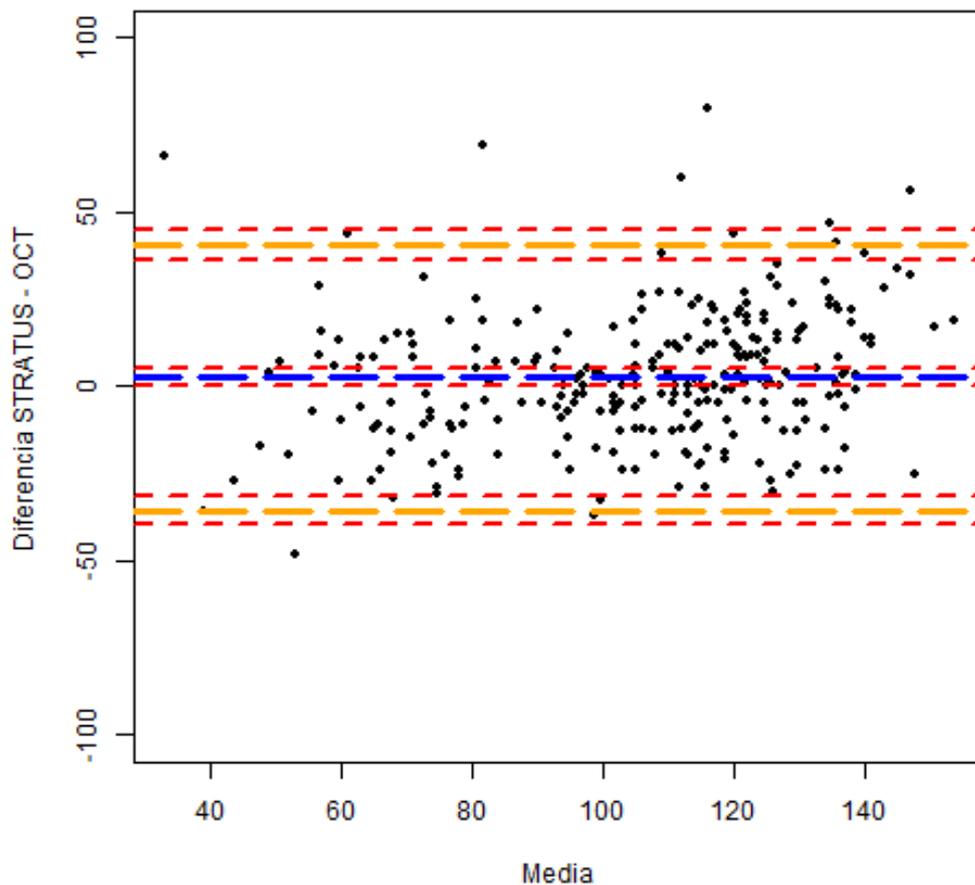


**Figura 3.1: Plot de Bland-Altman para el sector temporal.**

Se observa como la línea media se encuentra por debajo de 0, y los límites de acuerdo están desplazados hacia abajo. Es decir, que las mediciones con OCT 3D son mayores que las realizadas con Stratus.

Todas las unidades están expresadas en  $\mu\text{m}$ . La línea azul representa la diferencia media, las líneas naranjas los límites de acuerdo y las líneas rojas los intervalos de confianza al 95%.

La diferencia media entre ambas OCT para el sector superior fue de 2,49  $\mu\text{m}$  IC95% (0,14 a 4,85) con límites de acuerdo de -35,57  $\mu\text{m}$  IC95% (-36,65 a -31,49) y 40,56  $\mu\text{m}$  IC95% (36,47 a 44,64). (Figura 3.2)

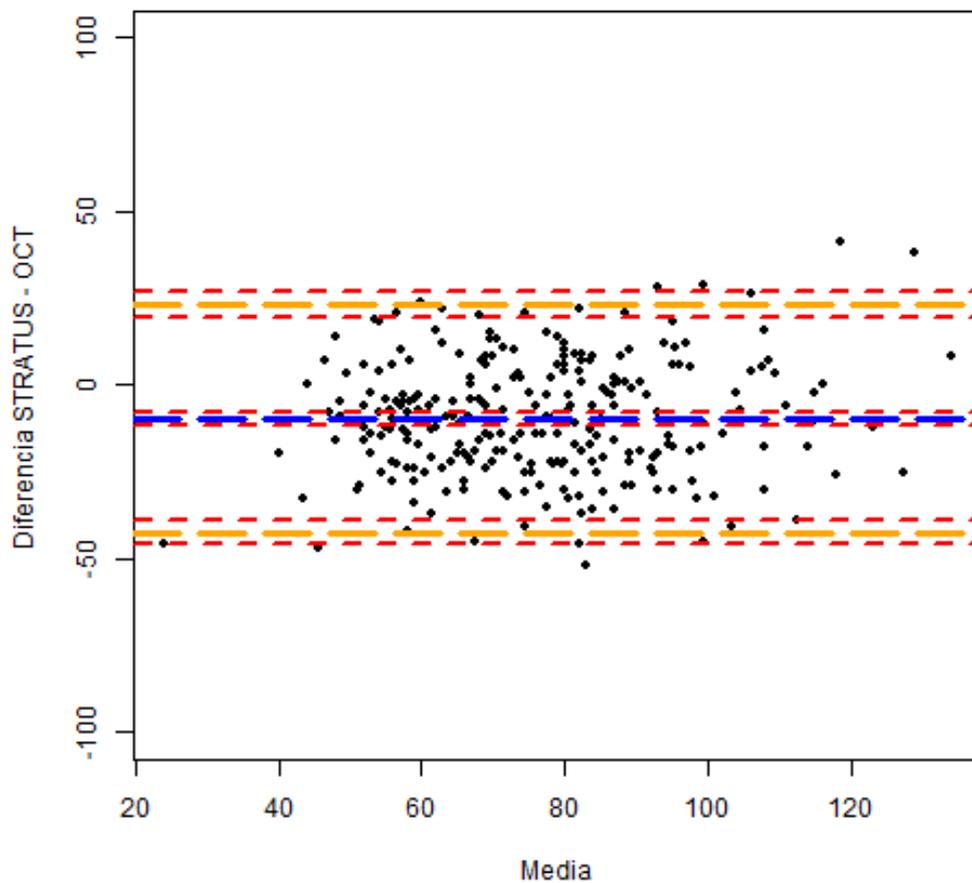


**Figura 3.2: Plot de Bland-Altman para el sector superior.**

Se observa como la línea media se sitúa ligeramente por encima de 0 y la nube de puntos se distribuye de manera muy similar por arriba y por debajo de dicha línea, y los límites de acuerdo se sitúan a la misma altura. Se puede afirmar que las mediciones con OCT 3D son muy similares que las realizadas con Stratus.

Todas las unidades están expresadas en  $\mu\text{m}$ . La línea azul representa la diferencia media, las líneas naranjas los límites de acuerdo y las líneas rojas los intervalos de confianza al 95%.

La diferencia media entre ambas OCT para el sector nasal fue de  $-9,62 \mu\text{m}$  IC95% ( $-11,65$  a  $-7,59$ ) con límites de acuerdo de  $-42,42 \mu\text{m}$  IC 95% ( $-45,93$  a  $-38,91$ ) y  $23,17 \mu\text{m}$  IC95% ( $19,66$  a  $26,69$ ), encontrando que las medidas con OCT 3D son sistemáticamente mayores que las realizadas con Stratus (Figura 3.3)

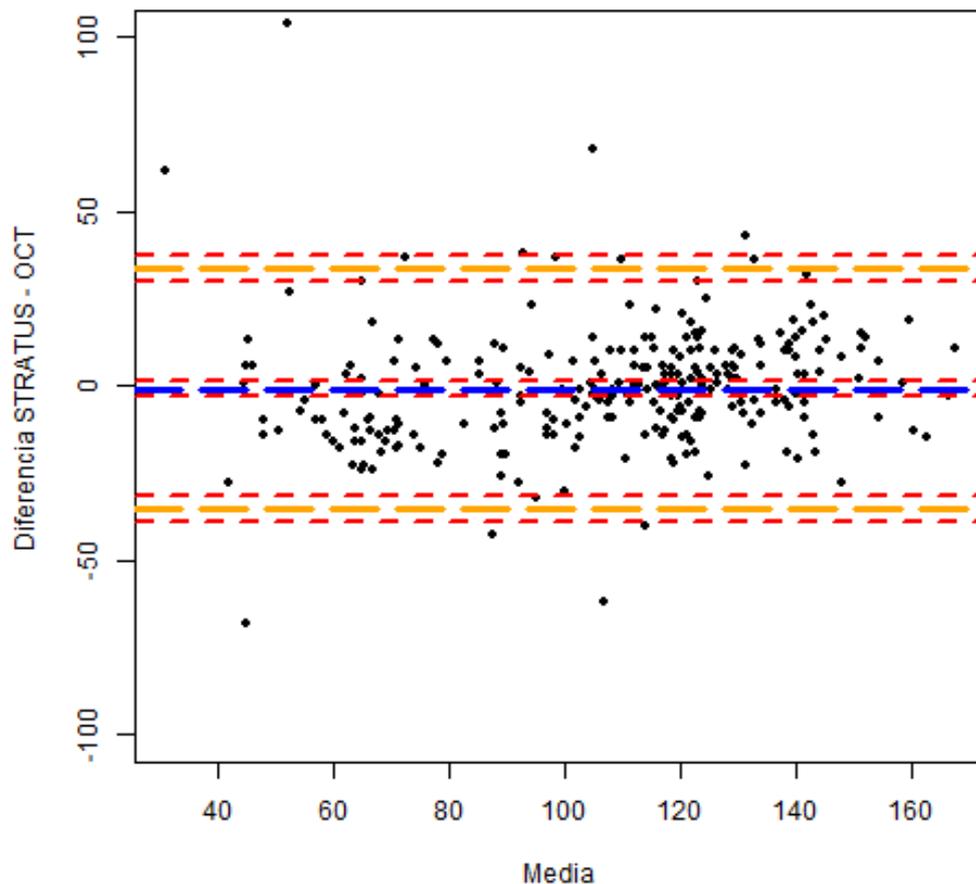


**Figura 3.3: Plot de Bland-Altman para el sector nasal.**

Se observa como la línea media se encuentra por debajo de 0, y los límites de acuerdo están desplazados hacia abajo. Es decir, que las mediciones con OCT 3D son mayores que las realizadas con Stratus.

Todas las unidades están expresadas en  $\mu\text{m}$ . La línea azul representa la diferencia media, las líneas naranjas los límites de acuerdo y las líneas rojas los intervalos de confianza al 95%.

La diferencia media entre ambas OCT para el sector inferior fue de  $-0,76 \mu\text{m}$  IC95%  $(-2,88 \text{ a } 1,36)$  con límites de acuerdo de  $-35,07 \mu\text{m}$  IC95%  $(-38,75 \text{ a } -31,40)$  y  $33,56 \mu\text{m}$  IC95%  $(29,88 \text{ a } 37,23)$ . (Figura 3.4)

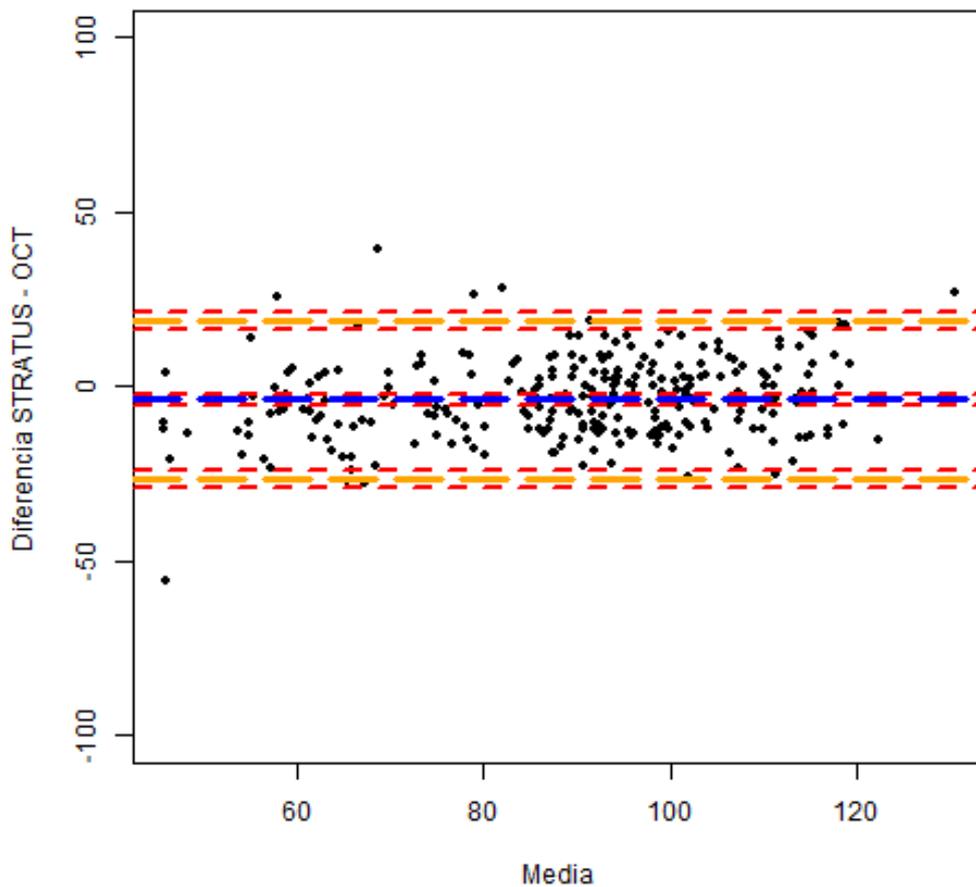


**Figura 3.4: Plot de Bland-Altman para el sector inferior.**

Se observa como la nube de puntos aparece centrada alrededor de 0 y la línea media también se sitúa en torno a 0. Los límites de acuerdo se sitúan además a la misma distancia por arriba y por abajo. Es decir, que las mediciones con OCT 3D son muy similares que las realizadas con Stratus.

Todas las unidades están expresadas en  $\mu\text{m}$ . La línea azul representa la diferencia media, las líneas naranjas los límites de acuerdo y las líneas rojas los intervalos de confianza al 95%.

La diferencia media entre ambas OCT para la medida total fue de  $-3,77 \mu\text{m}$  IC95% ( $-5,16$  a  $-2,37$ ) con límites de acuerdo de  $-26,32 \mu\text{m}$  IC95% ( $-28,73$  a  $-23,90$ ) y  $18,78 \mu\text{m}$  IC95% ( $16,37$  a  $21,20$ ), encontrando que las medidas con OCT 3D son ligeramente mayores que las realizadas con Stratus (Figura 3.5)



**Figura 3.5: Plot de Bland-Altman para el valor total de la CFN.**

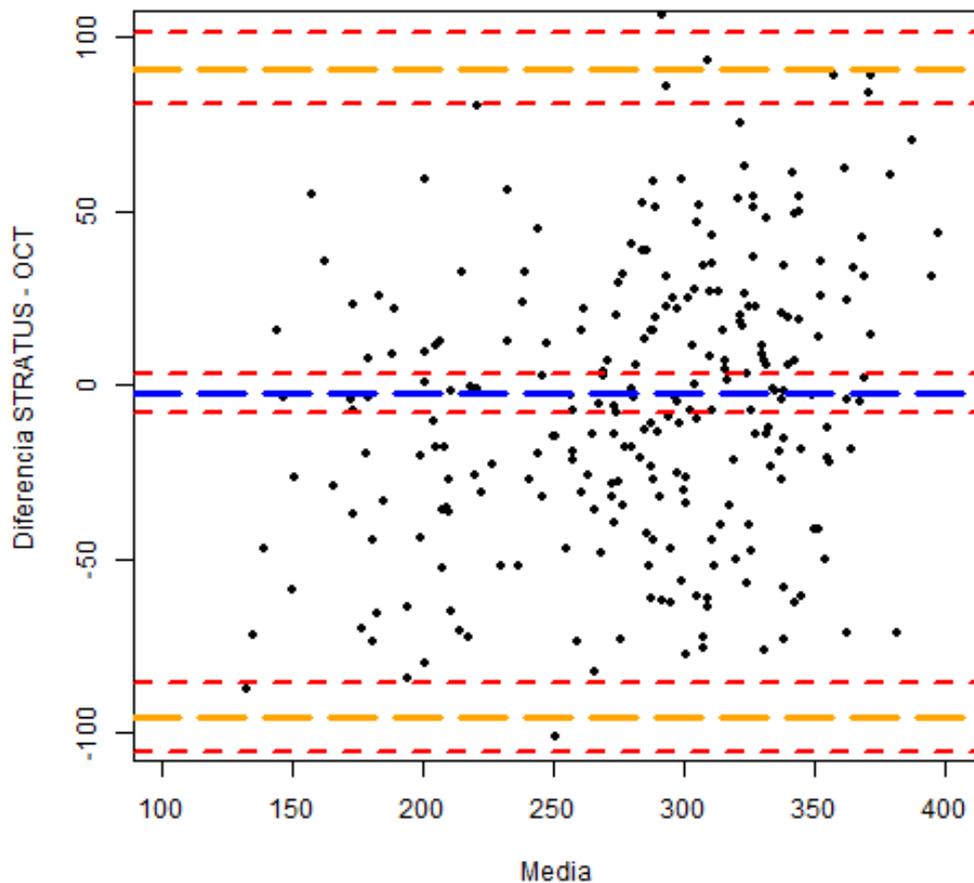
Se observa como línea media se sitúa ligeramente por debajo de 0 y los límites de acuerdo tienden a estar más hacia abajo. Es decir, que las mediciones con OCT 3D son mayores que las realizadas con Stratus.

Todas las unidades están expresadas en  $\mu\text{m}$ . La línea azul representa la diferencia media, las líneas naranjas los límites de acuerdo y las líneas rojas los intervalos de confianza al 95%.

Tal y cómo describe el apartado 2.1.9.3 y la tabla 2.2, se calcularon las diferencias entre los valores tomados para definir los hemisferios superior e inferior de la CFN de ambas OCTs dónde:

- **S-CFN sup avg** =  $(1/2 * \text{STRATUS\_T avg} + \text{STRATUS\_ST avg} + \text{STRATUS\_SN avg} + 1/2 * \text{STRATUS\_N avg}) / 3$  ;
- **S-CFN inf avg** =  $(1/2 * \text{STRATUS\_T avg} + \text{STRATUS\_IT avg} + \text{STRATUS\_IN avg} + 1/2 * \text{STRATUS\_N avg}) / 3$  ;
- **3D-CFN sup avg** =  $(1/2 * \text{OCT3D\_T avg} + \text{OCT3D\_ST avg} + \text{OCT3D\_SN avg} + 1/2 * \text{OCT3D\_N avg}) / 3$  ;
- **3D-CFN inf avg** =  $(1/2 * \text{OCT3D\_T avg} + \text{OCT3D\_IT avg} + \text{OCT3D\_IN avg} + 1/2 * \text{OCT3D\_N avg}) / 3$

La diferencia media entre ambas OCT para el hemisferio superior (CFN-sup avg.) fue de  $-2,21 \mu\text{m}$  IC95% (-8,01 a 3,59) con límites de acuerdo de  $-95,65 \mu\text{m}$  IC95% (-105,70 a -85,61) y  $91,23 \mu\text{m}$  IC95% (63,73 a 81,21). (Figura 3.6)

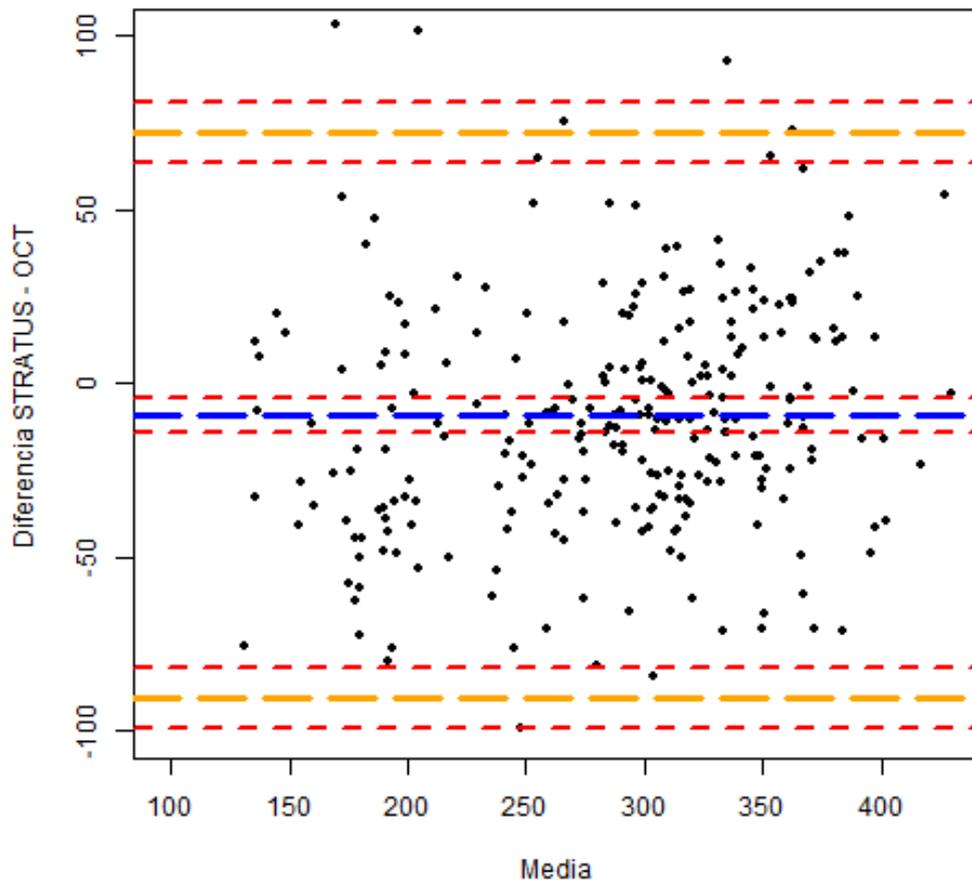


**Figura 3.6: Plot de Bland-Altman para CFN sup avg.**

Se observa como la nube de puntos se distribuye de manera muy similar por arriba y por debajo de la línea de diferencia media, que está ligeramente por debajo de 0. Además es este caso, los límites de acuerdo están mucho más alejados de 0, lo que quiere decir que existe una mayor variabilidad de los datos. No obstante, aunque las mediciones con OCT 3D son ligeramente superiores a las realizadas con Stratus, se puede afirmar que son muy similares.

