

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



Universidad
de Alcalá

**ANÁLISIS MORFOLÓGICO CON OCT DEL
DAÑO GLAUCOMATOSO EN DISTINTOS
TIPOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO
ABIERTO**

Tesis Doctoral

MIGUEL ANGEL CASTEJÓN CERVERO

Madrid 2011

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ANÁLISIS MORFOLÓGICO CON OCT DEL

DAÑO GLAUCOMATOSO EN DISTINTOS

TIPOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO

ABIERTO

Tesis Doctoral

MIGUEL ANGEL CASTEJÓN CERVERO

Director Prof. D. Miguel A. Teus Guezala

Codirectora: Dra. Esther Arranz Márquez

A mis niñas: Begoña, Bea y Carlota

A mis padres, in memoriam

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Miguel Ángel Teus por muchos motivos. Porque de él aprendí a *querer* al Glaucoma y dedicarle muchas horas de mi vida. Porque sin él esta Tesis no hubiera salido adelante. Porque siempre está detrás de mi, motivándome y empujándome para ser mejor profesional. Por su admirable capacidad de trabajo.

A todos los compañeros, con los que he coincidido, tanto en el Hospital de la Princesa como en el Hospital Príncipe de Asturias, porque de todos he podido aprender.

A todos los que han sido Médicos Residentes de Oftalmología del Hospital Príncipe de Asturias porque son un incentivo continuo para seguir estudiando y mejorando en el ejercicio de esta difícil pero impagable profesión y porque algunos han decidido seguir la senda que empezaron con nosotros haciendo del Glaucoma su dedicación principal: Dra. Esther Arranz, Dr. Javier Guzmán, Dra. Carmen Pizzamiglio, Dra. Gema Bolívar y Dr. Javier Paz. Saber de su valía actual nos reconforta especialmente.

AGRADECIMIENTOS

A Begoña, por todos estos años compartidos a su lado. Dijo Goethe que “aquel que encuentra la paz en su hogar, ya sea rey o aldeano, es de todos los seres humanos el más feliz”. Gracias por permitir sentirme así.

ABREVIATURAS

- **PIO: Presión Intraocular.**
- **OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study.**
- **OMS: Organización Mundial de la Salud.**
- **CNO: Cabeza del Nervio Óptico.**
- **CFN: Capa de Fibras Nerviosas.**
- **CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.**
- **HTO: Hipertensión Ocular.**
- **TCD: Tonómetro de Contorno Dinámico.**
- **CV: Campo Visual.**
- **dB: Decibelios.**
- **SITA: Swedish Interactive Thresholding Algorithm.**
- **TOP: Tendency Oriented Perimeter.**
- **SWAP: Short Wavelength Automated Perimetry.**
- **FDT: Perimetría de Doble Frecuencia.**
- **HRP: High Pass Resolution Perimetry**
- **MD: índice perimétrico de Desviación Media.**
- **DSM: índice perimétrico de Desviación Estándar de la Media.**
- **MOI: Motilidad Ocular Intrínseca.**

-
- **PEV: Potenciales Evocados Visuales.**
 - **PERG: Electrorretinograma en patrón.**
 - **VCC: Variable de Compensación Corneal.**
 - **NFI: Índice de Fibras Nerviosas.**
 - **HRT: Tomografía Retiniana de Heidelberg.**
 - **MRA: Análisis de Regresión de Moorfield.**
 - **GPS: Glaucoma Probability Score.**
 - **OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.**
 - **BMU: Biomicroscopía Ultrasónica.**
 - **VIRA: Vertical Integrado Rim Área.**
 - **HIRW: Horizontal Integrado Rim Width.**
 - **AHIA: Ancho Horizontal Integrado del Anillo.**
 - **C/D: Cociente Copa/ Disco.**
 - **CNTGS: Collaborative Normal Tension Glaucoma Study.**
 - **GSAA: Glaucoma Secundario de Ángulo Abierto.**
 - **GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.**
 - **GPEX: Glaucoma Pseudoexfoliativo.**
 - **GHB: Glaucoma Hiperbárico.**
 - **GF: Glaucoma Focal.**
 - **GNT: Glaucoma Normotensional.**
 - **GM: Glaucoma Miópico.**
 - **GES: Glaucoma Escleróticosenil.**

-
- **GAGE: Glaucoma con Aumento Generalizado de la Excavación.**
 - **GCAP: Glaucoma por Cierre Angular Primario.**
 - **CIGTS: Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study.**
 - **MAC: Miguel Angel Castejón.**
 - **HUPA: Hospital Universitario Príncipe de Asturias.**
 - **OD: Ojo Derecho.**
 - **OI: Ojo Izquierdo.**
 - **SPSS: paquete estadístico utilizado en la Tesis.**
 - **ANOVA: Análisis de la Varianza.**
 - **CGR: Células Ganglionares de la Retina.**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El glaucoma es una neuropatía óptica que se caracteriza por el desarrollo progresivo e irreversible de cambios morfológicos a nivel de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina y cambios funcionales con reducción paulatina del campo visual.

No existe unanimidad a la hora de establecer cual de los dos daños, estructural y funcional, se puede detectar primero pero casi todo los expertos coinciden en que el diagnóstico precoz es fundamental y mejora el pronóstico del glaucoma.

La incorporación de las técnicas de imagen (OCT, HRT y GDx) nos han permitido obtener datos objetivos y cuantificables en el daño morfológico que elimina la subjetividad y la variabilidad de métodos anteriores. Desde el punto de vista funcional, la Perimetría Computarizada sigue siendo el método de exploración de daño glaucomatoso más empleada.

OBJETIVO: El propósito principal de nuestro trabajo, a través de un estudio prospectivo, comparativo y observacional, es analizar si OCT Stratus (Tomografía de Coherencia Óptica) nos permite diferenciar distintos tipos de GAA (Glaucoma de Ángulo Abierto) como son el G. Hiperbárico (GHB), el G. Focal (GF) y el G. Pseudoexfoliativo (GPEX).

Además pretendemos mostrar las diferencias en las características demográficas en nuestros grupos de estudio, analizar el daño funcional en

cada grupo, relacionar el nivel de PIO con el daño campimétrico presente en los tres grupos y, por último, relacionar el daño estructural aportado por los parámetros de OCT con el daño funcional presente en los índices perimétricos MD y DSM.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron en el estudio un total de 107 pacientes que de forma consecutiva acudieron a la consulta de Glaucoma de los cuales 36 presentaban un GHB, 43 GF y 28 GPEX. A todos los pacientes se les realizó, además de una Historia Clínica y exploración ocular completa, una perimetría automatizada blanco-blanco (Humphrey, HFA II) y tomografía de coherencia óptica (OCT Stratus 3.0).

El análisis de los resultados se realizó con el paquete estadístico SPSS v15 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS: Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la PIO basal de los 3 grupos ($p < 0,001$) siendo el grupo de GHB el de mayor presión y el grupo de GF el de menor PIO.

No encontramos diferencias significativas entre los 3 grupos en la medida de CFNR ($p = 0,28$) ni en el defecto campimétrico medido con los índices MD ($p = 0,191$) y DSM ($p = 0,074$).

Existía una relación estadísticamente significativa entre el valor de PIO y el índice MD en el grupo de GHB y GPEX pero solo este último presentaba relación significativa entre el valor de PIO y el de DSM. El grupo de GF no presentaba ninguna correlación significativa con ninguno de los índices.

No encontramos diferencias significativas entre los 3 grupos en el tamaño del disco ($p= 0,93$). El grupo de GPEX era el que presentaba significativamente mayor área y volumen del anillo neuroretiniano en el análisis con OCT ($p< 0,0001$). No encontrábamos diferencias en los parámetros de excavación entre el grupo de GHB y GF.

CONCLUSIONES: A pesar de estudiar grupos con diferente PIO basal, el daño funcional medido con los índices globales de campo visual no presentaba diferencias entre los tres grupos y tampoco encontrábamos diferencias en la medida del grosor de CFNR.

El grupo de GPEX, comparado con los otros dos grupos, mantenía mejores medidas del volumen y área del anillo. Los dos grupos extremos, en cuanto el nivel de PIO, el grupo de GHB y GF no demostraban diferencias en los parámetros de excavación.

El grupo de GPEX es el que presentaba mejor correlación entre los niveles de PIO y los índices de daño perimétrico, MD y DSM.

La correlación entre el daño estructural y el daño funcional en los grupos de estudio fue moderada oscilando entre 0,37 y 0,73.

SUMMARY

INTRODUCTION: Glaucoma is an optic neuropathy that progressively leads to irreversible morphological changes of the optic nerve head and the retinal nerve fiber layer (RNFL) as well as functional changes with visual field deterioration.

There is no consensus on which test, measuring structure or function, can first detect glaucomatous damage. On the other hand, there is agreement in considering by experts that early glaucoma diagnosis is crucial and that combining both structural and functional evaluation improves diagnostic sensibility.

Incorporating image techniques, such as OCT, HRT or GDx, in glaucoma management allows to obtain reproducible and quantitative data, avoiding inter-observer variability associated with old image techniques. From a functional standpoint, the computerized perimetry remains the screening methods most used in glaucomatous damaged.

OBJECTIVE: The main purpose of our work, through a prospective, observational and comparative study, is analyze whether OCT allow us to differentiate various types of Open Angle Glaucoma (OAG): Hyperbaric (HBG), Focal (FG) and Pseudoexfoliative (PEXG).

We also want to show the differences in demographic characteristics in our study groups, to analyze functional damage in each group, link the level IOP with visual field damage present in all three groups and, finally, to evaluate the correlation between optic nerve head topography measured with OCT parameters and the functional impairment index, MD and PSD.

METHODS: We included 107 consecutive patients who attended our outpatient glaucoma clinic. 36 of them suffered of HBG, 43 of FG and 26 of PEXG. All subject were evaluated, in addition to a medical history and complete ocular examination, using white-white automated perimetry (Humphrey, HFA II) and a optic coherence tomography (OCT Stratus 3.0) exploration.

The analysis of the results was performed using SPSS v15 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). We considered significant at a value of $p < 0,05$.

RESULTS: We found significant differences in baseline IOP of the 3 groups ($p < 0,001$) being the group HBG the most pressure and the FG the lowest IOP.

We obtained no significant differences neither in the RNFL measurement ($p = 0,28$) or the visual field index MD ($p = 0,191$) and DSM ($p = 0,074$) among the 3 study groups.

There was a statistically significant relationship between IOP and the value of MD in the group of HBG and PEXG but only the last showed a significant relationship between IOP and the value of PSD. The FG presented no significant correlation with any indexes.

We found no significant differences in the size of the disc among of 3 groups ($p= 0,93$). PEXG was presenting significant greater area and neuroretinal rim volumen in the OCT analysis ($p< 0,0001$). We obtained no differences in the parameters of excavation between the HBG and FG groups.

CONCLUSIONS: According to our results it's worth to mention that although the three glaucoma groups start with a different IOP basal, they presented no differences in visual field global indexes or in average RNFL thickness.

PEXG group, compared with the other two groups, had better measures of volumen and area rim. The groups of FG and HBG, groups very different in IOP basal, showed no differences in the parameters of excavation of OCT.

PEXG is also presenting the best correlation between IOP and visual field global indexes, DM and PSD.

Correlation between visual field sensivity and structural damage measured with OCT varies depending on the type of the glaucoma. Both PEXG and HBG presen a moderate structural-functional correlation while FG shows only a weak correlation between visual field indexes and some optic nerve head parameters of OCT.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Página

INTRODUCCIÓN

1

1. DESARROLLO HISTÓRICO DE LA ENFERMEDAD GLAUCOMATOSA	2
1.1 PERIODO INICIAL	2
1.2 PERIODO INTERMEDIO	3
1.3 PERIODO FINAL	4
2. NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA	6
2.1 CONCEPTOS GENERALES. DEFINICIÓN	6
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	7
2.3 DINAMICA DEL HUMOR ACUOSO Y PIO	10
2.4 FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA PIO	14
2.5 ANATOMÍA DEL NERVIO ÓPTICO	17
2.6 MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS	19
3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN GLAUCOMA	21
3.1 TONOMETRÍA	22
3.1.1. TONOMETRÍA DE APLANACIÓN	22
3.1.2. TONOMETRÍA DE INDENTACIÓN	25
3.2 TONOGRAFÍA	25

3.3 GONIOSCOPIA	26
3.3.1 GONIOSCOPIA DIRECTA	26
3.3.2 GONIOSCOPIA INDIRECTA	27
3.4 PAQUIMETRÍA	30
3.5 PRUEBAS FUNCIONALES	32
3.5.1 PERIMETRÍA	35
3.5.1.1 PERIMETRÍA CINÉTICA MANUAL	35
3.5.1.2 PERIMETRÍA ESTÁTICA AUTOMATIZADA	36
3.5.1.3 DEFECTOS CAMPIMÉTRICOS EN GLAUCOMA	42
3.5.2 DEFECTO PUPILAR AFERENTE	44
3.5.3 PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS	45
3.5.4 VISIÓN CROMÁTICA	46
3.6 PRUEBAS ESTRUCTURALES	46
3.6.1 OFTALMOSCOPIA DIRECTA	48
3.6.2 TÉCNICAS OFTALMOSCÓPICAS BINOCULARES	51
3.6.3 ESTUDIO DE LA CFNR	52
3.6.4 POLARIMETRÍA LÁSER. ANALIZADOR GDx	54
3.6.5 HRT. LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO	57
3.6.6 OCT. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	61
3.6.6.1 INTRODUCCIÓN	61
3.6.6.2 BASES FÍSICAS. FUNCIONAMIENTO	62
3.6.6.3 DIFERENTES MODELOS DE OCT	63
3.6.6.4 UTILIDADES	65
3.6.6.5 FACTORES INFLUYENTES EN LA TOMA DE IMAGEN	67
3.6.6.6 REPRODUCIBILIDAD	69
3.6.6.7 PROTOCOLOS DE IMAGEN	72

3.6.6.8 PROTOCOLOS DE ANÁLISIS CUANTITATIVOS	73
3.6.6.9 ESTUDIO DE CFNR	74
3.6.6.10 ESTUDIO DE LA PÁPILA	77
3.6.6.11 ESTUDIO DE LA MÁCULA	80
3.6.6.12 OCT EN DISTINTOS ESTADÍOS Y TIPOS DE GLAUCOMA	81
3.6.6.13 CORRELACIÓN OCT Y CV	82
4. CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DEL GLAUCOMA	83
4.1 FORMAS CONGÉNITAS PRIMARIAS	84
4.1.1 GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO	84
4.1.2 GLAUCOMA INFANTIL PRIMARIO	85
4.1.3 GLAUCOMA ASOCIADO A ANOMALÍAS CONGÉNITAS	85
4.2 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO	87
4.2.1 HIPERTENSIÓN OCULAR	88
4.2.2 GLAUCOMA PRIMARIO JUVENIL	88
4.2.3 GPAA DE PRESIÓN ELEVADA	89
4.2.4 GPAA DE PRESIÓN NORMAL	89

4.3 GLAUCOMA SECUNDARIO DE ÁNGULO ABIERTO	90
4.3.1 GSAA POR ALTERACIONES OCULARES	90
4.3.1.1 GLAUCOMA PSEDOEXFOLIATIVO	90
4.3.1.2 GLAUCOMA PIGMENTARIO	91
4.3.1.3 GLAUCOMA INDUCIDO POR CRISTALINO	92
4.3.1.4 GLAUCOMA POR HEMORRAGIA INTRAOCULAR	93
4.3.1.5 GLAUCOMA UVEÍTICO	94
4.3.1.6 GLAUCOMA POR TUMORES OCULARES	94
4.3.1.7 GLAUCOMA ASOCIADO A DESPRENDIMIENTO RETINA	94
4.3.1.8 GLAUCOMA TRAUMÁTICO	95
4.3.2 GSAA IATROGÉNICO	95
4.3.2.1 GLAUCOMA CORTISÓNICO	95
4.3.2.2 GLAUCOMA TRAS CIRUGÍA OCULAR Y LÁSER	95
4.3.3 GSAA POR CAUSA EXTRAOCULAR	96
4.3.3.1 GLAUCOMA POR AUMENTO PVE	96
4.4 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR PRIMARIO	96
4.4.1 GCA AGUDO	98
4.4.2 GCA INTERMITENTE	99
4.4.3 GCA CRÓNICO	99

4.5 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR SECUNDARIO	99
4.5.1 GCAS POR BLOQUEO PUPILAR	99
4.5.2 GCAS SIN BLOQUEO POR MECANISMOS ANTERIORES	100
4.5.3 GCAS SIN BLOQUEO POR MECANISMOS POSTERIORES	100
5. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DEL GLAUCOMA	101
5.1 GLAUCOMA FOCAL	105
5.2 GLAUCOMA MIÓPICO	108
5.3 GLAUCOMA ESCLERÓTICO SENIL	110
5.4 GLAUCOMA CON AUMENTO GENERALIZADO DE EXCAVACIÓN	112

<u>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</u>	125
--	-----

MATERIAL Y MÉTODOS

128

1. POBLACIÓN MUESTRAL	129
2. CRITERIOS DE SELECCIÓN	130
2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	130
2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	133
3. GRUPOS DE ESTUDIO	134
3.1 GPAA SUBTIPO HIPERBÁRICO	134
3.2 GPAA SUBTIPO FOCAL	134
3.3 GSAA SUBTIPO PSEUDOEXFOLIATIVO	134
4. TÉCNICAS REALIZADAS	135
4.1 REFRACCIÓN	135
4.2 MEDIDA DE PRESIÓN INTRAOCULAR	136
4.3 PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA	136
4.4 PERIMETRÍA AUTOMATIZADA HUMPHREY BLANCO-BLANCO	137
4.5 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT STRATUS)	140
5. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS	148
5.1 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO CONJUNTO	148
5.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL SUBTIPO HIPERBÁRICO	149
5.3 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL SUBTIPO FOCAL	150
5.4 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL SUBTIPO PSEUDOEXFOLIATIVO	152
5.5 ESTUDIO DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-PARÁMETROS DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO CON OCT	153
5.6 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PIO E ÍNDICES CAMPIMÉTRICOS EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO	154

5.7 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE ÍNDICES CAMPIMÉTRICOS Y PARAMETROS ESTRUCTURALES ANALIZADOS CON OCT EN LOS TRES SUBTIPOS DE GLAUCOMA	156
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	159

RESULTADOS	161
-------------------	-----

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERBÁRICO, FOCAL Y PSEUDOEXFOLIATIVO	162
2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL SUBTIPO HIPERBÁRICO	175
3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL SUBTIPO FOCAL	176
4. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL SUBTIPO PSEUDOEXFOLIATIVO	177
5. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-PARÁMETROS DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO REGISTRADOS CON OCT STRATUS EN LA PRUEBA FAST OPTIC DISC	178
5.1 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-VIRA	178
5.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-AHIA	180
5.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-ÁREA DISCO	182
5.4 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-ÁREA COPA	184
5.5 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-ÁREA ANILLO	186
5.6 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-C/D RATIO	188
5.7 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-C/D RATIO HORIZONTAL	190
5.8 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN SUBTIPO DE GLAUCOMA-C/D RATIO VERTICAL	191
6. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA PIO BASAL Y LOS ÍNDICES DE DAÑO CAMPIMÉTRICO MD Y DSM EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO	193

7. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL DAÑO FUNCIONAL MEDIDO A TRAVÉS DE LOS ÍNDICES MD/DSM CON EL DAÑO ESTRUCTURAL VALORADO POR LOS PARÁMETROS APORTADOS POR OCT	200
7.1 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE VIRA Y MD	200
7.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE VIRA Y DSM	203
7.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE AHIA Y MD	205
7.4 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE AHIA Y DSM	208
7.5 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE ÁREA DEL DISCO Y MD	211
7.6 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE ÁREA DEL DISCO Y DSM	212
7.7 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE ÁREA DE LA COPA Y MD	214
7.8 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE ÁREA DE LA COPA Y DSM	217
7.9 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE ÁREA DEL ANILLO Y MD	218
7. 10 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE ÁREA DEL ANILLO Y DSM	221

7.11 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE ÁREA COPA/DISCO (C/D RATIO) Y MD	224
7.12 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE ÁREA COPA/DISCO (C/D RATIO) Y DSM	227
7.13 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE C/D RATIO HORIZONTAL Y MD	230
7.14 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE C/D RATIO HORIZONTAL Y DSM	233
7.15 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE C/D RATIO VERTICAL Y MD	236
7.16 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GLAUCOMA ENTRE C/D RATIO VERTICAL Y DSM	239

DISCUSIÓN	244
<hr/>	
1. ANÁLISIS GLOBAL COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS TRES GRUPOS DE GLAUCOMA	245
2. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO DE GAA SUBTIPO HIPERBÁRICO	250
3. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO DE GAA SUBTIPO FOCAL	252
4. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO DE GAA SUBTIPO PSEUDOEXFOLIATIVO	255
5. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE SUBTIPO DE GLAUCOMA Y EL DAÑO A LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO CON LOS PARÁMETROS REGISTRADOS CON OCT STRATUS EN LA PRUEBA FAST OPTIC DISC	257
6. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA PIO BASAL Y LOS ÍNDICES DE DAÑO CAMPIMÉTRICO GLOBAL-MD Y DSM- EN LOS TRES GRUPOS	269
7. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DAÑO FUNCIONAL- DAÑO ESTRUCTURAL EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO	275

CONCLUSIONES	281
---------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA	286
---------------------	-----

INTRODUCCIÓN

1. DESARROLLO HISTÓRICO EN EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD GLAUCOMATOSA

La historia de la enfermedad que hoy en día conocemos como “*glaucoma*” podemos intercalarla en tres grandes periodos¹:

- un primer periodo (desde el 400 aC hasta el 1600 dC) donde en el término *glaucoma* se incluían una serie de enfermedades diferentes que conducían a la ceguera.
- un periodo intermedio (entre 1600 y 1854) donde empiezan a definirse las características que definirán a la enfermedad glaucomatosa.
- un periodo final que llega hasta nuestros días y que comienza con la introducción del Oftalmoscopio en 1854.

1.1 PERIODO INICIAL (400 aC-1600)

El término *glaucoma* como diagnóstico médico se menciona por primera vez en los *Aforismos* de Hipócrates. Con dicho término se incluían un grupo de enfermedades que tenían en común un *cambio de color en el área pupilar* que conducía a una pérdida de visión.

No olvidemos que la palabra *glaucoma* proviene del griego *glaukos* que significa *de color verde mar*². Es probable que durante este periodo se confundiesen con frecuencia el *glaucoma* y las opacidades del cristalino.

También data de la etapa hipocrática las primeras investigaciones realizadas para el estudio de los defectos de campo visual y se empiezan a definir los defectos hemianópticos. En 150 dC, Ptolomeo es el primer investigador conocido en usar alguna forma de instrumento de medida perimétrico.

1.2 PERIODO INTERMEDIO (1600-1854)

Durante este periodo se empiezan a definir las características propias de la enfermedad tal como hoy las conocemos. Primeramente se empieza a comprobar que operando sobre el cristalino no se solucionaba en muchas ocasiones la pérdida de visión, por lo que se empieza a separar el concepto de glaucoma de las alteraciones cataratasas del cristalino y a buscar la localización anatómica de esa enfermedad que conducía a la ceguera y no se solucionaba con la extracción del cristalino.

Por otro lado, Banister, oftalmólogo británico, menciona en un texto de 1626 por vez primera la elevación de la presión intraocular como signo distintivo de esta enfermedad ocular: “el ojo está duro a la indentación por el dedo del oftalmólogo”.

En 1738, el Profesor de Anatomía de la Universidad de Leipzig Johann Platner también hace referencia a la “dureza del ojo” y a partir de 1820 es una característica generalizada en todos los textos para definir a la enfermedad glaucomatosa.

Entre 1830 y 1854, William Mackenzie difunde a través de sus textos y enseñanzas³ que la enfermedad tiene una presentación aguda o crónica y que termina en una atrofia ocular con o sin perforación del globo. Fue el primero en mencionar una posible solución quirúrgica a través de una esclerectomía posterior.

1.3 PERIODO FINAL (desde 1854 hasta la actualidad)

Eduard Jaeger, oftalmólogo austriaco, es el primero en referir las características oftalmoscópicas del disco óptico en el glaucoma a través de su percepción con el oftalmoscopio indirecto. Lo define como “*un edema del tejido papilar con respecto a la retina de alrededor*”⁴, y también lo confirma Albrecht von Graefe pocos meses después en una publicación. Es este y su equipo los que mayor tiempo dedican al conocimiento de la enfermedad⁵, los que mencionan la importancia de la presión intraocular y los que acuñan el concepto de “*amaurosis con excavación del nervio óptico*”⁶. Incluso, son capaces de distinguir ya entre glaucomas primarios y secundarios y en conocer que existe la enfermedad incluso en un subgrupo de pacientes donde no se apreciaba aumento de la presión intraocular digital.

Incluso durante este siglo XIX, oftalmólogos ilustres como Wagner, Laqueur y Javal describen sus propios ataques de glaucoma agudo y fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas llegando, como Javal, a quedarse ciegos.⁷

Por último, Priestley Smith, en 1879, adelanta los mecanismos etiopatogénicos que durante el siguiente siglo tanta controversia produjo: para él, la excavación glaucomatosa no sería solamente el resultado mecánico de un aumento de la presión intraocular, sino que incluirían cambios vasculares y alteraciones en la nutrición en el área del disco y alrededores que con tiempo conducen a la atrofia del nervio óptico.⁸

En 1856, von Graefe establece la primera diferenciación entre hemianópsias homónimas y heterónimas en el campo visual.

Una técnica fundamental utilizada en el diagnóstico del glaucoma es la gonioscopia. Fue llevada a cabo por primera vez por Trantas en 1907, y posteriormente desarrollada por Salzmann (1915-1916), Koeppe (1919-1920) y Troncoso (1925-1930). Otto Barkan en la década de 1930-1940 es el que instituyó formalmente la exploración del ángulo mediante gonioscopia y estableció las bases teóricas para diferenciar el glaucoma por cierre angular de los glaucomas de ángulo abierto.

A mediados del siglo XX se empieza a desarrollar la perimetría cinética y los primeros perímetros computarizados que son la base del estudio del campo visual hoy en día.

Por último, a finales del siglo XX surgen las Prostaglandinas en el tratamiento del glaucoma. En 1996, se comercializa el primer compuesto de este tipo en Europa y Estados Unidos: el Latanoprost. Las Prostaglandinas han supuesto una verdadera revolución en el tratamiento del glaucoma, al tratarse de una medicación hipotensora potente y que precisa de una sola

dosis diaria, lo que facilita en gran medida, el cumplimiento por parte de determinados pacientes.

2. NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA.

2.1. CONCEPTOS GENERALES. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Un hecho muy importante respecto al Glaucoma es que no se trata de un proceso patológico único. Más bien se trata de un grupo de alteraciones caracterizadas por una amplia variedad de manifestaciones clínicas e histopatológicas dependiendo de la forma de glaucoma que se presente ⁹. Si quisiéramos que compartiesen una definición común podríamos referirnos como Glaucoma a “un grupo de enfermedades que tienen en común una *neuropatía óptica* característica producida por la pérdida adquirida de fibras nerviosas y, por tanto, con *pérdida de campo visual* asociada y que se produce fundamentalmente por un *nivel de presión intraocular demasiado elevado* para ese ojo en cuestión”.¹⁰ A medida que se desarrolla la enfermedad, se va produciendo una excavación de la papila y un adelgazamiento del reborde neuroretiniano o rim.

La PIO se debe considerar el factor fundamental y, el único conocido en el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad, pero sospechamos que existen factores que aún desconocemos. Para recalcar la importancia de la PIO mencionaremos dos datos: la progresión del daño al nervio óptico se puede producir a pesar de descender la presión y, en los glaucomas que conocemos como glaucomas de tensión normal, normalmente el ojo más lesionado es el de mayor presión. Por tanto, la cifra de PIO que puede producir daño glaucomatoso es muy variable y puede estar dentro del rango normal de la población general que es entre 10 y 22 mm de Hg o por encima de esta.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS.

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental por detrás de la catarata ¹¹ y, a diferencia de esta última, se caracteriza por ser irreversible. Se estima que existen en el mundo aproximadamente 66,8 millones de afectados por glaucoma de los cuales 6,7 millones presentan ceguera bilateral. Se estima en Estados Unidos que un 12% de las cegueras legales que se diagnostican anualmente se deben a glaucoma ¹².

A finales del siglo XX se desarrollaron diversos estudios epidemiológicos en el mundo que pretendieron aclarar la prevalencia de la enfermedad glaucomatosa ¹³⁻¹⁶. Dichos estudios concluyeron que la prevalencia de

glaucoma primario de ángulo abierto, que es el más frecuente en nuestro medio, en la raza caucásica oscila entre el 1% y el 2 %. En España, existen pocos estudios destacando el realizado por Alfonso Antón en una población de Segovia ¹⁷ obteniendo una prevalencia del 2,1% siendo algo mayor la incidencia en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%). Al igual que en todos los estudios, la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad estimándose que en la década de los 70 la incidencia está entre 3 y 8 veces más alta que en la década de los 40.

El otro factor que influye poderosamente en la incidencia de la enfermedad es la raza. La población negra tiene una incidencia 3 a 4 veces mayor ¹⁸ y la posibilidad de quedarse ciegos por la enfermedad es de casi el doble ¹⁹.

También conviene destacar que existen factores genéticos sin que conozcamos el mecanismo preciso de transmisión, pero una historia familiar positiva aumenta la prevalencia para los hermanos hasta el 10% ²⁰.

A la vista de todos estos datos es imposible negar la importancia socioeconómica que una enfermedad como el glaucoma tiene en el mundo, más aún cuando en muchos casos el enfermo no es consciente de que padece la enfermedad a pesar de tener afectación de campo visual. Esto viene dado sobre todo porque la agudeza visual suele ser buena hasta los estadios finales puesto que lo último que se pierde es el campo visual central. Es indudable la importancia de un diagnóstico precoz para reducir el coste personal y social de la ceguera, pero ¿estaría indicado realizar

programas de screening a la población?. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los criterios que justificarían un programa de screening serían:

- que se tratase de una problema de salud importante.
- que pueda ser reconocida precozmente, antes de que los síntomas aparezcan.
- que los métodos de screening sean apropiados y razonablemente seguros.
- que el coste del mismo sea aceptable.

Analizando la enfermedad glaucomatosa cabría decir que cumple dichos criterios pero hasta hoy no ha habido un acuerdo unánime para desarrollar un programa universalmente aceptado. Las preguntas que mayormente se hace la comunidad científica son ²¹: ¿a quienes debemos realizar el screening?, ¿quién se debe encargar de realizarlo?, ¿qué estrategias de detección han de ser empleadas?, ¿qué criterios elegimos para el diagnóstico?, y por último, ¿cuáles son los costos si fracasamos en detectar la enfermedad y la historia natural de la enfermedad continua?. Como vemos son muchas preguntas como para asegurar el valor de un programa de screening para el glaucoma.

Por otra parte, el Estudio para el Tratamiento de la Hipertensión Ocular (OHTS) demostró que una reducción de un 20% en el nivel de PIO limitaba

la progresión a glaucoma a un 4,4% mientras que los que no recibían tratamiento tenían una progresión en el 9,5% ²². ¿Justificaría esto el tratamiento de todos los Hipertensos Oculares? Parece ser que no, que la relación coste-efectividad no cumpliría los criterios para ello. No obstante, tratar a los enfermos hipertensos con factores de riesgo identificados en el propio estudio (edad avanzada, presión alta, corneas con paquimetría fina o disco con aumento de la excavación) podría sí ser una estrategia muy a tener en cuenta ²³.

2.3. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO Y PRESIÓN INTRAOCULAR.

Ya hemos comentado previamente que la PIO en un nivel no tolerable para el nervio óptico es el factor de riesgo conocido y universalmente aceptado como causa principal del daño glaucomatoso. En la mayoría de las ocasiones, el aumento de la PIO se produce por un desequilibrio entre la producción y el drenaje del humor acuoso.

El humor acuoso procede del plasma, pero a diferencia de este, carece de proteínas en condiciones fisiológicas y contiene entre 10 y 50 veces más ácido ascórbico, por lo que es ligeramente más ácido e hipertónico que el plasma.

Además de su papel en el mantenimiento de la PIO, el humor acuoso proporciona alimento y elimina las sustancias de desecho del segmento anterior del ojo dado que la cornea y el cristalino son estructuras avasculares²⁴.

El humor acuoso se produce en el epitelio no pigmentado de los procesos ciliares. Existen entre 60 y 70 procesos. Cada proceso está compuesto de un núcleo central de estroma y capilares cubierto por una doble capa de epitelio: pigmentado y no pigmentado. Existen considerables evidencias de que el humor acuoso es producido en la porción anterior de los procesos ciliares: las células no pigmentadas son metabólicamente activas y contienen un retículo endoplásmico bien desarrollado y muchas mitocondrias con una rica red capilar con numerosas fenestraciones²⁵.

El humor acuoso se produce por 3 procesos: transporte activo, ultrafiltración y difusión.

El *transporte activo ó secreción* es el mecanismo fundamental de la producción de acuoso. Implica el uso de ATPasa y de anhidrasa carbónica. Es un proceso energía-dependiente que mueve selectivamente una sustancia contra su gradiente electroquímico a través de la membrana celular. El sodio y otros iones se conducen hasta la cámara posterior. El gradiente de sodio hace que la mayoría del agua entre en el humor acuoso siguiendo este gradiente osmótico. La interrupción de este sistema puede disminuir la producción de humor acuoso y, por tanto, de la PIO.

La *ultrafiltración* consiste en el paso de materiales desde la zona de presión más alta hasta la más baja a través de las fenestraciones de los capilares. El movimiento de fluido es favorecido por la diferencia de presión hidrostática entre la presión capilar y la del fluido intersticial y obstaculizado por la diferencia entre la presión oncótica del plasma y el humor acuoso.

La *difusión* permite el movimiento de sustancias liposolubles a través de la parte lipídica de la membrana celular hasta la cámara posterior por un gradiente de concentración.

La producción normal de humor acuoso es de 2-3 $\mu\text{l}/\text{min}$ aunque disminuye con la edad y durante el sueño (aproximadamente un 45%)²⁶⁻²⁷

Muchas drogas tienen efecto en la formación del acuoso, bien estimulándola como los beta adrenérgicos y los corticoides administrados de forma sistémica o bien disminuyéndola como los alfa adrenérgicos, los beta-bloqueantes y los inhibidores de la anhidrasa carbónica los cuales, como más adelante veremos, se utilizan como tratamiento para reducir la PIO.

Aproximadamente, el 90% del humor acuoso se elimina a través de una vía que denominamos *vía convencional* y que es la red trabecular. Se trata de una vía presión dependiente, es decir, que cuando la PIO aumenta también lo hace la eliminación de acuoso por esta ruta. Posteriormente, cuando veamos las técnicas diagnósticas y, en concreto la Gonioscopia, analizaremos más detalladamente las estructuras que el humor acuoso atraviesa cuando sale por la vía convencional.

El 10% restante sale a través de otra *vía no convencional* a través del cuerpo ciliar y de la raíz del iris hacia el espacio supracoroideo. Esta vía se puede ver incrementada con medicación anticolinérgica y con los fármacos análogos de las prostaglandinas que en la actualidad son el tratamiento médico de elección en el glaucoma.

Conocido todo esto, tenemos que mencionar la Ecuación de Goldmann que nos representa de forma gráfica los factores que determinan la PIO.

$$PIO = F/C + P_v$$

Donde F es la formación de acuoso, C la facilidad de salida y P_v la medida de la presión venosa episcleral. Por tanto, la PIO se incrementaría con el aumento de la producción de acuoso y del aumento de la presión venosa episcleral y con el descenso de la facilidad de salida del acuoso.

La única PIO que se consideraría *normal*, por tanto, es la que en un ojo determinado no lleva al daño glaucomatoso con lesión de nervio óptico⁹. Desdichadamente, y a pesar de que muchos enfermos nos lo preguntan, angustiados por la *cifra*, no podemos expresarla numéricamente de forma exacta porque cada ojo responde de manera muy distinta al mismo nivel tensional. Aún así, cabe mencionar el famoso estudio poblacional de Leydhecker²⁸ en 10.000 personas en los que obtuvieron la presión intraocular de sujetos normales y la distribución seguía una curva de Gauss con PIO normal entre 15+/- 2,57mmHg.

2.4. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR.

La PIO es un valor dinámico y que se ve influenciado en mayor o menor medida por múltiples factores:

- 1) HEREDITARIOS. La PIO parece estar bajo influencia hereditaria posiblemente de manera poligénica y multifactorial ²⁹⁻³¹. Los parientes de primer grado tienden a tener PIO más elevadas ²⁰.
- 2) EDAD. A pesar de que entre 20 y 40 años la distribución de la PIO es gaussiana, a partir de los 40 años la curva empieza a desviarse hacia presiones más altas ³²⁻³³.
- 3) SEXO. Se ha reportado que las mujeres mayores de 40 años tienen presiones más elevadas que los hombres de la misma edad ³¹ aunque otros estudios no lo confirmaron ³⁴.
- 4) RAZA. No se sabe si por razones genéticas o ambientales, pero la población negra tienen PIO más altas que la raza blanca ³⁵⁻³⁶. En otro estudio ³⁷, se comprobó una alta prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en la población latina de EEUU con ancestros mejicanos comparable a los individuos de raza negra.

- 5) REFRACCIÓN. Se ha mencionado la relación entre miopía y PIO elevada y aumento de la longitud axial ³⁸⁻⁴⁰.

- 6) EJERCICIO. El esfuerzo prolongado, como correr o montar en bicicleta, reduce la PIO por la acidosis metabólica que se produce y el aumento de la osmolaridad sérica ⁴¹⁻⁴³.

- 7) CAMBIOS POSTURALES. Al pasar de sentados a posición supina, la PIO se eleva incluso hasta 6 mm Hg ⁴⁴⁻⁴⁶ y esta respuesta es aún mayor en pacientes con glaucoma ⁴⁷.

- 8) FACTORES CARDIOVASCULARES. Estudios recientes ⁴⁸⁻⁴⁹ correlacionan el riesgo de glaucoma con un descenso en las cifras de presión sanguínea sistólica y con el descenso de la presión de perfusión ocular.

- 9) DROGAS. Tanto el alcohol como la marihuana pueden disminuir la PIO de forma transitoria.

10) VARIACIONES DIURNAS. En un individuo normal, la PIO oscila a lo largo del día de 3-6 mm Hg, sin embargo en glaucomatosos se ha llegado a comprobar oscilaciones de hasta 30 mm Hg⁵⁰. La mayoría de las veces la causa consiste en fluctuaciones en la formación del acuoso. La implicación clínica de este hecho radica fundamentalmente en que la toma de PIO aislada en la consulta no sirve para identificar en la mayoría de las ocasiones los picos tensionales. Aunque la fluctuación de la PIO se ha considerado como factor predictivo independiente para la progresión del glaucoma⁵¹⁻⁵⁴, recientemente se ha publicado que la fluctuación no estaría significativamente asociada con el riesgo de desarrollar glaucoma en hipertensos oculares no tratados⁵⁵ ni influiría en la progresión del glaucoma⁵⁶. En cualquier caso son muchos estudios y, en algunos momentos con resultados contradictorios por lo que cabría preguntarse ¿todos los glaucomas son iguales?, ¿no puede tener cada nervio óptico una progresión diferente en circunstancias de presión similares pero en individuos distintos?.

2.5. ANATOMÍA DEL NERVIÓ ÓPTICO.

La cabeza del nervio óptico (CNO) puede ser dividida en 4 partes anatómicas formadas por axones (fibras nerviosas) agrupados con vasos sanguíneos y tejido de sostén glial:

- Capa superficial o Capa de Fibras Nerviosas (CFN): su límite anterior es el punto donde el nervio contacta con el vítreo y el posterior donde los axones han completado su giro de 90° en la retina y alcanzan el nivel de la coroides. Con fines clínicos, consideramos que el extremo periférico del nervio esta señalado por el límite anterior del anillo escleral. El número de axones oscila entre 770.000 y 1.700.000 pero se correlacionan con la edad, perdiéndose entre 5.000 y 5.500 fibras por año. Las fibras nasales se dirigen de forma directa al nervio óptico de forma radial y las temporales tienen una distribución arciforme desde la hemirretina superior e inferior. Las fibras centrales entrarían directamente. Este patrón topográfico es importante conocerlo porque se correlaciona con el patrón clínico de progresión del daño del campo visual glaucomatoso ⁵⁷.
- Porción Prelaminar: los axones de las células ganglionares retinianas rodeados por la retina externa, coriocapilar y coroides forman esta

porción. Se diferencia de la anterior en que la cantidad de componente astrogial es bastante mayor. Los axones dejan el ojo por el agujero escleral posterior. Oftalmoscópicamente, la superficie interna de este foramen se conoce con el nombre de *disco óptico, papila o cabeza del nervio óptico* y está rodeado por el anillo escleral peripapilar de Elschnig.

- Porción Laminar: es aquella que contiene la lámina cribosa. Se trata de una estructura lamelar, porosa con cerca de 400-500 canales a través de los cuales pasan los axones de las células ganglionares y su aporte vascular y tejido de sostén. La lámina cribosa preservaría a las fibras nerviosas del daño que pudiese producirse por cambios en el gradiente de presión entre el espacio intraocular y extraocular. Los poros más grandes estarían situados en los polos superior e inferior, por donde pasan las fibras que vemos tienen una distribución arciforme procedentes de la retina temporal. El tejido conectivo también es más fino en estos cuadrantes. Todo ello hace que sean las zonas más débiles, y por tanto, las más sensibles a los cambios de presión. Cuando la PIO se eleva, se puede producir el colapso de los axones en los poros de la lámina y el bloqueo del transporte axonal ⁵⁸ con significativo retrodesplazamiento de la lámina. El transporte axonal es fundamental para el buen funcionamiento neuronal.
- Porción Retrolaminar: está formada por fibras del nervio óptico con oligodendrocitos que forman la mielina y astrocitos que cubren las fibras mielinizadas. Los vasos se sitúan en una posición central. La mielina

hace que el diámetro del nervio óptico a este nivel sea el doble que a nivel de la lámina cribosa.

2.6. MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS DE LA NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA.

Durante muchísimo tiempo hasta hace muy poco todas las teorías etiopatogénicas sobre el glaucoma se podían agrupar en dos categorías ⁵⁹:

- Mecánicas o presión dependientes.
- Vasogénicas o por isquemia.

Pero tal vez ha sido Quigley ⁶⁰ la persona que más ha aportado a integrar todas las teorías conocidas, y para ello parte de 3 cuestiones:

- 1) ¿DÓNDE SE LESIONAN LAS CÉLULAS GANGLIONARES?. Parece ser que existe un consenso en admitir que la lámina cribosa es el sitio primario de la lesión axonal que conduce al daño glaucomatoso por alteración en el flujo axonal ortógrado y retrógrado. Posiblemente, algunas células ganglionares se lesionen antes de llegar a la lámina cribosa, en la retina interna puesto que se ha mencionado que el glutamato a nivel intravítreo puede ser tóxico⁶¹. La posibilidad de que una insuficiencia vascular a cualquier nivel pueda intervenir en la

patogénesis continúa siendo un misterio sin resolver pero se sabe que los mecanismos de autorregulación a nivel del nervio óptico están alterados en el paciente con glaucoma.

2) ¿QUÉ CÉLULAS GANGLIONARES SE LESIONAN? . En la retina humana encontramos dos tipos fundamentalmente de células ganglionares:

- las células pequeñas o parvocelulares, que son las encargadas de transmitir la agudeza y el color.
- Las células grandes o magnocelulares, que transmiten la percepción del movimiento y la visión espacial escotópica.

La proporción entre ambas es de 8:1 respectivamente. En la enfermedad glaucomatosa se produce una pérdida temprana de las magnocelulares⁶²⁻⁶³. Se desconoce si es debido a una sensibilidad especial de estas células al mecanismo de la enfermedad o, que al ser menores en cantidad, puedan manifestar antes su daño. Además, los axones de estas células atraviesan la lámina cribosa en sus sectores más vulnerables, los polos superior e inferior.

3) ¿CÓMO MUEREN LAS CÉLULAS GANGLIONARES?. Es más que probable que la apoptosis sea el mecanismo más importante de muerte celular en el glaucoma, entendiendo como tal el mecanismo genético de suicidio celular. La apoptosis puede iniciarse por la pérdida del flujo

retrogrado normal de factores de crecimiento neurotróficos ⁶⁴. La influencia de factores tóxicos como el glutamato mediado por receptores NMDA se ha podido confirmar en algunos trabajos ⁶⁵⁻⁶⁶.

3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EL ENFERMO CON GLAUCOMA.

Es evidente que el diagnóstico del Glaucoma es un apartado fundamental no solo de esta Tesis Doctoral, donde nos apoyamos en una técnica diagnóstica concreta para desarrollar el trabajo, sino en cualquier texto que se ocupe de esta enfermedad. Al ser el Glaucoma un proceso continuo, que se inicia con la muerte de las células ganglionares por apoptosis y la consiguiente pérdida de axones neuronales que dan lugar a la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina y culmina con la ceguera en sus últimos estadios, el diagnóstico precoz es necesario para un mejor manejo del enfermo. El problema de ello es que en los primeros momentos, la enfermedad es indetectable y posteriormente, hasta que se desarrolla el proceso, difícil de detectar.

Para el diagnóstico de la enfermedad contamos con numerosas pruebas. Cada una por separado es difícil que nos certifiquen el diagnóstico con

seguridad pero analizándolas en su conjunto permiten alcanzar nuestro objetivo.

3.1. TONOMETRÍA.

Previamente he comentado que la PIO elevada es el único factor de riesgo conocido que podemos tratar, por lo que conocer la PIO del paciente es clave no solo para el diagnóstico de la enfermedad sino también para el tratamiento de la misma. Conocer la PIO de partida, antes de poner ningún tratamiento, es importante para valorar la eficacia del mismo.

Existen dos métodos tonométricos principales: la Tonometría de Aplanación y la Tonometría de Indentación.

3.1.1 TONOMETRÍA DE APLANACIÓN. Es el método más utilizado en la Consulta de Oftalmología. Se basa en el principio de Imbert-Fick, que determina la fuerza necesaria para aplanar una esfera seca y de paredes delgadas, cualidades que, obviamente, no cumple el globo ocular. Goldmann modificó la fórmula de modo que el área aplanada sea de 3,06 mm de diámetro.

$$P = F/A$$

Donde P es Presión, F es fuerza y A es el área aplanada.

El Tonómetro de aplanación de Goldmann aplicado a la lámpara de hendidura es el método habitual de tomar la PIO en la consulta. Previamente se pone anestésico tópico en el ojo y se instila fluoresceína

como colorante para no infravalorar la presión; después la punta del Tonómetro se pone en contacto con la cornea con luz azul. Un prisma divide la imagen que se observa de un círculo de lágrima en dos mitades. La escala del Tonómetro se ajusta hasta las partes interiores de los dos círculos se tocan. Por último, la lectura de la escala se multiplica por diez para expresar la PIO en milímetros de mercurio (mm Hg).

La cantidad de fluoresceína influye en la reproducibilidad de la prueba. Una excesiva cantidad de fluoresceína resulta en unos semicírculos muy anchos que llevarán a sobreestimar la PIO, obteniéndose valores más elevados. Al contrario, cuando se utiliza una escasa cantidad de fluoresceína se obtienen valores de PIO más bajos, con lo que se puede subestimar la medida.

Existe un Tonómetro de Goldmann portátil que es el Tonómetro de Perkins. Es muy útil para pacientes encamados o que no puedan acercarse a la lámpara de hendidura.

La tonometría de aplanación tiene diversas ventajas, pero está influida por el grosor corneal: en ojos con corneas gruesas la PIO se sobreestima y en ojos con corneas delgadas se subestima. El Tonómetro de Goldmann es más fiable en sus medidas en ojos cuyo grosor corneal sea de 520 μ m pero la variabilidad del grosor corneal en la población es muy alta. Además, en los casos donde la cornea no es lisa o en aquellos ojos con astigmatismo elevado, la PIO también se puede ver modificada. Merece la pena detenerse a comentar que según el OHTS (Ocular Hypertension

Treatment Study) los pacientes HTO con menor espesor corneal desarrollan glaucoma con una mayor probabilidad que los sujetos con mayor espesor corneal.²² Pacientes con grosor corneal de 555 μ m o menos tienen tres veces más posibilidades de desarrollar glaucoma que los pacientes con corneas de 588 μ m o más.

También hay tonómetros que no precisan contacto con la córnea, como son el tonopen, pneumotonómetro o Tonómetro de Mackay-Marg, que utilizan aire para aplanar la córnea. Son especialmente útiles en screenings, cuando no se pueda usar anestésico, o cuando la córnea presente irregularidades o edema.

En los últimos tiempos con el auge de la cirugía refractiva y al comprobarse que la medida de la PIO con tonometría Goldmann podía modificarse con la variación del espesor corneal⁹³, han surgido nuevos tonómetros que no se dejen influir por la morfología corneal. Así, el Tonómetro de Contorno Dinámico (TCD) obtiene medidas de la PIO independientemente de las propiedades corneales.⁹⁴⁻⁹⁶ En un estudio con 228 ojos sanos, comparando las medidas de la PIO obtenidas mediante tonometría de aplanación y TCD, se objetivó que las medidas con TCD fueron mayores a las realizadas con Goldmann. La medida de la TCD no se dejó influir de forma significativa por el espesor corneal, la curvatura corneal, astigmatismo, profundidad de la cámara anterior y longitud axial.

3.1.2 TONOMETRÍA DE INDENTACIÓN. Es una tonometría que no se usa en la consulta diaria y que se ha utilizado más en quirófano, en cirugías retinianas. Está afectada por variaciones de la rigidez ocular y es menos precisa que la tonometría de aplanación. El Tonómetro utilizado es el Tonómetro de Schiotz que emplea un embolo pesado que puede ser de diferente peso para indentar la cornea con el paciente en posición supina. Posteriormente el valor encontrado en la escala hay que reconvertirlo a mm Hg con la ayuda de una tabla.

3.2. TONOGRAFÍA.

La tonografía es un método empleado para cuantificar la eliminación de humor acuoso. Antiguamente, se usaba en la clínica para determinar si una PIO elevada era secundaria a un exceso de producción de humor acuoso o a un defecto en la eliminación del mismo. Hoy en día, es una técnica que solo se utiliza en investigación.

3.3. GONIOSCOPIA.

Se trata de una técnica diagnóstica esencial. Nos permite la exploración de las estructuras del ángulo de la cámara anterior. El primero en descubrir las estructuras angulares fue el oftalmólogo griego Alexio Trantas en 1907, utilizando un oftalmoscopio directo mientras indentaba la esclera con sus dedos.⁹⁷ La introducción de la lámpara de hendidura por Zeiss es aprovechado por Koepe en 1919 para explorar el ángulo con una lente diseñada por el mismo que permitía la exploración de los sectores nasales y temporales.

Otto Barkan en 1937 es el primero en realizar la gonioscopia directa. La gonioscopia indirecta fue desarrollada con la aparición de la lente de Goldmann en 1938.

En condiciones normales, los rayos de luz que provengan del ángulo no pueden ser observados desde el exterior ya que sufren el proceso de “reflexión interna” en la cornea. Ello se debe a que cuando un rayo de luz pasa de un medio de alto índice de refracción a otro de índice más bajo sufre un cambio en su dirección. Por tanto, la única manera de observar un ángulo es colocar una lente de contacto sobre el ojo, cambiando el ángulo de incidencia de la luz proveniente del ángulo al pasar de la cornea al aire.

Existen dos métodos de Gonioscopia:

3.3.1 GONIOSCOPIA DIRECTA. Es la técnica que permite la observación directa del ángulo al proporcionar una imagen sin la necesidad de espejos. La lente más utilizada es la Lente de Koeppe de 50 Dioptrías que se coloca con el paciente acostado utilizando una solución salina para llenar el hueco entre la lente y la cornea. El examinador se asoma al ángulo a través de un microscopio binocular portátil. Se utiliza sobre todo en procedimientos quirúrgicos como la Goniotomía en la cirugía del Glaucoma Congénito.

3.3.2 GONIOSCOPIA INDIRECTA. Es la más utilizada en la clínica. Utiliza lentes que disponen de espejos en su interior para permitir la observación de las estructuras intraoculares. Existen dos grandes tipos de lentes de Gonioscopia Indirecta:

- De apoyo escleral o de gran superficie: destaca la Lente de Goldmann de uno o de tres espejos. Se acopla a la cornea mediante un líquido viscoso de metilcelulosa. Tiende a estrechar el ángulo artificialmente a nada que hagamos presión con ella sobre la cornea porque al apoyarse sobre la esclera indentamos y aumentamos la presión en la cámara vítrea lo que empuja la periferia del iris y el cristalino hacia delante.
- De apoyo corneal o de pequeña superficie: las Lentes de Zeiss, Posner y Sussmann poseen cuatro espejos cada una, que colocadas con la inclinación adecuada nos permite la visualización simultánea, sin tener que girar la lente, de casi los 360° del ángulo de la cámara anterior. El

hueco entre la lente y la cornea se llena con la lágrima o con anestésico tópico. A diferencia de las anteriores, al empujar la lente podemos aumentar la amplitud del ángulo.

Al realizar la Gonioscopia es imprescindible que el paciente esté mirando con el ojo a explorar al frente, de manera que la cornea aparezca centrada en la base de la lente⁷⁷.

Las estructuras del ángulo de la cámara anterior desde la cornea hacia el iris son:

- **LÍNEA DE SCHWALBE:** se trata de una marca de coloración blanquecina que hace protusión hacia la cámara anterior. Constituye el límite anterior de la malla trabecular y sería la continuación de la membrana de Descemet.
- **MALLA TRABECULAR:** se dispone entre la Línea de Schwalbe y el espolón escleral. Aumenta su pigmentación con la edad por lo que en niños puede ser difícil de localizar. Su porción posterior, que es la filtrante, es la más pigmentada y se dispone sobre el Canal de Schlemm.
- **ESPOLÓN ESCLERAL:** como su nombre indica, constituye una parte de tejido escleral contenido en el ángulo. Tiene una coloración blanco amarillenta y puede verse afectada por la altura de la inserción del iris y por los procesos ciliares. Dada su coloración blanquecina y su ubicación entre dos estructuras pigmentadas como son la malla trabecular y la banda ciliar, es la estructura angular posiblemente más sencilla de identificar con gonioscopia.

- **BANDA CILIAR:** es la única parte del cuerpo ciliar visible a través de gonioscopia. Tiene una coloración variable dependiendo de la coloración del iris de cada persona al igual que su amplitud. Es más ancha en miopes y afáquicos y más estrecha en hipermétropes y cuando existe una inserción alta del iris. En un mismo sujeto suele ser bastante simétrica y, cuando no lo es, nos tiene que orientar a patología en el ojo de mayor amplitud como en los casos de recesión angular, Ciclodíalisis y miopía magna unilateral.

La amplitud del ángulo se puede clasificar siguiendo diversos métodos. En nuestro medio, la clasificación propugnada por Shaffer en 1960 es la más empleada por ser la más práctica. Se basa en la visualización de las estructuras angulares como medida indirecta de la amplitud angular. Así, a más estructuras visibles, mayor amplitud angular. Si podemos observar todas las estructuras angulares hasta la banda ciliar hablaríamos de un ángulo con gran amplitud o grado IV. Si la estructura más extrema que podemos distinguir es el espolón escleral se trataría de un ángulo grado III. Si tan solo podemos visualizar la Línea de Schwalbe y la malla trabecular estamos ante un grado II. Si solo vemos Línea de Schwalbe sería grado I, y si no apreciamos ninguna estructura grado 0 o Ángulo Cerrado.