Todas las unidades están expresadas en  $\mu\text{m}$ . La línea azul representa la diferencia media, las líneas naranjas los límites de acuerdo y las líneas rojas los intervalos de confianza al 95%.

La diferencia media entre ambas OCT para el hemisferio inferior (CFN-inf avg.) fue de  $-9,15 \mu\text{m}$  IC95%  $(-14,19 \text{ a } -4,10)$  con límites de acuerdo de  $-90,76 \mu\text{m}$  IC95%  $(-99,50 \text{ a } -82,02)$  y  $72,47 \mu\text{m}$  IC95%  $(63,73 \text{ a } 81,21)$ , encontrando que las medidas con OCT 3D son sistemáticamente mayores que las realizadas con Stratus (Figura 3.7)



**Figura 3.7: Plot de Bland-Altman para CFN inf.**

Se observa como la línea media se encuentra por debajo de 0, y los límites de acuerdo están desplazados hacia abajo. Además, en este caso, los límites de acuerdo están mucho más alejados de 0, lo que quiere decir que existe una mayor variabilidad de los datos. No obstante, se puede afirmar que las mediciones con OCT 3D son mayores que las realizadas con Stratus.

Todas las unidades están expresadas en  $\mu\text{m}$ . La línea azul representa la diferencia media, las líneas naranjas los límites de acuerdo y las líneas rojas los intervalos de confianza al 95%.

### **3.1.4 Correlación entre daño estructural y funcional**

---

Se establecieron las correlaciones existentes entre las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix, el hemicampo superior e inferior y los índices globales creados para el FDT Matrix, así como el DM y el DSM con la correspondiente afectación estructural medida con ambas tecnologías de OCT, mediante coeficiente de correlación de *Pearson* ( $r$ ) para cada uno de los grupos de estudio.

#### **3.1.4.1 Acuerdo entre OCT-TD y FDT Matrix**

Se encontró una correlación significativa entre el hemicampo inferior del FDT y los valores cualitativos total e inferior de la CFN y entre el hemicampo inferior y el valor medio de la CFN superior en el grupo de sanos y sólo entre el DM y los valores tanto cualitativos como medios de la CFN superior de la OCT-TD para los sospechosos (*Tablas 3.15 y 3.16*).

Las correlaciones fueron más fuertes entre todos los valores globales de la OCT-TD y FDT Matrix para el grupo NOG tal y cómo se muestra en la *tabla 3.17*.

	DM		DSM		FDT-G		FDT-GD		FDT-GT		FDTsup		FDTinf	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>S-Total</b>	0,11	0,26	0,07	0,51	0,19	0,06	0,19	0,06	0,19	0,06	0,07	0,49	0,24	<b>0,02</b>
<b>S-CFN sup</b>	-0,13	0,20	0,01	0,93	0,09	0,39	0,09	0,39	0,09	0,39	0,05	0,64	0,09	0,36
<b>S-CFN inf</b>	-0,11	0,29	0,05	0,61	0,18	0,07	0,18	0,07	0,18	0,07	0,04	0,67	0,26	<b>0,01</b>
<b>S-Total avg</b>	-0,03	0,76	0,06	0,53	0,13	0,18	0,13	0,18	0,13	0,18	0,06	0,53	0,13	0,18
<b>S-CFN sup avg</b>	-0,11	0,29	0,09	0,35	0,19	0,06	0,19	0,06	0,19	0,06	0,09	0,35	0,21	<b>0,03</b>
<b>S-CFN inf avg</b>	0,05	0,59	0,05	0,60	0,12	0,24	0,12	0,24	0,12	0,24	0,05	0,60	0,10	0,32

**Tabla 3.15: Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT Stratus y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo sano.** r: coeficiente de correlación de Pearson; p: p-valor. DM: índice de desviación media; DSM: índice de desviación estándar del modelo; FDT-G: índice FDT global; FDT-GD: índice FDT global doble; FDT-GT: índice FDT global triple; FDTsup: hemicampo superior; FDTinf: hemicampo inferior; S-Total: valor medio total de la CFN de los valores cualitativos asignados; S-CFN sup: valor medio de la CFN superior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_ST\_avg} + \text{STRATUS\_SN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$  de los valores cualitativos asignados; S-CFN inf: valor medio de la CFN inferior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_IT\_avg} + \text{STRATUS\_IN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$  de los valores cualitativos asignados; S-Total avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN total; S-CFN sup avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN superior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_ST\_avg} + \text{STRATUS\_SN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$ ; S-CFN inf avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN inferior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_IT\_avg} + \text{STRATUS\_IN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$ .

	DM		DSM		FDT-G		FDT-GD		FDT-GT		FDTsup		FDTinf	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>S-Total</b>	-0,16	0,11	0,03	0,77	-0,02	0,85	-0,02	0,85	-0,02	0,85	-0,01	0,94	-0,03	0,78
<b>S-CFN sup</b>	-0,25	<b>0,01</b>	0,14	0,16	0,02	0,86	0,02	0,86	0,02	0,86	-0,04	0,69	0,07	0,52
<b>S-CFN inf</b>	0,00	0,99	-0,07	0,50	-0,06	0,57	-0,06	0,57	-0,06	0,57	-0,03	0,75	-0,08	0,46
<b>S-Total avg</b>	0,20	0,67	-0,14	0,15	-0,07	0,56	-0,07	0,56	-0,07	0,56	-0,07	0,91	-0,06	0,37
<b>S-CFN sup avg</b>	0,23	<b>0,02</b>	-0,12	0,24	-0,01	0,88	-0,01	0,88	-0,01	0,88	0,04	0,67	-0,08	0,41
<b>S-CFN inf avg</b>	0,15	0,14	-0,08	0,41	-0,06	0,57	-0,06	0,57	-0,06	0,57	-0,12	0,24	0,01	0,89

**Tabla 3.16: Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT Stratus y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo sospechosos.** r: coeficiente de correlación de Pearson; p: p-valor. DM: índice de desviación media; DSM: índice de desviación estándar del modelo; FDT-G: índice FDT global; FDT-GD: índice FDT global doble; FDT-GT: índice FDT global triple; FDTsup: hemicampo superior; FDTinf: hemicampo inferior; S-Total: valor medio total de la CFN de los valores cualitativos asignados; S-CFN sup: valor medio de la CFN superior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_ST\_avg} + \text{STRATUS\_SN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$  de los valores cualitativos asignados; S-CFN inf: valor medio de la CFN inferior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_IT\_avg} + \text{STRATUS\_IN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$  de los valores cualitativos asignados; S-Total avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN total; S-CFN sup avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN superior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_ST\_avg} + \text{STRATUS\_SN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$ ; S-CFN inf avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN inferior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_IT\_avg} + \text{STRATUS\_IN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$ .

	DM		DSM		FDT-G		FDT-GD		FDT-GT		FDTsup		FDTinf	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>S-Total</b>	-0,57	<0,01	0,33	<0,01	-0,32	<0,01	-0,32	<0,01	-0,32	<0,01	0,24	0,01	-0,28	<0,01
<b>S-CFN sup</b>	-0,61	<0,01	0,24	0,01	-0,26	<0,01	-0,26	<0,01	-0,26	<0,01	0,13	0,20	-0,33	<0,01
<b>S-CFN inf</b>	-0,40	<0,01	0,39	<0,01	-0,37	<0,01	-0,37	<0,01	-0,37	<0,01	0,35	<0,01	-0,19	0,06
<b>S-Total avg</b>	0,52	<0,01	-0,33	<0,01	0,36	<0,01	0,36	<0,01	0,36	<0,01	-0,20	0,04	0,29	<0,01
<b>S-CFN sup avg</b>	0,53	<0,01	-0,25	0,01	0,33	<0,01	0,33	<0,01	0,33	<0,01	-0,09	0,36	0,37	<0,01
<b>S-CFN inf avg</b>	0,46	<0,01	-0,42	<0,01	0,34	<0,01	0,34	<0,01	0,34	<0,01	-0,36	<0,01	0,14	0,17

**Tabla 3.17: Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT Stratus y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo NOG.** r: coeficiente de correlación de Pearson; p: p-valor. DM: índice de desviación media; DSM: índice de desviación estándar del modelo; FDT-G: índice FDT global; FDT-GD: índice FDT global doble; FDT-GT: índice FDT global triple; FDTsup: hemicampo superior; FDTinf: hemicampo inferior; S-Total: valor medio total de la CFN de los valores cualitativos asignados; S-CFN sup: valor medio de la CFN superior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_ST\_avg} + \text{STRATUS\_SN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$  de los valores cualitativos asignados; S-CFN inf: valor medio de la CFN inferior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_IT\_avg} + \text{STRATUS\_IN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$  de los valores cualitativos asignados; S-Total avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN total; S-CFN sup avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN superior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_ST\_avg} + \text{STRATUS\_SN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$ ; S-CFN inf avg: valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  de la CFN inferior  $(1/2 \cdot \text{STRATUS\_T\_avg} + \text{STRATUS\_IT\_avg} + \text{STRATUS\_IN\_avg} + 1/2 \cdot \text{STRATUS\_N\_avg}) / 3$ .

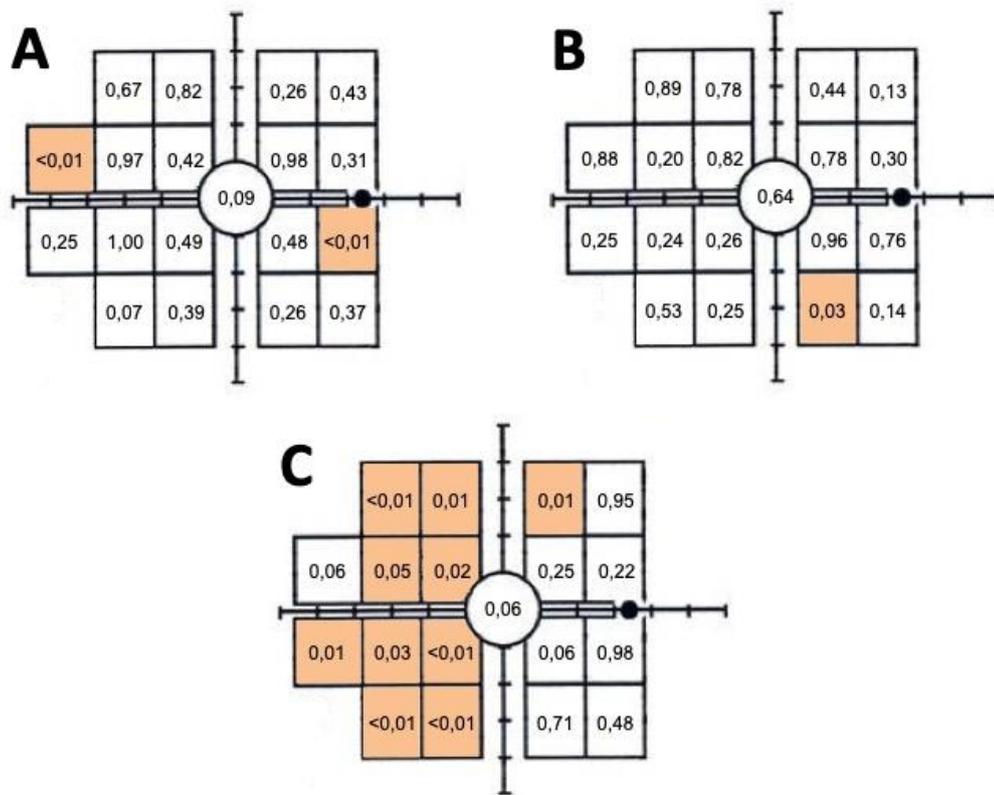
Los valores zona a zona del FDT-Matrix y OCT-TD mostraron correlación significativa en las zonas 5 y 14 del mapa DEP con un valor  $r$  para la zona 5 de 0,31 y para la zona 14 de 0,60; en el grupo sospechosos, en la zona 17 del mapa DEP, aunque débil ( $r$  0,21) y en el grupo NOG en las zonas 1, 2, 3, 6, 7, 10, 11, 12, 15 y 16 del mapa DEP aunque fueron débiles (valor  $r$  entre 0,21 y 0,38) (tabla 3.18).

Las correlaciones entre las 19 zonas del mapa DEP y la tecnología OCT-TD de la OCT Stratus que figuran en la tabla 3.18 se establecieron de la siguiente manera, dónde IN: infero-nasal, IT: infero-temporal; N: nasal, T: temporal, N: nasal, SN: supero-nasal; ST: supero-temporal.

Zona 1 = STRATUS\_IN; Zona 2 =  $1/2 * STRATUS\_IN + 1/2 * STRATUS\_IT$ ; Zona 3 =  $3/4 * STRATUS\_IN + 1/4 * STRATUS\_IT$ ; Zona 4 = STRATUS\_IN; Zona 5 = STRATUS\_IT; Zona 6 = STRATUS\_IT; Zona 7 =  $3/4 * STRATUS\_IT + 1/4 * STRATUS\_T$ ; Zona 8 =  $2/4 * STRATUS\_IT + 2/4 * STRATUS\_T$ ; Zona 9 =  $1/3 * STRATUS\_IN + 2/3 * STRATUS\_N$ ; Zona 10 = STRATUS\_SN; Zona 11 =  $1/3 * STRATUS\_SN + 2/3 * STRATUS\_ST$ ; Zona 12 =  $3/4 * STRATUS\_ST + 1/4 * STRATUS\_T$ ; Zona 13 =  $2/4 * STRATUS\_ST + 2/4 * STRATUS\_T$ ; Zona 14 =  $1/3 * STRATUS\_IN + 2/3 * STRATUS\_N$ ; Zona 15 = STRATUS\_SN; Zona 16 =  $3/4 * STRATUS\_SN + 1/4 * STRATUS\_ST$ ; Zona 17 =  $3/4 * STRATUS\_ST + 1/4 * STRATUS\_ST$ ; Zona 18 = STRATUS\_SN; Zona 19 = STRATUS\_ST

	Sanos		Sospechosos		NOG	
	r	p	r	P	r	P
<b>Zona 1</b>	-0,04	0,67	-0,01	0,89	0,31	<b>&lt;0,01</b>
<b>Zona 2</b>	0,02	0,82	0,03	0,78	0,24	<b>0,01</b>
<b>Zona 3</b>	-0,11	0,26	0,08	0,44	0,24	<b>0,01</b>
<b>Zona 4</b>	-0,08	0,43	-0,15	0,13	-0,01	0,95
<b>Zona 5</b>	0,31	<b>&lt;0,01</b>	-0,01	0,88	0,19	0,06
<b>Zona 6</b>	0,00	0,97	-0,13	0,20	0,19	<b>0,05</b>
<b>Zona 7</b>	-0,08	0,42	-0,02	0,82	0,22	<b>0,02</b>
<b>Zona 8</b>	0,00	0,98	-0,03	0,78	0,11	0,25
<b>Zona 9</b>	-0,10	0,31	-0,10	0,30	0,12	0,22
<b>Zona 10</b>	0,12	0,25	-0,11	0,25	0,27	<b>0,01</b>
<b>Zona 11</b>	0,00	1,0	0,12	0,24	0,21	<b>0,03</b>
<b>Zona 12</b>	-0,07	0,49	0,11	0,26	0,35	<b>&lt;0,01</b>
<b>Zona 13</b>	-0,07	0,48	0,00	0,96	0,18	0,06
<b>Zona 14</b>	0,60	<b>&lt;0,01</b>	0,03	0,76	0,00	0,98
<b>Zona 15</b>	0,18	0,07	0,06	0,53	0,30	<b>&lt;0,01</b>
<b>Zona 16</b>	0,09	0,39	-0,12	0,25	0,28	<b>&lt;0,01</b>
<b>Zona 17</b>	-0,11	0,26	0,21	<b>0,03</b>	-0,04	0,71
<b>Zona 18</b>	0,09	0,37	-0,15	0,14	0,07	0,48
<b>Zona 19</b>	0,17	0,09	-0,05	0,64	0,19	0,06

**Tabla 3.18: Correlación entre las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix con sus zonas análogas de la CFN medida con OCT-TD Stratus. r: coeficiente de correlación de Pearson; p: p-valor.**



**Figura 3.8: Representación gráfica de las zonas del mapa DEP del FDT Matrix que mostraron correlación significativa con sus zonas análogas de la CFN medida con OCT-TD Stratus para los tres grupos de estudio. A-Sanos; B-Sospechosos; C-NOG**

### **3.1.4.2 Acuerdo entre OCT-SD y FDT Matrix**

Se encontró correlación significativa entre el índice DSM y los valores cualitativos de la CFN total, inferior y superior, así como con el valor medio (avg) total en el grupo sano. Los nuevos índices globales definidos para la perimetría FDT Matrix (FDT-G, FDT-GD, FDT-GT) también mostraron una correlación significativa con el valor total medio y total cualitativo, así como con el valor cualitativo inferior y el medio superior. El hemisferio superior también correlacionó significativamente con los valores cualitativos de la CFN total e inferior, así como con el valor medio total; mientras que el hemisferio inferior correlacionó significativamente con los valores correspondientes a la CFN superior e inferior (*Tabla 3.19*).

Para el grupo sospechosos sólo se encontraron correlaciones significativas entre el valor de la CFN total y la CFN cualitativa total con el hemisferio superior (*Tabla 3.20*).

El grupo NOG mostró correlaciones más fuertes entre el índice DM de la perimetría FDT Matrix y todas las zonas globales de la CFN tanto los valores cualitativos como los medios. Sin embargo, el DSM sólo mostró correlación significativa con la zona inferior cualitativa y la zona inferior media de la CFN. Los nuevos índices globales calculados también correlacionaron significativamente con todos los valores de la CFN excepto con los superiores cualitativo y medio. Respecto al hemisferio superior e inferior del mapa DEP del FDT Matrix

correlaciona significativamente con la zona inferior y superior cualitativa y media de la CFN respectivamente (Tabla 3.21).

	DM		DSM		FDT-G		FDT-GD		FDT-GT		FDTsup		FDTinf	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>3D-Total</b>	-0,15	0,17	0,33	<0,01	0,34	<0,01	0,34	<0,01	0,34	<0,01	0,45	<0,01	0,12	0,30
<b>3D-CFN sup</b>	-0,01	0,95	0,24	0,03	0,13	0,25	0,13	0,25	0,13	0,25	0,19	0,09	0,02	0,87
<b>3D-CFN inf</b>	-0,20	0,08	0,25	0,02	0,35	<0,01	0,35	<0,01	0,35	<0,01	0,45	<0,01	0,14	0,22
<b>3D-Total avg</b>	-0,15	0,17	0,33	<0,01	0,34	<0,01	0,34	<0,01	0,34	<0,01	0,45	<0,01	0,12	0,30
<b>3D-CFN sup avg</b>	0,01	0,90	0,20	0,08	0,22	0,05	0,22	0,05	0,22	0,05	0,10	0,39	0,28	0,01
<b>3D-CFN inf avg</b>	0,06	0,61	0,13	0,23	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,02	0,83	0,25	0,03

**Tabla 3.19: Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT 3D-2000 y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo sano.** r: coeficiente de correlación de Pearson; p: p-valor. DM: índice de desviación media; DSM: índice de desviación estándar del modelo; FDT-G: índice FDT global; FDT-GD: índice FDT global doble; FDT-GT: índice FDT global triple; FDTsup: hemicampo superior; FDTinf: hemicampo inferior; 3D-Total: valor medio total de la CFN de los valores cualitativos asignados; 3D-CFN sup: valor medio de la CFN superior  $(1/2 \cdot 3D\_T\_avg + 3D\_ST\_avg + 3D\_SN\_avg + 1/2 \cdot 3D\_N\_avg) / 3$  de los valores cualitativos asignados; 3D-CFN inf: valor medio de la CFN inferior  $(1/2 \cdot 3D\_T\_avg + 3D\_IT\_avg + 3D\_IN\_avg + 1/2 \cdot 3D\_N\_avg) / 3$  de los valores cualitativos asignados; 3D-Total avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN total; 3D-CFN sup avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN superior  $(1/2 \cdot 3D\_T\_avg + 3D\_ST\_avg + 3D\_SN\_avg + 1/2 \cdot 3D\_N\_avg) / 3$ ; 3D-CFN inf avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN inferior  $(1/2 \cdot 3D\_T\_avg + 3D\_IT\_avg + 3D\_IN\_avg + 1/2 \cdot 3D\_N\_avg) / 3$ .

	DM		DSM		FDT-G		FDT-GD		FDT-GT		FDTsup		FDTinf	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	P	r	p
<b>3D-Total</b>	-0,04	0,68	-0,01	0,95	0,06	0,55	0,06	0,55	0,06	0,55	0,21	<b>0,04</b>	-0,08	0,42
<b>3D-CFN sup</b>	-0,10	0,34	0,03	0,81	0,09	0,38	0,09	0,38	0,09	0,38	0,18	0,08	-0,02	0,88
<b>3D-CFN inf</b>	0,03	0,76	-0,04	0,74	0,02	0,85	0,02	0,85	0,02	0,85	0,19	0,07	-0,13	0,23
<b>3D-Total avg</b>	-0,04	0,68	-0,01	0,95	0,06	0,55	0,06	0,55	0,06	0,55	0,21	<b>0,04</b>	-0,08	0,42
<b>3D-CFN sup avg</b>	0,20	0,06	-0,05	0,64	-0,07	0,52	-0,07	0,52	-0,07	0,52	-0,10	0,32	-0,01	0,91
<b>3D-CFN inf avg</b>	0,12	0,24	-0,13	0,22	-0,08	0,45	-0,08	0,45	-0,08	0,45	-0,14	0,18	-0,01	0,92

**Tabla 3.20: Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT 3D-2000 y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo sospechosos.** r: coeficiente de correlación de Pearson; p: p-valor. DM: índice de desviación media; DSM: índice de desviación estándar del modelo; FDT-G: índice FDT global; FDT-GD: índice FDT global doble; FDT-GT: índice FDT global triple; FDTsup: hemicampo superior; FDTinf: hemicampo inferior; 3D-Total: valor medio total de la CFN de los valores cualitativos asignados; 3D-CFN sup: valor medio de la CFN superior  $(1/2*3D\_T\_avg + 3D\_ST\_avg + 3D\_SN\_avg + 1/2*3D\_N\_avg) / 3$  de los valores cualitativos asignados; 3D-CFN inf: valor medio de la CFN inferior  $(1/2*3D\_T\_avg + 3D\_IT\_avg + 3D\_IN\_avg + 1/2*3D\_N\_avg) / 3$  de los valores cualitativos asignados; 3D-Total avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN total; 3D-CFN sup avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN superior  $(1/2*3D\_T\_avg + 3D\_ST\_avg + 3D\_SN\_avg + 1/2*3D\_N\_avg) / 3$ ; 3D-CFN inf avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN inferior  $(1/2*3D\_T\_avg + 3D\_IT\_avg + 3D\_IN\_avg + 1/2*3D\_N\_avg) / 3$ .