Una estimación grosera de la amplitud angular se puede realizar en la lámpara de hendidura con el método de Van Eric. El examinador coloca un haz de luz de hendidura estrecha perpendicular a la parte más

periférica de la cornea. Se gradúa la profundidad de la cámara anterior en comparación con el grosor del haz corneal: si la cámara anterior es más gruesa que la cornea, el ángulo sería muy abierto (grado IV), pero si la cámara anterior es más estrecha el ángulo sería más estrecho cuanto más lo fuera la cámara anterior.

3.4. PAQUIMETRÍA.

Se denomina paquimetría al conjunto de técnicas destinadas a la medida del grosor de la córnea. Aunque existían estudios que daban importancia al valor del espesor corneal central como variable capaz de influenciar el valor de medida de la PIO⁹³, no es hasta la aparición de los resultados del OHTS (Ocular Hypertension Study)²², donde adquiere una gran importancia hasta el punto de ser considerada imprescindible en el manejo de la hipertensión ocular.⁶⁷

Hay estudios que muestran que la medida del espesor corneal central tiene un efecto significativo en el manejo clínico de los pacientes con glaucoma o sospechosos de padecerlo.⁹⁸ El valor del espesor corneal central fue significativamente más grueso en los pacientes hipertensos oculares respecto a los glaucomas o a los individuos sanos⁹⁹ medido con reflectometría óptica de baja coherencia, método que se considera el más preciso para medir el espesor corneal central. En estos estudios⁹⁹⁻¹⁰⁴ no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas en cuanto a los valores de espesor corneal central en los diferentes subtipos de glaucoma estudiados: glaucoma normotensional, pseudoexfoliativo y primario de ángulo abierto. No obstante hay que destacar que la muestra de pacientes era pequeña. Por otro lado, en un estudio retrospectivo realizado en 88 pacientes con diferentes tipos de glaucoma¹⁰⁰, el espesor corneal central fue significativamente menor en pacientes que presentaban una progresión en el defecto campimétrico respecto a los que no presentaban progresión. Por otro lado hay indicios de que el espesor corneal central disminuye con la edad; así se vio en un estudio con población hispana¹⁰¹, o en la raza negra donde se observó un espesor mayor en jóvenes.¹⁰² Sin embargo en un estudio realizado en Japón con 1317 ojos se vio que sólo en los hombres había una relación inversa entre el espesor corneal central y la edad.¹⁰³

Incluso recientemente se ha publicado¹⁰⁵ que el grosor corneal podría influir en la eficacia hipotensora de la medicación tópica ocular produciendo un menor descenso tensional en los pacientes con corneas más gruesas.

3.5. PRUEBAS FUNCIONALES.

Aunque mencionaremos otras empezamos con la prueba más empleada en la Clínica tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad: la Perimetría o Campimetría.

3.5.1. PERIMETRÍA

La perimetría^{10,24,106,107} es la técnica que utilizamos para cuantificar el campo visual de un paciente. Resulta útil tanto en el diagnóstico del glaucoma como en el seguimiento del paciente a la hora de determinar progresión. Se trata de la prueba funcional más extendida y de mayor valor para el diagnóstico de la enfermedad pues nos indica la función de las fibras nerviosas. El *campo visual* se define como el área de visión que es percibida por un ojo cuando se encuentra en estado de fijación. Traquair propuso el concepto de “*una isla de visión rodeada por un mar de oscuridad*”. La visión del paciente es más sensible en la fóvea y disminuye a medida que nos alejamos hacia la periferia. La mancha ciega sería un pozo profundo en esta isla; se trata de un defecto absoluto del campo visual provocado por la papila óptica.

Los primeros conocimientos de exploración del campo visual (CV) datan del siglo V a.C, donde Hipócrates describe las primeras Hemianopsias.

Resulta muy interesante, desde el punto de vista histórico-religioso, que en la Historia de David contra Goliat, David posiblemente conocía que Goliat tenía reducido su CV por un adenoma pituitario que le ocasionaba un gigantismo. Este conocimiento permitió a David salvar su vida.

Ptolomeo, en el 150 d.C es el primero conocido que usa un instrumento para explorar el CV. Por razones que desconocemos, él pensaba que la amplitud del CV normal era igual a la de un ángulo recto.

El CV normal, sin embargo, tiene una amplitud máxima de 60° superiores, entre 70 y 75° inferiores, 60° en el lado nasal y entre 100 y 110° en el lado temporal. La mancha ciega se sitúa aproximadamente a 15° temporal hacia el punto de fijación. Con la edad, el campo visual normalmente disminuye su amplitud.

Antes de empezar a explicar las técnicas perimétricas y los defectos típicos de campo visual en las enfermedades del nervio óptico, conviene familiarizarnos con algunos términos empleados cuando hablamos de campo visual:

- **Fijación:** es la parte de CV que se corresponde con la fóvea central. También nos referimos como *fijación* a la hora de valorar el grado de colaboración del paciente para mantener sus ojos dirigidos al centro del aparato. Si la fijación no es buena, los resultados de la prueba pueden ser engañosos y poco valorables.

- **Campo Central:** es la porción del CV dentro de los 30° de la fijación.
- **Área de Bjerrum:** porción arqueada del CV central que se extiende desde la mancha ciega por encima y por debajo de la fijación y termina en el rafe nasal horizontal.
- **Escotoma:** es un defecto de CV por descenso de la sensibilidad retiniana. Puede ser **absoluto**, si el enfermo no ve nada, o **relativo** si el enfermo ve algo pero con sensibilidad reducida.
- **Umbral:** para un punto determinado de la retina, es la intensidad del estímulo que es percibido el 50% de las veces que es presentado.
- **Sensibilidad:** capacidad de la retina para detectar un estímulo luminoso. Se mide en Decibelios (dB). Crece en progresión logarítmica. Cuanto más grande sea el valor de la sensibilidad en un punto retiniano, menor es la luminosidad que enviada por el aparato es capaz de ser detectada por el individuo. El valor de 0 dB, significa que el individuo en un punto retiniano determinado, no es capaz de detectar el estímulo de máxima intensidad enviado por el aparato.

Para cuantificar el CV existen muchas técnicas disponibles, pero para ser útil en el glaucoma la prueba debe ser no solo sensible sino también reproducible. Existen dos técnicas principales: la perimetría cinética manual y la perimetría estática automatizada de umbral.

3.5.1.1. PERIMETRÍA CINÉTICA MANUAL.

Con esta técnica se presenta el estímulo al paciente desde la periferia hasta la fijación señalando el punto donde primero lo percibe en los 360° del campo de visión. El explorador puede trazar una línea que une todos los puntos explorados con el mismo estímulo: se forma una **isóptera**. En este tipo de perimetría, el explorador puede cambiar tanto el tamaño como la intensidad del estímulo durante la prueba. Cuando se detecta un escotoma, se puede definir mejor situando el estímulo en el propio escotoma y moviéndolo desde dentro del escotoma hacia fuera, señalando donde se empieza a ver en varias direcciones hasta que los extremos del escotoma son definidos.

Con estímulos brillantes y grandes se puede explorar todo el campo de visión pero con estímulos más pequeños y oscuros solo nos permite explorar la fóvea. El perímetro más utilizado es el Perímetro de Goldmann que dispone de una gran cantidad de tamaños e intensidades de estímulo.

Las principales ventajas de este tipo de perimetría es que es más cómoda para el paciente, su curva de aprendizaje es menor y es preferible para pacientes con patología terminal o con lesiones muy periféricas dentro del CV.

Como desventajas, requiere perimetristas altamente cualificados y entrenados, no es reproducible entre centros, no proporciona datos

numéricos para comparar al paciente con los datos normativos ni tampoco para comparar entre exámenes del mismo paciente.

3.5.1.2. PERIMETRÍA ESTÁTICA AUTOMATIZADA DE UMBRAL.

Se ha convertido en la técnica más empleada en la clínica para la exploración del CV. Resulta más sensible que la perimetría cinética sobre todo en los defectos leves de campo, dispone de distintas estrategia de exploración que se pueden adecuar a cada paciente dependiendo de sus circunstancias, es altamente precisa y reproducible, dispone de datos numéricos que permiten la interpretación estadística y la comparación con normales y, por último, requiere menos entrenamiento y habilidad del perimetrista.

Por el contrario, como desventajas hay que resaltar que para los pacientes es más desafiante y, a veces, frustrante, tiene una curva de aprendizaje prolongada que hace que muchas veces los primeros CV no sean valorables y en zonas de pérdida visual entre moderada y grave tiene una variabilidad entre exámenes más alta.

En la perimetría estática, el tamaño del estímulo permanece constante durante toda la prueba. Solo se varía la intensidad del estímulo para evaluar el umbral de cada punto analizado.

Existen dos tipos principales de perímetros automatizados: Humphrey y Octopus.

El perímetro automatizado mide la capacidad del ojo para detectar la diferencia de contraste entre el estímulo diana y la luminosidad de la pantalla de fondo. La equivalencia de los valores de luminosidad (asb) respecto a los de sensibilidad (dB) es diferente en el modelo Octopus y en el Humphrey. En esta Tesis Doctoral nos referiremos siempre a Humphrey, no solo por ser la técnica que empleo en la Consulta sino por ser el Campímetro más universalmente utilizado.

Existen distintas estrategias de medida de CV con Humphrey:

- **Estrategia Umbral.** Es la estrategia más precisa para localizar y graduar la severidad del defecto campimétrico. También es la más apropiada para el seguimiento del enfermo glaucomatoso. El Campímetro dispone de una base de datos normalizada recogida de muchos individuos normales de distintas edades. Cada punto retiniano tiene una sensibilidad normal determinada estadísticamente y expresada en dB para un tamaño de estímulo, una intensidad de luz de fondo y una edad concreta. Esta sensibilidad no es la misma de paciente a paciente o incluso, en el mismo paciente de test a test. Los valores de umbral se determinan presentando un estímulo a un punto ligeramente más brillante que el umbral esperado. Para cada estimulación, la luz se presenta durante 0,2 segundos. Si el estímulo se ve, el perímetro volverá posteriormente y proyectará una luz más débil en 4 dB hasta que el estímulo deja de verse. Una vez cruzado el umbral, el estímulo se incrementa de 2 en 2 dB hasta que se cruza otra vez el umbral. Si el

estímulo no se viera inicialmente, la intensidad del estímulo se incrementa en 4 dB cada vez hasta que el estímulo es percibido; posteriormente se reduce de 2 en 2 dB para determinar el umbral definitivo. Durante la prueba, no se está examinando continuamente el mismo punto, sino que se analizan otros puntos de forma consecutiva volviendo al mismo punto con un estímulo más brillante o más débil. Esto impide que el paciente cambie la fijación hacia la zona que se está estudiando.

Existen tres tipos de estrategia umbral: Umbral Completo, Umbral Completo con datos previos y Umbral con estrategia rápida.

En Umbral Completo se emplea el umbral determinado en 4 puntos concretos que inician el examen y, a través de la sensibilidad de dichos puntos se determina el umbral de los puntos vecinos y, así, sucesivamente. En la prueba clásica "30-2" determina de forma rápida la sensibilidad de 76 puntos en los 30º centrales de visión.

En Umbral Completo con datos previos se realiza igual pero se inicia con una luz 2dB más brillante que el umbral determinado en el examen previo del paciente.

En la Estrategia rápida de Umbral se realiza el examen a partir de los datos previos pero siempre con intensidades de 2dB más brillantes que los valores previos. Solo los puntos que tienen menos sensibilidad que en el test previo son evaluados.

En un intento de conseguir acortar el tiempo de examen manteniendo una buena sensibilidad y reproducibilidad se ha desarrollado una estrategia denominada SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm). Consiste en presentar inicialmente una intensidad de estímulo que es la que tiene más posibilidades de ser vista en un individuo de la misma edad. Dependiendo de la respuesta al primer estímulo, las intensidades siguientes son modificadas en los puntos vecinos. Reduce el tiempo del test a la mitad sin perder sensibilidad. En los Campímetros Octopus existe una estrategia similar que es la estrategia TOP (Tendency-Oriented Perimeter).

- **Estrategia Screening.** Son estrategias que destacan por la rapidez con la que se desarrolla la prueba. No aportan una información tan precisa como las estrategias de umbral por lo que no permiten detectar defectos incipientes o difusos. Existen varios tipos:

- Estrategia Relacionada con el Umbral: se proyectan estímulos entre 2 y 6dB más brillantes que los esperados para ese punto retiniano determinado y se anotan los resultados como visto o no visto.
- Estrategia Tres Zonas: los puntos son recogidos como vistos, defecto relativo, o defecto absoluto. Si el punto no es visto inicialmente con el estímulo inicial que es igual que el relacionado con el umbral, el aparato le manda la mayor intensidad posible: si el punto es visto se califica como defecto relativo. Si no es percibido, como defecto absoluto.

En un intento por mejorar el diagnóstico precoz del Glaucoma se siguen diseñando nuevas pruebas que nos ayuden en este objetivo. Entre ellas destacaremos las siguientes, a pesar de que algunas de ellas se utilizan poco en clínica:

- **Perimetría azul-amarillo o SWAP (Short-Wavelength Automated Perimetry).** En esta técnica el estímulo enviado no es blanco sino que es azul y el fondo es de color amarillo. El tamaño se corresponde con un estímulo V de Goldmann. Permite aislar a los conos sensibles a la luz azul. Detecta defectos más precozmente que la perimetría clásica blanco-blanco, pero puede verse dificultada por la presencia de catarata, sobre todo las subcapsulares posteriores, y el tiempo de examen es mayor.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹
- **Tecnología de Doble-Frecuencia (FDT).** Emplea un estímulo consistente en una serie de bandas blancas y negras alternativas con muy baja frecuencia espacial pero muy alta frecuencia temporal óptimo para estimular a las células ganglionares tipo M, que son las de los axones más largos y de más rápida conducción. Detectan el movimiento y un subgrupo dentro de ellas tienen respuesta no lineal al contraste. Se cree que son muy sensibles para detectar daño glaucomatoso. Examina 17 áreas dentro de los 20º centrales del CV. Puede utilizar estrategias de umbral y de screening. Tarda aproximadamente 6 minutos en completar el estudio.¹¹⁰

- **Perimetría de resolución de alto paso o “High pass resolution perimetry” (HRP).** Se trata de una técnica que usa un estímulo visual en forma de anillo con un centro luminoso rodeado por un anillo de oscuridad, proyectado por un sistema de video.¹¹¹ El tamaño del estímulo se cambia para detectar el mínimo tamaño del anillo (umbral) que es capaz de ser detectado en diferentes localizaciones del CV. Es capaz de detectar la progresión del daño en sujetos glaucomatosos hasta 18 meses antes de media que la perimetría convencional.¹¹² El tiempo de realización de la prueba es de unos 5 minutos por ojo.
- **Perimetría “flicker” o de destellos.** La detección de un estímulo que se presenta como un destello rápido se cree mediada por la vía magnocelular. Se cree que es una técnica más sensible que la perimetría convencional.¹¹³ Existen varios métodos de medida de un estímulo de destello pero sólo uno está comercializado. En concreto, se basa en la presentación de un estímulo luminoso de una luminosidad determinada que se proyecta con una frecuencia. Se trata de buscar la luminosidad mínima necesaria para detectar destellos.¹¹⁴ El tiempo de realización de la prueba es similar al empleado en un test de umbral completo con perimetría convencional y la variabilidad intra e interindividual parece buena.

3.5.1.3. DEFECTOS CAMPIMÉTRICOS EN GLAUCOMA.

- **Depresión Generalizada.** Puede tratarse de un signo temprano de glaucoma pero no es nada específico de la enfermedad y puede verse en miopes, afáquicos y otros procesos que ocasionan opacidad de medios como la catarata. Los perímetros automatizados emplean un índice denominado MD (Defecto Medio) para representar esta pérdida de sensibilidad,
- **Escalón Nasal.** La porción nasal del CV es frecuentemente la primera que se ve afectada por la enfermedad glaucomatosa y los defectos pueden persistir hasta el final¹¹⁵. El escalón nasal es una depresión relativa de la sensibilidad de un hemisferio comparado con el otro a nivel del rafe horizontal por afectación asimétrica de las fibras nerviosas temporales.
- **Escalón Temporal.** Más que un hallazgo precoz, suele encontrarse en etapas tardías¹¹⁶. Es un defecto en forma de cuña que se extiende desde la mancha ciega hacia el cuadrante temporal. Representa la lesión de las fibras nasales y no respeta la línea media.
- **Aumento de la Mancha Ciega.** Es un cambio no específico que puede ocurrir en pacientes sin glaucoma. Si el aumento tiene forma arqueada se denomina *escotoma de Seidel* y puede ser representado en glaucomas iniciales.

- **Escotoma Paracentral.** Se trata de defectos pequeños, que no contactan con la mancha ciega y que se han encontrado hasta en el 20% de los campos glaucomatosos¹¹⁷. Si el glaucoma progresa, los defectos aumentan, se profundizan y pueden juntarse para formar un **defecto arciforme o arqueado**. Como la distancia entre los puntos examinados con perimetría estática suele ser de 6º, escotomas más pequeños se pueden perder y no ser localizados en el examen campimétrico.
- **Escotoma Arciforme o de Bjerrum.** Representa un defecto completo de un haz de fibras nerviosas. El escotoma se inicia en la mancha ciega, rodea de forma arqueada la fijación y termina en el rafe horizontal en el lado nasal. En las últimas etapas, puede completarse ocasionando un defecto verdaderamente altitudinal.
- **Islote Central y Temporal.** Constituyen los defectos campimétricos del glaucoma en sus estadios finales, donde solo el haz papilomacular y algunas fibras nasales se mantienen. El islote central puede ocasionar una amenaza para la fijación si solo la mitad de las fibras del haz papilomacular permanecen.

3.5.2.DEFECTO PUPILAR AFERENTE O REFLEJO DE MARCUS-GUNN.

La motilidad ocular intrínseca nos permite por medio del estudio de la función pupilar como funciona la vía visual. Se estudia por medio del test de Levatin o luz balanceante. Es una prueba muy sensible que halla lesiones nerviosas incluso en pacientes con buena agudeza visual y estudio campimétrico normal.

Por medio del estudio de MOI, podemos conocer la asimetría funcional del nervio óptico. Observaremos defecto pupilar aferente al examinar los reflejos pupilares en neuropatías ópticas unilaterales y, en aquellas en las que hay afectación bilateral asimétrica. La cuantificación del defecto puede llevarse a cabo por medio de filtros. La neutralización del defecto con filtros se estudia en unidades logarítmicas de atenuación que nos permiten conocer el grado de defecto del mismo y, lo que es más importante conocer cambios en la evolución. Al ser el Glaucoma una enfermedad bilateral y, casi siempre asimétrica, resulta una neuropatía óptica muy sensible a esta prueba sencilla de realizar.

3.5.3 PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS.¹¹⁸⁻¹²²

Son menos utilizadas en la práctica diaria. Aunque en el diagnóstico de glaucoma se han registrado alteraciones en los **Potenciales Evocados Visuales (PEV)**, la técnica que más expectación ha creado es el **Pattern Electoretinograma (PERG)** que se genera con una estimulación morfoscóptica que registra la actividad de células ganglionares y axones. El estímulo consiste en un monitor de barras o damero acromático que alterna cuadros luminosos y oscuros produciendo una actividad ganglionar estimulada por el contraste.

La respuesta obtenida consiste en un componente positivo (P50) a 50 msg precedido normalmente por una pequeña deflexión negativa (N35) y seguido de un potencial negativo a 95 msg (N95). Es este último componente, la amplitud de N95 el que se encuentra reducido en el glaucoma y hasta en un 90% de hipertensos oculares. Distintos estudios longitudinales¹²³⁻¹²⁴ han corroborado que hipertensos oculares que en un futuro desarrollaron defectos en sus campimetrías, presentaban un PERG anormal 2 años antes. De ahí que la técnica pueda tener una gran utilidad para el diagnóstico precoz del glaucoma y para monitorizar la progresión¹³⁶.

3.5.4 VISIÓN CROMÁTICA.

Es uno de los elementos característicos de las lesiones del nervio óptico. Nos proporciona información del daño de fibras nerviosas incluso con agudezas visuales poco alteradas. En patología glaucomatosa es característica la desaturación de colores en comparación interocular.

3.6 PRUEBAS ESTRUCTURALES.

El Glaucoma es una enfermedad que se caracteriza por *cambios estructurales* a nivel del Nervio Óptico y de la Capa de Fibras Nerviosas Retinianas y por *cambios funcionales* que se manifiestan especialmente por la pérdida de campo visual que hemos descrito previamente. Empleando pruebas diagnósticas tanto estructurales como funcionales puede mejorar la detección precoz de esta enfermedad puesto que, como se ha demostrado en recientes ensayos clínicos randomizados^{70,124}, en ocasiones la enfermedad se manifiesta primero con daños estructurales pero en otras se detecta primero el daño funcional. La detección de ambos depende de numerosos factores¹²⁵:

- Factores del propio paciente: demográficos y sobre todo clínicos. Por ejemplo, un daño estructural puede ser más difícil de detectar en un disco pequeño que en uno grande.
- El Tipo y Estadio de la enfermedad. Por ejemplo, el cambio en el daño estructural puede ser más difícil de detectar en ojos con avanzado glaucoma que en ojos con glaucoma en fase temprana.
- Los Instrumentos utilizados para el diagnóstico.
- La Frecuencia del examen: cuanto más frecuente son los test diagnósticos más posibilidades de detectar cambio tempranamente.
- Los requerimientos en la escala de medición del cambio y su reproducibilidad.

Los cambios estructurales más clínicamente reconocibles incluyen el adelgazamiento localizado o generalizado del anillo neuroretiniano, la profundización de la excavación fisiológica del nervio óptico, la presencia de hemorragias a nivel del disco óptico, el incremento de la atrofia peripapilar y la pérdida de fibras nerviosas detectable con varias técnicas de imagen. Las nuevas técnicas que posteriormente desarrollaremos son capaces de documentar y cuantificar estos cambios, lo que permite una valoración objetiva y reproducible del daño, a diferencia de las pruebas campimétricas que aportan una gran subjetividad en su realización. La cuantificación del daño puede conducirnos a importantes decisiones clínicas sobre todo en lo referente al tratamiento.

Las principales técnicas de exploración diagnóstica que permiten apreciar el cambio de la imagen normal de la capa de fibras y del disco óptico, es decir, que nos ayudan a evaluar el daño estructural son las siguientes:

3.6.1 OFTALMOSCOPIA DIRECTA.

A pesar de la aparición de las nuevas técnicas de imagen computarizadas para la evaluación del nervio óptico, la Oftalmoscopia Directa permanece siendo un método esencial en la rutina clínica del que dispone todo Oftalmólogo aún no siendo glaucomatólogo. Su principal desventaja es la subjetividad del explorador en la observación del daño¹²⁶⁻¹²⁷ y la incapacidad de recoger gráficamente la imagen salvo con dibujos del propio Oftalmólogo, lo que a veces es francamente admirable. En los últimos estadios, la Oftalmoscopia aporta pocos beneficios pero en estadios precoces aporta mucho más, generalmente, que las perimetrías. La forma de la excavación, su progresión y otras características como la presencia de atrofia peripapilar permite hacer una clasificación morfológica del Glaucoma como señalamos en su momento.

En la exploración del disco con Oftalmoscopia Directa se presta especial atención a las siguientes características:

- Definir el Anillo Neurorretiniano poniendo especial atención a la existencia de defectos del mismo, muescas o “notch” sobre todo a nivel de los polos superior e inferior. Normalmente el anillo neurorretiniano es más grueso a nivel del polo inferior del disco, seguido del polo superior, nasal y temporal. Cualquier alteración de esta graduación es sospechosa de Glaucoma.
- El Tamaño del disco óptico: la media del tamaño del disco en la raza caucásica es de 2,1 a 2,8 mm², siendo mayor en los individuos de raza negra. Es independiente de la edad desde la primera década de vida. El tamaño del disco es importante a la hora de evaluar la excavación, pues discos grandes tienen excavaciones grandes y discos pequeños excavaciones pequeñas. Normalmente, los hipermétropes altos, por encima de 5 dioptrías muestran discos más pequeños y los altos miopes discos más grandes. Los macrodiscos, con áreas mayores de 4,2 mm², pueden ser primarios o secundarios¹²⁸⁻¹²⁹: bien hereditarios o secundarios a una miopía progresiva o a un glaucoma congénito no controlado.
- La Forma del disco óptico: el disco normal tiene una forma ovalada con un diámetro vertical 7-10% mayor que el horizontal. La forma solo se correlaciona con el astigmatismo corneal.
- Apreciar el Color del Anillo, distinguiendo entre palidez y excavación. Cuando la palidez supera la excavación es posible que la existencia de una Neuropatía Óptica No Glaucomatosa esté presente.

- Valorar el Curso de los Vasos Sanguíneos, que nos ayudan en la evaluación de la excavación. La observación de vasos denudados (que han perdido su sostén neuronal) o “en bayoneta” hace sospechar una excavación patológica.
- Evaluar la lámina cribosa y la visibilidad de sus poros.
- Apreciar hemorragias en el interior del disco, que normalmente son signo de isquemia y precedente de la aparición de una muesca en el anillo neuroretiniano. Aparecen más frecuentemente en el Glaucoma de Tensión Normal y son signo de progresión.
- Evaluar la Atrofia Coroidea Peripapilar, que en ocasiones acompaña a un disco óptico que progresa en su daño glaucomatoso. Oftalmoscópicamente, existe una zona más periférica denominada *zona alfa* que se caracteriza por una hipo e hiperpigmentación irregular con adelgazamiento de la coriorretina a ese nivel y una *zona beta* más próxima al disco que deja ver a la esclera y a los grandes vasos coroideos. Cuando la zona beta rodea completamente el disco se denomina *halo glaucomatoso*. Aunque no hay acuerdo en la relación PIO/atrofia peripapilar, otros han asociado la presencia de una pronunciada atrofia peripapilar con dos subtipos de glaucoma: el Glaucoma de Presión Normal¹³⁰ y el Glaucoma Primario de Angulo Abierto Esclerótico Senil¹³¹.

Son varios los trabajos²⁵⁶⁻²⁵⁹ que hemos encontrado en nuestra revisión bibliográfica que manifiestan un gran componente genético en la forma y tamaño del nervio óptico y, por tanto, en el cociente copa/disco entre hermanos muy por encima de los niveles de PIO. Así, hermanos de enfermos glaucomatosos tienen mayor PIO y mayor excavación papilar que hermanos de pacientes no glaucomatosos²⁵⁹.

3.6.2 TÉCNICAS OFTALMOSCÓPICAS BINOCULARES.

Los sistemas binoculares proporcionan las ventajas de la estereopsis pero están limitados por el tamaño pupilar y la transparencia de los medios así como por la magnificación que producen y su repercusión en la evaluación de la profundidad de la excavación. Destacan:

- **Oftalmoscopia Indirecta:** bien con binocular o en la lámpara de hendidura. Produce una imagen invertida. La profundidad de la excavación con estos métodos es exagerada por la magnificación lateral. Cuánto más bajo es el poder de la lente empleada mayor es la aparente profundidad de la copa.
- **Sistema de lentes de contacto:** proporcionan una imagen virtual, cercana a la real. Las lentes más utilizadas son la Lente de Goldmann o la de Zeiss. Requieren una dilatación pupilar y contacto con la cornea.
- **Sistema de Lente de Hruby:** es una lente acoplada a la lámpara de hendidura que proporciona una imagen virtual. La lente de Hruby es de –

55 dioptrías y se debe situar enfrente de la cornea del paciente con la pupila dilatada.

3.6.3 ESTUDIO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.

Se trata de una prueba de diagnóstico precoz ya que los defectos en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) preceden entre uno y seis años a la aparición de los defectos campimétricos con perimetría estándar. La retina del ojo humano tiene alrededor de un millón de células ganglionares y sus axones siguen un trayecto superficial, tanto más cuanto más próximos se encuentran al disco, dirigiéndose hacia la papila formando la CFNR. Su grosor máximo es de 0,4-0,5 mm y se adelgaza con la edad¹³⁴. El aspecto de esta capa es de unas estriaciones lineales brillantes, que representan los haces nerviosos, alternando con unas estrías oscuras que corresponden a los procesos de las células de Muller.

Los primeros trabajos de fotografía de fondo de ojo con luz monocromática datan de 1913. A lo largo de los años, las técnicas han ido mejorando sensiblemente llegando a observarse detalles que nos cuestan mucho apreciar con el mejor Oftalmoscopio. En 1965, Behrendt

y Wilson demostraron que frente a la fotografía en color, la de blanco y negro ayudada por filtros podía añadir una nueva dimensión al estudio del fondo de ojo¹³². En 1968 Mizuno realiza fotografías del fondo ocular con luz monocromática verde y en 1973, Hoyt¹³³ publica un estudio sobre las alteraciones en la CFNR en el enfermo de glaucoma. En 1977, Sommer y colaboradores¹³⁵ realizan el primer estudio prospectivo de los defectos de CFNR en los hipertensos oculares evolucionados a glaucoma, demostrando que el estudio de CFNR es una técnica de gran valor en el diagnóstico precoz. En la actualidad, se emplean el filtro verde o azul dependiendo del grado de esclerosis cristalina¹³².

Los patrones en la visualización de la CFNR alterada son los siguientes:

- **Atrofia Difusa o Defecto Difuso:** cuando existe una atenuación generalizada que puede llegar a ser total en casos graves. La falta de fibras permite la visualización de los vasos retinianos con gran nitidez.
- **Defectos Focales:** que pueden ser **en hendidura** o **en sector**. Los primeros son defectos de pequeña anchura y, que partiendo de la papila óptica, adoptan una distribución arciforme con leve ampliación en abanico a medida que se aleja de la papila. En sector son defectos más anchos con distribución arciforme amplia, llegando a la pérdida total de fibras en su espesor.
- **Defectos mixtos:** mezcla de focales y difusos.

Existen una serie de *Pseudodefectos* que deben interpretarse bien: los llamados “Pseudodefectos en hendidura” que aparecen a distancia de la

papila, a dos diámetros papilares y que representan una distribución normal de las fibras nerviosas en zonas de retina en donde, al ser menor la aglomeración de fibras, permite una dispersión mayor de los haces pudiendo aparecer estrías oscuras.

Los “Pseudodefectos en sector” aparecen en el límite entre el haz papilomacular y los haces arciformes debido al cambio brusco de espesor de la CFNR.

3.6.4 ANALIZADOR DE FIBRAS NERVIOSAS GDx O POLARIMETRÍA LÁSER.

Se trata de la única técnica de imagen moderna que fue diseñada específicamente para el estudio cuantitativo de la CFNR¹³⁷. Se basa en las propiedades polarizantes de la CFNR y deduce su espesor a partir de los cambios de polarización que se producen en un haz láser proyectado y midiendo el retraso total de la luz reflejada de la retina. El retraso es proporcional a la birrefringencia y al espesor de la CFNR.

El modelo utilizado en la actualidad es el GDx VCC (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublín, CA, USA). Se trata de un oftalmoscopio láser escáner confocal integrado con un polarímetro¹⁴⁶. Las imágenes del fondo de ojo se forman examinando el rayo de un láser infrarrojo (780nm) que estudia la región peripapilar y la región macular que rodea a la fovea.

La birrefringencia del segmento anterior, principalmente la corneal, es uno de los factores que pueden confundir en el análisis de la CFNR con GDx. En este modelo GDx VCC se utiliza una variable corneal compensadora (VCC) para neutralizarla. Las propiedades polarizantes del cristalino, que son significativamente menores también se compensan con la VCC. El retraso corneal es independiente del espesor corneal o de su potencia refractiva pero ciertas técnicas de cirugía refractiva, como el LASIK, lo pueden afectar.

El protocolo de examen consta de dos fases: en la primera se calcula la birrefringencia total del ojo tomando una imagen macular. A continuación, se realiza la medida de la CFNR en la región papilar. El proceso es automático con sistema de fijación interna y autoenfoco y posee un sistema automático de localización y marcado de los bordes del nervio óptico.

La información que nos aporta se compara con la almacenada en una base de datos empatada en edad y antecedentes. Como casi todas estas técnicas, la base de datos no incluye pacientes menores de 18 años.

De los valores que nos refiere, probablemente el dato más importante sea el NFI o Índice de Fibras Nerviosas¹⁵⁸. El rango de valores va de 0 (completamente normal) a 100 (glaucoma avanzado). El NFI es el mejor valor para discriminar entre glaucoma y ojos sanos: los sanos casi nunca presentan un NFI superior a 44 y los glaucomas raramente presentan

uno menor de 35. En un estudio realizado en España y publicado recientemente¹³⁸ un NFI>37 era con GDxVCC el mejor parámetro para discriminar entre ojos sanos y glaucomatosos con una sensibilidad del 48% y una especificidad mayor del 95%.

El intento de algunos trabajos¹³⁹⁻¹⁴³ para correlacionar la medida de la CFNR mediante GDx y el examen de campo visual no ha resultado muy fructífera. Estos datos eran aplicables a pacientes con glaucoma temprano, moderado y severo¹⁴². Bien es cierto que la mayoría están realizados con el modelo de GDx antiguo y que los trabajos con GDx VCC muestran mejores correlaciones^{139,140}.

En los casos de glaucoma avanzado, se ha publicado¹⁴⁴ que el NFI puede tener menor valor y sería más fiable para el seguimiento el valor global medio de CFNR.

3.6.5. TOMOGRAFÍA RETINIANA DE HEIDELBERG (HRT) O LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO.

El HRT es un sistema de láser confocal diseñado para obtener y analizar imágenes tridimensionales del segmento posterior del ojo¹⁴⁵. Permite estudiar el nervio óptico y analizar el anillo neuroretiniano y la excavación papilar, pero su mayor utilidad radica en el estudio estructural del nervio óptico¹³⁷.

En un sistema de láser confocal de barrido, un haz de láser enfocado en el fondo de ojo realiza un rastreo midiéndose la luz reflejada en cada punto analizado. La luz originada en el plano focal correspondiente llega al detector y forma parte de la imagen. La luz reflejada desde el exterior del plano focal es ocultada. La imagen resultante es una sección óptica de un objeto tridimensional. A partir de una secuencia de secciones ópticas obtenidas a diferentes profundidades se generan las distintas capas de una imagen tridimensional.

El HRT obtiene series de hasta 64 secciones ópticas con intervalos de profundidad de 1/16 mm utilizando un láser de diodo de 675 nm. El número de imágenes varía dependiendo del grosor del tejido. La topografía es presentada como un mapa de color donde los colores más oscuros representan las estructuras más superficiales y los más claros las más profundas.

Para poder obtener estructuras tridimensionales del nervio óptico hay que dibujar manualmente el borde del mismo situando una línea en el contorno del margen interno del anillo de Elschnig. Es una tarea subjetiva y difícil y, si se pudiera realizar automáticamente, ayudaría mucho en la fiabilidad del método.

El instrumento que más ha sido utilizado es el HRT2. El software del aparato lleva a cabo una gran cantidad de medidas de la cabeza del nervio óptico e interpreta los resultados con el Análisis de Regresión de Moorfields (MRA). Este análisis obtiene los límites de la normalidad para el área del anillo neuroretiniano teniendo en cuenta los parámetros que pueden modificarlo, como son la edad y el tamaño del disco. El algoritmo de clasificación está basado en un análisis de todos los segmentos de la cabeza del nervio óptico predefinidos en el software a partir de mediciones en ojos sanos de individuos de raza caucásica, con errores refractivos inferiores a 6 Dioptrías y con discos menores de 2,80 mm². No existe ningún dispositivo de imagen capaz de distinguir de forma inequívoca ojos normales de glaucomatosos. En el MRA la zona de incertidumbre se denomina *borderline* y se representa con una exclamación amarilla; si aparece una cruz roja en la imagen de reflectividad indica fuera de los límites normales, mientras que una marca verde estaría dentro de la normalidad.

En la actualidad, ha aparecido un nuevo modelo que es el HRT-3 o Advanced Glaucoma Análisis 3.0 que proporciona un nuevo software

con una mayor base de datos no solo en número sino en grupos étnicos e incluye un método de análisis de resultados diferente y que se denomina Glaucoma Probabilidad Score (GPS) y que podría discriminar mejor entre sanos y glaucomatosos, aunque estudios muy recientes¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ no confirman esta posibilidad e incluso podría proporcionar una menor especificidad que el MRA^{146,148}. En este caso no dependemos del dibujo manual del contorno del anillo sino que usa dos medidas de la CFNR, las curvaturas horizontal y vertical de las mismas y tres medidas de la forma del disco (tamaño de la copa, profundidad de la misma y grosor del anillo neuroretiniano).

En diversos trabajos^{149-152,155,156} con HRT se ha encontrado una buena correlación entre los defectos de campo visual y los cambios estructurales del nervio óptico sobre todo trabajando con sectores. En un trabajo¹⁵² donde se incluían solo pacientes con daño perimétrico focal, HRT era capaz de detectar daño focal pero también difuso y a veces no encontraba daño.

En un trabajo¹³⁸ donde se comparaban los tres métodos de imagen actualmente en el mercado, GDx, HRT y OCT, el mejor dato discriminatorio entre sanos y glaucomatosos fue el MRA del HRT, seguido por el grosor medio de la CFNR de la OCT y el NFI del GDx.

Hay que resaltar, por lo que tiene que ver con el diseño y los objetivos de esta tesis, los trabajos¹⁵³⁻¹⁵⁴ realizados con HRT tanto identificando distintos tipos de nervio óptico que permiten una clasificación

morfológica¹⁵³ como los que se han realizado prospectivamente evaluando la progresión del glaucoma en distintos tipos de daño del nervio óptico¹⁵⁴. Y hay que dar importancia a estos estudios pues son los únicos con técnica de imagen que se han diseñado, puesto que no se ha publicado ningún estudio realizado con GDx o con OCT.

En uno de los estudios mencionados donde se analizaban discos con daño focal isquémico, esclerótico seniles, miópicos y con aumento generalizado de la excavación, se encontró que los discos de mayor tamaño correspondían a los Glaucomas Esclerótico Seniles y a los Hiperbáricos, que los discos con mayor tamaño de la excavación eran los Hiperbáricos y que la C/D área ratio era más pequeña en los Esclerótico Seniles¹⁵³.

En el que se analizaba la progresión en los mismos grupos de glaucoma según la apariencia del disco, se comprobó que los Esclerótico Seniles eran los que experimentaban menos progresión tanto de campo visual como en el daño estructural medido con HRT, aunque solo era estadísticamente significativo el dato para el daño estructural¹⁵⁴. Este dato es tan importante que nos puede hacer variar nuestra táctica terapéutica sabiendo que la incidencia de progresión para un tipo determinado de glaucoma es baja lo que implicaría o bien una menor agresividad de la enfermedad en estos pacientes o bien una mejor respuesta a un mismo tratamiento.

3.6.6 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).

3.6.6.1 INTRODUCCIÓN.

La Tomografía de Coherencia Óptica, técnica de imagen empleada en la realización de esta Tesis Doctoral, es un método diagnóstico no invasivo que ha permitido un gran avance tanto en patología retiniana como en patología de nervio óptico al permitir obtener imágenes en cortes transversales de alta resolución tanto del nervio óptico como de la CFNR. Realiza una serie de medidas ópticas longitudinales, construyendo una “falsa imagen” topográfica de la microestructura del tejido estudiado, muy similar a lo que sería un corte histológico del mismo¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

El funcionamiento de esta técnica se basa en la Interferometría de baja coherencia, siendo fabricados en 1991 los primeros prototipos. Su funcionamiento es similar a la ecografía salvo que en vez de utilizar ondas sonoras emplea luz, con lo cual penetra menos en el tejido pero tiene mayor resolución.¹⁶² Sin embargo la resolución de la OCT (10 μ m) es significativamente mayor que la de la ecografía convencional (150 μ m) y que la de la Biomicroscopía ultrasónica (20 μ m).¹⁶³ Según diversos autores, la OCT proporciona la mejor resolución de la arquitectura retiniana de todas las pruebas de imagen disponibles actualmente.^{158,160,163}

3.6.6.2 BASES FÍSICAS Y FUNCIONAMIENTO.

El aparato está formado por el interferómetro de Michelson y por un láser diodo hiperluminescente. El láser proyecta, a través de una fibra óptica, un haz de luz de baja coherencia con una longitud de onda cercana al infrarrojo de 820 a 840 nm. Esta luz es apropiada para el estudio de tejidos por su reducida absorción por los mismos. Este haz de luz coherente es dirigido hacia un espejo divisorio que lo refleja parcialmente, dividiéndolo en dos haces con idéntica longitud de onda; uno de ellos se dirigirá hacia la retina y se reflejará con distinto retraso según la distancia y el grosor de la estructura a estudiar; el otro haz se dirigirá hacia un espejo de referencia.

Los dos haces juntos regresan a la fibra óptica original recombinándose en un fotodetector que mide la potencia de los haces de luz y sus retrasos. El fenómeno de Interferencia se detecta solo cuando la longitud del camino recorrido por los haces presenta el mismo retraso. La señal eléctrica obtenida es amplificada, filtrada, convertida a formato digital y almacenado en un ordenador, el cual codifica con diferentes colores según la reflectividad de los tejidos.

3.6.6.3 *DISTINTOS TIPOS DE OCT. EVOLUCIÓN TÉCNICA.*

El instrumento original conocido como OCT 1 obtenía los A-scans (scan axial) a un ritmo de 100 por segundo con una resolución entre 10 y 20 μm . En el siguiente paso surge OCT 2000 que supera al anterior en la localización de la interfase sin grandes novedades respecto a todo lo demás.

OCT 3000 o Stratus OCT, que es el utilizado por nosotros, es un modelo más reciente que obtiene los scans-A entre 128 y 512 por segundo con una resolución de 10 μm o menos lo que aporta una mejor calidad de imagen y una discriminación mejor entre ojos sanos y glaucomatosos¹⁶⁴⁻¹⁶⁵.

La mejora en la técnica de recogida de imagen con los nuevos aparatos es importante pues las medidas se han ido acercando cada vez más a las reales, a las que realizaríamos con un corte histológico¹⁶⁶.

Recientes mejoras en la tecnología que proporciona una velocidad de adquisición de scan más alta y una mejor resolución han dado lugar a un prototipo nuevo de OCT que es el hsUHR o OCT de alta-velocidad y ultra alta-resolución que promete mejoras en los detalles y en la seguridad de las imágenes¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Su resolución axial es de 3

µm y adquiere los scan con una velocidad 60 veces más rápida que Stratus OCT: 2048 scans axiales en menos de un segundo. Todo ello hace que minimice la distorsión de las imágenes causada por el movimiento involuntario de los ojos. Ha mejorado el prototipo de UHR OCT que ya mejoraba la visualización de la CFNR¹⁷¹⁻¹⁷².

Se está probando otro prototipo, todavía sin publicarse ningún resultado, cuya velocidad de adquisición de scan es de 24.000 por segundo, lo que mejoraría aún más esta técnica¹⁷⁰.

La introducción de la OCT de dominio espectral supera, a nivel de imagen, todas las expectativas, con una magnífica resolución y un descenso importante en el tiempo de adquisición del scan, lo que mejoraría, en potencia, la capacidad de diagnóstico y seguimiento del glaucoma.

Recientemente se ha publicado²⁴⁷ algún estudio con RTVue OCT (Optovue Inc, Fremont, California, USA) de dominio espectral con resolución de 29000 scan/segundo que usa un espectrómetro como detector y disminuye en gran medida los artefactos, como los movimientos involuntarios oculares, con buena correlación con Stratus OCT.

Otra de las novedades técnicas es la OCT Tridimensional o OCT “en-face” que se puede utilizar para medir la estructura de la cabeza del nervio óptico¹⁷³. A diferencia del OCT convencional que explora longitudinalmente, este explora transversalmente produciendo un

gran número de imágenes cada una en una profundidad específica. Cuando se alinean las imágenes se forma una imagen tridimensional, parecido a la imagen del HRT. Ejemplo de esta técnica sería Cirrus SD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California, USA) y Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany). Este último, incluso, puede comprarse en un aparato que permite realizar OCT y HRT.

3.6.6.4 UTILIDADES DE OCT.

3.6.6.4.1. SEGMENTO ANTERIOR.

El empleo de OCT para evaluar las estructuras angulares se inicia en 2001¹⁷⁴. Las imágenes son similares a las obtenidas con Biomicroscopía Ultrasónica (BMU) pero como ventaja es que podemos apreciar el segmento anterior completo. El láser es de 1300 nm para poder producir imágenes claras penetrando la esclera con una resolución entre 10 y 20 μm . Obtiene 4000 imágenes por segundo. A nivel de la córnea se ha usado para determinar el espesor corneal¹⁷⁵, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a las medidas obtenidas por paquimetría ultrasónica.

3.6.6.4.2 RETINA.

La utilización de la OCT para obtener imágenes retinianas, es posiblemente la función más utilizada por su gran precisión y versatilidad para detectar numerosas patologías retinianas.¹⁷⁶ Sería muy extenso el proceder a detallar cada una de las indicaciones en el estudio de la retina que nos facilita la OCT, por lo que resumiremos las principales: Coriorretinopatía central serosa, desprendimiento seroso macular asociado a fovea del nervio óptico, edema macular, degeneración macular asociada a la edad y miópica, agujero macular, membrana epirretiniana, desprendimiento de retina y retinosquiasis.

3.6.6.4.3. GLAUCOMA.

Dentro de la patología glaucomatosa OCT permite realizar el estudio de la CFNR y su espesor alrededor del nervio óptico, del tamaño papilar y de diversos parámetros del disco óptico como luego veremos con más detalle y de la evaluación macular en cuanto al grosor de la CFNR a ese nivel.

3.6.6.5. FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA ADQUISICIÓN DE IMÁGENES Y EN SU FIABILIDAD.

3.6.6.5.1. TAMAÑO PUPILAR. Dilatar la pupila es opcional pero resulta útil para obtener imágenes mejores. Por debajo de un tamaño pupilar de 3 mm, la dilatación es prácticamente obligada y por encima de 3 mm el tamaño pupilar afecta poco a la hora de medir el grosor de la CFNR^{177,182}. Los cuadrantes nasales son los más afectados cuando comparamos la adquisición de imágenes con y sin dilatación pupilar.

3.6.6.5.2. OPACIDAD DE MEDIOS. Cualquier alteración corneal central puede impedir la realización de una OCT. La presencia de catarata y el grado de la misma influyen significativamente en el grosor de la CFNR medido con OCT pudiendo disminuir el grosor entre un 4 y un 12%¹⁷⁷.

3.6.6.5.3. FUERZA DE LA SEÑAL. Actualmente, todos los trabajos publicados con OCT requieren una fuerza de señal de 6 o más para considerar fiable la imagen adquirida.

3.6.6.5.4. MÉTODO DE FIJACIÓN. OCT permite realizar la toma de imágenes tanto con fijación interna como externa por parte del paciente. La fijación interna es más reproducible y, por ello, es el método preferido. La fijación externa está indicada cuando la

agudeza visual del ojo a examinar es demasiado deficiente para proporcionar una fijación estable.

3.6.6.5.5. VARIACIONES EN LA PIO. Como luego desarrollaremos, OCT es una técnica diagnóstica con una reproducibilidad alta. En ocasiones se ha publicado que descensos de la PIO después de una cirugía filtrante podía producir un aumento en el grosor de la CFNR con polarimetría láser¹⁷⁸ pero algún trabajo con OCT no ha confirmado estos datos.

3.6.6.5.6. TAMAÑO DEL DISCO ÓPTICO. Se ha publicado que la medida del espesor de la CFNR con OCT se incrementa significativamente con el aumento del tamaño del disco óptico bien porque los discos grandes tengan una mayor CFNR o como artefacto al acortar la distancia entre el scan y el extremo del disco¹⁸⁰. Posteriormente, es relevante un trabajo publicado en 2007 donde se apreciaba que, manteniendo constante la distancia entre el scan y el extremo del disco, los discos grandes presentaban una CFNR más delgada¹⁸¹ lo que podría explicar una mayor vulnerabilidad de estos discos.

3.6.6.5.7. EDAD. Como el resto de las técnicas de imagen desarrolladas anteriormente, la base de datos de OCT incluye pacientes con edades por encima de los 18 años y, en su mayoría, de raza caucásica. Un artículo publicado en 2006 demostraba un menor grosor en la CFNR en la población pediátrica entre 4 y 17

años, con un grosor medio de 107 μm , siendo ligeramente mayor en hipermétropes¹⁸³.

Igualmente, se ha encontrado una diferencia similar entre niños y adultos en el espesor de CFNR y en el grosor macular entre sanos y glaucomatosos¹⁸⁴.

Existen múltiples estudios¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ donde se demuestra un descenso en el espesor de la CFNR con la edad, sobre todo a partir de los 50 años con una media de entre 2 y 3 μm por década.

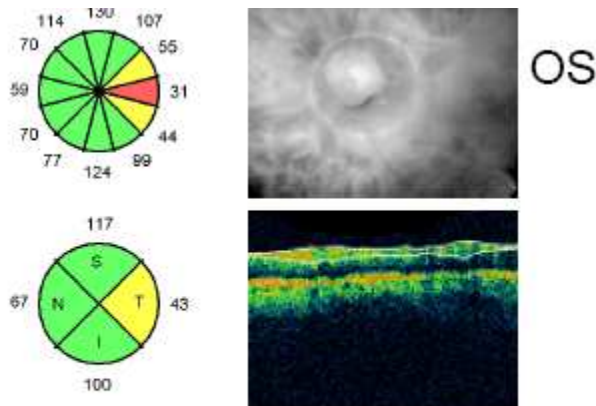
3.6.6.6 REPRODUCIBILIDAD DE LA PRUEBA.

Diversos trabajos¹⁸⁷⁻¹⁹¹ han confirmado una reproducibilidad excelente de OCT tanto en ojos normales como en glaucomatoso, lo que aporta un grado de seguridad alto en las medidas y en los análisis que se desprenden en los estudios realizados con esta técnica. No hay grandes diferencias independientemente del protocolo empleado para la medida, con una variabilidad entre test de 3,5 μm ¹⁸⁷.

El cuadrante nasal parece ser que es el que mayor variabilidad tiene en distintas medidas, pudiendo llegar a diferencias entre las medidas de 13,8 μm ¹⁸⁷.

La reproducibilidad es ligeramente superior cuando se emplea la fijación interna¹⁹⁰ aunque no de forma significativa. Cuando los niveles de calidad de la señal son bajos, la variabilidad de las medidas es mayor¹⁹¹ lo que limita la validez de la prueba.

En un estudio realizado en España¹⁹², encontraron mejores valores de reproducibilidad con el espesor medio de la CFNR. Con respecto a los parámetros papilares, los cocientes excavación disco vertical, horizontal y el cociente área de excavación/papila mostraron los mejores coeficientes.



OS

Signal Strength (Max 10)	5
Scan too high	

	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
lmax/Smax	2.28	1.02	1.26
Smax/lmax	0.44	0.98	-0.54
Smax/Tavg	1.02	3.20	-2.18
lmax/Tavg	2.33	3.26	-0.94
Smax/Navg	1.31	2.07	-0.76
Max-Min	103.00	115.00	-12.00
Smax	55.00	138.00	-83.00
lmax	126.00	140.00	-14.00
Savg	42.00	117.00	-75.00
lavg	76.00	100.00	-24.00
Avg.Thick	53.43	81.61	-28.19

La exploración de la papila y de la mácula se realiza a través de 6 haces de barrido con un patrón radial centrado en la cabeza del nervio óptico o en el centro de la fovea con una separación de 30°. Para llenar los espacios vacíos entre los radios OCT utiliza extrapolación de la información. Cada haz de barrido obtiene 512 puntos por línea alrededor del nervio óptico salvo en los protocolos Fast Scan que llegan hasta 768, abarcando un diámetro de 3,4 mm que ha demostrado los datos de reproducibilidad mencionados en el punto anterior. Este barrido es lo suficientemente

extenso como para evitar el borde de la papila y la atrofia peripapilar en la mayoría de los casos. Los datos son presentados por horas de reloj, por cuadrantes o en su totalidad (promedio o averages).

La imagen obtenida se muestra a través de un mapa de colores codificados. Los colores oscuros (negro y azul) representan regiones con mínima reflectividad y los colores brillantes (rojo y blanco) representan las de alta reflectividad. Para obtener medidas de grosor, OCT primero marca los límites retinianos, constituidos por la interfase vitreorretiniana y el epitelio pigmentario de la retina, que definen los límites superficial y profundo de la retina. La CFNR corresponde a una capa altamente reflectiva (roja) bajo la limitante interna de la retina.

3.6.6.7 ***PROTOSCOLOS DE ADQUISICIÓN DE IMAGEN.***

Stratus OCT ofrece 9 protocolos de adquisición de imagen para Glaucoma. Son los siguientes:

- Repeat (Repetir)
- Macular Thickness Map (Mapa de grosor macular)
- Optic Disc (Disco Óptico)
- RNFL Thickness (3,4) (Grosor RNFL 3,4)
- RNFL Thickness (2.27) (Grosor RNFL 2.27 por disco)
- Fast Macular Thickness Map (Mapa rápido de grosor macular)
- Fast Optic Disc (Rápido de disco óptico)
- Fast RNFL Thickness (3,4) (Grosor RNFL rápido 3,4)
- Fast RNFL Map (Mapa RNFL rápido)

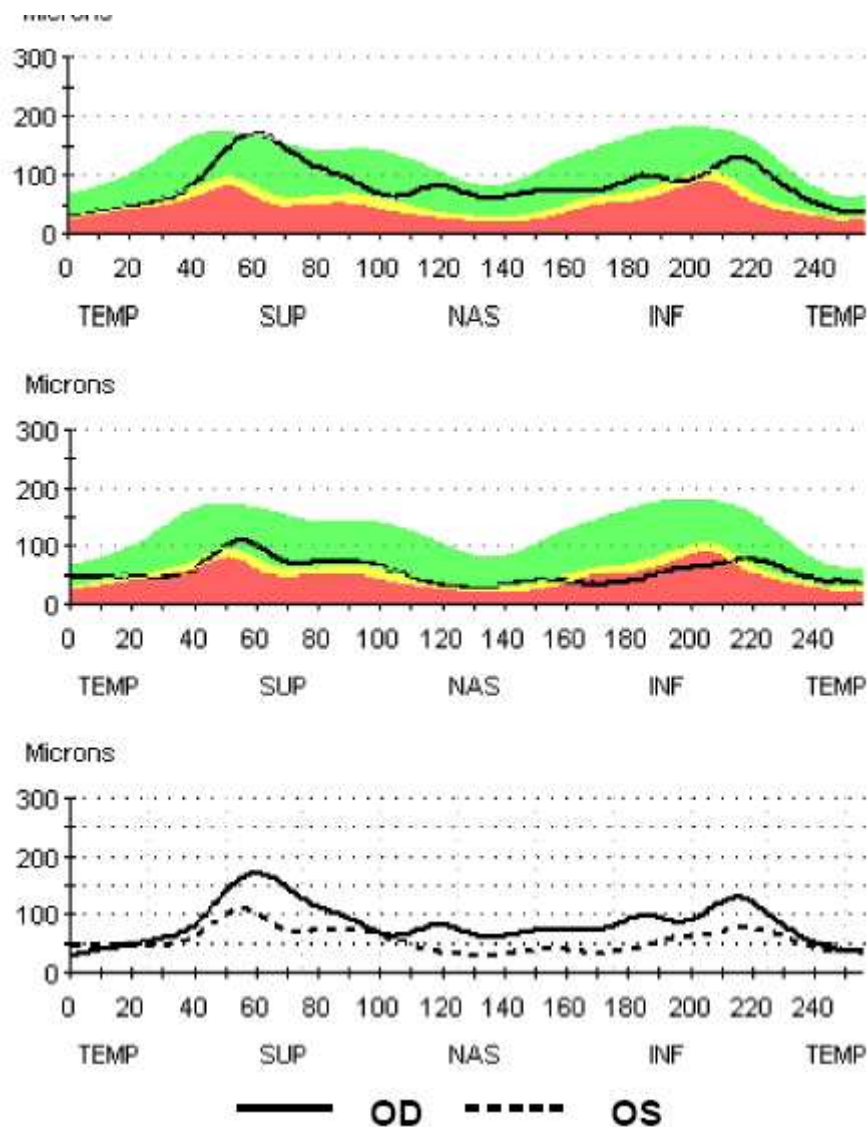
3.6.6.8 *PROTOSCOLOS DE ANÁLISIS CUANTITATIVO.*

Correspondiendo a los anteriores, tenemos también 9 protocolos de análisis:

- Retinal Thickness/Volume (Grosor/ Volumen retiniano) AO
- Retinal Thickness/Volume Tabular (Grosor /Volumen retiniano) AO
- Retinal Thickness/ Volume Change (Cambio de Grosor/Volumen retiniano) AO
- RNFL Thikness (Grosor de RNFL) Un ojo
- RNFL Thikness Average (Promedio del grosor RNFL) AO
- RNFL Thikness Map (Mapa de grosor) AO
- RNFL Thikness Change (Cambio de grosor RNFL) AO
- RNFL Thikness Serial Analysis (Análisis en serie del grosor RNFL) AO
- Optic Nerve Head (Cabeza del Nervio Óptico) Un ojo

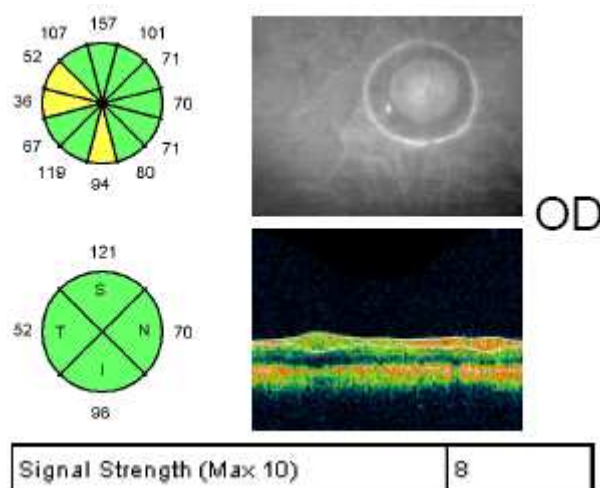
3.6.6.9. ESTUDIO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.

Los resultados de la exploración vienen expresados en primer lugar por el Diagrama TSNIT (Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal) de espesor de la CFNR alrededor del disco.



El diagrama está representado por una línea negra, trazada sobre un gráfico con tres bandas de color verde, amarillo y rojo. La banda roja representa al 1% de la población que está fuera de los límites normales, el 5% se encuentra en la banda amarilla o debajo de ella, y la banda verde incluye al 90% de la población normal y en ocasiones la línea puede alcanzar la banda blanca que representa el 5% restante de la población.

El grosor de la CFNR viene expresado en dos gráficos circulares subdivididos en segmentos, uno en 12 sectores de 30° como las horas de un reloj y el otro en 4 cuadrantes, con los resultados numéricos representando los promedios de grosor en cada sector.



Los resultados de los grosores de CFNR pueden observarse en una tabla de 3 columnas; en la primera y segunda se marcan los grosores de ojo derecho e izquierdo y en la tercera la diferencia entre ambos ojos. Se representan con colores según los percentiles de distribución normal anteriormente expuestos los siguientes parámetros:

- I_{max}/S_{max} (Máximo inferior/Máximo superior)
- S_{max}/I_{max} (Máximo superior/Máximo inferior)
- S_{max}/T_{avg} (Máximo superior/Promedio temporal)
- I_{max}/T_{avg} (Máximo inferior/ Promedio temporal)
- S_{max}/N_{avg}(Máximo superior/Promedio nasal)
- Max-Min(Máximo-Mínimo)
- S_{max} (Máximo superior)
- I_{max} (Máximo inferior)
- S_{avg} (Promedio superior). Normalmente supera los 97 μm .
- I_{avg} (Promedio inferior). Normalmente supera los 97 μm .
- Avg Thickness (Grosor promedio). En un ojo sano normalmente es superior a 82 μm .

	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
I _{max} /S _{max}	0.76	0.70	0.06
S _{max} /I _{max}	1.32	1.44	-0.11
S _{max} /T _{avg}	3.30	2.38	0.92
I _{max} /T _{avg}	2.50	1.66	0.84
S _{max} /N _{avg}	2.43	2.74	-0.32
Max-Min	140.00	82.00	58.00
S _{max}	171.00	111.00	60.00
I _{max}	129.00	77.00	52.00
S _{avg}	121.00	79.00	42.00
I _{avg}	98.00	55.00	43.00
Avg.Thick	85.29	55.34	29.95

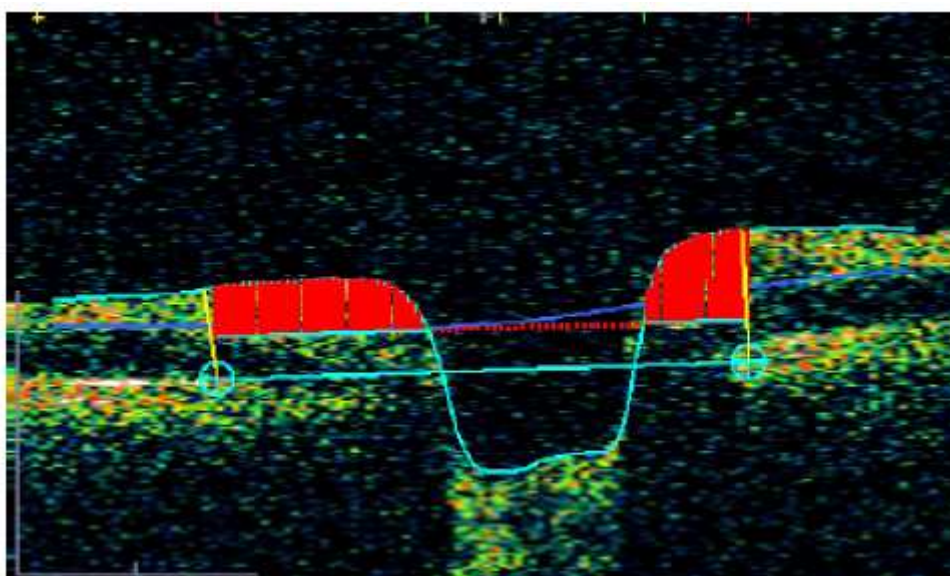
La mejor sensibilidad diagnóstica parece corresponder al cuadrante inferior, al sector correspondiente a las 7 horas¹⁹⁷.

3.6.6.10. ESTUDIO DE LA PAPILA.

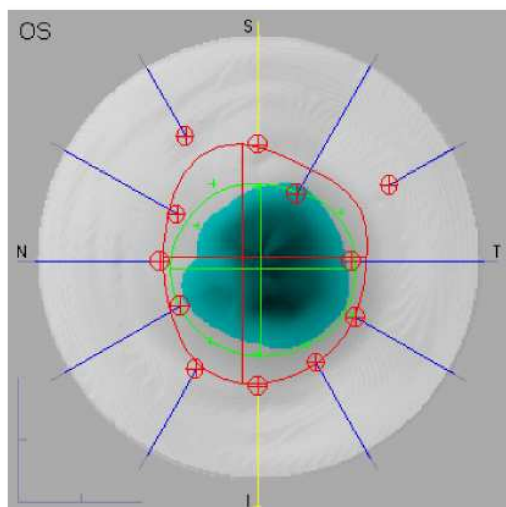
Para el estudio de la papila, el equipo determina automáticamente los límites del Nervio Óptico a través de la localización de los bordes del complejo epitelio pigmentario-coriocapilar. Una línea continua conecta los bordes y una línea paralela de referencia es construida a 150 μm por encima de esta.

En la hoja de resultados nos encontramos con una imagen topográfica con un corte transversal del nervio; con cruces azules

está marcado el límite del epitelio pigmentario a ambos lados de la papila, unidos por una recta de igual color que mide el diámetro de la misma. Por encima de esta, se encontraría la línea de referencia. Las estructuras por debajo de esta corresponden a la excavación papilar y, por encima, se encuentra el anillo neuroretiniano que aparece en color rojo.



A la derecha de este diagrama aparece otro que nos muestra una serie de cruces rojas que, unidas por una línea continua, marcan el borde papilar; por dentro hay una serie de puntos verdes también unidos por otra línea que indican el borde de la copa.



Los parámetros del nervio óptico que se analizan son:

- Vertical Integrado Rim Área (Volumen) o área del anillo integrada Vertical.
- Horizontal Integrado Rim Width (Área) o ancho horizontal Integrado del anillo.
- Área del disco óptico.
- Área de la Copa.
- Área del anillo o del Rim.
- Copa/Disco Área Ratio (relación entre el área de la copa/disco).
- Copa/Disco Horizontal Ratio (Relación Horizontal Copa/Disco).
- Copa/Disco Vertical Ratio (Relación Vertical Copa/Disco).

Los parámetros más sensibles para el diagnóstico varían según los estudios^{194,195,197} y se han destacado el C/D área ratio, el C/D vertical ratio, el área del rim, el VIRA y el HIRW.

Optic Nerve Head Analysis Results

Vert. Integrated Rim Area (Vol.)	0.076 mm ³
Horiz. Integrated Rim Width (Area)	1.098 mm ²
Disk Area	2.513 mm ²
Cup Area	1.628 mm ²
Rim Area	0.885 mm ²
Cup/Disk Area Ratio	0.648
Cup/Disk Horiz. Ratio	0.905
Cup/Disk Vert. Ratio	0.717

3.6.6.11 ESTUDIO DE LA MÁCULA.

Aunque menos utilizado, el estudio macular realizado con OCT puede tener utilidad en Glaucoma. Se ha comprobado que existe una reducción del grosor de CFNR macular en pacientes glaucomatosos^{193,196}. En cualquiera de los casos es estudio de CFNR y de cabeza del nervio óptico proporcionan una mejor discriminación para distinguir entre pacientes sanos y glaucomatoso comparado con los parámetros maculares¹⁹⁴ siendo lo ideal poder combinar ambos para mejor certeza diagnóstica¹⁹⁵.

3.6.6.12 **OCT EN DISTINTOS ESTADIOS Y TIPOS DE GLAUCOMA.**

Aunque hemos mencionado anteriormente, que el protocolo de RNFL aportaba mayor sensibilidad en el sector horario de las 7 horas en el diagnóstico del Glaucoma, cuando estamos en estadios muy precoces de sospecha de Glaucoma o de Glaucoma Preperimétrico el mejor parámetro se encuentra en el cuadrante superior, en el sector de las 11 horas^{198,199} mostrando moderada sensibilidad y alta especificidad^{200,207,208}.

La existencia de diferencias en el grosor de CFNR entre sujetos normales e hipertensos oculares es contradictoria. Algunos autores no han encontrado diferencias significativas²⁰¹ pero otros si, destacando las medidas de RNFL inferior y superior²⁰². Entre hipertensos oculares y glaucomatosos, estos últimos autores resaltan los parámetros de Promedio medio e Inferior.

Cuando el glaucoma es muy severo ,en ojos ciegos por glaucoma, la medida del grosor de RNFL por OCT no tiene relación con la función visual, mostrando un descenso de solo el 43% con respecto al valor normal en ojos con no percepción de luz²⁰³.

No se han encontrado muchas diferencias en la afectación de la CFNR entre Glaucomas Hiperbáricos y Glaucomas de Presión Normal en los trabajos revisados^{204,205} mostrando daño difuso superior e inferior y daño localizado inferotemporal en los dos grupos. A la vista de estos resultados, parecería que ambos Glaucomas se

comportan de forma similar sufriendo una misma evolución independientemente del valor de la presión.

Igualmente, tampoco se han encontrado diferencias significativas comparando el defecto de fibras en pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto y con Glaucoma por Cierre Angular Primario, aun con defectos de campo visual más difusos en el último grupo²⁰⁶.

3.6.6.13 CORRELACIÓN OCT Y CAMPO VISUAL.

Los datos obtenidos del grosor de CFNR con OCT presentan una fuerte correlación con los defectos e índices campimétricos obtenidos con Humphrey, SWAP y FDT, mostrando una mayor correlación de OCT con MD que con fotografía de capa de fibras y una magnífica correlación en los defectos más focales lo que permite estrechar el margen entre estructura y función²⁰⁹⁻²¹⁹.

En cualquiera de los casos, parece aconsejable, por su sensibilidad, emplear el grosor de CFNR como medida en los estadios precoces de la enfermedad y la perimetría para estadios intermedios y avanzados.²²⁰

Es indudable que numerosas publicaciones ²⁴¹⁻²⁴⁶ recogen las ventajas de OCT sobre otras técnicas de imagen tanto en la

discriminación entre sujetos sanos y glaucomatosos como en el estudio de discos ópticos complejos, como es el caso de los discos inclinados.

4. CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DEL GLAUCOMA.

Pocas enfermedades como el Glaucoma habrán tenido tantas formas de clasificarlas, lo que en cierto modo, nos refuerza en la idea de lo compleja que resulta esta entidad patológica. Se ha intentado clasificar según todos los siguientes puntos de vista¹⁰:

- 1) ANATÓMICO: bien por la apariencia gonioscópica del ángulo de la cámara anterior o por la pigmentación del mismo.
- 2) BIOQUÍMICO: por anormalidades en la matriz extracelular, anomalías celulares, estado inflamatorio o presencia de fenómenos citotóxicos.
- 3) GENÉTICO: simple (con historia familiar positiva) o complejo (con mutaciones).

- 4) CLÁSICO: primarios o secundarios según estén o no asociados a una causa ocular ó sistémica conocida. Ha sido siempre una de las más utilizadas.
- 5) POR LOS FACTORES DE RIESGO: por el número de factores de riesgo tanto en el Glaucoma Primario de Ángulo Abierto como en el Primario de Ángulo Cerrado.
- 6) POR EL NIVEL DE PIO: alto ó bajo.
- 7) POR LA MORFOLOGÍA DEL NERVIO ÓPTICO. Esta última clasificación nos resultará muy útil en nuestro trabajo y la desarrollaremos con detenimiento más adelante.

Vamos aquí a desarrollar las principales formas de Glaucoma basándonos en la clasificación que se expone en las Guías de la Sociedad Europea de Glaucoma⁶⁶, basada en criterios etiopatogénicos:

4.1 FORMAS CONGÉNITAS PRIMARIAS.

4.1.1.- GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO. Es un glaucoma infrecuente pero representa el 70% de los glaucomas congénitos. Se suele diagnosticar en el nacimiento o poco después. Normalmente no tiene carácter hereditario pero sobre un 10% tienen herencia recesiva con penetrancia variable. Es más común en varones (65%) y en muchas ocasiones se presenta de forma bilateral. A diferencia del glaucoma del

adulto, tiene como presentación una tríada clínica característica: fotofobia, lagrimeo y blefaroespasma. La distensión del globo en respuesta a la PIO elevada (bftalmos) conlleva un agrandamiento de la cornea con diámetros superiores a 12 mm y a un edema de la misma que puede desaparecer al normalizarse la presión. Son características las roturas en la membrana de Descemet que se conocen como estrías de Haab típicamente orientadas horizontalmente o concéntricas al limbo. La apariencia gonioscópica es la de un ángulo abierto con una inserción alta de la raíz del iris.

4.1.2.- GLAUCOMA INFANTIL PRIMARIO. Desde el punto de vista genético, etiológico y gonioscópico es idéntico al congénito. Se presenta entre el tercer y décimo año de vida. No suele haber dolor y no se produce bftalmos ni aumento del diámetro corneal por consiguiente.

4.1.3.- GLAUCOMA ASOCIADO CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS. En este caso el glaucoma se presenta junto con otras alteraciones que pueden incluir cuadros sistémicos que ayudan a caracterizarlos. Destacaremos:

- **ANIRIDIA.** Alteración bilateral con ausencia congénita de un iris normal. La mayoría de las veces es autosómica dominante.
- **SÍNDROME DE STURGE-WEBER.**

- **NEUROFIBROMATOSIS.**
- **SÍNDROME DE MARFAN.**
- **SÍNDROME DE PIERRE ROBIN.**
- **HOMOCISTINURIA.**
- **SÍNDROME DE LOWE.**
- **MICROESFEROFAQUIA.**
- **MICROCORNEA.**
- **RUBÉOLA.**
- **VITREO PRIMARIO HIPERPLASICO PERSISTENTE.**
- **GONIODISGENESIAS.** Aquí destacaríamos la **Anomalía de Peters y el Síndrome de Axenfeld Rieger.**

La Anomalía de Peters es un cuadro bilateral, la mayoría de las veces esporádicas con una alteración central en la membrana de Descemet y el endotelio corneal con adelgazamiento y opacidad del estroma correspondiente y adherencias que se extienden desde la opacidad hasta el iris. La mitad de los niños desarrollan glaucoma⁶⁷.

El Síndrome de Axenfeld-Rieger⁹ es un trastorno del desarrollo bilateral de los ojos con herencia Autosómica Dominante y con trastornos dentales y faciales. La mitad de los pacientes desarrollan glaucoma durante la primera o segunda infancia. En la gonioscopia se aprecia una inserción alta del iris periférico en el trabeculado.

4.2 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO (GPA).

Se trata de la forma de Glaucoma más frecuente en el mundo Occidental con una prevalencia entre el 1-2% ¹⁷. Se trata de una Neuropatía Óptica progresiva, de carácter crónico, insidiosa en su inicio y no dolorosa, bilateral pero la mayoría de las veces asimétrica y que presenta unos cambios morfológicos característicos en la cabeza del Nervio Óptico en ausencia de otras anomalías oculares adquiridas o congénitas, que conducen a la muerte progresiva de las células ganglionares retinianas y a una progresiva pérdida de campo visual. El ángulo de la cámara anterior permanece abierto y sus estructuras inalteradas.

El riesgo de desarrollar la enfermedad se relaciona con el nivel de la PIO pero no existe un umbral a partir del cual la enfermedad se desarrolle con seguridad, siendo muy variable la cifra entre cada enfermo.

Existen una serie de factores de riesgo reconocidos en estudios multicéntricos^{22, 69}:

- La edad.
- El aumento de la excavación papilar, sobre todo en su diámetro vertical.
- El aumento de la PIO.

- El aumento del defecto campimétrico medido por la PSD (Desviación Estándar del Patrón).
- La disminución del grosor corneal.

La causa de la elevación de la presión en estos pacientes parece ser común y radica en una obstrucción del flujo de salida del humor acuoso por la vía convencional. Sin embargo, no conocemos de manera exacta como se dificulta el drenaje del acuoso.

4.2.1 HIPERTENSIÓN OCULAR (HTO). Se considera Hipertenso Ocular a todo paciente con PIO superior a 21 mm Hg. Pero con capa de fibras nerviosas retinianas normal, apariencia del disco óptico normal y no presenta defectos en el campo visual. Su prevalencia varía considerablemente. Es muy importante resaltar aquí que los enfermos hipertensos oculares no tratados desarrollan glaucoma con el doble de frecuencia que los tratados (9,5% /4,4%) en estudios a 5 años pero que un gran número de hipertensos oculares, hasta el 90% no desarrolla glaucoma⁷⁰ en ese periodo de tiempo.

4.2.2 GLAUCOMA PRIMARIO JUVENIL. Se inicia entre los 10-35 años de vida. Suele existir una historia familiar positiva y se han descrito alteraciones en el cromosoma 1 (1q21-q31)⁷¹ y mutación MYOC.

4.2.3 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DE PRESIÓN

ALTA. Cuadro de etiología desconocida que se inicia a partir de los 35 años aproximadamente y que es asintomático hasta que la pérdida de campo visual se hace evidente para el enfermo. La PIO se encuentra por encima de 21 mm Hg. Presentan todas las alteraciones de fibras nerviosas, cabeza de NO y campo visual características del glaucoma.

4.2.4 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DE PRESIÓN

NORMAL. Entidad clínicamente similar a la anterior pero las PIO no superan en ningún registro los 21 mm Hg. Es común encontrar hemorragias en la cabeza del NO y en el campo visual son más frecuentes los defectos paracentrales, focales y profundos con amenaza de la fijación. El estudio CNTGS (Collaborative Normal Tensión Glaucoma Study)⁷² encuentra que una reducción de PIO mayor del 30% reduce la progresión de pérdida de campo visual del 35% al 12%, dato que confirma el claro papel de la PIO en esta entidad. No obstante, otros pacientes progresan a pesar de reducir la PIO y otros no lo hacen a pesar de no reducirla, por lo que se piensa que existen otros factores que intervienen en su desarrollo.

4.3 GLAUCOMAS SECUNDARIOS DE ÁNGULO ABIERTO (GSAA).

Se trata de entidades clínicas que cursan con PIO elevada, deterioro del nervio óptico y del campo visual ocasionadas por alteraciones oculares o extraoculares asociadas, drogas u otros tratamientos. El ángulo de la cámara anterior se encuentra abierto en al menos 270°.

4.3.1 GSAA CAUSADO POR ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS.

4.3.1.1 GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO. Se trata de un cuadro generalmente bilateral y asimétrico, caracterizado por el depósito de un material similar al amiloideo en el segmento anterior del ojo. Parece ser que forma parte de una enfermedad generalizada de la membrana basal. El material se ha encontrado en el epitelio y cápsula cristalina, reborde pupilar, epitelio ciliar, epitelio pigmentario del iris, estroma iridiano, vasos del iris y tejido subconjuntival.

A nivel del cristalino, se deposita de una forma característica con dos anillos, central y periférico, y un área intermedia libre que se debe a los movimientos del iris ⁷³.

El ángulo de la cámara anterior suele estar abierto pero con amplitud variable y con mayor cantidad de pigmento que en el GPAA, con una línea festoneada anterior a la línea de Schwalbe que se conoce como

línea de Sampaolesi. El depósito del material de Pseudoexfoliación en las estructuras angulares se piensa que daña la red trabecular y ocasiona una alteración en la facilidad de salida del acuoso dando lugar al glaucoma pero otros autores ⁷⁴ abogan que es el depósito de pigmento y no del material de Pseudoexfoliación el causante del aumento de la PIO. La PIO en este tipo de glaucomas suele ser más alta y con mayores fluctuaciones diurnas por lo que su pronóstico es peor que el GPAA. Quirúrgicamente, se comportan también de una forma especial, con importante reacción inflamatoria posquirúrgica. Es sabida la debilidad zonular en este cuadro, lo que confiere en ocasiones una facodonesis previa y un aumento de las complicaciones quirúrgicas en la cirugía de catarata.

4.3.1.2 GLAUCOMA PIGMENTARIO. Es un glaucoma secundario que se suele diagnosticar entre la tercera y la quinta década, más frecuente en la raza caucásica y en varones y sobre todo en ojos miopes. Puede ser uni o bilateral. Se caracteriza por un depósito de pigmento en el endotelio corneal (huso de Krukenberg) favorecido por las corrientes de convección del acuoso, en la red trabecular y en la periferia del cristalino. Todo el pigmento procede del iris y se libera por el roce con las fibras zonulares del cristalino favorecido por una morfología cóncava del iris a este nivel, lo que confiere al iris un aspecto característico con transiluminación en media periferia.

Gonioscopicamente, se observa una homogénea y densamente pigmentada red trabecular y puede haber pigmento también por delante de Schwalbe.

La liberación de pigmento se puede ver favorecida por el ejercicio, la dilatación pupilar y el parpadeo. Si la elevación de la PIO es importante puede ocasionar dolor y visión de halos.

El riesgo de desarrollar glaucoma oscila entre el 25-50% ⁷⁵. Como tratamiento y, dada la configuración especial del iris, se ha propuesto la iridotomía láser para revertir el cuadro ⁷⁶ pero su efectividad está por comprobar. Con la edad, los signos y síntomas pueden mejorar posiblemente por el engrosamiento del cristalino y el movimiento del iris hacia delante que incrementa el bloqueo pupilar fisiológico.

4.3.1.3 GLAUCOMA INDUCIDO POR EL CRISTALINO. En este apartado encontraríamos 3 entidades diferentes:

- **GLAUCOMA FACOLÍTICO.** Es un glaucoma inflamatorio producido por la fuga de proteínas de alto peso molecular del cristalino a través de la cápsula del mismo en casos de cataratas maduras o hipermaduras. Las proteínas son fagocitadas por macrófagos que acaban obstruyendo la red trabecular. La PIO suele estar muy elevada. El tratamiento requiere la extracción de la catarata.

- **GLAUCOMA POR PARTICULAS CRISTALINIANAS.** Se produce por obstrucción trabecular por restos corticales del cristalino tras la extracción de catarata, tras capsulotomía o por traumatismo. Suele ocurrir tras unas semanas del hecho inicial pero a veces se produce tras meses o años. Si la reacción inflamatoria es importante pueden desarrollarse sinequias en el ángulo.
- **GLAUCOMA FACOANAFILÁCTICO.** Es la entidad más infrecuente. El paciente llega a sensibilizarse a sus propias proteínas del cristalino tras una cirugía o trauma penetrante. Se produce una reacción inflamatoria granulomatosa importante.

4.3.1.4 GLAUCOMA ASOCIADO A HEMORRAGIA INTRAOCULAR.

- **HIPHEMA.** Se conoce como hiphema la presencia de sangre en cámara anterior. A mayor hiphema mayores posibilidades de que la PIO se eleve. El mecanismo es la obstrucción de la red trabecular por glóbulos rojos, células inflamatorias y fibrina. Es particularmente grave en las anemias de células falciformes por la rigidez de los hematíes.
- **GLAUCOMA HEMOLÍTICO.** Se produce tras una hemorragia vítrea. Los macrófagos cargados de hemoglobina bloquean la red trabecular.
- **GLAUCOMA DE CÉLULAS FANTASMAS.** Son hematíes degenerados que bloquean el trabeculum. Han perdido la hemoglobina intracelular y se vuelven menos elásticos. Igual que el hemolítico, se suele presentar cuando la hemorragia vítrea ya se ha resuelto.

4.3.1.5 GLAUCOMA UVEÍTICO. Varias formas de uveítis intermedias y anteriores se acompañan de glaucoma causado por la obstrucción o edema de la red trabecular. Las más frecuentes son la artritis reumatoide juvenil, la iridociclitis heterocrómica de Fuchs, las crisis glaucomatociclíticas o síndrome de Posner-Schlossman, los herpes, la sífilis, la sarcoidosis, la enfermedad de Behcet y la pars planitis.

4.3.1.6 GLAUCOMA POR TUMORES OCULARES. Bien por invasión directa del tumor del ángulo camerular, por hemorragia o por inflamación. Los más frecuentes son el melanoma uveal y las metástasis de otro tumor extraocular.

4.3.1.7 GLAUCOMA ASOCIADO A DESPRENDIMIENTO DE RETINA. Normalmente los ojos con desprendimiento de retina tienen la PIO baja pero en ciertas circunstancias esta se puede elevar. La liberación de los segmentos externos de los fotorreceptores a través del desgarro puede permitir que alcancen la cámara anterior y el ángulo ocasionando la elevación de la PIO (Síndrome de Schwartz-Matsuo).

4.3.1.8 GLAUCOMA POR TRAUMA OCULAR. Sobre todo el Glaucoma por Recesión angular producido por una rotura entre los músculos longitudinales y circulares del cuerpo ciliar y la Ciclodíálisis o separación del cuerpo ciliar del espón escleral.

4.3.2. GAAS IATROGÉNICO.

4.3.2.1 GLAUCOMA CORTISÓNICO. La terapia corticoide ya sea tópica ó sistémica induce cambios en el material extracelular del trabeculum que conduce a un descenso en la facilidad de salida del acuoso. Un tercio de los pacientes tienen una respuesta hipertensiva a los corticoides pero solo un pequeño porcentaje tiene significado clínico. Los pacientes con GPAA tienen una respuesta más acentuada.

4.3.2.2 GLAUCOMA TRAS CIRUGÍA OCULAR Y LASER.

- **Por retención de material viscoelástico** que no ha sido bien aspirado al final de la cirugía.
- **Por restos cristalinos** en cámara anterior o vítrea.
- **Por la presencia de vítreo en cámara anterior.**

- **Por excesiva reacción inflamatoria.**
- **Por pico tensional** después de iridotomía YAG, capsulotomía o trabeculoplastia láser.
- **Por silicona tras cirugía retiniana.**
- **Síndrome UGH (Uveítis-Glaucoma-Hiphema)** tras un implante de lente intraocular en cámara anterior.

4.3.3. GAAS POR CAUSAS EXTRAOCULARES

4.3.3.1 GLAUCOMA POR AUMENTO DE LA PRESIÓN VENOSA EPIESCLERAL. El aumento de la PIO se acompaña de venas episclerales congestivas y dilatadas, quemosis y, a veces, soplo orbitario. Es el glaucoma que se produce en la Oftalmopatía tiroidea, en los tumores y pseudotumores orbitarios, en la fístula arterio-venosa, en el síndrome de Sturge-Weber y en la obstrucción de la vena cava superior y en la trombosis del seno cavernoso.

4.4 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR PRIMARIO.

En este tipo de Glaucoma el bloqueo en la salida del humor acuoso por la vía convencional se produce porque la raíz del iris contacta con la

malla trabecular bien de forma aposicional (reversible) o bien en forma sinequial (permanente)⁷⁷. Se trata de ojos normales que por su especial configuración anatómica en su segmento anterior es susceptible de sufrir un cierre del ángulo.

Tiene una incidencia mucho mayor en la raza asiática y en esquimales. Es dos o tres veces más frecuente en mujeres y aumenta con la edad⁷⁸⁻⁸².

Los mecanismos patogénicos son múltiples y, a veces, coinciden varios en el mismo enfermo:

- *BLOQUEO PUPILAR*. Es el mecanismo más frecuente en la raza blanca y es debido a un segmento anterior pequeño en ojos con longitud axial corta, diámetro corneal pequeño, posicionamiento anterior del cristalino y aumento del grosor cristalino. En estos casos la presión en la cámara posterior es mayor que en la cámara anterior y el iris periférico, que es más delgado que el central, es empujado hacia delante contactando con la red trabecular e impidiendo en medida variable el flujo del humor acuoso.
- *CONFIGURACIÓN DE IRIS “EN MESETA” O IRIS PLATEAU*. Se trata de un iris con una configuración especial a nivel periférico con un grosor mayor de lo normal. Los procesos ciliares están desplazados anteriormente y empujan la base del iris hacia la malla trabecular.

- *BLOQUEO CRISTALINIANO*. Se produce por una posición más anterior de lo que ocurre normalmente del cristalino.
- *BLOQUEO CILIAR*. El acuoso se acumula en cámara vítrea y empuja al cristalino hacia delante disminuyendo la profundidad de la cámara anterior central y periféricamente. Es el mecanismo de producción del Glaucoma Maligno.

4.4.1 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR AGUDO.

Es una verdadera Urgencia médica. Se produce un incremento de la PIO rápido y que puede llegar a 50-80 mm Hg. Por aposición del iris sobre la malla trabecular. El paciente presenta un cuadro complejo que a veces confunde el diagnóstico, pues se quejan de dolor de cabeza, náuseas y vómitos, y en ocasiones arritmias cardíacas.

Desde el punto de vista ocular, existe una disminución acusada de la agudeza visual, edema corneal, midriasis media arreactiva, inyección ciliar y cámara plana.

Se debe bajar la PIO de forma rápida con tratamiento médico y realizar una iridotomía láser para romper el bloqueo pupilar.

4.4.2 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR INTERMITENTE.

Es igual que el anterior pero las manifestaciones clínicas son más leves y se resuelven espontáneamente.

4.4.3 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR CRÓNICO.

En este caso el cierre angular es sinequial o permanente. La PIO se eleva dependiendo del grado de extensión del cierre sinequial.

4.5 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR SECUNDARIO.

Son aquellos donde el cierre angular se produce secundariamente a una alteración patológica que se produce en un ojo que hasta ese momento era un ojo morfológicamente normal ⁷⁷.

Los podemos clasificar de la siguiente forma:

4.5.1 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR SECUNDARIO CON BLOQUEO PUPILAR. En ellos, una alteración ocular determinada ocasiona un bloqueo pupilar que consecutivamente produce un cierre angular. Las causas pueden ser:

- **Cristalino intumesciente ó Glaucoma Facomórfico.**
- **Cristalino subluxado o Glaucoma Facotópico.**

- **Uveítis anteriores severas** con seclusión pupilar.
- **Inducido por mióticos.**
- **Inducido por Lentes intraoculares** bien en el caso de pseudofacos con lente en cámara anterior o en cirugía refractiva con lentes ICL o PRL.

4.5.2 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR SECUNDARIO SIN BLOQUEO PUPILAR POR MECANISMOS ANTERIORES.

- **Glaucoma Neovascular** por cualquier etiología.
- **Síndrome Iridocorneoendotelial (ICE).**
- **Atalamias prolongadas.**
- **Membranas inflamatorias.**

4.5.3 GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR SECUNDARIO SIN BLOQUEO PUPILAR POR MECANISMOS POSTERIORES.

- **Glaucoma Maligno ó por bloqueo ciliar.**
- **Quistes de iris y cuerpo ciliar.**
- **Tumores intraoculares.**
- **Silicona o gas en cámara vítrea.**
- **Efusión uveal.**
- **Retinopatía de la prematuridad (estadio V).**

5. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DEL GLAUCOMA BASADA EN LA APARIENCIA DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO.

Hemos visto anteriormente una clasificación muy detallada basada en mecanismos etiopatogénicos y en la apariencia gonioscópica. Sin embargo, debemos recordar que la característica más importante en el proceso glaucomatoso es el cambio que se produce en el aspecto de la cabeza del nervio óptico. Dado que, además, la apariencia del nervio óptico es muy variable, tanto en discos normales como en los discos patológicos²⁴⁰, el diagnóstico precoz de glaucoma por el aspecto del disco óptico es a veces difícil y controvertido dependiendo del observador.

Otro problema es que los cambios iniciales en el disco glaucomatoso son sutiles y pueden pasar desapercibidos para un observador inexperto o distraído. Por último, recordar que no existe un método objetivo, rápido, simple, específico y sensible que analice la cabeza del nervio óptico y determine el diagnóstico de glaucoma y realice un seguimiento que detecte infaliblemente una mínima progresión.

El reconocimiento de esos cambios en la cabeza del nervio óptico permite el diagnóstico y nos induce el manejo del enfermo⁸³. En este caso, la aparición de nuevas técnicas diagnósticas de imagen basadas en el reconocimiento

estructural de dichos cambios, como la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), el Analizador de Fibras Nerviosas (GDx) y la Tomografía Retiniana de Heidelberg (HRT) han aportado un complemento imprescindible para un mejor diagnóstico del enfermo con glaucoma.

Desde el punto de vista clínico, la variable ratio Copa/Disco que ha sido la más utilizada para clasificar a un disco como sospechoso ó glaucomatoso, es de limitado valor pues el tamaño de la excavación viene dado por el tamaño del disco: a mayor tamaño del disco mayor excavación. Esto, por tanto, no significa que una excavación grande sea necesariamente de naturaleza glaucomatosa aunque bien es verdad que el glaucoma se diagnóstica más fácil o alegremente en discos grandes que en discos pequeños, precisamente por el mayor tamaño de la excavación.

Se han publicado varios trabajos^{226,229-231} donde se relaciona directamente el tamaño del disco con la vulnerabilidad del mismo a la presión. En ellos se apreciaba un mayor tamaño en el grupo de Glaucomas Normotensionales comparándolos con otros grupos de Glaucoma de PIO elevada como el Pseudoexfoliativo²³⁷.

El patrón de daño al nervio óptico puede darnos una pista del mecanismo por el que el daño está produciéndose. Si que es evidente que no existe un único patrón de daño glaucomatoso, como ahora veremos dentro de este apartado, que la sensibilidad de diferentes nervios ópticos a un mismo nivel de PIO es variable y que unos nervios se dañan con PIO “normales” y otros, aún con PIO

elevadas, no desarrollan daño glaucomatoso. Aún así, parece que cuanto mayor es el nivel de PIO mayor es el daño y menor es el tejido neuroretiniano incluso en los subgrupos morfológicos de glaucoma donde solemos predominantemente encontrar una tensión normal^{225,226}.

Recientemente se ha publicado²⁵⁴, mediante estudio de la CFNR analizado con GDx que los ojos que mantienen niveles elevados de PIO durante su seguimiento tienen mayor incidencia de pérdida de CFNR, incluso en ojos en los que no se había detectado progresión ni en fotografías de nervio óptico ni en deterioro de campo visual. Esto realza la importancia de las nuevas pruebas de imagen a la hora de reconocer progresión. Aún así, como hemos comentado en multitud de ocasiones la sensibilidad a la presión es individual, y no todos los pacientes con PIO elevada mostraban dicha pérdida de CFNR.

Todos los pacientes con PIO < 12 mm Hg durante el seguimiento no sufrían alteración en su CFNR.

Pero, parece evidente según distintos estudios^{83,87-89}, que la PIO es un pobre separador a la hora de clasificar el glaucoma según la morfología del disco y que todos los tipos pueden producirse con una PIO elevada aunque en muchos encontremos una PIO por debajo de 19mm Hg.

Mientras la PIO se mantenga por encima de las cifras tolerables por ese nervio óptico, el daño al mismo continúa y los cambios se siguen produciendo hasta que revertimos los niveles inductores del daño. Glaucoma siempre implica el concepto de “progresión” aunque la sensibilidad del nervio a un nivel particular de PIO puede cambiar en el tiempo. El daño puede ocurrir con

extrema rapidez, como es el caso del Glaucoma Primario por Cierre Angular Agudo, o puede suceder de forma progresiva y a veces difícil de reconocer, como en los casos de Glaucoma Primario de Angulo Abierto.

Por todo lo anteriormente expuesto, encuentro de una gran utilidad no solo práctica sino en relación con el trabajo desarrollado en esta Tesis, la Clasificación de Glaucoma basada en la apariencia del Disco que desarrolló Spaeth⁸⁴. En sus trabajos, el autor describe 5 apariencias del disco diferentes:

- **ATROFIA GENERALIZADA:** correspondería con un Glaucoma de PIO elevada de forma aguda.
- **EXCAVACIÓN CONCÉNTRICA:** en los casos de glaucoma difuso crónico.
- **EXCAVACIÓN PLANA CON ATROFIA PERIPAPILAR:** en los casos de Glaucoma Esclerótico Senil.
- **ESTASIS VENOSO:** con shunt vasculares y hemorragias del disco, predominantemente en jóvenes.
- **DAÑO FOCAL,** con foseta adquirida del nervio óptico.

Basándose en los trabajos de Spaeth⁸⁴⁻⁸⁷ y en los estudios de Geijssen⁸⁸ en los que propone que los pacientes miopes con disco inclinado y daño glaucomatoso sobreimpuesto pueden representar un grupo distinto de Glaucoma de Presión Normal. Nicoleta y Drance⁸⁹⁻⁹⁰ proponen 4 grupos de Glaucoma de acuerdo a la apariencia del disco óptico:

5.1.GLAUCOMA FOCAL O ISQUÉMICO FOCAL.

Son aquellos caracterizados por una pérdida localizada del tejido neuroretiniano (menos de 2 horas de reloj), que se conoce con el nombre de *notch o muesca*, y que suele localizarse a nivel de los polos superior o inferior, preferentemente en este último justo temporal a la línea media, mientras que el resto del anillo neuroretiniano se mantiene generalmente intacto.

El término de Glaucoma focal fue empleado por primera vez en 1975⁸⁴ para describir un tipo de glaucoma con cambios característicos tanto en el disco óptico como en el campo visual: Spaeth le denominó *Glaucoma Isquémico Focal*.

La profundidad del defecto tisular puede ser tal que se observe una verdadera foseta adquirida en el nervio óptico⁹¹ asociada a pequeñas áreas de atrofia peripapilar o de esclerosis coroidea en un tercio de los casos. La inclusión del término isquémico en la denominación viene dado por la frecuente presencia de hemorragias en el disco de estos enfermos, a veces precediendo a la pérdida localizada del anillo. Las hemorragias en muchas ocasiones se producen de forma recurrente en la misma o en distinta zona del disco y son signo de deterioro.

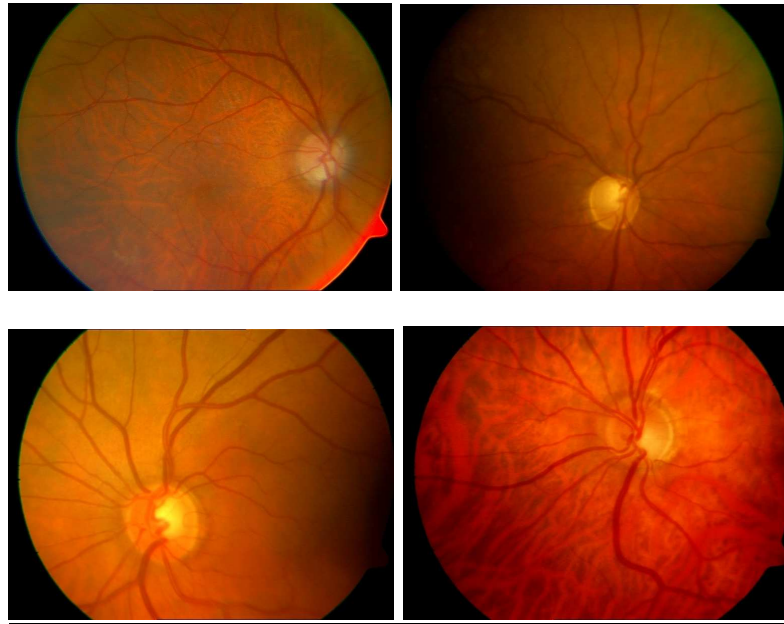


Fig. 1 Varios ejemplos de glaucomas focales

El notch puede ser lo suficientemente grande para alcanzar el extremo del disco y lo bastante profundo para revelar el moteado de las fenestraciones de la lámina cribosa dando lugar al “signo de la sombra” denominado así porque se observa como un verdadero hueco gris en el interior del disco.

A medida que el notch progresa se va produciendo un adelgazamiento y, en fases finales, una pérdida total de tejido neuroretiniano en la zona

original del notch ocasionando una “bayonetización” de los vasos del disco a ese nivel.

El Glaucoma Focal es un tipo de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto de los considerados de baja tensión o de presión normal, puesto que en la mayoría de los casos la PIO se encuentra dentro de los “límites normales”, no siendo infrecuente tomar PIOs de 13 ó 15 mm Hg en estos pacientes. Eso no es impedimento para que podamos verlo en pacientes con PIO por encima de 30mm Hg, pero es raro.

Se presenta más frecuentemente en el sexo femenino (casi 3 veces más frecuente que el hombre) con historia de cuadros migrañosos⁸⁹ y la existencia de Hipertensión arterial y de factores de riesgo cardiovasculares es más frecuente que en los Glaucomas de Presión elevada.

Su edad de presentación suele ser algo menor que el Glaucoma Primario de Angulo Abierto ordinario y también se diferencia en que el dolor y el descenso de visión son síntomas no infrecuentes.

Los defectos de campo visual en estos pacientes suelen ser profundos (15-20 dB) y severos, a veces amenazando a la fijación, en torno a los 5º centrales. Se localizan sobre todo en hemicampo superior sobre el rafe horizontal y progresan en mayor medida que en otro tipo de glaucomas⁸⁷ terminando por completar defectos arciformes típicos. El campo periférico suele estar intacto, por lo menos en las fases iniciales.

Su curso clínico también es peculiar siendo más episódico que el resto de los otros tipos de glaucoma con periodos de deterioro y estabilidad. Cuando no se trata progresa y, casi siempre precisa una terapia vigorosa. A pesar de ello, algunos autores ²²¹ dudan de la eficacia de la misma.

5.2. GLAUCOMA MIÓPICO.

Los pacientes miopes altos representan un verdadero problema a la hora de su diagnóstico cuando presentan glaucoma porque tienen discos normalmente más grandes y típicamente inclinados, con una excavación plana y un gran creciente atrófico peripapilar, características que también observamos en otros tipos de discos glaucomatosos. Por tanto, realizar el diagnóstico no es fácil ni para observadores expertos. En otras ocasiones, se presentan con daño focal, bien en el polo superior o inferior, en ausencia de miopía degenerativa. Suele tratarse de pacientes relativamente jóvenes, entre 50-55 años, preferentemente varones, con PIO generalmente elevadas pero que también pueden estar en cifras normales. El daño del campo visual puede ser similar al de glaucoma focal o ser más difuso. En el primero de los casos predomina en el hemicampo inferior y la mitad de los casos pueden ser cercanos a la fijación y amenazando a la misma. Frecuentemente progresan.

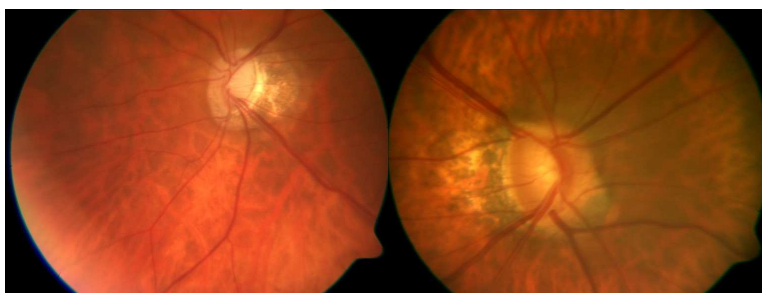


Fig 2. Dos ejemplos de Glaucoma Miópico.

Diversos trabajos^{251,252} han encontrado medidas de la Capa de Fibras inferiores en pacientes miopes comparado con controles. Mientras los miopes presentaban una medida de aproximadamente 80 μm , los controles sin defecto refractivo oscilan entre 100 y 110 μm de media. Budenz y cols¹⁸⁷ encuentran un descenso en el grosor de la Capa de Fibras a medida que la longitud axial del ojo aumenta (2,2 μm por cada mm de aumento). Por tanto, debemos ser cuidadosos al interpretar los datos de imagen en estos pacientes ya que partimos de un grosor de capa de fibras ya inicialmente disminuido por lo que la base de datos de instrumentos de imagen como OCT pueden llevarnos a error e interpretar como glaucomatoso a un paciente que no lo padece realmente²⁵³.

5.3. GLAUCOMA ESCLERÓTICO-SENIL.

Es un tipo de glaucoma que aparece característicamente en edades avanzadas y de ahí su denominación⁸⁸. Son discos con excavación muy plana, de márgenes suaves rodeando una zona central más pálida, con pérdida difusa de tejido neuroretiniano, presencia de atrofia peripapilar y con cambios de fondo asociados como esclerosis coroidea o “fondo teselado”. A medida que se pierde tejido neuroretiniano, la coloración puede llegar a ser de palidez destacada, aunque la excavación supere el área de palidez. El aspecto del disco es un aspecto apolillado ó en esponja (moth-eaten disk) como resultado de la pérdida difusa de tejido neuroretiniano.

La atrofia peripapilar consiste en un patrón irregular de pigmentación en el área que inmediatamente rodea al disco. Se distinguiría una *zona beta*, inmediatamente próxima al disco, que dejaría visible la esclera y los grandes vasos coroideos, y una *zona alfa*, más periférica, con áreas de hipo e hiperpigmentación irregulares. En los casos de esclerosis coroidea se llegan a ver expuestos los grandes vasos coroideos coexistiendo o no con la atrofia peripapilar.

Los niveles de PIO no suelen ser elevados, los pacientes suelen ser de edad avanzada (por encima de los 70 años), sin predominio de

sexos, y es frecuente la asociación a eventos cardiovasculares como la Hipertensión Arterial y la Cardiopatía isquémica.

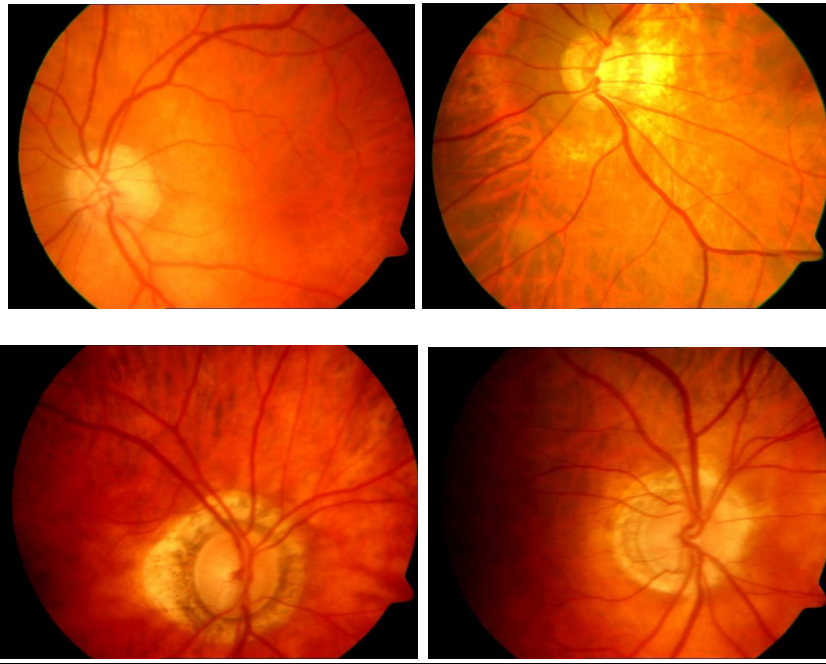


Fig. 3 Varios ejemplos de Glaucoma Esclerótico Senil.

Los defectos de campo visual en este tipo de glaucoma pueden ser focales o difusos, no suelen ser profundos y no amenazan a la fijación como el focal o el miópico. En estos enfermos, la reducción de PIO puede tener una eficacia limitada en prevenir la progresión de la enfermedad.

5.4.GLAUCOMA CON AUMENTO GENERALIZADO DE LA EXCAVACIÓN.

En estos se produce un aumento global de la excavación sin defectos localizados en ninguna área de pérdida de anillo neural o de palidez. El agrandamiento de la copa se produce de forma concéntrica en dirección infero ó supero-temporal frecuentemente pero sin descartarse que lo pueda hacer en dirección horizontal, con una gran pérdida de tejido neuroretiniano. A veces se ha observado que la pérdida de tejido se inicia en el sector temporal del disco y progresa hacia los polos hasta alcanzar el lado nasal. En cualquiera de los casos, en ausencia de una pérdida difusa, el orden más frecuente de afectación del anillo es inferotemporal, superotemporal, temporal horizontal, inferonasal y, finalmente, superonasal. En la capa de fibras nerviosas de la retina de estos pacientes se produce una gran pérdida difusa⁹².

En estos casos la PIO suele encontrarse muy elevada, en el 90% de los casos con cifras superiores a 30mm Hg no siendo raro que se presente en casos de Glaucoma Secundario de ángulo abierto como el Pseudoexfoliativo y el Pigmentario.

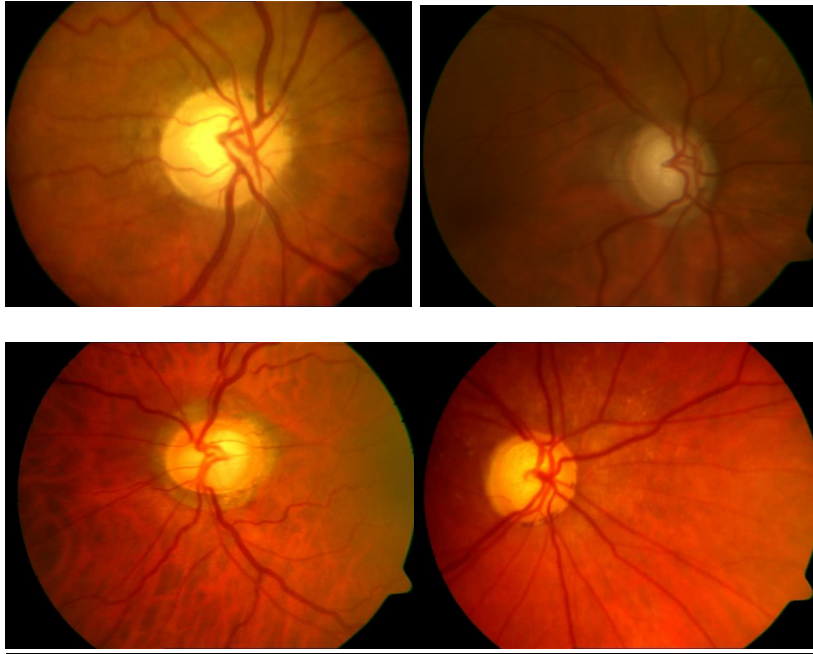


Fig. 4 Varios ejemplos de Patrón de pérdida generalizada.

No se encuentra predominancia en ninguno de los dos sexos y suele tratarse de pacientes jóvenes (55-60 años). Se benefician de una bajada importante en los niveles de PIO. Los defectos de campo visual suelen ser difusos.

En muchos casos, la apariencia del disco glaucomatoso puede tener características de dos o más de los tipos descritos. No obstante, es importante volver a recordar que una apariencia particular de un disco puede resultar de mecanismos etiopatogénicos comunes en nervios con distinta susceptibilidad a los mismos.

Además hemos comprobado como similares niveles de PIO pueden dar lugar, en ojos diferentes, a distintos aspectos morfológicos de la cabeza del nervio óptico. Y es que la PIO, a pesar de ser la única variable a tener en cuenta desde el punto de vista terapéutico, no es un buen marcador diferencial a la hora del diagnóstico y del desarrollo de los cambios que se manifiestan durante la enfermedad^{238,239}.

En el estudio de Broadway et al⁹⁰ la PIO media en los discos con excavación concéntrica era de 32,2 y oscilaba entre 21 y 24 mm Hg en los no concéntricos. Sin embargo, otros autores²²² han fracasado a la hora de encontrar diferencias significativas en los niveles de PIO en diferentes apariencias del disco. Debido a que la PIO puede mostrar grandes fluctuaciones, es posible que solo con la toma de PIO en la consulta pueda no ser suficiente a la hora de encontrar diferencias y que la monitorización durante 24 horas sea fundamental en algunos individuos, pudiéndose encontrar picos nocturnos que justifiquen los cambios morfológicos a nivel de la cabeza del nervio óptico²²³.

Dos importantes estudios destacan hasta la fecha a la hora de remarcar las correlaciones clínicas entre las distintas apariencias de nervio óptico. En el primero, Nicolela y Drance⁸⁹ recogen las fotografías de 1711

pacientes con glaucoma y las clasifican según las 4 apariencias de nervio óptico que acabamos de ver. El 91% de los pacientes con aumento generalizado de la excavación presentaban PIO iguales o superiores a 30 mm Hg. Dentro de los otros grupos, el 38% de focales, el 42% de los miópicos y el 32% de los esclerótico-seniles presentaban PIO menores de 21 mm Hg pero no encontraron ningún caso en el grupo de los glaucomas con aumento generalizado de la excavación. Las tomas de PIO eran solo diurnas, lo que podría suponer perder algunos valores elevados de PIO.