	DM		DSM		FDT-G		FDT-GD		FDT-GT		FDTsup		FDTinf	
	r	p	r	p	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p
<b>3D-Total</b>	-0,50	<b>&lt;0,01</b>	0,19	0,07	0,22	<b>0,04</b>	0,22	<b>0,04</b>	0,22	<b>0,04</b>	0,15	0,17	0,18	0,09
<b>3D-CFN sup</b>	-0,45	<b>&lt;0,01</b>	0,11	0,31	0,18	0,09	0,18	0,09	0,18	0,09	0,04	0,71	0,24	<b>0,02</b>
<b>3D-CFN inf</b>	-0,46	<b>&lt;0,01</b>	0,25	<b>0,02</b>	0,22	<b>0,04</b>	0,22	<b>0,04</b>	0,22	<b>0,04</b>	0,23	<b>0,03</b>	0,08	0,44
<b>3D-Total avg</b>	-0,50	<b>&lt;0,01</b>	0,19	0,07	0,22	<b>0,04</b>	0,22	<b>0,04</b>	0,22	<b>0,04</b>	0,15	0,17	0,18	0,09
<b>3D-CFN sup avg</b>	0,44	<b>&lt;0,01</b>	-0,07	0,52	-0,15	0,16	-0,15	0,16	-0,15	0,16	-0,02	0,84	-0,21	<b>0,04</b>
<b>3D-CFN inf avg</b>	0,43	<b>&lt;0,01</b>	-0,25	<b>0,02</b>	-0,25	<b>0,02</b>	-0,25	<b>0,02</b>	-0,25	<b>0,02</b>	-0,26	<b>0,01</b>	-0,09	0,37

**Tabla 3.21: Correlación entre los valores globales de la CFN medida con OCT 3D-2000 y del mapa DEP del FDT Matrix en el grupo NOG.** r: coeficiente de correlación de Pearson; p: p-valor. DM: índice de desviación media; DSM: índice de desviación estándar del modelo; FDT-G: índice FDT global; FDT-GD: índice FDT global doble; FDT-GT: índice FDT global triple; FDTsup: hemicampo superior; FDTinf: hemicampo inferior; 3D-Total: valor medio total de la CFN de los valores cualitativos asignados; 3D-CFN sup: valor medio de la CFN superior  $(1/2*3D\_T\_avg + 3D\_ST\_avg + 3D\_SN\_avg + 1/2*3D\_N\_avg) / 3$  de los valores cualitativos asignados; 3D-CFN inf: valor medio de la CFN inferior  $(1/2*3D\_T\_avg + 3D\_IT\_avg + 3D\_IN\_avg + 1/2*3D\_N\_avg) / 3$  de los valores cualitativos asignados; 3D-Total avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN total; S-CFN sup avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN superior  $(1/2*3D\_T\_avg + 3D\_ST\_avg + 3D\_SN\_avg + 1/2*3D\_N\_avg) / 3$ ; 3D-CFN inf avg: valor medio expresado en  $\mu m$  de la CFN inferior  $(1/2*3D\_T\_avg + 3D\_IT\_avg + 3D\_IN\_avg + 1/2*3D\_N\_avg) / 3$ .

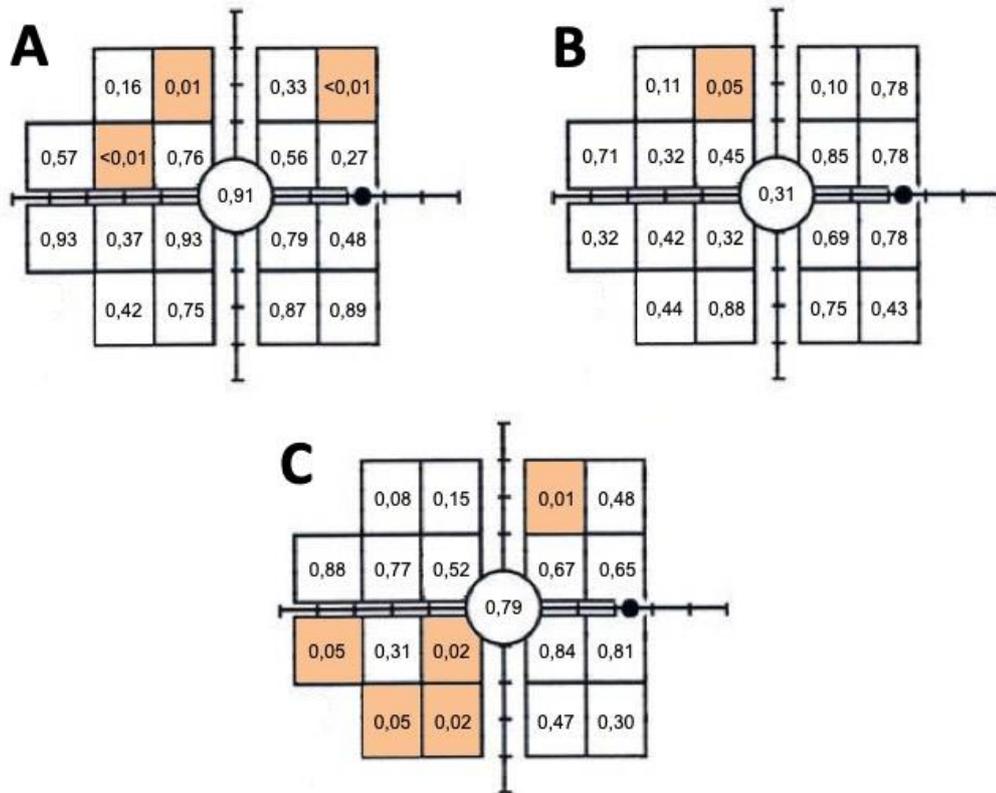
Los valores zona a zona del FDT-Matrix y OCT-TD mostraron correlación significativa en las zonas 2, 4 y 6 del mapa DEP, siendo moderada en las zonas 4 y 6 ( $r=0,40$  y  $0,41$  respectivamente).; en el grupo sospechosos, solamente en la zona 2 del mapa DEP aunque débil ( $r 0,20$ ) y en el grupo NOG en las zonas 3, 10, 12, 15 y 16 del mapa DEP aunque débiles (valor  $r$  entre  $0,20$  y  $0,28$ ). (tabla 3.22).

Las correlaciones entre las 19 zonas del mapa DEP y la tecnología OCT-SD de la OCT 3D-2000 que figuran en la tabla 3.22 se establecieron de la siguiente manera, dónde IN: infero-nasal, IT: infero-temporal; N: nasal, T: temporal, N: nasal, SN: supero-nasal; ST: supero-temporal.

Zona 1 = 3D\_IN; Zona 2 =  $1/2 * 3D\_IN + 1/2 * 3D\_IT$ ; Zona 3 =  $3/4 * 3D\_IN + 1/4 * 3D\_IT$ ; Zona 4 = 3D\_IN; Zona 5 = 3D\_IT; Zona 6 = 3D\_IT; Zona 7 =  $3/4 * 3D\_IT + 1/4 * 3D\_T$ ; Zona 8 =  $2/4 * 3D\_IT + 2/4 * 3D\_T$ ; Zona 9 =  $1/3 * 3D\_IN + 2/3 * 3D\_N$ ; Zona 10 = 3D\_SN; Zona 11 =  $1/3 * 3D\_SN + 2/3 * 3D\_ST$ ; Zona 12 =  $3/4 * 3D\_ST + 1/4 * 3D\_T$ ; Zona 13 =  $2/4 * 3D\_ST + 2/4 * 3D\_T$ ; Zona 14 =  $1/3 * 3D\_IN + 2/3 * 3D\_N$ ; Zona 15 = 3D\_SN; Zona 16 =  $3/4 * 3D\_SN + 1/4 * 3D\_ST$ ; Zona 17 =  $3/4 * 3D\_ST + 1/4 * 3D\_ST$ ; Zona 18 = 3D\_SN; Zona 19 = 3D\_ST

	Sanos		Sospechosos		NOG	
	r	p	r	P	r	P
<b>Zona 1</b>	0,16	0,16	0,17	0,11	0,19	0,08
<b>Zona 2</b>	0,28	<b>0,01</b>	0,20	<b>0,05</b>	0,15	0,15
<b>Zona 3</b>	-0,11	0,33	0,17	0,10	0,28	<b>0,01</b>
<b>Zona 4</b>	0,40	<b>&lt;0,01</b>	0,03	0,78	0,07	0,48
<b>Zona 5</b>	0,06	0,57	-0,04	0,71	0,02	0,88
<b>Zona 6</b>	0,41	<b>&lt;0,01</b>	-0,11	0,32	0,03	0,77
<b>Zona 7</b>	0,04	0,76	0,08	0,45	0,07	0,52
<b>Zona 8</b>	0,07	0,56	0,02	0,85	0,05	0,67
<b>Zona 9</b>	0,12	0,27	-0,03	0,78	0,05	0,65
<b>Zona 10</b>	-0,01	0,93	-0,10	0,32	0,20	<b>0,05</b>
<b>Zona 11</b>	0,10	0,37	-0,08	0,42	0,11	0,31
<b>Zona 12</b>	-0,01	0,93	-0,11	0,32	0,25	<b>0,02</b>
<b>Zona 13</b>	0,03	0,79	-0,04	0,69	0,02	0,84
<b>Zona 14</b>	-0,08	0,48	-0,03	0,78	0,03	0,81
<b>Zona 15</b>	-0,09	0,42	0,08	0,44	0,20	<b>0,05</b>
<b>Zona 16</b>	0,04	0,75	-0,02	0,88	0,24	<b>0,02</b>
<b>Zona 17</b>	0,02	0,87	0,03	0,75	0,08	0,47
<b>Zona 18</b>	0,02	0,89	0,08	0,43	0,11	0,30
<b>Zona 19</b>	0,01	0,91	0,11	0,31	-0,03	0,79

**Tabla 3.22: Correlación entre las 19 zonas del mapa DEP del FDT Matrix con sus zonas análogas de la CFN medida con OCT-SD 3D-2000. r: coeficiente de correlación de Pearson; p: p-valor.**



**Figura 3.9:** Representación gráfica de las zonas del mapa DEP del FDT Matrix que mostraron correlación significativa con sus zonas análogas de la CFN medida con OCT-SD 3D 2000 para los tres grupos de estudio. A-Sanos; B-Sospechosos; C-NOG

### 3.1.5 Desarrollo de reglas predictivas para la detección precoz del glaucoma con FDT Matrix y OCT

---

A partir de las agrupaciones creadas para el análisis del mapa DEP del FDT Matrix y de los nuevos índices globales, se crearon diferentes reglas predictivas de tener glaucoma. En el caso de las pruebas estructurales se tuvieron en cuenta tanto las variables medias de la CFN como los valores asignados a la probabilidad de normalidad de las mismas o variables cualitativas.

Para la composición de dichas reglas predictivas se aplicó la fórmula descrita en el apartado 2.1.10:

$$\pi = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}$$

Dónde  $\pi$  es la probabilidad de padecer la enfermedad,  $\beta_0$  es el valor estimado de intercept,  $\beta_1, \dots, \beta_p$  son los valores estimados de cada una de las variables que entran en juego en la regla y  $x_1, \dots, x_p$  son los valores que toma el individuo.

A partir del análisis de componentes principales que se describe en el apartado 2.1.10, se obtuvieron cuatro factores incorrelados entre sí, que resumían la información proporcionada por cada una de las tres tecnologías estudiadas en la presente tesis doctoral (FDT Matrix, OCT Stratus y OCT 3D 2000). Dichos factores obtenidos también se tuvieron en cuenta para incluirlas en el algoritmo que daba lugar a las reglas predictivas.

En la *tabla 3.23* se muestran los porcentajes de correlación de cada uno de los cuatro factores obtenidos, con cada una de las zonas que componen el mapa DEP en el caso del FDT Matrix. En la *tabla 3.24* se muestran las correlaciones de los cuatro factores obtenidos mediante la OCT Stratus y los porcentajes de correlación de éstos con los 12 HH que componen la CFN medida con este equipo, mientras que la *tabla 3.24* muestra las mismas correlaciones, pero para la OCT 3D 2000.

	<b>F_FDT1</b>	<b>F_FDT2</b>	<b>F_FDT3</b>	<b>F_FDT4</b>	<b>% expl.</b>
<b>DM</b>	-48,50	-42,69	-40,49	-6,59	58,58
<b>DSM</b>	75,11	35,47	23,49	16,97	77,39
<b>Zona 1</b>	73,62	23,51	-8,13	-8,24	61,06
<b>Zona 2</b>	71,23	21,82	-1,25	9,41	56,40
<b>Zona 3</b>	68,45	-22,30	10,81	37,88	67,34
<b>Zona 4</b>	59,10	-28,96	10,55	33,44	55,61
<b>Zona 5</b>	73,30	32,47	5,76	-15,61	67,04
<b>Zona 6</b>	67,62	42,13	17,61	-15,03	68,83
<b>Zona 7</b>	62,54	28,36	29,93	-17,56	59,20
<b>Zona 8</b>	38,09	0,60	65,47	18,04	60,63
<b>Zona 9</b>	57,33	-22,29	23,60	34,90	55,59
<b>Zona 10</b>	13,43	72,68	3,57	2,90	54,84
<b>Zona 11</b>	22,87	77,34	6,74	-1,19	65,51
<b>Zona 12</b>	13,14	63,03	36,61	3,55	54,98
<b>Zona 13</b>	-0,39	15,99	77,51	23,74	68,27
<b>Zona 14</b>	0,36	7,24	59,43	43,24	54,54
<b>Zona 15</b>	9,12	79,78	-2,23	22,22	69,46
<b>Zona 16</b>	9,23	75,30	6,50	26,70	65,11
<b>Zona 17</b>	2,22	27,39	18,19	74,32	66,10
<b>Zona 18</b>	6,05	19,16	9,45	78,90	67,18
<b>Zona 19</b>	11,21	4,56	73,61	-10,65	56,79

**Tabla 3.23: División en 4 factores principales (F\_FDT1, F\_FDT2, F\_FDT3 y F\_FDT4) para la perimetría FDT Matrix y su correlación en porcentaje con cada una de las 19 zonas del mapa DEP y con los índices campimétricos originales: DM y DSM. % expl.: porcentaje del factor que explica la variable estudiada.**

	<b>F_STR1</b>	<b>F_STR2</b>	<b>F_STR3</b>	<b>F_STR4</b>	<b>% expl</b>
<b>S-HH-1</b>	80,65	13,04	-15,21	20,00	73,06
<b>S-HH-2</b>	79,07	-5,55	-34,26	16,40	77,25
<b>S-HH-3</b>	67,23	-24,04	-39,50	19,56	70,40
<b>S-HH-4</b>	43,86	28,59	-46,08	-46,21	69,99
<b>S-HH-5</b>	26,82	40,89	-62,02	-45,37	82,97
<b>S-HH-6</b>	23,40	37,08	-76,05	-18,38	80,43
<b>S-HH-7</b>	22,92	28,35	-72,46	34,23	77,52
<b>S-HH-8</b>	22,58	-0,66	-21,76	88,28	87,77
<b>S-HH-9</b>	16,50	28,02	-0,08	70,76	60,64
<b>S-HH-10</b>	-7,03	85,74	-16,07	-15,08	78,87
<b>S-HH-11</b>	4,07	87,87	-17,72	-23,48	86,04
<b>S-HH-12</b>	56,30	56,78	-5,99	14,17	66,30

**Tabla 3.24: División en 4 factores principales (F-STR1, F-STR2, F-STR3 y F-STR4) para la OCT Stratus y su correlación en porcentaje con los 12 husos horarios de la CFN S: Stratus; HH: huso horario; % expl.: porcentaje del factor que explica la variable estudiada.**

	<b>F_3D1</b>	<b>F_3D2</b>	<b>F_3D3</b>	<b>F_3D4</b>	<b>% expl</b>
<b>3D-HH-1</b>	-71,86	25,21	-21,05	21,96	67,24
<b>3D-HH-2</b>	-68,99	39,35	-2,43	28,15	71,06
<b>3D-HH-3</b>	-45,39	20,76	20,41	64,74	70,99
<b>3D-HH-4</b>	-14,10	51,57	-23,42	54,09	63,32
<b>3D-HH-5</b>	-8,05	76,73	-25,88	26,75	73,37
<b>3D-HH-6</b>	-21,25	83,80	-26,56	16,91	84,65
<b>3D-HH-7</b>	-33,50	62,91	-19,05	24,32	60,34
<b>3D-HH-8</b>	-20,82	33,21	-11,14	73,18	70,15
<b>3D-HH-9</b>	-1,51	10,06	-15,24	87,92	80,66
<b>3D-HH-10</b>	10,91	39,50	-79,22	-4,04	79,72
<b>3D-HH-11</b>	-11,11	45,10	-74,46	-17,72	80,15
<b>3D-HH-12</b>	-68,93	19,79	-37,85	20,27	69,87

**Tabla 3.25: División en 4 factores principales (F-3D1, F-3D2, F-3D3 y F-3D4) para la OCT 3D-2000 y su correlación en porcentaje con los 12 husos horarios de la CFN. 3D: OCT 3D-2000; HH: huso horario; % expl.: porcentaje del factor que explica la variable estudiada.**

### 3.1.5.1 Reglas predictivas basadas en el mapa DEP del FDT Matrix

Se obtuvieron dos reglas predictivas para la discriminación del grupo de estudio sano frente al grupo de sospechosos teniendo en cuenta las variables creadas para el estudio del mapa DEP del FDT Matrix además de la edad, PIO y AV. Dichas variables fueron el DM y DSM, los cuadrantes 1 a 4, la zona central, los hemisferios superior e inferior, la zona nasal-1, la zona nasal-2 y los índices FDT-G, FDT-GD y FDT-GT.

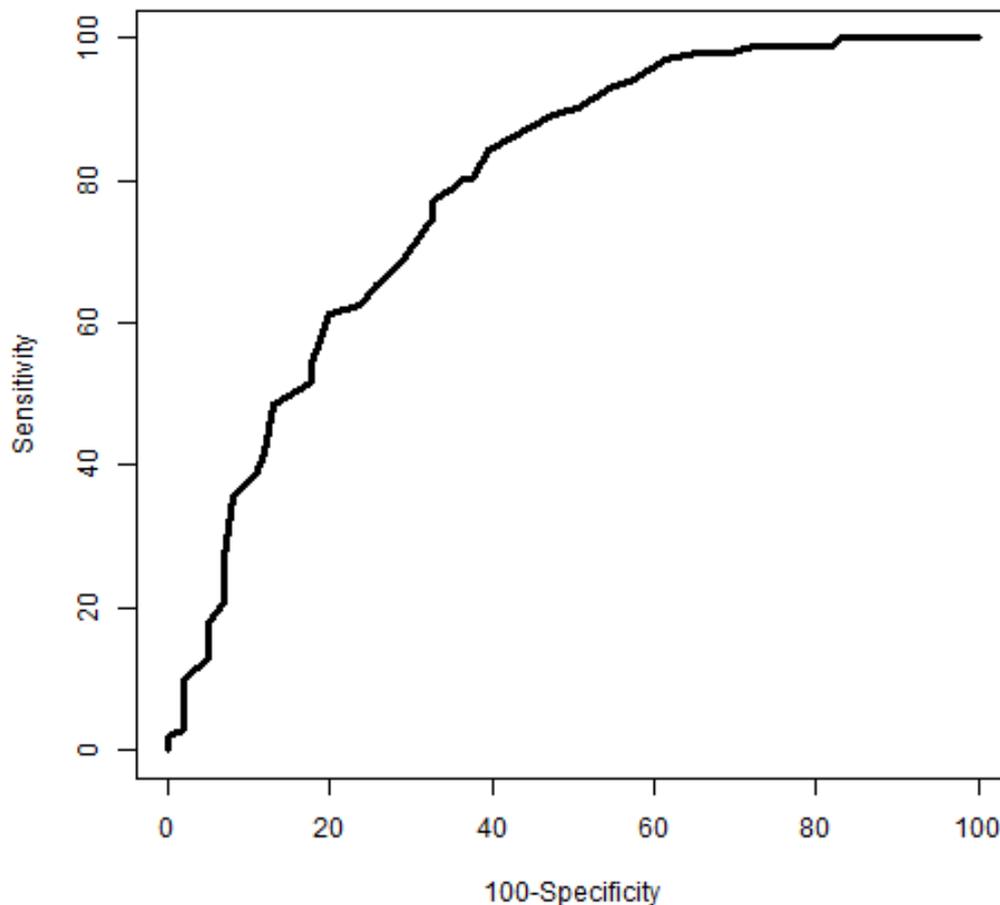
Las *tablas 3.26 y 3.27* muestran los parámetros obtenidos mediante modelos de regresión logística para el cálculo de las variables que entraron a formar parte de la fórmula predictiva descrita en el apartado 2.1.10.

Se comprobó también el funcionamiento de la regla obtenida cuando se tuvo en cuenta toda la muestra, estimando los valores de sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva ROC.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	-8,3931	1,35	<0,01		
<b>Edad</b>	0,0696	0,02	<0,01	1,07	(1,04 a 1,11)
<b>PIO</b>	0,2452	0,05	<0,01	1,28	(1,16 a 1,41)
<b>Z.central</b>	2,1516	0,67	<0,01	8,60	(2,32 a 31,81)

**Tabla 3.26: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad la PIO y la zona Z.central del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla calculada mediante los coeficientes de la *tabla 3.26* tiene una sensibilidad y especificidad del 67,33% y 77,23% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos con un área bajo la curva ROC (AUC) de 79,49% tal y como muestra la *figura 3.10*. Utilizando la misma regla, la sensibilidad para discriminar el grupo sanos frente al resto de la muestra es de un 78,05%, y de un 88,46% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma especificidad.