En otro trabajo de este mismo grupo^{90,154} emplean por primera vez, y estamos hablando de 1998, una técnica de imagen, como es el HRT, para detectar diferencias morfológicas entre los distintos grupos y encuentran lo siguiente:

- En los Focales Isquémicos los discos son relativamente más pequeños (2 mm^2), con relativamente bajos valores para el área y el volumen del rim y el grosor de CFNR e inversamente altos para el área de la copa, volumen y profundidad de la misma con relativamente alta la ratio copa/disco.
- En el grupo de los miópicos, el disco presentaba un tamaño medio ($2,1 \text{ mm}^2$) con relativos altos valores en lo referido a la CFNR.
- En los Escleróticoseniles, los discos eran relativamente más grandes (área de $2,5 \text{ mm}^2$) con valores altos en el área y volumen del anillo y,

como era esperable, pequeñas profundidades de la copa, de su área y de su volumen con baja ratio copa/disco.

- Y, por último, el grupo con aumento generalizado de la excavación presentaba mayores discos ($2,4 \text{ mm}^2$) con altos valores del área, volumen y profundidad de la copa y alta ratio copa/disco.

En el grupo de los escleróticoseniles se encontraban las mayores alteraciones vasculares recogidas con técnicas de ultrasonido Doppler a nivel de arteria oftálmica principalmente, y arteria central de la retina sin manifestar relación explicable solo por la edad de los pacientes⁸⁹.

La presencia asociada frecuentemente de vasoespasmo, migraña y localizadas áreas de isquemia en la angiografía de los focales, de atrofia coroidea y retraso en el relleno coroideo en los miopicos y de alta prevalencia de enfermedad cardiovascular con incremento en las resistencias vasculares a nivel ocular y de isquemia crónica manifestada por atrofia peripapilar y esclerosis coroidea en los escleróticoseniles sugiere un mecanismo etiopatogénico vascular destacado en estos tres grupos morfológicos de glaucoma.

Sin embargo, la presencia de una PIO manifiestamente elevada en el grupo de aumento concéntrico nos inclina más a un mecanismo presión-dependiente.

En el trabajo de Broadway con HRT¹⁵³, sin embargo, emplean un número no muy elevado de discos para su análisis (entre 44 y 28 dependiendo de los grupos).

No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que se apoye en OCT como técnica de imagen para llevar a cabo un estudio similar al ahora mencionado, a pesar de ser OCT una buena técnica estructural para el análisis de nervio óptico.

Además, la mayoría de los trabajos realizados con técnicas de imagen, y sobre todo con OCT, agrupan los enfermos sobre la base de grado de daño campimétrico o por el nivel de PIO lo que hace que sean grupos muy heterogéneos donde se mezclan diferentes tipos de glaucoma basados en cualquiera de las clasificaciones apuntadas previamente. Como consecuencia la mayoría fracasa a la hora de encontrar diferencias significativas entre los distintos grupos a la hora de analizar sobre todo la CFNR y no hay muchos que analicen los parámetros de la cabeza del nervio óptico. Iester et al²³¹ publican un trabajo en 1999 realizado con HRT en dos grupos de pacientes: Normotensionales (PIO<22 mm Hg) y de Presión alta (PIO>21 mm Hg) y no encuentran diferencias significativas en parámetros morfométricos entre los dos grupos. Bien es verdad que, como inconveniente, solo hacen los grupos basándose en el nivel de PIO independientemente del tipo de glaucoma. Igualmente ocurre en el trabajo de Jonas²²⁷ en dos grupos similares pero empleando técnica de fotoestereografía.

Encontramos un estudio²⁰⁶ que utiliza OCT y HRT para comparar la topografía del nervio óptico en dos grupos tan diferentes etiopatogenicamente y clínicamente como son el Glaucoma de Angulo Abierto y el Glaucoma de Angulo Cerrado. Encontraban con OCT un mayor tamaño de los discos en los pacientes con Glaucoma de Angulo Cerrado lo cual posiblemente justificaba la existencia de un mayor valor en la medida de la CFNR en dicho grupo.

Antón et al ²⁰² encuentran con OCT diferencias en algunos parámetros de la cabeza del disco entre pacientes normales e Hipertensos oculares a igualdad de medida de CFNR.

Recientemente se ha publicado otro trabajo²²⁴ donde basándose en la fotografía estereoscópica como técnica de imagen, encuentran una reducción en los valores de excavación en los pacientes que se trataban quirúrgicamente con éxito glaucomas de reciente diagnóstico en el CIGTS, aunque no mejorasen desde el punto de vista de la agudeza visual ni del campo visual central. Este dato confirmaría la importancia de la PIO en los cambios morfológicos que se producen en determinados nervios, pero no explica porque un mismo nivel de PIO no actúa por igual en todos ellos.

Otro punto importante que todavía nos produce muchos quebraderos de cabeza es la discordancia entre los cambios estructurales y los cambios

funcionales que se producen en muchos pacientes. Desde el punto de vista del tiempo, de que cambio se detecta primero, estudios multicéntricos^{70,125} encuentran resultados dispares, probablemente por el diseño de los mismos y los criterios de análisis campimétrico y estructural.

Jonas²²⁸ encuentra entre tres grupos de pacientes (normotensionales, glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma pseudoexfoliativo) que era mucho más frecuente un campo visual normal, asociado a un daño evidente ya en el disco, en el grupo de pacientes jóvenes con PIO elevada.

Bayer et al²³², sin embargo, encuentran también en esos mismos grupos, a igualdad de daño de disco valorado con HRT, menor daño campimétrico en el grupo de los normotensionales.

Vogel et al²³³ encuentran que la correlación daño estructural-daño funcional se manifiesta sobre todo con cifras elevadas de PIO, siendo muy evidente con cifras por encima de 39 mm Hg.

Aún con cifras altas pueden existir diferencias entre grupos de glaucoma hiperbáricos. Así parece existir una mayor correlación entre la PIO y el defecto de campo visual medido con MD en el grupo de Glaucoma de Angulo Cerrado Primario que en el Primario de Angulo Abierto²³⁴ y en el grupo de Pseudoexfoliativos que en el de estos dos^{234,235}.

Es posible que exista una diferente sensibilidad a la PIO dependiendo del área del disco y que determinadas áreas necesiten menos presión

para sufrir daño, lo que explicaría que parte del campo visual se deteriore aún bajando la presión y que otras se mantengan estables a pesar de PIO más altas. Podríamos hablar de una naturaleza focal en el glaucoma.

También puede suceder, apoyando lo anteriormente dicho, que exista con la edad una susceptibilidad regional en ciertos sectores del disco óptico, predominantemente en los inferotemporales, y que dicha susceptibilidad se acelere en pacientes con glaucoma, como demuestra el trabajo de See et al²³⁶ en estudios con HRT.

Trabajando con OCT, Zangwill et al²⁰⁹ encuentran una fuerte asociación entre el defecto de CV medido con MD y el grosor de CFNR medido con OCT, mejorando los métodos de imagen fotográfica y validando OCT como un buen instrumento de medida de CFNR y con mejor correlación con MD que la técnica fotográfica. En cualquier caso, su número de pacientes incluidos en el estudio solo era de 58.

Pensamos que es muy relevante el trabajo de Nicoleta et al¹⁵⁵ con HRT donde estudian pacientes con los 4 grupos morfológicos de disco (24 focales, 8 miópicos, 12 escleróticoseniles y 28 con aumento concéntrico) y encuentran que los del tipo Escleróticosenil tienen menos progresión en el daño morfológico del disco y en el deterioro del CV, aunque solo fuera estadísticamente significativo el daño estructural, aun con PIO similar entre los grupos durante el seguimiento. Bien es verdad que no

existe un único criterio que defina progresión, lo que podría falsear en parte los resultados.

Tampoco hemos encontrado trabajos con OCT que evalúen estos datos.

Como hemos visto hasta aquí, el Glaucoma es una enfermedad que se caracteriza por la aparición de cambios estructurales a nivel de la cabeza del nervio óptico y de la CFNR y de cambios funcionales detectables por la exploración del campo visual.

Estos cambios no se producen en la mayoría de los pacientes simultáneamente y, sobre todo precozmente, pueden ser difíciles de apreciar lo que dilata el diagnóstico en el tiempo con el consiguiente perjuicio para el paciente.

La combinación de las pruebas diagnósticas estructurales y funcionales incrementa la sensibilidad diagnóstica de cada una cuando se emplean por separado.²⁴⁷⁻²⁴⁹

El nivel de PIO no es un dato diferenciador importante a la hora de producirse estos cambios, pues se pueden desarrollar con cualquier cifra de PIO. Además, la variabilidad en la apariencia de un disco óptico, sea normal o patológico, hacen en ocasiones complicado tanto el diagnóstico como el seguimiento de la enfermedad.

Algunos nervios ópticos tienen una sensibilidad mayor a niveles de PIO en determinadas áreas del disco, lo que implica un daño más focal que a veces se observa también en pacientes sanos a medida que su edad aumenta. Lo que si también parece evidente es que los cambios que se producen a nivel de la cabeza del nervio óptico pueden implicar algunas pistas en sus mecanismos etiopatogénicos.

Hasta hace unos años, las fotografías estereoscópicas representaban la prueba estructural clave para el diagnóstico y la perimetría blanco-blanco la exploración funcional más empleada y fiable.

Las nuevas técnicas de imagen son un soporte básico a la hora de detectar los cambios estructurales y en ocasiones, se comportan como las mejores para conseguir un diagnóstico precoz²⁵⁰. Dentro de este grupo, encuadramos la OCT, que es la técnica que rutinariamente empleamos en la clínica diaria de nuestro departamento.

Por otro lado, el hecho demostrado de la existencia de defectos objetivables en la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), previos a la aparición de defectos en el campo visual con perimetría blanco-blanco, hacen que las nuevas pruebas de imagen tengan una utilidad relevante y se correlacionen con los índices de campo visual mejor que la fotografía estereoscópica²⁵⁵. La interpretación mediante oftalmoscopia del disco óptico y de la CFNR presenta una alta subjetividad en la valoración, no sólo entre oftalmólogos generales sino también, aunque

en menor medida entre expertos en glaucoma, lo cual hace interesante el disponer de una medida objetiva, directa y cuantitativa.

Nuestro objetivo principal es demostrar la utilidad de la OCT a la hora de describir las diferentes características morfológicas (daño estructural) del disco óptico en tres grupos de pacientes con diferentes niveles de PIO inicial y describir sus características desde el punto de vista epidemiológico.

La elección de estos 3 grupos: focales, hiperbáricos y pseudoexfoliativos se explica por las siguientes razones. En primer lugar, de los grupos descritos en la clasificación morfológica descartamos incluir en nuestro trabajo a los miópicos y escleroticoseniles debido a que el área de atrofia peripapilar que presentan ambos grupos interfieren en la fiabilidad de la OCT en su medida del grosor de CFNR. En segundo lugar, el paciente miope, al partir de un grosor menor de CFNR, puede ser difícil de interpretar y la base de datos de OCT no ser correcta para estos enfermos.

Al quedar dos grupos, focales e hiperbáricos, nos pareció interesante introducir otro subtipo quizá no bien definido desde el punto de vista de

sus características morfológicas papilares, que suele ser de PIO elevada, pero que como hemos visto durante la introducción puede comportarse a la vista de diferentes estudios, de forma diferente a los hiperbáricos, como es el grupo de los Pseudoexfoliativos que se supone muy sensible en el daño a la presión.

Secundariamente, intentaremos no solo describir el daño funcional (defecto perimétrico) de cada grupo sino también relacionar el daño estructural, en base a los parámetros de CFNR y cabeza del nervio óptico medidos con OCT, con el funcional en base a los índices campimétricos MD y DSM.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

La Hipótesis de la que partimos es la siguiente:

Es posible que el análisis de la morfología del disco óptico, con OCT como técnica de imagen, nos permita diferenciar distintos tipos de Glaucoma de Ángulo Abierto

Los objetivos de esta Tesis Doctoral son:

- 1) Analizar con OCT las características morfológicas del disco óptico de tres grupos diferentes de Glaucoma de Ángulo Abierto: Hiperbárico, Focal y Pseudoexfoliativo.
- 2) Describir las características demográficas de los 3 grupos: edad, sexo, refracción, PIO, grosor paquimétrico, medida del grosor de CFNR.
- 3) Analizar mediante los índices globales de daño perimétrico DM (defecto difuso) y DSM (defecto focal) el daño funcional presente en los tres grupos de estudio.
- 4) Analizar la relación entre los tres subtipos de Glaucoma y el daño en la cabeza del nervio óptico a través de los parámetros morfológicos registrados en la prueba Fast Optic Disc de OCT Stratus:
 - Volumen del Anillo.
 - Ancho del Anillo.
 - Área del Disco óptico.
 - Área de la Copa ó Excavación.

- Área del Anillo.
 - C/D ratio.
 - C/D ratio horizontal.
 - C/D ratio vertical.
- 5) Relacionar los niveles de PIO basal con los índices globales de daño campimétrico MD y DSM en los tres grupos de estudio.
- 6) Relacionar el daño estructural (OCT) con el funcional (CV) a través del análisis de CFN y ONH (disco óptico) y su correlación campimétrica.

MATERIAL Y METODOS

Para llevar a cabo esta Tesis Doctoral se realizó un estudio prospectivo, transversal en el que se incluyeron de forma consecutiva 36 pacientes con GPAA Hiperbárico, 43 pacientes con GPAA Focal y 28 pacientes con GSAA Pseudoexfoliativo. Todos los datos aportados en esta Tesis fueron recogidos por un solo explorador, en este caso, el doctorando (MAC). La metodología empleada viene desarrollada en los siguientes puntos.

1.- POBLACIÓN MUESTRAL

Los pacientes incluidos en los estudios realizados en esta tesis doctoral fueron seleccionados entre los pacientes que acudieron al Departamento de Glaucoma del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid) entre Marzo y Octubre de 2007.

El número total de pacientes incluidos era de 107. Divididos por grupos, 36 presentaban un Glaucoma Hiperbárico, 43 un Glaucoma Focal y 28 un Glaucoma Pseudoexfoliativo.

Los estudios llevados a cabo en esta tesis no han tenido ningún patrocinio económico ni por parte del doctorando ni de los directores de la misma.

Los participantes en el estudio fueron informados de las pruebas que se les iba a realizar y expresaron su conformidad con las mismas, al tratarse de pruebas que se realizan de forma rutinaria en nuestra consulta a cualquier paciente en estudio y/o seguimiento por Glaucoma.

2.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Los criterios de selección para la inclusión de sujetos de estudio en esta tesis doctoral fueron los siguientes:

1. ***Sujetos diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto subtipo Hiperbárico***, entendiéndose como tales aquellos con valor de presión intraocular igual o superior a 25 mm Hg en al menos dos medidas realizadas en la consulta con el tonómetro de aplanación de Goldmann, defecto de nervio óptico con un aumento global de la excavación sin defectos localizados en ningún área del anillo neural de pérdida focal o de palidez y con un defecto glaucomatoso de campo visual estudiado con perimetría automatizada tipo Humphrey SITA 24-2.
2. ***Sujetos diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto subtipo Focal*** entendiéndose como tales aquellos con valor de presión intraocular en cualquier rango medida con tonómetro de aplanación de Goldmann pero con daño de nervio óptico con “muesca” localizada y defecto de campo visual focal correspondiendo al daño del disco estudiado con perimetría automatizada tipo Humphrey SITA 24-2.

3. ***Sujetos diagnosticados de Glaucoma Secundario de Ángulo Abierto subtipo Pseudoexfoliativo*** entendiendo como tales aquellos con valor de presión intraocular igual o superior a 21 mm Hg en al menos dos medidas realizadas en la consulta con el tonómetro de aplanación de Goldmann, defecto de nervio óptico glaucomatoso y/o defecto de campo visual estudiado con perimetría automatizada tipo Humphrey SITA 24-2. Estos pacientes presentaban, en la exploración con lámpara de hendidura, material de pseudoexfoliación en el reborde pupilar, en la cápsula anterior del cristalino o en ambas estructuras a la vez. Su examen gonioscópico debía de presentar un ángulo abierto en los 360°.

En todos los casos se llevó a cabo una anamnesis detallada, registrando la edad, el sexo y antecedentes oculares tanto personales como familiares, así como una exploración cuidadosa del segmento anterior ocular, llevada a cabo mediante biomicroscopia con lámpara de hendidura, con el fin de detectar cualquier alteración que pudiera ser responsable del aumento de la PIO. Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración funduscópica con oftalmoscopia directa e indirecta, así como biomicroscopia con lente

precorneal, para evaluar la existencia de signos glaucomatosos en la CFNR o en el disco óptico. La exploración funduscópica de todos los pacientes, fue realizada por un único observador experto en el diagnóstico de patología glaucomatosa (MAC).

Los criterios diagnósticos de Glaucoma fueron la existencia de daño glaucomatoso en disco óptico y presencia de defecto campimétrico mediante exploración con perímetro computerizado Humphrey (modelo HFA II), utilizando una estrategia SITA 24-2 con un estímulo III de Goldmann. En el examen se utilizó siempre la graduación apropiada en relación con la distancia de la prueba y la edad del paciente. Sólo se recogieron los resultados de los CV con una fiabilidad aceptable (menos del 25% de pérdidas de fijación, falsos positivos y falsos negativos).

La medida de la PIO, se llevó a cabo mediante tonometría de aplanación con un tonómetro tipo Goldmann, siendo realizadas todas las medidas por un mismo facultativo (MAC) en todos los pacientes para evitar en lo posible la subjetividad en el seguimiento de los cambios tensionales a lo largo del tiempo.

Como hemos mencionado, cuando hemos descrito los grupos incluidos en el estudio, el valor absoluto de la PIO por encima de 21 mm Hg no era criterio necesario para la inclusión en el grupo de Glaucoma Focal dado que estos pacientes presentan en muchas ocasiones cifras tensionales por debajo de este valor, encuadrándose en el concepto de Glaucoma de Presión Normal.

En todos los pacientes se recogía la Presión Intraocular Basal, es decir, la que presentaba el paciente en el momento del diagnóstico, antes de ser tratado por primera vez.

Todos los pacientes fueron sometidos a exploración gonioscópica para identificar el grado de amplitud angular e identificar signos que pudiesen descartar la entrada de algún paciente en los grupos de estudio.

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyeron del estudio pacientes menores de 18 años y aquellos con defecto refractivo(equivalente esférico) cuyo rango no se encontrara entre + 5 Dp y – 5 Dp.

También aquellos que aún cumpliendo los criterios de selección presentaban baja colaboración o comprensión a la hora de realizar las pruebas clínicas y los que presentaban enfermedades u opacidades de medios, así como a todos aquellos que denegaron ser incluidos en el mismo.

Fueron descartados pacientes seleccionados que realizaban una prueba campimétrica con índices de baja fiabilidad y/o presentaban un valor de señal por debajo de 6 en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), fuese la que fuese la razón de ambas.

3.- GRUPOS ESPECIFICOS DEL ESTUDIO

3.1 Glaucoma Primario de Angulo Abierto subtipo

Hiperbárico

Para el análisis de este subtipo de glaucoma hemos estudiado 36 ojos de 36 pacientes diagnosticados de GPAA subtipo Hiperbárico.

3.2 Glaucoma Primario de Angulo Abierto subtipo Focal

Para el análisis de este subtipo de glaucoma hemos estudiado 43 ojos de 43 pacientes diagnosticados de GPAA subtipo Focal.

3.3 Glaucoma Secundario de Angulo Abierto subtipo

Pseudoexfoliativo

Para el análisis de este subtipo de glaucoma hemos estudiado 28 ojos de 28 pacientes diagnosticados de GSAA subtipo Pseudoexfoliativo.

Para los pacientes de todos los grupos se recogían los datos de un solo ojo. En el caso de que los dos ojos fueran elegibles se recogían siempre los datos del ojo más dañado, entendiendo como tal el que presentaba los peores parámetros en los índices campimétricos MD y DSM.

4.TÉCNICAS REALIZADAS

A todos los pacientes se les realizaron las siguientes técnicas exploratorias comunes:

4.1 REFRACCIÓN.

La refracción ocular se realizó a todos los pacientes por un único explorador (MAC) en la Consulta de Oftalmología del HUPA. En primer lugar se realizaba la determinación de la Agudeza Visual Lejana, sin corrección o con la corrección que portase el paciente en ese momento, mediante Optotipos con E de Snellen utilizándose un proyector modelo TOPCON ACP-7. Si la Agudeza Visual era susceptible de mejora a cada paciente se realizaba una graduación definitiva mediante retinoscopio tipo Heine beta 200 y Autorefractómetro modelo NIKON NR-5100.

4.2 MEDIDA DE LA PIO.

La medida de la PIO se llevó a cabo con un Tonómetro de aplanación tipo Goldmann 900/870[®] (AG, Bern, Switzerland) cuya calibración se realizaba con periodicidad mensual durante el tiempo donde se reclutaron los pacientes. La medida de la PIO se realizó por un oftalmólogo experimentado en la toma de la misma (MAC) previa administración de una gota de anestésico tópico (Colircusí Anestésico doble[®]. Alcón Cusí, S.A. Barcelona) descartándose la posibilidad de alergias conocidas a medicamentos por el paciente y, la aplicación de fluoresceína en tiras (Fluorescein Paper Papier. Haag- Streit AG, CH-3098-Köniz, Switzerland).

En todos los pacientes se recogía la PIO basal, entendiendo como tal la que presentaba el paciente en el momento del diagnóstico, antes de ser sometido a cualquier tipo de terapia.

4.3. PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA.

A todos los pacientes del estudio se les realizó la medida del espesor corneal central con paquímetro ultrasónico. Las medidas fueron realizadas con el Paquímetro DGH 550 Pachte 2[®] (DGH Technology, Inc., Exton, Pensilvania, USA). Previa a la toma de las medidas con la sonda se administraba una gota de anestésico tópico (Colircusí Anestésico doble[®]. Alcón Cusí, S.A. Barcelona) .

Se llevaban a cabo 3 medidas del espesor corneal central y, se obtenía la media aritmética de las mismas. Las medias fueron realizadas por el mismo observador (MAC).

Excluimos de la medida del espesor corneal central a todos aquellos pacientes cuya cornea estuviese alterada por patología corneal previa (cicatrización, edema, etc), defectos de fijación ocular (p.e nistagmus) o cirugía ocular realizada sobre la cornea.

4.4. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA HUMPHREY BLANCO-BLANCO.

Se utilizó el perímetro automatizado Humphrey HFA II 745[®] (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, USA) utilizando estrategia SITA ESTÁNDAR 24-2 con estímulo III de Goldmann realizándose la prueba con la corrección refractiva adecuada para cada paciente dependiendo de su refracción lejana y de su edad.

Solamente se incluyeron en nuestro estudio pacientes con campos visuales con índices de fiabilidad aceptables según los criterios de la Sociedad Europea de Glaucoma²⁶⁰. Dichos criterios son los siguientes:

- Las **perdidas de fijación** no deben superar el 20-30% una vez sea localizada correctamente la mancha ciega al inicio de la prueba.
- Los **falsos positivos**, índice que nos señala el número de respuestas del paciente sin que le sea presentado un estímulo luminoso, no debe superar el 20-30%; de otro modo el campo visual puede parecer mejor de lo que en realidad es.
- Los **falsos negativos** tampoco deben superar el 20-30%. En este caso, un punto de sensibilidad conocida es reexaminado con un estímulo más brillante, pero el paciente no responde. Se trata de
- un índice de baja fiabilidad, pero también son propios de campos con daño glaucomatoso severo.

El campo visual se realizaba en los dos ojos de cada paciente. Los datos recogidos de las campimetrías como indicadores de daño glaucomatoso fueron:

- el defecto medio del campo visual comparado con el normal para un individuo de la edad del paciente, que viene dado con las iniciales **MD**.
- y la desviación estandar del patrón corregido que viene reseñada con las iniciales **DSM** o **PSD**.

MD representa la diferencia media entre la sensibilidad normal corregida por la edad, y la medida de los valores umbral en cada punto del test. De tal manera, un campo normal tiene un valor de MD de cerca de 0 dB. En el campímetro de Humphrey se asocia el empeoramiento con valores de MD negativos (-). Un campo perimetricamente ciego presentaría unos valores de MD de entre -27 y -34 dB.

DSM o PSD representan la irregularidad del campo visual realizado cuando se compara con un campo normal corregido por la edad. Previamente el programa ha corregido el análisis de los resultados de la prueba ante cualquier cambio en la medida de la altura de la isla de visión, como sucede en determinadas situaciones como la catarata, pupilas pequeñas, etc.

MD es el índice más utilizado y más valorado a la hora de determinar el grado de severidad del defecto campimétrico. Es por ello que nosotros lo eligiésemos como indicador de referencia en el momento de decidir el ojo que entraba en el estudio en cada uno de los tres grupos.

4.5 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).

Todos las exploraciones con OCT Stratus™ 3.0 versión 0052 (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublín, California) realizadas e incluidas en el estudio fueron realizadas por un único explorador (MAC).

No entraremos en este apartado en las bases físicas de la técnica ni en el metodo de adquisición de la imagen puesto que ya ha sido enunciado de forma exhaustiva en la Introducción de esta Tesis Doctoral.

Se rechazaron en el estudio aquellos pacientes en los cuales, bien por su incapacidad para la fijación del estímulo visual, o bien por la opacidad manifiesta en los medios intraoculares, presentaban una imagen topográfica que no se ajustaba a los patrones de calidad propuestos.

Los criterios de calidad de las imágenes obtenidas, fueron determinados por un observador experimentado en el análisis de tomografías de la CFNR y del nervio óptico: adecuada relación entre la señal y el ruido, correcto centrado del anillo de medida sobre el disco óptico, así como la correcta dirección del haz sobre la imagen retiniana. Todas las medidas se realizaron en las mismas condiciones de luminosidad ambiental, siendo necesaria la midriasis sólo en aquellos pacientes en los que fue imposible conseguir una buena entrada a través de la pupila sin dilatar.

A todos los pacientes en cada uno de los grupos se les realizó un estudio del grosor de la Capa de Fibras Nerviosa mediante el protocolo **Fast RNFL Thickness (3.4)** y un estudio del disco óptico con el protocolo **Fast Optic Disk**. El protocolo Fast RNFL Thickness se le considera el más útil para evaluar el daño precoz y, por lo tanto, la alteración del grosor de capa de fibras nerviosas en el Glaucoma.

- **PROTOCOLO FAST RNFL THICKNESS (3.4):** en este protocolo de estudio se efectúan exploraciones circulares de 3,4 mm de diámetro alrededor del disco óptico. Analiza la capa de fibras peripapilar que se representa gráficamente en forma de banda de “doble joroba” en condiciones de normalidad (Figura 5).

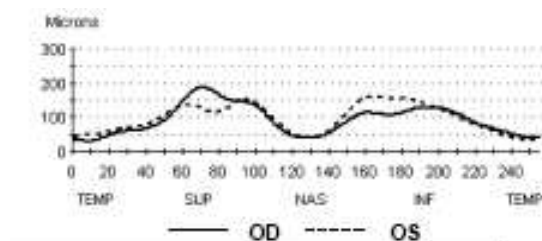


Figura 5. Esquema de “doble joroba” representando el grosor de CFNR en ambos ojos.

El protocolo de análisis es el espesor medio de la CFNR (**RNFL Thickness Average Análisis Report**). Este analizador proporciona las medidas medias del espesor de la CFNR basadas en un círculo horario dividido en 12 sectores iguales de 30° y medias basadas en cuadrantes (Temporal, Superior, Nasal e Inferior). Todos los resultados son

comparados con una base de datos de pacientes normales de la misma edad y compara los dos ojos del mismo paciente (Figura 6).

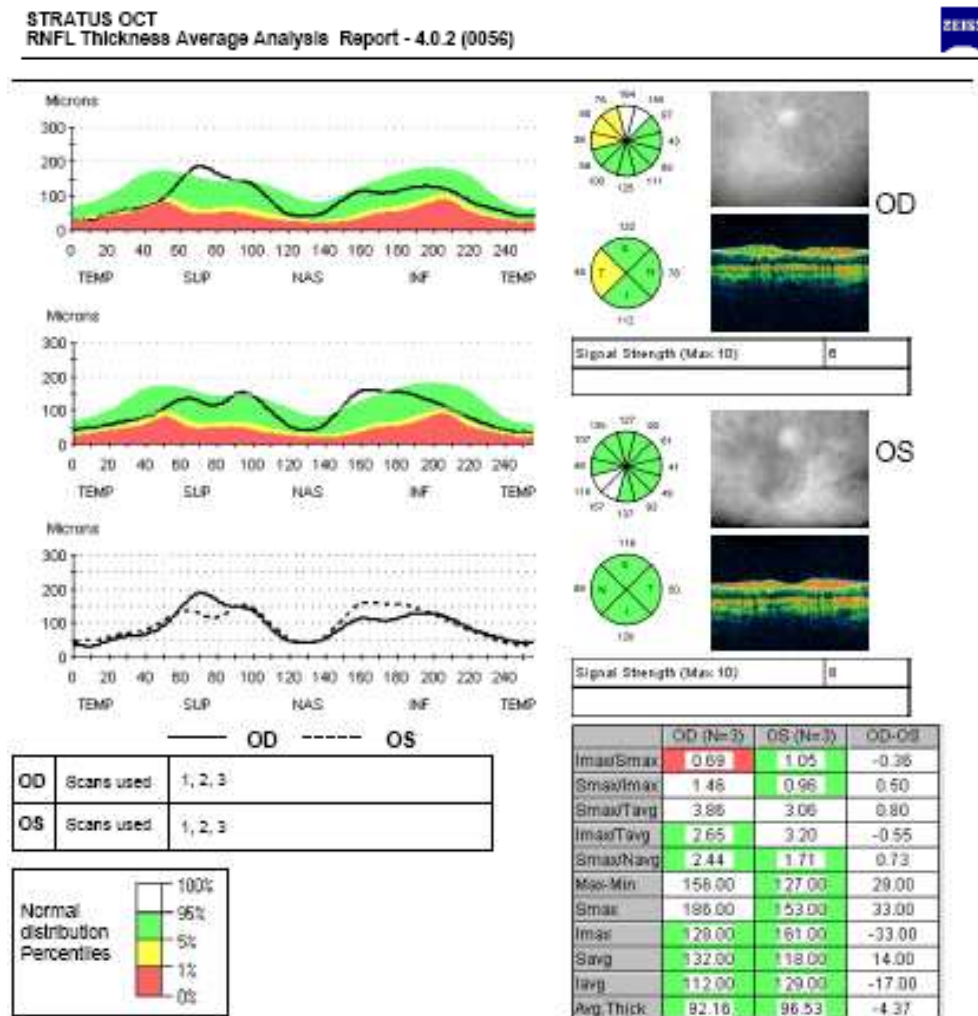


Figura 6. Hoja de gráficos y tablas del protocolo Fast RNFL thickness (3.4)

En la zona superior derecha del informe se observan 3 gráficos: el superior corresponde a los grosores de la CFNR del ojo derecho

(OD), el intermedio al del ojo izquierdo (OI) y el inferior, en blanco y negro, representa ambos ojos, por lo que es útil para detectar asimetrías.

En la zona superior izquierda se observan dos diagramas circulares que expresan los valores en micras de los grosores de CFNR divididos en franjas horarias y cuadrantes. Cada franja o cuadrante puede tener 4 colores diferentes: blanco, verde, amarillo y rojo.

El verde indica normalidad de acuerdo a la base de datos de un paciente normal de su misma edad, el amarillo indica valores borderline y el rojo patológicos. Los sectores con color blanco indicarían resultados por encima de lo esperado en esa edad.

La probabilidad de dichos valores en la población normal son para el color verde el 90%, amarillos y blancos en un 5% y rojo en menos del 1% de la población normal (Figura 7).

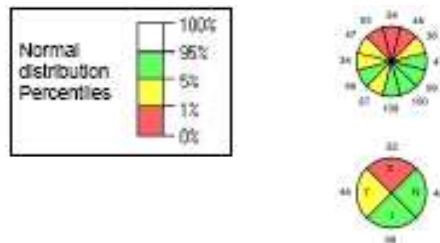


Figura 7. Diagramas circulares y Escala de distribución de probabilidad de normalidad por colores.

Por último, en la zona inferior izquierda aparece una Tabla con diferentes índices calculados para cada ojo y la diferencia entre ambos (Figura 8).

	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
I _{max} /S _{max}	1.98	1.50	0.49
S _{max} /I _{max}	0.50	0.67	-0.16
S _{max} /T _{avg}	1.37	1.46	-0.08
I _{max} /T _{avg}	2.72	2.18	0.54
S _{max} /N _{avg}	1.30	2.78	-1.48
Max-Min	92.00	108.00	-16.00
S _{max}	62.00	91.00	-29.00
I _{max}	123.00	137.00	-14.00
S _{avg}	52.00	56.00	-4.00
I _{avg}	98.00	98.00	0.00
Avg Thich	60.62	62.32	-1.71

Figura 8. Tabla con los diferentes índices calculados para cada ojo y la diferencia entre ambos.

Se realizaban 3 pruebas en cada ojo y posteriormente se recogían los datos de la prueba con mejor índice de señal y con mejor centrado del scan. Los datos aportados en la prueba son los siguientes:

1. **I_{max}/S_{max}** (cociente entre el punto máximo de grosor entre los cuadrantes inferior y superior).
2. **S_{max}/I_{max}** (cociente entre el punto máximo de grosor entre los cuadrantes superior e inferior. Es el inverso al anterior).
3. **S_{max}/T_{avg}** (cociente entre el punto de grosor superior máximo y la media del cuadrante temporal).
4. **I_{max}/T_{avg}** (cociente entre el punto de grosor inferior máximo y la media del cuadrante temporal).
5. **S_{max}/N_{avg}** (cociente entre el punto de grosor superior máximo y la media del cuadrante nasal).

6. **Max-Min** (Diferencia entre el valor de máximo grosor y el de mínimo grosor en cualquier cuadrante).
 7. **Smax** (Valor de grosor máximo en el cuadrante superior).
 8. **Imax** (Valor de grosor máximo en el cuadrante inferior)
 9. **Savg** (Valor del grosor promedio en el cuadrante superior).
 10. **Iavg** (Valor del grosor promedio en el cuadrante inferior).
 11. **Avg. Thick** (Valor del grosor medio de todos los sectores).
- **PROTOCOLO FAST OPTIC DISC:** en este protocolo la longitud del scan es de 4.0 mm. Se realizaban 3 pruebas en cada ojo y posteriormente se recogían los datos de la prueba con mejor índice de señal y con mejor centrado del scan. Los datos aportados en la prueba son los siguientes:
1. **Vert. Integrated Rim Area (VIRA o Volumen del Anillo):** se trata de la estimación del volumen del anillo neuroretiniano, calculado multiplicando el promedio del área del rim individual por la circunferencia del disco. Los valores normales oscilan entre $0,36 \pm 0,08 \text{ mm}^3$
 2. **Horiz. Integrated Rim Width (HIRW) o Ancho Horizontal Integrado del Anillo (AHIA):** se trata de la estimación del área total del anillo, calculado multiplicando el promedio del ancho del anillo individual por la circunferencia del disco. Sus valores normales oscilan entre $1,68 \pm 0,22 \text{ mm}^2$.
 3. **Disk Area (Área del disco óptico en mm^2):** es el área incluida en el interior de la línea roja en el mapa topográfico.

4. **Cup Area (Area de la Copa o excavación del disco óptico en mm²):** es el área incluida dentro del contorno verde en el mapa topográfico.
5. **Rim Area (Area del anillo neuroretiniano en mm²):** se trata de la diferencia entre el área del disco y el área de la copa.
6. **Cup/Disk Area Ratio:** Cociente entre el área de la Copa o excavación y el área total del Disco Óptico.
7. **Cup/Disk Horiz. Ratio:** Cociente entre el diámetro horizontal mayor que cruza la copa y el diámetro horizontal mayor que cruza el disco.
8. **Cup/Disk Vert. Ratio** (Cociente entre el diámetro vertical mayor que cruza la copa y el diámetro horizontal mayor que cruza el disco.

Como vemos en la figura siguiente (Figura 9), el Análisis de la cabeza del nervio óptico nos da un análisis individual en la parte superior derecha basado en un solo scan individual que se representa como una línea amarilla en el mapa topográfico. Es mucho más útil el *Análisis de Resultados de la cabeza del nervio óptico* de la parte inferior derecha y que está basado en todos los scans radiales y la interpolación entre ellos y que nos aportan las 8 medidas comentadas anteriormente.

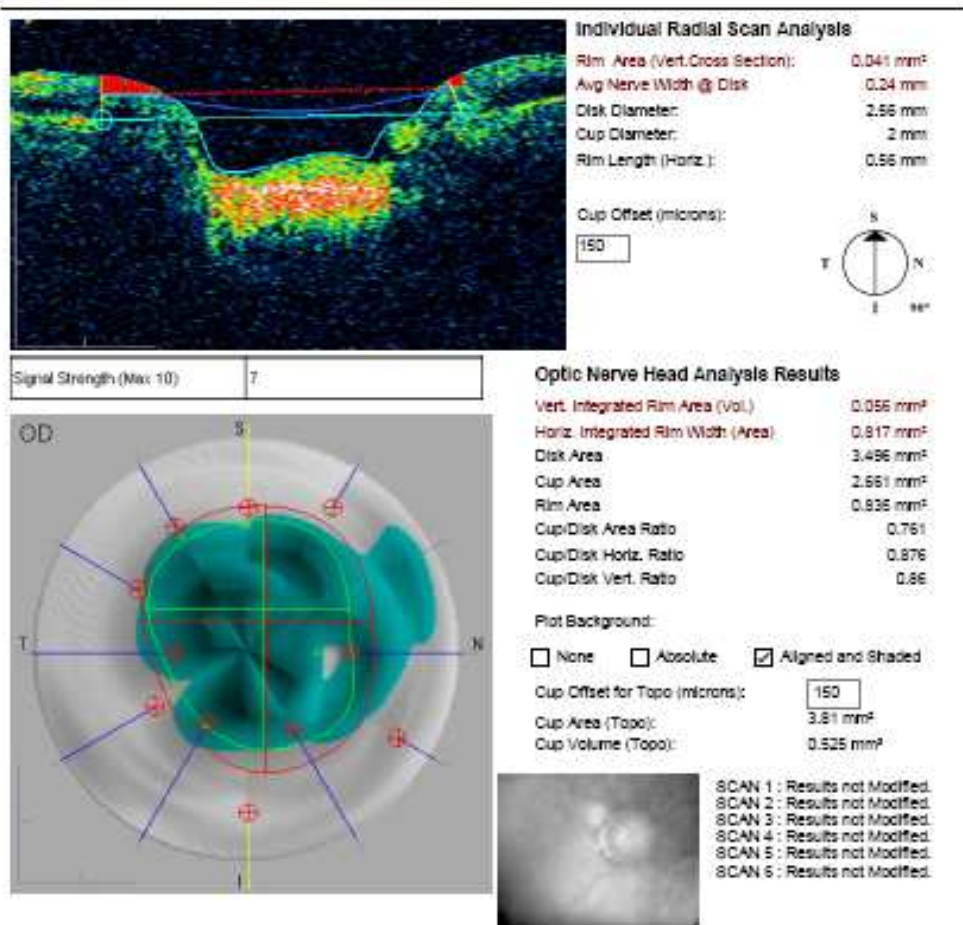


Figura 9. Impresión de un Análisis de la cabeza del nervio óptico.

5. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS

5.1 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO CONJUNTO DE 3 TIPOS DE GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO: HIPERBÁRICO, FOCAL Y PSEUDOEXFOLIATIVO.

Se incluyeron en el estudio 107 ojos de 107 pacientes diagnosticados de GPAA subtipo Hiperbárico (36 ojos), Focal (43 ojos) y Pseudoexfoliativo (28 ojos), seleccionandose un ojo de cada paciente que resultaba ser el ojo con peor índice MD en la prueba perimétrica.

Los datos incluidos en el análisis epidemiológico eran el sexo, la edad, el defecto de refracción tanto esférico como cilíndrico, la medida de la PIO sin tratamiento, el grosor corneal central medido por paquimetría ultrasónica, el valor de los índices campimétricos MD y DSM y el grosor medio de la CFN de la retina.

Los resultados estadísticos para cada dato analizado fueron los siguientes:

- **Sexo:** frecuencia y porcentaje de cada sexo en los pacientes incluidos en el estudio.
- **Edad:** la media de edad de los pacientes estudiados.
- **Refracción:** frecuencia y porcentaje del tipo de defecto refractivo en equivalente esférico que presentaban los pacientes y la media de los valores tanto de la refracción esférica como de la cilíndrica de todos los pacientes.
- **PIO basal:** la media de los valores de PIO que presentaban los pacientes incluidos en el estudio antes de ser sometidos a cualquier tipo de tratamiento hipotensor.

- **Grosor Corneal Central:** la media de los valores del grosor corneal central en μm medidos por paquimetría ultrasónica.
- **Índices Campimétricos:** la media de los valores de MD y DSM recogidos en la prueba perimétrica blanco-blanco realizada con perímetro tipo Humphrey.
- **Grosor de CFN de la retina:** la media del grosor promedio de la CFN de la retina en μm medido con OCT Stratus, Modelo 3000.

5.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON GPAA SUBTIPO HIPERBÁRICO.

Se incluyeron en el estudio 36 pacientes diagnosticados de GPAA subtipo Hiperbárico, seleccionandose un ojo de cada paciente que resultaba ser el ojo con peor índice MD en la prueba perimétrica.

Los datos incluidos en el análisis epidemiológico eran el sexo, la edad, el defecto de refracción tanto esférico como cilíndrico, la medida de la PIO sin tratamiento, el grosor corneal central medido por paquimetría ultrasónica, el valor de los índices campimétricos MD y DSM y el grosor medio de la CFN de la retina.

Los resultados estadísticos para cada dato analizado fueron los siguientes:

- **Sexo:** frecuencia y porcentaje de cada sexo en los pacientes incluidos en el estudio.
- **Edad:** la media de edad de los pacientes estudiados.
- **Refracción:** frecuencia y porcentaje del tipo de defecto refractivo en equivalente esférico que presentaban los pacientes y la media de los valores tanto de la refracción esférica como de la cilíndrica de todos los pacientes.

- **PIO basal:** la media de los valores de PIO que presentaban los pacientes incluidos en el estudio antes de ser sometidos a cualquier tipo de tratamiento hipotensor.
- **Grosor Corneal Central:** la media de los valores del grosor corneal central en μm medidos por paquimetría ultrasónica.
- **Índices Campimétricos:** la media de los valores de MD y DSM recogidos en la prueba perimétrica blanco-blanco realizada con perímetro tipo Humphrey.
- **Grosor de CFN de la retina:** la media del grosor promedio de la CFN de la retina en μm medido con OCT Stratus, Modelo 3000.

5.3 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON GPAA SUBTIPO FOCAL.

Se incluyeron en el estudio 43 pacientes diagnosticados de GPAA subtipo Focal, seleccionandose un ojo de cada paciente que resultaba ser el ojo con peor índice MD en la prueba perimétrica.

Los datos incluidos en el análisis epidemiológico eran el sexo, la edad, el defecto de refracción tanto esférico como cilíndrico, la medida de la PIO sin tratamiento, el grosor corneal central medido por paquimetría ultrasónica, el valor de los índices campimétricos MD y DSM y el grosor medio de la CFN de la retina.

Los resultados estadísticos para cada dato analizado fueron los siguientes:

- **Sexo:** frecuencia y porcentaje de cada sexo en los pacientes incluidos en el estudio.
- **Edad:** la media de edad de los pacientes estudiados.
- **Refracción:** frecuencia y porcentaje del tipo de defecto refractivo en equivalente esférico que presentaban los pacientes y la media

de los valores tanto de la refracción esférica como de la cilíndrica de todos los pacientes.

- **PIO basal:** la media de los valores de PIO que presentaban los pacientes incluidos en el estudio antes de ser sometidos a cualquier tipo de tratamiento hipotensor.
- **Grosor Corneal Central:** la media de los valores del grosor corneal central en μm medidos por paquimetría ultrasónica.
- **Índices Campimétricos:** la media de los valores de MD y DSM recogidos en la prueba perimétrica blanco-blanco realizada con perímetro tipo Humphrey.
- **Grosor de CFN de la retina:** la media del grosor promedio de la CFN de la retina en μm medido con OCT Stratus, Modelo 3000.

5.4 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON GPAA SUBTIPO PSEUDOEXFOLIATIVO.

Se incluyeron en el estudio 28 pacientes diagnosticados de GPAA subtipo Pseudoexfoliativo, seleccionandose un ojo de cada paciente que resultaba ser el ojo con peor índice MD en la prueba perimétrica.

Los datos incluidos en el análisis epidemiológico eran el sexo, la edad, el defecto de refracción tanto esférico como cilíndrico, la medida de la PIO sin tratamiento, el grosor corneal central medido por paquimetría ultrasónica, el valor de los índices campimétricos MD y DSM y el grosor medio de la CFN de la retina.

Los resultados estadísticos para cada dato analizado fueron los siguientes:

- **Sexo:** frecuencia y porcentaje de cada sexo en los pacientes incluidos en el estudio.
- **Edad:** la media de edad de los pacientes estudiados.
- **Refracción:** frecuencia y porcentaje del tipo de defecto refractivo en equivalente esférico que presentaban los pacientes y la media de los valores tanto de la refracción esférica como de la cilíndrica de todos los pacientes.
- **PIO basal:** la media de los valores de PIO que presentaban los pacientes incluidos en el estudio antes de ser sometidos a cualquier tipo de tratamiento hipotensor.
- **Grosor Corneal Central:** la media de los valores del grosor corneal central en μm medidos por paquimetría ultrasónica.

- **Índices Campimétricos:** la media de los valores de MD y DSM recogidos en la prueba perimétrica blanco-blanco realizada con perímetro tipo Humphrey.
- **Grosor de CFN de la retina:** la media del grosor promedio de la CFN de la retina en μm medido con OCT Stratus, Modelo 3000.

5.5 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GLAUCOMA Y DISTINTOS PARÁMETROS DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO.

Se incluyeron en el estudio 36 ojos de Glaucoma Hiperbárico, 43 ojos de Glaucoma Focal y 28 ojos de Glaucoma Pseudoexfoliativo.

En todos ellos se realizaron por un mismo examinador enmascarado, tres series consecutivas de mediciones de distintos parámetros de la cabeza del nervio óptico mediante Fast Optic Disc, escogiéndose de las tres exploraciones aquella que presentaba mejor calidad y con señal por encima de 6. Todas las medidas se realizaron en las mismas condiciones de luminosidad ambiental, siendo necesaria la midriasis sólo en aquellos pacientes en los que fue imposible conseguir una buena entrada a través de la pupila sin dilatar. Las imágenes fueron analizadas de acuerdo a la base de datos que incorpora OCT Stratus™.

Los parámetros morfológicos de la cabeza del nervio óptico analizados en cada subtipo de Glaucoma fueron:

5.5.1. VOLUMEN DEL ANILLO Ó AREA VERTICAL INTEGRADA DEL ANILLO (mm³).

5.5.2. AREA DEL ANILLO Ó ANCHO HORIZONTAL INTEGRADO DEL ANILLO (mm²).

5.5.3. AREA DEL DISCO (mm²).

5.5.4. AREA DE LA COPA (mm²).

5.5.5. AREA DEL ANILLO (mm²).

5.5.6. COCIENTE AREA COPA/DISCO.

5.5.7. COCIENTE COPA/DISCO HORIZONTAL.

5.5.8. COCIENTE COPA/ DISCO VERTICAL.

5.6 ESTUDIO DE LA RELACIÓN EN LOS DISTINTOS SUBTIPOS DE GLAUCOMA ENTRE LA PIO Y LOS INDICES CAMPIMÉTRICOS.

Se incluyeron en el estudio 36 ojos de Glaucoma Hiperbárico, 43 ojos de Glaucoma Focal y 28 ojos de Glaucoma Pseudoexfoliativo.

La medida de la PIO se llevó a cabo con un Tonómetro de aplanación tipo Goldmann 900/870[®] (AG, Bern, Switzerland) cuya calibración se realizaba con periodicidad mensual durante el tiempo donde se reclutaron los pacientes. La medida de la PIO se realizó por un oftalmólogo experimentado en la toma de la misma (MAC) previa

administración de una gota de anestésico tópico (Colircusí Anestésico doble[®]. Alcón Cusí, S.A. Barcelona) descartándose la posibilidad de alergias conocidas a medicamentos por el paciente y, la aplicación de fluoresceína en tiras (Fluorescein Paper Papier. Haag- Streit AG, CH-3098-Köniz, Switzerland).

En todos los pacientes se recogía la PIO basal, entendiendo como tal la que presentaba el paciente en el momento del diagnóstico, antes de ser sometido a cualquier tipo de terapia.

A todos los pacientes se les realizaba una Perimetría blanco-blanco con el perímetro automatizado Humphrey HFA II 745[®] (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, USA) utilizando estrategia SITA ESTÁNDAR 24-2 con estímulo III de Goldman realizándose la prueba con la corrección refractiva adecuada para cada paciente dependiendo de su refracción lejana y de su edad.

El campo visual se realizaba en los dos ojos de cada paciente. Los datos recogidos de las campimetrías como indicadores de daño glaucomatoso fueron:

- el defecto medio del campo visual comparado con el normal para un individuo de la edad del paciente, que viene dado con las iniciales **MD**.
- y la desviación estandar del patrón corregido que viene reseñada con las iniciales **DSM** o **PSD**.

Posteriormente se realizaba el análisis estadístico considerando la variable dependiente el índice campimétrico, bien MD o DSM, y como variable predictora (constante) la PIO sin tratamiento en mm de Hg.

5.7 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE DAÑO FUNCIONAL CON DISTINTOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO EN LOS TRES SUBTIPOS DE GLAUCOMA.

Se incluyeron en el estudio 36 ojos de Glaucoma Hiperbárico, 43 ojos de Glaucoma Focal y 28 ojos de Glaucoma Pseudoexfoliativo.

A todos los pacientes se les realizaba una Perimetría blanco-blanco con el perímetro automatizado Humphrey HFA II 745[®] (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, USA) utilizando estrategia SITA ESTÁNDAR 24-2 con estímulo III de Goldmann realizándose la prueba con la corrección refractiva adecuada para cada paciente dependiendo de su refracción lejana y de su edad.

El campo visual se realizaba en los dos ojos de cada paciente. Los datos recogidos de las campimetrías como indicadores de daño glaucomatoso fueron:

- el defecto medio del campo visual comparado con el normal para un individuo de la edad del paciente, que viene dado con las iniciales **MD**.
- y la desviación estandar del patrón corregido que viene reseñada con las iniciales **DSM** o **PSD**.

En todos ellos se realizaron por un mismo examinador enmascarado, tres series consecutivas de mediciones de distintos parámetros de la cabeza del nervio óptico mediante Fast Optic Disc, escogiéndose de las tres exploraciones aquella que presentaba mejor calidad y con señal por encima de 6. Todas las medidas se realizaron en las mismas condiciones de luminosidad ambiental, siendo necesaria la midriasis sólo en aquellos pacientes en los que fue imposible conseguir una buena entrada a través de la pupila sin dilatar. Las imágenes fueron analizadas de acuerdo a la base de datos que incorpora OCT Stratus™.

Los parámetros morfológicos de la cabeza del nervio óptico analizados en cada subtipo de Glaucoma fueron:

5.7.1. VOLUMEN DEL ANILLO Ó AREA VERTICAL INTEGRADA DEL ANILLO (mm³).

5.7.2. AREA DEL ANILLO Ó ANCHO HORIZONTAL INTEGRADO DEL ANILLO (mm²).

5.7.3. AREA DEL DISCO (mm²).

5.7.4. COCIENTE AREA COPA/DISCO.

5.7.5. AREA DEL ANILLO (mm²).

Posteriormente se realizó el análisis estadístico en cada subtipo de Glaucoma considerando como variable dependiente el índice campimétrico, bien MD ó DSM y como variable predictora (constante) el parámetro morfológico analizado con OCT.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos recogidos en esta tesis doctoral se ha realizado con el paquete estadístico SPSS v15 para Windows con licencia de la Universidad de Alcalá de Henares (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un valor de $p < 0,05$.

La relación entre los tres grupos de Glaucoma: Hiperbárico, Focal y Pseudoexfoliativo y las diferentes variables cuantitativas se ha realizado mediante la comparación de tres medias a través del análisis de varianza (ANOVA).

Se exigía cumplir las condiciones previas de normalidad analizada con la Prueba de Normalidad de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors para muestras grandes o mediante la prueba de Shapiro-Wilks para muestras pequeñas, y de Igualdad de Varianzas analizada con la Prueba de Levene.

En caso de no cumplirse alguna de estas condiciones se utilizaría la Prueba No Paramétrica de Kruskal-Wallis.

La relación entre dos variables cuantitativas se ha realizado mediante la Regresión lineal simple aportando el factor de correlación de Pearson (r).

En el análisis de la edad como factor de confusión en la medida de la CFNR desarrollamos un estudio de comparaciones múltiples *post-hoc* mediante la Prueba de Scheffe. Para el resto de las comparaciones

múltiples se utilizó el método de corrección de Bonferroni para controlar el error tipo 1.

RESULTADOS

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LOS 3 GRUPOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO : HIPERBÁRICO, FOCAL Y PSEUDOEXFOLIATIVO.

En el estudio se registraron un total de 107 ojos de 107 pacientes diagnosticados de los tres grupos de GAA mencionados.

La proporción entre varones y mujeres era muy similar en el conjunto de los grupos, como se aprecia en la Tabla 1.

Sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mujer	56	52,3	52,3	52,3
	Varón	51	47,7	47,7	100,0
	Total	107	100,0	100,0	

Tabla 1. Porcentaje global en los 3 grupos de glaucoma del sexo de los pacientes del estudio.

Sin embargo, sí encontrábamos diferencias en la frecuencia en cada grupo, siendo el Focal más frecuente en el sexo femenino y el Hiperbárico en el masculino (Fig 10).

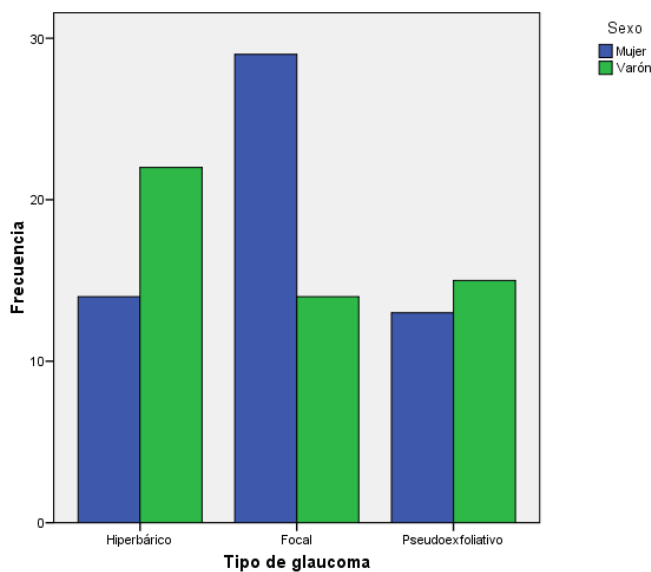


Figura 10. Frecuencia por sexos en los 3 tipos de Glaucoma. En el eje de ordenadas figura el número de pacientes de cada sexo en cada tipo de Glaucoma.

La edad media fue de $70,22 \pm 10,74$ con un rango entre 30,5 y 93,5 años (Tabla 2). Existía una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en la edad de los pacientes entre los 3 grupos (Tabla 3), siendo mayores en edad el grupo de los Pseudoexfoliativos, seguidos por el Focal y menor edad en los Hiperbáricos.

Descriptivos

Edad (años)								
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Hiperbárico	36	64,861	12,2385	2,0397	60,720	69,002	30,5	93,5
Focal	43	70,826	9,0362	1,3780	68,045	73,607	50,5	91,5
Pseudoexfoliativo	28	76,179	7,4984	1,4171	73,271	79,086	63,5	92,5
Total	107	70,220	10,7430	1,0386	68,161	72,279	30,5	93,5

Tabla 2. Media de edad de los pacientes del estudio.

ANOVA

Edad (años)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2043,734	2	1021,867	10,429	,000
Intra-grupos	10189,855	104	97,979		
Total	12233,589	106			

Tabla 3. Significación estadística de la edad en los grupos de estudio.

Había un porcentaje muy similar en el defecto refractivo, representado como equivalente esférico, entre miopes e hipermétropes, siendo el 17,8% de los pacientes emétopes (Figura 11). En la fig. 12 se muestra la frecuencia del defecto por grupos.

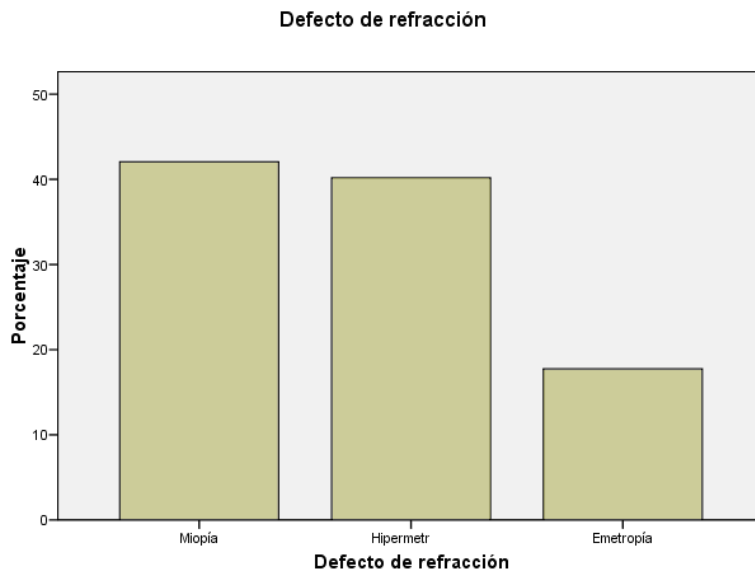


Figura 11. Diagrama de barras con el porcentaje de pacientes con defecto refractivo .

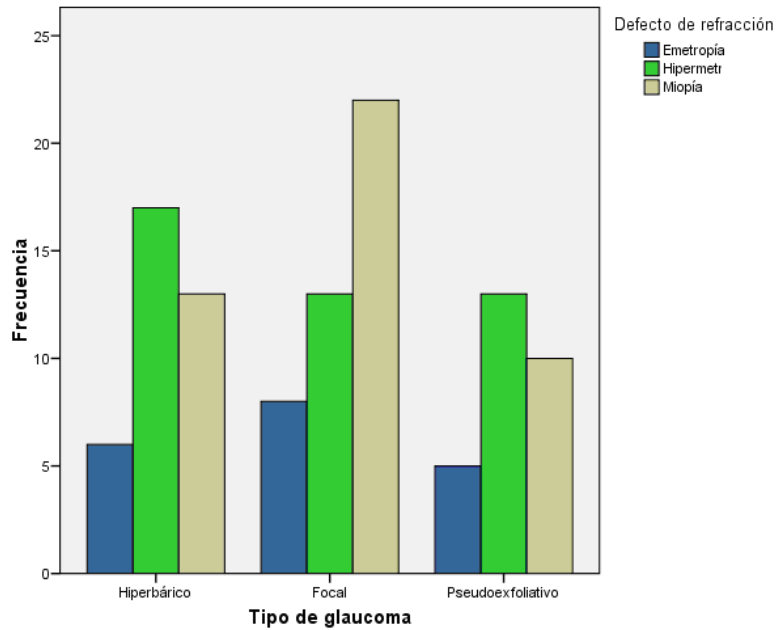


Figura 12. Diagrama de barras con la frecuencia en número de pacientes en el eje de ordenadas del defecto refractivo por grupos de Glaucoma.

En relación a la PIO de los pacientes antes de empezar cualquier tratamiento hipotensor, en los grupos de GAA analizados por nosotros, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el nivel de PIO basal entre los tres grupos. La PIO basal media de los tres era $24,55 \pm 7,18$ con un rango entre 10 y 46 mm Hg (Tabla 4).

Descriptivos

Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Hiperbárico	38	30,97	4,532	,755	29,44	32,51	25	48
Focal	43	19,16	3,958	,604	17,94	20,38	10	32
Pseudoexfoliativo	28	24,57	7,094	1,341	21,82	27,32	21	42
Total	107	24,55	7,183	,694	23,17	25,93	10	48

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)
Chi-cuadrado	56,289
gl	2
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 4. PIO basal de los 3 grupos y su significación estadística.

Recogimos también la medida del grosor corneal central determinada por paquimetría ultrasónica y también observamos diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p < 0,001$), siendo más gruesas las corneas en el grupo de los G. Pseudoexfoliativos y más finas en el grupo de G. Focal (Tabla 5). La medida paquimétrica media fue de $543,29 \pm 40,23$ con un rango entre 459 y $687 \mu\text{m}$ (Figura 13)

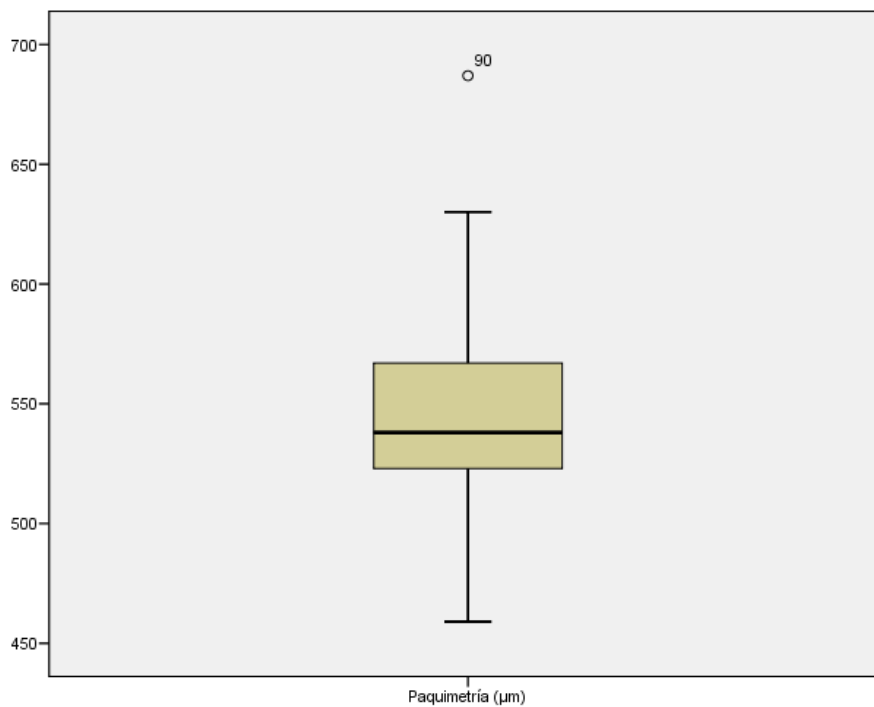


Figura 13. Diagrama de Caja con la medida paquimétrica de los 3 grupos de Glaucoma.

Descriptivos

Paquimetría (µm)									
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Hiperbárico	36	542,83	38,368	6,395	529,85	555,82	459	622	
Focal	42	527,43	34,180	5,274	516,78	538,08	461	602	
Pseudoexfoliativo	27	568,56	39,780	7,656	552,82	584,29	501	687	
Total	105	543,29	40,237	3,927	535,50	551,07	459	687	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Paquimetría (µm)
Chi-cuadrado	16,859
gl	2
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 5. Grosor Corneal Central y significación estadística entre grupos.

El grosor promedio de la CFNR de los tres grupos fue $67,19 \pm 18,67 \mu\text{m}$ con un rango entre 37,02 y 113,04 μm (Figura 14). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p= 0,28$) (Tabla 6).

Descriptivos

CFN Grosor promedio (μm)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Hiperbárico	36	63,2117	20,62223	3,43704	56,2341	70,1892	37,02	102,52
Focal	43	68,7079	15,03929	2,29347	64,0795	73,3363	41,23	101,65
Pseudoexfoliativo	28	69,9857	20,82145	3,93488	61,9120	78,0594	37,73	113,04
Total	107	67,1931	18,67733	1,80561	63,6133	70,7729	37,02	113,04

Estadísticos de contraste^{a,b}

	CFN Grosor promedio (μm)
Chi-cuadrado	2,546
gl	2
Sig. asintót.	,280

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 6. Medidas de CFNR y significación estadística entre los grupos del estudio.

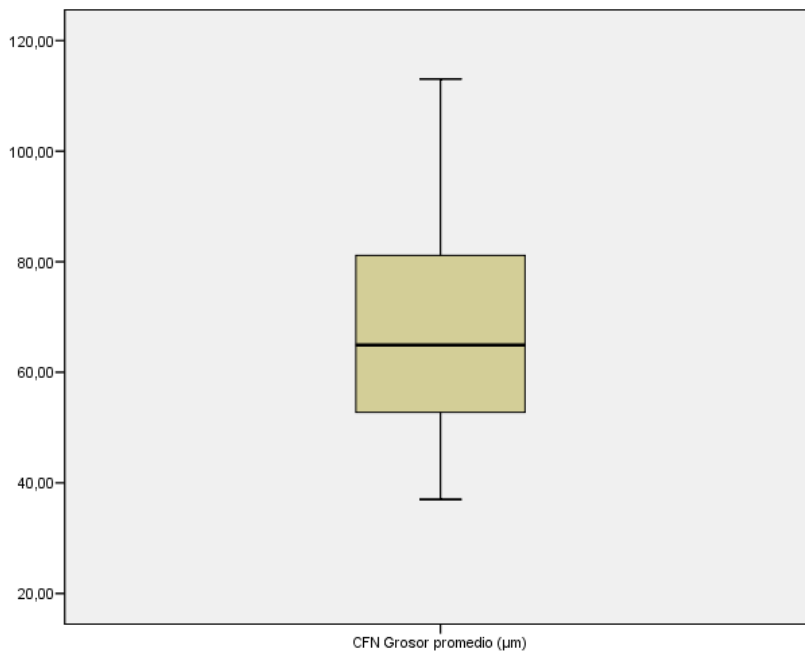


Figura 14. Diagrama de Caja con el espesor medio en μm de la CFNR de los pacientes de los 3 grupos.

Dado que es conocido que la edad es un factor que influye en el grosor de la CFNR, pensamos que la presencia de una diferencia significativa en la edad de nuestros pacientes incluidos en los distintos grupos de GAA del estudio podría alterar el resultado del análisis final del grosor de CFNR. Por lo que decidimos realizar un análisis estadístico con la edad como factor de confusión, dividiendo a la población en dos grupos de edad: menores de 70 años y mayores de 70 años (Tabla 7). El punto de corte de edad en los 70 años se realizó para que los dos grupos fuesen de un tamaño equilibrado, puesto que la mediana de edad de todos los pacientes se encontraba en 70,5 años. No encontramos diferencias estadísticamente significativas de la CFNR en ninguno de los dos grupos de edad (Tabla 8).

Descriptivos

Variable dependiente

Edad	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
<= 70 años	Hiperbárico	25	66,7628	22,78220	4,55644	57,3588	76,1668	38,00	102,52
	Focal	22	70,6714	16,79310	3,58030	63,2257	78,1170	41,23	101,65
	Pseudoexfoliativo	8	75,7050	16,95733	5,99532	61,5283	89,8817	51,95	96,12
	Total	55	69,6269	19,68095	2,65378	64,3064	74,9474	38,00	102,52
> 70 años	Hiperbárico	11	55,1409	11,81612	3,56270	47,2027	63,0791	37,02	75,38
	Focal	21	66,6510	13,04556	2,84677	60,7127	72,5892	44,68	87,42
	Pseudoexfoliativo	20	67,6980	22,15517	4,95405	57,3291	78,0669	37,73	113,04
	Total	52	64,6188	17,37172	2,40902	59,7825	69,4552	37,02	113,04

Tabla 7. Análisis del grosor de la CFNR en cada grupo de Glaucoma en los dos grupos de edad.

Estadísticos de contraste^{a,b}

Edad		CFN Grosor promedio (µm)
<= 70 años	Chi-cuadrado	1,186
	gl	2
	Sig. asintót.	,553
> 70 años	Chi-cuadrado	4,008
	gl	2
	Sig. asintót.	,135

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 8. Significación estadística con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis en los dos grupos de edad para el grosor de CFNR.

También desarrollamos un estudio de comparaciones múltiples entre grupos mediante la prueba de Scheffé con el grosor de CFNR como variable dependiente (Tabla 9). En ninguno de los grupos comparados encontrábamos diferencias significativas en el grosor de CFNR.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: CFN Grosor promedio (μm)

Scheffé

Edad	(I) Tipo de glaucoma	(J) Tipo de glaucoma	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
<= 70 años	Hiperbárico	Focal	-3,90856	5,78886	,797	-18,4963	10,6792
		Pseudoexfoliativo	-8,94220	8,04391	,543	-29,2127	11,3283
	Focal	Hiperbárico	3,90856	5,78886	,797	-10,6792	18,4963
		Pseudoexfoliativo	-5,03364	8,17579	,828	-25,6364	15,5692
	Pseudoexfoliativo	Hiperbárico	8,94220	8,04391	,543	-11,3283	29,2127
		Focal	5,03364	8,17579	,828	-15,5692	25,6364
> 70 años	Hiperbárico	Focal	-11,51004	6,31949	,201	-27,4637	4,4436
		Pseudoexfoliativo	-12,55709	6,37357	,154	-28,6473	3,5331
	Focal	Hiperbárico	11,51004	6,31949	,201	-4,4436	27,4637
		Pseudoexfoliativo	-1,04705	5,30494	,981	-14,4394	12,3453
	Pseudoexfoliativo	Hiperbárico	12,55709	6,37357	,154	-3,5331	28,6473
		Focal	1,04705	5,30494	,981	-12,3453	14,4394

Tabla 9. Estudio de Comparaciones múltiples entre grupos de glaucoma por grupos de edad.

También recogimos los índices globales del campo visual, MD y DSM, como valores del daño funcional perimétrico que presentaban los tres grupos de glaucoma.

La MD media de los tres fue de $-9,42 \pm 7,38$ dB con rango entre 3,98 y $-30,69$ dB (Tabla 10).

La DSM media de los tres fue de $6,28 \pm 3,49$ dB con rango entre 0,52 y 14,15 dB (Tabla 11).

En ninguno de los índices pudimos encontrar diferencias significativas entre los tres grupos.

Descriptivos

Indice campimétrico MD (db)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Hiperbárico	36	-11,9178	8,79194	1,46532	-14,8925	-8,9430	-30,69	,21
Focal	42	-7,7986	4,87256	,75185	-9,3170	-6,2802	-22,87	-1,78
Pseudoexfoliativo	28	-8,6489	7,93571	1,49971	-11,7261	-5,5718	-27,39	3,98
Total	106	-9,4222	7,38780	,71757	-10,8450	-7,9994	-30,69	3,98

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Indice campimétrico MD (db)
Chi-cuadrado	3,313
gl	2
Sig. asintót.	,191

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 10. Valores de MD y significación estadística de los 3 grupos.

Descriptivos

Indice campimétrico DSM (db)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Hiperbárico	36	7,2483	3,67114	,61186	6,0062	8,4905	,52	14,15
Focal	42	6,1457	3,23374	,49898	5,1380	7,1534	1,34	11,66
Pseudoexfoliativo	28	5,2646	3,43883	,64988	3,9312	6,5981	1,13	12,47
Total	106	6,2875	3,49572	,33953	5,6142	6,9607	,52	14,15

ANOVA

Indice campimétrico DSM (db)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	63,374	2	31,687	2,676	,074
Intra-grupos	1219,734	103	11,842		
Total	1283,108	105			

Tabla 11. Valores de DSM y significación estadística de los 3 grupos.

2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON GAA SUBTIPO HIPERBÁRICO.

Se incluyeron en el estudio un total de 36 ojos de 36 pacientes diagnosticados de Glaucoma de Ángulo Abierto subtipo Hiperbárico. Había el mismo número de ojos derechos como izquierdos: 18.

La edad media del grupo de estudio era de $64,86 \pm 12,23$ años. La distribución por sexos resultó en 22 pacientes varones (61,1%) y 14 mujeres (38,9%).

17 pacientes presentaron un defecto refractivo hipermetrope (47,2%), 13 eran miopes (36,1%) y los 6 restantes (16,7%) eran emétopes.

La PIO basal media fue $30,97 \pm 4,53$ mm Hg con un rango entre 27 y 46 mm Hg.

La medida paquimétrica media en este grupo fue $542,83 \pm 38,36$ μm .

El grosor promedio de la CFNR fue $63,21 \pm 20,62$ μm .

El defecto medio perimétrico medido con el índice global MD fue de $-11,91 \pm 8,79$ dB. El otro índice campimétrico DSM tuvo una media de $7,24 \pm 3,67$ dB.

3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON GAA SUBTIPO FOCAL.

Se incluyeron en el estudio un total de 43 ojos de 43 pacientes diagnosticados de Glaucoma de Ángulo Abierto subtipo Focal. 28 eran ojos derechos y 15 izquierdos.

La edad media del grupo de estudio era de $70,82 \pm 9,03$ años. La distribución por sexos resultó en 29 pacientes varones (67,4%) y 14 mujeres (32,6%).

13 pacientes presentaron un defecto refractivo hipermetrope (30,2%), 22 eran miopes (51,2%) y los 8 restantes (18,6%) eran emétopes.

La PIO basal media fue $19,16 \pm 3,95$ mm Hg con un rango entre 10 y 32 mm Hg.

La medida paquimétrica media en este grupo fue $527,43 \pm 34,18$ μm .

El grosor promedio de la CFNR fue $68,70 \pm 15,03$ μm .

El defecto medio perimétrico medido con el índice global MD fue de $-7,79 \pm 4,87$ dB. El otro índice campimétrico DSM tuvo una media de $6,14 \pm 3,23$ dB.

4.ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON GAA SUBTIPO PSEUDOEXFOLIATIVO.

Se incluyeron en el estudio un total de 28 ojos de 28 pacientes diagnosticados de Glaucoma de Ángulo Abierto subtipo Pseudoexfoliativo. Había 14 ojos derechos y 14 izquierdos.

La edad media del grupo de estudio era de $76,17 \pm 7,49$ años. La distribución por sexos resultó en 13 pacientes varones (46,4%) y 15 mujeres (53,6%).

13 pacientes presentaron un defecto refractivo hipermetrope (46,4%), 10 eran miopes (35,7%) y los 5 restantes (17,9%) eran emétopes.

La PIO basal media fue $24,57 \pm 7,09$ mm Hg con un rango entre 21 y 42 mm Hg.

La medida paquimétrica media en este grupo fue $568,56 \pm 39,78$ μm .

El grosor promedio de la CFNR fue $69,98 \pm 20,82$ μm .

El defecto medio perimétrico medido con el índice global MD fue de $-8,64 \pm 7,93$ dB. El otro índice campimétrico DSM tuvo una media de $5,26 \pm 3,43$ dB.

5. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GAA Y EL DAÑO DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO A TRAVÉS DE LOS PARÁMETROS MORFOLÓGICOS REGISTRADOS EN LA PRUEBA FAST OPTIC DISC DE OCT STRATUS.

Se incluyeron en el estudio 36 ojos de pacientes con G. Hiperbárico, 43 ojos de pacientes con G. Focal y 28 ojos de pacientes con G. Pseudoexfoliativo.

5.1. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE SUBTIPO DE GLAUCOMA Y VIRA (VOLUMEN DEL ANILLO).

El grupo con mayor VIRA fue el grupo de G. Pseudoexfoliativo (Figura 15)

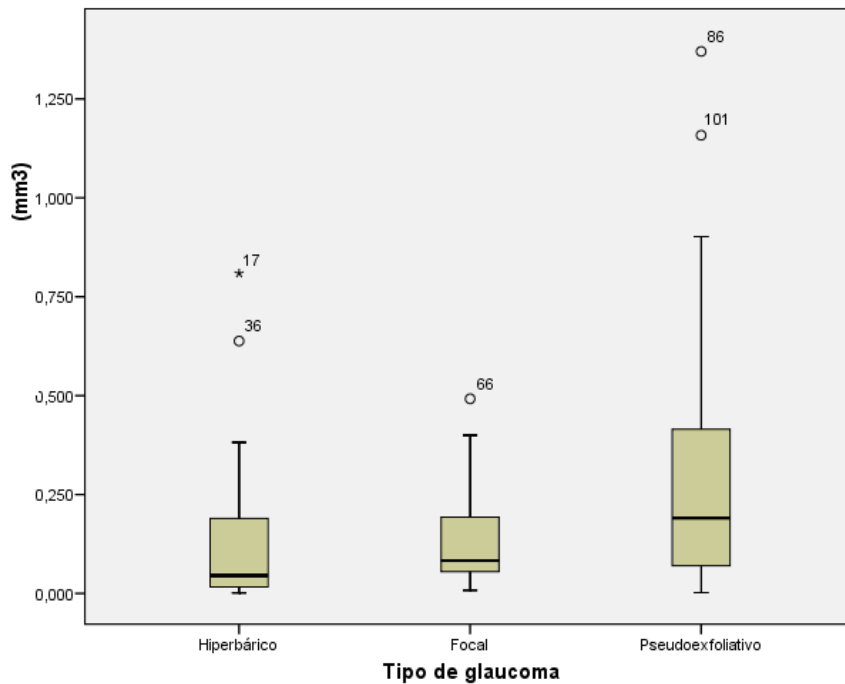


Figura 15. Diagrama de caja con el valor del VIRA en cada tipo de Glaucoma.

Encontramos una relación estadísticamente significativa entre el subtipo de Glaucoma y el VIRA ($p=0,013$).

Realizando un estudio estadístico de Comparaciones múltiples con el método de corrección de Bonferroni, encontramos una significación estadística entre el grupo de Glaucoma Pseudoexfoliativo con respecto a los otros dos grupos, Focal e Hiperbárico (Tabla 12).

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Área integrada del anillo (mm³)

Bonferroni

(I) Tipo de glaucoma	(J) Tipo de glaucoma	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Hiperbárico	Focal	,001552	,050083	1,000	-,12034	,12344
	Pseudoexfoliativo	-,175115*	,055562	,006	-,31034	-,03989
Focal	Hiperbárico	-,001552	,050083	1,000	-,12344	,12034
	Pseudoexfoliativo	-,176667*	,053797	,004	-,30759	-,04574
Pseudoexfoliativo	Hiperbárico	,175115*	,055562	,006	,03989	,31034
	Focal	,176667*	,053797	,004	,04574	,30759

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Tabla 12. Comparación múltiple por el método de Bonferroni del VIRA en los 3 tipos de Glaucoma.

5.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GLAUCOMA Y EL AHIA (ANCHO DEL ANILLO).

No encontramos ninguna relación estadísticamente significativa (Tabla 13) entre este parámetro morfológico y el subtipo de Glaucoma, a pesar de que el grupo de Pseudoexfoliativos tenía un ancho integrado del anillo mayor que los otros (Figura 16).

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Ancho integrado del anillo (mm ²)
Chi-cuadrado	4,692
gl	2
Sig. asintót.	,096

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 13. Análisis estadístico del AHIA en los 3 tipos de Glaucoma.

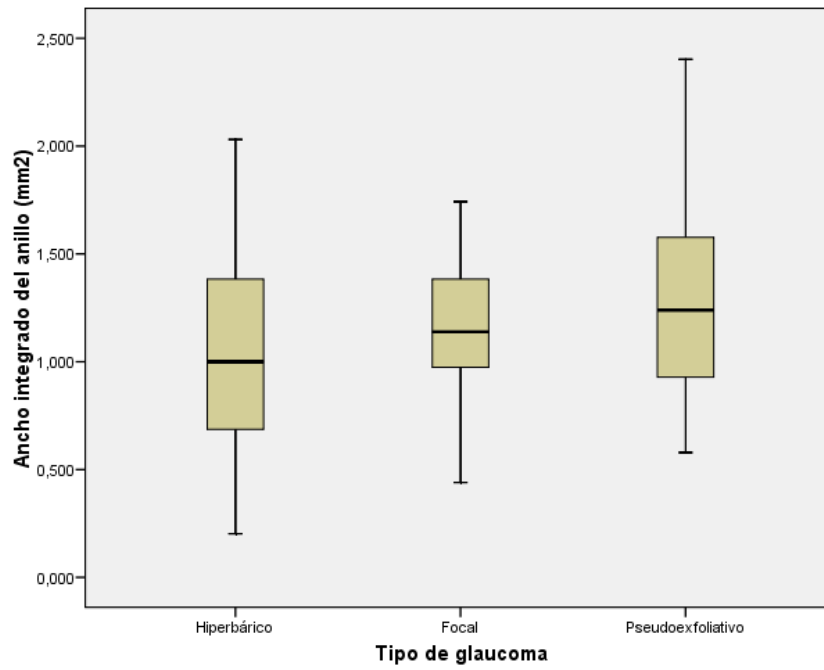


Figura 16. Diagrama de Caja con el AHIA y el tipo de Glaucoma.

5.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GLAUCOMA Y EL ÁREA DEL DISCO.

Tampoco encontramos diferencias significativas entre los grupos en el tamaño del área del disco óptico (Tabla 14- Figura 17).

ANOVA

Área del disco óptico (mm²)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	,043	2	,022	,067	,935
Intra-grupos	33,290	103	,323		
Total	33,334	105			

Tabla 14. Área del disco y análisis estadístico en los 3 tipos de Glaucoma.

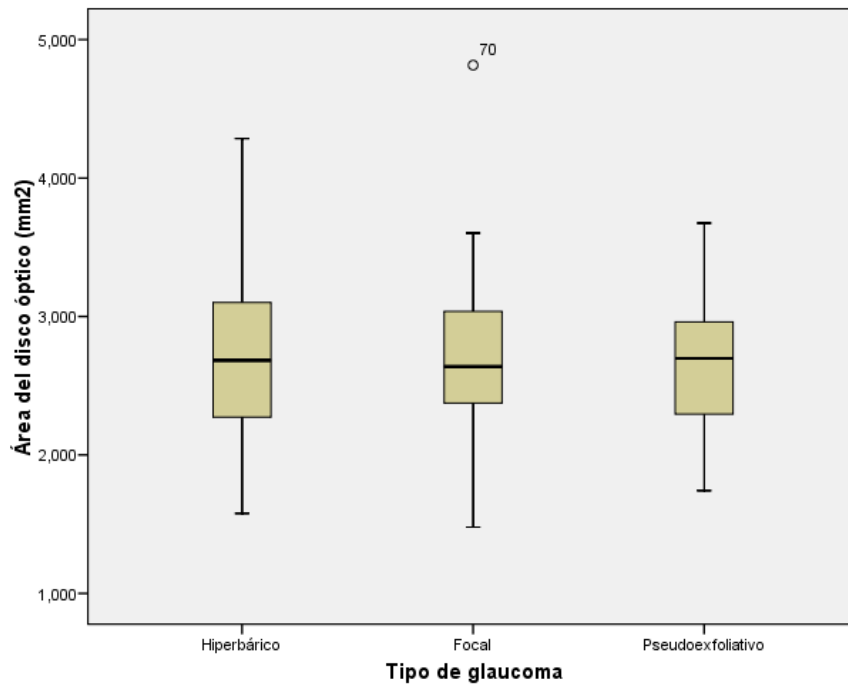


Figura 17. Diagrama de Caja con el área del disco en cada tipo de Glaucoma.

5.4 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GLAUCOMA Y EL ÁREA DE LA COPA O EXCAVACIÓN.

El grupo con mayor área de excavación fue el grupo de Glaucoma Hiperbárico (Figura 18).

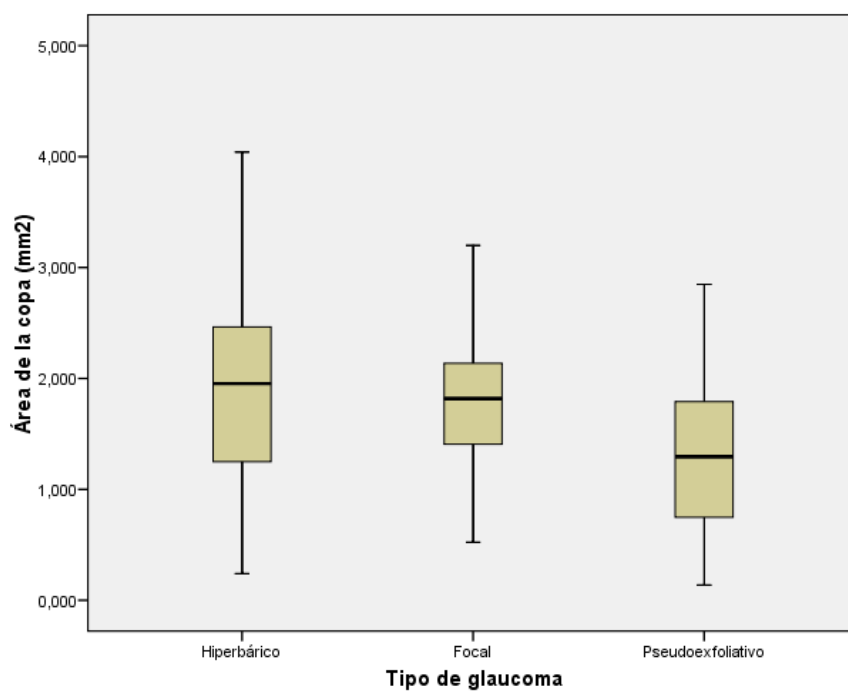


Figura 18. Diagrama de Caja con el área del disco y el tipo de Glaucoma.

Encontramos una relación estadísticamente significativa entre el subtipo de Glaucoma y el área de excavación en nuestro estudio (Tabla 15).

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Área de la copa (mm ²)
Chi-cuadrado	8,357
gl	2
Sig. asintót.	,015

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 15. Significación estadística en el área de excavación de los 3 tipos de Glaucoma.

En el análisis de Comparaciones múltiples entre los tres grupos encontramos que el grupo de Pseudoexfoliativos tenía significativamente un área de excavación más pequeña frente a los otros dos pero no encontramos significación entre el tamaño de la excavación de Hiperbáricos frente a Focales (Tabla 16).

Comparaciones múltiplesVariable dependiente: Área de la copa (mm²)

Bonferroni

(I) Tipo de glaucoma	(J) Tipo de glaucoma	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Hiperbárico	Focal	,044516	,165843	1,000	-,35910	,44813
	Pseudoexfoliativo	,500087*	,183986	,023	,05232	,94786
Focal	Hiperbárico	-,044516	,165843	1,000	-,44813	,35910
	Pseudoexfoliativo	,455571*	,178144	,036	,02202	,88912
Pseudoexfoliativo	Hiperbárico	-,500087*	,183986	,023	-,94786	-,05232
	Focal	-,455571*	,178144	,036	-,88912	-,02202

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Tabla 16. Análisis comparativo sobre el área de la excavación entre los 3 tipos de Glaucoma.

5.5 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GLAUCOMA Y EL ÁREA DEL ANILLO.

El grupo de Pseudoexfoliativos es el que mantenía un área mayor de anillo neuroretiniano comparado con los otros dos grupos (Figura 19).

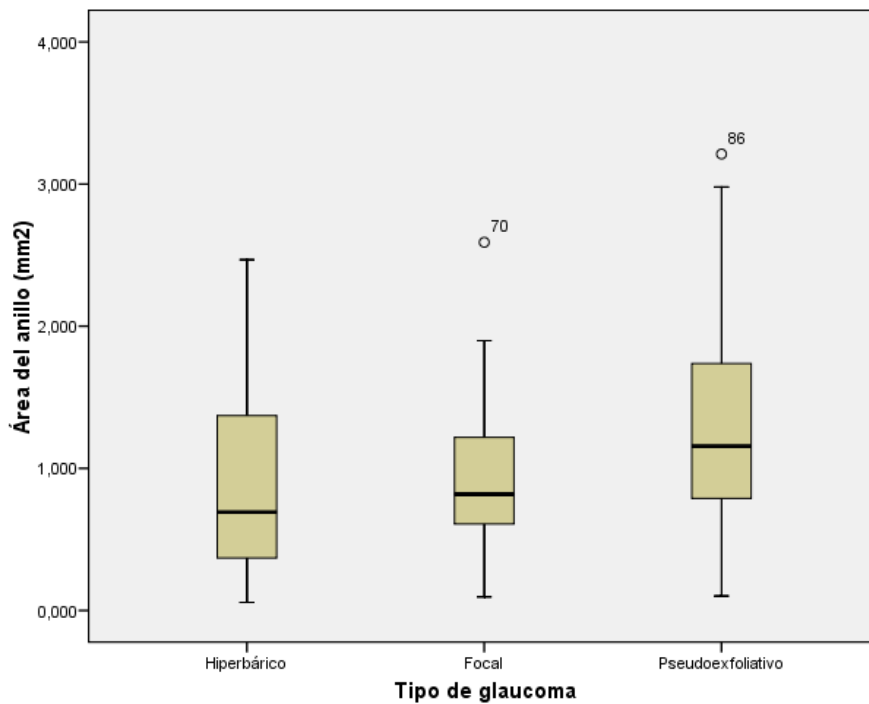


Figura 19. Diagrama de Caja con el Área del anillo y el tipo de Glaucoma.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el área del anillo entre los tres grupos (Tabla 17).

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Área del anillo (mm ²)
Chi-cuadrado	7,228
gl	2
Sig. asintót.	,027

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 17. Significación estadística del área del anillo y el tipo de Glaucoma.

En el análisis de Comparaciones múltiples, el grupo de Pseudoexfoliativos tiene, significativamente, mayor área del anillo que los otros dos grupos (Tabla 18).

Comparaciones múltiplesVariable dependiente: Área del anillo (mm²)

Bonferroni

(I) Tipo de glaucoma	(J) Tipo de glaucoma	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Hiperbárico	Focal	-,027817	,148556	1,000	-,38936	,33372
	Pseudoexfoliativo	-,448115*	,164808	,023	-,84921	-,04702
Focal	Hiperbárico	,027817	,148556	1,000	-,33372	,38936
	Pseudoexfoliativo	-,420298*	,159574	,029	-,80865	-,03194
Pseudoexfoliativo	Hiperbárico	,448115*	,164808	,023	,04702	,84921
	Focal	,420298*	,159574	,029	,03194	,80865

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Tabla 18. Análisis comparativo del área del anillo en los 3 tipos de Glaucoma.

5.6 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GLAUCOMA Y EL ÁREA COPA/DISCO (C/D RATIO).

El grupo de Pseudoexfoliativos presentaba menor área copa/disco que los otros dos grupos (Figura 20).

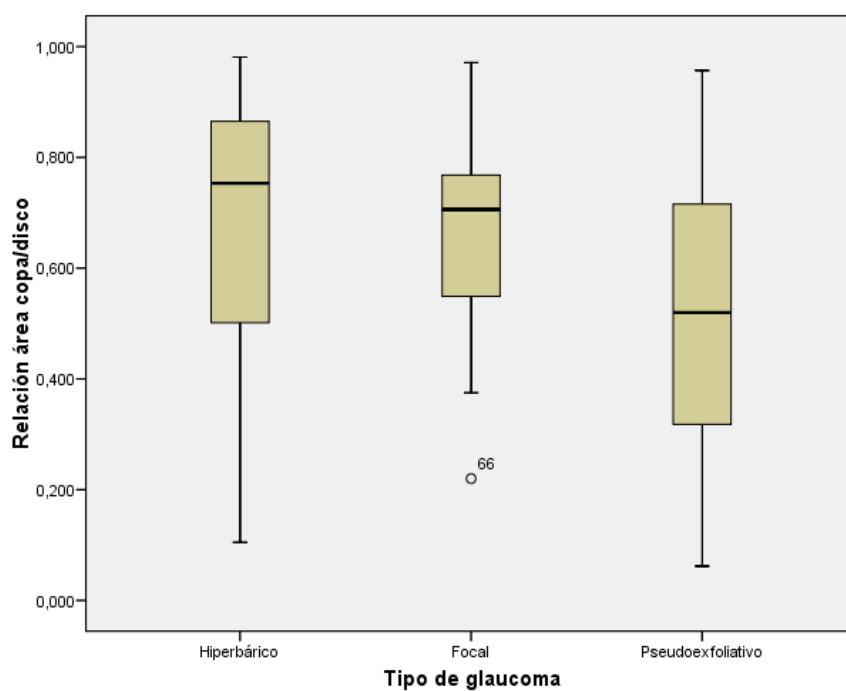


Figura 20. Diagrama de Caja con las medidas del C/D ratio en cada tipo de Glaucoma.

Existía una diferencia estadísticamente significativa en el Área Copa/Disco entre los tres grupos (Tabla 19).

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Relación área copa/disco
Chi-cuadrado	8,402
gl	2
Sig. asintót.	,015

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 19. Significación estadística del C/D ratio y el tipo de Glaucoma.

En el análisis de Comparaciones múltiples, el grupo de los Pseudoexfoliativos tenía, significativamente, menor área copa/disco frente a los otros dos no encontrando significación en el grupo de Focales frente al de Hiperbáricos (Tabla 20).

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Relación área copa/disco

Bonferroni

(I) Tipo de glaucoma	(J) Tipo de glaucoma	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Hiperbárico	Focal	-,002770	,052562	1,000	-,13069	,12515
	Pseudoexfoliativo	,151730*	,058313	,032	,00981	,29365
Focal	Hiperbárico	,002770	,052562	1,000	-,12515	,13069
	Pseudoexfoliativo	,154500*	,056461	,022	,01709	,29191
Pseudoexfoliativo	Hiperbárico	-,151730*	,058313	,032	-,29365	-,00981
	Focal	-,154500*	,056461	,022	-,29191	-,01709

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Tabla 20. Análisis comparativo entre el C/D ratio y el tipo de Glaucoma.

5.7 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GLAUCOMA Y EL COCIENTE COPA/DISCO HORIZONTAL (C/D RATIO HORIZONTAL).

No encontramos diferencias significativas en el C/D ratio horizontal entre los tres grupos (Tabla 21).

Descriptivos

Relación horizontal copa/disco

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Hiperbárico	36	,81853	,199076	,033179	,75117	,88589	,340	,999
Focal	42	,83545	,122253	,018864	,79736	,87355	,435	1,002
Pseudoexfoliativo	28	,72654	,205940	,038919	,64668	,80639	,263	,994
Total	106	,80093	,178916	,017378	,76648	,83539	,263	1,002

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Relación horizontal copa/disco
Chi-cuadrado	5,715
gl	2
Sig. asintót.	,057

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tipo de glaucoma

Tabla 21. C/D ratio horizontal en los distintos tipos de Glaucoma.

5.8 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GLAUCOMA Y EL COCIENTE COPA/DISCO VERTICAL (C/D RATIO VERTICAL).

Si encontramos significación en este parámetro entre los tres grupos ($p=0,036$), siendo el grupo de Pseudoexfoliativos el que menor C/D ratio vertical presentaba (Figura 21).

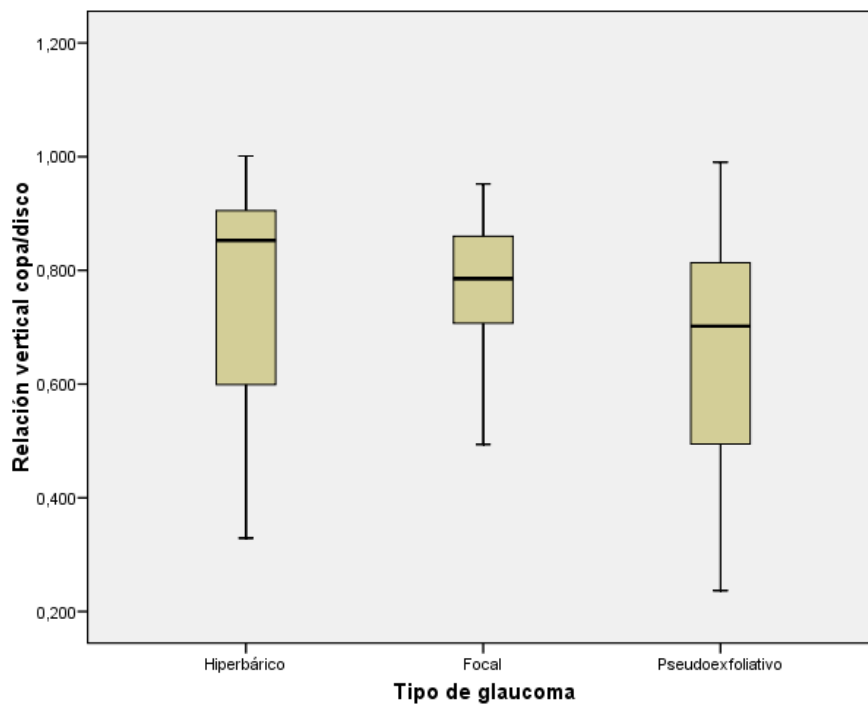


Figura 21. Diagrama de Caja con los valores del C/D Ratio vertical en cada tipo de Glaucoma.

En el análisis de Comparaciones múltiples, solo encontramos significación entre el grupo de Focales frente a Pseudoexfoliativos pero no así en el grupo de los Hiperbáricos (Tabla 22).

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Relación vertical copa/disco

Bonferroni

(I) Tipo de glaucoma	(J) Tipo de glaucoma	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Hiperbárico	Focal	-,013143	,039880	1,000	-,11020	,08391
	Pseudoexfoliativo	,105833	,044243	,056	-,00184	,21351
Focal	Hiperbárico	,013143	,039880	1,000	-,08391	,11020
	Pseudoexfoliativo	,118976*	,042839	,020	,01472	,22323
Pseudoexfoliativo	Hiperbárico	-,105833	,044243	,056	-,21351	,00184
	Focal	-,118976*	,042839	,020	-,22323	-,01472

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Tabla 22. Análisis comparativo del C/D Ratio vertical de los 3 grupos de Glaucoma.

6. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA PIO BASAL Y LOS ÍNDICES DE DAÑO CAMPIMÉTRICO MD Y DSM EN TRES GRUPOS DE GAA.

Para el estudio incluimos 36 ojos con Glaucoma Hiperbárico, 43 ojos con Glaucoma Focal y 28 ojos con Glaucoma Pseudoexfoliativo.

Se analizó la relación entre la PIO sin tratamiento de los pacientes de los tres grupos con los índices de daño campimétrico que presentaba cada uno.

6.1 GRUPO DE G. HIPERBÁRICO.

Encontramos una relación estadísticamente significativa entre la PIO basal y el índice de campo visual MD en los pacientes de este grupo ($p = 0,006$; $r = 0,447$). Por cada 1 mm de Hg de subida en la PIO, el índice MD empeoraba $-0,867$ dB (Tabla 23- Figura 22).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	14,944	9,312		1,605	,118	-3,980	33,868
Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)	-,867	,298	-,447	-2,915	,006	-1,472	-,263

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Correlaciones^a

	Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)
Índice campimétrico MD (db)	Correlación de Pearson
	-,447**
	Sig. (bilateral)
	,006
	N
	36

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 23. Relación PIO basal-MD en el grupo de G. Hiperbárico.

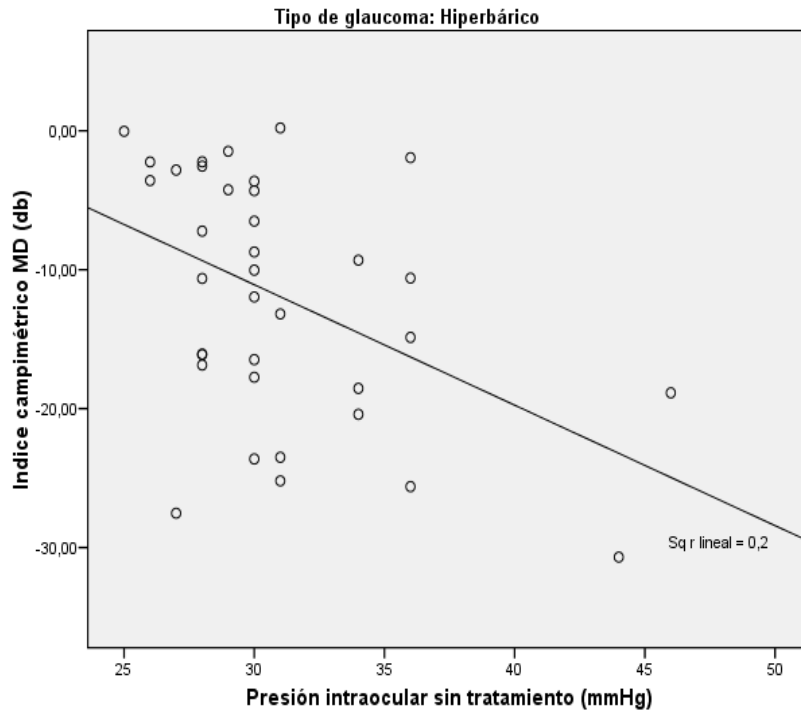


Figura 22. Gráfica de Regresión lineal simple en la que se representa la relación entre el índice MD (variable dependiente y) y la PIO sin tratamiento (variable dependiente x) en el grupo de GHB.

Sin embargo, no encontramos dicha correlación con el índice DSM ($p = 0,331$; $r = 0,167$) (Tabla 24).

Coefficientes^{a,b}

	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	3,065	4,286		,715	,479	-5,646	11,775
Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)	,135	,137	,167	,986	,331	-,143	,413

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 24. Relación PIO basal-DSM en el grupo de G.Hiperbárico.

6.2 GRUPO DE GLAUCOMA FOCAL.

No encontramos ninguna correlación significativa entre la PIO basal de los pacientes de este grupo y los índices de daño campimétrico MD ($p = 0,869$; $r = 0,026$) (Tabla 25) y DSM ($p = 0,629$; $r = 0,077$) (Tabla 26).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-7,182	3,787		-1,897	,065	-14,836	,471
Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)	-,032	,195	-,026	-,166	,869	-,425	,361

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Focal

Tabla 25. Relación PIO basal-MD en el grupo de G. Focal.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	7,340	2,507		2,928	,006	2,274	12,406
Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)	-,063	,129	-,077	-,487	,629	-,323	,198

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Focal

Tabla 26. Relación PIO basal-DSM en el grupo de G. Focal.

6.3 GRUPO DE GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO.

Al igual que en el grupo de Hiperbáricos encontramos una correlación estadísticamente significativa entre la PIO basal y el índice MD ($p = 0,002$; $r = 0,550$) (Tabla 27- Figura 23) pero, a diferencia del Hiperbárico, también encontramos correlación significativa con el índice DSM ($p = 0,013$; $r = 0,463$) (Tabla 28- Fig 24). Por cada mm de Hg de incremento de PIO se producía un deterioro de $-0,616$ dB en la MD.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	6,477	4,678		1,385	,178	-3,139	16,093
Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)	-,616	,183	-,550	-3,361	,002	-,992	-,239

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 27. Relación PIO basal-MD en el grupo de G. PEX.

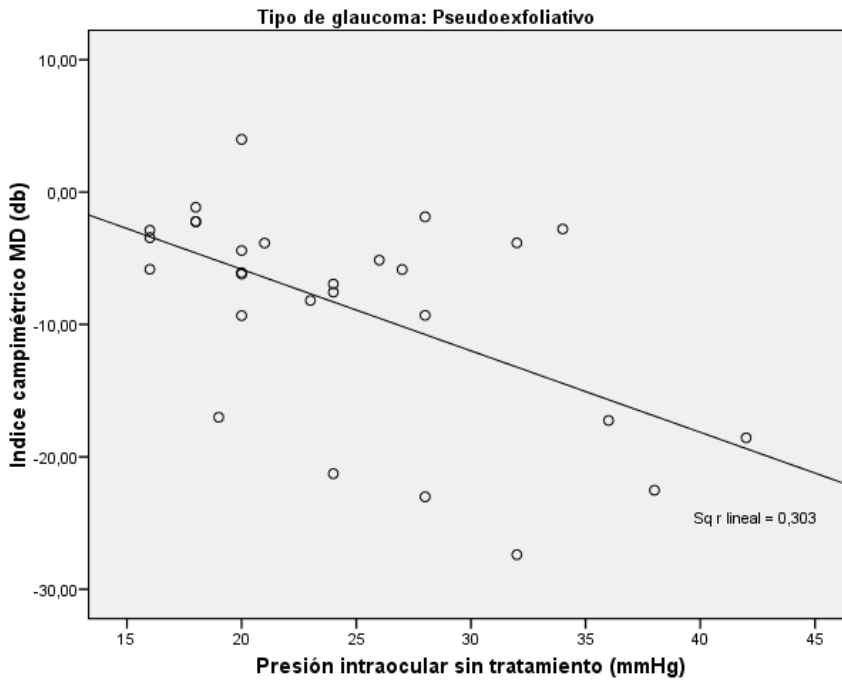


Figura 23. Gráfica de Regresión lineal simple en la que se representa la relación entre el índice MD (variable dependiente y) y la PIO sin tratamiento (variable dependiente x) en el grupo de GPEX.

En el caso de la DSM, se producía un incremento de 0,225 dB por cada mm Hg de ascenso tensional.

Correlaciones^a

		Presión intraocular sin tratamiento (mmHg)
Índice campimétrico DSM (db)	Correlación de Pearson	,463*
	Sig. (bilateral)	,013
	N	28

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 28. Correlación entre PIO basal y DSM en el grupo de G. PEX.

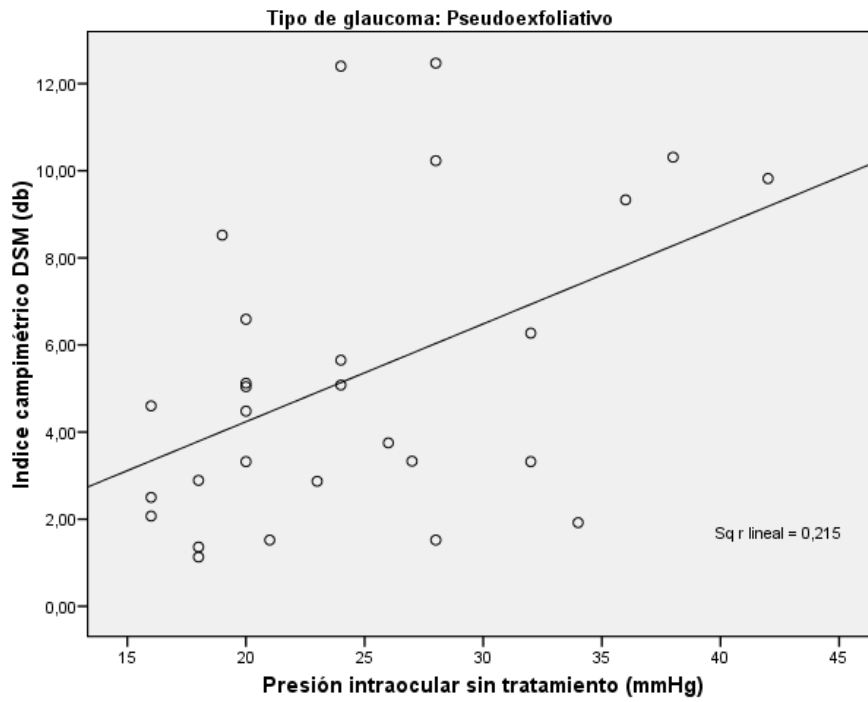


Figura 24. Gráfica de Regresión lineal simple en la que se representa la relación entre el índice DSM (variable dependiente y) y la PIO sin tratamiento (variable dependiente x) en el grupo de GPEX.

7. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL DAÑO FUNCIONAL MEDIDO A TRAVÉS DE LOS ÍNDICES PERIMÉTRICOS MD Y DSM CON EL DAÑO ESTRUCTURAL VALORADO POR LOS PARÁMETROS DE LA CABEZA DE NERVIÓ ÓPTICO APORTADOS POR OCT EN TRES TIPOS DE GAA.

Para el estudio incluimos 36 ojos con Glaucoma Hiperbárico, 43 ojos con Glaucoma Focal y 28 ojos con Glaucoma Pseudoexfoliativo.

7.1 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE VIRA (VOLUMEN DEL ANILLO) Y MD.

Encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el parámetro estructural, medido con OCT, VIRA y el índice campimétrico MD en el grupo de G. Hiperbárico ($p < 0,001$; $r = 0,57$) (Tabla 29- Figura 25) y G. Pseudoexfoliativo (Tabla 30- Figura 26) ($p = 0,044$; $r = 0,38$) pero no en el grupo de G. Focal ($p = 0,287$; $r = 0,170$).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-15,429	1,499		-10,295	,000	-18,475	-12,383
Área integrada del anillo (mm3)	27,642	6,834	,570	4,045	,000	13,753	41,532

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 29. Correlación entre MD y VIRA en el grupo de G. Hiperbárico.

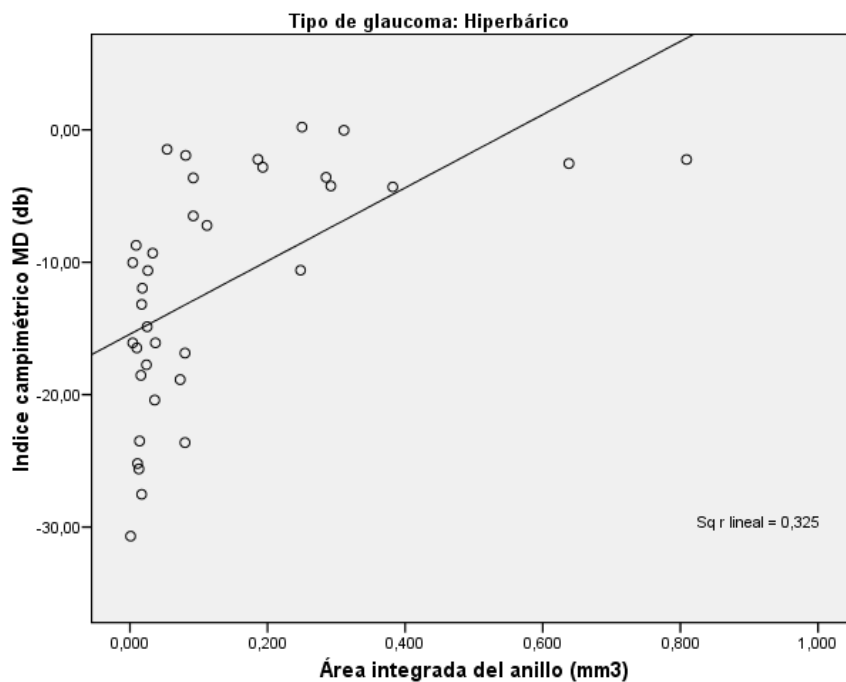


Figura 25. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y el VIRA (variable independiente x) en el grupo de GHB.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-11,247	1,868		-6,020	,000	-15,088	-7,407
Área integrada del anillo (mm³)	8,599	4,053	,384	2,121	,044	,267	16,931

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 30. Correlación entre MD y VIRA en el grupo de G. PEX.