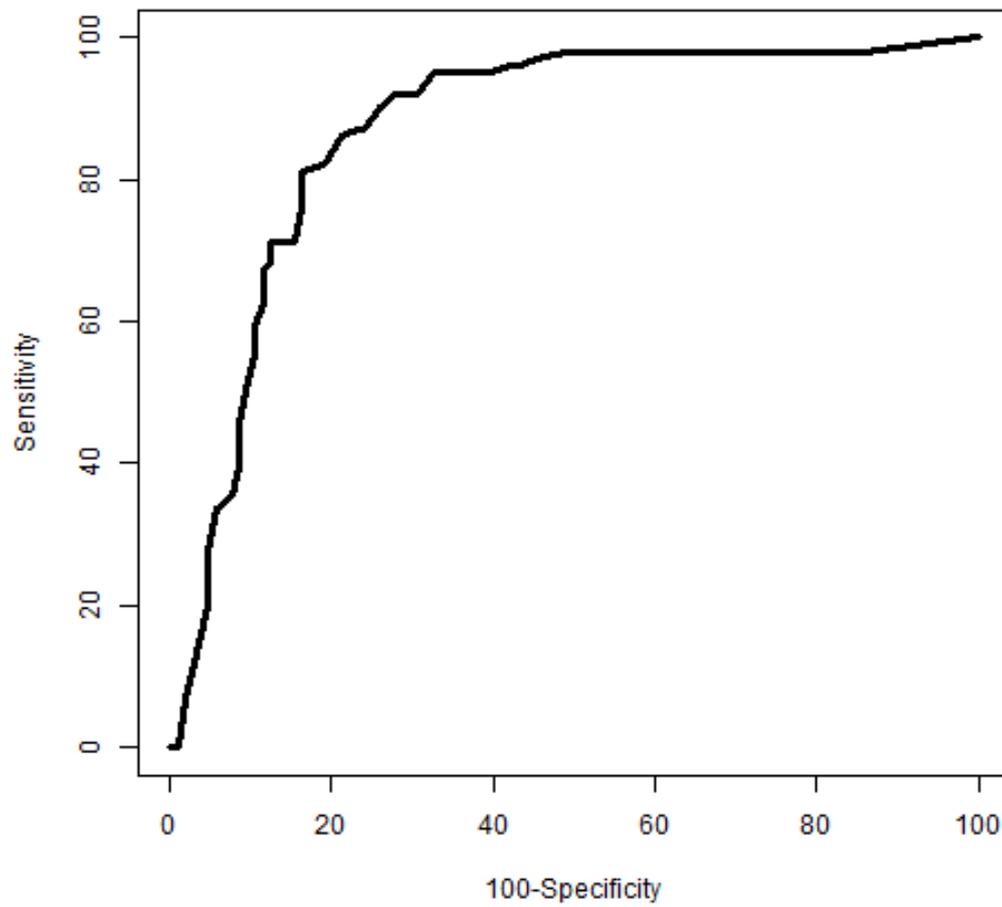


**Figura 3.10:** Área bajo la curva ROC (AUC) del 79,49% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante la edad la PIO y la zona Z.central del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	-4,2688	1,06	<0,01		
<b>Edad</b>	0,0392	0,02	0,02	1,04	(1,01 a 1,07)
<b>DM</b>	-0,2084	0,07	<0,01	8,12	(0,71 a 0,92)
<b>FDT-G</b>	2,6324	0,61	<0,01	13,91	(4,21 a 45,97)

**Tabla 3.27: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad, el índice campimétrico DM y el índice global FDT-G de la perimetría FDT Matrix.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.27* proporciona una sensibilidad y especificidad del 77,88% y 87,13% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 87,46% tal y como muestra la *figura 3.11*. Utilizando la misma regla la especificidad para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG es de un 98,02% manteniendo la misma sensibilidad.



**Figura 3.11: Área bajo la curva ROC (AUC) del 87,46% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante la edad, el índice campimétrico DM y el índice global FDT-G de la perimetría FDT Matrix. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.**

### **3.1.5.2 Reglas predictivas basadas en el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT Stratus**

Se obtuvieron dos reglas predictivas para la discriminación del grupo de estudio sano frente al grupo de sospechosos teniendo en cuenta las variables creadas para el estudio del mapa DEP del FDT Matrix y las creadas para la OCT Stratus, además de la edad, PIO y AV. Dichas variables fueron para el FDT Matrix: el DM y DSM, los cuadrantes 1 a 4, la zona central, los hemisferios superior e inferior, la zona nasal-1, la zona nasal-2 y los índices FDT-G, FDT-GD y FDT-GT. Mientras que para la OCT Stratus fueron: S-temporal y avg., S-superior y avg., S-nasal y avg., S-inferior y avg., S-total y avg., STRATUS\_SN y avg., STRATUS\_ST y avg., STRATUS\_T y avg., STRATUS\_IT y avg., STRATUS\_IN y avg., STRATUS\_N y avg., S-CFN sup y sup avg., S-CFN inf e inf avg.

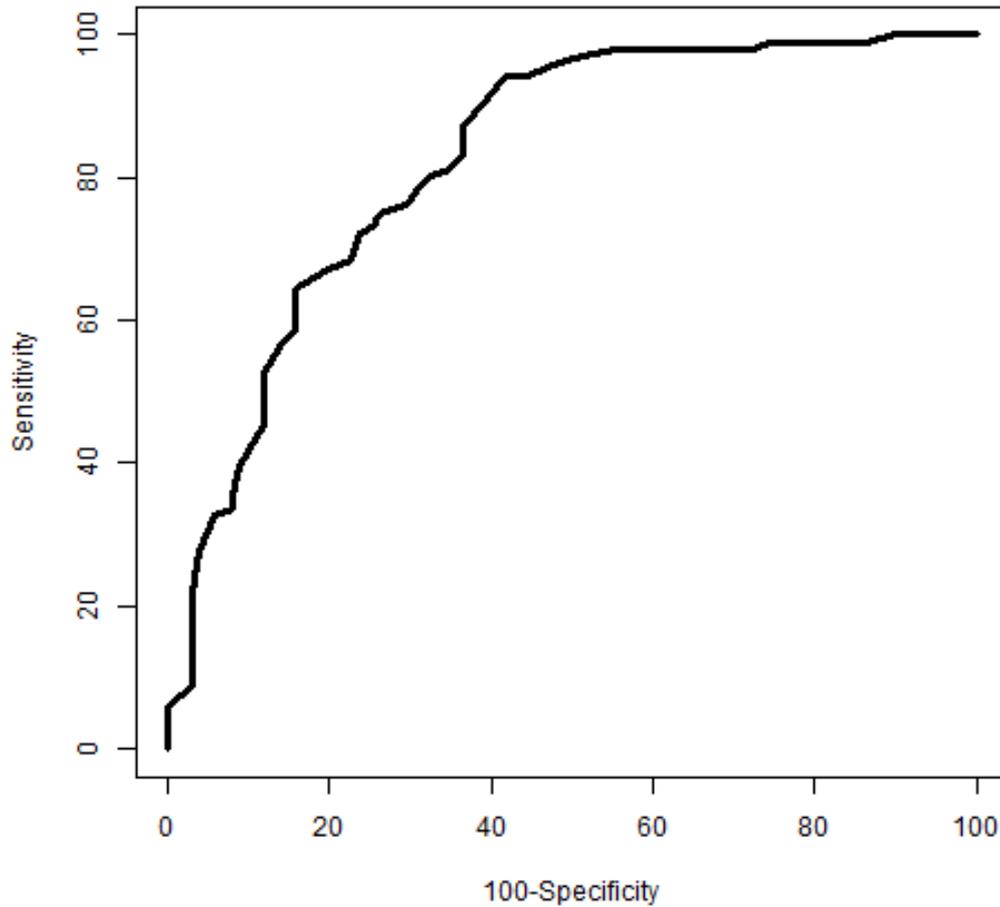
Las *tablas 3.28 y 3.29* muestran los parámetros obtenidos mediante modelos de regresión logística para el cálculo de las variables que entraron a formar parte de la fórmula predictiva descrita en el apartado 2.1.10.

Se comprobó también el funcionamiento de la regla obtenida cuando se tuvo en cuenta toda la muestra, estimando los valores de sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva ROC.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	-8,0341	1,65	<0,01		
<b>Edad</b>	0,0764	0,02	<0,01	1,08	(1,04 a 1,12)
<b>PIO</b>	0,2946	0,06	<0,01	1,34	(1,20 a 1,50)
<b>Z.central</b>	2,3779	0,71	<0,01	10,78	(2,69 a 43,23)
<b>S-CFN sup</b>	2,9767	1,17	0,01	19,62	(1,99 a 193,01)
<b>STRATUS_IT</b>	2,0021	0,76	<0,01	7,40	(1,67 a 32,89)
<b>STRATUS_T avg</b>	-0,0252	0,01	0,02	0,98	(0,96 a 1,00)

**Tabla 3.28: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad, la PIO, la zona Z.central del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y las zonas S-CFN sup, STRATUS\_IT y STRATUS\_T avg pertenecientes a la OCT Stratus.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.28* proporciona una sensibilidad y especificidad del 75,25% y 75,25% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 83,32% tal y como muestra la *figura 3.12*. Utilizando esta misma regla podemos aumentar la sensibilidad a un 85,37% para discriminar sujetos sanos frente al resto de la muestra e incluso a un 95,19% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma especificidad.

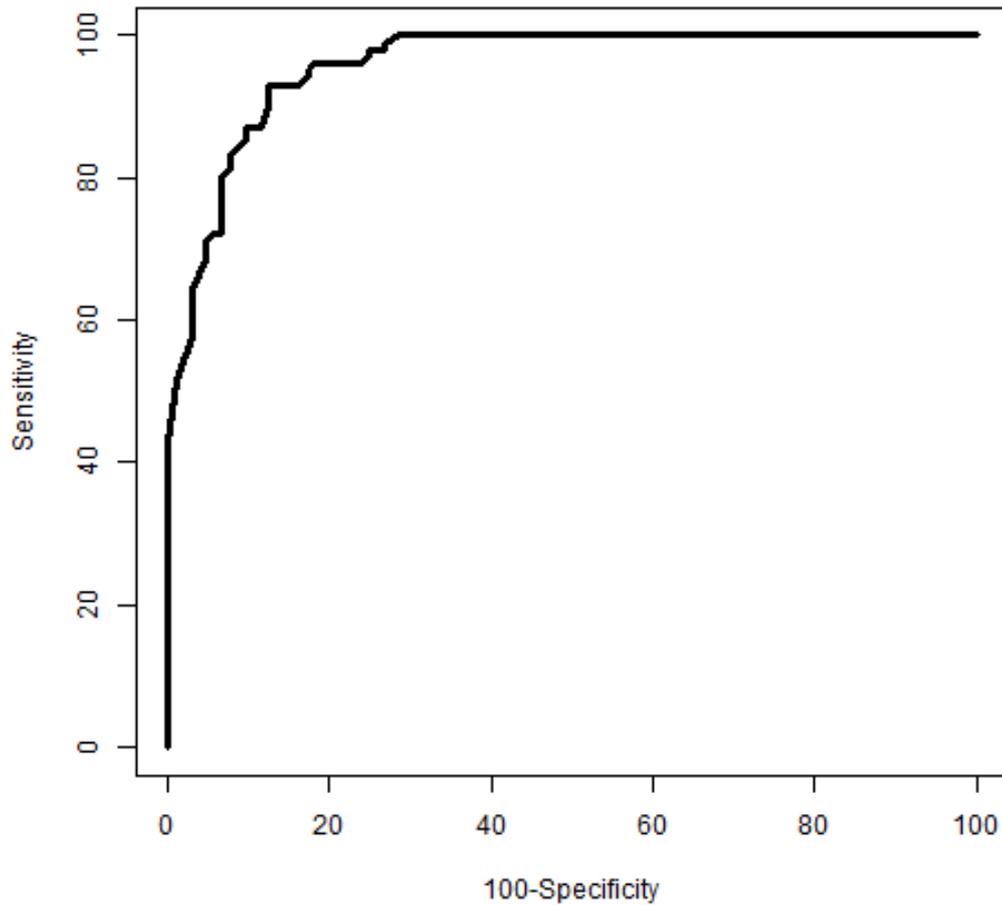


**Figura 3.12:** Área bajo la curva ROC (AUC) del 83,32% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante la edad, la PIO, la zona Z.central del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y las zonas S-CFN sup, STRATUS\_IT y STRATUS\_T avg pertenecientes a la OCT Stratus. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	5,2328	1,80	<0,01		
<b>Cuad.2</b>	2,4313	0,63	<0,01	11,37	(3,28 a 39,42)
<b>Zona nasal-1</b>	1,0569	0,46	0,02	2,88	(1,18 a 7,05)
<b>S-inferior</b>	1,1714	0,54	0,03	3,23	(1,13 a 9,24)
<b>S-temp. avg.</b>	0,0427	0,02	0,02	1,04	(1,01 a 1,08)
<b>S-sup. avg.</b>	-0,1093	0,02	<0,01	0,90	(0,86 a 0,94)
<b>STRATUS_IN</b>	1,4636	0,74	0,05	4,32	(1,02 a 18,31)

**Tabla 3.29: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante el cuadrante 2, la zona nasal-1 del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y las zonas S-inferior, S-temp. avg, S-sup.avg y STRATUS\_IN pertenecientes a la OCT Stratus.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.29* proporciona una sensibilidad y especificidad del 88,46% y 93,07% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 96,08% tal y como muestra la *figura 3.13*. Utilizando la misma regla podemos aumentar la especificidad a un 98,02% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma sensibilidad.



**Figura 3.13: Área bajo la curva ROC (AUC) del 96,08% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante el cuadrante 2, la zona nasal-1 del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y las zonas S-inferior, S-temp. avg, S-sup.avg y STRATUS\_IN pertenecientes a la OCT Stratus. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.**

### **3.1.5.3 Reglas predictivas basadas en el mapa DEP del FDT Matrix y la CFN de la OCT 3D 2000**

Se obtuvieron dos reglas predictivas para la discriminación del grupo de estudio sano frente al grupo de sospechosos teniendo en cuenta las variables creadas para el estudio del mapa DEP del FDT Matrix y las creadas para la OCT 3D 2000, además de la edad, PIO y AV. Dichas variables fueron para el FDT Matrix: el DM y DSM, los cuadrantes 1 a 4, la zona central, los hemisferios superior e inferior, la zona nasal-1, la zona nasal-2 y los índices FDT-G, FDT-GD y FDT-GT. Para la OCT 3D: 3D-temporal y avg., 3D-superior y avg., 3D-nasal y avg., 3D-inferior y avg., 3D-total y avg., OCT3D\_SN y avg., OCT3D\_ST y avg., OCT3D\_T y avg., OCT3D\_IT y avg., OCT3D\_IN y avg., OCT3D\_N y avg., 3D-CFN sup y sup avg., 3D-CFN inf e inf avg.

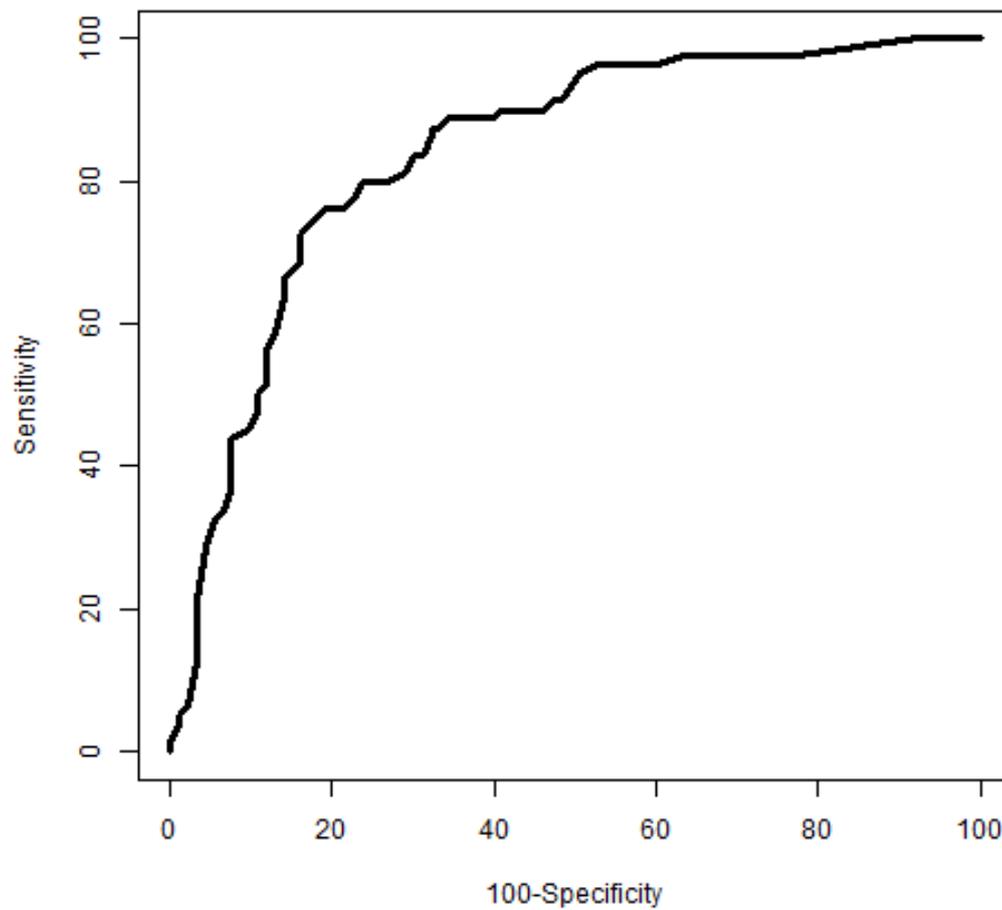
Las *tablas 3.30 y 3.31* muestran los parámetros obtenidos mediante modelos de regresión logística para el cálculo de las variables que entraron a formar parte de la fórmula predictiva descrita en el apartado 2.1.10.

Se comprobó también el funcionamiento de la regla obtenida cuando se tuvo en cuenta toda la muestra, estimando los valores de sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva ROC.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	-13,3728	2,19	<0,01		
<b>Edad</b>	0,0622	0,02	<0,01	1,06	(1,04 a 1,12)
<b>PIO</b>	0,2969	0,07	<0,01	1,35	(1,20 a 1,50)
<b>Z.central</b>	1,9124	0,90	0,03	6,77	(2,69 a 43,23)
<b>3D-nasal avg.</b>	0,0497	0,01	<0,01	1,05	(1,99 a 193,01)
<b>3D-total</b>	7,0804	2,41	<0,01	>99,99	(10,51 a >99,99)

**Tabla 3.30: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad, la PIO, la zona Z.central del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y las zonas 3D-nasal avg y 3D-total de la OCT 3D 2000.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.30* proporciona una sensibilidad y especificidad del 80,65% y 80% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 84,44% tal y como muestra la *figura 3.14*. Utilizando esta misma regla podemos aumentar la sensibilidad a un 87,50% para discriminar sujetos sanos frente al resto de la muestra e incluso a un 94,51% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma especificidad.

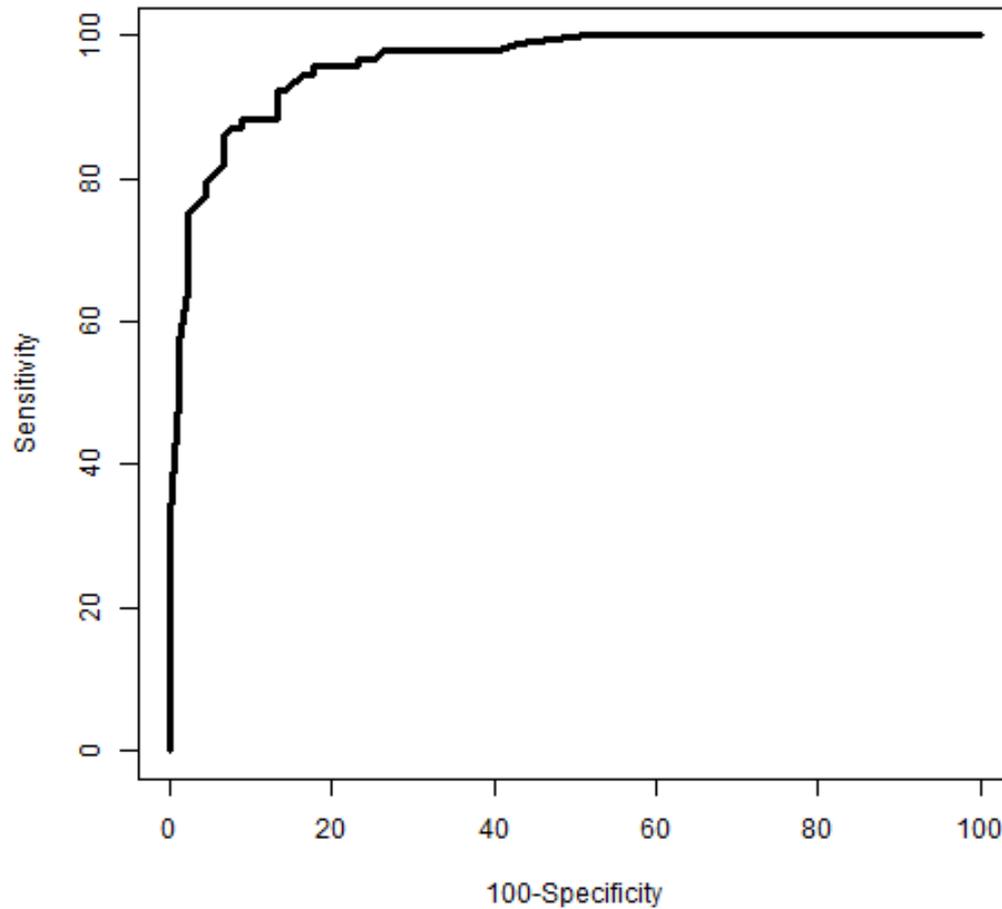


**Figura 3.14:** Área bajo la curva ROC (AUC) del 84,44% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante la edad, la PIO, la zona Z.central del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y las zonas 3D-nasal avg y 3D-total de la OCT 3D 2000. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	12,0594	2,33	<0,01		
<b>FDT-G</b>	3,3764	0,82	<0,01	29,27	(5,93 a 144,57)
<b>3D-total avg.</b>	-0,1555	0,03	<0,01	0,85	(0,81 a 0,90)

**Tabla 3.31: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante el índice FDT-G de la perimetría FDT Matrix y la zona 3D-total avg. de la OCT 3D-2000.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.31* proporciona una sensibilidad y especificidad del 87,91% y 88,17% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 96,35% tal y como muestra la *figura 3.15*. Utilizando la misma regla podemos aumentar la especificidad a un 93,75% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma sensibilidad.



**Figura 3.15: Área bajo la curva ROC (AUC) del 83,32% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante el índice FDT-G de la perimetría FDT Matrix y la zona 3D-total avg. de la OCT 3D-2000. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.**

#### **3.1.5.4 Reglas predictivas basadas en factores del FDT Matrix**

Se obtuvieron dos reglas predictivas para la discriminación del grupo de estudio sano frente al grupo de sospechosos teniendo en cuenta los factores obtenidos de la perimetría FDT Matrix mediante PCA además de la edad, la PIO y la AV.

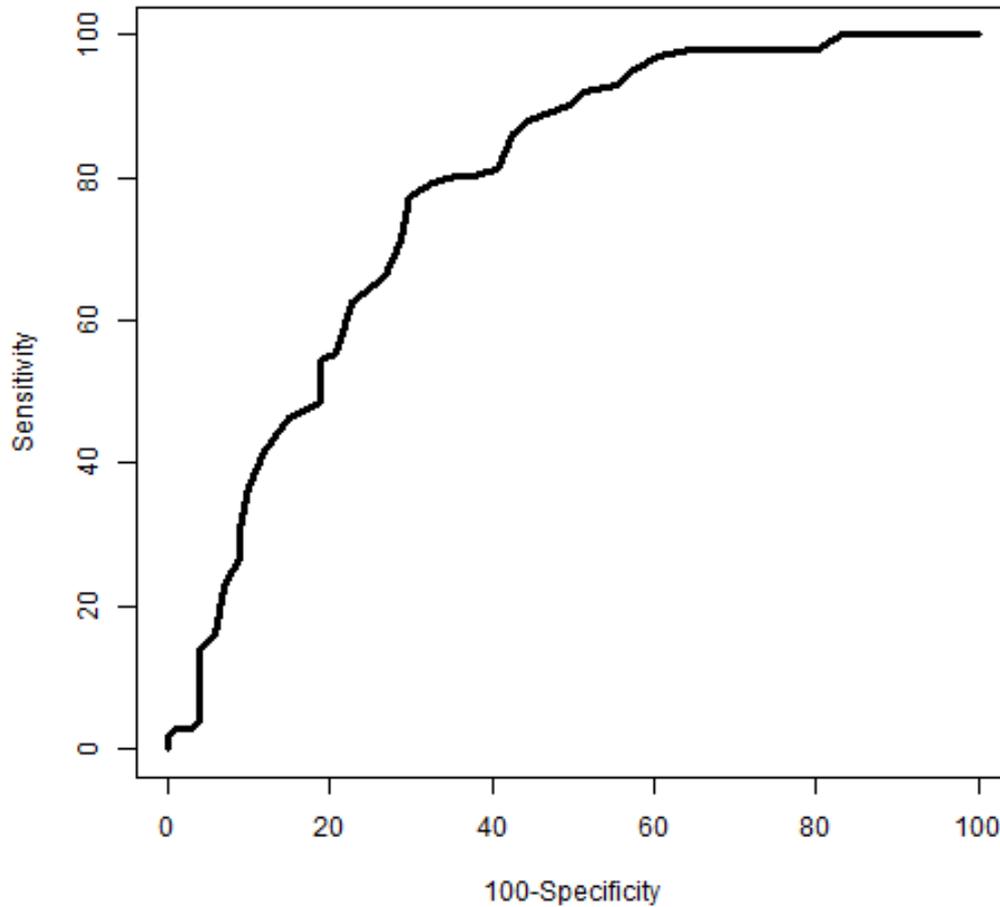
Las *tablas* 3.32 y 3.33 muestran los parámetros obtenidos mediante modelos de regresión logística para el cálculo de las variables que entraron a formar parte de la fórmula predictiva descrita en el apartado 2.1.10.

Se comprobó también el funcionamiento de la regla obtenida cuando se tuvo en cuenta toda la muestra, estimando los valores de sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva ROC.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	-8,1624	1,32	<0,01		
<b>Edad</b>	0,0893	0,02	<0,01	1,09	(1,05 a 1,14)
<b>PIO</b>	0,2165	0,05	<0,01	1,24	(1,13 a 1,37)
<b>F_FDT1</b>	0,9993	0,41	0,01	2,72	(1,23 a 6,02)
<b>F_FDT3</b>	0,7891	0,38	0,03	2,20	(1,05 a 4,62)

**Tabla 3.32: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad la PIO y los factores 1 y 3 extraídos de la perimetría FDT Matrix.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.32* que funciona proporcionando una sensibilidad y especificidad del 70,30% y 77,23% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos, obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 78.88% tal y como muestra la *figura 3.16*. Utilizando la misma fórmula podemos aumentar la sensibilidad a un 80% para discriminar sujetos sanos frente al resto de la muestra, incluso a un 89,42% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma especificidad.

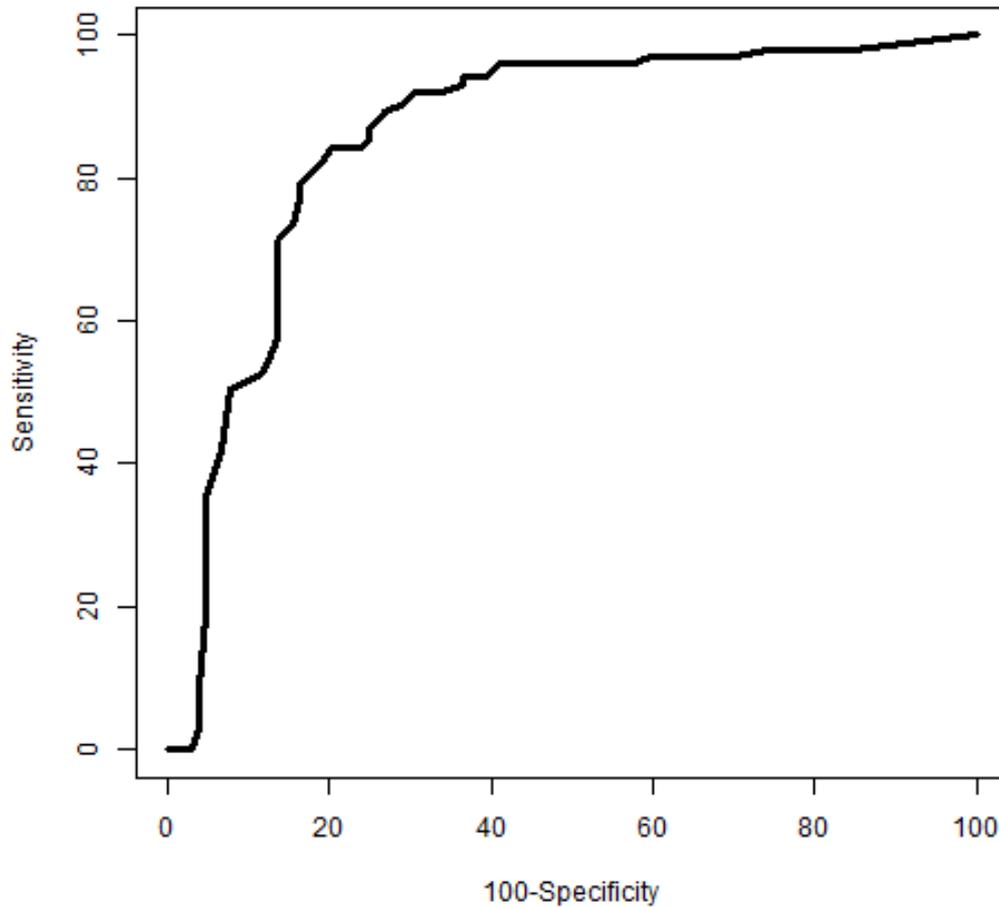


**Figura 3.16:** Área bajo la curva ROC (AUC) del 78,88% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante la edad la PIO y los factores 1 y 3 extraídos de la perimetría FDT Matrix. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	-5,3051	1,10	<0,01		
<b>Edad</b>	0,0845	0,02	<0,01	1,09	(1,05 a 1,13)
<b>F_FDT1</b>	1,3491	0,25	<0,01	3,85	(2,36 a 6,29)
<b>F_FDT2</b>	0,6392	0,21	0,01	1,89	(1,26 a 2,86)
<b>F_FDT3</b>	0,9401	0,21	0,03	2,56	(1,69 a 3,88)
<b>F_FDT4</b>	0,46	0,20	0,02	1,58	(1,06 a 2,36)

**Tabla 3.33: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad y los 4 factores extraídos de la perimetría FDT Matrix.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.33* proporciona una sensibilidad y especificidad del 76,92% y 77,23% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 86,44% tal y como muestra la *figura 3.17*. Utilizando la misma regla podemos aumentar la especificidad a un 98,02% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma sensibilidad.



**Figura 3.17: Área bajo la curva ROC (AUC) del 86,44% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante la edad y los 4 factores extraídos de la perimetría FDT Matrix. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.**

### **3.1.5.5 Regla predictiva basada en factores del FDT Matrix junto con factores de la OCT TD Stratus**

Incluyendo los factores obtenidos mediante PCA para la perimetría FDT Matrix y para la OCT Stratus además de la edad, PIO y AV, se obtuvo únicamente una regla predictiva con buenos porcentajes de sensibilidad y especificidad.

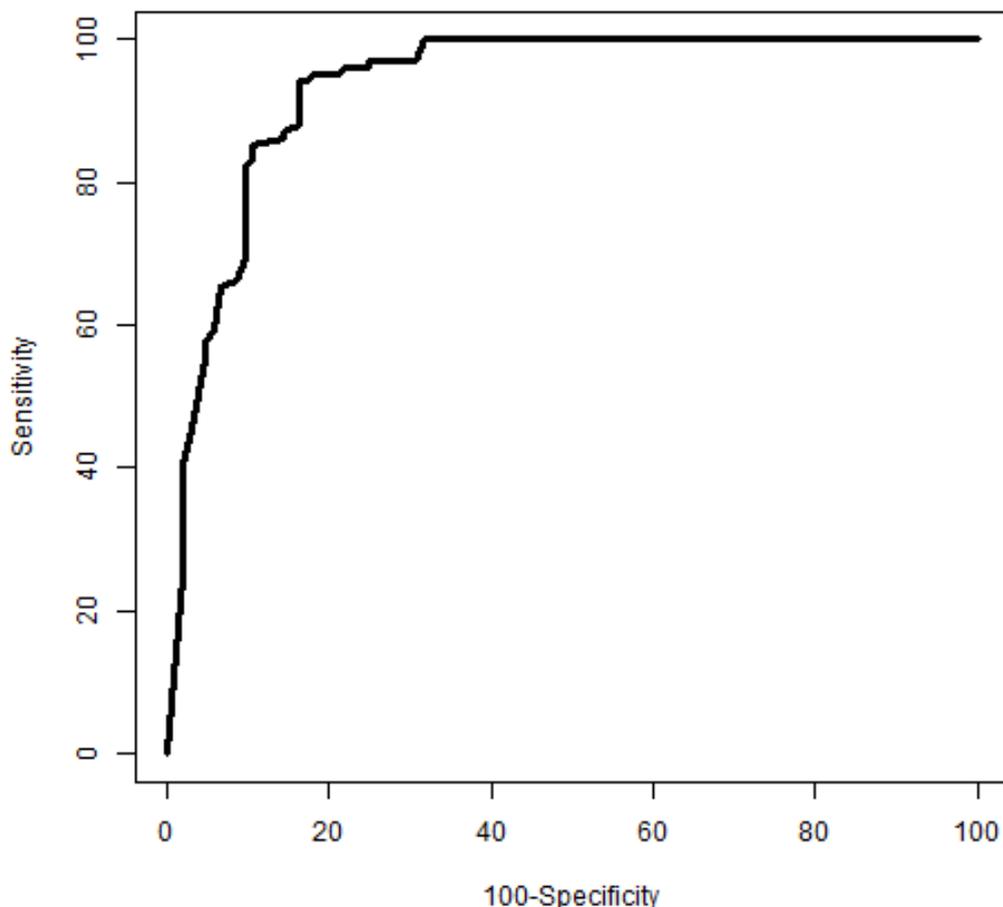
La tabla 3.34 muestra los parámetros obtenidos mediante modelos de regresión logística para el cálculo de las variables que entraron a formar parte de la fórmula predictiva descrita en el apartado 2.1.10.

Se comprobó también el funcionamiento de la regla obtenida cuando se tuvo en cuenta toda la muestra, estimando los valores de sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva ROC.

	<b>Estimación</b>	<b>DT</b>	<b>p valor</b>	<b>OR</b>	<b>IC95% OR</b>
<b>Intercept</b>	-4,914	1,87	<0,01		
<b>Edad</b>	0,1196	0,02	<0,01	1,13	(1,07 a 1,18)
<b>AV</b>	-2,7382	1,17	0,02	0,06	(0,01 a 0,64)
<b>F_FDT1</b>	1,1231	0,35	<0,01	3,07	(1,55 a 6,11)
<b>F_FDT4</b>	0,95	0,28	<0,01	2,59	(1,51 a 4,44)
<b>F_STR1</b>	-2,0758	0,41	<0,01	0,12	(0,06 a 0,28)
<b>F_STR2</b>	-1,4861	0,33	<0,01	0,23	(3,15 a 11,51)
<b>F_STR3</b>	1,7957	0,33	<0,01	6,02	(0,26 a 0,81)

**Tabla 3.34: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad, la AV, los factores 1 y 4 extraídos de la perimetría FDT Matrix y los factores 1, 2 y 3 de la OCT Stratus.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.34* proporciona una sensibilidad y especificidad del 86,54% y 93,07% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 93,83% tal y como muestra la *figura 3.18*. Utilizando la misma regla podemos aumentar la especificidad a un 99,01% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma sensibilidad.



**Figura 3.18:** Área bajo la curva ROC (AUC) del 93,83% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante la edad, la AV, los factores 1 y 4 extraídos de la perimetría FDT Matrix combinados con los factores 1, 2 y 3 de la OCT Stratus. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.

### **3.1.5.6 Regla predictiva basada en factores del FDT Matrix junto con factores de la OCT SD 3D 2000**

Incluyendo los factores obtenidos mediante PCA para la perimetría FDT Matrix y para la OCT 3D 2000 además de la edad, PIO y AV, se obtuvo únicamente una regla predictiva con buenos porcentajes de sensibilidad y especificidad para la discriminación del grupo de estudio sanos frente al grupo de sospechosos.

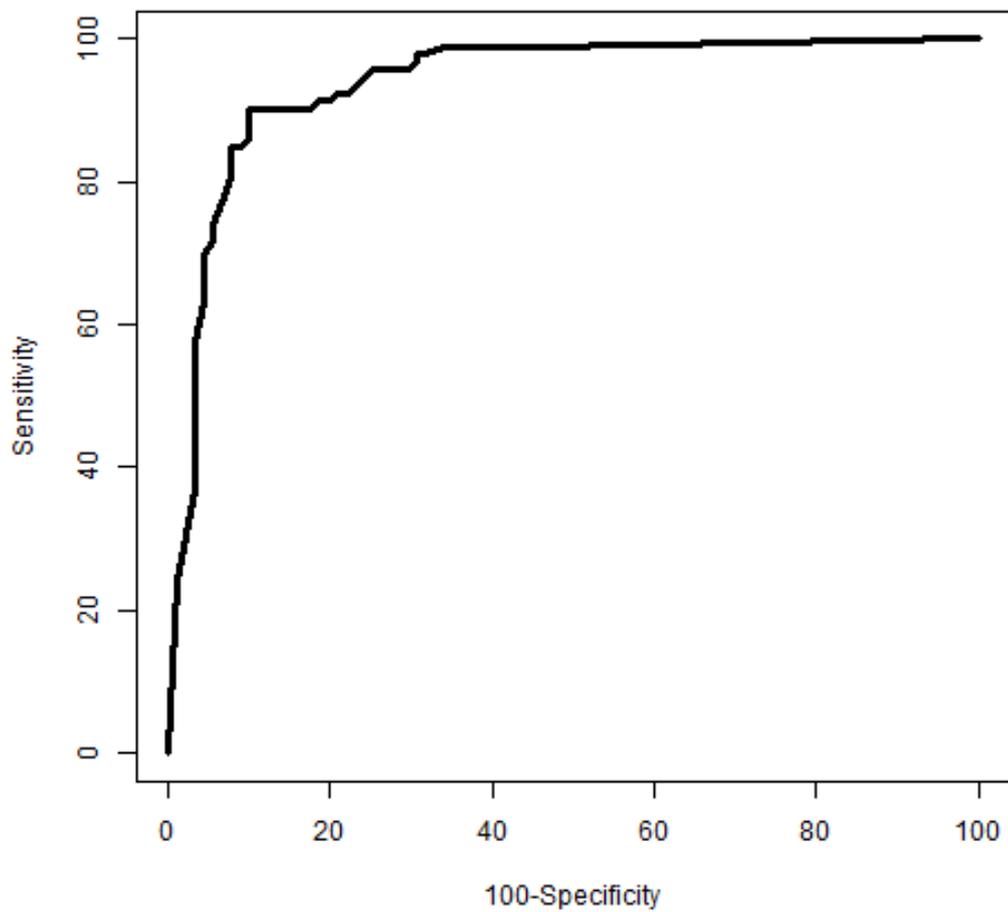
La *tabla 3.35* muestra los parámetros obtenidos mediante modelos de regresión logística para el cálculo de las variables que entraron a formar parte de la fórmula predictiva descrita en el apartado 2.1.10.

Se comprobó también el funcionamiento de la regla obtenida cuando se tuvo en cuenta toda la muestra, estimando los valores de sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva ROC.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	-8,1681	1,70	<0,01		
<b>Edad</b>	0,131	0,03	<0,01	1,14	(1,08 a 1,20)
<b>F_FDT1</b>	1,145	0,38	<0,01	3,14	(1,48 a 6,67)
<b>F_FDT3</b>	0,8648	0,32	<0,01	2,38	(1,27 a 4,45)
<b>F_3D1</b>	1,6494	0,36	<0,01	5,20	(2,58 a 10,51)
<b>F_3D2</b>	-1,753	0,37	<0,01	0,17	(0,08 a 0,36)
<b>F_3D3</b>	1,3427	0,38	<0,01	3,83	(1,82 a 8,06)
<b>F_3D4</b>	-0,7953	0,30	<0,01	0,45	(0,25 a 0,82)

**Tabla 3.35: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad, los factores 1 y 3 de la perimetría FDT Matrix y los 4 factores extraídos de la OCT 3D 2000.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.35* proporciona una sensibilidad y especificidad del 90,11% y 91,30% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 94,27% tal y como muestra la *figura 3.19*. Utilizando la misma regla podemos aumentar la especificidad a un 93,57% para discriminar entre el grupo sanos frente a los grupos sospechoso y NOG juntos y a 96,20% para discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma sensibilidad en ambos casos.



**Figura 3.19:** Área bajo la curva ROC (AUC) del 94,27% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos predictiva mediante la edad, los factores 1 y 3 de la perimetría FDT Matrix en combinación con los 4 factores extraídos de la OCT 3D 2000. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.

### 3.1.5.7 Regla predictiva basada en factores de la OCT SD 3D 2000

Ante los buenos resultados obtenidos mediante la regla predictiva que incluyó los factores obtenidos mediante PCA de la perimetría FDT Matrix y los factores de la OCT 3D 2000, se calculó una regla que incluyó únicamente los factores obtenidos mediante PCA de la OCT 3D 2000 además de la edad, PIO y AV, para comprobar si su funcionamiento alcanzaba también buenos porcentajes de sensibilidad y especificidad para la discriminación del grupo de estudio sanos frente al grupo de sospechosos.

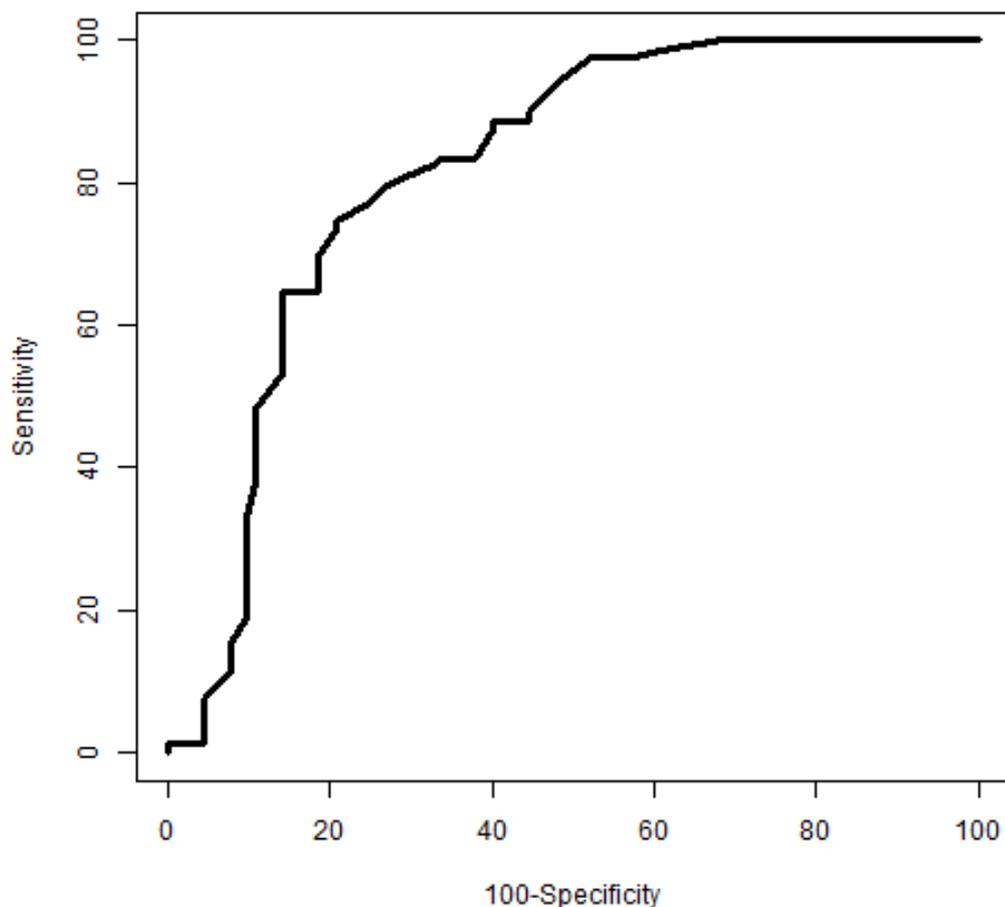
La *tabla 3.37* muestra los parámetros obtenidos mediante modelos de regresión logística para el cálculo de las variables que entraron a formar parte de la fórmula predictiva descrita en el apartado 2.1.10.