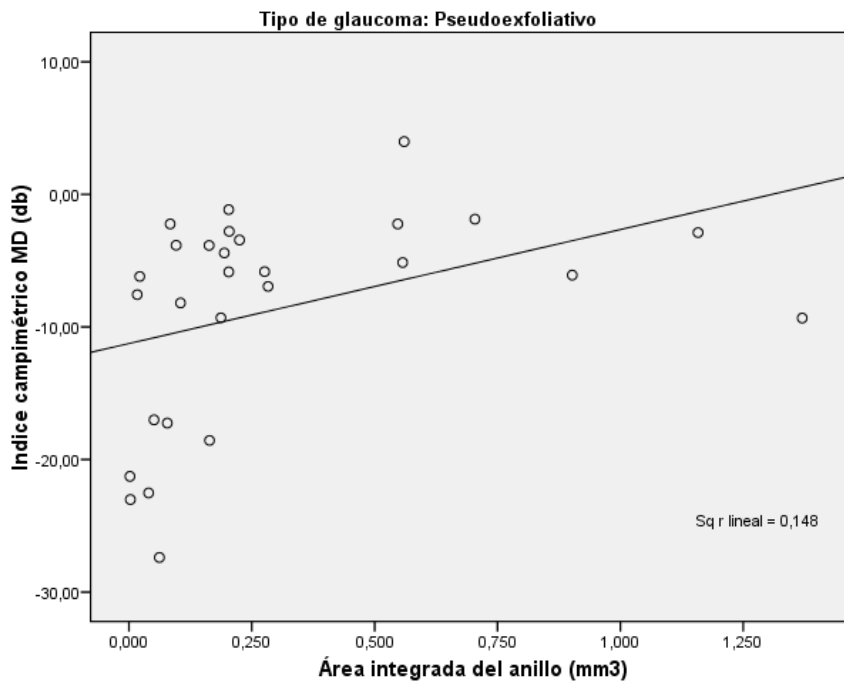


Figura 26. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y el VIRA (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE VIRA (VOLUMEN DEL ANILLO) Y DSM.

Cuando analizamos la correlación entre el VIRA y el índice perimétrico DSM solo encontramos correlación estadísticamente significativa en el grupo de G. Hiperbárico (Tabla 31- Figura 27) ($p = 0,003$; $r = 0,474$). En los otros dos grupos no se alcanzaba la significación estadística ($p = 0,052$ en los Focales y $p = 0,054$ en los Pseudoexfoliativos).

Coefficientes^{a,b}

	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	8,468	,671		12,630	,000	7,106	9,831
Área integrada del anillo (mm3)	-9,604	3,058	-,474	-3,141	,003	-15,818	-3,390

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 31. Correlación entre DSM y VIRA en el grupo de G. Hiperbárico.

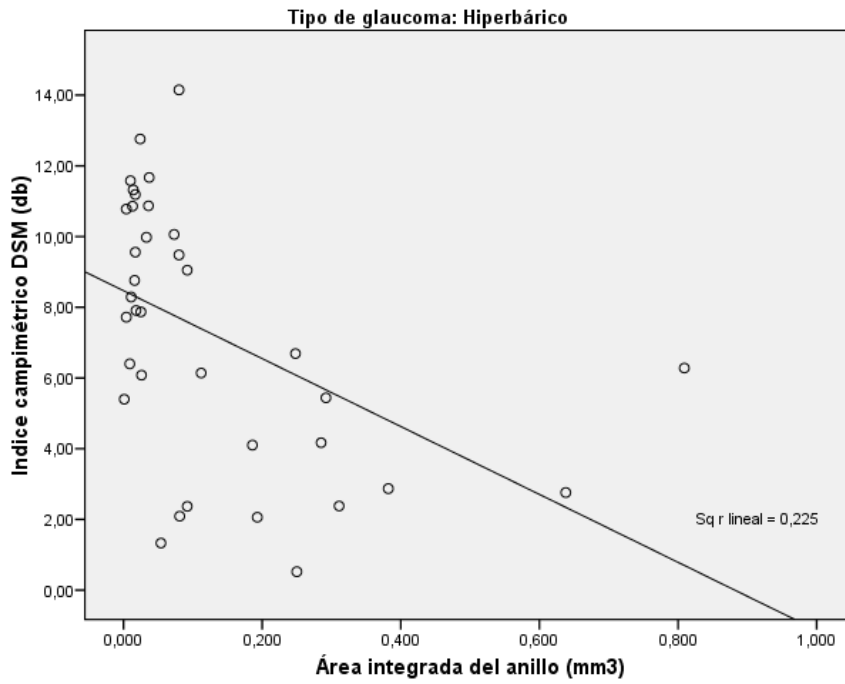


Figura 27. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y el VIRA (variable independiente x) en el grupo de GHB.

7.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE AHIA (ANCHO DEL ANILLO) Y MD.

Encontramos los mismos resultados que en el análisis anterior entre MD y VIRA, es decir, existía una correlación estadísticamente significativa en el grupo de G. Hiperbáricos ($p < 0,001$; $r = 0,73$) (Tabla 32- Figura 28) y G. Pseudoexfoliativos ($p = 0,001$; $r = 0,613$) (Tabla 33- Figura 29) pero no en el grupo de los Focales ($p = 0,141$).

Coefficientes^{a,b}

	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-27,112	2,646		-10,248	,000	-32,488	-21,735
Ancho integrado del anillo (mm2)	14,520	2,334	,730	6,221	,000	9,777	19,264

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 32. Correlación MD-AHIA en el grupo de G. Hiperbárico.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-21,575	3,487		-6,188	,000	-28,741	-14,408
Ancho integrado del anillo (mm2)	9,964	2,521	,613	3,952	,001	4,782	15,147

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 33. Correlación MD-AHIA en el grupo de G. PEX.

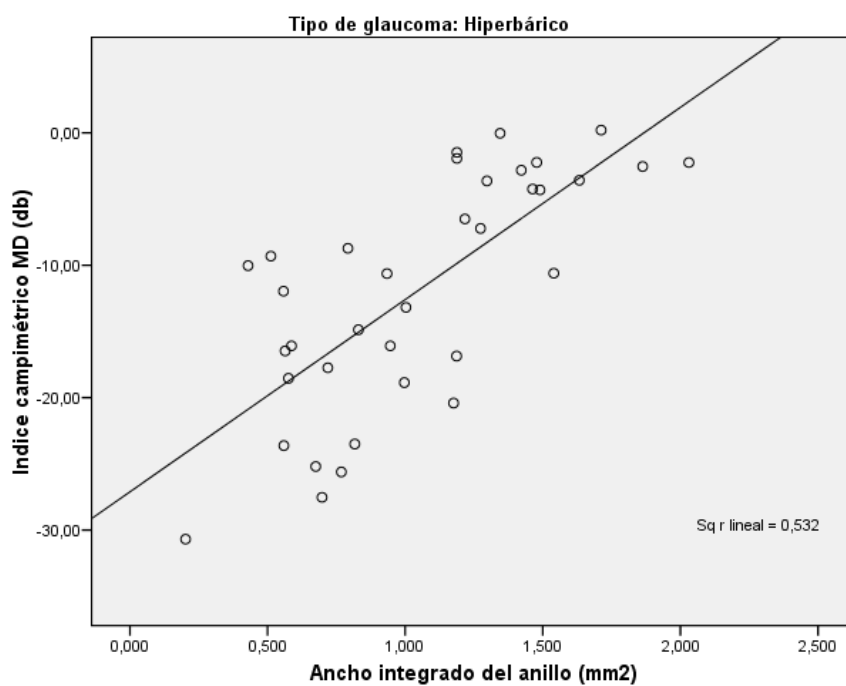


Figura 28. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y el ancho integrado del anillo (variable independiente x) en el grupo de GHB.

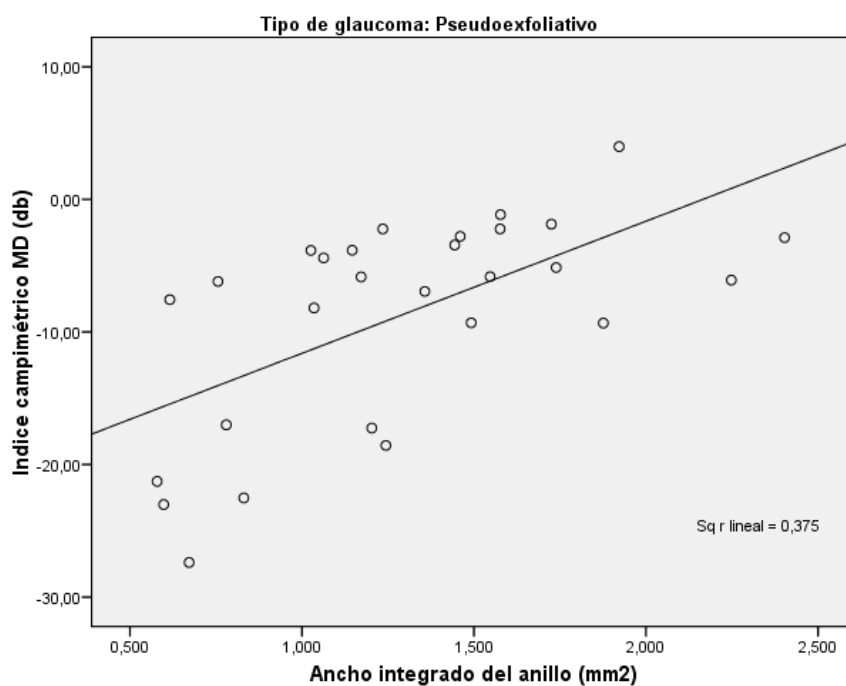


Figura 29. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y el ancho integrado del anillo (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.4 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE AHIA (ANCHO DEL ANILLO) Y DSM.

A diferencia, sin embargo, de lo que encontrábamos en la relación VIRADSM, los tres grupos presentaban una correlación significativa entre AHIA y DSM, con más significación en el grupo de Hiperbáricos ($p < 0,001$) (Tablas 34-36) y también mayor correlación ($r = 0,562$) (Figuras 30-32).

Coefficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	12,138	1,336		9,087	,000	9,423	14,853
Ancho integrado del anillo (mm²)	-4,673	1,179	-,562	-3,965	,000	-7,068	-2,278

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 34. Correlación entre DSM y AHIA en el grupo de G. Hiperbárico.

Coefficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	10,674	1,811		5,894	,000	7,011	14,337
Ancho integrado del anillo (mm²)	-3,964	1,520	-,385	-2,608	,013	-7,038	-,890

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Focal

Tabla 35. Correlación entre DSM y AHIA en el grupo de G. Focal.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	9,830	1,656		5,935	,000	6,425	13,234
Ancho integrado del anillo (mm2)	-3,519	1,198	-,499	-2,938	,007	-5,981	-1,057

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 36. Correlación entre DSM y AHIA en el grupo de G. PEX.

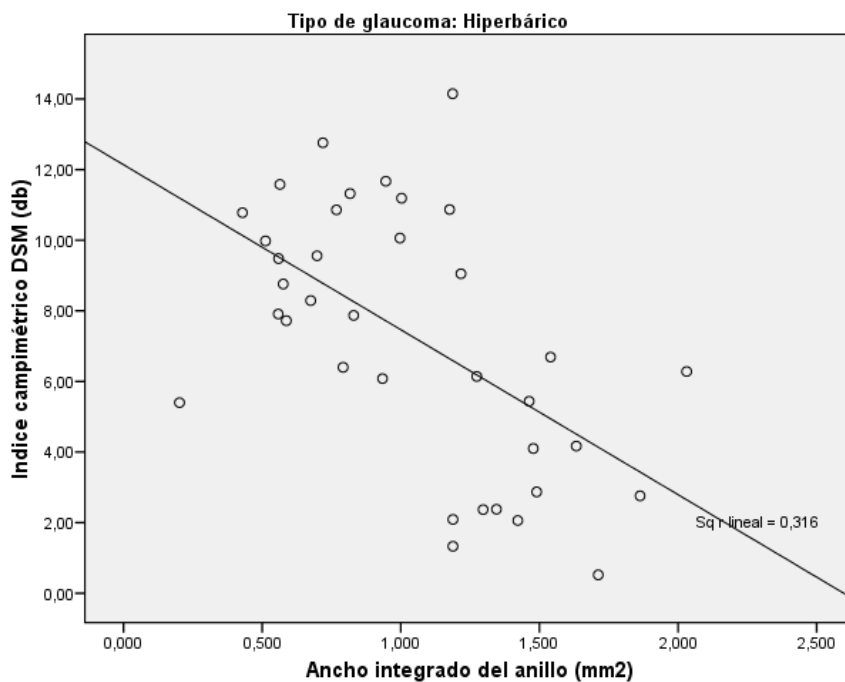


Figura 30. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y el ancho integrado del anillo (variable independiente x) en el grupo de GHB.

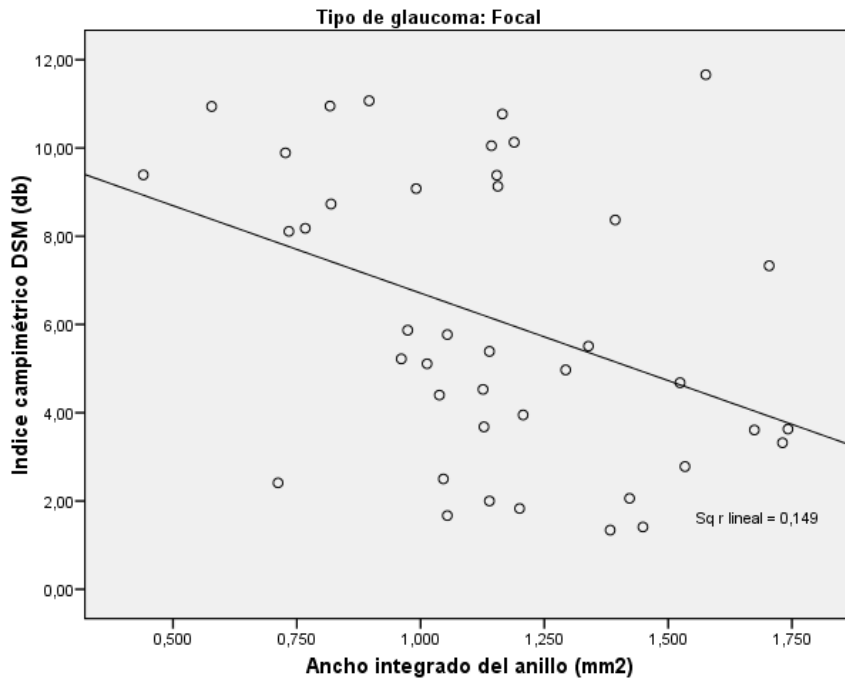


Figura 31. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y el ancho integrado del anillo (variable independiente x) en el grupo de Focales.

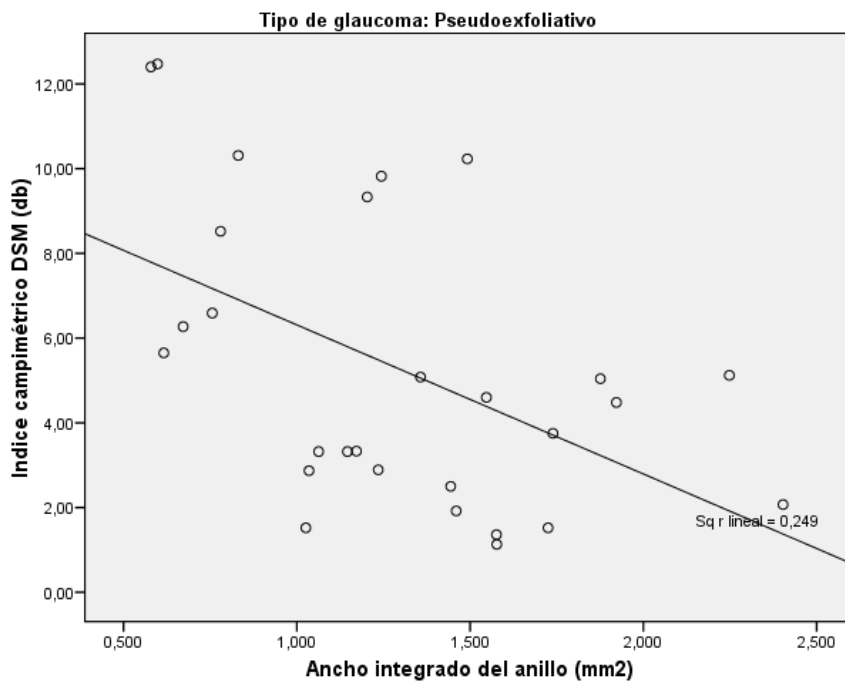


Figura 32. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y el ancho integrado del anillo (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.5 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA DEL DISCO Y MD.

No encontramos, en ninguno de los tres grupos, ninguna correlación entre el índice MD y el área del disco (Tablas 37-39).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-16,393	7,529		-2,177	,036	-31,694	-1,092
Área del disco óptico (mm ²)	1,656	2,732	,103	,606	,548	-3,897	7,209

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 37. Correlación MD-Área del disco en el grupo Hiperbárico.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-1,983	3,242		-,612	,544	-8,541	4,575
Área del disco óptico (mm ²)	-2,092	1,175	-,274	-1,781	,083	-4,469	,285

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Focal

Tabla 38. Correlación MD-Área del disco en el grupo Focal.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-14,450	8,126		-1,778	,087	-31,153	2,253
Área del disco óptico (mm ²)	2,189	3,013	,141	,727	,474	-4,004	8,383

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 39. Correlación MD-Área del disco en el grupo PEX.

7.6 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA DEL DISCO Y DSM.

Igualmente, no encontramos correlación significativa en ningún grupo entre el área del disco y el índice DSM (Tablas 40-42).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	7,059	3,161		2,233	,032	,636	13,482
Área del disco óptico (mm ²)	,070	1,147	,010	,061	,952	-2,261	2,401

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 40. Correlación entre DSM-Área del anillo en el grupo Hiperbáricos.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	4,451	2,292		1,942	,059	-,186	9,087
Área del disco óptico (mm ²)	,620	,831	,119	,746	,460	-1,060	2,300

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Focal

Tabla 41. Correlación entre DSM-Área del anillo en el grupo Focal.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	3,119	3,531		,883	,385	-4,139	10,377
Área del disco óptico (mm ²)	,810	1,309	,120	,619	,542	-1,881	3,501

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 42. Correlación entre DSM-Área del anillo en el grupo PEX.

7.7 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA DE LA COPA O EXCAVACIÓN Y MD.

Encontramos una correlación significativa entre los dos parámetros en el grupo de G. Hiperbáricos ($p = 0,009$; $r = 0,429$) (Tabla 43- Figura 33) y G. Pseudoexfoliativo ($p = 0,010$; $r = 0,478$) (Tabla 44- Figura 34) pero no en el grupo de Focales ($p = 0,063$).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-4,149	3,108		-1,335	,191	-10,465	2,167
Área de la copa (mm2)	-4,247	1,532	-,429	-2,772	,009	-7,360	-1,133

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 43. Correlación entre MD y área de excavación en el G. Hiperbárico.

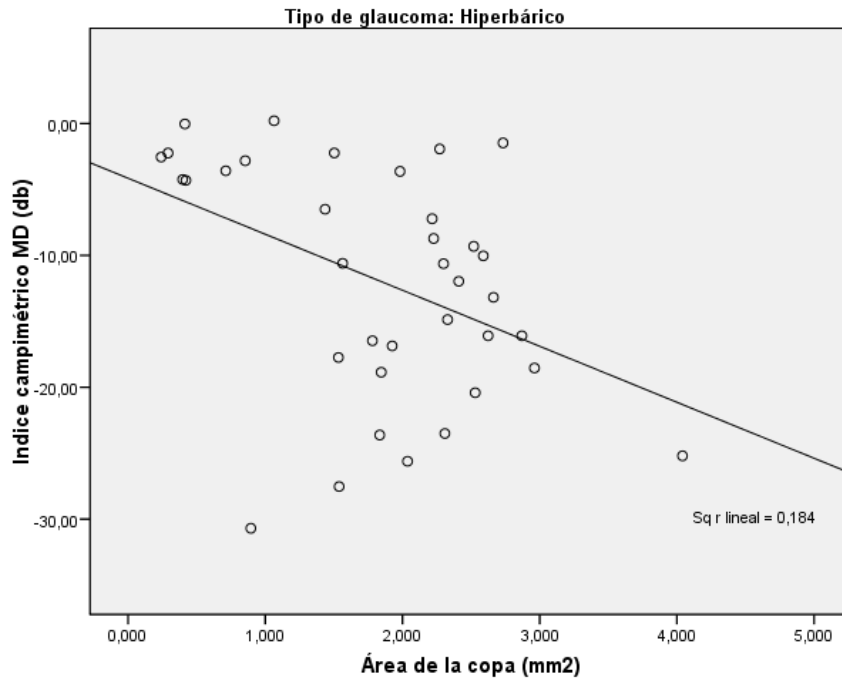


Figura 33. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y área de la excavación (variable independiente x) en el grupo de GHB.

Coefficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-1,666	2,849		-,585	,564	-7,523	4,191
Área de la copa (mm²)	-5,253	1,891	-,478	-2,778	,010	-9,140	-1,367

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 44. Correlación entre MD y área de excavación en el G. PEX

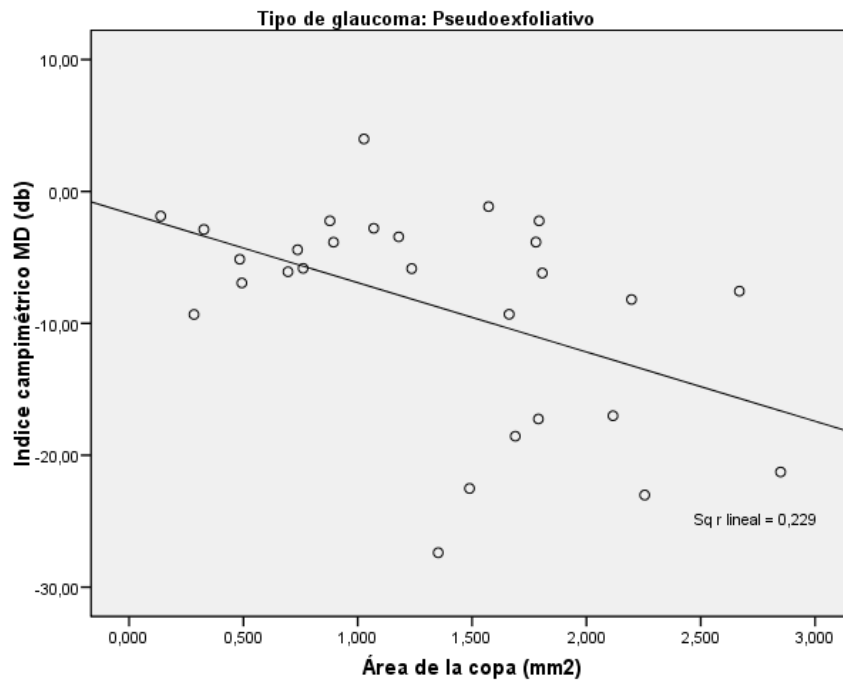


Figura 34. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y área de la excavación (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.8 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA DE LA COPA O EXCAVACIÓN Y DSM.

Los tres grupos, como ocurría con el AHIA y DSM, presentaban una correlación significativa entre el área de la excavación y la DSM, siendo más significativa en el grupo PEX ($p = 0,002$) y con mejor correlación en ese mismo grupo ($r = 0,569$) (Tablas 45-47).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	3,912	1,289		3,034	,005	1,292	6,532
Área de la copa (mm2)	1,824	,636	,442	2,870	,007	,532	3,115

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 45. Correlación DSM-Área de la excavación en el grupo de Hiperbáricos.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	2,322	1,591		1,460	,152	-,895	5,540
Área de la copa (mm2)	2,122	,848	,372	2,502	,017	,407	3,836

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Focal

Tabla 46. Correlación DSM-Área de la excavación en el grupo de Focales.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	1,664	1,156		1,439	,162	-,712	4,040
Área de la copa (mm2)	2,709	,767	,569	3,531	,002	1,132	4,285

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 47. Correlación DSM-Área de la excavación en el grupo de PEX.

7.9 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA DEL ANILLO Y MD.

Analizando ambos parámetros, encontramos correlación estadísticamente significativa en el grupo de G. Hiperbárico ($p < 0,001$; $r = 0,661$) (Tabla 48- Figura 35) y Pseudoexfoliativos ($p = 0,006$; $r = 0,509$) (Tabla 49- Figura 36) pero no en el de Focales ($p = 0,966$).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-19,553	1,860		-10,511	,000	-23,333	-15,772
Área del anillo (mm²)	8,753	1,706	,661	5,131	,000	5,286	12,220

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 48. Correlación MD-Área del anillo en el grupo Hiperbárico.

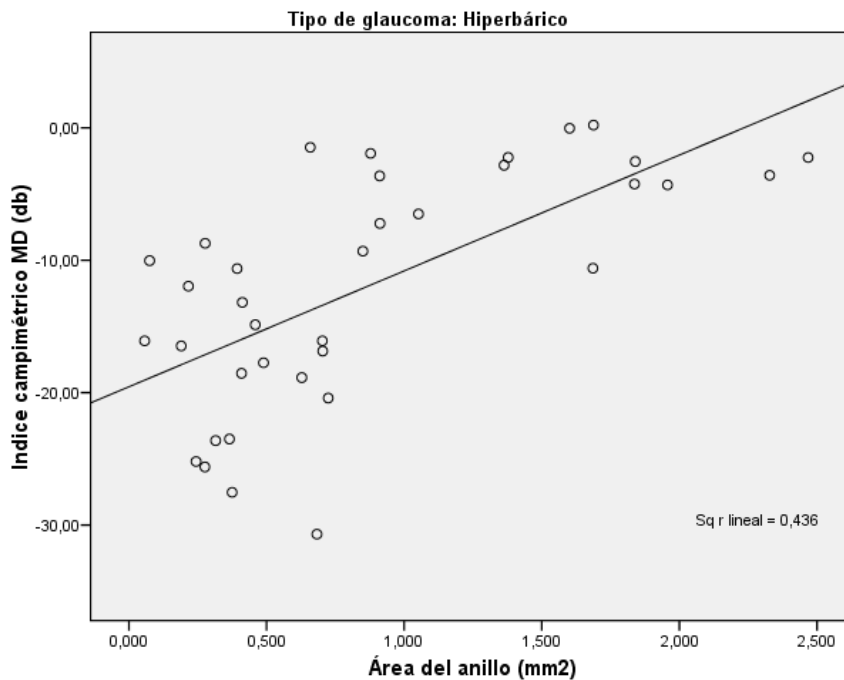


Figura 35. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y área del anillo (variable independiente x) en el grupo de GHB.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-15,145	2,524		-6,00	,000	-20,333	-9,956
Área del anillo (mm²)	4,919	1,631	,509	3,015	,006	1,566	8,273

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 49. Correlación entre MD y el Área del anillo en el grupo de PEX.

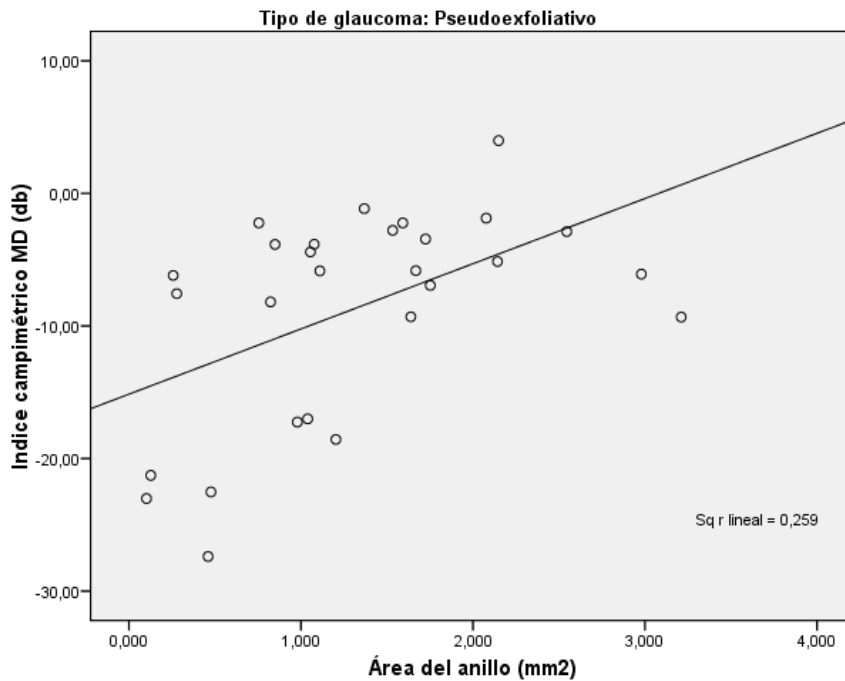


Figura 36. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y área del anillo (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.10 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA DEL ANILLO Y DSM.

Como sucedía con la MD, encontramos significación en los mismos dos grupos: Hiperbáricos ($p < 0,001$; $r = 0,583$) (Tabla 50- Figura 37) y Pseudoexfoliativos ($p = 0,024$; $r = 0,426$) (Tabla 51- Figura 38), pero tampoco en los Focales ($p = 0,086$).

Coefficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	10,061	,841		11,967	,000	8,352	11,769
Área del anillo (mm²)	-3,224	,771	-,583	-4,182	,000	-4,791	-1,657

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 50. Correlación entre DSM y Área del anillo en el grupo de Hiperbáricos.

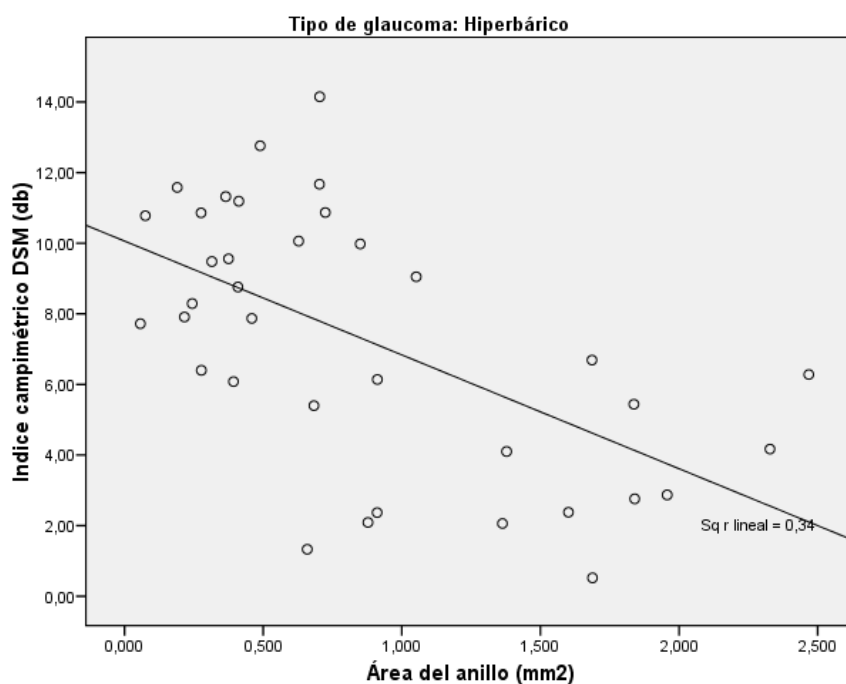


Figura 37. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y área del anillo (variable independiente x) en el grupo de GHB.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	7,621	1,150		6,630	,000	5,258	9,984
Área del anillo (mm²)	-1,785	,743	-,426	-2,402	,024	-3,312	-,257

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 51. Correlación entre DSM y Área del anillo en el grupo PEX.

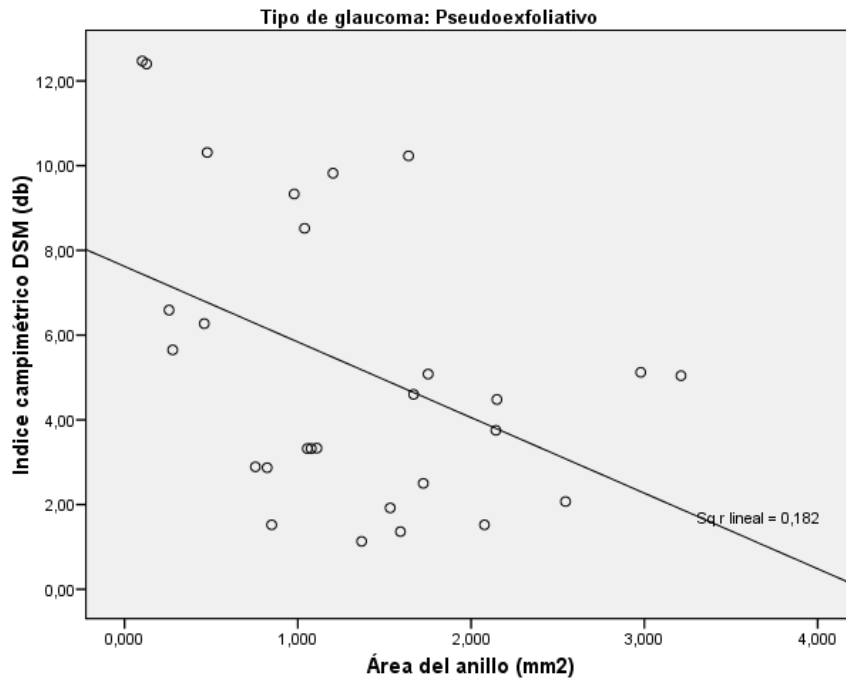


Figura 38. Gráfica de Regressión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y área del anillo (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.11 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA COPA/DISCO (C/D RATIO) Y MD.

Siguen siendo los mismos grupos los que mostraban correlación significativa entre los dos parámetros: Hiperbáricos ($p < 0,001$; $r = 0,604$) y Pseudoexfoliativos ($p = 0,001$; $r = 0,571$) (Tablas 52 y 53- Figuras 41 y 42). Los Focales no mostraron significación estadística ($p = 0,222$).

Coefficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	1,161	3,191		,364	,718	-5,323	7,645
Relación área copa/disco	-19,744	4,472	-,604	-4,415	,000	-28,831	-10,656

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 52. Correlación entre MD y C/D ratio en el grupo de Hiperbáricos.

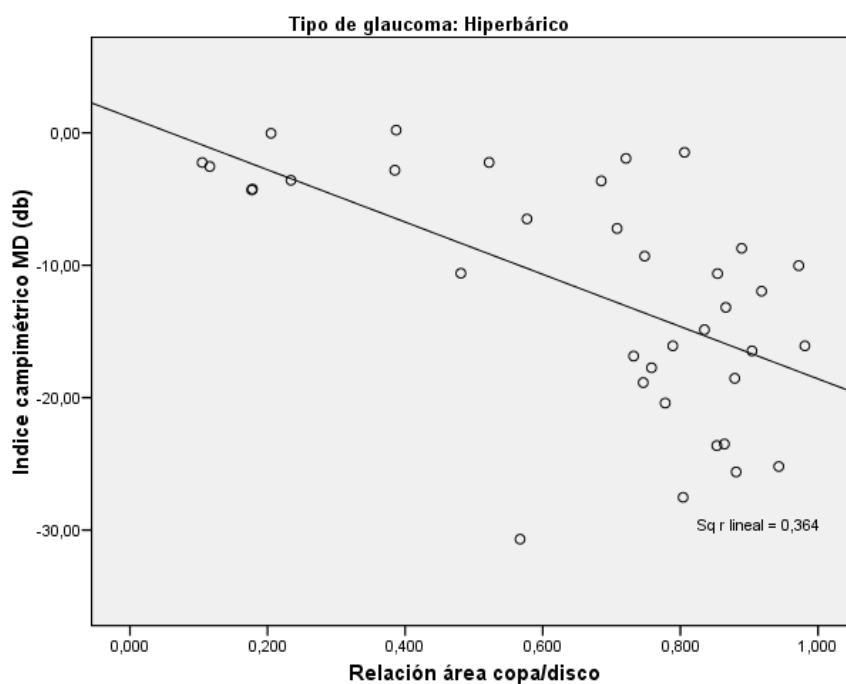


Figura 41. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y C/D ratio (variable independiente x) en el grupo de GHB.

Coefficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	,041	2,750		,015	,988	-5,611	5,694
Relación área copa/disco	-17,016	4,792	-,571	-3,551	,001	-26,866	-7,166

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 53. Correlación MD y C/D ratio en el grupo de PEX.

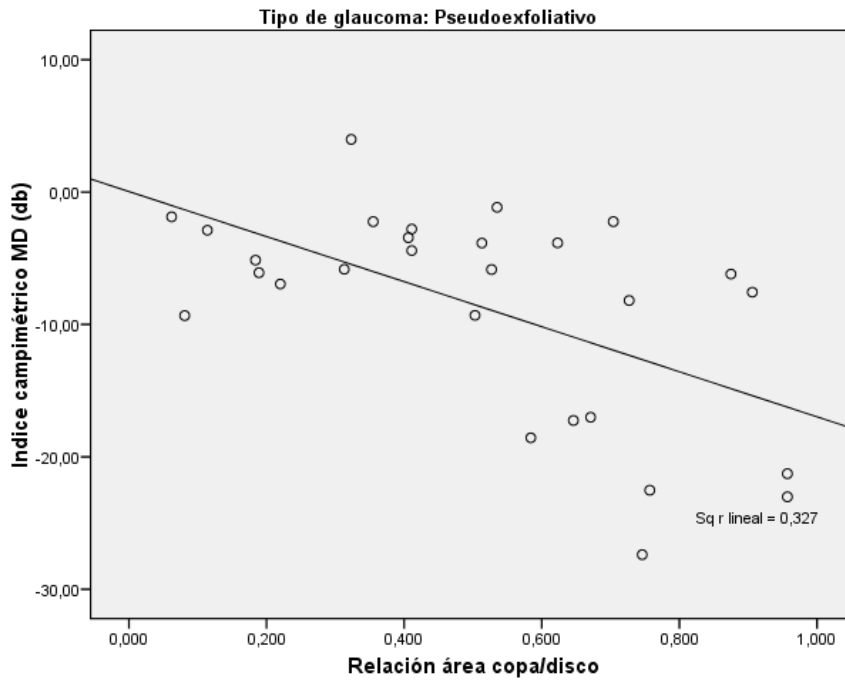


Figura 42. Gráfica de Regressión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y C/D ratio (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.12 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA COPA/DISCO (C/D RATIO) Y DSM.

En el caso del índice DSM, los tres grupos presentaban una correlación significativa con el área copa/disco, siendo más significativa en el grupo de Hiperbáricos ($p < 0,001$) y con mejor correlación ($r = 0,593$) (Tablas 54-56) (Figuras 43-45).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	1,886	1,346		1,401	,170	-,849	4,621
Relación área copa/disco	8,095	1,886	,593	4,292	,000	4,262	11,929

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 54. Correlación entre DSM y el C/D ratio en el grupo de Hiperbáricos.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	,914	2,019		,453	,653	-3,169	4,997
Relación área copa/disco	7,817	2,947	,391	2,652	,011	1,856	13,778

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Focal

Tabla 55. Correlación entre DSM y el C/D ratio en el grupo de Focales.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	1,566	1,202		1,303	,204	-,904	4,037
Relación área copa/disco	7,242	2,094	,561	3,458	,002	2,937	11,546

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 56. Correlación entre DSM y el C/D ratio en el grupo de PEX.

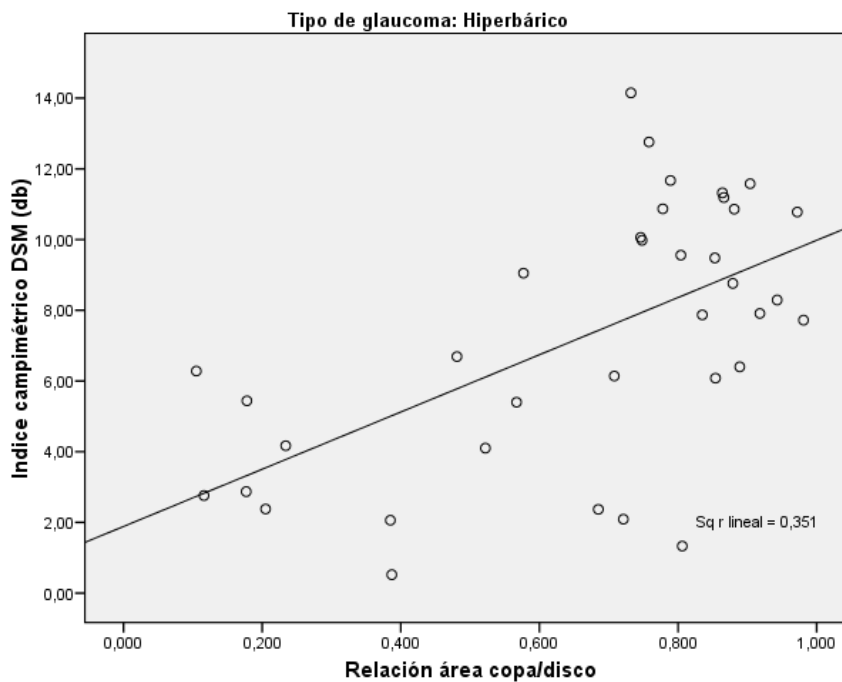


Figura 43. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y C/D ratio (variable independiente x) en el grupo de GHB.

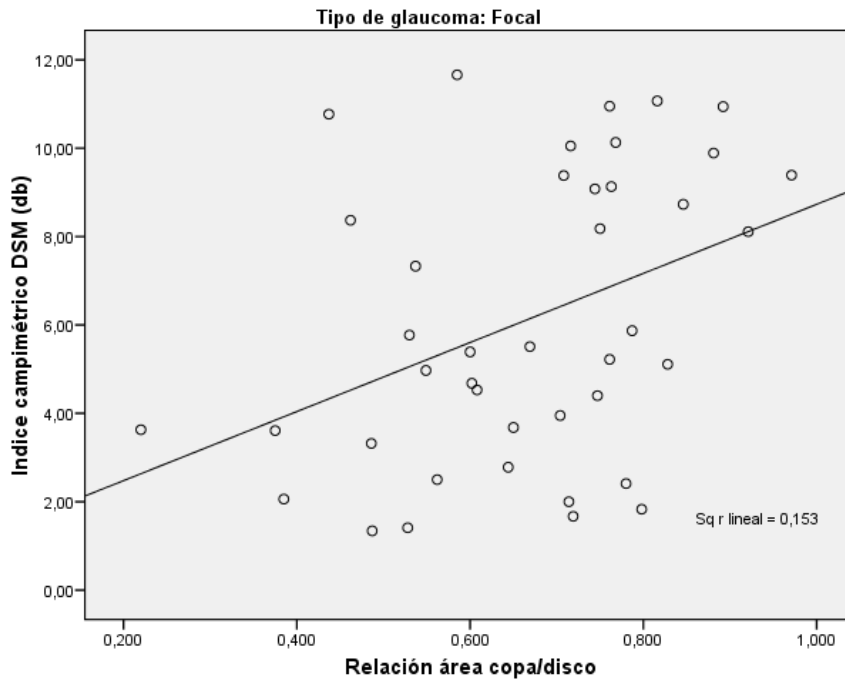


Figura 44. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y C/D ratio (variable independiente x) en el grupo de Focales.

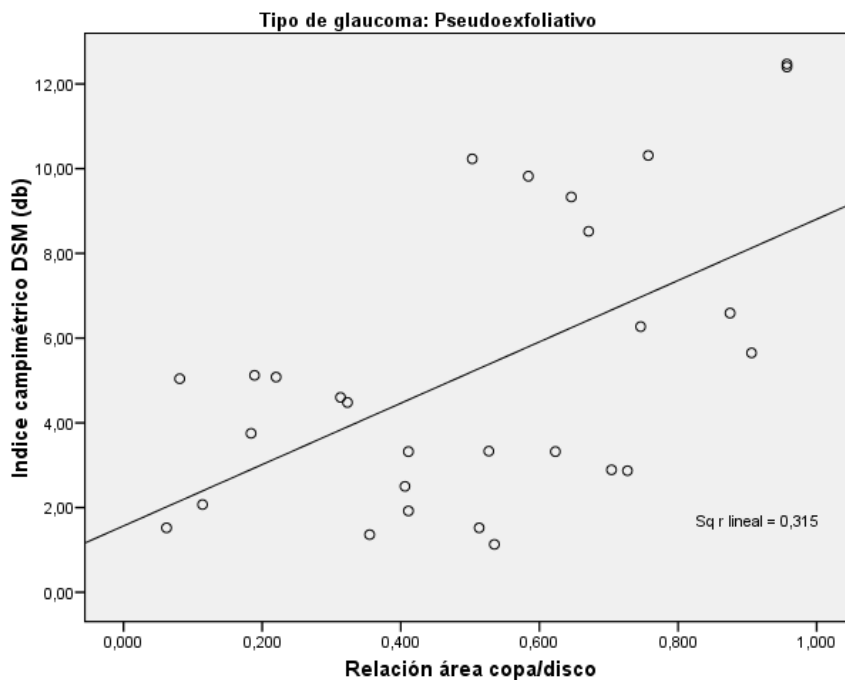


Figura 45. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y C/D ratio (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.13 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA COPA/DISCO HORIZONTAL (C/D RATIO HORIZONTAL) Y MD.

Presentaban correlación significativa C/D ratio horizontal-MD los grupos de G. Hiperbárico ($p = 0,001$; $r = 0,521$) y G. Pseudoexfoliativo ($p = 0,005$; $r = 0,515$) (Tablas 57 y 58- Figuras 46 y 47). No encontramos correlación en el grupo de Focales ($p = 0,873$).

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	6,928	5,440		1,273	,212	-4,128	17,984
Relación horizontal copa/disco	-23,024	6,463	-,521	-3,562	,001	-36,159	-9,889

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 57. Correlación entre MD y C/D ratio horizontal en G. Hiperbárico.

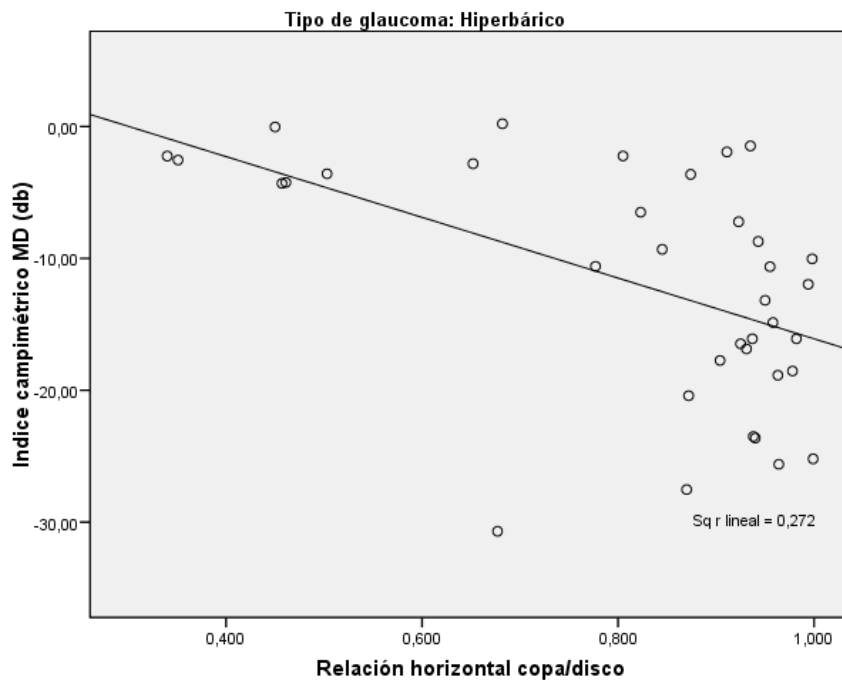


Figura 46. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y C/D ratio horizontal (variable independiente x) en el grupo de GHB.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	5,779	4,884		1,183	,247	-4,261	15,819
Relación horizontal copa/disco	-19,859	6,476	-,515	-3,066	,005	-33,171	-6,546

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 58. Correlación entre MD y C/D ratio horizontal en el grupo de G. PEX.

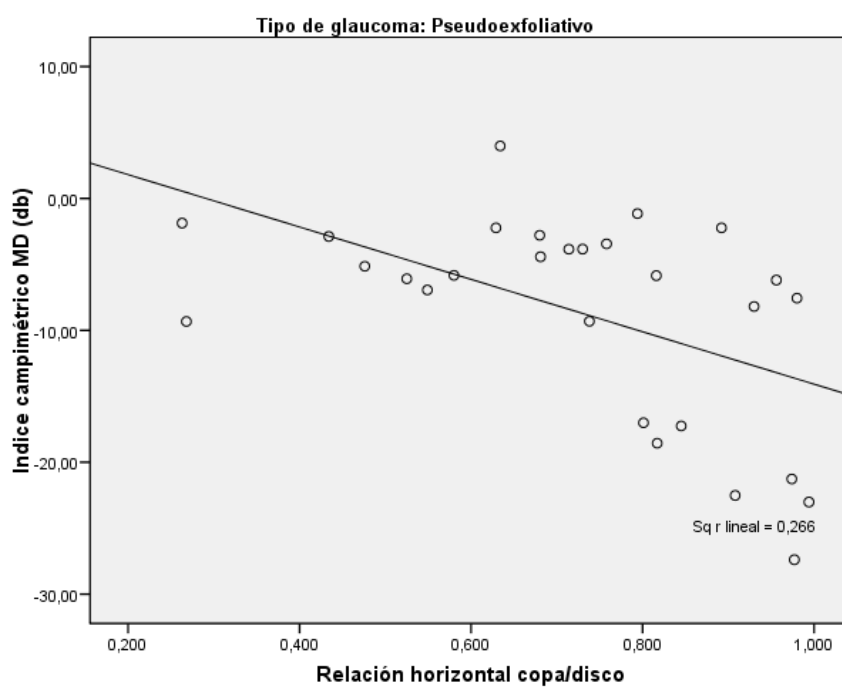


Figura 47. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y C/D ratio horizontal (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.14 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA COPA/DISCO HORIZONTAL (C/D RATIO HORIZONTAL) Y DSM.

Como sucedía con la MD, solo el grupo de Hiperbáricos ($p = 0,001$; $r = 0,548$) (Tabla 59- Figura 48) y de Pseudoexfoliativos ($p = 0,011$; $r = 0,475$) (Tabla 60- Figura 49) presentaban correlación, pero no así los Focales ($p = 0,223$).

Coefficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-1,028	2,226		-,462	,647	-5,552	3,497
Relación horizontal copa/disco	10,111	2,645	,548	3,823	,001	4,736	15,486

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 59. Correlación entre DSM y C/D ratio horizontal en el grupo de Hiperbáricos.

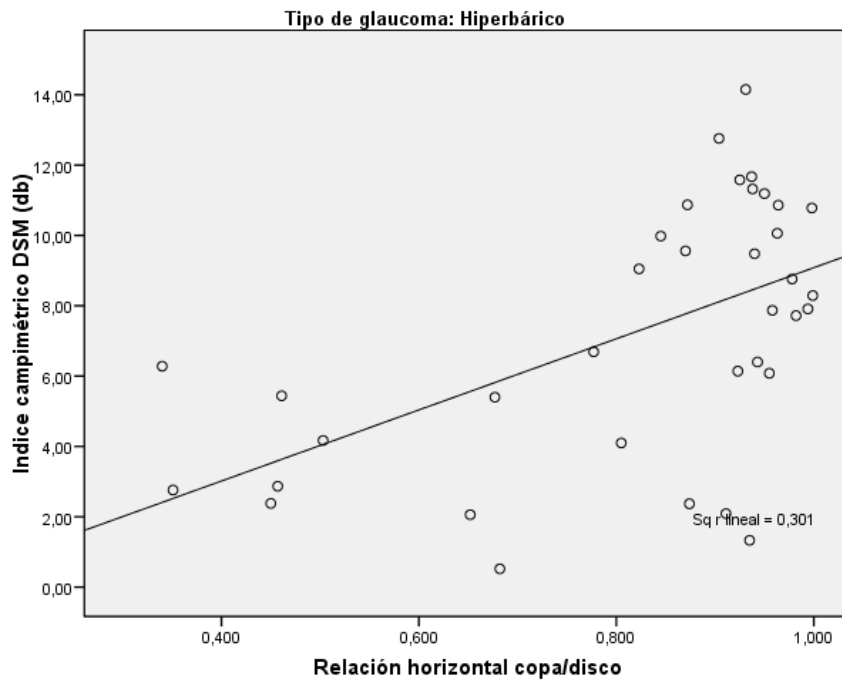


Figura 48. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y C/D ratio horizontal (variable independiente x) en el grupo de GHB.

Coefficientes^{a,b}

	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-,500	2,173		-,230	,820	-4,967	3,967
Relación horizontal copa/disco	7,935	2,881	,475	2,754	,011	2,012	13,857

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 60. Correlación Entre DSM y C/D ratio horizontal en el grupo PEX.

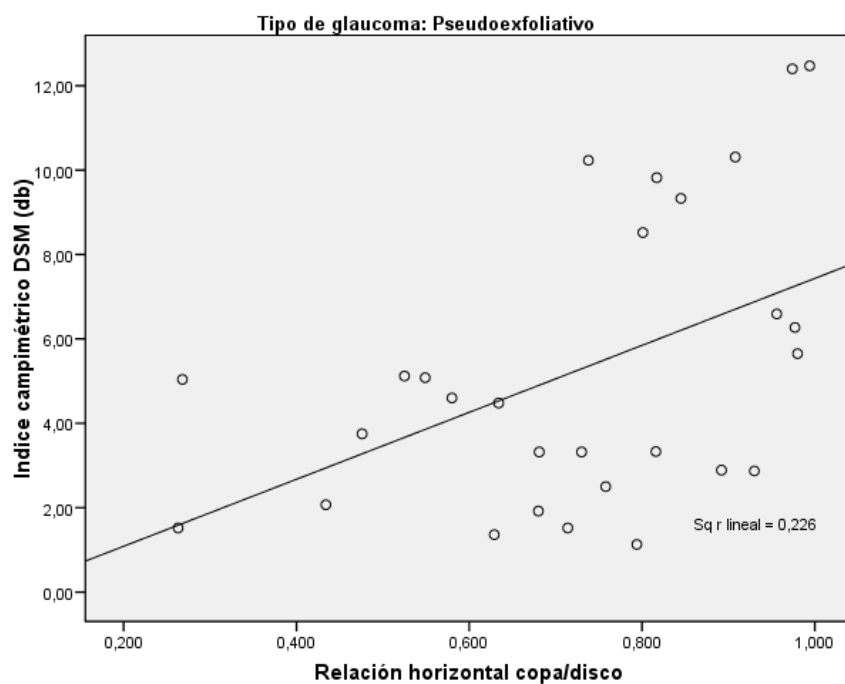


Figura 49. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y C/D ratio horizontal (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.15 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA COPA/DISCO VERTICAL (C/D RATIO VERTICAL) Y MD.