Se comprobó también el funcionamiento de la regla obtenida cuando se tuvo en cuenta toda la muestra, estimando los valores de sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva ROC.

	Estimación	DT	p valor	OR	IC95% OR
<b>Intercept</b>	-8,3503	1,50	<0,01		
<b>Edad</b>	0,0492	0,02	<0,01	1,05	(1,01 a 1,09)
<b>PIO</b>	0,3358	0,07	<0,01	1,4	(1,23 a 1,60)
<b>F_3D4</b>	0,5695	0,23	0,01	1,77	(1,14 a 2,75)

**Tabla 3.36: Parámetros estimados mediante modelo de regresión logística para dar lugar a los coeficientes de la fórmula predictiva mediante la edad, la PIO y el factor 4 extraído de la OCT 3D 2000.** Estimación: coeficientes  $\beta$  de la fórmula predictiva. Intercept: coeficiente  $\beta_0$  de la fórmula predictiva. DT: desviación típica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La regla predictiva determinada por los coeficientes de la *tabla 3.36* proporciona una sensibilidad y especificidad del 78,26% y 79,75% para la discriminación de sujetos sanos y pacientes sospechosos y obteniendo un área bajo la curva ROC (AUC) de 82,09% tal y como muestra la *figura 3.20*. Utilizando la misma regla la sensibilidad disminuye a un 74,32% para discriminar entre el grupo sanos frente a los grupos sospechoso y NOG juntos, pero aumenta a un 89,42% a la hora de discriminar entre el grupo sanos y el grupo NOG manteniendo la misma especificidad en ambos casos.



**Figura 3.20:** Área bajo la curva ROC (AUC) del 82,09% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes sospechosos mediante la edad, la PIO y el factor 4 extraído de la OCT 3D 2000. Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad.



# 4

# Discusión



## Discusión

### 4.1 DISCUSIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva, por lo general asintomática y una de las principales causas de ceguera en el mundo desarrollado.<sup>1-4</sup> Existen diversos tipos de glaucoma, si bien es cierto, que todos tienen en común la presencia de un daño en el nervio óptico y la consecuente pérdida del campo visual.<sup>35;36</sup>

La detección precoz de esta patología es esencial para minimizar su impacto sobre la visión consiguiendo un mejor manejo y pronóstico para el paciente. Son muchas las tecnologías que se han desarrollado en los últimos años destinadas a la detección precoz del glaucoma, principalmente orientadas al campo de la oftalmología, ya que para su correcta interpretación se requiere cierto grado de especialización y mayores conocimientos a los que pueda tener un profesional de atención primaria.

### 4.1.1 Diseño del estudio

---

Se llevó a cabo un estudio *cross-sectional* y se calculó el tamaño muestral necesario para detectar alguna diferencia entre las variables analizadas entre los grupos sanos y sospechosos. Aunque son muchos los estudios publicados en la literatura que analizan las diferencias entre grupos diagnósticos del FDT Matrix, <sup>16;19-22</sup> o la precisión diagnóstica de las tecnologías de TD-OCT y SD-OCT, <sup>24;26;27;31-33</sup> ninguno de ellos establece un análisis previo de tamaño muestral necesario, aunque tengan un número de pacientes considerable y sean también prospectivos.

### 4.1.2 Características demográficas de la muestra

---

Antes de pasar a discutir los resultados descritos en el estudio, nos planteamos analizar si las características de la muestra fueron adecuadas. En cuanto al sexo la muestra estuvo bastante equilibrada, puesto que se incluyeron un 55,23% de mujeres y un 44,77% de hombres. Por ello, no se consideró que este aspecto pudiera influir de manera alguna en el estudio, si bien es cierto, que hubiera sido adecuado que el porcentaje de hombres fuera mayor ya que está descrito que la prevalencia de padecer GPAA es ligeramente mayor en hombres.<sup>4;39</sup>

La edad media del estudio fue  $58,67 \pm 15,12$  años. Uno de los criterios de inclusión fue que la edad de participación en el estudio fuera de más de 40 años puesto que se sabe que es cuando el GPAA aumenta su prevalencia.<sup>2;4;39</sup> No obstante la mayoría de los sujetos se situaron por debajo de los 65 años ya que la prevalencia a partir de esa edad pasa del 1-1,5% al 2-7%.<sup>4</sup>

Aunque se intentó que la diferencia en edad no significativa entre los tres grupos de estudio, los pacientes con NOG tenían una edad superior, si bien este hecho no parece que afecte a los resultados, y es algo común en otros estudios, ya que la prevalencia del GPAA continúa aumentando con la edad.<sup>4;39;131</sup> Por este motivo la variable de la edad se tiene muy en cuenta a la hora de elaborar los resultados de la presente tesis doctoral.

### 4.1.3 Instrumentación

---

En el presente estudio se realizaron varias pruebas funcionales (perimetría SAP convencional blanco y perimetría de duplicación de frecuencia FDT Matrix) y estructurales (láser confocal de Barrido o tomografía retiniana de Heidelberg HRT, tomografía de coherencia óptica OCT *time domain* con OCT Stratus y *spectral domain* con OCT 3D-2000) para realizar el diagnóstico y seguimiento oftalmológico, así como la clasificación de los pacientes en cada uno de los 3 grupos de estudio.

No obstante sólo la perimetría FDT Matrix así como la OCT time domain con OCT Stratus y spectral domain con OCT 3D-2000 se tuvieron en cuenta para el análisis de los resultados, pues parecen ser tecnologías más adecuadas para detección precoz del glaucoma.

#### **4.1.3.1 Pruebas funcionales**

A todos los pacientes se les realizó además de una perimetría de duplicación de frecuencia FDT Matrix, una perimetría convencional SAP en orden randomizado (*Anexo III*) para evitar que el efecto fatiga<sup>132</sup> pudiera influenciar en sus resultados de las mismas. La perimetría convencional SAP fue exclusivamente utilizada para la clasificación de los pacientes en los tres grupos de estudio, junto con el resto de exploración optométrica y oftalmológica descrita en el apartado 2.1.6 siguiendo los criterios de la EGS.<sup>41</sup>

En la perimetría FDT Matrix se utilizó el programa N-30-F ya que se trata por un lado de una estrategia umbral, y por otro, ha demostrado ser, en general, sensible y eficiente y poco afectable por falsas respuestas.<sup>110</sup> La perimetría FDT Matrix cuenta con otros programas de exploración como el 24-2 que presentan un tamaño de estímulo menor y que permiten una comparación casi directa con la perimetría convencional SAP, pero el tiempo de exploración es mayor que en N-30-F y además existen trabajos que ponen en duda la eficacia del programa 24-2 en la detección precoz del glaucoma.<sup>105;109</sup>

Debido a esto, el programa de exploración N-30-F es el más adecuado para los objetivos de la presente tesis doctoral, al intentar mejorar la detección precoz del glaucoma. Además, la estrategia N-30-F incluye dos zonas de exploración adicionales en el CV nasal que parecen ser zonas que se afectan preferentemente en los estadios iniciales del glaucoma.<sup>21;126</sup>

#### **4.1.3.2 Pruebas estructurales**

A todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se les realizaron dos técnicas de OCT con tecnología TD y SD para analizar la CFN dada la alta fiabilidad<sup>70</sup> y reproducibilidad<sup>71-73</sup> de esta medida.

Además, en el grupo de NOG y el grupo de sospechosos se realizó también una tomografía retiniana con láser confocal de barrido (HRT-III) con el fin de monitorizar la enfermedad en caso de futuras visitas del paciente, no incluidas en el análisis de la presente tesis doctoral, por lo que tampoco fueron tenidos en cuenta para la clasificación de los pacientes ya que esta técnica tiene una baja indicación en la detección precoz del glaucoma.<sup>60;61</sup>

Además de la medida de la CFN mediante OCT para la detección del glaucoma, en la última década ha habido un auge en el uso de la medida del grosor de la capa de células ganglionares en la región macular. Si bien es cierto que, aunque esta medida ha demostrado ser fiable y con alto poder discriminatorio entre pacientes sanos y con glaucoma,<sup>76;77</sup> con valores de área bajo la curva ROC de 0,83 para

discriminar entre sanos y pacientes con glaucoma avanzado<sup>77</sup> lo que no resulta especialmente interesante en detección precoz. Además, la gran mayoría de los trabajos publicados en la literatura se refieren a la tecnología OCT-SD<sup>133-138</sup> y se desconoce su aplicabilidad y precisión diagnóstica de la tecnología OCT-TD al tener una menor resolución axial en la medida de esta capa.<sup>135</sup>

Por este motivo, en la presente tesis doctoral se optó sólo por el estudio de la CFN con ambas tecnologías (OCT-TD y OCT-SD), y porque en atención primaria prácticamente no se cuenta con SD-OCT.

#### **4.1.4 Metodología empleada**

---

Se recogieron las variables de estudio en 1 ó 2 visitas en función de si el paciente se clasificó en el grupo sanos o en los otros dos. En el caso del grupo sanos se realizaron siempre dos visitas para asegurar que los resultados de las pruebas funcionales realizadas fueran fiables, ya que como se ha comentado anteriormente está descrita la importancia del factor de aprendizaje en los resultados de las mismas.<sup>123-125</sup> Sin embargo en los pacientes pertenecientes al grupo sospechosos o NOG, todo el protocolo del estudio se realizó en una única visita, randomizando el orden de las campimetrías. Los pacientes de dichos grupos eran pacientes con experiencia previa en la realización de campimetrías y por tanto se esperaba que se recogieran resultados fiables.

Uno de los puntos fuertes respecto a la metodología empleada en la presente tesis doctoral fue la selección de los grupos, ya que en la mayoría de estudios publicados en la literatura en los que se estudia la capacidad diagnóstica de la perimetría FDT, se suelen comparar pacientes sanos con pacientes con glaucomas moderados o avanzados lo que puede sesgar los resultados encontrados y no aportan información acerca de lo que ocurre en los estadios más iniciales del glaucoma. En este caso se seleccionaron tres grupos de estudio más adecuados a los objetivos, para valorar la aplicabilidad de esta herramienta en la detección temprana del glaucoma. Es por esto que el grupo de estudio NOG incluyó a pacientes con una NOG incipiente a moderada en lugar de avanzada como se ha realizado en otros muchos estudios.<sup>16;19-22</sup>

## **4.1.5 Resultados obtenidos**

---

### ***4.1.5.1 Análisis de la perimetría FDT Matrix***

Hoy en día la práctica más común en las campañas de *screening* de glaucoma y la más utilizada por parte del óptico-optometrista y otros especialistas de atención primaria es la tonometría.<sup>139</sup> Nuestros resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de estudio respecto a valores de PIO aunque se sabe que el uso aislado de este valor no es el más adecuado para la detección precoz del glaucoma puesto que una gran parte de los GPAA cursan con valores de PIO normales.<sup>5</sup>

La perimetría FDT Matrix es un método fácil y fiable para la determinación de la pérdida del campo visual<sup>109;112;140</sup> que cuenta además con una baja variabilidad para la localización de la pérdida de sensibilidad o escotoma.<sup>141</sup>

La perimetría FDT reporta unas robustas ventajas al tratarse de un instrumento ligero y compacto, con un tiempo de exploración bajo, una tolerabilidad moderada al error refractivo y una baja variabilidad en la localización de la pérdida en el CV.<sup>104</sup> Además presenta un buen acuerdo con la perimetría SAP convencional,<sup>14-16;18;109</sup> a la hora de discriminar sujetos sanos con glaucoma. Si bien es cierto que este acuerdo es mejor en los estadios moderados o avanzados del glaucoma en lo que a sensibilidad (en torno al 70%) y especificidad (en torno al 90%) se refiere,<sup>16;142</sup> o a la correlación de sus índices campimétricos que aumenta con el grado de afectación de la enfermedad.<sup>142</sup>

Sin embargo, existe una gran controversia respecto a la capacidad diagnóstica de la perimetría FDT cuando se trata de identificar los estadios más iniciales del glaucoma puesto que mientras algunos trabajos defienden esta capacidad,<sup>10;14;15;17;92</sup> otros rechazan que el uso aislado de esta herramienta sea suficiente para la detección precoz del glaucoma,<sup>12;143</sup> pero cuando se utiliza una estrategia supraumbral en vez de una estrategia umbral como es el caso de la presente tesis doctoral.

Por otra parte, la adecuada interpretación del resultado de una campimetría requiere cierto grado de especialización o conocimiento en

este campo, por tanto, aunque a priori la perimetría FDT pueda resultar una herramienta interesante a la hora de su implantación en atención primaria debido a las ventajas anteriormente mencionadas, son varios los autores que concluyen que hay una falta de acuerdo en la definición de pérdida y clasificación de una campimetría FDT.<sup>16,112</sup> Por ello parece necesario establecer una regla de clasificación objetiva y sencilla para la correcta clasificación de los resultados obtenidos y permitir así, una mayor difusión de esta herramienta en el *screening* del glaucoma.

Uno de los primeros algoritmos desarrollados para la interpretación del mapa DEP del FDT fue desarrollado por Patel et al.<sup>20</sup> En su estudio, gradaban la profundidad del defecto de 0 a 3 y multiplicaban por los valores 1, 3 o 5 en función de la localización del defecto: 1 si el defecto se encontraba en las 12 localizaciones más periféricas, 3 si se encontraba en las inmediatamente internas a estas 12, y 5 si el defecto se encontraba en la localización de fijación central. Su cálculo global se basaba en la suma de todas las puntuaciones pertenecientes a las localizaciones o zonas alteradas del mapa DEP, aunque con este método no pudieron obtener una buena discriminación en los estadios incipientes del glaucoma. Además, cuando reemplazaban este sistema por el sistema de clasificación tradicional basado en encontrar al menos un punto afectado dentro del mapa DEP, la sensibilidad y especificidad apenas se veía afectada.

De manera similar a la metodología empleada en esta tesis doctoral, Artes et al<sup>22</sup> asignaron un valor entre 0 y 4 a cada una de las áreas del

mapa DEP del FDT en función de su probabilidad de normalidad y sumaron todas las puntuaciones. Sin embargo, su estudio se utilizó para analizar el grado de acuerdo entre la perimetría convencional SAP y la perimetría FDT Matrix con el programa 24-2. Estos hallazgos sugerían que quizá el programa 24-2 no es el más adecuado para la detección precoz del glaucoma, coincidiendo con otros autores que proponen el programa 24-2 del FDT como más adecuado en la monitorización de la enfermedad pero no para la detección precoz.<sup>105</sup> Siendo éste uno de los motivos para utilizar el programa N-30-F en la metodología de la presente tesis doctoral.

En esta tesis, se calcularon tres nuevos índices globales (FDT-G, FDT-GD, FDT-GT) resultado del valor medio del mapa DEP una vez asignado el valor correspondiente a cada área en función de la profundidad del defecto. Dichos índices no parecieron resultar claves a la hora de discriminar entre el grupo sano y sospechosos, aunque sí entre sano y NOG y entre sospechosos y NOG. Dichos resultados no se consideraron negativos ante el hecho de que, en nuestra metodología, el grupo III o NOG estaba compuesto por glaucomas de incipientes a moderados. De hecho estarían de acuerdo con el estudio de Fukushima et al<sup>142</sup> que como se ha mencionado previamente, reporta un mayor acuerdo en estadíos más avanzados.

Landers et al<sup>21</sup> analizaron la habilidad diagnóstica de varios protocolos de clasificación para la perimetría FDT comparándolo con el protocolo convencional de 2 o más áreas adyacentes en el mapa DEP

con una probabilidad de normalidad  $p < 5\%$  o 1 área con una  $p < 1\%$ , concluyendo que una afectación en el escalón nasal en el mapa DEP sería el criterio más preciso para la detección precoz y para predecir así una futura pérdida glaucomatosa en el CV.

El trabajo de Casson et al<sup>16</sup> analiza la precisión diagnóstica de la perimetría FDT analizando el mapa DEP en función del número de defectos encontrados en cada uno de los cuatro cuadrantes. En su estudio concluyen que mediante este método, el FDT sólo es eficaz a la hora de localizar escotomas en glaucoma moderado o severo pero no en glaucoma incipiente o sujetos con sospecha de glaucoma.

En nuestro trabajo también se ha analizado el mapa DEP dividido en cuatro cuadrantes y uno adicional que incluía la zona más central del mapa DEP compuesto por las zonas 7, 8, 12, 13 y 19. Dicho cuadrante central parece resultar un buen indicador en los estadios más precoces, puesto que obtienen diferencias estadísticamente significativas a la hora de comparar los grupos de estudio sanos y sospechosos.

En nuestro trabajo además del análisis por cuadrantes del mapa DEP, se analizaron las diferencias entre grupos para las zonas Nasal-1 y Nasal-2 tal y cómo se describe en el apartado 2.1.9.1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio sanos y sospechosos, por lo que la zona Nasal-2 también parece resultar un buen indicador para la detección precoz del glaucoma.

Ta y cómo se desarrolló en la introducción de la presente tesis doctoral, el patrón de pérdida funcional en escalón nasal es característico en pacientes con sospecha de glaucoma o glaucomas preperimétricos.<sup>21;126</sup> A estos efectos, tanto el cuadrante central como la zona Nasal-2 incluyen zonas nasales del mapa DEP, por lo que nuestros resultados se muestran de acuerdo con ambos trabajos de Landers et al.<sup>21;110</sup>

Una de las debilidades del estudio es no haber tenido en cuenta la variabilidad inter-test de la perimetría FDT Matrix en el programa N-30-F, aunque está demostrada la baja influencia de este aspecto en los resultados de la prueba ya que se ha visto que la variabilidad de la respuesta es independiente de la pérdida en el CV.<sup>141</sup> Por este motivo los resultados hallados en un único test deberían ser fiables, aun así en el grupo de estudio sanos la prueba se realizó dos veces en dos visitas diferentes para evitar el factor de aprendizaje.<sup>123-125</sup>

#### **4.1.5.2 Acuerdo entre OCT TD y SD para la medida de la CFN**

A lo largo de los últimos años, la evaluación tanto morfológica como cuantitativa de la CFN ha adquirido una gran importancia para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes diagnosticados de glaucoma.<sup>23</sup> El adelgazamiento en la CFN está presente desde los estadios iniciales de la enfermedad por lo que su análisis en un trabajo como el desarrollado en la presente tesis doctoral era importante.

Además, aunque la introducción de la tecnología SD ha supuesto una mejora con respecto al tiempo de adquisición y resolución de la imagen obtenida, no está claro que las tecnologías de OCT TD y SD sean tecnologías intercambiables.<sup>144;145</sup>

A la hora de analizar cada tecnología por separado para estudiar su precisión diagnóstica en la discriminación entre grupos, nuestros resultados muestran valores de CFN estadísticamente menores o más adelgazados en el grupo NOG frente a sanos y también en el grupo NOG frente a sospechosos para ambas tecnologías, lo que resulta esperable debido al efecto del glaucoma sobre la CFN.

Estas diferencias son menos marcadas cuando se trata de la discriminación entre sujetos sanos y sospechosos dónde la tecnología TD muestra diferencias en los sectores superior e inferior tanto para las variables medias como para las cualitativas así como en los HH 1, 2, 12 y 6 (también pertenecientes a las zonas superior e inferior). Nuestros resultados, en parte, coinciden con varios estudios que proponen el adelgazamiento en el cuadrante inferior de la CFN, como el mejor indicador de daño incipiente glaucomatoso.<sup>11;26;29;146;147</sup>

Respecto a los resultados de la OCT SD, al igual que ocurre con la OCT TD, se han encontrado valores de CFN estadísticamente menores o más adelgazados de NOG frente a sanos y también de NOG frente a sospechosos para ambas tecnologías. Pero al comparar los grupos de estudio sanos y sospechosos, sólo se encontraron diferencias en los HH 3, 4 y 8 y el sector nasal de las variables medias.

A priori estos resultados discrepan con lo encontrado en la literatura puesto que muchos autores parecen estar de acuerdo en que el sector inferior es el más discriminatorio entre sujetos sanos y preperimétricos<sup>33;79;80</sup> tal y como ocurre en la presente tesis doctoral. Esta diferencia puede ser debida principalmente a que la tecnología de OCT SD utilizada en diferentes estudios difiera a la utilizada en nuestro estudio (OCT 3D 2000 Topcon) ya que no sólo difieren las tecnologías si no también las bases de dato registradas en cada una de ellas con las que se comparan los resultados medidos

Por otro lado, al analizar el grado de acuerdo entre ambas tecnologías, el mayor acuerdo se encontró precisamente en el sector inferior.

Cuando se analiza el grado de acuerdo para toda la muestra mediante gráficos Bland-Altman se observan valores menores de la CFN mediante OCT Stratus en todos los sectores analizados, aunque en los sectores inferior y superior la diferencia entre tecnologías está muy cercana a 0. En los casos del sector temporal, nasal y se observan diferencias mayores, lo que indica que la OCT 3D proporciona medidas sistemáticamente mayores.

Cuando se analizan los dos hemisferios de CFN calculados, la CFN sup avg y la CFN inf avg, se observa que la variabilidad de los datos es mucho mayor pues los límites de acuerdo están más alejados. Aún así, parece haber diferencias menores en la medida de la CFN sup avg.

En general, se han encontrado valores más adelgazados en los tres grupos de estudio con la OCT Stratus que con la OCT 3D 2000. Sólo el estudio de Reis et al<sup>24</sup> que utiliza OCT Stratus y la versión antigua de la OCT 3D, la OCT 3D 1000, coincide con nuestros resultados.

#### **4.1.5.3 Acuerdo entre OCT TD y SD con FDT Matrix**

Parece ser un hecho aceptado que el daño estructural a nivel de la CFN se produce antes de que se pueda detectar una lesión funcional en el CV medido con perimetría convencional blanco sobre blanco.<sup>7-9</sup>

Conocer cómo afecta el daño estructural a la función visual es de gran importancia, puesto que la sensibilidad diagnóstica a la hora de detectar un glaucoma se incrementa cuando se analizan estos dos aspectos en conjunto.<sup>148-150</sup>

Nuestro estudio es el primero que correlaciona los resultados de la OCT 3D-2000 como tecnología SD con el daño funcional medido con FDT Matrix y el primero en correlacionar los valores medios de la CFN medida con OCT TD Stratus. Además hemos establecido una correlación entre el programa N-30-F del FDT Matrix y los valores cualitativos asignados a la CFN en función de la probabilidad de normalidad.

Son muy pocos los estudios que investigan la relación entre la CFN y los índices campimétricos de la perimetría FDT Matrix, especialmente cuando se trata de sujetos sanos. Los resultados de nuestro estudio

muestran que el DM y el DSM no presentan una buena correlación con ningunos de los índices totales de espesor de la CFN, ni con la zona superior o inferior en sujetos sanos (correlación obtenida para la CFN total avg. y el DM para OCT TD fue de 0,11 y de 0,15 para OCT SD). Dichos resultados están en acuerdo con el estudio de Yuang et al, en el que también reportan una correlación en torno a 0,15 en sujetos sanos explorados con tecnología SD-OCT, aunque en su caso el CV se explora mediante perimetría Octopus por lo que no es directamente extrapolable a nuestros resultados.<sup>151</sup> Por otro lado, en nuestro estudio, el índice DSM mostró una correlación moderada ( $r=0,33$ ) pero significativa ( $p<0,05$ ) con la CFN total y la CFN total avg. de la tecnología SD-OCT en el grupo sanos. Este hallazgo parece a priori mostrar un valor esperado, ya que tanto el DSM y la CFN total y la CFN total avg. se corresponden con índices globales. No obstante, cuando se estudian dichas correlaciones en los otros dos grupos de estudio, éstas disminuyen. Es por este motivo que no se puede afirmar que una correlación entre estas dos medidas sea indicadora de detección precoz de sujetos con sospecha de glaucoma, por lo que no consideramos que tenga relevancia clínica.

Respecto al grupo de estudio sospechosos, sólo se encontró una correlación significativa, aunque débil entre el DM y la zona superior media y cualitativa de la CFN ( $r=-0,25$  y  $r=0,23$  respectivamente) con la tecnología TD, pero no con la SD para el grupo sospechosos. Estos resultados se muestran de acuerdo con otros estudios que reportan una

débil correlación estructural-funcional cuando se trata de sujetos con sospecha de glaucoma.<sup>152;153</sup> Por otro lado el índice DSM no mostró buena correlación con ningún parámetro de los analizados de la CFN con ninguna de las dos tecnologías de OCT.

En cierto modo, las correlaciones tan bajas encontradas en este grupo tienen su lógica, puesto que la lesión estructural que se puede medir mediante la CFN de la OCT se afecta antes de encontrar daño en la perimetría blanco-banco<sup>7-9</sup>. Pero necesariamente antes de encontrar algún defecto en la perimetría FDT, pues su uso está precisamente destinado a la detección precoz del glaucoma.

Como era de esperar, se encontraron correlaciones de mayor valor entre el índice DM y las variables globales analizadas de ambas tecnologías OCT para el grupo NOG, mostrando valores moderados de  $r$  de 0,43 a 0,61. Aunque todas estas correlaciones son significativas, parecen resultar ligeramente mejores cuando se trata de la OCT TD especialmente en la CFN total y total avg. obteniendo valores de  $r$  de -0,57 y 0,52 frente a los -0,50 y 0,50 obtenidos con OCT SD. Los resultados de Leung et al<sup>154</sup> coinciden con los nuestros encontrando que la correlación funcional y estructural es mayor con la tecnología TD, aunque ellos emplean la perimetría SAP convencional en su estudio. Si bien, esta diferencia no es demasiada entre ambas tecnologías, como se puede observar en los resultados mencionados, al igual que ocurre en el estudio de Kim et al.<sup>79</sup>

A la hora de establecer correlaciones entre las 19 zonas del mapa DEP de la perimetría FDT Matrix y la CFN, se encontró una buena correlación estructural-funcional ( $r=0,60$ ) para el sector nasal e inferonasal de la OCT TD con zona 14 del mapa DEP en el grupo sanos. Si bien este resultado puede considerarse un hallazgo casual y que no resulta clínicamente relevante, puesto que no existe una asociación en la patogénesis del glaucoma con la zona nasal del N.O. y precisamente encontramos este hallazgo en el grupo de estudio sano. El sector inferotemporal también mostró una correlación significativa con la zona 5 del mapa DEP, aunque más débil ( $r=0,31$ ). Para la OCT SD existe una correlación moderada de todo el sector inferior ( $r=0,28$  a  $r=0,41$ ) correspondiente a los HH 5, 6 y 7 con sus correspondientes zonas del mapa DEP (2, 4 y 5) también para el grupo de sanos.

La correlación entre daño funcional y estructural fue mucho más débil en el grupo sospechosos y bastante diferente con ambas tecnologías de OCT ya que la OCT TD sólo mostró correlación significativa con el HH 6 del sector inferior ( $r=0,20$ ) y en el caso de la OCT SD con los HH 1 y 12 ( $r=0,21$ ), lo que se muestra en concordancia con el estudio de Hirashima et al, dónde se concluye que la correlación del daño funcional con FDT y estructural están pobremente relacionados en pacientes con glaucoma preperimétrico.<sup>155</sup>

Al igual que ocurre en las correlaciones de los índices globales de la perimetría FDT Matrix con la CFN de ambas tecnologías OCT, el grado de correlación funcional-estructural al analizar 19 zonas del mapa DEP

con la CFN de ambas tecnologías OCT, es mayor cuando se trata del grupo de estudio NOG. Aunque todas las correlaciones encontradas son de bajas a moderadas (valores de  $r$  entre 0,20 y 0,35) se observa un mejor acuerdo entre daño funcional y daño estructural con la tecnología TD ya que se encuentran correlaciones significativas tanto en los sectores de la CFN inferotemporales como en los superotemporales. Sin embargo, con la tecnología SD no se encuentra una correlación significativa con todo el sector inferior, solamente con las zonas correspondientes a los HH 5 y 6. Respecto al sector superior existen correlaciones significativas en todo el sector superonasal y superotemporal con el mapa DEP como ocurre con la tecnología TD.

Jung et al<sup>127</sup> reportaron correlaciones similares a las encontradas en nuestros resultados en pacientes con NOG explorando con la tecnología SD. En su estudio describen una correlación significativa en el sector inferotemporal, quizá porque la OCT utilizada no es la 3D 2000 sino la OCT Cirrus y quizá también porque se incluyeron sujetos con un patrón común de daño campimétrico en el escalón nasal o en la zona peripapilar.

En esta misma línea, el trabajo de Pinto et al<sup>129</sup> estudia la correlación estructural funcional para las tecnologías TD y SD con respecto a la perimetría FDT Matrix, aunque empleando el programa de exploración 24-2. Al igual que en nuestros resultados las correlaciones más fuertes se encontraron en los sectores superonasal, superotemporal, inferonasal e inferotemporal con ambas tecnologías, aunque con valores de

correlación lineal superiores a los nuestros ( $r$  entre 0,55 y 0,69). Estas diferencias pueden deberse a las características de los grupos de estudio, ya que analizaron sujetos con NOG en los diferentes estadios de inicial, moderada y avanzada, al contrario que los pacientes incluidos en esta tesis, con daño incipiente o moderado.

#### ***4.1.5.4 Reglas predictivas para la detección precoz***

En la presente tesis doctoral, se planteó la creación de reglas objetivas que incluyeran de una manera u otra tanto los resultados de FDT y OCT como otros factores clínicos (edad, PIO, AV), para intentar mejorar la detección precoz del glaucoma por parte de personal no especializado en oftalmología.

Para la creación de dichas reglas, por un lado, se tuvieron en cuenta todas las variables estudiadas tanto para la perimetría FDT Matrix, como para la TD-OCT Stratus y la SD-OCT 3D-2000. Hasta la fecha este estudio es el primero en crear reglas o fórmulas predictivas que incluyan por un lado valores únicamente funcionales (FDT) y por otro lado funcionales (FDT) y estructurales (OCT) de manera combinada, para intentar mejorar la detección precoz del glaucoma en sus estadios más iniciales.

Dichas reglas o fórmulas predictivas establecen una mejor precisión diagnóstica cuando se incluyen variables tanto funcionales como

estructurales que la obtenida incluyendo únicamente variables funcionales de la perimetría FDT Matrix, en consonancia con trabajos previos de varios autores que reportan una sensibilidad diagnóstica mayor a la hora de detectar el glaucoma cuando se tiene en cuenta simultáneamente el daño funcional y estructural<sup>148-150</sup> pero en ningún caso mediante la perimetría FDT Matrix.

A la hora de incluir variables estructurales a las fórmulas predictivas, los resultados son muy similares incluyendo tanto la tecnología OCT TD como la tecnología OCT TD para discriminar entre sujetos sanos y sospechosos de glaucoma. La fórmula predictiva que incluyó variables del mapa DEP del FDT Matrix y variables de la tecnología OCT TD presentó una sensibilidad del 88,46% y una especificidad del 93,07% para discriminar entre sujetos sanos y sospechosos, y la que incluyó variables del mapa DEP del FDT Matrix y variables de la tecnología OCT SD presentó una sensibilidad del 87,91% y una especificidad del 88,17% para discriminar entre sujetos sanos y sospechosos. Estos resultados se derivan de las variables que proporciona cada tecnología en sus medidas, pero ante el elevado número de variables para cada una de ellas se comprobó si sería procedente un análisis PCA para optimizar las variables que entraban a formar parte de las fórmulas predictivas.

Finalmente se comprobó que las reglas obtenidas incluyendo los factores obtenidos mediante el análisis PCA de una de las tres tecnologías estudiadas en la presente tesis doctoral (FDT Matrix, OCT

Stratus y OCT 3D 2000), mostraron mejor resultados que las obtenidas sólo incluyendo las variables que proporcionaban los propios equipos, lo que parecía esperable ya que cada uno de los factores obtenidos mediante PCA para cada tecnología recoge un cierto porcentaje de cada variable original

Existen algunos trabajos que estudian la capacidad diagnóstica de las tecnologías empleadas en la presente tesis doctoral mediante PCA. Yousefi et al<sup>156</sup> estudiaron la habilidad diagnóstica de la perimetría FDT Matrix tras su descomposición en patrones mediante PCA. Sus resultados son ligeramente inferiores a los encontrados en esta tesis doctoral, con una sensibilidad del 77% para discriminar entre sujetos sanos y pacientes con NOG moderada o avanzada, mientras que nuestros resultados muestran una sensibilidad del 80% para la discriminación entre sujetos sanos frente a aquellos sospechosos de NOG más NOG incipiente/moderada por lo que el defecto en la perimetría no es tan profundo como en NOG moderada/avanzada.

Huang y Chen<sup>157</sup> estudian la curva ROC para discriminar entre sujetos sanos de pacientes glaucomatosos mediante tres modelos de normalización de datos a partir de la OCT Stratus y la perimetría SAP, posteriormente optimizados mediante PCA. En su caso obtienen un AUC entre 87%, 91% y 99% para los distintos modelos. En nuestro caso la combinación de los factores FDT y OCT Stratus dio lugar a un AUC de 78,88% para discriminar sujetos sanos frente a sospechosos, aumentando hasta resultados muy similares a los suyos (AUC 93,83%)

para la discriminación de sujetos sanos frente a pacientes con NOG incipiente/moderada.

Zhang et al<sup>158</sup> descomponen en 48 componentes principales los resultados del análisis de la CFN mediante OCT 3D 2000 tras aplicar un modelo de regresión lineal múltiple, para la comparación de dichos resultados con la clasificación glaucomatosa mediante perimetría SAP, en lugar de emplear el diagnóstico. Sus resultados muestran una sensibilidad del 74,4% para discriminar entre sujetos sanos y sospechosos de glaucoma concluyendo que la combinación de componentes principales derivadas de las medidas estructurales y funcionales proporcionaría una herramienta con un mayor poder diagnóstico. Estos resultados coinciden con los encontrados en esta tesis doctoral, en la que la combinación de los factores extraídos a partir de la OCT 3D 2000 y la perimetría FDT Matrix proporcionan una sensibilidad del 78,26%.

No obstante, aunque los resultados parecen ser congruentes con la literatura en lo que se refiere a la capacidad diagnóstica para discriminar sujetos sanos de aquellos con sospecha mediante PCA de OCT, la presente tesis doctoral da un paso más.

En ella se exponen unos resultados alentadores y novedosos al estudiarse en profundidad 3 tecnologías a priori válidas para detección precoz. Con ello se ha demostrado que el poder diagnóstico que proporciona el algoritmo basado en la combinación de factores

extraídos mediante PCA funcionales y estructurales es mayor que cuando se tienen en consideración por separado.

# 5

# Síntesis final



## Síntesis final

# 5.1 CONCLUSIONES

1. Se ha determinado un patrón común de alteración en el mapa de la desviación estándar del patrón (DEP) del FDT Matrix, en las zonas 7, 12 y 15 del mapa, así como las agrupaciones de zonas que dan lugar al cuadrante central y a la zona nasal-2 parecen que se afectan preferentemente en sujetos con sospecha de glaucoma.
2. Las tecnologías de OCT *time domain* (OCT Stratus) y *spectral domain* (OCT 3D-2000) muestran una buena correlación únicamente en el valor medio expresado en  $\mu\text{m}$  del sector inferior, por lo que no pueden considerarse tecnologías intercambiables, ya que además, la OCT Stratus proporciona medidas más delgadas de la CFN en todos los cuadrantes. La medida de la CFN con tecnología OCT *time domain* (OCT Stratus) parece detectar la afectación precoz en sujetos con sospecha de glaucoma detectando un adelgazamiento en los valores medios expresados en  $\mu\text{m}$  de sectores superior, inferior y valor global.

3. El acuerdo entre daño funcional medido con FDT Matrix y el daño estructural medido con las tecnologías *time domain* (OCT Stratus) y *spectral domain* (OCT 3D-2000) es débil en pacientes con sospecha de glaucoma, moderado en los sectores superonasal, superotemporal, inferonasal e inferotemporal en pacientes con NOG, mientras que la tecnología *spectral domain* lo hace de manera moderada en los sectores superonasal, superotemporal e inferonasal del mismo grupo.
  
4. Se ha creado un algoritmo que permite crear varias reglas predictivas que incluyen variables tanto clínicas como funcionales o estructurales con un alto poder diagnóstico para la detección precoz del glaucoma. El poder diagnóstico de las mismas aumenta cuando se tienen en consideración los factores obtenidos mediante análisis de componentes principales (PCA) de la perimetría FDT Matrix, y más aún cuando se combinan los factores de la perimetría FDT Matrix junto con los factores de la tecnología OCT simultáneamente, especialmente cuando ésta última se trata de la tecnología *spectral domain*, alcanzando una sensibilidad del 90,11% y una especificidad del 91,30% para discriminar sujetos sanos de pacientes con sospecha de glaucoma.

## Síntesis final

# 5.2 RELEVANCIA CLÍNICA y perspectivas de futuro

Los resultados de la presente tesis doctoral han demostrado que es posible establecer reglas objetivas que mejoran la detección de los estadios más incipientes del glaucoma, de manera que no dependan de la interpretación de los resultados de las distintas pruebas realizadas y, por tanto, de la experiencia del examinador.

Dada la prevalencia del glaucoma en nuestro medio, así como su carácter asintomático, el uso de estas reglas podría suponer un cambio importante en el manejo de esta enfermedad, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes afectados de glaucoma están sin diagnosticar y, por tanto, sin el tratamiento necesario para el control de la progresión de la enfermedad.

El óptico-optometrista, como profesional sanitario centrado en la atención primaria de la visión, se encuentra en una posición privilegiada para la detección de alteraciones oculares como puede ser el glaucoma en sus estadios iniciales antes de que el paciente sufra una pérdida visual irreversible, si se dispusiera de procedimientos estandarizados y eficaces.

Nuestros resultados podrían permitir un cambio importante en la forma de trabajar en atención primaria, mejorando las campañas de *screening* que se realizan para la detección del glaucoma basadas únicamente en la medida de la PIO. Dichos resultados podrían optimizar también los servicios de oftalmología, ya que los pacientes derivados para realizar un examen oftalmológico completo tendrían una sospecha fundada de padecer glaucoma y no sólo una sospecha por historia clínica y valores anormales de PIO. Además, el manejo temprano de la enfermedad podría suponer una disminución del coste sanitario en la atención médico-quirúrgica secundaria a un diagnóstico tardío de glaucoma ya que como se ha repetido en anteriores ocasiones, el glaucoma es una enfermedad asintomática hasta estadios muy avanzados.

Sin embargo, es posible que aún no se pueda generalizar esta pauta de actuación, ya que hay que tener en cuenta las características de la muestra utilizada en la metodología de la presente tesis doctoral. Los pacientes estudiados fueron cuidadosamente seleccionados para que no padecieran signos de enfermedades diferentes del glaucoma, ni otras alteraciones oculares que pudieran cursar con una afectación funcional o estructural del nervio óptico.

Por este motivo, para realizar una correcta validación clínica de las reglas predictivas encontradas en este trabajo, es necesario desarrollar un nuevo estudio prospectivo y longitudinal con una muestra diferente a la utilizada en la que los criterios de exclusión fueron muy restrictivos, para asegurar el funcionamiento de dichas reglas en una nueva muestra más heterogénea.

Es por esto que, a día de hoy, los resultados encontrados deberían ser considerados dentro del contexto de un examen ocular rutinario realizado en atención primaria y no de manera aislada.



# 6

# Bibliografía



## Bibliografía

# 6.1 BIBLIOGRAFÍA

### Reference List

1. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-93.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
3. Kroese M, Burton H, Vardy S, et al. Prevalence of primary open angle glaucoma in general ophthalmic practice in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol* 2002;86:978-80.
4. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, et al. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4254-61.
5. Shuba LM, Doan AP, Maley MK, et al. Diurnal fluctuation and concordance of intraocular pressure in glaucoma suspects and normal tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2007;16:307-12.
6. Brusini P, Johnson CA. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. *Surv Ophthalmol* 2007;52:156-79.
7. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2004;137:863-71.

8. 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.
9. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2242-50.
10. Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, et al. Can frequency-doubling technology and short-wavelength automated perimetries detect visual field defects before standard automated perimetry in patients with preperimetric glaucoma? *J Glaucoma* 2007;16:372-83.
11. Kim TW, Zangwill LM, Bowd C, et al. Retinal nerve fiber layer damage as assessed by optical coherence tomography in eyes with a visual field defect detected by frequency doubling technology perimetry but not by standard automated perimetry. *Ophthalmology* 2007;114:1053-7.
12. Bozkurt B, Yilmaz PT, Irkec M. Relationship between Humphrey 30-2 SITA Standard Test, Matrix 30-2 threshold test, and Heidelberg retina tomograph in ocular hypertensive and glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17:203-10.
13. Bagga H, Feuer WJ, Greenfield DS. Detection of psychophysical and structural injury in eyes with glaucomatous optic neuropathy and normal standard automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 2006;124:169-76.
14. Burnstein Y, Elish NJ, Magbalon M, Higginbotham EJ. Comparison of frequency doubling perimetry with humphrey visual field analysis in a glaucoma practice. *Am J Ophthalmol* 2000;129:328-33.
15. Cello KE, Nelson-Quigg JM, Johnson CA. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2000;129:314-22.
16. Casson R, James B, Rubinstein A, Ali H. Clinical comparison of frequency doubling technology perimetry and Humphrey perimetry. *Br J Ophthalmol* 2001;85:360-2.
17. Horn FK, Brenning A, Junemann AG, Lausen B. Glaucoma detection with frequency doubling perimetry and short-wavelength perimetry. *J Glaucoma* 2007;16:363-71.
18. Liu S, Lam S, Weinreb RN, et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7325-31.

19. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Patel A, et al. Glaucoma detection with matrix and standard achromatic perimetry. *Br J Ophthalmol* 2007;91:933-8.
20. Patel SC, Friedman DS, Varadkar P, Robin AL. Algorithm for interpreting the results of frequency doubling perimetry. *Am J Ophthalmol* 2000;129:323-7.
21. Landers J, Sharma A, Goldberg I, Graham S. A comparison of diagnostic protocols for interpretation of frequency doubling perimetry visual fields in glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:310-4.
22. Artes PH, Hutchison DM, Nicolela MT, et al. Threshold and variability properties of matrix frequency-doubling technology and standard automated perimetry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2451-7.
23. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
24. Reis AS, Vidal KS, Kreuz AC, et al. Nerve fiber layer in glaucomatous hemifield loss: a case-control study with time- and spectral-domain optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol* 2012;75:53-8.
25. Cabrera FD, Salinas HM. A tissue phantom for investigating volume quantification on retinal images obtained with the Stratus OCT system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004;2:1225-8.
26. Badala F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, et al. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007;144:724-32.
27. Budenz DL, Michael A, Chang RT, et al. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:3-9.
28. Brusini P, Zeppieri M, Tosoni C, et al. Stratus-OCT imaging in early glaucomatous and in ocular hypertensive patients with and without frequency-doubling technology abnormalities. *Eye (Lond)* 2008;22:406-13.
29. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1993-2003.
30. Hong S, Ahn H, Ha SJ, et al. Early glaucoma detection using the Humphrey Matrix Perimeter, GDx VCC, Stratus OCT, and retinal nerve fiber layer photography. *Ophthalmology* 2007;114:210-5.

31. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1264-70.
32. Sung KR, Kim JS, Wollstein G, et al. Imaging of the retinal nerve fibre layer with spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2011;95:909-14.
33. Jeoung JW, Park KH. Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:938-45.
34. NHMRC. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Endorsed November 1998, Canberra, Commonwealth of Australia. 1999
35. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophthalmology. A systematic approach*. 7<sup>th</sup> edition. Elsevier 2011.
36. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 10. Glaucoma. 2006-2007.
37. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-8.
38. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20.
39. Anton A, Andrada MT, Mujica V, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma* 2004;13:371-6.
40. de Voogd S., Ikram MK, Wolfs RC, et al. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005;112:1487-93.
41. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 3<sup>rd</sup> edition. Dogma 2009.
42. Martinez-de-la-Casa JM, Jimenez-Santos M, Saenz-Frances F, et al. Performance of the rebound, noncontact and Goldmann applanation tonometers in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol* 2011;89:676-80.

43. Tonnu PA, Ho T, Newson T, et al. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol* 2005;89:851-4.
44. Yilmaz I, Altan C, Aygit ED, et al. Comparison of three methods of tonometry in normal subjects: Goldmann applanation tonometer, non-contact airpuff tonometer, and Tono-Pen XL. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1069-74.
45. Thomas R, Thomas S, Chandrashekar G. Gonioscopy. *Indian J Ophthalmol* 1998;46:255-61.
46. Fingeret M, Medeiros FA, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Five rules to evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer for glaucoma. *Optometry* 2005;76:661-8.
47. Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL, et al. Agreement among optometrists, ophthalmologists, and residents in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101:1662-7.
48. Fremont AM, Lee PP, Mangione CM, et al. Patterns of care for open-angle glaucoma in managed care. *Arch Ophthalmol* 2003;121:777-83.
49. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:22-8.
50. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151-8.
51. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2942-7.
52. Sommer A, Miller NR, Pollack I, et al. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2149-56.
53. Kruse FE, Burk RO, Volcker HE, et al. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology* 1989;96:1320-4.
54. Miglior S, Albe E, Guareschi M, et al. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of optic disc stereometric parameters by Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* 2002;109:1072-7.
55. Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB, et al. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;145:354-9.

56. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105:1557-63.
57. Moreno-Montanes J, Anton A, Garcia N, et al. Glaucoma probability score vs Moorfields classification in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2008;145:360-8.
58. Jindal S, Dada T, Sreenivas V, et al. Comparison of the diagnostic ability of Moorfield's regression analysis and glaucoma probability score using Heidelberg retinal tomograph III in eyes with primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:487-92.
59. Janknecht P, Funk J. Optic nerve head analyser and Heidelberg retina tomograph: accuracy and reproducibility of topographic measurements in a model eye and in volunteers. *Br J Ophthalmol* 1994;78:760-8.
60. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, et al. [Diagnostic usefulness of optical coherence tomography (OCT), scanning laser tomography (HRT-II) and laser polarimetry (GDx) in open-angle glaucoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:693-700.
61. Belyea DA, Alhabshan RN, Mahesh SP, et al. Utility of Heidelberg retinal tomography as a screening tool for analyzing retinal nerve fiber layer defects. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2409-14.
62. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, et al. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-60.
63. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fibre layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol* 1998;82:684-90.
64. Borque E, Ferreras A, Polo V, et al. [Diagnostic ability of GDx VCC for glaucoma diagnosis]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83:357-64.
65. Munkwitz S, Funk J, Loeffler KU, et al. Sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry using the GDx. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1142-5.
66. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
67. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000;2:9-25.

68. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:89-95.
69. Nassif N, Cense B, Park B, et al. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Opt Express* 2004;12:367-76.
70. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, et al. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:190-5.
71. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-98.
72. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-24.
73. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-82.
74. Bourne RR, Medeiros FA, Bowd C, et al. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1280-5.
75. Keane PA, Bhatti RA, Brubaker JW, et al. Comparison of clinically relevant findings from high-speed fourier-domain and conventional time-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;148:242-8.
76. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121:41-6.
77. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:177-89.
78. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106:570-9.

79. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for detection of localized retinal nerve fiber layer defects in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1121-8.
80. Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, et al. Diagnosing preperimetric glaucoma with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012;119:2261-9.
81. Mayoral F, Polo V, Ferreras A, et al. [Diagnostic ability of stratus optical coherence tomography (OCT) in pre-perimetric glaucoma diagnosis]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:537-44.
82. El-Dairi M, Holgado S, Asrani S, Freedman SF. Optical coherence tomography (OCT) measurements in black and white children with large cup-to-disc ratios. *Exp Eye Res* 2011;93:299-307.
83. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046-52.
84. Alasil T, Wang K, Keane PA, et al. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2013;22:532-41.
85. Knight OJ, Girkin CA, Budenz DL, et al. Effect of race, age, and axial length on optic nerve head parameters and retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD-OCT. *Arch Ophthalmol* 2012;130:312-8.
86. Girkin CA, McGwin G, Jr., Sinai MJ, et al. Variation in optic nerve and macular structure with age and race with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011;118:2403-8.
87. Traquair HM. *An introduction to clinical perimetry*, London: Henry Kimpton. 1<sup>st</sup> Edition 1927.
88. Grzybowski A. Harry Moss Traquair (1875-1954), Scottish ophthalmologist and perimetrist. *Acta Ophthalmol* 2009;87:455-9.
89. Hart WM, Jr., Burde RM. Three-dimensional topography of the central visual field. Sparing of foveal sensitivity in macular disease. *Ophthalmology* 1983;90:1028-38.
90. Armaly MF. The visual field defect and ocular pressure level in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1969;8:105-24.

91. Fankhauser F, Koch P, Roulier A. On automation of perimetry. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1972;184:126-50.
92. Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, Schuman JS. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Surv Ophthalmol* 2008;53 Suppl1:S17-S32.
93. Xu X, Ichida JM, Allison JD, et al. A comparison of koniocellular, magnocellular and parvocellular receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Physiol* 2001;531:203-18.
94. Sample PA, Bosworth CF, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry and motion automated perimetry in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1129-33.
95. Johnson CA. Psychophysical measurement of glaucomatous damage. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 3:S313-S318.
96. Tyler CW. Specific deficits of flicker sensitivity in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:204-12.
97. Madess T, Henry G. Performance of nonlinear visual units in ocular hypertension and glaucoma. *Clin Vis Sci* 1992; 7:371-83.
98. Kelly D. Frequency doubling in visual responses. *J Opt Soc Am* 1966; 56:1628-33.
99. Frisen L. High-pass resolution perimetry. A clinical review. *Doc Ophthalmol* 1993;83:1-25.
100. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:368-75.
101. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St Louis: Mosby. 1<sup>st</sup> Edition 1993.
102. Flanagan JG, Moss ID, Wild JM, et al. Evaluation of FASTPAC: a new strategy for threshold estimation with the Humphrey Field Analyser. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:465-9.
103. Moss ID, Wild JM, Whitaker DJ. The influence of age-related cataract on blue-on-yellow perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:764-73.
104. Anderson AJ, Johnson CA. Frequency-doubling technology perimetry. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:213-25.

105. Anderson AJ, Johnson CA, Fingeret M, et al. Characteristics of the normative database for the Humphrey matrix perimeter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1540-8.
106. Wall M, Neahring RK, Woodward KR. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophthalmic disorders: a comparison with conventional automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1277-83.
107. Tyler CW. Observations on spatial-frequency doubling. *Perception* 1974;3:81-6.
108. Turpin A, McKendrick AM, Johnson CA, Vingrys AJ. Performance of efficient test procedures for frequency-doubling technology perimetry in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:709-15.
109. Patel A, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Comparison of visual field defects using matrix perimetry and standard achromatic perimetry. *Ophthalmology* 2007;114:480-7.
110. Anderson AJ, Johnson CA. Comparison of the ASA, MOBS, and ZEST threshold methods. *Vision Res* 2006;46:2403-11.
111. Turpin A, McKendrick AM, Johnson CA, Vingrys AJ. Development of efficient threshold strategies for frequency doubling technology perimetry using computer simulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:322-31.
112. Terry AL, Paulose-Ram R, Tilert TJ, et al. The methodology of visual field testing with frequency doubling technology in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17:411-21.
113. Cheng J, Liu J, Xu Y, et al. Superpixel classification based optic disc and optic cup segmentation for glaucoma screening. *IEEE Trans Med Imaging* 2013;32:1019-32.
114. Shibata N, Tanito M, Mitsuhashi K, et al. Development of a deep residual learning algorithm to screen for glaucoma from fundus photography. *Sci Rep* 2018;8:14665.
115. Cheng J, Yin F, Wong DW, et al. Sparse dissimilarity-constrained coding for glaucoma screening. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015;62:1395-403.
116. Raja C, Gangatharan N. A Hybrid Swarm Algorithm for optimizing glaucoma diagnosis. *Comput Biol Med* 2015;63:196-207.
117. Li Z, He Y, Keel S, et al. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology* 2018;125:1199-206.

118. Asaoka R, Murata H, Iwase A, Araie M. Detecting Preperimetric Glaucoma with Standard Automated Perimetry Using a Deep Learning Classifier. *Ophthalmology* 2016;123:1974-80.
119. Yoshida T, Iwase A, Hirasawa H, et al. Discriminating between glaucoma and normal eyes using optical coherence tomography and the 'Random Forests' classifier. *PLoS One* 2014;9:e106117.
120. Salam AA, Khalil T, Akram MU, et al. Automated detection of glaucoma using structural and non structural features. *Springerplus* 2016;5:1519.
121. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. (Disponible en web). [http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c\\_es.pdf](http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf). (Fecha de consulta: Octubre 2014)
122. Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-6.
123. Centofanti M, Fogagnolo P, Oddone F, et al. Learning effect of humphrey matrix frequency doubling technology perimetry in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma* 2008;17:436-41.
124. Horani A, Frenkel S, Yahalom C, et al. The learning effect in visual field testing of healthy subjects using frequency doubling technology. *J Glaucoma* 2002;11:511-6.
125. Pierre-Filho PT, Gomes PR, Pierre ET, Pierre LM. Learning effect in visual field testing of healthy subjects using Humphrey Matrix frequency doubling technology perimetry. *Eye (Lond)* 2010;24:851-6.
126. Landers JA, Goldberg I, Graham SL. Detection of early visual field loss in glaucoma using frequency-doubling perimetry and short-wavelength automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1705-10.
127. Jung KI, Kang MK, Choi JA, et al. Structure-Function Relationship in Glaucoma Patients With Parafoveal Versus Peripheral Nasal Scotoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:420-8.
128. Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Smith EL, III. The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:763-73.

129. Pinto LM, Costa EF, Melo LA, Jr., et al. Structure-function correlations in glaucoma using matrix and standard automated perimetry versus time-domain and spectral-domain OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3074-80.
130. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809-15.
131. Astrom S, Stenlund H, Linden C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:832-7.
132. Gonzalez dIR, Pareja A. Influence of the "fatigue effect" on the mean deviation measurement in perimetry. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:29-34.
133. Seong M, Sung KR, Choi EH, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1446-52.
134. 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;156:1297-307.
135. Sung KR, Wollstein G, Kim NR, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1452-5.
136. Nakano T, Hayashi T, Nakagawa T, et al. Applicability of automatic spectral domain optical coherence tomography for glaucoma mass screening. *Clin Ophthalmol* 2017;11:97-103.
137. Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, et al. Macular Ganglion Cell Inner Plexiform Layer Thickness in Glaucomatous Eyes with Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects. *PLoS One* 2016;11:e0160549.
138. 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:e0125957.
139. Alward WL. Frequency doubling technology perimetry for the detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2000;129:376-8.

140. Spry PG, Hussin HM, Sparrow JM. Performance of the 24-2-5 frequency doubling technology screening test: a prospective case study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1345-9.
141. Spry PG, Johnson CA, McKendrick AM, Turpin A. Variability components of standard automated perimetry and frequency-doubling technology perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1404-10.
142. Fukushima A, Shirakashi M, Yaoeda K, et al. Relationship between indices of Humphrey perimetry and Frequency Doubling Technology Perimetry in glaucoma. *J Glaucoma* 2004;13:114-9.
143. Kamdeu Fansi AA, Li G, Harasymowycz PJ. The validity of screening for open-angle glaucoma in high-risk populations with single-test screening mode frequency doubling technology perimetry (FDT). *J Glaucoma* 2011;20:167-71.
144. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol* 2009;93:775-81.
145. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1271-7.
146. Deleon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G, Jr., et al. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3374-80.
147. Parikh RS, Parikh S, Sekhar GC, et al. Diagnostic capability of optical coherence tomography (Stratus OCT 3) in early glaucoma. *Ophthalmology* 2007;114:2238-43.
148. Shah NN, Bowd C, Medeiros FA, et al. Combining structural and functional testing for detection of glaucoma. *Ophthalmology* 2006;113:1593-602.
149. Garway-Heath DF, Friedman DS. How should results from clinical tests be integrated into the diagnostic process? *Ophthalmology* 2006;113:1479-80.
150. Cellini M, Bernabini B, Carbonelli M, et al. Optical coherence tomography, frequency-doubling technology, and colour Doppler imaging in ocular hypertension. *Eye (Lond)* 2007;21:1071-7.
151. Yuan YZ, Feng CL, Li BY, et al. The Relationship between Visual Field Global Indices and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Healthy Myopes. *J Ophthalmol* 2014;2014:431901.

152. Lopez-Pena MJ, Ferreras A, Larrosa JM, et al. Relationship between standard automated perimetry and retinal nerve fiber layer parameters obtained with optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20:422-32.
153. Taliantzis S, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, et al. Comparative studies of RNFL thickness measured by OCT with global index of visual fields in patients with ocular hypertension and early open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2009;3:373-9.
154. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology* 2010;117:267-74.
155. Hirashima T, Hangai M, Nukada M, et al. Frequency-doubling technology and retinal measurements with spectral-domain optical coherence tomography in preperimetric glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:129-37.
156. Yousefi S, Goldbaum MH, Zangwill LM, et al. Recognizing patterns of visual field loss using unsupervised machine learning. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2014;2014.
157. Huang ML, Chen HY. Development and comparison of automated classifiers for glaucoma diagnosis using Stratus optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4121-9.
158. Zhang X, Raza AS, Hood DC. Detecting glaucoma with visual fields derived from frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3289-96.

# 7

# Anexos



# **ANEXO I**

Informe de aprobación del Comité Ético de Investigaciones Clínicas (CEIC) para de la Universidad de Valladolid para el Proyecto desarrollado en la presente tesis doctoral.



 <p><b>Universidad de Valladolid</b> FACULTAD DE MEDICINA C/ RAMÓN Y CAJAL,7 47005 VALLADOLID.</p>	<p>Reunión De 18 de abril de 2012</p>	 <p><b>COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID</b></p>
---	---	---

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Evaluados y Ponderados los Aspectos Éticos y Legales aplicables, según la legislación vigente, en territorio nacional, europeo y de organismos internacionales para la Evaluación de Ensayos Clínicos y Proyectos de Investigación, realizada por el Comité Ética de Investigación Clínicas de la Universidad de Valladolid, contemplada en la directiva Europea 2001/20/EC y cumple plenamente con los Procedimientos Operativos Estándar para Comités de Ética de la Investigación en España. (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero)

**DATOS DEL PROTOCOLO EVALUADO:**

Valladolid .18./ .Abril./2012. Código CEIC: Protocolo 2012/ 26

Versión: 27 de enero de 2012.

Protocolo: M02/12-27/01/2012

Promotor: Convocatoria de la Junta de Castilla y León. para realizar la tesis de Ángela Morejón

Título: "Desarrollo de una fórmula predictora del daño glaucomatoso a partir de la perimetría de duplicación de frecuencia FDT Matrix aplicable en atención primaria".

Con los objetivos de: Determinar nuevos criterios de clasificación e interpretación para la campimetría no invasiva FDT creando una fórmula predictora del daño glaucomatoso a partir de la exploración de doble frecuencia que incorpore los factores clínicos que puedan influir en el resultado y permita su incorporación como herramienta para la detección precoz del glaucoma y potenciar su uso en las consultas de atención primaria..

Para ser realizado en la Universidad de Valladolid. , en el Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).

Investigador Principal: Dº Raúl Martín Herranz

Investigadores colaboradores: Ángela Morejón, María Fuertes, Agustín Mayo, Ana del Río, Victoria de Juan y Guadalupe Rodríguez.

Dictamen del CEIC Los miembros del Comité presentes en la reunión celebrada el **18 de febrero de 2012** han evaluado la solicitud referida y emitieron un dictamen favorable. Por lo que se ha resuelto **INFORMAR FAVORABLEMENTE**, la realización del estudio.

Valladolid a 18 de abril de 2012

*José Luis García Roldán*

Fdo: Dr. José Luis García Roldán

Profesor Titular de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Secretario Técnico del CEIC de la Universidad de Valladolid.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

C/. Ramón y Cajal, 7

47005 Valladolid



## **ANEXO II**

Hoja de información al sujeto y consentimiento informado



**Hoja de información para participar en el estudio de investigación clínica titulado:  
“Desarrollo de una fórmula predictora del daño glaucomatoso a partir de la perimetría de  
duplicación de frecuencia FDT Matrix aplicable en atención primaria”.**

El glaucoma es una enfermedad crónica que afecta a las células ganglionares del nervio óptico donde éstas se van perdiendo de forma degenerativa provocando así una pérdida irreversible del campo visual. Ya que esta enfermedad es asintomática hasta estadios muy avanzados de la misma, sólo la mitad de los afectados por glaucoma son conscientes de su enfermedad.

Ud. ha sido invitado a participar en este estudio de investigación clínica que tiene como fin crear un protocolo de exploración y análisis del campo visual con la prueba no invasiva denominada FDT Matrix que pretende detectar esta enfermedad de manera precoz.

Este documento describe el estudio y las características de su participación voluntaria, le rogamos que lo lea atentamente y en caso de que tenga cualquier duda, el investigador responderá todas las preguntas que tenga sobre este estudio o consentimiento informado.

**1- Duración de la participación del sujeto:**

Su participación en este estudio es voluntaria y consistirá en la realización de varias pruebas clínicas no invasivas (perimetría convencional y perimetría FDT), así como un cuestionario y exploración optométrica estándar (agudeza visual, refracción etc.) que nos permitirá identificar su riesgo de padecer glaucoma. Finalmente, un oftalmólogo experto completará la exploración emitiendo un diagnóstico clínico. Salvo contratiempos, estas exploración podrá realizarse en una sola visita pero quizá pueda ser necesario completarla en 2 visitas si los resultados de las pruebas así lo aconsejan.

Por lo tanto, Ud. se compromete a acudir a las visitas que se programen para realizar las exploraciones necesarias para realizar el estudio. Estas visitas incluyen pruebas estándar que se realizan de forma habitual en las consultas de oftalmología y de optometría en la especialidad de Glaucoma.

No cabe esperar que se produzcan acontecimientos e incidentes adversos en la realización de este estudio, al emplear pruebas no invasivas realizadas habitualmente en las consultas de oftalmología y optometría para la exploración oftálmica, pero en caso de producirse serían detectados y manejados según los protocolos clínicos adecuados.

Los objetivos, contenido y resultados de este estudio son confidenciales y en ningún caso se revelarán datos personales de los sujetos que participen en el estudio ni que permitan identificarlos de forma directa o indirecta, en cumplimiento con la legislación vigente en materia de protección de datos de los sujetos participantes en el estudio, garantizando su anonimato y confidencialidad.

Su participación en este estudio es voluntaria pudiendo declinar su participación o abandonar el estudio en cualquier momento, por cualquier motivo, sin dar explicaciones y sin que la calidad de los servicios asistenciales y la atención médica que le prestará el IOBA se vean afectados en modo alguno.

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

D/Dña \_\_\_\_\_ con DNI núm \_\_\_\_\_ edad \_\_\_\_\_ años, con domicilio en \_\_\_\_\_ provincia de \_\_\_\_\_ manifiesto que he sido informado/a por \_\_\_\_\_ sobre los siguientes aspectos en cuanto a mi participación en el estudio arriba mencionado.

1. He leído la hoja de información que se me ha entregado.
2. Mi participación en este estudio es de forma voluntaria.
3. Acepto que se me realicen las exploraciones oftalmológicas y optométricas necesarias para el desarrollo del estudio que son las empleadas de forma rutinaria y no invasiva en las revisiones optométricas y/o oftalmológicas en un paciente que acude a consulta de Glaucoma.
4. He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el estudio.
5. He hablado con el equipo investigador abajo firmante.

Por lo que declaro que todas mis dudas y preguntas han sido aclaradas, que he comprendido que mi participación es voluntaria y que comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Por ello doy mi consentimiento para participar en el estudio.

En Valladolid, a.....de.....de 20...

Firma del paciente

Firma del Testigo

Firma del Investigador

Estoy de acuerdo en que mis datos personales relativos a este estudio sean almacenados, procesados electrónicamente y transmitidos, con propósitos de análisis de los datos derivados de este estudio. Doy mi consentimiento para que el personal autorizado del IOBA o las autoridades sanitarias revisen que el estudio se está llevando a cabo de manera correcta e inspeccionen mi historial referente a mi colaboración en el estudio.

Así mismo autorizo a mi investigador a que revele la información necesaria recogida en el estudio para que pueda ser procesada, sin que se revele mi identidad

Fecha

## **ANEXO III**

Tabla de randomización para el orden de realización de la perimetria SAP  
y FDT Matrix



---

<b>Nº de paciente</b>	<b>Nª de Historia clínica</b>	<b>Instrumento por el que empezar</b>	<b>Observaciones</b>
1		SAP	
2		FDT MATRIX	
3		FDT MATRIX	
4		SAP	
5		FDT MATRIX	
6		SAP	
7		FDT MATRIX	
8		SAP	
9		SAP	
10		SAP	
11		SAP	
12		FDT MATRIX	
13		FDT MATRIX	
14		SAP	
15		FDT MATRIX	
16		SAP	
17		FDT MATRIX	
18		FDT MATRIX	
19		SAP	
20		SAP	