Encontramos correlación significativa en el grupo de G. Hiperbárico ($p < 0,001$;
 $r = 0,652$) y Pseudoexfoliativo ($p = 0,003$; $r = 0,537$) (Tablas 61 y 62- Figuras 50 y 51) pero no en el de Focales ($p = 0,143$).

Coefficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	9,775	4,467		2,188	,036	,697	18,854
Relación vertical copa/disco	-28,494	5,678	-,652	-5,018	,000	-40,032	-16,955

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 61. Correlación entre MD y C/D ratio vertical en el grupo de Hiperbáricos.

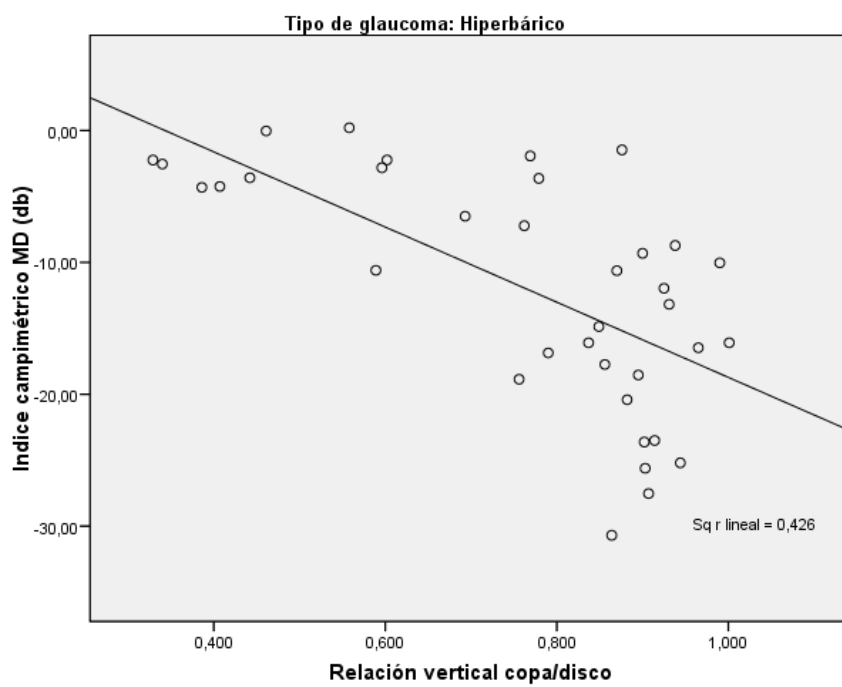


Figura 50. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y C/D ratio vertical (variable independiente x) en el grupo de GHB.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	4,225	4,173		1,012	,321	-4,353	12,802
Relación vertical copa/disco	-19,639	6,054	-,537	-3,244	,003	-32,084	-7,194

a. Variable dependiente: Índice campimétrico MD (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 62. Correlación entre MD y C/D ratio vertical en el grupo PEX,

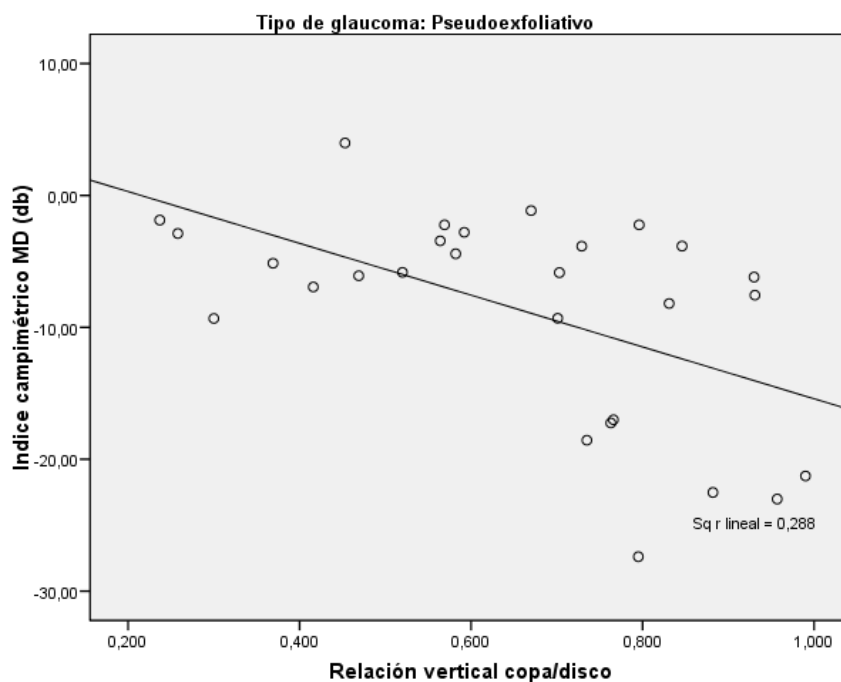


Figura 51. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice MD (variable dependiente y) y C/D ratio vertical (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

7.16 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EN CADA SUBTIPO DE GAA ENTRE EL ÁREA COPA/DISCO VERTICAL (C/D RATIO VERTICAL) Y DSM.

Sin embargo, cuando analizabamos la relacion entre DSM y C/D ratio vertical, encontrabamos significación en los tres grupos del estudio (Tablas 63-65) (Figuras 52-54) especialmente en el grupo de Hiperbáricos ($p < 0,001$) que presentaba también una mayor correlación ($r = 0,585$).

Coefficientes^{a,b}

	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-,877	1,996		-,440	,663	-4,933	3,179
Relación vertical copa/disco	10,673	2,537	,585	4,208	,000	5,518	15,828

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Hiperbárico

Tabla 63. Correlación DSM-C/D ratio vertical en el grupo Hiperbárico.

Coefficientes^{a,b}

	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-4,463	3,311		-1,348	,185	-11,161	2,235
Relación vertical copa/disco	13,637	4,227	,459	3,226	,003	5,087	22,186

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Focal

Tabla 64. Correlación DSM-C/D ratio vertical en el grupo Focal.

Coeficientes^{a,b}

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-,290	1,811		-,160	,874	-4,013	3,433
Relación vertical copa/disco	8,474	2,628	,534	3,224	,003	3,072	13,876

a. Variable dependiente: Índice campimétrico DSM (db)

b. Tipo de glaucoma = Pseudoexfoliativo

Tabla 65. Correlación DSM-C/D ratio vertical en el grupo PEX.

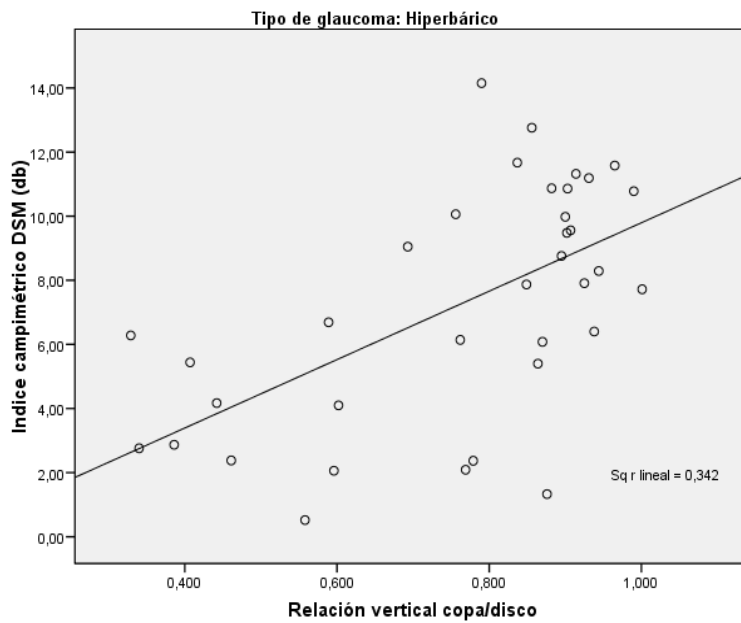


Figura 52. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y C/D ratio vertical (variable independiente x) en el grupo de GHB.

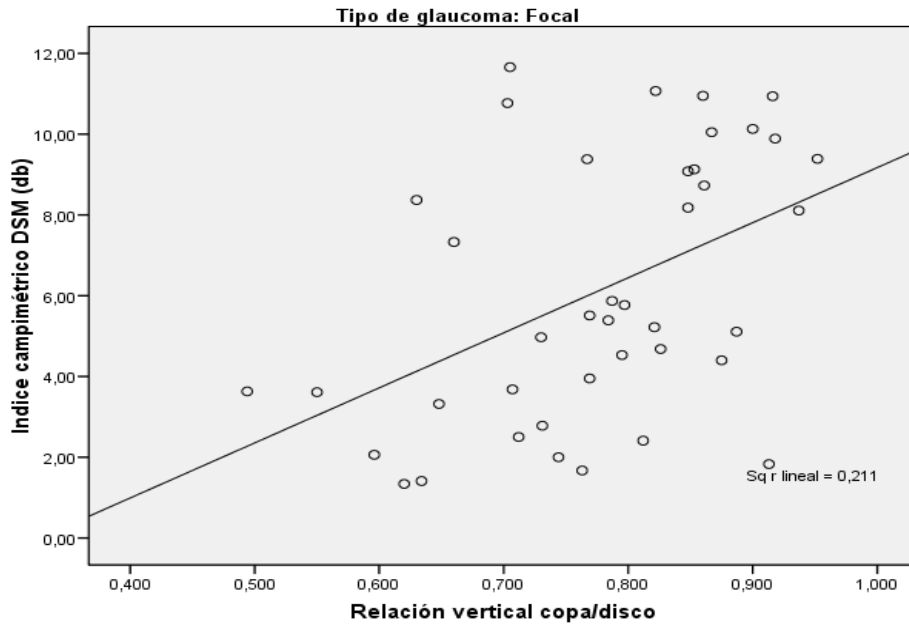


Figura 53. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y C/D ratio vertical (variable independiente x) en el grupo de Focales.

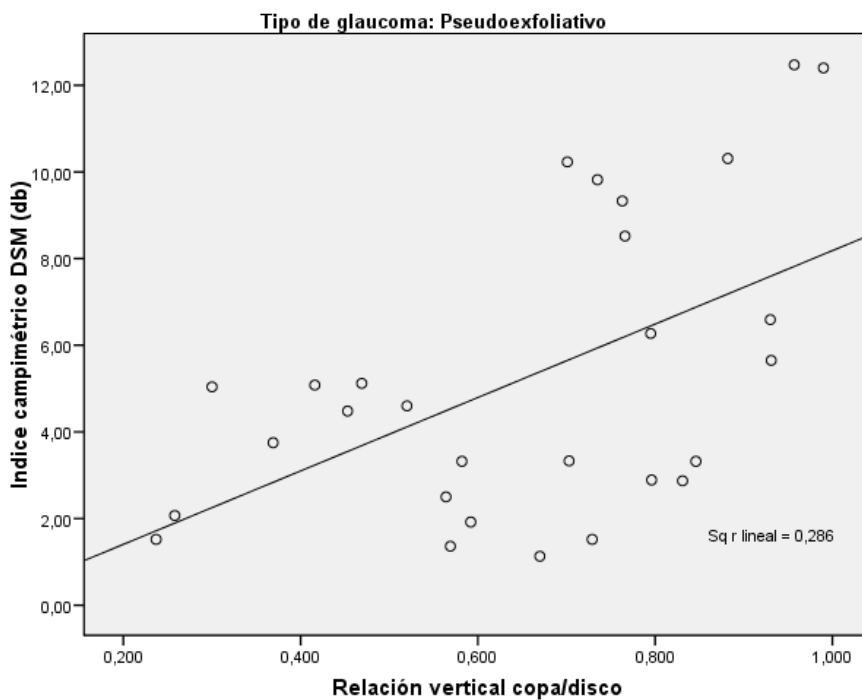


Figura 54. Gráfica de Regresión lineal simple entre el índice DSM (variable dependiente y) y C/D ratio vertical (variable independiente x) en el grupo de GPEX.

En las siguientes tablas resumimos todos los resultados obtenidos, con los coeficientes de correlación de Pearson, obtenidos en el análisis del grado de correlación entre el daño estructural y el daño funcional medidos con los parámetros de la cabeza de nervio óptico en la prueba Fast Optic Disc de OCT y los índices campimétricos MD (Tabla 66) y DSM (Tabla 67) en los tres tipos de GAA: Hiperbárico (HB), Focal (F) y Pseudoexfoliativo (PEX). En azul hemos destacado los dos mejores coeficientes de correlación y en rojo los valores de **p** significativos desde el punto de vista estadístico y los valores de **r** que alcanzan una correlación más significativa.

MD	p (HB/F/PEX)	r (HB/F/PEX)
VIRA	<0,001/ 0,287/ 0,044	0,570/ 0,170/ 0,384
AHIA	<0,001/ 0,141/ 0,001	0,730/ 0,234/ 0,613
ÁREA DEL DISCO	0,548/ 0,083/ 0,474	0,103/ 0,274/ 0,141
ÁREA DE LA COPA	0,009/0,063/ 0,010	0,429/ 0,293/ 0,478
ÁREA DEL ANILLO	<0,001/ 0,966/ 0,006	0,661/ 0,007/ 0,509
C/D RATIO	<0,001/ 0,222/ 0,001	0,604/ 0,195/ 0,571
C/D RATIO HORIZONT	0,001/ 0,873/ 0,005	0,521/ 0,026/ 0,515
C/D RATIO VERTICAL	<0,001/ 0,143/ 0,003	0,652/ 0,233/ 0,537

Tabla 66. Correlación daño funcional medido con MD y parámetros de disco de OCT.

DSM	p (HB/F/PEX)	r (HB/F/PEX)
VIRA	0,003/ 0,052/ 0,054	0,474/ 0,305/ 0,367
AHIA	<0,001/ 0,013/ 0,007	0,562/ 0,385/ 0,499
ÁREA DEL DISCO	0,952/ 0,460/ 0,542	0,010/ 0,119/ 0,120
ÁREA DE LA COPA	0,007/ 0,017/ 0,002	0,442/ 0,372/ 0,569
ÁREA DEL ANILLO	<0,001/ 0,086/ 0,024	0,583/ 0,272/ 0,426
C/D RATIO	<0,001/ 0,011/ 0,002	0,593/ 0,391/ 0,561
C/D RATIO HORIZONT	0,001/ 0,223/ 0,011	0,548/ 0,194/ 0,475
C/D RATIO VERTICAL	<0,001/ 0,003/ 0,003	0,585/ 0,459/ 0,534

Tabla 67. Correlación daño funcional medido con DSM y parámetros de disco de OCT.

DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS GLOBAL COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS 3 GRUPOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO: HIPERBÁRICO, FOCAL Y PSEUDOEXFOLIATIVO.

El Glaucoma es una neuropatía óptica progresiva que se caracteriza por una pérdida de células ganglionares retinianas con el consecuente adelgazamiento a nivel de la CFNR y reducción de la sensibilidad en el campo visual¹. No obstante, aunque la evolución de todos los tipos de Glaucoma lleva consigo las características que acabamos de mencionar, cada uno posee unas peculiaridades que permiten clasificarlos en grupos diferentes, como de forma extensa vimos en el apartado de Introducción de esta Tesis.

El Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA) no es un grupo homogéneo, sino que comprende varias poblaciones glaucomatosas que difieren no solo en características clínicas tan importantes como puede ser el nivel de PIO y la forma de manifestarse el daño en el campo visual sino también en la apariencia del daño estructural en la cabeza del nervio óptico tanto de inicio como en la evolución del proceso^{10,83}.

Nosotros hemos recogido en la elaboración de esta Tesis Doctoral 107 pacientes con tres tipos diferentes de GPAA: 36 pacientes con GAA Hiperbárico, 43 pacientes con GAA Focal y 28 pacientes con GAA Pseudoexfoliativo.

Encontramos diferencias significativas en distintas características de los pacientes de los tres grupos, como vamos a ver a continuación.

El grupo de GF era significativamente más frecuente en el sexo femenino donde el grupo de mujeres doblaba al de varones. Este hecho se manifiesta desde las primeras descripciones de este tipo de glaucoma^{89,261}, donde en algunos trabajos el grupo de mujeres llega a triplicar al de varones⁸⁴; sin embargo, el GHB lo era en el sexo masculino como también ha sucedido en otros grupos de estudios previamente publicados⁸⁹. El GPEX en nuestra serie era el único que mantenía una proporción similar entre los dos sexos. Bien es cierto, por otra parte, que nuestro grupo de GPEX era el que menor número de enfermos incluía de los tres.

Desde el punto de vista de la edad de los pacientes también encontramos diferencias estadísticamente significativas que coinciden con otras publicaciones.^{74, 89, 154, 237, 262,263}

El grupo de GPEX era el de mayor edad y el de GHB el grupo más joven.

Con respecto al defecto refractivo, solo el grupo de GF presentaba diferencias significativas con una proporción de pacientes miopes superior a la del resto de los grupos.

El nivel de PIO basal, como era esperable por el diseño del estudio en cuánto a los grupos de glaucoma recogidos, difería de forma significativa, siendo el grupo de GHB el que mayor PIO de partida presentaba y el GF el que menor PIO basal tenía. Este hecho suponía que el grupo de GF representaba en nuestro estudio el grupo más cercano al concepto de Glaucomas Normotensional (solo 12 de los 43 pacientes, es decir, un 27,9% presentaban PIO por encima de 21 mm de Hg), mientras que el grupo de GPEX, con PIO basales medias de 24,57, representaba un grupo intermedio, en cuanto al valor de PIO, entre los otros dos. Bien es sabido que el nivel de PIO es, en muchas ocasiones, determinante a la hora de separar los grupos de estudio en numerosos trabajos.^{227,230,231,264}

Para nosotros, la selección solamente por el nivel de PIO convierte en muchas ocasiones a los grupos de estudio en una mezcla heterogénea de pacientes. Aún siendo la PIO el principal factor etiopatogénico conocido en el glaucoma, la clasificación de este basándose exclusivamente en las cifras de PIO resulta arbitraria pues existen glaucomas que, aun con valores de presión similares, se manifiestan en su daño estructural y funcional de forma muy diferente²⁶⁵. Así mismo, también son frecuentes las diferencias en la evolución de la enfermedad dependiendo del tipo de glaucoma; en el caso en concreto de Glaucomas Normotensionales, se ha descrito que subtipos como el Glaucoma Esclerótico Senil, al mismo nivel de presión, progresa menos en el tiempo que otro subtipo como el Glaucoma Focal.¹⁵⁴

De igual manera, encontramos diferencias significativas entre grupos en la medida del grosor corneal. En nuestro estudio, el grupo de GPEX era el que presentaba mayor grosor corneal y el grupo de GF el que tenía corneas más finas. Ya en otros trabajos, encontraban al grupo de Glaucomas Normotensionales con menores medidas paquimétricas²⁶⁴. Así mismo, el grupo de GPEX presentaba corneas más gruesas en otros estudios publicados^{266,267}.

La paquimetría media de los 3 grupos fue de $543,29 \pm 40,23 \mu\text{m}$, medida que se ajusta a los valores de la población normal resultantes del meta-análisis de Doughty y Zaman²⁶⁸.

Es importante incidir en otro de los factores de confusión que para nosotros podrían estar presentes en algunos de los trabajos publicados hasta hace unos años y que remarcaban aún más el comentado previamente sobre dividir los grupos de estudio solo por el nivel de PIO. En dichas publicaciones^{227,228,230,231} no se recogían las medidas paquimétricas de los pacientes por lo que desconocemos si todos los pacientes incluidos en un determinado grupo eran realmente cualificados para estar en él o si la medida del grosor corneal les hubiera “cambiado” de posición en el estudio.

Hemos dicho anteriormente que las edades de los pacientes en los tres grupos de estudio presentaban diferencias significativas. Es evidente que este dato es importante a la hora de valorar el grosor de CFNR y que la diferencia de edad entre grupos podría interferir en el análisis de los resultados. El grosor de CFNR disminuye con la edad, sobre todo a partir de los 50 años, oscilando en una pérdida entre $1,6$ y $2,9 \mu\text{m}$ por década de edad¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Sin embargo,

nosotros no encontramos diferencias significativas en el grosor total de la CFNR entre los tres grupos de glaucoma aun dividiéndoles por edades para evitar que la edad fuera un factor de confusión en el análisis. Ya otros autores²⁰⁵ tampoco encontraban diferencias en la medida del grosor de CFNR entre grupos de pacientes con Glaucomas Hiperbáricos y Normotensionales, estudiando a 86 pacientes. A pesar de todo esto, se ha publicado un estudio realizado con GDx²⁵⁴ que demuestra una relación directa entre los niveles de PIO y el progresivo adelgazamiento de la CFNR con una pérdida anual de 0,05 μm por cada mm Hg de diferencia.

El grosor promedio de los tres grupos fue $67,19 \pm 18,67 \mu\text{m}$.

De igual modo nos ocurría con los indicadores globales de daño campimétrico, MD y DSM. No encontrábamos diferencias significativas entre los tres grupos, a pesar de que el grupo de GHB era el que presentaba peores índices, es decir, mayor daño campimétrico comparado con los otros dos.

Los valores medios de MD de los tres grupos fue de $-9,42 \pm 7,38 \text{ dB}$, lo que de acuerdo a los criterios de Hodapp-Parrish-Andersson²⁶⁹ sería compatible con un daño glaucomatoso moderado.

Los valores medios de DSM fueron de $6,28 \pm 3,49 \text{ dB}$.

Es decir, que en nuestro estudio, pacientes con distinto nivel de partida de PIO presentaban un daño estructural, medido a través del grosor de CFNR, y un daño funcional, valorado con los índices globales perimétricos, similar lo que induciría a pensar que el nivel de PIO no sería el único factor etiopatogénico determinante en el daño final en nuestros grupos. Deben de intervenir otros

factores, que junto al nivel de PIO, determinen el daño resultante en glaucomas que, por otra parte, se manifiestan y comportan de forma tan diferente. Pero todo ello será analizado con más detalle en posteriores apartados de la discusión.

2. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES CON GAA HIPERBÁRICO.

Las características principales de los 36 pacientes analizados dentro de este subtipo de GAA fueron las siguientes: Se trató del grupo de GAA que presentaba una mayor incidencia en varones frente a mujeres: 61,1%.

La edad media del grupo era de $64,86 \pm 12,23$ años, siendo en global el grupo más joven dentro del estudio. Este dato ya lo encontraron Geijssen y cols.²⁶¹ cuando realizan las primeras comparativas entre un grupo de solo 18 pacientes con GHB y de 26 pacientes con un subtipo de glaucoma que empezaba a conocerse entonces y, que era, el GF. Este último grupo era de media, una década mayor que el grupo de GHB. También Nicolela y colaboradores^{89,154} estudiando 117 pacientes glaucomatosos divididos por su apariencia del nervio óptico y 72 pacientes en otra publicación, encuentran al grupo de GHB como el más joven junto con los miópicos.

Su defecto refractivo mas frecuente era la Hipermetropía, aunque sin significación estadística.

Se trataba del grupo con niveles más elevados de PIO basal: $30,97 \pm 4,53$ mm Hg con un rango entre 25 (superior a la cifra media de la PIO de los otros dos grupos) y 46 mm Hg.

Las medidas paquimétricas se encontraban dentro de la media de la población normal: $542,83 \pm 38,36$ μm .

El grosor promedio de la CFNR era de $63,21 \pm 20,62$ μm y, aunque carecía de significación estadística, se trataba del grupo con el menor grosor de CFNR tanto en los grupos de menores como de mayores de 70 años.

Los valores medios de los índices campimétricos fueron $-11,91 \pm 8,79$ dB en la MD y $7,24 \pm 8,79$ en la DSM. Respecto a la MD, el grupo de GHB era el que peores cifras medias presentó aunque sin significación estadística. Lo mismo ocurrió con los valores de DSM, siendo el que presentó valores mas altos, compatibles, por tanto, con un daño campimétrico mayor. Resultados similares obtuvieron Thonginnetra y cols²⁶⁴ cuando, estudiando a 32 pacientes, los compararon dividiéndoles en 2 grupos de Glaucoma: los que presentaban menos de 21 mm Hg y los de mayor de 24 mm Hg. Aunque estos últimos presentaban peores valores de MD ($-4,47$ vs $-3,61$ dB) y DSM ($4,98$ vs $2,82$ dB) no encontraron diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de todo esto, se ha publicado²⁴⁰ la directa relación entre el nivel de PIO y el daño difuso a nivel del campo visual medido con MD. De hecho otros dos trabajos^{234,235} nos refieren una mayor correlación entre los niveles de PIO y

la MD cuando comparan al GPAA con dos tipos de Glaucoma que en su serie tenían mayores cifras tensionales: el Glaucoma Primario por Cierre Angular y el Glaucoma Pseudoexfoliativo.

3. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES CON GAA FOCAL.

Destacaba entre los 43 pacientes de este subtipo, la incidencia mayor en el sexo femenino: 29 mujeres frente a 14 varones. Este hecho se repite en la mayoría de las publicaciones donde se incluyen pacientes con GF^{84,89,261} lo que hace pensar en una relación manifiesta entre el sexo femenino y la presentación de este subtipo de GAA.

La edad media del grupo fue de $70,82 \pm 9,03$ años siendo el grupo intermedio de edad.

A diferencia del grupo anterior de GHB, el defecto refractivo más frecuente era el miópico presente en el 51,2% de los pacientes aunque el defecto esférico medio en el grupo era de 0,00 Dp con un intervalo entre -0,5 y 0,5 (95% Intervalo Confianza).

De los 3 grupos, el grupo de GF era el que menores cifras basales de PIO presentaba: $19,16 \pm 3,95$. Otros grupos de estudio presentaban cifras

tensionales similares en este grupo de glaucoma. Geijssen y cols²⁶¹ en un grupo de 26 pacientes encuentra una media de PIO de 18,1 mm Hg. Spaeth⁸⁴, en la primera publicación que incluye al glaucoma focal en una nueva clasificación, lo describe como “de PIO baja” en la mayoría de los casos, con cifras alrededor de 19 mm Hg pero con casos frecuentes por debajo de 15 mm Hg; esto no es impedimento para que pacientes con cifras superiores a 30 mm Hg puedan presentar este subtipo de glaucoma con manifiesto daño focal.

Nicolela y cols.⁸⁹ en un grupo de 34 ojos con GF encuentran una PIO basal media de $23,30 \pm 4,14$, ligeramente por encima de nuestras cifras y superando los 21 mm Hg que la mayoría de las veces nos sirve como frontera para el diagnóstico de Glaucoma Normotensional. No obstante, estos mismos autores¹⁵⁴ en otra serie de 24 ojos obtienen una PIO media de $17,2 \pm 3,4$ cifra que era más baja que los pacientes reclutados que presentaban un glaucoma miópico ($19,4 \pm 4,7$) un glaucoma esclerótico senil ($17,5 \pm 2,0$) o, por último, los que presentaban un aumento generalizado de la excavación ($18,2 \pm 3,6$).

La medida paquimétrica media era de $527,43 \pm 34,18$ μm , siendo el grupo que presentaba el grosor corneal más fino. Bechmann y cols²⁷⁰ encuentran la medida del grosor corneal a través de OCT más baja en el grupo de GNT (482 ± 28 μm) comparada con GPEX, GPAA e HTO y Thonginnetra y cols²⁶⁴ con paquimetría ultrasónica también encuentran corneas más finas en GNT ($535,4 \pm 36,5$ μm) que en glaucomas de presión alta ($554,7 \pm 33,1$ μm).

El grosor de CFNR era de $68,70 \pm 15,03$ μm , cifra algo superior al grupo de GHB, aunque sin significación estadística.

Los valores de MD fueron $-7,79 \pm 4,87$ dB y de DSM de $6,14 \pm 3,23$, ambas cifras algo mejores que la media de los 3 grupos pero también sin significación estadística. Sería esperable, no obstante, que los valores de DSM fueran peores que el de los otros dos grupos por las características perimétricas típicas de este tipo de glaucoma, con defectos densos, profundos y cercanos a la fijación, situados sobre el rafe horizontal y limitados en principio a un solo hemisferio. Coincidimos con otros autores²⁶⁴ en sospechar que la DSM puede no ser un método ideal de medir la extensión de los defectos localizados de campo visual. La DSM mide de igual manera a los defectos centrales que a los periféricos a pesar de que los defectos centrales representarían un número mayor de células ganglionares lesionadas que los periféricos.

4. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES CON G. PSEUDOEXFOLIATIVO.

El grupo de GPEX estaba compuesto por 28 ojos de pacientes con GPEX. Se trataba del grupo con menos ojos incluidos. La proporción entre los dos sexos era muy similar (13 varones y 15 mujeres). El GPEX ha sido descrito en otros trabajos realizados en grupos de población escandinavas^{262,263} y española⁷⁴ con una mayor prevalencia en el sexo femenino.

La edad media fue la mayor de los tres grupos: $76,17 \pm 7,49$. Es bien sabido que la incidencia y la prevalencia del Síndrome Pseudoexfoliativo se incrementa con la edad²⁷².

Tampoco encontramos en nuestra serie diferencias significativas en el defecto refractivo de este grupo.

La PIO basal media era de $24,57 \pm 7,09$. La probabilidad de glaucoma se incrementa en pacientes con PEX y PIO mayor de 20 mm Hg 4 veces más que en pacientes sin PEX²⁷³.

La medida del grosor corneal resultó ser la más gruesa: $568,56 \pm 39,78 \mu\text{m}$. Se ha publicado²⁷¹ que los sujetos con PEX tienen unos valores de espesor

corneal central que no difieren de la población normal. Otras series²⁷⁰ encontraron valores paquimétricos menores en GPEX que en GPAA. Sin embargo, Ahrlich y cols²⁶⁶ encuentran datos muy similares a los nuestros; en un estudio comparativo entre pacientes con GNT y GPEX, estos últimos eran significativamente de mayor edad, con mayor PIO media y con mayor grosor corneal central.

El grosor de la CFNR era ligeramente superior a los otros dos: $69,98 \pm 20,82$ μm pero sin significación estadística.

Los valores de MD fueron de -8,64 dB, intermedios entre los del GHB y los del GF y los de DSM de 5,26 dB, siendo estos últimos los mejores de los tres grupos.

5. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE GAA Y EL DAÑO A LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO A TRAVÉS DE LOS PARÁMETROS MORFOLÓGICOS REGISTRADOS CON LA PRUEBA FAST OPTIC DISC DE OCT STRATUS.

El primer detalle que queremos destacar en este apartado de la discusión es que el área del disco en los tres grupos analizados no mostró diferencias de tamaño estadísticamente significativas. Es decir, partíamos de discos muy similares en cuanto a su medida. Evidentemente, al ser los pacientes elegidos consecutivamente según eran recibidos y diagnosticados en nuestra consulta, no fue un hecho buscado sino que respondió al mero azar. Si el tamaño del disco óptico hubiese presentado diferencias significativas entre grupos, el análisis de determinados parámetros hubiese podido variar. Es evidente, que la medida del tamaño del disco es muy importante a la hora de interpretar el tamaño de la excavación y del anillo neuroretiniano²⁵⁰. Los discos ópticos

grandes tienen, de forma fisiológica, una excavación mayor que puede llegar a convertirse en un falso diagnóstico de glaucoma.

Es preciso también mencionar que en diversos trabajos se ha mencionado que el tamaño del disco óptico influye de manera directa en la medida del grosor de CFNR^{180,187}. El grosor de CFNR se incrementaría de forma directa con el aumento en el tamaño de la cabeza del nervio óptico. Por tanto, el hecho de que el tamaño del disco de los grupos de estudio fuese homogéneo implica que evitaríamos otro sesgo posible en los resultados obtenidos, no solo ya en parámetros de excavación sino en la medida de la CFNR.

A pesar de la gran variabilidad en la configuración de un nervio óptico considerado como normal, lo que en muchas ocasiones limita el análisis por imagen del disco, la medida de los discos ópticos en nuestra serie no varía de otras series escogidas para realizar también análisis de daños estructurales y funcionales en otros pacientes con diversos tipos de glaucoma^{151,230,231}. Nuestra medida media de los tres grupos oscilaba entre 2,64 y 2,70 mm², lo que hace el tamaño de los discos en nuestra serie de una medida intermedia. En ojos normales, el tamaño del disco puede presentar una gran variación con medidas de su área oscilando entre 0,8 y 6 mm².²⁷⁴

Otros autores si encontraban diferencias en el tamaño del disco entre diferentes grupos de glaucoma. Jonas et al²³⁷ en un estudio realizado con fotografías estereoscópicas del disco encuentran una diferencia significativa en el tamaño del disco óptico entre pacientes con GPAA y con GPEX. Estos

últimos presentaban un tamaño más pequeño y, comparados con ojos normales, el área de los ojos con pseudoexfoliación aún sin glaucoma resultaba más reducida. Idénticos resultados obtenían Tuulonen et al²²⁹ en otra serie con tres grupos de pacientes: GPAA, GPEX y GNT. Los GPEX presentaban también los discos más pequeños y los GNT los discos más grandes. Sin embargo, Jonas et al²²⁸ en una serie similar con estos tres mismos grupos, no encuentran que los pacientes con GNT presenten discos de mayor tamaño.

Muy interesantes resultan los trabajos que realizan el análisis estructural en grupos de pacientes divididos según la clasificación morfológica de Spaeth⁸⁴. Broadway y cols¹⁵³ analizan con HRT un total de 140 ojos (44 con glaucoma focal, 38 con glaucoma miópico, 30 con glaucoma esclerótico-senil y 28 con glaucoma con aumento generalizado de la excavación) y encuentran que los escleróticos-seniles presentaban un área significativamente mayor que los focales y miópicos; sin embargo, aunque eran algo mayores que los que presentaban aumento generalizado de la excavación (2,48 vs 2,35 mm²) la diferencia no tenía significación estadística. Estos mismos autores publican un trabajo posterior, también utilizando HRT⁹⁰, y presentan resultados muy parecidos en pacientes de esos mismos grupos.

Jonas y cols²²⁶ realizan un estudio similar con fotografías en color estereoscópicas en los tres grupos morfológicos “de presión normal” y encuentran que en el grupo de Glaucomas Focales, donde estudian 98 ojos, el tamaño del disco disminuía significativamente con el descenso en la medida de

la PIO, es decir, que a menor PIO de partida menor tamaño del disco. Este dato iría en contra de los estudios mencionados anteriormente donde el GNT presentaba discos más grandes; también puede ser posible que sea una peculiaridad de este tipo de glaucoma en concreto y no fuera extensible a otros tipos de GNT.

No encontramos en nuestra revisión bibliográfica ningún estudio similar realizado con OCT, y que analice los discos ópticos separando los grupos de estudio de acuerdo a una clasificación morfológica. A pesar de ello, las nuevas técnicas de imagen, como OCT y HRT permiten una medida objetiva y reproducible de los parámetros de la cabeza del nervio óptico.

En nuestros grupos de estudio, analizando los dos grupos mencionados de PIO elevada como son el GHB y el GPEX y un grupo predominantemente de GNT como resultó el grupo de GF encontramos con OCT, después de haber realizado un estudio de comparaciones múltiples, diferencias significativas en varios parámetros de medida, tanto de anillo neuroretiniano como de excavación, entre los tres grupos que pasamos a analizar.

El GPEX era el que presentaba un mayor volumen de anillo neuroretiniano representado en la medida del área vertical integrada del anillo. La media de los valores en dicho grupo ($0,30 \text{ mm}^3$) era estadísticamente significativa tanto frente a la del grupo de GHB ($0,127 \text{ mm}^3$) como frente a la de GF ($0,125 \text{ mm}^3$). Los mismos resultados obtuvimos cuando el parámetro analizado fue el área del anillo. El grupo de GPEX mantenía un área de anillo neuroretiniano ($1,32$

mm²) significativamente superior a la del grupo de GHB (0,87 mm²) y de GF (0,9 mm²).

Es decir, que en los principales parámetros que miden con OCT el anillo neurorretiniano, el grupo de GPEX era el que mayores medidas presentaba a pesar de, como comentamos en los datos epidemiológicos, obtener una medida en el grosor de CFNR similar al de los otros dos grupos. Se ha publicado la posibilidad de que la medida de OCT del grosor de CFNR tenga dos componentes y se realice según un modelo lineal²⁸⁰. El componente principal sería el de los axones de las células ganglionares retinianas y habría un componente residual que incluiría las células gliales y vasos sanguíneos. El primero reduciría su valor a medida que la sensibilidad en la exploración perimétrica descendiese pero el valor residual permanecería constante. Quizá si el componente residual es mayor de inicio en algunos pacientes pueda explicar resultados como el obtenido por nosotros.

Del mismo modo, como vamos a ver a continuación, en los parámetros de excavación papilar el GPEX era el que presentaba medidas menores y, en la mayoría de ellos, con significación estadística. Esto ocurría en la medida del área de la copa, del ratio área de la copa/disco y del C/D ratio vertical.

En la medida del área de la copa o excavación, el grupo de GPEX presentaba significativamente una menor medida (1,329 mm²) que el grupo de GHB (1,829 mm²) y el grupo de GF (1,784 mm²). Sin embargo, las medidas del área de excavación entre GHB y GF no presentaban diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en el estudio de comparaciones múltiples.

Este dato es muy destacable desde el momento en que eran los dos grupos extremos en cuanto a los valores de PIO (el grupo de GF el que menores PIO basales presentaron y el de GHB el que mayores valores obtenían). Por tanto, parece evidente que, por lo menos en la medida con OCT del área de excavación global en la cabeza del nervio óptico en nuestros grupos, el valor de PIO no es determinante a la hora de poder deducir que a mayor nivel de PIO mayor tamaño de la excavación en el disco óptico.

Pero seguimos adelante. En la relación área Copa/Disco, los resultados eran muy parecidos. El grupo de GPEX era el que presentaba el menor valor del ratio ($0,510 \text{ mm}^2$) significativamente frente a los otros dos grupos, y aún presentando el grupo de GHB ($0,662 \text{ mm}^2$) y GF ($0,665 \text{ mm}^2$) medidas mayores, no encontrábamos significación estadística entre GHB y GF.

En las medidas horizontal y vertical del ratio Copa/Disco los resultados fueron dispares. No encontrábamos significación estadística, aunque por muy poco ($p= 0,057$) en las medidas de los 3 grupos del C/D ratio horizontal, pero sí en la del C/D ratio vertical. El grupo de GF presentaba el mayor valor en el C/D ratio vertical ($0,774$) valor significativamente mayor que el grupo de GPEX ($0,655$) pero no que el de GHB ($0,761$). Tampoco era significativo el valor de grupo de GHB frente al de GPEX. La interpretación de estos resultados no parece sencilla. Por un lado, sabemos que el grupo de GF presenta una clara debilidad en la estructura de una zona del disco óptico que parece especialmente sensible a la presión, lo que determinaría un daño muy localizado con mayor excavación a ese nivel. También que el grupo de GHB se asocian, desde el

punto de vista estructural, a una presentación morfológica con aumento generalizado de la excavación. El por qué con OCT no hemos podido obtener diferencias en cuanto al ratio vertical C/D, donde más suele estar presente el daño focal no está nada claro para nosotros. Lo más probable es que OCT no sea capaz de, con sus medidas, discriminar, entre grupos que presentan mayor excavación, diferencias en las medidas más sectoriales que definirían el daño local o que el grupo de GF o el de GHB sean “especialmente peculiares” en nuestra serie. Pero no deja de ser también sorprendente, que el grupo de GHB, sin presentar diferencias con los GF, no tuviera significación frente al grupo de GPEX que a su vez, era el que presentaba menor excavación. Puede ser que la muestra estadística fuera pequeña para determinar una potencia discriminatoria suficiente. De hecho, en el análisis de comparaciones múltiples, entre GHB y GPEX la significación era de 0,056 muy cerca de la significación estadística.

Se han publicado diversos trabajos comparativos entre la morfología del disco de pacientes con GNT y pacientes con GHB. De los revisados ninguno utiliza OCT como técnica de imagen exploratoria. En los que emplearon HRT^{230,231}, los datos eran contradictorios. Mientras que el estudio con mayor número de enfermos²³¹ estudiaba 186 ojos y no encontraba diferencias significativas en los parámetros morfológicos con HRT entre pacientes con PIO < 22 mm Hg y pacientes con PIO > 21 mm Hg, el otro estudio²³⁰, con 31 enfermos en cada grupo, si encontró algunas diferencias. El grupo de GNT presentaba significativamente, a igualdad en el tamaño del disco, mayor

tamaño de la excavación, mayor ratio copa/disco y menor anillo en el sector inferior del disco.

Otro estudio²²⁷, realizado con fotografía en color estereoscópica, analiza 52 ojos con GNT y 28 con GHB juveniles (por debajo de 45 años) y tampoco encuentra diferencias significativas en parámetros morfológicos salvo una mayor presencia de muescas en los discos de pacientes con GNT.

Los tres estudios tienen la limitación de no discriminar a los pacientes por diagnóstico, por lo que no sabemos en el grupo de GNT el tipo de glaucoma morfológico que presentaban, por lo que el análisis de los resultados es independiente de la posible heterogeneidad de la población muestral. Se ha publicado otro trabajo²²⁸, también realizado con fotografía y, que a diferencia de los anteriores solo recoge grupos de GNT, pero bien separados según la morfología del disco. Analiza 98 ojos con GF, 17 con G. Miópico y 36 con GES. En los tres grupos, el área de anillo neuroretiniano se reducía proporcionalmente a la elevación de las cifras de PIO, es decir a mayor PIO menor área de anillo neuroretiniano. Este mismo grupo publica unos años más tarde, un estudio centrado solo en pacientes con GF²³⁸ llegando a las mismas conclusiones: los ojos que presentaban mayor presión tenían también un mayor daño focal a nivel del disco óptico.

Interesantes resultan los estudios comparativos entre los 4 tipos de daño morfológico cuando se analizan con técnicas de imagen. También en esta ocasión, la revisión bibliográfica nos ha demostrado que los estudios realizados con HRT son preponderantes.

El grupo de Vancouver publica a finales de los años noventa dos trabajos^{90,153} donde HRT permite hacer diferencias en el daño papilar de un total de 140 ojos estudiados con GF, GM, GES y GAGE. Los GAGE eran los que presentaban mayor área de la copa, mayor volumen y mayor profundidad de la misma pero no presentaban diferencias significativas respecto a los GF como nos sucedía a nosotros. Junto con el grupo de GF eran también los que presentaban un mayor ratio copa/disco. Sin embargo, los GES eran los que mantenían un mayor área de anillo neuroretiniano.

Como podemos comprobar en estos dos últimos estudios mencionados, los autores empleando otra técnica de imagen diferente a la nuestra (HRT frente a OCT) también son incapaces de encontrar diferencias destacables entre dos grupos con presiones intraoculares tan dispares.

Algunas publicaciones²⁴¹ habían obtenido, comparando ambas técnicas, mayores medidas en los parámetros de excavación cuando empleaban OCT debido, en su opinión, a la situación más anterior del plano de referencia con OCT comparado con el de escaneo con HRT. También, Guzmán Blazquez, en su Tesis Doctoral²⁷⁵ aporta el dato que OCT puede “equivocarse” al reportar excavaciones totales en discos pequeños que no presentan excavación en la fotografía. 13 ojos correspondientes a 8 individuos con una exploración

oftalmológica dentro de la normalidad que presentaban en el estudio de los parámetros anatómicos del nervio óptico con Fast Optic disc y analizados con Optic Nerve Head, un valor equivalente en el área del disco y el área de excavación con un área de anillo de valor nulo y un radio del área excavación / disco, excavación / disco horizontal y vertical con un valor de 1. En todos los ojos, pudo objetivarse mediante exploración por oftalmoscopia directa, indirecta y con lentes precorneales, la ausencia de excavación. Dicha ausencia de excavación también pudo comprobarse mediante fotografía de fondo de ojo. En las imágenes topográficas en todas ellas pudo objetivarse la ausencia de la línea continua de color verde que marcaba los límites de la excavación. Estas observaciones contrastan con las observadas con algunos pacientes con glaucoma terminal, en los cuales también podía objetivarse un valor equivalente en el área del disco y el área de excavación con un área de anillo de valor nulo y un radio del área excavación / disco, excavación / disco horizontal y vertical con un valor de 1. Según el autor es probable que los ojos sin excavación o con excavación pequeña, las fibras se encuentren más empaquetadas y por ello tengan un mayor volumen. Sin embargo OCT Stratus™ tiene dificultad para establecer los límites de la excavación cuando ésta es pequeña, identificándola con el área del disco.

Aún así, en el estudio comparativo entre diversas morfologías del disco, utilizando la misma técnica de imagen esto datos parece intrascendente.

No podemos sin embargo dejar de reseñar que existen varios trabajos que relacionan los niveles elevados de PIO con el aumento de la excavación en la

cabeza del nervio óptico, ya desde los primeros trabajos de Nicoleta y Drance⁸⁹ donde encuentran, estudiando los 4 tipos diferentes de daño morfológico en el disco, que los pacientes con aumento concéntrico de la excavación tenían significativamente mayor cifra de PIO comparando con el resto de los grupos: 90% de los pacientes de ese grupo tenían cifras por encima de 30 mm Hg, mientras que el 38% de los GF, el 42% de los GM y el 32% de los GES presentaban cifras máximas de PIO por debajo de 21 mm Hg. Recientemente, se publica otro trabajo²²³ donde se analizan 75 ojos de pacientes con GPAA con fotografía estereoscópica y encuentran que los ojos con excavación concéntrica presentan niveles más elevados de PIO, sobre todo por la noche, que los de excavación excéntrica, probablemente no solo debido a cambios posturales, hecho que, evidentemente, sucedía por igual en los dos grupos, sino por un marcado descenso en la facilidad de flujo trabecular en dicho grupo.

Los resultados de estos últimos trabajos difieren de los nuestros. Ambos están realizados con fotografía como técnica de imagen. Hemos visto anteriormente que trabajos de los mismos investigadores realizados con HRT presentaban resultados distintos más cercanos a los obtenidos por nosotros. Es posible, por tanto, que las nuevas técnicas de imagen, empleando medidas objetivas y reproducibles, puedan aportar datos más precisos que nos acerquen más a los verdaderos cambios estructurales que en la cabeza del nervio óptico se producen.

Por tanto, y resumiendo ya lo más destacable de nuestro estudio en cuanto al grado de daño morfológico detectado por OCT es que el grupo de Glaucoma Pseudoexfoliativo, partiendo del mismo tamaño de disco y de igualdad de grosor de CFNR, mantiene unos valores mejores en cuanto a los parámetros que miden el anillo neuroretiniano con medidas de excavación papilar, por tanto, más pequeñas.

Curiosamente, los grupos extremos de PIO son difíciles de diferenciar en parámetros de excavación con OCT, a pesar de que teóricamente el daño en el Glaucoma Focal debe de ser más localizado y sectorial, lo que debería inducir, sobre todo a nivel de C/D ratio vertical, unas medidas significativamente mayores. El hecho de que OCT no haya detectado diferencias significativas entre Glaucoma Focal y Glaucoma Hiperbárico junto con otras publicaciones anteriores que emplearon HRT, puede hacernos sugerir la incapacidad de estas técnicas de imagen para discriminar glaucomas de comportamiento tan diferentes o, que en su evolución, la morfología del disco se asemeje tanto que no encontremos diferencias en los parámetros de medida.

6. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA PIO BASAL Y LOS ÍNDICES DE DAÑO CAMPIMÉTRICO GLOBAL -MD Y DSM- EN TRES GRUPOS DE GAA.

El Glaucoma es una enfermedad que se caracteriza por la gran variabilidad que demuestra en el daño anatómico y funcional que se va desarrollando en el curso de la enfermedad. El daño que produce, tanto en la lesión a nivel de la cabeza del nervio óptico como en el daño campimétrico, puede ser difuso pero en muchas ocasiones presenta una afectación focal, muy evidente en el daño estructural y, consecuentemente también en el perimétrico. Los índices globales de daño de campo visual, MD y DSM, nos permiten cuantificar las diferentes formas de daño funcional.

Parece claro que el nivel de PIO es importante en la determinación del daño y mejoras en los resultados del campo visual consecutivas a un descenso de la PIO han sido bien documentadas^{276,277}. Incluso, se ha publicado que la respuesta campimétrica al descenso de PIO puede no ser homogénea sino que algunas áreas “mejorarían” con el descenso tensional y otras se seguirían

deteriorando a pesar del mismo²⁷⁸. Sin embargo, otros autores aunque comprueban la parcial reversibilidad de la excavación, sobre todo en pacientes postquirúrgicos tras el descenso de PIO, no encuentran mejora ni en la lesión campimétrica²²⁴ ni en el grosor de la CFNR¹⁷⁹.

En un estudio realizado con 747 pacientes con GPAA y con 5 años de seguimiento encontraron que los pacientes que presentaban peor CV en el inicio del estudio se correspondían con un mayor nivel de PIO y que, durante el seguimiento, progresaban más en el defecto los que peor control tensional tenían; tal es así que los pacientes con PIO > 22 mm Hg empeoraban el doble que los que tenían PIO entre 14 y 16 mm Hg²³³.

En nuestro estudio, como ya hemos comentado reiteradamente, presentamos tres grupos de GAA con PIO basales diferentes entre sí. Veamos cuales fueron los resultados obtenidos en el análisis de la relación entre la PIO sin tratamiento y el daño campimétrico en cada grupo basado en los valores de los índices globales de daño campimétrico MD y DSM.

Con respecto al índice de daño difuso MD, el grupo de GHB presentaba una correlación estadísticamente significativa entre la PIO basal y el valor de la MD. En la misma situación se encontraba el grupo de GPEX. Sin embargo, la correlación era mayor en el grupo de GPEX ($r= 0,55$; $r^2= 0,276$) que en el grupo de GHB ($r= 0,44$; $r^2= 0,176$). No es la primera vez que nuestro grupo encuentra unos resultados como estos. Ya en 1998 publicamos en *Ophthalmology*²³⁵ un estudio similar comparando GPAA con GPEX y la correlación entre PIO basal y el índice MD era mucho mayor en el grupo de GPEX ($r= 0,68$; $r^2= 0,47$). En

dicho estudio los niveles de PIO del grupo de GPEX era mucho más alta ($29,8 \pm 7,7$ mm Hg) que en los del mismo grupo de la Tesis siendo el grupo de GHB de un nivel similar ($28,3 \pm 4,7$ mm Hg), lo que probablemente justifica que la correlación fuese incluso mayor. Si consideramos que el valor de MD se emplea frecuentemente como indicador del defecto medio de pérdida de campo visual²⁷⁹, creemos que el grupo de GPEX puede mostrar una mayor homogeneidad en la vulnerabilidad al daño de nervio óptico inducido por la propia PIO cuando se le compara con otros grupos diferentes de glaucoma.

Nuestro grupo de PIO basal inferior, el grupo de GF, no presentaba correlación significativa entre la PIO y el valor de MD ($p= 0,869$; $r= 0,026$; $r^2= 0,001$). Se ha publicado¹⁵⁴ que el grupo de GF era, de los 4 grupos de daño morfológico, el que peores valores de MD presentaba aun siendo el de menores cifras de PIO. Los otros tres grupos, aun con PIO mayor presentaban mejores valores de MD.

Otras publicaciones tampoco han encontrado valores muy diferentes de MD entre grupos de GNT y grupos de GHB. Thonginnetra y cols²⁶⁴ analizando un grupo de GNT y otro de GHB no encuentra diferencias significativas en el valor de la MD ($-3,61$ dB en GNT frente $-4,47$ dB en GHB con $p= 0,155$). Ahrlich y cols²⁶⁶ hacen lo mismo pero comparando GNT con GPEX y tampoco encuentran diferencias ($-6,5$ dB en GNT frente $-6,7$ dB en GPEX con $p= 0,78$).

A la vista de estos resultados, parece que el valor del daño medio campimétrico referido con MD no parece depender exclusivamente, por tanto, del valor de la PIO en estos trabajos puesto que las diferencias de PIO entre

grupos era bastante grande. En nuestros grupos, tampoco llegábamos a encontrar diferencias estadísticamente significativas en los valores de MD entre los 3 grupos de estudio, aunque si que los valores aumentaban proporcionalmente cuando la PIO basal era mayor. Además, el grupo de PEX era especialmente sensible a los valores de PIO.

El hecho de que el grupo de GF fuera el de menor PIO y el único que no presentaba correlación PIO-MD puede ser debido a la propia naturaleza “focal” de este tipo de glaucoma.

Con respecto al otro índice DSM, no encontrábamos correlación entre la PIO basal y dicho valor en los dos grupos de mayor (GHB, $r= 0,167$) y menor PIO (GF, $r= 0,077$) pero si en el grupo de GPEX ($r= 0,463$; $r^2= 0,215$; $p= 0,013$). DSM se ha considerado como el índice global que mide la extensión de daños localizados a nivel del campo visual aunque a veces no se considera un método ideal al valorar igualmente los defectos centrales que los periféricos²⁶⁴. Sería esperable que el grupo de GF, con defectos campimétricos normalmente densos, profundos y cercanos a la fijación presentase una correlación mayor con DSM, pero no resultó así.

Otros autores han intentado también correlacionar los valores de PIO con los de los índices campimétricos en grupos con diferentes presiones. Gazzard y cols.²³⁴ estudian un grupo de GCAP con PIO basal de 37 mm Hg y otro de GPAA con PIO basal inferior, de 29,2 mm Hg y encuentran mayor correlación PIO-MD en el grupo de GCAP ($r= 0,43$) que en el de GPAA ($r= 0,26$). Sin

embargo, no encuentran ninguna correlación entre los valores de PIO y DSM en los dos grupos ($p > 0,29$).

Frente a este trabajo, Boland y cols²⁰⁶ estudiando esos mismos grupos pero con pacientes con niveles de PIO homogéneos encuentran significativamente ($p = 0,001$) mayores valores de DSM en GPAA que en GCAP.

Tampoco encuentran diferencias en el valor de DSM, Zeiter y cols²⁴⁰ cuando comparan un grupo de GNT con un grupo de GHB (7,37 vs 6,94; $p = 0,62$) ni Thonginnetra y cols²⁶⁴ (2,82 vs 4,98; $p = 0,116$).

Nosotros tampoco encontramos diferencias significativas en el valor de DSM entre los 3 grupos ($p = 0,074$). A pesar de ello, existía una correlación entre el valor de PIO y DSM en el grupo de GPEX.

En nuestro trabajo, el grupo de GPEX fue el que mejor correlación presentaba entre el valor de la PIO basal y el defecto campímetro manifestado en los índices globales MD y DSM, lo que significaría que, entre nuestros 3 grupos, el daño difuso y localizado en la perimetría sería mejor explicado por el valor de la PIO en el grupo de GPEX comparado con el GHB y el GF. Por tanto, el GPEX se comportaría de una manera diferente a los otros dos grupos, siendo el que mejor correlacionara los daños expresados en el campo visual con los valores de PIO o dicho de otro modo, los discos ópticos en el grupo de Glaucoma Pseudoexfoliativo mostrarían una vulnerabilidad bastante homogénea al daño inducido por el nivel de PIO.

Mención merece también el hecho de que el grupo de GF no tuviera ninguna correlación entre los valores basales de PIO y los índices de campo visual. En

este grupo, otros factores que no conocemos serían determinantes en el daño funcional de forma independiente al nivel de presión que presentan. Por tanto la vulnerabilidad en el grupo de Focales al daño presión dependiente sería muy variable y muy difícil de afirmar que a mayor PIO mayor daño perimétrico.

7. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL DAÑO FUNCIONAL MEDIDO CON LOS ÍNDICES PERIMÉTRICOS MD Y DSM CON EL DAÑO ESTRUCTURAL VALORADO POR LOS PARÁMETROS DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO APORTADOS POR OCT EN TRES TIPOS DE GAA.

El hecho de que el daño estructural en la cabeza del nervio óptico y a nivel de la CFNR se produce en muchas ocasiones antes de que podamos detectar una lesión a nivel funcional parece demostrado²⁸¹⁻²⁸² a pesar de que algunos estudios, probablemente por el diferente diseño de los mismos, nos hayan venido a decir lo contrario¹²⁴. En el 60% de los ojos, un cambio en la CFNR puede ser detectado hasta 6 años antes de observar un cambio en el campo visual⁹². Asegurarnos, sin embargo, de que cantidad de daño glaucomatoso existe debe de ser el primer escalón para un correcto manejo de nuestros pacientes. El daño lo valoramos tanto desde el punto de vista estructural examinando la cabeza del nervio óptico y la CFNR, como desde el punto de

vista funcional con el examen perimétrico. Es de enorme importancia conocer como el daño a las estructuras afecta a la función visual. Combinando las técnicas de exploración estructurales y funcionales incrementamos la sensibilidad diagnóstica^{247,283}.

La alta variabilidad en las morfologías de los nervios ópticos en personas normales junto con la gran variabilidad intertest que se produce en muchos pacientes en la prueba de exploración perimétrica, sea cual sea esta, limitan en gran medida la posibilidad de un buen modelo de correlación entre los parámetros estructurales y funcionales aunque la presencia de valores numéricos en ambos tipos de pruebas pudiera parecer que facilitaría la búsqueda de un modelo. Se ha hablado de que una pérdida de entre el 25 y el 35% de los axones de las CGR podría resultar en una pérdida de entre -1,2 y -4,6 dB²⁴⁹. No parece factible que pueda existir un solo modelo de correlación lineal sino un modelo con varios tipos de curvas, sobre todo por el hecho de que exista un “margen funcional” que resulta en una permanencia de cierto grado de función visual pese a la existencia de un daño estructural evidente con mucha anterioridad²⁴⁸ y de un “margen estructural” que permite mantener un grosor en la medida de la CFNR a pesar de un continuo descenso en la sensibilidad perimétrica²⁴⁹. Este grosor puede ser hasta del 43% del grosor normal de la CFNR habiéndose recogido medidas de 45µm en ojos que ya eran funcionalmente ciegos²⁸⁰. Este 43% de grosor residual podría tratarse de una medida del tejido de soporte glial pero no disponemos de estudios histológicos en la literatura que nos permitan asegurar este dato.

A pesar de todas las dificultades mencionadas, son múltiples los estudios que intentan correlacionar ambos tipos de daño en diversos tipos de glaucoma^{143,228,234,247,248,264,285}. La aparición de las nuevas técnicas de imagen ha mejorado la sensibilidad y objetividad en la medida del daño a nivel del disco óptico superando con creces la información que nos aportaba la fotografía. OCT se ha mostrado, dentro de estas técnicas y a pesar de no ser la que en mayor número de estudios se ha empleado, como la prueba que mejor determina el grado de correlación estructura-función^{143,209,286,287}, aunque HRT^{143,152,206,225,228,230,264,286} y GDx^{143,285,286,287} también pueden resultar útiles.

La correlación entre los dos daños se ha demostrado mayor en pacientes con un daño glaucomatoso patente, muy por encima de pacientes que pudiesen presentar una HTO o una sospecha de glaucoma^{143,209}. En cualquier caso, las correlaciones (r) suelen tener una fuerza moderada con valores que no suelen superar 0,6.

La correlación suele ser mayor cuando la hacemos empleando los valores de la CFNR y los índices funcionales que cuando usamos los parámetros estructurales resultantes del análisis de la cabeza del nervio óptico, sea cual sea la técnica de imagen empleada¹⁴³. Además, la correlación aumenta si el índice correlacionado es MD²⁴⁸.

Habiéndose comparado grupos de glaucoma como GNT frente a GHB o GPAA frente a GCAP, nuestro trabajo es el primero que, utilizando OCT, realiza un estudio comparativo entre daño estructural y funcional en tres tipos de GAA como son el GHB, el GF y el GPEX.

Nuestros resultados están muy acordes a lo mencionado anteriormente. En general, las correlaciones que encontramos son moderadas oscilando entre 0,372 y 0,73, aunque desde el punto de vista del peso estadístico este último valor puede ser realmente fuerte. El coeficiente de correlación más bajo es el que correlaciona el área de la copa y el índice DSM en el grupo de GF y el más alto el que correlaciona MD con el Ancho del Anillo (AHIA) en el grupo de GHB.

El único parámetro del disco que no presentaba significación estadística con los índices de CV, como comentábamos en el apartado anterior, era el Área del Disco tanto con MD como con DSM.

Cuando analizábamos la correlación del índice perimétrico MD con el resto de parámetros de la cabeza del nervio óptico aportados por el programa Fast Optic Disc de OCT encontrábamos correlaciones moderadas en los grupos de GHB y GPEX; sin embargo, en el caso de los GF las correlaciones eran muy débiles y ninguna alcanzaba 0,3. En el grupo de GHB obtuvimos el valor más alto de correlaciones (0,73) con el ancho del anillo (AHIA) y tres valores superaban el 0,6: el área del anillo, el C/D ratio y el C/D ratio vertical. Más moderados fueron los valores en el grupo de GPEX siendo también la correlación MD con AHIA el valor más elevado (0,613).

Es indudable, que el hecho de que MD sea un índice que, en principio, valora el daño difuso que se produce a nivel del campo visual puede tener que ver en estos resultados mencionados. A pesar de ello, ya hemos comentado en anteriores apartados que, algunos autores¹⁵⁴ han encontrado, que dentro de los GNT, el GF es el que peores valores de MD presentaba. Sin embargo, cuando

en lugar de MD la correlación se realizaba con DSM, índice que valora mejor el daño localizado, encontrábamos unas correlaciones moderadas en el grupo de GF con parámetros como el AHIA (0,385), el área de la copa (0,372), el C/D ratio (0,391) y el C/D ratio vertical (0,459). Especial mención merece que sea el más alto este último valor, pues el daño focal suele iniciarse en los polos inferior ó superior del nervio óptico.

Sin embargo, las correlaciones seguían siendo ligeramente más altas en el grupo de GHB y GPEX en los mismos parámetros lo que hace que el grupo de GF sea el que más bajas correlaciones presentaba entre el daño valorado con OCT y los índices perimétricos. Estos resultados son opuestos a otros anteriormente publicados¹⁵⁰ que, empleando HRT encontraban, cuando el daño es focal antes que difuso, que la correlación estructura-función se hacía más evidente.

Es indudable que los valores de correlación encontrados en nuestros grupos son más altos que los encontrados por otros autores que o también empleaban OCT¹⁴³ o usaban otras técnicas de imagen como HRT²⁶⁴ o GDx²⁸⁵ a pesar de correlacionar con parámetros estructurales de cabeza de nervio óptico antes que grosor de CFNR. Por una parte, parece por tanto que, en nuestro caso OCT ha sido capaz de correlacionar moderadamente bien dos variables de daño, una estructural y otra funcional, lo que implicaría que es una buena técnica para este tipo de análisis.

Por otra parte, OCT ha sido también capaz de encontrar diferencias en el grado de correlación entre grupos de glaucoma de ángulo abierto distintos

como los presentados por nosotros. Esto incidiría en la importancia de este tipo de estudios con técnica de imagen a la hora de destacar las diferencias en el daño evolutivo de diferentes tipos de glaucoma. Los dos grupos con mayor PIO inicial, GHB y GPEX presentaron una correlación entre parámetros estructurales y funcionales similar. Estos resultados coinciden con otros autores^{228,232} que trabajando con otras técnicas de imagen como la fotografía estereoscópica y el HRT encuentran una mayor correlación estructura-función en los grupos de GHB que en los grupos de GNT.

Anteriores trabajos realizados con HRT^{288,289}, que hasta ahora ha sido la técnica más empleada, encontraban mayor correlación entre MD y el área del anillo seguido por la morfología de la excavación. En nuestro caso también ocurrió así con OCT siendo el parámetro del ancho del anillo AHIA el valor más alto de todos los correlacionados en el grupo de GHB. Los valores con DSM eran más similares entre los parámetros de anillo y morfología de excavación probablemente también por la interpretación de daño localizado que nos traduce DSM.

Para finalizar, por tanto, las correlaciones encontradas en nuestro trabajo entre el daño estructural y el funcional, en tres tipos diferentes de GAA no son muy diferentes a las encontradas en otros trabajos, y en general son moderadas a pesar de encontrar algunos valores destacables. Aún así, los grupos con mayor nivel de PIO basal presentaban unas correlaciones mayores al grupo de Focales lo que implicaría que el nivel de PIO es un factor importante en la determinación del daño final tanto estructural como funcional.

CONCLUSIONES

Como resumen del análisis del presente trabajo, se señalan las siguientes conclusiones como principales:

- 1) De los tres tipos de glaucoma estudiados, el hiperbárico es el que menor edad media y mayor frecuencia de sexo masculino presenta.
- 2) De los tres tipos de glaucoma estudiados, el focal es el que mayor proporción de pacientes miopes y mayor frecuencia de sexo femenino presenta, además es en el que se mide un menor grosor corneal central medio.
- 3) De los tres tipos de glaucoma estudiados, el pseudoexfoliativo es el que mayor edad media y mayor grosor corneal central medio presenta.
- 4) La PIO basal, previa a cualquier tratamiento hipotensor, es diferente entre los grupos de glaucoma estudiados. El glaucoma hiperbárico es el que presenta mayor PIO media, mientras que el focal es el grupo con menor PIO.

- 5) No existen diferencias en el grosor total medio de la CFNR, medido mediante OCT, ni en los índices perimétricos MD y DSM entre los diferentes tipos de glaucoma estudiados, a pesar de la diferencia en la PIO de partida existente entre ellos tres.

- 6) No hay diferencia en el área del disco, medido con OCT, entre los tres grupos de glaucoma estudiados.

- 7) El grupo de Glaucoma Pseudoexfoliativo es el de mayor volumen y área de anillo neuroretiniano, comparado con los otros dos grupos, siendo además el que menores medidas presenta en los parámetros de excavación papilar valorados con OCT.

- 8) No hay diferencias significativas en la morfología del disco óptico, incluidos los valores de excavación C/D ratio vertical y horizontal, entre los dos grupos extremos de PIO: glaucoma focal e hiperbárico.

- 9) El grupo de Glaucoma Pseudoexfoliativo es el que presenta mayor correlación entre la PIO basal y los valores de MD del campo visual. Además, es el único en el que existe correlación entre los valores de PIO basal y DSM.
- 10) En el grupo de Glaucoma Focal no hay correlación entre los valores de PIO basal y el nivel de daño campimétrico, valorado mediante los índices MD y DSM.
- 11) Existe una correlación moderada entre diferentes parámetros de daño estructural papilar, medidos con OCT, y los parámetros de daño funcional, valorados a través de los índices perimétricos MD y DSM. La mayor correlación entre parámetros de estructura-función la encontramos en el grupo de Glaucoma Hiperbárico entre el índice campimétrico MD y el Ancho del Anillo, obtenido con OCT.
- 12) El tipo de glaucoma que presenta peor correlación entre parámetros estructurales y funcionales es el grupo de Glaucoma Focal.

- 13) OCT nos permite, en los tres tipos de glaucoma de ángulo abierto estudiados, encontrar algunas diferencias morfológicas en el daño producido a nivel de la cabeza del disco óptico.

BIBLIOGRAFÍA

1. CLINICAL OPHTHALMOLOGY. Edit. T.D.Duane, E.A.Jaeger. Harper and Row, Publishers. Philadelphia.1985. Vol 3, Cap 41 (1-9).
2. DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA DE LA REAL ACADEMIA. 21 Edición. Tomo 1.
3. MacKenzie W: " Practical teatrise of the disease of the eye". London 1830, pg 710.
4. Albert DM: "Jaeger's Atlas of disease of the ocular fundus" Philadelphia: Saunders 1972; 67-79.
5. Von Graefe A: " Vorläufige Nohzüber des wesen des glaucoms" Arch Ophthalmol 1854; 1; 371: 1
6. Von Graefe A: " Veber die wirkung der iridectomy bei glaucom" Arch Ophthalmol 1857; 3; 456
7. Heitz RF: "AJO History of Ophthalmology series" Am J Ophthalmol. 2008 Feb;145(2):38
8. Smith P: "Glaucoma: Its causes, symptoms, pathology and treatment". London: Churchill. 1879; 91.
9. Shields MB: GLAUCOMA. Edit. Médica Panamericana. 1987.
10. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Basic and Clinical Science Course. Section 10. Glaucoma. 2006-2007.
11. Quigley HA. "Number of people with glaucoma worldwide" Br J Ophthalmol. 1996 May;80(5):389-93. Review.
12. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR: "The Framingham eye study monograph". Surv Ophthalmol. 1980 May-Jun;24(Suppl):335-610.
13. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T: "Prevalence of glaucoma: The Beaver Dam Eye Study". Ophthalmology. 1992 Oct;99(10):1499-504.
14. Coffey MA: " Prevalence of glaucoma in the west of Ireland". Br. J. Ophthalmol 1993; 77: 17
15. Dielemens I: "The prevalence of Primery Open Angle Glaucoma in a population-based study in in the Netherlands. The Rotterdam Study. Ophthalmol 1994; 101: 1851.
16. Tielsh JM: " The epidemiology and control of Open Angle Glaucoma: a population- based prospective". Annu. Rev. Public. Health 1996; 17: 121.
17. Anton A, Andrada MT, Mujica V: "Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma in a Spanish population: The Segovia Study". J Glaucoma 2004; 13: 371-376.
18. Tielsh JM, Sommer A, Katz J: "Racial variation in the prevalence of Primary Open Angle Glaucoma: The Baltimore Eye Survey". JAMA 1991; 266: 369.
19. Tielsh JM, Sommer A, Katz J: "Blindness and visual impairment in American Urban population: The Baltimore Eye Survey". Arch Ophthalmol 1990; 108: 286.
20. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS: " Genetic risk of Primary Open Angle Glaucoma: population based familial aggregation Study" Arch Ophthalmol 1998; 116: 1640-1645.
21. Mills RP: "Glaucoma screening: The value is in the details". Am J Ophthalmol 2008; 145 (1): 3-4.
22. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD: "The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of Primery Open Angle Glaucoma" Arch Ophthalmol 2002; 120: 714-720.

23. Stewart WC, Stewart JA, Nassar QJ: "Cost- effectiveness of treating Ocular Hypertension". *Ophthalmol* 2008; 115: 94-98.
24. Alward WLM: "GLAUCOMA. LOS REQUISITOS EN OFTALMOLOGIA". Edic. Harcourt 2001.
25. Hara K, Lütjen-Drecoll E, Prestele H: "Structural differences between regions of the ciliary body of primates" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 16: 912.
26. Topper JE, Bruebaker RF: "Effects of Timolol, Epinephrine and Acetazolamide on aqueous flow during sleep" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1315.
27. Becker B: "The decline in aqueous secretion and outflow facility with age" *Am J Ophthalmol* 1958; 46: 731.
28. Leydecker W, Akiyame K, Neumann HG: "Der intraoculare Druck gesunder menschlicher Augen" *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1958; 133:662.
29. Armaly MF: "The genetic determination of ocular pressure in the normal eye" *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 187.
30. Levene RZ, Workman PL, Broder SW: "Heritability of ocular pressure in normal and suspects ranges" *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 730.
31. Armaly MF: "On the distribution of applanation pressure statistical features and the effects of age, sex and family history of Glaucoma" *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 11.
32. Loewen U, Handrup B, Redeker A: " Results of a glaucoma mars screening program" *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1976; 169: 754.
33. Gaasterlud D: " Effects of age upon parameters of intraocular pressure in normal human eye" *Exp Eye Res* 1978; 26: 651.
34. Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG: "Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly" *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 717.
35. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA: " Relationship between intraocular pressure and Primary Open Angle Glaucoma among white and black Americans: The Baltimore Eye Survey" *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1090.
36. Tielsch JM, Katz J, Singh K: " A population-based evaluation of glaucoma screening: The Baltimore Eye Survey" . *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1102-1110.
37. Varma R, Ying- Lai M, Francis BA: " Prevalence of Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study" *Ophthalmology* 2004; 111: 1439-1448.
38. Daubs JG, Pitts-Crick R: "Effects of refractive error on the risk of Ocular Hypertension and Open Angle Glaucoma" *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981; 101: 121.
39. Perkins ES, Phelps CD: " Open Angle Glaucoma, Ocular Hypertension, Low Tension Glaucoma and Refraction" *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1464.
40. Tomlinson A, Philipps CI: " Applanation tension and axial lenght of the eyeball" *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 548.
41. Lamper P: " The effects of exercise on Intraocular Pressure" *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 1673.
42. Marcus DF, Krupin T, Podos SM: " The effects of exercise on Intraocular Pressure" *Invest Ophthalmol* 1970; 9: 749.

43. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL : " Exercise conditioning and Intraocular Pressure" Am J Ophthalmol 1967; 103: 754.
44. Anderson DR, Grant WM: " The influence of position in Intraocular Pressure" Invest Ophthalmol 1973; 12: 204.
45. Galin MA, Mc Ivor JW, Magruder JB: " The influence of position in Intraocular Pressure" Am J Ophthalmol 1963; 55: 720.
46. Weber AK, Price J: "Pressure differential of Intraocular Pressure measured between supine and sitting position" Ann Ophthalmol 1981; 13: 323.
47. Tsukchara S, Sasaki T: " Postural changes of Intraocular Pressure in normal persons and in patients with Primary Open Angle Glaucoma and Low- Tension Glaucoma" Br J Ophthalmol 1984; 68: 389.
48. Leske MC, Heijl A, Hyman L: " Predictors of long term progression in the Early Manifestal Glaucoma Trial" Ophthalmology 2007; 114: 1965-1972.
49. Leske MC, Suh-Yuh MA, Hannis A: " Risk factors for incident Open Angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies" Ophthalmology 2008; 115: 85-93.
50. Kikzawa Y, Horie T: " Diurnal Variation of Intraocular Pressure in Primary Open-Angle Glaucoma" Am J Ophthalmol 1975; 79: 557.
51. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J: " Large diurnal fluctuation in intraocular pressure are an independt risk factor in patients with glaucoma" J Glaucoma 2000; 9: 134-142.
52. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL: "Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the AGIS" Ophthalmology 2004; 111: 1627-1635.
53. Bergee B, Bodin L, Suedbergh B: "Impact of Intraocular Pressure regulation on visual fields in Open Angle Glaucoma" Ophthalmology 1999; 106: 997-1004.
54. Gonzalez I, Pablo LE, Pueyo M: "Assessment of diurnal tension curve in early glaucoma damage" Int Ophthalmol 1996-1997; 20: 113-115.
55. Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM: "Long-term IOP fluctuations and risk of conversion from Ocular Hypertension to Glaucoma" Ophthalmology 2008; 115: 934-940.
56. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L: "EMGT group: Fluctuation of Intraocular Pressure and Glaucoma progression in the EMGT" Ophthalmology 2007; 114: 205-209.
57. Read R, Spaeth G: "Practical Clinical appraisal of the optic disc in glaucoma: the natural history of glaucomatous cupping" Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1974; 78: 255.
58. Yablonski ME, Asamoto A: "Hypothesis concerning the pathophysiology of optic nerve damage in Open Angle Glaucoma" J Glaucoma 1993; 2: 119-127.
59. Fechtner RD, Weinreb RN: "Mechanism of optic nerve damage in Open Angle Glaucoma" Surv Ophthalmol 1994; 39: 23-42.
60. Quigley H: "Mechanism of glaucomatous optic neuropathy" 100 years of progress in Glaucoma. Edit. Lippincott-Raven. Philadelphia 1997.
61. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA: "Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma" Arch Ophthalmol 1996; 114: 299.
62. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR: "Retinal ganglion cell lose in size dependent in experimental glaucoma" Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32: 484.

63. Quigley HA, Dunkelberger GR, Baginski TA: "Chronic human glaucoma causes selectivity greater loss of large optic nerve fibers" *Ophthalmology* 1988; 95: 357.
64. Okisaka S, Murakami A, Mizukawa A, Ito J: "Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes" *Jpn J Ophthalmol* 1997; 41: 84.
65. Dreyer EB, Pan ZH, Storm S: "Greater sensitivity of large retinal ganglion cell to NMDA-mediated cell death" *Neuroreport* 1994; 5: 629-631.
66. Olney JW: "The toxic effect of glutamate and related compounds in the retina and the brain" *Retina* 1982; 2: 341-359.
67. European Glaucoma Society: "Terminology and Guidelines for Glaucoma" 3rd Edition. Edit. Dogma. 2008.
68. Ritch R, Forbes M, Hetherington J: "Congenital ectropion uveae with glaucoma" *Ophthalmology* 1984; 91: 326.
69. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V: "EGPS Group: Predictive factors for Open Angle Glaucoma among patients with Ocular Hypertension in the EGPS". *Ophthalmology* 2007; 114: 3-9.
70. The OHTS Study: "A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delay or prevents the onset of Primary Open Angle Glaucoma" *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-703.
71. Stone EM, Fingert JM, Alward WLM: "Identification of a gene that causes Primary Open Angle Glaucoma" *Science* 1997; 275: 668-670.
72. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: "Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with Normal-tension Glaucoma and patients with therapeutically reduced-IOP" *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 487-497.
73. Ritch R: "Perspectives on exfoliation syndrome" *J Glaucoma* 2001; 10 (suppl 1): S33-S35.
74. Moreno-Montañes J, Teutsch Ortlieb P, Rodríguez-Conde R: "Intraocular Pressure asymmetry and related factors in Pseudoexfoliative Syndrome" *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77: 309-313.
75. Yang JW, Sakiyalak D, Krupin T: "Pigmentary Glaucoma" *J Glaucoma* 2001; 10 (suppl 1): S30-S32.
76. Gandolfi SA, Vecchi M: "Effects of a YAG laser iridotomy on Intraocular Pressure in pigment dispersion syndrome" *Ophthalmology* 1996; 103: 1693-1695.
77. ATLAS DE GONIOSCOPIA EN EL GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR. Segunda Edición. Editor Miguel A. Teus. 2005 Madrid.
78. Chew PT, Aung T: "Primary Angle-Closure Glaucoma in Asia" *J Glaucoma*. 2001 Oct;10(5 Suppl 1):S7-8. Review
79. Quigley H, Congdon N, Friedman D: "Glaucoma in China" *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1271-1273.
80. Foster P, Johnson G: "Glaucoma in China: how big is the problem" *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1277-1282.
81. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M: "Epidemiology of angle-closure glaucoma" *Ophthalmology* 2000; 107: 998-1003.
82. Wojciechowski R, Congdon N, Anninger W: "Age, gender, biometry, refractive error and the anterior chamber angle among Alaskan Eskimes" *Ophthalmology* 2003; 110: 365-375.

83. Varma R, Spaeth GL: "THE OPTIC NERVE IN GLAUCOMA" Edit. JB Lippincott. Philadelphia 1993.
84. Spaeth GL: "A new classification of Glaucoma including Focal Glaucoma" *Surv Ophthalmol* 1994; 38 suppl: S9-S17.
85. Spaeth GL: "Fluorescein angiography: its contributions toward understanding the mechanisms of visual loss in Glaucoma" *Trans Am Ophthalmol Soc* 1975; 73: 491-554.
86. Spaeth GL: "Low-Tension Glaucoma: its diagnosis and management" *Doc Ophthalmol Proc Series* 1980; 22: 263-288.
87. Spaeth GL, Steinmann WC, Poryzees E: "Focal Glaucoma: a specific clinical entity" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; suppl: 275.
88. Geijssen HC, Greve EL: "The spectrum of Primary Open Angle Glaucoma: Senil Sclerotic Glaucoma versus High Tension Glaucoma" *Ophthalmic Surg* 1987; 18: 207-213.
89. Nicoleta MT, Drance SM: "Various glaucomatous optic nerve appearances" *Ophthalmology* 1996; 103: 640-649.
90. Broadway DC, Nicoleta MT, Drance SM: "Optic Disc appearances in Primary Open Angle Glaucoma" *Surv Ophthalmol* 1999; suppl: S223-S243.
91. Javitt JC, Spaeth GL, Katz LJ: "Acquired pits of the optic nerve: Increased prevalence in patients with low-tension glaucoma" *Ophthalmology* 1990; 97: 1038-1044.
92. Tuulonen A, Araksinen PJ: "Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression" *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 485-490.
93. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K: "The effects of corneal thickness on applanation tonometry" *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 592-596.
94. Kauffmann C, Bachmann LM, Thiel MA: "Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 30: 3118-3121.
95. Naruse S, Mori K, Hieda O: "Evaluation of IOP change after laser in situ keratomileusis using the pressure phosphonometry" *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 390-397.
96. Siganos D, Papastergiou G, Moedes C: "Assesment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring IOP in unoperated eyes after lasik" *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 746-751.
97. Alward WM: "A brief history of Gonioscopic" *COLOR ATLAS OF GONIOSCOPY*. Foundation of the American Academy of Ophthalmology. 2001.
98. Shih C, Graff J, Trokel S: "Clinical significance of central corneal thickness in the management of Glaucoma" *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1270-1275.
99. Ventura A, Bohnke M, Mojon D: "Central corneal thickness measurements in patients with Normal-Tension Glaucoma, Primary Open Angle Glaucoma, Pseudoexfoliative glaucoma or Ocular Hypertension" *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 792-795.
100. Kim JW, Chen PP: "Central corneal pachimetry and visual fields progression in patients with Open Angle Glaucoma" *Ophthalmology* 2004; 111: 2126-2132.
101. Hahn S, Azen S, Ying-Lai M: "Central corneal thickness in Latinos" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1508-1512.
102. Nerusine B, Wu SY, Hennis A: "Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eyes studies" *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 240-244.

103. Nomura H, Ando F, Niino N: "The relationship between age and intraocular pressure in a Japanese population: the influence of central corneal thickness" *Curr Eye Res.* 2002 ;24(2):81-5.
104. Herndon L, Choudhri S, Cox T: "Central corneal thickness in normal, glaucomatous and ocular hypertensive eyes" *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1137-1141.
105. Johnson TV, Toris CB, Fen S: "Effects of central corneal thickness on the efficacy of topical ocular hypotensive medications" *J Glaucoma* 2008; 17: 89-95.
106. VISUAL FIELDS: Examination and Interpretation. *Ophthalmology Monographs.* Edit. Thomas J. Walsh American Academy of Ophthalmology. 1990.
107. Townsed JC, Selvin GJ, Griffin JR: "Visual fields. Clinical case presentation" Edit. Butterworth-Heinemann. 1991.
108. Mensberger SL, Sample PA, Zangwill L: "Achromatic and short-wavelength automated perimetry in patients with glaucomatous large cups" *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1473-1477.
109. Moss ID, Wild JM, Whitaker DJ: "The influence of age-related cataract on blue-on-yellow perimetry" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 764-773.
110. 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.
111. Frisen L: "High-pass resolution perimetry. A Clinical review" *Doc Ophthalmol* 1993; 83: 1-25.
112. Chauhan BC, House PH, McCormick TA: "Comparison of conventional and high-pass resolution perimetry in a prospective study of patients with Glaucoma and healthy controls" *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 24-33.
113. Johnson CA: "Psychophysical measurement of glaucomatous damage" *Surv Ophthalmol.* 2001; 45: S313- S318.
114. McKendrick AM, Vingrys AJ, Badcock AR: "Visual field losses in subjects with migraine headaches" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1239-1247.
115. Weber JT: "The visual field in advanced glaucoma" *Int Ophthalmol* 1989; 13: 47.
116. Pennebaker GE, Stewart WC: "Temporal visual field in Glaucoma: a re-evaluation in the eye of automated perimetry" *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 59.
117. Aulhorn E, Harms H: "Early visual field defects in Glaucoma" Edit. Leydhecker W. *Glaucoma: Tutzing Symposium 1966, Basel 1967.*
118. Ventura L, Porcitti V: "Pattern Electroretinogram in Glaucoma" *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 196-202.
119. Chu PH, Chan H, Brown B: "Glaucoma detection is facilitated by luminance modulation of global flash multifocal ERG" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 929-937.
120. Chan HH: "Detection of glaucomatous damage using multifocal ERG" *Clin Exp Optom* 2005; 88: 410-414.
121. Nitta J, Tazawa Y, Murai K: "Relationship between the s-wave amplitude of the multifocal electroretinogram and the retinal nerve fiber layer thickness in glaucomatous eyes" *Jpn J Ophthalmol.* 2005; 49(6):481-90.
122. Palmoswky A, Ruprecht K: "Follow-up in Open Angle Glaucoma. A comparison of static perimetry and the fast stimulation multifocal-electroretinogram" *Doc Ophthalmol* 2004; 118: 55-60.

- 123.Hood D, Thienprasiddhi P, Greenstein VC: "Detection early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry" *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 ;45(2):492-8.
- 124.EGPS Group. Result of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005; 112: 366-375.
- 125.Zangwill LM: "Optic disk versus visual field progression in Ocular Hypertension Treatment Study and Early Manifest Glaucoma Trial" *American Academy of Ophthalmology. Subespecialite Day 2005. Glaucoma.* (5-7).
- 126.Abrams LS, Scott IV, Spaeth G: "Agreements among optometrists, ophthalmologists and residents in evaluating the optic disc for glaucoma" *Ophthalmology* 1994; 101: 1662-1667.
- 127.Varna R, Steinmann WC, Scott IV: "Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma" *Ophthalmology* 1992; 99: 215-221.
- 128.Jonas JB, Gusek GC, Neumann GO: "Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma" *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 531.
- 129.Jonas JB, Zäch FM, Gusek GC: "Pseudoglaucomatous physiologic large cups" *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 137.
- 130.Park KH, Tomita G, Liou SY: "Correlation between peripapillary atrophy and optic nerve damage in Normal-tension Glaucoma" *Ophthalmology* 1996; 103: 1899.
- 131.Jonas JB, Grundler A: "Optic disc morphology in age-related atrophic glaucoma" *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 744.
- 132.Honrubia FM, Calonge B, Aranda G: "Estudio de la capa de fibras nerviosas en la HTO" *Int Ophthalmol* 1989; 13: 57.
- 133.Hoyt WF, Frisén L, Newman NM: "Funduscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma" *Invest Ophthalmol* 1973; 814-828.
- 134.Roloff LW: "RETINAL NERVE FIBER LAYER PHOTOGRAPHY" Slack Incorporated. 1990.
- 135.Sommer A: "The nerve fiber layer in diagnosis of glaucoma" *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 2149.
- 136.Fredette MJ, Anderson DR, Porciatti V: "Reproducibility of PE in glaucoma patients with a range of severity of disease with the new glaucoma paradigm" *Ophthalmology* 2008; 115: 957-963.
- 137.Garcia-Feijoo J, Martinez de la Casa JM, Garcia-Sanchez J: "Técnicas de exploración de la capa de fibras nerviosas de la retina" *Studium Ophthalmologicum* 2004; 1: 29-41.
- 138.Pueyo V, Polo V, Larrosa JM: "Diagnostic ability of the HRT, OCT and GDx in Open Angle Glaucoma" *J Glaucoma* 2007; 16: 173-177.
- 139.Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN: "Association between scanning laser polarimetry measures using variable corneal polarization compensation and visual field sensitivity in glaucomatous eyes" *Arch Ophthalmol.* 2003 ;121(7):961-6.
- 140.Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS: "Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry" *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 ;45(6):1823-9.
- 141.Reus NJ, Lemij HG: "The Relationship between standard automated perimetry and GDxVCC measurements" *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 ;45(3):840-5.

142. Galvao Filho RP, Vessani RM, Susanna Jr R: "Comparison of retinal nerve fiber thickness and visual field loss between different glaucoma groups" *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1004-1007.
143. Lopez-Peña MJ, Ferreras A, Polo V: "Relationship between standard automated perimetry and HRT, OCT and GDx in normal, ocular hypertensive and glaucomatous subjects" *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007 Apr;82(4):197-208.
144. DeLeón Ortega JE, Sakata LM, Kakati B: "Effects of glaucomatous damage on repeatability of scanning laser ophthalmoscope, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography" *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(3):1156-63.
145. Iester M, Garway-Heath D: "Análisis de la cabeza del nervio óptico y de la Capa de fibras nerviosas de la retina" *European Glaucoma Society. Edit Dogma. Italia* 2005.
146. Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB: "Diagnostic ability of the HRT-3 for Glaucoma" *Am J Ophthalmol.* 2008;145(2):354-359.
147. Ferreras A, Pablo LE, Larrosa JM: "Discriminating between normal and glaucoma-damaged eyes with HRT-3" *Ophthalmology.* 2008;115(5):775-781.
148. Moreno-Montañes J, Antón A, Garcia N: "Glaucoma Probability Score versus Moorfield classification in normal, ocular hypertensive and glaucomatous eyes" *Am J Ophthalmol.* 2008;145(2):360-368.
149. Bosworth Ch F, Sample PA, Williams JM: "Spatial relationship of motion automated perimetry and optic disc topography in patients with glaucomatous optic neuropathy" *J Glaucoma* 1999;8(5):281-9.
150. Yamagishi M, Antón A, Sample PA: "Mapping Structural damage of the optic disk to visual field defect in glaucoma" *Am J Ophthalmol.* 1997;123(5):667-76.
151. Antón A, Yamagishi N, Zangwill L: "Mapping Structural to functional damage in glaucoma with standard automated perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscope" *Am J Ophthalmol* 1998;125(4):436-46.
152. Emdadi A, Zangwill L, Sample PA: "Patterns of optic disk damage in patients with early focal visual field loss" *Am J Ophthalmol* 1998;126(6):763-71.
153. Broadway DC, Drance SM, Parfitt CM: "The ability of scanning laser ophthalmoscopy to identify various glaucomatous optic disk appearances" *Am J Ophthalmol.* 1998;125(5):593-604.
154. Nicolela MT, McCormick TA, Drance SM: "Visual field and optic disc progression in patients with different types of optic disc damage: a longitudinal prospective study" *Ophthalmology* 2003;110(11):2178-84.
155. Bozkurt B, Yilmaz PT, Irkec M: "Relationship between Humphrey 30-2 SITA Standard Test, Matrix 30-2 threshold test, and HRT in ocular hypertensive and glaucoma patients" *J Glaucoma.* 2008;17(3):203-10.
156. Racette L, Medeiros FA, Bowd C: "The impact of the perimetric measurement scale, sample composition, and statistical method on the structure-function relationship in glaucoma" *J Glaucoma.* 2007;16(8):676-84.
157. Borque E, Ferreras A, Polo V: "Capacidad diagnóstica del GDx VCC en pacientes con glaucoma" *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 357-364.

-
158. Huang D, Swanson EA, Lin CP: "Optical Coherence Tomography" *Science* 1991; 254: 1178-1181.
159. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA: "Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with Optical Coherence Tomography" *Arch Ophthalmol.* 1994 ;112: 1584-1589.
- 160., Hee MR, Izatt JA, Swanson EA: "Optical Coherence Tomography of the human retina" *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 325-332.
161. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS: "Optical Coherence Tomography of Ocular Disease".
162. Blumenthal EZ, Weinreb RN: "Assesment of the retinal nerve fiber layer in clinical trials of glaucoma neuroprotection" *Surv Ophthalmol* 2001; 45: S305-S312,
163. Michael IP, Liao OC, Duker JS: *Optical Coherence Tomography.* In: Tassman and Jaeger Duane's Clinical Ophthalmology CD edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004; Clinical volume 3: Chapter 107.
164. Jaffe GJ, Caprioli J: "Optical Coherence Tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma" *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 156-169.
165. Borne RR, Medeiros FA, Bowd C: "Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of Optical Coherence Tomography instruments" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1280-1285.
166. Srinivasan VJ, Wojtkowsky M, Witkin AJ: "High-definition and 3-dimensional imaging of macular pathologies with high-speed ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography" *Ophthalmology* 2006; 113: 2054e1-14.
167. Wojtkowsky M, Leitgeb R, Kowalczyk A: "In vivo human retinal imaging by Fourier domain Optical Coherence Tomography" *J Biomed Opt* 2002; 7: 457-463.
168. Wojtkowsky M, Srinivasan VJ, Fujimoto JG: "Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography" *Ophthalmology* 2005; 112: 1734-1746.
169. Sehi M, Guaqueta DC, Feuer WJ: "A comparison of structural measurements using 2 Stratus Optical Coherence Tomography instruments" *J Glaucoma.* 2007; 16: 287-292.
170. Mumcuoglu T, Wollstein G, Wojtkowsky M: "Improved visualization of glaucomatous retinal damage using high-speed ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography" *Ophthalmology* 2008; 115: 782-789.
171. Drexler W, Morgner U, Kärtner FX: "In vivo ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography" *Opt Lett* 1999; 24: 1221-1223.
172. Drexler W, Sattmann H, Hermann B: "Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography" *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 695-706.
173. Podoleanu AG, Dobre GM, Cucu RG: "Combined multiplanar Optical Coherence Tomography and Confocal Scanning Ophthalmoscopy" *J Biomed Opt* 2004; 9: 86-93.
174. Radhkrishnan S, Rollins AM, Roth JE: "Real-time Optical Coherence Tomography of the anterior segment at 1310nm" *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1179-1185.
175. Muscat S, McKay N, Parks S: " Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by Optical Coherence Tomography" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1791-1795.

176. Abengoechea S. Tomografía de coherencia óptica. *Oftalmología práctica* 2001; 14: 28-42.
177. Savini G, Zanini M, Barboni P: "Influence of pupil size and cataract on retinal nerve fiber layer thickness measurements by Stratus OCT" *J Glaucoma*. 2006; 15: 336-340.
178. Yamada N, Tomita G, Yamamoto T: "Changes in the nerve fiber layer following a reduction of intraocular pressure after trabeculectomy" *J Glaucoma*. 2000; 9: 371-375.
179. Chang PT, Sekhon N, Budenz DL: "Effect of lowering IOP on Optical Coherence Tomography Measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness" *Ophthalmology* 2007; 114: 2252-2258.
180. Savini G, Zanini M, Carelli V: "Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study" *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 489-492.
181. Savini G, Barboni P, Carbonelli M: "The effect of scan diameter on retinal nerve fiber layer thickness measurements using stratus optic coherence tomography" *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 901-905.
182. Hsu SY, Tsai RK: "Analysis of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurements in healthy Taiwanese individual using optical coherence tomography (Stratus OCT)" *J Glaucoma*. 2008; 17: 30-35.
183. Salchow DJ, Oleynikov YS, Chiang MF: "Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography" *Ophthalmology* 2006; 113: 786-791.
184. Hess DB, Asrani SG, Bhide MG: "Macular and retinal nerve fiber layer analysis of normal and glaucomatous eyes in children using optical coherence tomography" *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 509-517.
185. Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A: "Modelling the normal retinal nerve fiber layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography" *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1607-1614.
186. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC: "Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness" *Ophthalmology* 2007; 114: 921.
187. Budenz DL, Anderson DR, Varma R: "Determinants of normal of retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT" *Ophthalmology* 2007; 114: 1046-1052.
188. Budenz DL, Chang RT, Huang X: "Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2440-2443.
189. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ: "Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with Stratus OCT in glaucomatous eyes" *Ophthalmology* 2008; 115: 661-666.
190. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E: "Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using OCT" *Ophthalmology* 1996; 103: 1889-1898.
191. Wu Z, Vazeen M, Varma R: "Factor associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by OCT" *Ophthalmology* 2007; 114: 1505-1512.

192. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM: "Reproducibilidad del estudio de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas mediante OCT" *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006; 81: 205-212.
193. Leung CK, Chan WM, Yung WH: "Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of Glaucoma" *Ophthalmology* 2005; 112: 391-400.
194. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J: "Comparison of three Optical Coherence Tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage" *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 39-43.
195. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C: "Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular thickness measurements for glaucoma detection using OCT" *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 44-55.
196. Tan O, Li G, Tzu-Hui A: "Mapping of macular substructures with OCT for glaucoma diagnosis" *Ophthalmology* 2008; 115: 949-956.
197. Manassakorn A, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J: "Comparison of retinal nerve fiber layer thickness and optic disk algorithms with OCT to detect glaucoma" *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 105-115.
198. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum D: "Identifying early glaucoma with Optical Coherence Tomography" *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 228-235.
199. Nouri-Mahdavi K, Nikkhou K, Hoffman D: "Detection of early glaucoma with Optical Coherence Tomography (Stratus OCT)" *J Glaucoma* 2008; 17: 183-188.
200. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC: "Diagnostic capability of Optical Coherence Tomography (Stratus OCT 3) in early glaucoma" *Ophthalmology* 2007; 114: 2238-2243.
201. Antón A, Moreno-Montañes J, Blazquez F: "Usefulness of Optical Coherence Tomography parameters of the optic disc and retinal nerve fiber layer to differentiate glaucomatous, ocular hypertensive and normal eyes" *J Glaucoma* 2007; 16: 1-8.
202. Gyatsho J, Kaushik S, Gupta A: "Retinal nerve fiber layer thickness in normal, ocular hypertensive and glaucomatous indian eyes: an Optical Coherence Tomography Study" *J Glaucoma*. 2008;17(2):122-7.
203. Sihota R, Sony P, Gupta V: "Diagnostic capability of Optical Coherence Tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2006-2010.
204. Mok KH, Wing-Hong V, Fai So K: "Retinal nerve fiber loss pattern in High-Tension glaucoma by Optical Coherence Tomography" *J Glaucoma*. 2003; 12: 255-259.
205. Mok KH, Wing-Hong V, Fai So K: "Retinal nerve fiber loss in High and Normal-Tension glaucoma by Optical Coherence Tomography" *Optom Vis Sci* 2004; 81: 369-372.
206. Boland MV, Zhang L, Broman AT: " Comparison of optic nerve head topography and visual field in eyes with open-angle and angle-closure glaucoma" *Ophthalmology* 2008; 115: 239-245.
207. Budenz DL, Michael A, Chang RT: "Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma" *Ophthalmology* 2005; 112: 3-9.
208. Kim TW, Park Uch, Myung D: "Ability of Stratus OCT to identify localized retinal nerve fiber layer defects in patients with normal standard automated perimetry results" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1635-1641.

-
- 209.Zangwill LM, Williams J, Berry C: "A comparison of Optical Coherence Tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma" *Ophthalmology* 2000; 107: 1309-1315.
- 210.El Betagi T, Bowd C, Boden C: "Retinal nerve fiber layer thickness measured with Optical Coherence Tomography is related to visual function in glaucomatous eyes" *Ophthalmology* 2003; 110: 2185-2191.
- 211.Hood DC, Harizman N, Kanadani F: "Retinal nerve fiber thickness measured with Optical Coherence Tomography accurately detects confirmed glaucomatous damage" *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 905-907.
- 212.Pieroth L, Schuman J, Hertzmark E: "Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using Optical Coherence Tomography" *Ophthalmology* 1999; 106: 570-579.
- 213.Badlani V, Shahidi M, Shakoor A: "Nerve fiber layer thickness in glaucoma patients with asymmetric hemifield visual field loss" *J Glaucoma*. 2006; 15: 275-280.
- 214.Sanchez-Galeana C, Bowd C, Zangwill L: " Short-wavelength automated perimetry results are correlated with Optical Coherence Tomography Retinal nerve fiber thickness measurements in glaucomatous eyes" *Ophthalmology* 2004; 111: 1866-1872.
- 215.Kim TW, Zangwill L, Bowd C: "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: 1053-1057.
- 216.Mastropasqua L, Brusini P, Carpineto P: "Humphrey matrix frequency doubling technology perimetry and Optical Coherence Tomography measurement of the Retinal nerve fiber layer thickness in both normal and ocular hypertensive subjects" *J Glaucoma*. 2006; 15: 328-335.
- 217.Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S: "Relationship between visual field sensitivity and Retinal nerve fiber layer thickness as measured by Optical Coherence Tomography" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 258-263.
- 218.Williams Z, Schuman J, Gamell L: "Optical Coherence Tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect" *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 538-546.
- 219.Wollstein G, Schuman J, Price L: "Optical Coherence Tomography (OCT) macular and peripapillary Retinal nerve fiber layer measurement and automated visual field" *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 218-225.
- 220.Harwerth R, Vilupuru A, Rangaswamy N: " The Relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 763-773.
- 221.Hitchings RA: "Low-tension glaucoma is treatment worthwhile? *Eye* 1988; 2: 636-640.
- 222.Rahman R, Casson RJ, Gouveia SM: "Optic disc morphology on presentation of chronic glaucoma" *Eye* . 2002 ;16(5):665-7.
- 223.Deokule SP, Doshi A, Vizzeri G: " Relationship of the 24-hour pattern of intraocular pressure with optic disc appearance in primary-open angle glaucoma" *Ophthalmology*. 2009;116(5):833-9.
- 224.Parrish RK , Feuer WJ, Schiffman JC: "Five-year follow up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study" *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):717-724.
- 225.Tanito M, Itai N, Dong J: "Correlation between intraocular pressure level and optic disc changes in high-tension glaucoma suspects" *Ophthalmology*. 2003;110(5):915-21.

226. Jonas JB, Gründler AE, Gonzales-Cortés J.: "Pressure-dependent neuroretinal rim loss in normal-pressure glaucoma" *Am J Ophthalmol*. 1998;125(2):137-44.
227. Jonas JB, Budde WM.: "Optic nerve head appearance in juvenile-onset chronic high-pressure glaucoma and normal-pressure glaucoma" *Ophthalmology*. 2000;107(4):704-11.
228. Jonas JB, Gründler AE: "Correlation between mean visual field loss and morphometric optic disk variables in the open-angle glaucomas" *Am J Ophthalmol*. 1997;124(4):488-97.
229. Tuulonen A, Airaksinen PJ: "Optic disc size in exfoliative, primary open angle, and low-tension glaucoma" *Arch Ophthalmol*. 1992;110(2):211-3.
230. Eid TE, Spaeth GL, Moster MR: "Quantitative differences between optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma" *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6):805-13.
231. Lester M, Mikelberg F: "Optic nerve head morphologic characteristics in high-tension and normal-tension glaucoma" *Arch Ophthalmol*. 1999;117(8):1010-3.
232. Bayer A, Harasymowycz P, Henderer JD: "Validity of a new disk grading scale for estimating glaucomatous damage correlation with visual field damage" *Am J Ophthalmol*. 2002;133(6):758-63.
233. Vogel R, Crick RP, Newson RB: "Association between intraocular pressure and loss of visual field in chronic simple glaucoma" *Br J Ophthalmol*. 1990;74(1):3-6.
234. Gazzard G, Foster PJ, Devereux JG: "Intraocular pressure and visual field loss in primary angle closure and primary open-angle glaucoma" *Br J Ophthalmol*. 2003;87(6):720-5.
235. Teus MA, Castejón MA, Calvo MA: "Intraocular pressure as a risk factor for visual field loss in pseudoexfoliative and in primary open-angle glaucoma" *Ophthalmology* 1998; 105: 2225-2229.
236. See JL, Nicolela MT, Chauhan BC: "Rates of neuroretinal rim and peripapillary atrophy area change: a comparative study of glaucoma patients and normal controls" *Ophthalmology*. 2009;116(5):840-7.
237. Jonas JB: "Optic disk appearance in pseudoexfoliative glaucoma" *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 174-180.
238. Jonas JB, Budde WM: "Optic cup deepening spatially correlated with optic nerve damage in focal-normal pressure glaucoma" *J Glaucoma*. 1999;8(4):227-31.
239. Martinez-Bello C, Chauhan BC, Nicolela MT: "Intraocular pressure and progression of glaucomatous visual field loss" *Am J Ophthalmol*. 2000; 129: 302-308.
240. Zeiter JH, Shin DH, Juzych MS: "Visual field defects in patients with normal-tension glaucoma and patients with high-tension glaucoma" *Am J Ophthalmol*. 1992;15;114(6):758-63.
241. Naithani P, Sihota R, Sony P: "Evaluation of Optical Coherence Tomography and Heidelberg Retina Tomography parameters in detecting early and moderate glaucoma" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3138-3145.
242. Caprioli J, Nouri-Mahdavi K, Law SK: "Optic disk imaging in perimetrically normal eyes of glaucoma patients with unilateral field loss" *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:202-11.
243. Schuman JS, Wollstein G, Farra T: "Comparison of optic nerve head measurements obtained by Optical Coherence Tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy" *Am J Ophthalmol*. 2003 135(4):504-12.

244. Yu S, Tanabe T, Hangai M: "Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation and Optical Coherence Tomography in tilted disc" *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):475-82.
245. Badalà F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA: "Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma" *Am J Ophthalmol*. 2007;144(5):724-32.
246. González-García AO, Vizzeri G, Bowd C: "Reproducibility of RTVue Retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus Optical Coherence Tomography measurements" *Am J Ophthalmol*. 2009;147(6):1067-74.
247. Shah NN, Bowd C, Medeiros FA: "Combination structural and functional testing for detection of glaucoma" *Ophthalmology*. 2006;113(9):1593-602.
248. Polo V, Larrosa JM, Pablo LE: "Correlation of functional and structural measurements in eyes suspected of having glaucoma" *J Glaucoma*. 1999;8(3):172-6.
249. Hood DC, Anderson SC, Wall M: "Structural versus function in glaucoma: an application of linear model" *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3662-8.
250. Greenfield DS, Weinreb RN: "Role of optic nerve imaging in glaucoma clinical practice and clinical trials" *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):598-603.
251. Schweitzer KD, Ehmann D, Garcia R: "Nerve fiber layer changes in highly myopic eyes by Optical Coherence Tomography" *Can J Ophthalmol*. 2009; 44(3): 13-16.
252. Vernon SA, Rotchford AP, Negi A: " Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in highly myopic caucasians as measured by Stratus Optical Coherence Tomography" *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(8): 1076-1080.
253. Leung CK, Mohamed S, Leung KS: "Retinal Nerve fiber layer measurements in myopia: an Optical Coherence Tomography Study" *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(12):5171-6.
254. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM: "The Relationship between intraocular pressure and progressive Retinal Nerve fiber layer loss in glaucoma" *Ophthalmology*. 2009;116(6):1125-33.
255. Bertuzzi F, Hoffman DC, De Fonseca AM: "Concordance of Retinal Nerve fiber layer defects between fellow eyes of glaucoma patients measured by Optical Coherence Tomography" *Am J Ophthalmol* 2009 ;148(1):148-54.
256. Hewitt AW, Poulsen JP, Alward WL: "Heritable features of the optic disc: a novel twin method for determining genetic significance" *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2469-75.
257. He M, Liu B, Huang W: "Heritability of optic disc and cup measured by Heidelberg Retina Tomography in Chinese: The Guangzhou twin eye study" *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1350-5.
258. Van Koolwijk L, Despriet D, Van Duijn DM: "Genetic contributions to glaucoma: heritability of intraocular pressure, Retinal Nerve fiber layer thickness, and optic disc morphology" *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 3669-3676.
259. Chang TC, Congdon NG, Wojciechowski R: "Determinants and heritability of intraocular pressure and cup-to-disc ratio in a defined older population" *Ophthalmology*. 2005;112(7):1186-91.
260. European Glaucoma Society: "Terminología y Pautas para el Glaucoma" Edit. Dogma. 1998. Edición en español.
261. Geijssen HC, Greve EL: "Focal ischaemic normal pressure glaucoma versus high pressure glaucoma" *Doc Ophthalmol*. 1990 Oct;75 (3-4):291-301.

262. Arnarsson A, Damji KF, Sasaki H: "PEX in the Reykjavic Eye Study: 5-year incidence and changes in related ophthalmological variables" *No alergias medicamentosas conocidas. J Ophthalmol* 2009; 148: 291-297.
263. Astrom S, Stenlund H, Lindén C: "Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in Northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up" *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 832-837.
264. Thonginnetra O, Greenstein V, Chu D: "Normal versus High Tension Glaucoma. A comparison of functional and structural defects" *J Glaucoma* 2010; 19: 151-157.
265. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L: "Natural history of Open-angle glaucoma" *Ophthalmology* 2009; 116: 2271-2276.
266. Ahrlich K, De Moraes CG, Teng C: "Visual field progression differences between Normal-Tension and Exfoliative High-Tension Glaucoma" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 1458-1463.
267. Pushka N, Hansen FK, Aasved H: "Biometric correlations of corneal thickness" *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53: 652-659.
268. Doughty MJ: "Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and Meta-analysis approach" *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 367-408.
269. Hodapp E, Parrish RK, Andersson DR: *Clinical decisions in glaucoma*. St. Louis. CV Mosby Company. 1993.
270. Bechmann M, Thiel MJ, Roesen B: "Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of glaucoma" *Br J Ophthalmol* 2000; 84(11): 1233-1237.
271. Pushka N, Vasara K, Harju M: "Corneal thickness and corneal endothelium in normotensive subject with unilateral exfoliation syndrome" *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 659-663.
272. Topouzis F, Anastasopoulos E: "Incidence of Pseudoexfoliation Syndrome" *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 181-182.
273. Topouzis F, Harris A, Wilson R: "Increased likelihood of glaucoma at the same screening IOP in subjects with Pseudoexfoliation: The Thessaloniki Eye Study" *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 606-613.
274. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S: "Ophthalmoscopic evaluation of the optic head" *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 293-320.
275. Guzmán Blazquez J: "Estudios en el campo del glaucoma mediante la utilización de la Tomografía de Coherencia Óptica" Tesis Doctoral. Director: Miguel Ángel Teus. Universidad de Alcalá de Henares. Departamento de Cirugía.
276. Armaly MF: "Reversibility of glaucomatous defects of the visual field" *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1979; 19:117.
277. Katz LJ, Spaeth GL, Cantor LB: "Reversible optic disc cupping and visual field improvement in adults with glaucoma" *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 485-492.
278. Salim S, Paranhos A, Lima M, Shields MB: "Influence of surgical reduction of intraocular pressure on regions of the visual field with different levels of sensitivity" *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 496-500.

-
279. Flammer J, Drance SM, Augustiny L: "Quantification of glaucomatous visual field defects with automated perimetry" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 176-181.
280. Hood DC, Kardon RH: "A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage" *Progress in Retinal and Eye Research* 2007; 26: 688-710.
281. Quigley HA, Addicks EM, Green WR: "Optic nerve damage en human glaucoma" *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 135-146.
282. Sommer A, Katz J, Quigley HA: "Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss" *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 77-83.
283. Garway-Heath DF, Friedman DS: "How shoulds results from clinical test be integrated into the diagnostic process?" *Ophthalmology* 2006; 113: 1479-1480.
284. Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF: "Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in Glaucoma" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3018-3025.
285. Lee P-J, Jui-Ling Liu C, Wojcieszowsky R: "Structure-Function correlation using scanning laser polarimetry in primary angle-closure glaucoma and primary open-angle glaucoma" *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 817-825.
286. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA: "Structure-Function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2889-2895.
287. Kai-Shun Leung C, Kam-Long Chong K, Wai-Man Chan: "Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC,II: Structure-Function regression analysis in Glaucoma" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3702-3711.
288. Uchida H, Brigatti L, Capriolo J: "Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2393-2401.
289. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P: "Correlation between the visual field index and HRT parameters" *J Glaucoma* 1997; 6: 78-82.